



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA
SERUM S100-B VE VILIP-1 DÜZEYLERİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nagihan AYZAZ NAYCI

ANKARA, 2023



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA
SERUM S100-B VE VILIP-1 DÜZEYLERİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nagihan AYZAZ NAYCI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hasan KAYA

Yardımcı Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aybeniz CİVAN KAHVE

ANKARA, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığımdan bu yana bilgisi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, eğitimimin her aşamasında yol gösterici olan değerli hocam Prof. Dr. Erol Göka'ya, psikiyatriyi bana başka bir açıdan sevdiren, deneyimlerinden her zaman yararlandığım kıymetli hocam Prof. Dr. İhsan Tuncer Okay'a, asistanlığım süresince kendisinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Rabia Nazik Ekinci'ye, AMATEM rotasyonum boyunca bilgi ve tecrübesi ile beni donatan Doç. Dr. Şafak Şahiner'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, bilgisi, sabrı ve şefkati ile her zaman yanımda olan, kendisinden çok şey öğrendiğim abim, hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Hasan Kaya'ya, çalışkanlığını her zaman örnek aldığım ve alacağım, bilgisini, zamanını, desteğini ve abla şefkatini benden esirgemeyen sevgili tez danışmanım Doç. Dr. Aybeniz Civan Kahve'ye,

Tanıştığımız ilk günden beri sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim, birlikte gülüp ağladığım, bende yeri çok ayrı olan eş kıdemim Dr. Yağmur Darben Azarsız'a, asistanlığım süresince desteklerini hissettiğim, birlikte güzel nice anılar biriktirdiğim ve biriktireceğim akran süpervizyonu ekibim, dostlarım Dr. Eda Yaşasın, Dr. Ayşe Gülden Gürses Kaya ve Dr. Işık Batuhan Çakmak'a, ilgi ve sevgileri ile yanımda olan, beni destekleyen sevgili arkadaşlarım Dr. Merve Eltemiz Yıldırım, Dr. Turceun İleri Akdoğan'a ve aynı zamanda fahri tez danışmanım Dr. Ezgi Cellat'a,

Asistanlığım süresince bilgileri ile yolumu aydınlatan tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve deneyimlerinden faydalandığım uzmanlarıma, çalışma ortamımı güzelleştiren, zor zamanları çekilir kılan asistan hekim arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşirelerine, psikologlarına, sekreterlerine ve personellerine,

Üniversite yıllarından beri birlikte olduğum, benim için arkadaştan öte olan Dr. Meltem Günaydın ve Dr. Gülçin Karaçoban'a,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatımın her safhasında beni destekleyen annem Beratiye Ayaz, babam Cengiz Ayaz ve kardeşim Gizem Ayaz'a, lise sıralarından şimdiye her anımda yanımda olan, sevgisini, sabrını ve desteğini her zaman yanı başımda hissettiğim, yol arkadaşım Dr. Sefa Kaya Naycı'ya

En içten duygularımla teşekkür ederim.

Dr. Nagihan Ayaz Naycı
Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK	4
2.1.1 Tanımı	4
2.1.2 Majör Depresif Bozukluk Tarihçesi	4
2.1.3 Majör Depresif Bozukluk Epidemiyolojisi	6
2.1.4 Majör Depresif Bozukluk Tanı ve Sınıflandırılması	7
2.1.5 Majör Depresif Bozukluk Etiyolojisi	9
2.1.5.1 Genetik Nedenler	9
2.1.5.2 Psikososyal Nedenler	11
2.1.5.3 Biyolojik Nedenler	13
2.1.5.3.3 Majör Depresif Bozukluk ve Biyojenik Aminler	14
2.1.6 Majör Depresif Bozukluk Klinik Özellikleri ve Prognozu	18
2.1.7 Majör Depresif Bozukluk Tedavisi	18
2.2 MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK VE NÖROİNFLAMASYON	20
2.3 MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA NÖROİNFLAMASYON İLE İLİŞKİLİ BİYOBELİRTEÇLER	22
2.4 S100 PROTEİN AİLESİ VE S100B	24
2.5 VİSİNİN BENZERİ PROTEİNLER (VSNL) VE VILIP-1	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. ARAŞTIRMANIN DESENİ	30
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ.....	30
3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	31
3.2.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	32

3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA VE LABORATUVAR ARAÇLARI	33
3.3.1 Sosyodemografik Veri Formu	33
3.3.2 DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-V)	33
3.3.3 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)	33
3.3.4 Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ)	34
3.4 BİYOKİMYASAL ANALİZ	34
3.5 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ	35
3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	47
5.1 SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	47
5.2 KLİNİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	49
5.3 S100B DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	51
5.4 VILIP-1 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	55
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKLAR.....	63
8. EKLER	77
EK 1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	77
EK 2. HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ.....	79
EK 3. KLİNİK GLOBAL İZLEM ÖLÇEĞİ.....	81
EK 4. ETİK KURUL ONAY FORMU	82
EK 5. TEZ KONUSU ONAY FORMU	86
EK 6. HASTA GRUBU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU ..	88
EK 7. KONTROL GRUBU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU.....	90
EK 8. ÖZGEÇMİŞ	92

KISALTMALAR

5-HT	: Serotonin
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği (American Psychiatric Association)
BDNF	: Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CRH	: Kortikotropin Salgılatan Hormon
DA	: Dopamin
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EKT	: Elektro Konvulzif Tedavi
GFAP	: Glial Fibril Asidik Protein
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Değerlendirme lği
HPA	: Hipotalamus Pitüiter Adrenal
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (International Classification of Disease)
IFN-γ	: Interferon-γ
IRS	: İnflamatuar Yanıt Sistemi
KGİÖ	: Klinik Global İzlem lği
MBP	: Miyelin Temel Protein
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MR	: Manyetik Rezonans
NCS	: Nöronal Kalsiyum Sensörü Proteinleri
NE	: Norepinefrin
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
S100B	: S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein B
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-α
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
VILIP	: Visinin Benzeri Protein
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Majör Depresif Bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	38
Tablo 4.2.	Majör Depresif Bozukluk tanılı hastaların hastalıklarıyla ilişkili özellikler	39
Tablo 4.3.	Majör Depresif Bozukluk tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası S100B ve VILIP-1 düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması	41
Tablo 4.4.	İlk epizod hastalar ile yineleyici epizodları olan hastaların HDDÖ, S100B ve VILIP-1 düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.5.	İntihar girişim öyküsü bulunan ve bulunmayan hastaların HDDÖ, S100B ve VILIP-1 düzeylerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.6.	Sigara kullanımı olan ve olmayan hastaların HDDÖ, S100B ve VILIP-1 düzeylerinin karşılaştırılması	45
Tablo 4.7.	Depresif bozukluk tanılı hastalarda S100B, VILIP-1 düzeyleri ile sosyodemografik değişkenler ve klinik özellikler arasında yapılan korelasyon analizleri	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	Majör Depresif Bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerde S100B ve VILIP-1 düzeylerinin dağılımı	40
Şekil 4.2.	Majör Depresif Bozukluk tanılı hastaların S100B düzeylerinin tedavi sonrası sekizinci haftada tedavi öncesine göre değişimi	41
Şekil 4.3.	Majör Depresif Bozukluk tanılı hastaların VILIP-1 düzeylerinin tedavi sonrası sekizinci haftada tedavi öncesine göre değişimi	42



ÖZET

Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum S100-B ve VILIP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada Majör Depresif Bozukluk (MDB) patofizyolojisinde nöroinflamasyonun nöronal hücreler ve glial hücrelerde nasıl bir rol oynadığının iki farklı nöroinflamatuvar belirteç üzerinden değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında MDB tanısı konulan hastalarda tanı anında S100-B ve VILIP-1 düzeylerinin sağlıklı kişilerden farklı olup olmadığı, sekiz haftalık antidepresan tedavi sonrası serum S100-B ve VILIP-1 düzeylerinin yeniden değerlendirilmesi, bu değerler ile hastaların klinik özellikleri ve semptomlarının şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve DSM-5 tanı kriterlerine göre MDB tanısı konan 65 hasta ve bu hastalar ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 66 sağlıklı kontrol dahil edildi. Antidepresan tedavi başlanan 65 hasta takibe alındı ve tedavinin sekizinci haftasında takiplere devam eden 45 hasta tekrar değerlendirildi. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu verildi. Hasta grubunda tanı anında ve sekiz haftalık antidepresan tedavi sonrası, sağlıklı kontrol grubunda görüşme sonrası serum S100B ve VILIP-1 kan düzeyleri ölçüldü. Hasta grubuna tanı anında ve kontrolde Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGIÖ) uygulandı.

Bulgular: Tedavi öncesi ve tedavinin sekizinci haftasında S100B düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, hasta grubunda tedavi öncesinde S100B seviyesinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu, sekiz haftalık tedavi sonrası serum seviyesinin azaldığı, ancak bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. Tedavi öncesi ve tedavinin sekizinci haftasında MDB tanılı hastaların serum VILIP-1 düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Hastaların klinik özellikleri karşılaştırıldığında serum S100B ve VILIP-1 düzeyleri ile depresif epizod sayısı ve intihar girişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi.

Sigara kullanımı olmayan hastalarda tedavi öncesi serum VILIP-1 seviyelerinin sigara kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. Tedavi öncesi ve tedavinin sekizinci haftasında S100B ile VILIP-1 düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Aynı ilişki sağlıklı kontrollerde incelendiğinde S100B ile VILIP-1 düzeyleri arasında yine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif bir korelasyon olduğu bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda MDB patofizyolojisinde nöroinflamasyonun hem nöronlarda hem de glial hücrelerdeki etkileri ile ilgili önceki araştırmalar incelenerek kalsiyum homeostazı ile ilişkili farklı protein ailelerinden S100B ve VILIP-1 düzeyleri birlikte değerlendirildi. Çalışma kapsamında MDB tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller hem tedavi öncesi hem de antidepresan tedavinin sekizinci haftasında S100B ve VILIP-1 düzeyleri açısından karşılaştırılmış, tedavi öncesi ve tedavinin sekizinci haftasında S100B düzeyleri ile VILIP-1 düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Hastalıkların patofizyolojilerinde ve tedavi hedeflerinin belirlenmesinde ortak moleküler yolların aydınlatılması önem teşkil etmektedir. Çalışmamız verilerine göre S100B ve VILIP-1 hastalık patofizyolojisinde birlikte rol oynuyor gibi görünmektedir. S100B ve VILIP-1'in pozitif ilişkili olması, gelecekteki MDB çalışmalarında yeni tanı fırsatları, tedavi yanıtı öngörücüleri ve ilaç geliştirme hedefleri için yol gösterici olabileceği düşünülmüştür. MDB'deki nöroinflamasyonun mekanizmasının anlaşılabilmesi ve buna bağlı geliştirilecek tedavi hedeflerinin belirlenebilmesi için daha geniş örneklemli ve daha uzun izlemli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Majör depresif bozukluk, S100-B, VILIP-1, nöroinflamasyon, biyobelirteç

ABSTRACT

Evaluation of Serum S100-B and VILIP-1 Levels in Patients with Major Depressive Disorder

Objective: In this study, it was aimed to evaluate the role of neuroinflammation in neuronal cells and glial cells in the pathophysiology of Major Depressive Disorder (MDD) through two different neuroinflammatory markers. It was investigated whether S100-B and VILIP-1 levels were different from healthy individuals in patients diagnosed with MDD, and then serum S100-B and VILIP-1 levels were re-evaluated at the eighth week of antidepressant treatment. Within the scope of the study, it was also aimed to determine whether there is a relationship between the clinical features and severity of symptoms of the patients and S100B and VILIP-1 levels.

Material and Methods: 65 patients who applied to Ankara City Hospital Psychiatry outpatient clinic and were diagnosed with MDD according to DSM-5 diagnostic criterias, and 66 age/sex matched healthy controls were included in the study. 65 patients who started antidepressant treatment were followed up, and 45 patients who continued to follow-up in the eighth week of treatment were re-evaluated. A sociodemographic data form was given to all participants. S100B and VILIP-1 levels were measured at the time of diagnosis and after eight weeks of antidepressant treatment in the patient group, and HAMD and CGI were administered. After the clinical interview in the healthy control group, serum S100B and VILIP-1 blood levels were measured.

Results: When S100B levels were compared with healthy controls before treatment and at the eighth week of treatment, it was found that pre-treatment S100B level was higher than healthy controls, and serum level decreased after eight weeks of treatment, but these differences were not statistically significant. When serum VILIP-1 levels of patients with MDD before treatment and at the eighth week of treatment were compared with healthy controls, no statistically significant difference was found between the groups. When the clinical features of the patients were compared, it was determined that there was no statistically significant relationship

between serum S100B and VILIP-1 levels, the number of depressive episodes and suicide attempts. Serum VILIP-1 levels in patients before treatment were found to be statistically significantly higher in non-smokers compared to smokers. A statistically significant positive correlation was found between S100B levels and VILIP-1 levels before treatment and at the eighth week of treatment. When the same relationship was examined in healthy controls, a statistically significant positive correlation was found between S100B and VILIP-1 levels.

Conclusion: In our study, previous studies on the effects of neuroinflammation in both neurons and glial cells in the pathophysiology of MDD were examined and the levels of S100B and VILIP-1 from different protein families associated with calcium homeostasis were evaluated together. Within the scope of the study, patients with MDD and healthy controls were compared in terms of S100B and VILIP-1 levels both before treatment and at the eighth week of antidepressant treatment, and a statistically significant positive correlation was found between S100B levels and VILIP-1 levels before treatment and at the eighth week of treatment. It is important to elucidate common molecular pathways in the pathophysiology of diseases and in determining treatment targets. According to the data of our study, S100B and VILIP-1 seem to play a role together in the pathophysiology of the disease. It was thought that the positive correlations could be a guide for new diagnostic opportunities, predictors of treatment response and drug development targets in future MDD studies. In order to understand the mechanism of neuroinflammation in MDD and to determine the treatment targets to be developed accordingly, studies with larger samples and longer follow-up are needed.

Keywords: Major depressive disorder, S100-B, VILIP-1, neuroinflammation, biomarkers

1. GİRİŞ

Majör Depresif Bozukluk (MDB), yinelemelerle giden, yüksek yeti yitimine neden olan ve yaygın görülen bir hastalıktır. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin yayınladığı Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5)'na göre MDB, en az 2 hafta süren ve çökkün duygudurum ile ilgi ve zevkte belirgin azalma, düşünce ve konuşmada yavaşlama, mutsuzluk, isteksizlik, karamsarlık ve halsizlik, enerji azlığı gibi vejetatif semptomlar içeren ve işlevsellikte belirgin azalmaya yol açan psikiyatrik bir hastalıktır (1). MDB, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2008 yılında dünya çapında hastalık yükünün üçüncü nedeni olarak sıralanmış ve hastalığın 2030 yılına kadar hastalık yükü sıralamasında ilk sırada yer alacağı öngörülmüştür (2).

MDB'nin 12 aylık yaygınlığı ülkeler arasında önemli ölçüde değişiklik göstermekle birlikte genel olarak yaklaşık %6 oranındadır. Yaşam boyu yaygınlığı ise yapılan çalışmalarda %15-18 arasında bulunmuş olup, MDB psikiyatrik bozukluklar içinde yüksek bir yaygınlığa sahiptir (2,3). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, diğer çalışmalar ile uyumlu olarak MDB için bir yıllık yaygınlık %8.2 olarak bulunmuştur (4). Bu veriler bize MDB'nin bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermekte olup, ruh sağlığı alanında çalışan klinisyenlerin de klinik pratiklerinde önemli bir yer tutmaktadır.

MDB toplumda yaygın görülen bir psikiyatrik hastalık olmasına rağmen etiyolojisi ve patofizyolojisi halen belirsizliğini korumaktadır. Bu hastalığın patofizyolojisini anlamak üzere yapılan ilk çalışmalar 'monoamin hipotezi' üzerine yoğunlaşmış ancak bu hipotez, antidepresanların gecikmiş etki başlangıcını ve sınırlı etkisini tek başına açıklamakta yetersiz olduğundan bu alandaki çalışmalar yön değiştirmeye başlamıştır (5). Son 20 yılda yapılan araştırmalarda, MDB'de nöronal yapılardaki uyumsuz değişiklikler ön plana çıkmış ve 'nöronal plastisite hipotezi' ortaya atılmıştır. MDB ile ilgili önceki modeller çoğunlukla nöronal yapılara odaklanırken, daha yakın zamanlardaki çalışmalar, glial hücrelerin depresyonun patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmeye başlamıştır (6).

Glia esas olarak astrositler, oligodendrositler, ependimal hücreler ve mikrogliyalardan oluşan, merkezi sinir sisteminin büyük bir kısmını oluşturan hücreler topluluğudur. Beyindeki ilk savunma hattında görev yapan mikroglia, bağışıklık tepkileri ve nöroinflamasyona aracılık etme rollerinden dolayı son yıllarda büyük ilgi görmüş; otizm, nörodejeneratif bozukluklar ve depresyon dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklarda rol oynadığı öne sürülmüştür (5). Afektif bozukluğu (majör depresyon ve bipolar depresyon) olan hastalarda yapılan ölüm sonrası histopatolojik çalışmalarda, astrosit ve oligodendrosit hücrelerinin sayı ve yoğunluğunda azalma olduğu tekrar tekrar gösterilmiş ve bu durum bu bozuklukların etiyolojisinde glial patolojilerin olduğu yorumuna yol açmış, astrosit ve oligodendrositler ön plana çıkmıştır (7). Tüm bu bulgular ışığında son zamanlarda duygudurum bozukluklarında glial hücreler üzerine çalışmalar yoğunlaşmış ve olası biyobelirteçler geliştirilmeye çalışılmıştır.

Glial hücrelerin önemli bir bölümünü oluşturan astrositlerde bulunan S100B, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen, kalsiyum bağlayıcı bir protein olup, bir çok düzenleyici ve inflamatuvar süreçte rol alır (8). Hücre şekli, enerji metabolizması, hücre içi sinyal iletimi, hücreler arası iletişim ve hücre büyümesinin düzenlenmesinde rol oynar (9). Bu protein, hasarlı astrositlerden beyin omurilik sıvısına salınır, kan-beyin bariyerini geçer ve dolaşıma salınır (7). Bu nedenle S100B proteini, astrosit aktivasyonunun, kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin ve merkezi sinir sistemi hasarının aday bir periferik biyobelirteci olarak önerilmiştir (10). Beyin omurilik sıvısında (BOS) ve serumda artan S100B seviyeleri, akut beyin hasarı, nörodejeneratif bozukluklar ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir, bu alanda yapılan çalışmalarda majör depresyon hastalarında S100B'nin yükseldiği gösterilmiştir (11,12). Yine benzer çalışmalarda akut depresif ataklarda S100B seviyesinin yüksek bulunduğu gösterilmiştir (7). S100B düzeylerinin antidepresan tedavi yanıtın biyolojik belirteci olarak öngörülebileceğini destekler sonuçlar bulunan araştırmalar da vardır (11).

VILIP-1, nöronal kalsiyum sensör proteinleri ailesinden olup merkezi sinir sistemi nöronlarında hücresel kalsiyumu ve sinyal iletim yolunu regüle eder (13). Yapılan çalışmalarda nöronal hasar sonrası VILIP-1'in BOS'a geçtiği, nöronal kalsiyum homeostazının olumsuz etkilendiği, nöronal hasara ve ölüme yol açtığı

saptanmış, bu etkisi ile Alzheimer gibi hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmüştür (13). Yine benzer çalışmalar sağlıklı kontrollere veya diğer nörodejeneratif koşullara kıyasla Alzheimer hastalarında VILIP-1'in BOS düzeylerinin arttığını göstermiştir (14). Şizofreni hastalarında yapılan post mortem histopatolojik çalışmalarda serebellumda VILIP-1 ekspresyonun artmış olduğu gözlemlenmiştir (15).

MDB'de nöronlarda hücre içi kalsiyum iletimi ve sinyalizasyon ile ilişkili inflamatuvar süreçler, hastalığın etiyolojisinde rol oynadığı gibi antidepresan tedavi sonrasında tedavi yanıtı ile ilişkili de olabilir (16). Güncel tanı sınıflamalarına göre MDB tanısı, psikiyatrist tarafından yapılan yapılandırılmış klinik görüşmeye göre konulabilmektedir. Henüz depresif bozukluk için tanı koydurucu, tedavi yanıtı ya da prognozu değerlendirmede kullanılabilecek spesifik bir kan testi bulunmamaktadır. Bu nedenle son zamanlarda depresif bozuklukta tanı ve tedavi takibinde kullanılabilecek biyokimyasal biyobelirteçler klinik psikiyatri araştırmaları için önemli bir hedef olmuş, beyin nörobiyolojisi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (17).

Bu çalışmada, MDB tanısı konulan hastalarda tanı anında ve sekiz haftalık antidepresan tedavi sonrasında serum S100B ve VILIP-1 düzeylerinin değerlendirilmesi ve bu düzeylerin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması planlanmıştır. Tanı anında değerlendirilen S100B ve VILIP-1 düzeyleri, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak bu iki proteinin hastalığın etiyolojisi ve hastalık şiddetini değerlendirmedeki yeri; sekiz haftalık antidepresan tedavi sonrası tekrar kan düzeyleri değerlendirilerek tedavi yanıtını değerlendirmede olası bir biyobelirteç olarak kullanımları araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK

2.1.1. Tanımı

Majör Depresif Bozukluk (MDB), en az 2 hafta süren ve ‘depresif duygudurum’ ya da ‘ilgi kaybı ve zevk alamama’ başta olmak üzere, düşünce ve konuşmada yavaşlama, mutsuzluk, isteksizlik, karamsarlık ve halsizlik, enerji azlığı gibi vejetatif semptomlar içeren ve işlevsellikte belirgin azalmaya yol açan psikiyatrik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(1). MDB, yinelemelerle giden, işlevsellikte ciddi kayıplara yol açabilen, bireyin kendisini olduğu kadar içinde bulunduğu toplumu da etkileyen, yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olan, yaygın görülen bir ruhsal hastalıktır (2).

2.1.2. Majör Depresif Bozukluk Tarihçesi

Ruhsal hastalıklar içinde tanımlaması en eskilere dayanan ‘depresyon’, kökenini Latince ’de “bastırmak, alçakta olmak” anlamına gelen “depressus” tan almaktadır. İnsanlık tarihi boyunca, depresif bozukluklara ilişkin gözlemler değişik çağlarda ve toplumlarda yer alsada bu tanımlamayı ilk kez sistematik bir şekilde yapan M.Ö. 400’lü yıllarda Hipokrat olmuştur.

Hipokrat ilk kez insanın duygudurumu ile beden sıvıları arasında bir bağlantı kurmuş, “kara safra” anlamına gelen “melankoli” terimini kullanmış ve melankoliyi safra yollarındaki bozukluklardan kaynaklanan ilgisizlik, isteksizlik, karamsarlık, kaygı, uykusuzluk, yetersizlik ve ölüm düşünceleriyle ortaya çıkan bir hastalık tablosu tanımlamıştır. Hipokrat’a benzer şekilde, Galenos da insanın mizacını, bedende en çok bulunan sıvılara göre ayırmış, bunların kişiliği etkilediğini düşünmüş ve kişilik yapısıyla ruhsal hastalıklar arasında bağlantılar kurmuştur (18). 10. yüzyıla gelindiğinde, İshak İbn-i İbrahim, melankolinin genetik ve çevresel nedenleri olabileceğine vurgu yaparak bu tanımlamayı genişletmiştir (19). Hipokrat’ın görüşleri geçerliliğini sürdürürken İbn-i Sina (MS 980-1037) “Kanun” isimli 5 ciltlik kitabında ruhsal bozukluklara geniş yer vermiştir. İbn-i Sina yazdığı bu kitapta, ruhsal bozuklukları 15 bölüme ayırmış ve olgu örnekleri ile açıklamaya

çalışmıştır. Depresyonu sadece ruhsal bir bozukluk olarak değil aynı zamanda beyin, kalp ve kanın dahil olduğu bir hastalık olarak görmüş ve depresif bozuklukların tedavisi için altta yatan tıbbi durumların dikkate alınmasının gerekliliğini ifade etmiştir (20).

Rönesans dönemiyle birlikte insan, evrenin odak noktası olmuş, tıpta ve sanatta dinin ve doğaüstü güçlerin etkileri azalmaya başlamış, insan daha gerçekçi bir şekilde incelenmeye başlanmıştır. Bu durum melankoli ile ilgili öne sürülen oluşum mekanizmalarında da değişimleri beraberinde getirmiştir. Robert Burton (M.S. 1557-1640), 'Melankolinin Anatomisi' adlı kitabında melankoli ile ilişkili sınıflamalara ve tanımlara yer vermiş, melankolinin değişik tiplerinden bahsetmiştir. Thomas Willis (1621-1675) ise melankolinin ortaya çıkmasında etkili kimyasal faktörlerin üzerinde durmuştur (18).

Yirminci yüzyıl başlarına gelindiğinde, depresyonu ve duygudurum bozukluklarını sistematik bir şekilde tanımlayan ve sınıflandıran Emil Kraepelin (1856-1926) olmuştur. Kraepelin "Psikiyatri Temel Kitabı" isimli kitabında "manic-depressive insanity" ifadesini kullanmış, hastalıkların sadece belirti ve bulgularının değil aynı zamanda seyirlerinin de dikkate alınması gerekliliğini vurgulamıştır. Kraepelin depresyonu bir semptom değil, kategori olarak ele almış ve esas sorunun klinik belirtiler kümesi olarak duygudurumda çökkünlük ve bedensel, zihinsel süreçlerde yavaşlama olduğuna dikkat çekmiştir (21).

Bu şekilde başlayan ve yirminci yüzyıla kadar geçen dönemde depresyon hakkında doğaüstü açıklamalardan psikolojik ve biyolojik açıklamalara kadar geniş bir yelpazede tanımlamalar yapılmaya çalışılmıştır. 1952 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği (American Psychiatric Association-APA) tarafından yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM) ile tarihte ilk kez depresyon tanılama sistemlerinin içine girmiştir. DSM-I'de depresyon, organik ve reaktif olarak ikiye ayrılmıştır. 1968 tarihinde kabul edilen DSM-II'de ise depresyon psikotik ve nörotik olarak sınıflandırılmıştır. İlerleyen yıllarda tanı için belli kriterler geliştirilmeye çalışılan bir yaklaşım benimsenmeye başlanmış ve 1980 tarihinde yayımlanan DSM- III'te depresyonun belirti ve süre ölçütleri tanımlanmıştır. DSM-III'te depresyonun

melankolik, melankolik olmayan ve psikotik olmak üzere üç alt tipi tanımlanmıştır. 1994 tarihinde yayınlanan DSM IV'te hastalık tanısı koyulabilmesi için gerekli belirti sayısı ve süresine yer verilmiştir. 2013'te yayımlanan DSM-5'te depresif bozukluklar ayrı bir kategori olarak sınıflandırılmıştır. DSM tanı sistemi ile Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (International Classification of Disease – ICD) da günümüzde yaygın olarak kullanılmakta, depresif bozukluk bu tanı sistemi içinde “Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar” altında yer almaktadır.

2.1.3. Majör Depresif Bozukluk Epidemiyolojisi

MDB, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2008 yılında dünya çapında hastalık yükünün üçüncü nedeni olarak sıralanmış ve hastalığın 2030 yılına kadar hastalık yükü sıralamasında ilk sırada yer alacağı öngörülmüştür (2). Görülme sıklığı oranları araştırma yöntemlerindeki farklılıklara bağlı olarak değişse de oranların yüksek olduğu konusunda fikir birliği bulunmaktadır.

MDB'nin 12 aylık yaygınlığı ülkeler arasında önemli ölçüde değişiklik göstermekle birlikte genel olarak yaklaşık %6 oranındadır. Yaşam boyu yaygınlığı ise yapılan çalışmalarda %15-18 arasında bulunmuş olup, psikiyatrik bozukluklar içinde yüksek bir yaygınlığa sahip olduğu bilinmektedir (2,22).

Cinsiyetler arası farklılığa bakıldığında, yaşam boyu depresyon görülme oranı kadınlarda erkeklere göre neredeyse iki kat daha yaygındır ve ortalama görülme yaşı her iki cinsiyet için de 25 yaş civarındadır (3,22,23).

Türkiye'de depresyonun yaygınlığı ile ilgili önemli veriler sağlayan araştırmalardan biri Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan "Türkiye Ruh Sağlığı Profili" araştırmasıdır. Bu araştırma 7479 katılımcı ile yürütülmüş, Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi kullanılarak yapılmıştır. Araştırmanın sonucunda depresif nöbet yaygınlığı %4 olarak bulunmuş, cinsiyete göre yaygınlık ise kadınlarda %5.4, erkeklerde %2.3 olarak bildirilmiştir (24). Ülkemizde 2015 yılında yapılan bir başka çalışmada diğer çalışmalar ile uyumlu olarak depresif bozukluk için bir yıllık yaygınlık oranı %8.2, kadınlar ve erkekler için yaygınlık tahminleri sırasıyla %11 ve %4.4 olarak bulunmuştur (4). Ülkemizde yine Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 yılında yürütülen Türkiye Hastalık Yükü Çalışmasında ise unipolar depresif

bozukluğun cinsiyete göre prevalansı erkeklerde %16.0; kadınlarda %26.3; toplamda % 21.1 olarak raporlanmıştır (25).

Yapılan çalışmalarda MDB riskinin bekarlarda, ayrı yaşayanlarda, dul ve boşanmış olanlarda evlilerden daha yüksek olduğunu bildiren sonuçlar mevcuttur. Ülkemizde de MDB ayrı yaşayan, boşanmış ve dullarda en yüksek oranda, evlilerde ise en düşük oranda olduğu saptanmıştır (26).

Eğitim düzeyi ile depresyon arasında negatif korelasyon olduğunu vurgulayan bir çok çalışma mevcuttur (27–29). 1998 yılında ülkemizde yapılan Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporuna göre hastalarda eğitim düzeyi arttıkça depresyon tanısı konma oranının azaldığı saptanmıştır (24).

Birçok araştırma işsizlik ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmış ve işsizlik ile sosyoekonomik düzeyin düşmesini, depresyon açısından risk faktörü olarak değerlendirmiştir. 2021 yılında yapılan geniş çaplı bir meta analizde işsiz popülasyonda depresif semptomların varlığı %24 ve MDB oranı %16 olarak raporlanmıştır. Ekonomik faktörler boyutunda da, gelir azalmasının artan depresyon riski ile ilişkili olduğu ve düşük gelirli kişilerde depresyon prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (30).

2.1.4. Majör Depresif Bozukluk Tanı ve Sınıflandırılması

MDB için şu anda dünyada en yaygın kullanılan tanı ve sınıflandırma sistemi 2013 yılında APA tarafından yayımlanan DSM-5'tir. DSM-5'te MDB için tanı kriterleri şu şekilde sıralanmıştır:

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıda belirtilmiş olan semptomlardan en az beşi bulunmuştur. Bu belirtilerden en az biri ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk alamamadır. Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri içermemelidir.

1. Depresif 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: Çocuk ve ergenlerde kolay kızan duygudurum olabilir.

2. Neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünü kapsayan tüm ya da çoğu etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu bulunur.
 3. Kilo vermeye çalışmıyorken önemli derecede 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 alımının sağlanamaması.
 4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyumanın olması.
 5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (başkalarınca gözlenebilir olması gerekir; yalnızca huzursuzluk ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).
 6. Neredeyse her gün, bitkinlik-yorgunluk ya da enerji düşüklüğü.
 7. Neredeyse her gün, değersizlik, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallık 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 (sadece 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 bozulmaya neden olur.
- C. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- D. Yeğin depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoaffektif 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 (1).

DSM-5'e göre tanılamada MDB'nin tek dönem/tekrarlayıcı dönem özelliği olup olmadığının ayrıca kodlanması önerilmiştir. MDB'nin şiddeti ve remisyon belirleyicileri de DSM-5'te tanımlanmıştır. Tanı ölçütleri ve belirleyicilerin yanında klinik duruma ait özellikler de sıralanmıştır. Bunlar; bunaltılı sıkıntılı, karma özellikler gösteren, melankoli özellikleri gösteren, atipik özellikler gösteren, duygudurumla uyumlu psikotik özellikler gösteren, duygudurumla uyumlu olmayan psikotik özellikler gösteren, katatoni ile giden, peripartum başlayan, mevsimsel örüntü gösteren alt tiplerdir (1).

2.1.5. Majör Depresif Bozukluk Etiyolojisi

MDB toplumda yaygın görülen bir ruhsal hastalık olmasına rağmen etiyolojisi ve patofizyolojisi halen belirsizliğini korumaktadır. Tek bir model veya mekanizma, hastalığın tüm yönlerini tatmin edici bir şekilde açıklayamamaktadır (2). Aralarında yakın ilişki olması, hastalığın oluşmasında çoğu zaman birden fazla etmenin birlikte rol alması gibi faktörler göz önünde bulundurulmak kaydıyla etyoloji genelde üç ana başlık altında toplanmıştır: genetik etmenler, psikososyal etmenler, biyolojik/nöroanatomik etmenler (26). Bu etmenlere çevresel faktörlerin de katkısı olduğu bilinmektedir.

2.1.5.1. Genetik Nedenler

MDB'nin etyolojisinde genetik faktörlerin önemli bir rolü olduğu kuşkusuzdur. İkiz ve evlat edinme çalışmaları, MDB'nin orta derecede kalıtsal olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada MDB hastalarının birinci derece akrabalarında hastalık gelişme riski üç kat fazla bulunmuştur (31). Başka bir çalışmada; kalıtılabilirlik, ikiz çalışmalarından %31-42 olarak tahmin edilmiş olup, tekrarlayan epizotlar ve erken başlangıçlı depresyonun kalıtsal ilişkisinin daha yüksek olduğuna dair fikirler sunulmuştur (32).

Genetik etkilerin aydınlatılması için Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS) yapılmış, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) araştırılmış; ancak birçok çalışmada depresyon gelişme riski ile ilgili tutarlı bulgular elde edilememiştir (31).

MDB’de monoamin teorisi bağlamında, birçok aday genin analizi gerçekleştirilmiştir. Bunlardan özellikle dopamin (DRD3, DRD4) ve serotonin (HTR1A, HTR2A, HTR1B, HTR2C) için reseptör genleri; noradrenalin (SLC6A2) ve dopamin (SLC6A3) için genler; monoamin oksidaz A (MAO), tirozin hidroksilaz (TH), triptofan hidroksilaz 1 (TPH1), katekol-o-metil transferaz (COMT1) genleri üzerinde durulmuş, her biri için nokta mutasyonları veya tekrar polimorfizmleri ile ilişkili polimorfik varyantlar tanımlanmış, bu varyantların depresyon geliştirme riskini etkileyebileceği ancak bu etkinin büyük olmadığına yönelik görüşler dile getirilmiştir (33).

MDB’de son yıllarda epigenetik ile ilgili çalışmalar artmış, DNA’nın stresli yaşam olayları sonrasında kalıtılabilir fenotipik değişiklikleri incelenmiş, çok genli ve gen çevre etkileşimine dayanan karmaşık bir patofizyolojisi olması nedeniyle, rol oynadığı düşünülen aday genlerle çalışmalar yapılmıştır. Bu bağlamda yapılan varsayımsal nörobiyolojik mekanizmalara dayanarak; 100’den fazla aday gen ve alelleri, depresyon riski veya semptomları arasındaki olası ilişkileri belirlemek için analiz edilmiş, ancak farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar vermiştir (33,34).

Stresle ilişkili bazı epigenetik değişiklikler, MDB ile ilişkilendirilmiştir, bunlardan glukokortikoid sinyal (ör. NR3C1, FKBP5), serotonerjik sinyal (ör. SLC6A4) ve nörotrofin (ör. BDNF) genlerindeki epigenetik değişiklikler ön plana çıkanlar arasındadır (34). MDB’de çalışılan aday genler içinde serotonin transporter geni (SLC6A4) en çok çalışılan gendir. Yapılan çalışmalar bu genin polimorfizminde, kısa alel (S) varlığında bireyin depresyona daha yatkın olduğu, erken çocukluk yaşamında olumsuz yaşantıları olmuşsa erişkin dönemde depresyon ve özkıyım riskinin arttığı desteklemektedir (26,35). Çok sayıda çalışmada, BDNF geninde gözlenen Val66Met polimorfizmi ile BDNF salınımının bozulduğu ve bu durumun depresyon ile ilişkili olduğu göstermiştir (36).

2.1.5.2. Psikososyal Nedenler

2.1.5.2.1. Psikanalitik Kuram

Psikanalitik görüŖe göre depresyon, gerçek ya da imgesel sevgi nesnesinin kaybı ile iliŖkilendirilmiŖtir. Birey bu kayıpla ilgili açığa çıkan yitim duygusu ile baŖ etmek için ie atım (introjeksiyon) savunma mekanizması kullanır, böylelikle egonun bir bölümü nesne haline gelir. Yitim duygusu sevginin beraberinde nefreti de uyandırır (ambivalans). Bu ikili duygulanım ego ve sperego arasında atıŖmaya neden olur. Yitirilen nesneye yönelik nefret duygusu katı sperego tarafından egoya yönlendirir. Tüm bunların sonucunda özsaygı yitirilir, değersizlik, suçluluk ve ölüm dŖnceleri oluŖur. KiŖi için hayat anlamsızlaŖır ve ruhsal çökkünlük oluŖur (37).

2.1.5.2.2. BiliŖsel Kuram

Beck'in biliŖsel kuramına göre depresyon; biliŖsel l, Ŗemalar ve biliŖsel hatalar kavramları ile açıklanır. Depresyonda biliŖsel lye göre benliğe, geleceğe, çevreye iliŖkin olumsuz tutumlar ön plandadır (38). Bu kavrama göre çocukluk çağındaki deneyimler öğrenme yolu ile bazı temel dŖnce ve inançların oluŖmasına neden olur ve bunlar 'Ŗema' olarak adlandırılır. Bu Ŗemalar kiŖinin hayatını nasıl algıladığını ve tutumlarını etkiler. YaŖam olayları sessiz durmakta olan Ŗemaların aktive olmasına, 'olumsuz otomatik dŖncelerin' ortaya çıkmasına ve sonuç olarak öfke, kaygı, suçluluk, üzüntü gibi hoŖ olmayan duyguların oluŖmasına yol açar (39). Son bileŖen olan biliŖsel hatalar ise depresyondaki kiŖinin gerçekliğe uygun olmadığı halde sorgulamadan inandığı dŖncelerdir (38). Bu olumsuz dŖnceler ve Ŗemalar sonucunda depresyon ortaya çıkar (38,39).

2.1.5.2.3. DavranıŖı Kuram

DavranıŖ teorisi, belirli çevresel deĖiŖikliklerin ve kaçınma davranıŖlarının, bireylerin ödül ve pekiŖtirmeyi deneyimlemesini engellediğini, ardından depresif semptomların geliŖmesine ve devam etmesine yol açtığını ne sürer(40). Kaçınma iŖlevine hizmet eden biliŖler ve açık davranıŖların, insanları depresyona yatkın hale getiren ödül ve olumlu pekiŖtirmenin azaltılmasında ve sonucunda depresif belirtilerin oluŖmasında kritik öncüler olduğu dŖnlmektedir (40). DavranıŖı grŖte bir diğer yaklaŖım, hayvan modelleri üzerinde bu kuramı tanımlamaya

alışan Seligman'ın tanımladığı 'öğrenilmiş çaresizlik' modelidir. Bu model, deney hayvanlarının tekrarlayan elektrik akımına maruz bırakılmaları, bir yandan kaçmalarının engellenmesi ile oluşan çaresizlik ve kaçma davranışının azalmasının gözlemlenmesine dayanmaktadır. Bu durum tekrarlayan çaresizlik yaşantılarının, baş etmeye yönelik adaptif davranışların snmesine neden olduğunu, sonraki yaşamda olumsuz bir olayla karşılaştıklarında kolayca çaresizlik hissine kapıldıklarını ve benlik değerlerinin düştüğünü, bu durumun da depresif belirtilerin gelişmesine veya devam etmesine yol açtığını düşündürmektedir (37,41).

2.1.5.2.4. Bağlanma Kuramı

Bağlanma teorisi ilk olarak John Bowlby tarafından tanımlanan, yakın ilişkilerin sosyal ve duygusal gelişimi nasıl şekillendirdiğini anlamak için öne çıkan bir ereve olarak açıklanabilecek bir teoridir. Bağlanma teorisinin temel varsayımlarından biri, erken bakım verme deneyimlerinin, insanların kendileri ve kişilerarası ilişkileri hakkında düşünme biçimlerini etkilemesidir (42).

Erken çocukluktaki bağlanma fiğürleri, bebeğin yakınlık arama girişimlerine duyarlı olduğunda, bebek muhtemelen güvenli bir bağlanma stili geliştirecek ve bağlanma fiğürlerini sıkıntı zamanlarında "güvenli sığınak" olarak kullanacaktır. Bununla birlikte, bağlanma fiğürleri mevcut olmadığında veya tepkisiz olduğunda, bebek yakınlık arayışının sıkıntının azalmasıyla sonuçlandığını deneyimleyemeyecek ve güvensiz bağlanma ilişkileri geliştirme riski altında olacaktır (43).

Güvenli bağlanma, psikopatoloji gelişimini engelleyen koruyucu bir mekanizma iken; güvensiz bağlanma, özellikle depresyon dahil birçok psikopatolojiye zemin hazırlayabilmektedir. Bu alanda yapılmış araştırmalar, bağlanma fiğürünün yokluğuna ya da tepkisizliğine ilişkin tekrarlayan deneyimlerin benlik ve yeterlilik ile ilgili işlevsiz ve olumsuz bilişlere yol açtığını ve bunun da depresif belirtileri arttığına dikkat çekmektedir (44).

2.1.5.3. Biyolojik Nedenler

2.1.5.3.1. Majör Depresif Bozukluğun Nöroanatomisi: Beyin Görüntüleme Çalışmaları

MDB'nin patofizyolojisinde nöral döngüler hakkında hala net bir bilgiye ulaşılamamış olsa da insan beyin görüntüleme çalışmaları ve post mortem yapılan çalışmalar depresyondaki semptomların ortaya çıkışında amigdala, talamus, striatum, hipokampus, prefrontal ve singulat korteks gibi pek çok beyin bölgesinin rolü olabileceğine işaret etmektedir (45). MDB hastalarında yapılan çok sayıda çalışma, prefrontal korteks ve hipokampusta gri madde hacminde ve glial yoğunlukta azalmalar rapor etmiştir; bu bölgeler, değersizlik ve suçluluk duyguları gibi depresyonun bilişsel yönlerine aracılık ettiği düşünülen bölgelerdir (46,47). Yapılan beyin MRI çalışmalarında depresyonu olan kişilerde hipokampal beyin hacimlerinde azalma olduğu, bunun hastalık süresi ile ilişkili olabileceği yönünde görüşler bildirilmiştir (48). Ayrıca MDB tanılı hastalar ile yapılan prospektif çalışmalarda tedavi ile remisyon sağlanan hasta grubunda hipokampal beyin hacminin tedavi öncesine göre arttığı tespit edilmiştir (49).

Son yıllarda MDB'nin etyoloji ve patofizyolojisinde üzerinde durulan glial hücrelerle ilgili yapılan doku örnekleme ve bilgisayar destekli hücre sayımı çalışmalarında, depresyonlu bireylerde glial hücre yoğunluğunun azaldığını destekleyen veriler mevcuttur (50,51)

2.1.5.3.2. Majör Depresif Bozukluk ve Nöroendokrin Faktörler

Bugüne kadar yapılan klinik ve klinik öncesi çalışmalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) sisteminin bozulmuş regülasyonunun MDB patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı konusunda genel bir fikir birliği oluşmuştur (52). Bu alanda yapılmış çalışmalarda depresyonu olan hastalarda yükselmiş plazma ve tükürük kortizol seviyeleri, artmış idrar serbest kortizol atılımı bulunmuştur (53,54). Yine yapılan birçok çalışmada limbik beyin bölgelerinde kortikotropin salgılatan hormon (CRH) salgılayan nöronların sayısının arttığı, frontal kortekste CRH bağlama bölgelerinin sayısının artan CRH konsantrasyonuna ikincil olarak azaldığı, azalmış kortikosteroid reseptör fonksiyonu ve bunların sonucunda bozulmuş deksametazon

supresyon testi sonucu olduğu gösterilmiştir (55). Ayrıca bazı çalışmalarda başarılı antidepresan tedavi, deksametazon-CRH stimülasyon testi ile tekrar değerlendirme sonrası, majör depresyonu olan hastalarda değiştirilmiş glukokortikoid aracılı inhibitör geribildirim normalleşmesi ile ilişkili bulunmuştur (55,56).

Nöroendokrin faktörlerden bir diğeri hipotalamus-hipofiz-tiroid bezi (HHT) sistemidir. Henüz patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da depresyon hastalarında bu yolakla ilgili değişiklikler olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (57). Bu alanda yapılmış araştırmalar, depresyonlu hastalarda kimyasal olarak ötiroid olmalarına rağmen TRH (tirotropin salgılatıcı hormon)'ye verilen TSH (tiroid stimulan hormon) yanıtının azaldığını göstermiştir (58,59). Alanyazında Serum TSH yüksekliğinin depresyonun şiddeti ve somatik belirtiler ile korele olduğunu bildirir çalışmalar da mevcuttur (60).

2.1.5.3.3. Majör Depresif Bozukluk ve Biyojenik Aminler

Monoamin Hipotezi

MDB'nin ortaya çıkmasında beyinde özellikle serotonerjik ve noradrenerjik sistemler olmak üzere nörotransmitterlerle ilgili işlevsel bozuklukların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Biyojenik aminlerin etiyolojideki rolü hakkındaki ilk kuram, 1970'li yıllarda ortaya çıkan "Monoamin Hipotezi" olarak bilinen teoriye dayanmaktadır. Monoamin hipotezinde, MDB'nin temel nedeninin norepinefrin (NE), serotonin (5-HT) ve dopamin (DA) gibi monoamin nörotransmitterlerin eksikliği olduğu düşünülmekteydi (61). Bu teori, rezerpin gibi antihipertansif ilaçların veziküler monoamin taşıyıcı (VMAT) gibi proteinleri inhibe ederek şiddetli depresyon ürettiği ve monoamin nörotransmitterlerinin sinaptik seviyelerinin azalmasına yol açtığı gözlemiyle ortaya atılmıştır (62). Bu hipoteze dayanarak monoamin seviyelerini sinaptik aralıkta arttırmak için, monoaminlerin parçalanmasını veya geri alımını bloke ederek farklı antidepresan ilaç sınıfları geliştirilmiştir (63).

İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalar ve post-mortem araştırmalar depresyonda beyinde serotonin aktivitesinde ve beyindeki ana yıkım ürünü olan 5-hidroksi-indolasetik asit (5-HIAA) seviyesinde azalma olduğunu göstermiştir (64). Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme çalışmalarından elde edilen yeni veriler, ilaç

kullanmayan depresyonlu hastalarda beyin sapında ve amigdala bölgesinde serotonin taşıyıcı (SERT) bağlanma bölgelerinin azaldığını, ayrıca depresyonlu hastalarda hem presinaptik (beyin sapında) hem de postsinaptik (mezotemporal kortekste) 5-HT reseptör alt tiplerinin azaldığını göstermiştir (65).

MDB patofizyolojisinde norepinefrin sistem disfonksiyonu hipotezi, depresyonlu hastalarda norepinefrin metabolizmasının düşük olması, tirozin hidroksilaz aktivitesinin artması ve locus coeruleus (LC) bölgesinde norepinefrin taşıyıcı yoğunluğunun azalması temeline dayanmaktadır (26). Ayrıca, depresyon tedavisinde antidepresanlara yanıt ile birlikte beta adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında azalma (down regülasyon) arasında karşılıklı bir ilişkinin olması, depresyonda noradrenerjik sistemin rol oynadığını düşündürmektedir (66).

Bir diğer monoamin olan dopaminin işlev bozukluğu, depresyonda görülen semptomlardan özellikle anhedoni ve amotivasyon ile yapılan pekçok araştırmanın sonucunda tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (67). Hem post mortem doku çalışmaları hem de PET görüntüleme çalışmaları, depresyonda azalmış DA taşıyıcı bağlanma bölgelerini ortaya çıkarmış ve artmış postsinaptik D2/D3 reseptör yoğunluğunu göstermiştir. Bu da depresyonda dopaminin sinaptik kullanılabilirliğinde azalma olduğuna işaret etmektedir (64).

Klinik uygulamada antidepresan ilaçlar verildikten sonra birkaç saat içinde sinaptik aralıkta nörotransmitter sayısının artmasına rağmen, klinik düzelmenin 1-4 hafta sonra ortaya çıkması, mianserin gibi monoamin geri alınmasına etkili olmayan ajanların antidepresan özelliklere sahip olması ve amfetamin gibi monoamin geri alınmasını inhibe eden ajanların antidepresan özelliklerinin olmaması gibi durumlar, monoamin hipotezinin MDB nörobiyolojisini anlamada yetersiz kalmasına sebep olmuş ve bu hipotezin geliştirilme ihtiyacını doğurmuştur (61). Sonuç olarak, monoamin hipotezine dayanarak birçok güvenli ve etkili antidepresan ilaç geliştirilmiş olsa da son yıllarda bilimsel ve klinik kanıtlar ışığında orijinal hipotezin yetersiz olduğu açık hale gelmiş, bu alandaki çalışmalar yön değiştirmeye başlamıştır (63). Son zamanlarda, depresyonun nörobiyolojisi üzerine yapılan araştırmalar, bir dizi monoamin olmayan nörotransmitter ve nöromodülatörlere odaklanmıştır.

Diğer Nörotransmitterler ve Nöromodulatorler

MDB patogeneğinde rol oynayan nörotransmitterler arasında, 5-HT, NE ve DA dışında Asetilkolin, Gama-aminobütirik asit (GABA) ve Glutamat bulunmaktadır (61). Glutamat ile ilgili yapılan çalışmalarda MR spektroskopisi ile belirlendiğı üzere, depresyonu olan kişilerde anormal glutamat seviyeleri olduğuna ve post mortem doku çalışmalarda anormal NMDA sinyali olduğuna dair kanıtlar sunulmuştur (68).

Glutamat, beyindeki temel uyarıcı nörotransmitterdir. Glutamaterjik mekanizmalar, depresif durumlarda etkilenen neredeyse tüm anahtar fonksiyonlarda önemli roller oynar. Post mortem çalışmalarda, sinaptik glutamatın uzaklaştırılmasında rol oynayan glial hücrelerdeki yapısal bozulmalar ile ve duygudurum bozukluklarının patofizyolojisi arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir (69). Ayrıca depresif bozukluk tanılı hastaların korteksinde daha düşük glutamin/glutamat seviyelerinin olduğu bildirilmiştir (70).

Nöropeptitler, nöronlardan salınan ve uyarılabilir hücrelerde bir transmitter ya da modulator olarak görev yapan sinyal molekülleridir. Depresyonda en çok çalışılan nöropeptitler; kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), galanin (GAL), substance P, nöropeptit Y (NPY) ve vazopressindir (71). CRH, vücudun strese verdiği tepkinin ana düzenleyicisi olan hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin merkezi düzenleyicisidir, depresyonda artmış kortizol seviyesi ve artmış CRH düzeyi sonucu HPA eksenini üzerindeki sürekli etkinin dengesizliğe neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (72).

Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler

Son yıllarda yön değiştirmeye başlayan çalışmalarda ile depresyonun patogeneğinde ‘nöronal plastisite’ teorisi ortaya atıldı (5). Nöroplastisite, beynin dışsal uyarılara, özellikle erken yaşam zorluklarına ve kronik stres veya genetik/epigenetik etkiler gibi içsel uyarılara yanıt olarak nörobiyolojik değişikliklere uğrama yeteneğı olarak tanımlanabilir (73). Plastisite, proliferatif bölgelerde yeni doğan nöronların oluşumu olan nörogenezden sinaptik ağırlıkların ayarlanmasına kadar çeşitli seviyelerde meydana gelir ve nöronal ağların hem yapısını hem de işlevini modüle eder (74). ‘Nöronal plastisite’ hipotezi depresyonun

duygudurum düzenlenmesinde rol oynayan nöronal bölgelerde maladaptif değişikliklerden kaynaklanabileceğine vurgu yapmaktadır (5,75).

Beyinde nöroplastisitenin asıl görüldüğü başlıca bölgeler korteks, septum, amigdala ve hipokampus olmakla birlikte depresyonda daha çok hipokampal alanla ilgili çalışmalar yürütülmüştür (76). Yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında depresif bireylerde prefrontal ve singulat kortekste, hem metabolizma hem de hacim azalırken, hipokampal alanda da atrofi meydana geldiğine dair verilere ulaşılmıştır (77,78). Yine yapılan birçok klinik ve görüntüleme çalışmalarında MDB’de hipokampal alandaki proliferatif hücre sayısında ve nöroplastisitede azalma olduğu, antidepresan tedavi ile nörotrofik faktörlerde artış ve beraberinde nöroplastisitede artmanın gerçekleştiğine vurgu yapılmıştır (79).

Nörotrofinler, nöronal plastisite açısından önem taşıyan hücre içi faktörlerdir, nöronal hayatta kalma, farklılaşma ve proliferasyon dahil olmak üzere neredeyse tüm nöroplastisite süreçlerini etkileyerek plastisitenin düzenlenmesinde güçlü bir şekilde yer aldıkları kanıtlanmıştır (80). Nörotrofinlerin merkezi sinir sisteminde hücre ölümünün (apoptozis) programlanması ve yürütülmesinde önemli rolleri vardır. Birçok nörotrofin tanımlanmıştır, bunlar arasında en önemlileri olarak BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), NGF (Nerve Growth Factor), NT-3 (Neurotrophin-3), NT-4 (Neurotrophin-4) yer alır (76).

BDNF; nöronların büyümesi, farklılaşması ve hayatta kalması gibi işlevlerini sürdürmesinde yer alan nörotrofin ailesinden bir proteindir ve ayrıca nörogenez ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (80). Yapılan çalışmalarda depresyonu olan hastalarda serumda BDNF düzeylerinde anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır (81). Bazı post mortem çalışmalar, depresyon hastalarının hipokampusünde ve prefrontal korteksinde azalmış BDNF ekspresyonu göstermiştir (82). Yine yapılan çalışmalarda depresyonu olan hastalarda BDNF düzeyinin azaldığı ve antidepresan tedavi ile BDNF gen ekspresyonunda artma olduğu, böylelikle stresin azalttığı nörogenez ve nöroplastisitede artma sağladığı vurgulanmıştır (83).

Depresyonun patofizyolojisine ilişkin ortaya atılan hipotezlerin çoğu, monoamin ve nöroplastisite hipotezlerinin yanı sıra hipotalamik-hipofiz-adrenal

(HPA) eksen değişiklikleri de dahil olmak üzere yalnızca nöronal/hücreyel yapılaraya odaklanmış olsa da daha yakın zamanlarda, glial hücrelerin ve nöroplastisitenin depresyonun patogenezinde katılabileceğini öne süren çalışmalar başlamıştır (6).

2.1.6. Majör Depresif Bozukluk Klinik Özellikleri ve Prognozu

MDB'nin klinik görünümü mutsuzluk, isteksizlik gibi duygulanım dalgalanmalarından, gerçeği değerlendirmenin bozulduğu psikotik tablolara kadar geniş bir yelpazede yer alır. Hastaların %90'ından fazlasında keder, çaresizlik, mutsuzluk, ümitsizlik, hüün ve değersizlik duyguları ile karakterize depresif duygudurum bulunur, buna sıklıkla anhedoni ve ilgi kaybı eşlik eder (84).

MDB'nin yaşam boyu seyri önemli ölçüde değişmekle birlikte, doğası gereği öngörülemez ve bu nedenle şikayetlerin süresi, yaşam boyunca tekrarlama sayısı ve ortaya çıkma biçimleri değişkendir (2). Çoğunlukla yavaş başlangıçlıdır ve büyük oranda epizodiktir, hastalar akut depresif dönemler arasında kendilerini iyi hissedebilirler (2,85,86).

MDB'nin seyri incelendiğinde bir depresif dönem geçiren kişilerin yaklaşık %50'sinin en az bir depresif dönem daha geçireceği, iki veya daha fazla depresyon dönemi geçirenlerde ise bu oranın %80'e yaklaştığı bulunmuştur (86). Prognozu göz önüne alındığında, sık yineleyen hastalarda kronikleşme olasılığı yüksektir ve kronik olmayan depresyona göre daha ciddi işlevsellik kaybı, yaşam kalitesinde düşüş ve intihar gibi diğer önemli durumlar ile ilişkilidir (87).

MDB tanısı olan bireylerde eşlik eden intihar düşünceleri görülebilir. Klinik olarak hastalık şiddetinin ağır olduğu kişilerde daha yüksek intihar oranları bildirilmiş, oranlar çalışmalarda değişkenlik gösterse de depresyon şiddetinin artışı ile intihar riskinin arttığı genel kabul görmüştür (88,89). MDB ve intihar alanında yapılan cinsiyet araştırmaları, erkeklerde kadınlara göre üç kat daha fazla intihar oranı bildirmiştir (90).

2.1.7. Majör Depresif Bozukluk Tedavisi

MDB'nin tekrarlama olasılığının yüksek olduğundan ve atak sayısı arttıça yineleme riskinin arttığından daha önce bahsedilmişti. Bu nedenle MDB tedavisinde, hedef yalnız akut dönemde belirtilerin iyileşmesi değil, kısa ve uzun dönemde

belirtilerin yinelememesini sağlamaktır. Akut dönemde depresif belirtilerin gerilemesinin ardından iyileşme dönemi içinde depresif belirtilerin yinelemesi anlamına gelen relapsın (nüks) önlenmesi sağlanmalıdır. İyileşmiş yani belirtilerin tamamen gerilemesinin üzerinden belirli bir dönem geçmiş hastanın yeni depresif döneminin ortaya çıkması yani rekürrens (yineleme) önlenmesi için de uzun süreli sürdürüm tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır (91,92). Tedaviye yanıt, belirti şiddetinde %50'den daha fazla azalma olarak kabul edilmektedir (93).

MDB tedavisinde hastanın belirtilerine neden olan etkenlerin ve sosyal destek sistemlerinin incelenmesi, geçmiş ruhsal hastalık tedavi öyküsünün değerlendirilmesi, ardından tedavi seçeneklerinin hasta ile kurulan tedavi iş birliği içinde ele alınması gereklidir. Her hasta özelinde tercih edilecek tedavi seçenekleri farklı olabilir; farmakoterapi, psikoterapi, farmakoterapi ve psikoterapi kombinasyonu ve EKT bu seçenekler arasında sıralanabilir (94).

MDB tedavisinde antidepresan seçimi hastanın bireysel özelliklerine göre yapılmalıdır. Daha önce kullanılan ilaçlar, eşlik eden ve antidepresana bağlı kötüleşebilecek tıbbi durumlar, ilaç etkileşimleri, ilacın kısa ve uzun süreli yan etkileri, belirtilerin türü, depresyonun alt tipi, tedavinin maliyeti gibi özellikler her hasta özelinde değerlendirildikten sonra ilaca karar verilmelidir (95). İkinci kuşak antidepresanlar (örneğin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (sertralın, fluoksetin, essitalopram, sitalopram, paroksetin, fluvoksamin) veya seçici serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (duloksetin, venlafaksin)), MDB tedavisi için en sık kullanılan tedavilerdir. Kanıta dayalı kılavuzların çoğu, bu ilaçların kullanımlarını ilk basamak tedavide mümkün olduğunca ilaç kombinasyonlarından kaçınarak önermektedir (96). Kullanılan diğer farmakoterapötik ajanlar serotonerjik - melatonerjik antidepresanlar (agomelatin), trisiklik antidepresanlar, bupropion, mirtazapin, mianserin, trazodon olarak sıralanabilir (97).

MDB'li hastaların bir kısmında, başlanan antidepresan tedaviye yetersiz yanıt/yanıtsızlık durumu görülebilir. (98). Antidepresan tedaviye yetersiz yanıt veren MDB'li hastalarda tedavi yönetimi, ilaç dozunun artırılması, alternatif bir antidepresana geçilmesi, yine yanıtsızlık devam ederse başka bir psikotrop ile güçlendirme veya kombinasyon yapılması şeklinde sıralanabilir (99).

Antidepresanlarla birlikte kullanılan çeşitli ilaçlar, antidepresanların etkisini artırmaya yardımcı olabilir, ayrıca hastaların semptomlarının farklı bileşenlerini de hedef alabilir (97). Kombinasyon tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar duygudurum dengeleyiciler (örn: lityum, lamotrijin) ve antipsikotik ajanlar (örn: aripiprazol, olanzapin, ketiapin) olarak sayılabilir. Bunlara ek olarak; tiroksin, triptofan, modafinil, östrojen (perimenopozal kadınlarda), antiglukokortikoidler güçlendirme tedavisinde kullanılabilen diğer ilaç gruplarıdır (99).

2.2. MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK VE NÖROİNFLAMASYON

Depresyon ile immün sistemin işlevsel aktivitesindeki değişiklikler ve inflamatuvar sistem arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmekte ve araştırılmaktadır. 1999'da Maes, MDB'nin inflamatuvar yanıt sisteminin (IRS) aktivasyonu ile ilişkili olduğunu ima eden 'majör depresyonun IRS modelini' önermiş, bu modele göre MDB'yi, proinflamatuvar sitokinlerin salınması yoluyla periferik immün aktivasyon ile ilişkili çeşitli davranışsal, nöroendokrin ve nörokimyasal değişikliklerden sorumlu psikonöroimmünolojik bir bozukluk olarak açıklamıştır (100). Bu model ilerleyen zamanlarda 'depresyonun makrofaj teorisi' ve 'depresyonun sitokin hipotezi' olarak da ifade edilmiştir.

Sitokinler, bağışıklık yanıtlarını düzenlemek için lenfositler ve makrofajlar gibi bağışıklık sistemi yeterli hücreler tarafından üretilen heterojen bir haberci moleküller grubunu içerir. Proinflamatuvar (IL-1, IL-6, interferon (IFN)- γ ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi) ve anti inflamatuvar (IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi) olmak üzere iki grup sitokin bulunmaktadır. Periferik olarak salınan proinflamatuvar sitokinlerin merkezi etkisinin aracılık ettiği immün aktivasyonun fizyolojik ve psikolojik etkilerine toplu olarak "hastalık davranışı" adı verilir. Hastalık davranışına tipik olarak iştah azalması, kilo kaybı, yorgunluk, uyku bozuklukları, motor aktivitede azalma, fiziksel ve sosyal çevreye ilgide azalma, libido kaybı, bilişsel yeteneklerde bozulma gibi çeşitli semptomlar eşlik eder (100).

Yapılan çalışmalarda MDB'li hastalarda proinflamatuvar sitokin seviyeleri yükseldiği bulunmuş; viral enfeksiyonlar, romatoid artrit, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli tıbbi durumlarda periferik inflamatuvar sitokin aktivasyonu ile bağlantılı olarak sıklıkla depresif belirtiler gözlemlenmiştir. Bu da

MDB ile inflamatuvar yanıtın aktivasyonu arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu düşündürmüştür (101–103). Nöroendokrin ve nörokimyasal olaylarda merkezi mediyatör olarak rol alan proinflamatuvar sitokinlerin kronik inflamatuvar yanıtla karakterize birçok hastalıkta depresif belirtilerle ilişkili olabileceği, hepatit C, kanser gibi kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan proinflamatuvar sitokinlerin depresif belirtileri tetiklediği, bu belirtilerin, tedavi dozlarının azaltılması veya tedaviye antidepresan ilaç eklenmesi ile belirgin gerileme gösterdiği yapılan araştırmalarla alanyazına sunulmuştur (104,105).

Santral sinir sistemindeki proinflamatuvar sitokinlerin birincil kaynağı mikrogial hücrelerdir. Fizyolojik koşullar altında bu sitokinler, bilişsel işlevlere katkıda bulunurken, nöronlara trofik destek sağlamak ve nörojenezi arttırmak için önemlidir. Bununla birlikte önemli veriler, aşırı ve/veya uzun süreli aktivasyon durumunda, santral sinir sistemindeki sitokin ağlarının, azalmış nörotrofik destek, azalan nörojenez, oksidatif stres, bazı hücre tiplerinde (örn. astrositler ve oligodendrositler) apoptozun indüklenmesi, glial-nöronal hücre etkileşimlerinde bozulma gibi durumlar olmak üzere, depresyonun patofizyolojisi ile giderek daha fazla ilgili olduğu düşünülen birbiriyle bağlantılı bir dizi anormalliği destekleyebileceğini göstermektedir (106).

Glial hücreler astrosit, mikroglia ve oligodendrosit gibi hücre gruplarını içeren, merkezi sinir sistemi boyunca geniş bir şekilde dağılan, nöronları destekleme, besleme ve nöronal ağları düzenleme işlevlerine sahip olan hücre topluluğu olarak tanımlanabilir (107). Son yıllarda yapılan çalışmalarda depresyonda glial patolojilerin varlığına işaret edilmiştir. Post mortem yapılan bir çalışmada depresyonlu hastalarda nöronal ve glial hücrelerde atrofi ve hücre yoğunluğunun azaldığına vurgu yapılmıştır (108). Başka bir post mortem çalışmada depresyonlu hastalarda prefrontal kortekste nöronların ve gliaların anormal yapıda olduğu gösterilmiştir (51).

Beyindeki ilk savunma hattında görev yapan mikroglia, bağışıklık tepkileri ve nöroinflamasyona aracılık etme rollerinden dolayı son yıllarda büyük ilgi görmüş (109); otizm, nörodejeneratif bozukluklar ve depresyon dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklarda rol oynadığı öne sürülmüştür (5,110).

Astrositler, glukoz metabolizmasının düzenlenmesinden, glutamat geri alımından, sinapsların gelişimi ve olgunlaşmasından ve kan beyin bariyerinin homeostatik ortamının korunmasından sorumludur (107). Bu hücrelerin hasarlanması ve işlevsiz hale gelmesi durumu; sinaptik glutamatın yayılması, presinaptik nörondan glutamaterjik salınımının azalmasına neden olur. Bu da azalmış sinaptik glutamaterjik nörotransmisyonu, azalmış nöroplastisite ve sinaptogeneze neden olacaktır (111). Glial fibril asidik protein (GFAP), astrosit ara filamentlerinin ana proteini ve astrositler için spesifik bir belirteç olmakla birlikte bunun seviyelerindeki değişiklikler, anormal sinaptogenez ve nörotransmisyonun yanı sıra nöronal fonksiyonun ve hayatta kalmanın patolojik düzenlenmesini yansıtabilir (112). Yapılan çalışmalarda depresyonlu hastalarda serum GFAP seviyesinin arttığı gösterilmiş (113); ancak aksi görüşü iddia eden çalışmalar da mevcuttur (112,114).

Tüm bu bilgiler ışığında son yıllarda depresyonun etyopatogenezi ile ilgili çalışmalar nöronlarda hücresel düzeyde değişikliklerden ziyade nöroinflamasyon ve nöroplastisitenin rolü olabileceğine yönelmiştir.

2.3. MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA NÖROİNFLAMASYON İLE İLİŞKİLİ BİYOBELİRTEÇLER

MDB'nin patogenezinde, çok yönlü nöral-immün etkileşimler söz konusudur (106). Yapılan çok sayıda çalışma sonucunda; merkezi sinir sisteminde artan inflamatuvar yanıtın MDB gelişiminde kritik bir rol oynadığını öne sürülmüştür. MDB tanılı hastalarda İnterlökin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IFN- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin serum seviyeleri yüksek bulunmuştur (115). Bununla birlikte, proinflamatuvar sitokinlerin, MDB'nin patofizyolojisinde önemli bir rol alan serotoninin sentezini bozduğu ve glutamaterjik nörotransmisyonu düzensizleştirdiği bildirilmiştir (116). MDB'nin patofizyolojisinde nöroinflamasyonun önemi göz önüne alındığında, periferik inflamatuvar belirteçler, MDB tanılı hastalarda hem seyri hem de tedavi sonuçlarını ön görmede umut verici biyobelirteç adayları olarak ortaya çıkmıştır (115) .

Son zamanlarda, glial hücreler ve astrositler, hem proinflamatuvar sitokinler hem de glutamaterjik nörotransmisyon ile etkileşimleri nedeniyle MDB'deki nöroinflamasyonun etiyolojisi ile ilgili olarak dikkat çekmektedir (116). Merkezi

sinir sistemi yaralanmaları ve hastalıkları nedeniyle astrositlerin kronik aktivasyonu (yani, reaktif astrogliozis), astrositlerin glutamat geri alımında ve glutamine dönüşümünde işlev kaybına neden olur ve glutamatın ekstra-sinaptik boşluğa yayılmasına sebep olur. Bu süreç sonunda, MDB'nin patofizyolojisinde derinden yer alan glutamat aracılı eksitotoksositeye ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) baskılanmasına yol açar (117). Reaktif astrogliozis, sırayla, proinflatuar sitokin seviyelerini arttırır ve kısır bir inflamasyon döngüsüne neden olur. Stres kaynaklı sitokin üretimi ilk aşamada adaptif olsa da daha sonra patoloji gelişimi için önemli bir durum haline gelir. Oksidatif ve nitrozatif beyin hasarını indükleyen, serotonin sistemini bozan ve glukokortikoid direncine katkıda bulunan, stresle ilişkili proinflatuar sitokinlerin üretiminin artması depresif belirtilerden sorumlu olabilir. Tüm bu faktörler, depresyonla ilgili beyin bölgelerinde nörogenezi etkiler ve işlevsel olarak birbirine bağlıdır, böylece birindeki ilk değişiklik diğerlerinde de anormalliklere yol açar (118). Sitokinlerle birlikte nörotrofik faktörler stres yaratan durumlarda beyin dengesini desteklemede önemli bir rol oynar ve sinir sistemi işlevinin birçok yönünün merkezinde yer alır. Ancak nöroinflamasyonda anormal düzeyde nörotrofik yanıtın depresyonun patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (119) .

MDB'de hem nöronal hem de glial hücrelerin hastalık patofizyolojisindeki nöroinflamasyon ve adaptif nörotrofik süreçlerle ilişkili rolleri son zamanların en önemli araştırma konularından birisi haline gelmiştir. Hem nöronlarda hem de glial hücrelerde hasar, ardından meydana gelen büyüme ve farklılaşmayı etkileyen ve bu süreçlerde rol oynayan proteinler birer biyobelirteç adayları olarak araştırmacıların yoğun ilgisini çekmektedir.

Nöronal kalsiyum sensör proteinleri ailesinden bir protein olan Visinin Benzeri Protein (VILIP) ile ilgili çalışmalar psikiyatrik alanda oldukça kısıtlı olmakla birlikte nörodejeneratif hastalıklarda nöronal hasarın bir göstergesi olarak ön plana çıkmaktadır (13,14,120). Glial patogeneze ile ilgili çalışmaların artması sonucunda büyüme ve farklılaşmadan sorumlu glial bir protein olan S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein B (S100B)'nin ise adaptif yanıtla ilişkili olarak depresyonda bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüş ve tedavi yanıtı ile ilişkisi araştırılmıştır (12,16,17).

2.4. S100 PROTEİN AİLESİ VE S100B

S100 ailesi ilk kez 1965 yılında Moore tarafından sinir sistemine özgü proteinler içerdiği düşünülerek sığır beyninden izole edilmiş olup, bileşenleri amonyum sülfatta %100 çözünmeleri nedeni ile bu şekilde adlandırılmıştır (121). Şimdiye kadar birçok sayıda üyesi saptanmıştır. S100 proteini glial ve schwann hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan, asidik bir kalsiyum bağlayıcı proteindir. Alfa veya beta birim yapılandırmasına bağlı olarak çeşitli biçimlerde bulunur. Beta alt birimi çok yüksek oranda beyne özgüdür. Beta-beta (S100 β) alt birimleri glial ve schwann hücrelerinde, alfa-beta (S100 $\alpha\beta$) alt birimleri glial hücrelerde, alfa-alfa (S100 $\alpha\alpha$) alt birimleri ise çizgili kaslarda, kalpte, adipoz dokuda ve böbrekte bulunur (122,123).

S100 proteinleri kalsiyumu bağlayan ve kalsiyum sinyal-transdüksiyon yolağı boyunca çeşitli hücresel yanıtları etkileyebilen asidik proteinlerdir. Bu ailenin üyeleri, protein fosforilasyonu, enzim aktiviteleri, hücre proliferasyonu gibi çeşitli hücre içi aktivitelerin kalsiyum bağımlı düzenlemesinde yer almıştır. Bazı üyeleri hücre içi hücre iskeleti bileşenlerinin dinamikleri, zarların yapısal organizasyonu, hücre içi kalsiyum homeostazi, inflamasyon ve oksidatif hücre hasarından korunmada rol alırken, bazı S100 üyeleri hücre dışı boşluğa salınır veya salgılanır ve konsantrasyonlarına bağlı olarak trofik veya toksik etkiler gösterir, hücre proliferasyonunu modüle eder ve makrofaj aktivasyonunu düzenler (124,125).

S100B

S100B proteini, kalsiyum bağlayıcı proteinin bir üyesidir. Santral sinir sisteminde esas olarak homodimer S100- $\beta\beta$ veya heterodimer S100- $\alpha\beta$ olarak bulunur, bu proteinler klinik olarak genellikle "S100B" (veya bazen "S100B Total") olarak adlandırılırlar (107).

S100B, uyarılmış veya hasar görmüş astrositlerden beyin omurilik sıvısına (BOS) salınır ve kan-beyin bariyerini geçerek periferik dolaşıma girer (126). S100B proteini çevredeki nöronlar, astrositler veya mikrogliya üzerinde seviyesine bağlı olarak nörotrofik veya nörotoksik bir etkiye sahip olabilir. Düşük konsantrasyonda (nanomolar), nöronlar ve astrositler için büyüme ve/veya farklılaşma faktörü görevi görür; ancak daha yüksek konsantrasyonda (mikromolar) astrosit hücrelerinden TNF-

alfa, IL-1 beta, iNOS, IL-6 gibi inflamatuvar moleküllerin salıverilmesine neden olarak nöronal hücre apoptozuna yol açar ve beyin hasarı veya nörodejenerasyon ile ilişkilendirilir (126–128).

Yüksek düzeyde sinir sistemine özgü bu protein ile ilgili çalışmalar son yıllarda artmış, glial değişiklikler, nöroplastisite ve glial plastisite için yararlı bir biyobelirteç olabileceği düşünülerek özellikle nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda araştırmalar hız kazanmıştır.

S100B, sağlıklı insanlarda da kanda düşük düzeylerde bulunabilmekte iken yüksek düzeyleri genelde beyin hasarında ve nörodejeneratif hastalıklarda saptanmaktadır. Bu alanda ilk çalışma 1979 yılında Multipl Sklerozlu hastalarda yapılmış, akut atak sırasında BOS'ta hücre dışı bölmede S100B seviyesinin yükseldiği bulunmuştur (129,130). Travmatik beyin hasarı ve intrakranial kanamalarda BOS'ta ve serumda düzeyinin arttığı bulunmuş ve prognozu ve tedavi cevabını yansıtılabileceği yönünde görüşler vurgulanmıştır (131,132). Alzheimer Hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda da hem BOS'ta hem serumda S100B seviyeleri yüksek olarak bulunmuş, bunun hastalığın patogenezi destekleyecek biçimde beyinde biriken plaklara bağlı ortaya çıkan astrositoz kaynaklı fazla ekspresyonun bir sonucu olduğu düşünülmüştür (133–135). Yapılan bir post mortem çalışmada, Alzheimer hastalığı ve Down sendromunda beyin doku plaklarında reaktif astrositlerin S100B ile immünoreaktivite verdiği gösterilmiş, bunun gliosis ortak patolojisinin bir ürünü olduğu sonucu vurgulanmıştır (136). Bu bilgilere dayanarak astrositlerden salınan S100B'nin; glial hücreler ve nöronlar üzerinde belirli konsantrasyonlarda nörotrofik etkiler yapabildiği, değişen konsantrasyonlarda özellikle indüklenabilir nitrik oksit sentaz ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı tetikleyerek nöronlar üzerine hasar verici etkide bulunabileceği söylenebilir.

S100B ile psikiyatri alanında da birçok çalışma yapılmış, özellikle şizofreni ve duygudurum bozuklukları üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda MDB tanılı hastalarda, sağlıklı kontrollere göre serum S100B seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir (137,138). Depresyonun şiddeti ile korelasyonu incelenmiş ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. 2021 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında, MDB tanılı hastalarda serum S100B düzeyleri yüksek saptanmış, bunun hastalık

şiddeti ile ilişkisinin zayıf olduğu ifade edilmiş, altta yatan patolojinin bazı beyin bölgelerindeki glial bozulma ile ilişkili olabileceğine dikkat çekilmiştir (139).

MDB tanılı 42 hasta ve 42 sağlıklı kontrol ile yapılan bir başka çalışmada serum S100B seviyelerinin hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu, hasta grubu içinde tekrarlayan epizodu olanlarda tek epizoda göre S100B seviyelerinin anlamlı ölçüde daha yüksek saptandığı bildirilmiştir. Bu durum tekrarlayan epizodlarda tekrarlayan nöronal hasara bağlı nöronların yenilenmesine, nöroplastisitenin yüksek oluşuna bağlanmıştır. S100B ile hastaların klinik şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon görülmediği vurgulanmıştır (140).

Melankolik depresyonu olan hastalarla yapılan 6 aylık bir izlem çalışmasında daha yüksek başlangıç S100B seviyelerine sahip hastalar, daha düşük S100B başlangıç seviyelerine sahip olanlarla karşılaştırıldığında, izlem sonunda tedaviden sonra HDDÖ puanlarında önemli ölçüde daha büyük düşüşler gösterdiği sonucuna ulaşılmış, hastalık şiddeti ile serum düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (12). MDB tanısı olan 25 hasta ile yapılan 4 haftalık izlem çalışmasında, başvuru sırasındaki S100B plazma konsantrasyonunun sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu, 4 haftalık tedaviden sonraki terapötik yanıt ile başvuru anındaki S100B konsantrasyonunun önemli ölçüde pozitif korele olduğu bulunmuş, bu durumun S100B'nin nöroprotektif düzeyde olmasından kaynaklandığı yönünde yorumlanmıştır (137).

Ülkemizde yapılan bir post mortem çalışmada, intihar sonucu olan ölümler intihar sonucu olmayan ölümler ile karşılaştırılmış ve BOS'ta S100B seviyelerine bakılmıştır. İntihar sonucu ölümlerdeki S100B seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğuna dikkat çekilmiş; ancak cinsiyet ve yaş ile S100B düzeyleri arasında bir ilişki gösterilememiştir (141).

S100B ile ilgili şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda da benzer şekilde serumda S100B seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir. MDB gibi şizofreni patolojisinde de nöroplastisite ve nöroinflamatuvar yolların rol oynadığı, hasarlı astrositlerden S100B salınımının arttığı bildirilmiştir (126).

S100B seviyesinde fizyolojik özelliklerin nasıl bir rol oynadığı araştırma konusu olmuştur. Yapılan bir çalışmada S100B, GFAP, NSE ve MBP değerlerinin

tümünün yaşla birlikte arttığı gösterilmiş, araştırmada ortak mekanizmalar özellikle vurgulanmıştır. Bu durum; yaşla birlikte hücre ve miyelin kaybı artma olması, yaşla birlikte BOS akımının azalması ve bu nedenle bu proteinlerin konsantrasyonlarının artması, yaşla birlikte hücrelerdeki düzeylerin artmasına rağmen turnover sayısının sabit kalması olarak açıklanmıştır (142).

Cinsiyetin de bu protein seviyesi değişikliğine katkıda bulunabileceği düşünülmüş ve bu alanda kısıtlı çalışmalar yapılmış; ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. MDB hastalarında yapılan bir çalışmada kadın cinsiyette S100B seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuş, bu durumun endokrin salgılanma, menopozla ilişkili biyolojik değişiklikler veya biliş ile ilişkili olabileceğine değinilmiştir (143).

2.5. VISİNİN BENZERİ PROTEİNLER (VSNL) VE VILIP-1

Sinir sisteminde her yerde bulunan kalsiyum sensör proteinlerine ek olarak yaklaşık 30 yıl önce kalsiyumun nöronlardaki düzenleyici işlevinin önemini yansıtan yeni proteinler tanımlandı, bunlardan biri retinadan izole edilen visinin protein idi (144). Geçtiğimiz on yılda bu proteinlerin tamamı birlikte gruplandırıldı ve nöronal kalsiyum sensörü (NCS) proteinleri olarak adlandırıldı (145). 14 NCS protein geninin bugüne kadar çeşitli türlerde var olduğu bilinmektedir ve bir tanesi VSNL olmak üzere toplam beş alt aileye bölünmüştür (146).

VSNL ailesine baktığımızda toplamda 5 protein alt ailesinden oluşmaktadır. Bunlar aşağıda sıralanmıştır (15).

- 1) VILIP-1 (visinin benzeri protein 1, gen adı VSNL 1)
- 2) VILIP-2 (visinin benzeri protein 2, gen adı hipokalsin benzeri 4, HPCAL4)
- 3) VILIP-3 (visinin benzeri protein 3, VILIP- 3, gen adı HPCAL1)
- 4) Hipokalsin (gen adı HPCA)
- 5) Nörokalsin (gen adı: NCALD)

Bu alt aileler kendi aralarında değişken oranlarda benzerlik göstermektedir. Örneğin; VILIP-1 ve VILIP-2 ile %89 homolog iken, hipokalsin ve VILIP-3 %94 özdeşliği paylaşır ve nörokalsin ile %91 özdeştir (15).

NCS proteinleri, farklı işlevlere sahip olduklarını düşündüren farklı nöronal dağılımlara sahiptir. Bunlar, asıl olarak merkezi sinir sisteminde nöronlarda kalsiyumu düzenlemek olmakla birlikte, nörotransmitter salınımının modülasyonu, siklik nükleotit metabolizmasının kontrolü, polifosfoinositidlerin biyosentezi, gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve iyon kanallarının doğrudan düzenlenmesi rollerini içerir (147).

VILIP-1

VILIP-1, merkezi sinir sistemi içindeki nöronlarda yüksek oranda ifade edilir ve fizyolojik işlevlerinden bazıları, sinaptik plastisitede yer alan MAPK ve siklik nükleotid sinyalleme ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve kalsiyum kanallarının yanı sıra iyon kanalları ve reseptörleri ile birlikte çok sayıda hücrel sinyal iletim yollarının modülasyonunu içerir (13).

Son bulgular, VILIP-1'in cAMP sinyali ve cGMP sinyali üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir(148). Bu nedenle özellikle cGMP üzerinden nöronal farklılaşma, büyüme, farklı sinaptik plastisite ve öğrenme ile hafıza gibi nöronal süreçleri etkileyebildiği düşünülmüştür. Ayrıca VILIP-1'in nörotrofin reseptörü olan trkB'nin bir bölgesine kalsiyum bağımlı bağlanması gösterilmiştir. Bu nedenle VILIP-1, trkB transkriptlerinin ifadesini ve/veya lokalizasyonunu etkileyerek nörotrofin sinyalleme üzerinde ve dolayısıyla nöronal plastisite üzerinde bir etki gösterebileceği düşünülmüştür (148).

Alanyazına bakıldığında VILIP-1 ile ilgili çalışmalar psikiyatri alanında oldukça kısıtlı olup daha çok nörodejeneratif hastalıklarla ilgili çalışmalar yürütüldüğü görülmüştür. Yapılan çalışmalarda nöronal hasar sonrası VILIP-1'in BOS'a geçtiği, nöronal kalsiyum homeostazının olumsuz etkilendiği, nöronal hasara ve ölüme yol açtığı saptanmış, bu etkisi ile Alzheimer gibi hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (13). Çok sayıda çalışma, VILIP-1'in BOS düzeylerinin Alzheimer hastalarında normal kontrollere veya diğer nörodejeneratif durumlara kıyasla arttığını göstermiş (14,149), hastalığın erken döneminde güçlü bir prognoz öngörücü olabileceği düşünülmüştür (150). Buradaki ilişki; kronik nörodejenerasyon ortamındaki yüksek VILIP-1 düzeylerinin, nispeten

hastalığa özgü mekanizmalardan-kalsiyum homeostazının bozulması ile indüklenen hücre apoptozu- veya sinyal yollarındaki değişiklikler olarak açıklanmıştır (150).

Şizofreni hastaları ile ilgili yapılan çalışmalarda da santral sinir sistemindeki kalsiyum homeostazının bozulmasının hastalık patofizyolojisine katkıda bulunabileceğine değinilmiş ve bu bağlamda NCS proteinlerinin bir rolü olabileceği düşünülmüştür. Şizofreni hastalarının hipokampusünde yapılan ölüm sonrası yapılan bir çalışmada, VILIP-1 ekspresyonunun artmış olduğu ifade edilmiştir (151). Yine şizofreni hastalarında yapılan bir post mortem çalışmada, niteliksel olarak, hasta ve kontrollerin hipokampuslerinde VILIP-1 immünoaktivitesinin ekspresyonunda belirgin bir fark bulunmamış; ancak hücre tiplerine özgü değişiklikler saptanmış, bu da şizofrenide değişken bir hipokampal VILIP-1 ekspresyonuna işaret etmiştir (152).

Ruhsal hastalıklarda henüz kısıtlı araştırmanın bulunduğu VILIP-1 ile ilgili bildiğimiz kadarıyla duygudurum bozukluklarında henüz bir araştırma bulunmamaktadır. Glial hücrelerdeki nöroinflamasyon sonucu ortaya çıkan nöronal hasar ve nörotrofik yanıt ile nöronda hücre içinde meydana gelen hasar arasındaki ilişkiyi anlamak MDB'nin patofizyolojisini anlamamızda yeni bir yol gösterici olabilir. Ayrıca MDB'de nöronal hücreler ve glial hücreleri birlikte değerlendiren iki protein ailesinin üyesi S100B ve VILIP-1 birlikte değerlendirilerek depresif bozukluğun seyri ve tedavi yanıtını öngörmede biyobelirteç olarak kullanımlarına olanak sağlanabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN DESENİ

Bu çalışma gözlemsel, ileriye dönük (prospektif) bir araştırmadır. Araştırmaya Eylül 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, DSM-5'e göre Majör Depresif Bozukluk tanısı konulan ve dahil edilme kriterlerini taşıyan 65 hasta ile deneyimli bir psikiyatrist tarafından DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (SCID-V) yapılarak, bir ruhsal hastalığı olmadığı belirlenen 66 sağlıklı gönüllü kontrol alınmıştır. Hastalar tedavi başlanmasının ardından 4. ve 8. haftada tekrar değerlendirilmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı, tedavi düzenlenmesi ve takibi poliklinikte görevli olan psikiyatrist tarafından sürdürülmüş, araştırmacı tedavi sürecine dahil olmamış, araştırma kapsamında uygulanacak ölçekler ve kan örneklerinin alınmasından sorumlu olmuştur.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ

Örneklem büyüklüğünü belirlemek için bu alandaki çalışmalar incelenmiştir. %95 güven aralığında (2-sided), %80 güç ve ratio of sample size:1 alınarak S100B ile yapılan bir çalışmanın mean, SD değerleri kullanılarak iki grup için 36'şar kişi toplam 72 kişi olarak hesaplanmıştır (16) .

Örneklem grubuna, Eylül 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri polikliniğine depresif semptomlarla başvurmuş, yapılan psikiyatrik değerlendirme sonucu DSM-5'e göre Majör Depresif Bozukluk tanısı konulan hastalar dahil edilmiş, bu hastalara poliklinikte görevli psikiyatrist tarafından uygun tedavi başlanılmış ardından çalışma anlatılarak, çalışmaya katılmayı kabul edenler psikometrik testlerin uygulanması ve kan örneklerinin alınması için Dr. Nagihan Ayaz Naycı'ya yönlendirilmiştir. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 92 MDB tanılı hasta ile görüşme yapılmış, 8 hasta klinik hipotiroidi, 5 hasta kontrolsüz diyabet, 5 hasta yakın zamanda anti inflamatuvar ilaç kullanımı, 3 hasta epilepsi, 2 hasta malignite, 2 hasta inflamatuvar barsak hastalığı ve 2 hasta gebelik nedeni ile çalışmaya alınmamış, 65 hasta ile çalışma yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen 65 hastanın 45'i 8. hafta

kontrolünde tekrar değerlendirilmiş, psikometrik testler uygulanmış ve kan numunesi alımı tekrarlanmıştır. Hastaların tedavisi poliklinikte ayrı bir psikiyatrist tarafından sürdürülmüştür. 20 hasta kontrolüne devam etmediği için sekizinci hafta takip değerlendirilmesi yapılamamıştır. Sağlıklı gönüllü grubu, hastanede yapılan sözel duyuru ile hastanemiz personelinden oluşan, hastalar ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, gönüllü oluru alınmış, deneyimli bir psikiyatrist tarafından SCID-V'e göre görüşmesi yapılarak, bir ruhsal hastalığı olmadığı belirlenmiş 66 kişiden oluşmuştur. Toplamda 131 katılımcı çalışma kapsamında değerlendirilmiştir.

Hasta ve sağlıklı gönüllü grupları, aşağıda ayrı ayrı belirtilen çalışmaya dahil edilme/çalışmadan dışlanma kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hasta grubu için:

- 18-65 yaş arasında olmak,
- Okuduğunu anlayıp yazacak düzeyde okuma yazma bilmek,
- Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmek,
- DSM-5'e göre Majör Depresif bozukluk tanı kriterlerini karşılıyor olmak,
- Son altı ay içerisinde herhangi bir psikotrop kullanmamış olmak.

Sağlıklı kontrol grubu için:

- 18-65 yaş arasında olmak,
- Okuduğunu anlayıp yazacak düzeyde okuma yazma bilmek,
- Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmek,
- SCID-V'e göre yapılan psikiyatrik değerlendirmede psikiyatrik bir hastalık tanısı almamış olmak,
- Son altı ay içerisinde herhangi bir psikotrop kullanmamış olmak.

3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Hasta grubu için:

- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak,
- Çalışmaya katılmaya isteksiz olmak,
- Mental retardasyon veya nörobilişsel bir bozukluk tanısı olmak,
- Otoimmün veya sistemik inflamatuvar bir hastalığı olmak (romatoid artrit, multiple skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi),
- Metabolik ya da endokrinolojik hastalıklar (diyabet, gut gibi),
- Son bir hafta içinde antiinflamatuvar, antibiyotik, steroid veya antihistaminik ilaç gruplarının herhangi birisini kullanmış olmak,
- Alkol veya madde kullanım bozukluğu tanısı olmak,
- Herhangi bir malignite tanısı ile tedavi görüyor olmak,
- Gebelik durumu,
- Son 6 ay içinde psikotrop ilaç kullanım öyküsü.

Sağlıklı kontrol grubu için:

- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak,
- Çalışmaya katılmayı reddetmek,
- SCID-V'e göre yapılan psikiyatrik değerlendirmede geçmişte veya halen bir psikiyatrik hastalık tanısına sahip olmak,
- Otoimmün veya sistemik inflamatuvar hastalığı olmak (romatoid artrit, multiple skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi) Mental retardasyon veya nörobilişsel bir bozukluk tanısı olmak,
- Metabolik ya da endokrinolojik hastalıklar (diyabet, gut gibi), Son bir hafta içinde antiinflamatuvar, antibiyotik, steroid veya antihistaminik ilaç gruplarının herhangi birisini kullanmış olmak, Alkol veya madde kullanım bozukluğu tanısı olmak,
- Herhangi bir malignite tanısı ile tedavi görüyor olmak,
- Gebelik durumu,
- Son 6 ay içinde psikotrop ilaç kullanım öyküsü.

3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA VE LABORATUVAR ARAÇLARI

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmaya katılan hastaların ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerini belirlemek için kullanılmış, araştırmacılar tarafından hazırlanan yarı yapılandırılmış bir formdur. Çalışmaya katılanların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim durumu, çalışma durumu, kimlerle yaşadığı, gelir düzeyi gibi sosyodemografik özelliklerini içermektedir. Bunun yanı sıra boy, kilo, vücut kitle indeksi, sigara, alkol ve madde kullanımı, ek tıbbi bir hastalık varlığı, ilaç kullanımı, şimdiki hastalık süresi, geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü, varsa tedavi öyküsü, hastanede yatış sayısı, intihar girişimi öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü gibi S100B ve VILIP-1 düzeylerini etkileyebileceği düşünülen veriler formda yer almaktadır. (Ek-1)

3.3.2. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-V)

SCID-V, yapılandırılmış klinik görüşme ile DSM-5'teki ruhsal bozuklukların tanılarını koymak amacı ile geliştirilmiştir. First ve arkadaşları tarafından DSM-5 için güncellenmiş olup ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirliği Elbir ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılmıştır (153). Çalışmamızda SCID-V araştırmaya dahil edilen sağlıklı gönüllülerin ruhsal bir hastalığı olup olmadığını belirlemek amacıyla kullanılmıştır.

3.3.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Max Hamilton tarafından 1950'li yılların sonunda geliştirilmiş depresyon belirtilerinin şiddetini ölçmek ve seyrini izlemek amacı ile geliştirilmiş bir ölçektir. Toplamda 17 maddeden oluşmaktadır. Uykuya dalma, uykuyu sürdürme, erken uyanma, ajitasyon, gastrointestinal semptomlar, genel bedensel belirtiler, genital belirtiler, kilo kaybı ve içgörü 0-2 arasında derecelendirir. Depresif ruh hali, çalışma ve aktivite, suçluluk duyguları, intihar, psişik anksiyete, somatik anksiyete, hipokondriyazis, retardasyon maddeleri 0-4 arasında derecelendirilir. Sonuç maddelerin toplamı ile elde edilmektedir. Ölçekten alınabilecek en yüksek skor 53'tür. Toplam 0-7 puan arasında depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif

şiddette depresyonu, 16-28 arası orta şiddette depresyonu, 29 ve üzerinde puan ağır şiddette depresyonu göstermektedir. Türkçeye uyarlanmış olup geçerlilik güvenirlik çalışması 1996 yılında Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (154). (Ek-2)

3.3.4. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGIÖ)

Guy tarafından geliştirilen, bir hastanın tedavi başlanmadan önce ve başladıktan sonra klinisyenin hastanın işlevselliği hakkındaki izlenimini kaydetmesini sağlamak için yapılan bir ölçektir. Ölçekte hastalık şiddeti, düzelme ve yan etkisinin şiddeti olmak üzere toplamda 3 farklı değerlendirme alanı bulunmaktadır (155). Çalışmamızda ilk iki madde kullanılmıştır. İlk madde ‘hastalık şiddeti’, ölçek doldurulduğu sıradaki hastalık şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir. İkinci madde ‘düzelme’ ise hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünüldüğünde klinik iyileşmesini ifade eder ve 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir. (Ek-3)

3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Kan Örneklerinin Alınması ve Serumların Ayrılması

Çalışmanın biyokimyasal analiz kısmı Ankara Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı’nda yürütülmüştür. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki kişilerden en az 8 saat açlık sonrası ve sabah 8-9 saatleri arasında 1 tüp kan, biyokimya tüplerine serum S100-B ve VILIP-1 düzeyleri ölçümü için alınmıştır. Alınan kan örnekleri 3000xg’de 10 dk santrifüj edildikten sonra -80°C’de saklanmıştır.

S100B

S100B düzeyi USCN marka (Wuhan, Çin) kit kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Ölçümler iki kez tekrarlandı ve ortalamaları alınarak değerlendirme yapılmıştır. Kitin çalışma içi ve çalışmalar arası %CV değerleri sırasıyla <%10 ve <%12 olarak belirlenmiştir.

VILIP-1

VILIP-1 düzeyi USCN marka (Wuhan, Çin) kit kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Ölçümler iki kez tekrarlandı ve ortalamaları alınarak

değerlendirmeler yapılmıştır. Kitin çalışma içi ve çalışmalar arası %CV değerleri sırasıyla <%10 ve <%12 olarak belirlenmiştir.

3.5. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Araştırma için Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığına etik kurul başvuru sürecinde sunulmuştur. Araştırma Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından incelenerek onaylanmıştır (Sayı: E.Kurul-E1-22-2821)(Ek-4). Araştırmanın konusu T. C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığının Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu tarafından değerlendirilip uygun bulunmuştur (Sayı: E-86241737-100--159773)(Ek-5). Araştırmadaki biyokimyasal analizlerin yapılması için gerekli olan malzemelerin bütçesi T. C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminin desteği ile karşılanmıştır (Proje No: 2022/230).

Araştırmada tüm klinik testler, İyi Klinik Uygulama Kılavuzu prensiplerine uygun olarak yapıldı. Çalışmaya katılan gönüllüler çalışma ile ilgili bilgilendirildi, sözel onamları ile bilgilendirilmiş onam formu ile yazılı onamları da alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm gönüllülere çalışmaya katılmayı reddetme veya istedikleri herhangi bir zamanda görüşmeyi sonlandırma hakkına sahip oldukları açıklandı, kayıtlarının gizli tutulacağına dair bilgi verildi. (Ek-6 ve Ek-7)

Araştırmaya katılmaya gönüllü olan, DSM-5 tanı kriterlerine göre MDB tanısı konulan 65 hasta, Dr. Nagihan Ayaz Naycı'ya yönlendirilerek klinik görüşmeleri yapıldı. Sosyodemografik Veri Formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ) uygulandı ve kan örnekleri alındı.

Dr. Nagihan Ayaz Naycı tarafından kontrol grubuyla SCID-V'e göre yapılan görüşme ile ruhsal hastalık tanısı dışlandı. 66 sağlıklı kontrol ile klinik görüşme yapıldı, Sosyodemografik Veri Formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) uygulandı, kan örnekleri alındı. Sağlıklı kontroller hasta grubunun yaş ve cinsiyet değişkenlerine eşleşecek şekilde oluşturuldu.

S100B ve VILIP-1 seviyelerini ölçmek amacıyla hastalardan venöz kan örnekleri alındı. Örnekler, tedavi protokolü başlanmadan alınmıştır. Hastaların tedavileri, poliklinikten sorumlu hekim tarafından planlanmış olup tedavi seçimi ve tedavi sürdürüm protokolüne herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır.

Aynı hasta grubunun ikinci değerlendirmesi antidepresan tedaviye başlandıktan sonra 4. haftada ve 8. haftada yapıldı. 8. hafta kontrole gelen 45 hastadan yeniden venöz kan örneği alınarak serum S100B ve VILIP-1 düzeylerine bakıldı, hastalara HDDÖ ve KGİÖ tekrar uygulandı.

Çalışmaya katılan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun venöz kan örnekleri sabah 08.00- 09.00 saatleri arasında, en az sekiz saatlik açlık sonrasında alındı. Sonuç olarak yukarıda bahsedilen özelliklere sahip 65 MDB tanılı hasta ile 66 sağlıklı kontrolün serum S100B ve VILIP-1 düzeyleri ölçülmüş; hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında fark olup olmadığı ve hasta grubunda, tedavi sonrası serum S100B ve VILIP-1 düzeylerinde değişme olup olmadığı araştırılmıştır.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verileri SPSS for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenerek değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ($\pm$) standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu hem histogram ve olasılık grafikleri hem de analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Sağlıklı kontroller ve hasta grubu arasında normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. İki grup arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda (hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilen değişkenler için) sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile incelenmiştir. Bulgularda sunulan şekiller için GraphPad Prism-8 uygulaması kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu araştırmaya DSM-5 kriterlerine göre Majör Depresif Bozukluk tanısı alan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 65 hasta ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, ruhsal hastalık öyküsü olmayan 66 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 131 kişi dahil edilmiş, hasta grubunun 45 tanesi takip edilmiş, 20 tanesinin sadece başlangıç verileri elde edilmiştir.

Hasta grubunun ortalama yaşı 31.9 ± 12.4 (min:18 – max:63) yıl iken sağlıklı kontrollerin 31.89 ± 11.1 (min:18 – max:63) yıl idi (p:0.628, Z:-0.484). Medeni durumları açısından değerlendirildiğinde hastaların 32'si (%49.2) bekar, 33'ü (%50.8) evli; sağlıklı kontrollerin 38'i (%57.6) bekar, 28'i (%42.4) evli idi (p:0.338, χ^2 :0.917). İki grup arasında cinsiyet ve vücut kitle indeksleri açısından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla; p: 0.532, χ^2 : 0.390 ve p:0.174, Z: -1.358). Sağlıklı kontrollerin eğitim düzeyi ve gelir düzeyi hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla; p:0.003, Z: -3.014, p<0.001, χ^2 : 16.038).

Tablo 4.1'de Majör Depresif Bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Majör Depresif Bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Majör Depresif Bozukluk tanılı hastalar (n:65)	Sağlıklı kontroller (n:66)	İstatistiksel analiz
Yaş (yıl)	31.9 ±12.4	31.89±11.1	p:0.628 , Z*:-0.484
Cinsiyet Kadın Erkek	54 (%83.1) 11 (%16.9)	52 (%78.8) 14 (%21.2)	p: 0.532 χ^2 : 0.390
Medeni durum Bekar Evli	32 (%49.2) 33 (%50.8)	38 (%57.6) 28 (%42.4)	p:0.338 χ^2 :0.917
Eğitim düzeyi İlkokul Ortaokul Lise Üniversite ve üzeri	14 (%21.5) 8 (%12.3) 29 (%44.7) 14 (%21.5)	6 (%9.1) 3 (%4.5) 31 (%47.0) 26 (%39.4)	p:0.028 χ^2 :9.132
Eğitim süresi (yıl)	10.8 ± 3.8	12.8 ± 3.3	p:0.003 , Z: -3.014
Çalışma durumu Düzenli işi var Düzenli işi yok Öğrenci	15 (%23.1) 31 (%47.7) 19 (%29.2)	42 (%63.7) 2 (%3.0) 22 (%33.3)	p<0.001 χ^2 :38.388
Yaşama şekli Yalnız Aile/arkadaş	4 (%6.2) 61 (%93.8)	11 (%16.7) 55 (%83.3)	p:0.059 χ^2 : 3.570
Gelir düzeyi <5000 TL 5000-10000 TL 10.000-15.000TL >15.000 TL	12 (%18.5) 10 (%15.4) 23 (%35.4) 20 (%30.7)	1 (%1.5) 5 (%7.6) 23 (%34.8) 37 (%56.1)	p<0.001 χ^2 : 16.038
Sigara kullanımı Var Yok	30 (%46.2) 35 (%53.8)	21 (%31.8) 45 (%68.2)	p<0.092 χ^2 : 2.831
Vücut kitle indeksi	25.0 ± 5.3	23.5 ± 4.1	p:0.174, Z: -1.358
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü Evet Hayır	26 (40.0) 39 (%60.0)	0 (%0.0) 66 (%100.0)	p<0.001 χ^2 : 32.937
Ek tıbbi hastalık Evet Hayır	15 (%23.1) 50 (%76.9)	8 (%12.1) 58 (%87.9)	P:0.099 χ^2 : 2.716

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık; n: kişi sayısı; χ^2 : Ki-kare değeri; *:Mann-Whitney U Testi istatistiksel değeri*

Çalışmaya katılan Majör Depresif Bozukluk tanılı hastaların 32'si (%49.2) ilk depresif epizodu olan hastalar iken 33'ü (%50.8) tekrarlayıcı depresif epizodları olan hastalardı. Hastaların son semptomlarının başlamasından tedavi için başvurusuna kadar geçen süre ortalama 17.9 ± 24.7 (min:1 – max: 120) ay olarak bulundu. Hastaların başvurularında HDDÖ skor ortalamaları 18.8 ± 4.1 (min:12 – max:30) iken KGiÖ skor ortalamaları $3.7. \pm 0.5$ (min:3 – max:5) saptandı. Hastaların poliklinik değerlendirmesinin ardından başlanılan ilaç tedavileri değerlendirildiğinde birinci sırada fluoksetin (n:24, %36.9), ikinci sırada ise sertralin (n:23, %35.4) yer alıyordu. Hastaların hastalıklarının klinik özellikleri ve kullanılan psikotropolar Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

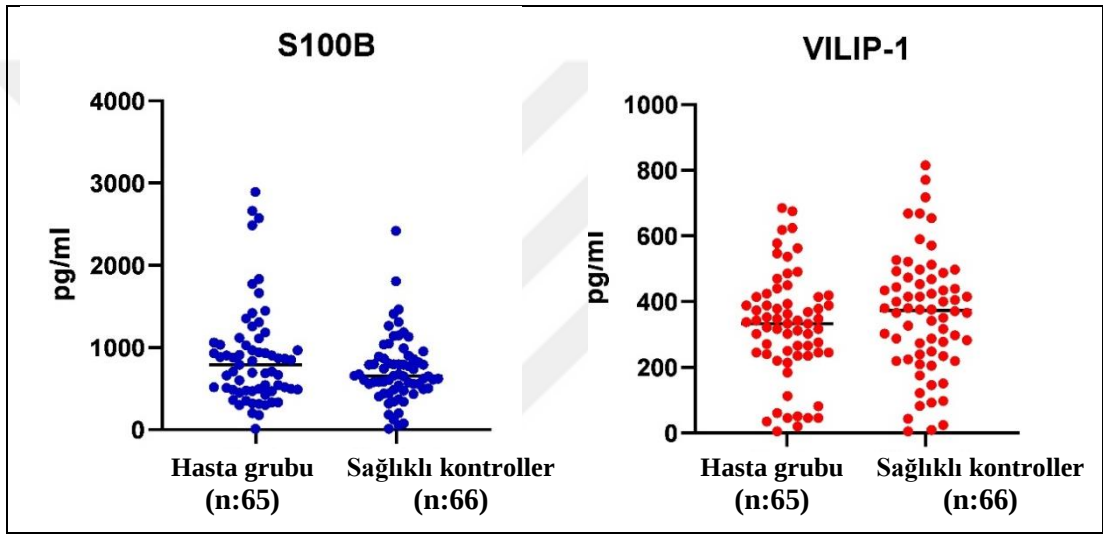
Tablo 4.2. Majör Depresif Bozukluk tanılı hastaların hastalıklarıyla ilişkili özellikler

	Majör Depresif Bozukluk tanılı hastalar (n:65)
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	30.1± 12.1 (min:17-max:59)
Son hastalık süresi (ay)	17.9 ± 24.7 (min:1 – max: 120)
Epizod özelliği	
İlk epizod	32 (%49.2)
Yineleyici epizod	33 (%50.8)
İntihar girişimi öyküsü	
Evet	13 (%20.0)
Hayır	52 (%80.0)
Daha önce psikiyatrik tedavi öyküsü	
Evet	27 (%41.5)
Hayır	38 (%58.5)
HDDÖ Skoru	18.8 ± 4.1 (min:12 – max:30)
KGİÖ Skoru	3.7. ± 0.5 (min:3 – max:5)
Kullanılan antidepresan tedavi	65 (%100.0)
Fluoksetin	24 (%36.9)
Sertralin	23 (%35.5)
Essitalopram	12 (%18.5)
Venlafaksin	2 (%3.1)
Paroksetin	1 (%1.5)
Mirtazapin	1 (%1.5)
Duloksetin	1 (%1.5)
Vortiksetin	1 (%1.5)

n: kişi sayısı; HDDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği; KGiÖ: Klinik Global İzlenim Ölçeği

Majör Depresif Bozukluk tanılı hastaların S100B ve VILIP-1 düzeyleri hem tedavi başlangıcında hem de tedavinin 8. haftasında değerlendirildi ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldı. Tedavi öncesi Majör Depresif Bozukluk tanılı hastaların

S100B düzeyleri 881.7 ± 600.5 pg/ml (min:10 - max:2894.7 pg/ml) iken VILIP-1 düzeylerinin 324.2 ± 161.9 pg/ml (min:5.0 - max:685.5 pg/ml) olduğu, sağlıklı kontrollerin S100B düzeylerinin 724.4 ± 404.9 pg/ml (min:10.0 - max:2421.1 pg/ml) ve VILIP-1 düzeylerinin 359.7 ± 182.0 pg/ml (min:5.0 - max:815.3 pg/ml) olduğu, aralarından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (Sırasıyla $p:0.253$, $Z:-1.144$ ve $p:0.247$, $Z:-1.158$). Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası S100B ve VILIP-1 düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması Tablo 4.3'te, dağılımlar Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Majör Depresif Bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerde S100B* ve VILIP-1** düzeylerinin dağılımı

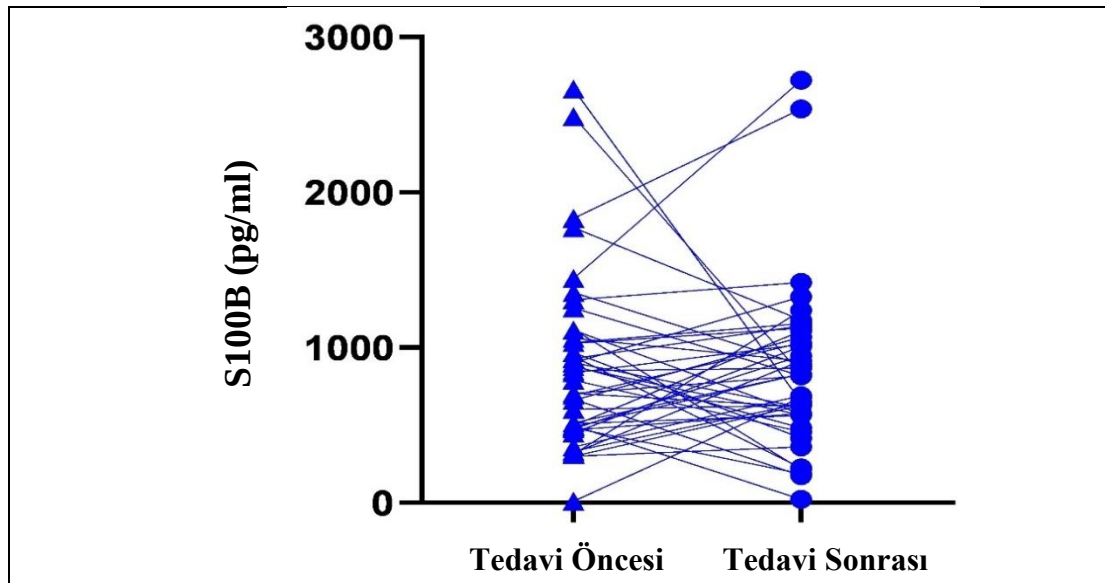
*S100B: S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein; **VILIP-1: Visinin Like Protein-1

Tablo 4.3. Majör Depresif Bozukluk tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası S100B ve VILIP-1 düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n:65)	Sağlıklı Kontroller n:66	İstatistiksel analiz*	Tedavi sonrası (n:45)	İstatistiksel analiz**
S100B düzeyleri (pg/ml)	881.7±600.5 (min:10-max:2894.7)	724.4±404.9 (min:10.0-max:2421.1)	p:0.253 Z:-1.144	839.1±75.8 (min:23.3-max:2724.4)	p:0.133 Z:-1.502
VILIP-1 düzeyleri (pg/ml)	324.2±161.9 (min:5.0-max:685.5)	359.7±182.0 (min:5.0-max:815.3)	p:0.247 Z:-1.158	314.4±154.1 (min:34.2-max:961.8)	p:0.093 Z:-1.679

n: kişi sayısı; S100B: S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein; VILIP-1: Visinin Like Protein-1; *:Mann Whitney U Testi (depresif bozukluk tedavi öncesi-sağlıklı kontroller); **: Mann Whitney U Testi (depresif bozukluk tedavi sonrası-sağlıklı kontroller)

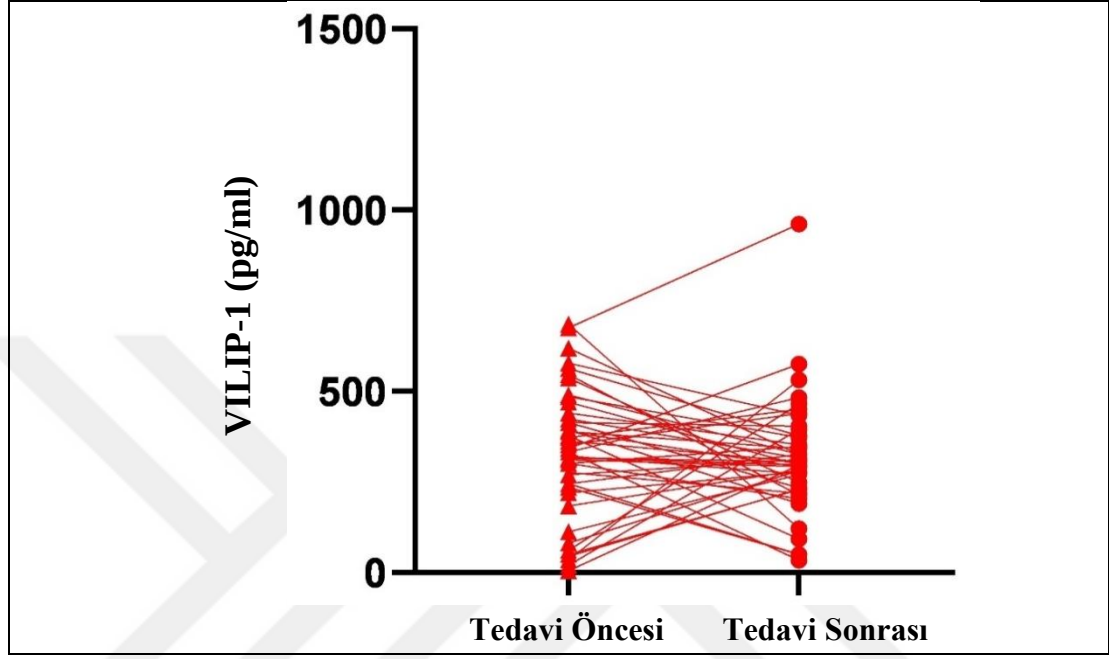
Majör Depresif Bozukluk hastalarında tedavinin sekizinci haftasında bakılan S100B düzeyleri ile tedavi öncesi S100B düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmış ve Şekil 4.2’de gösterilmiştir (p:0.786, Z:0.271).



Şekil 4.2. Majör Depresif Bozukluk tanılı hastaların S100B düzeylerinin tedavi sonrası sekizinci haftada tedavi öncesine göre değişimi*

*Bağımlı grup karşılaştırması için Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi (p:0.786, Z:0.271)

Majör Depresif Bozukluk hastalarında tedavinin sekizinci haftasında bakılan VILIP-1 düzeyleri ile tedavi öncesi VILIP-1 düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmış ve Şekil 4.3'te gösterilmiştir (p:0.453, Z:-0.751).



Şekil 4.3. Majör Depresif Bozukluk tanılı hastaların VILIP-1 düzeylerinin tedavi sonrası sekizinci haftada tedavi öncesine göre değişimi*

**Bağımlı grup karşılaştırması için Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi (p:0.453, Z:-0.751)*

Çalışmaya katılan Majör Depresif Bozukluk tanılı hastalardan ilk epizodu olan 32 kişinin tedavi öncesi S100B düzeyleri ortalama 830.8 ± 369.2 (min:301.3 – max:1774.8) iken VILIP-1 düzeyleri ortalama 337.4 ± 170.7 (min:20.5 - max:675.3) idi. Tedavinin sekizinci haftasında ilk epizod olup olmamaya göre gruplar karşılaştırıldığında S100B ve VILIP-1 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (Sırasıyla p:0.559, Z:-0.584 ve p:0.572, Z:-0.564). İlk epizod hastalar ile yineleyici depresif epizodları olan hastaların HDDÖ, S100B ve VILIP-1 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.4'tedir.

Tablo 4.4. İlk epizod hastalar ile yineleyici epizodları olan hastaların HDDÖ, S100B ve VILIP-1 düzeylerinin karşılaştırılması

	İlk epizod hastalar (n:32)	Yineleyici depresif epizodu olan hastalar (n:33)	İstatistiksel analiz*
Tedavi öncesi HDDÖ skorları	16.8±3.0 (min:12.0-max:24.0)	17.9±3.8 (min:12.0-max:26.0)	p:0.274 Z:-1.093
Tedavi öncesi S100B düzeyleri (pg/ml)	830.8±369.2 (min:301.3-max:1774.8)	890.8±671.8 (min:10.0-max:2665.4)	p:0.559 Z:-0.584
Tedavi öncesi VILIP-1 düzeyleri (pg/ml)	337.4±170.7 (min:20.5-max:675.3)	327.6±182.9 (min:5.0-max:685.5)	p:0.572 Z:-0.564
	İlk epizod hastalar (n:22)	Yineleyici depresif epizodu olan hastalar (n:23)	
Sekizinci hafta HDDÖ skorları	9.6±4.6 (min:3.0-max:20.0)	8.5±4.7 (min:2.0-max:18.0)	p:0.459 Z:-0.741
Sekizinci hafta S100B düzeyleri (pg/ml)	908.7±533.6 (min:176.8-max:2724.4)	772.5±485.9 (min:23.3-max:2537.5)	p:0.276 Z:-1.090
Sekizinci hafta VILIP-1 düzeyleri (pg/ml)	311.1±172.2 (min:51.2-max:961.8)	317.6±138.2 (min:34.2-max:576.1)	p:0.496 Z:-0.681

*Mann Whitney U Test; n: kişi sayısı; S100B: S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein; VILIP-1: Visinin Like Protein-1; HDDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği

Çalışmaya katılan Majör Depresif Bozukluk tanılı hastalardan intihar girişim öyküsü bulunan 13 kişinin tedavi öncesi S100B düzeyleri ortalama 952.8±749.2 pg/ml (min:301.3-max:2665.4) iken VILIP-1 düzeyleri ortalama 293.5±154.5 pg/ml (min:35.8-max:491.1) idi. Tedavinin sekizinci haftasında intihar girişim öyküsü olup olmamasına göre gruplar karşılaştırıldığında S100B ve VILIP-1 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (Sırasıyla p:0.549, Z:-0.599 ve p:0.398, Z:-0.845). İntihar girişim öyküsü bulunma ve bulunmayan hastaların HDDÖ, S100B ve VILIP-1 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.5'tedir.

Tablo 4.5. İntihar girişim öyküsü bulunan ve bulunmayan hastaların HDDÖ, S100B ve VILIP-1 düzeylerinin karşılaştırılması

	İntihar girişim öyküsü bulunanlar (n:13)	İntihar girişim öyküsü bulunmayanlar (n:52)	İstatistiksel analiz*
Tedavi öncesi HDDÖ skorları	18.6±4.5 (min:13.0-max:26.0)	17.1±3.1 (min:12.0-max:24.0)	p:0.410 Z:-0.823
Tedavi öncesi S100B düzeyleri (pg/ml)	952.8±749.2 (min:301.3-max:2665.4)	841.7±495.0 (min:10.0-max:2488.6)	p:0.549 Z:-0.599
Tedavi öncesi VILIP-1 düzeyleri (pg/ml)	293.5±154.5 (min:35.8-max:491.1)	340.8±180.1 (min:5.0-max:685.5)	p:0.398 Z:-0.845
	İntihar girişim öyküsü bulunanlar (n:8)	İntihar girişim öyküsü bulunmayanlar (n:37)	
Sekizinci hafta HDDÖ skorları	7.5±4.2 (min:3.0-max:14.0)	9.4±4.7 (min:2.0-20.0)	p:0.200 Z:-1.282
Sekizinci hafta S100B düzeyleri (pg/ml)	732.0±365.6 (min:176.8-max:1241.6)	862.3±535.8 (min:23.3-max:2724.4)	p:0.624 Z:-0.490
Sekizinci hafta VILIP-1 düzeyleri (pg/ml)	329.1±166.0 (min:51.2-max:576.1)	311.3±153.6 (min:34.2-max:961.8)	p:0.398 Z:-0.845

*Mann Whitney U Test; n: kişi sayısı; S100B: S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein; VILIP-1: Visinin Like Protein-1; HDDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği

Çalışmaya katılan Majör Depresif Bozukluk tanılı hastalardan sigara kullanımı olan 30 kişinin tedavi öncesi VILIP-1 düzeyleri ortalama 242.1±182.1 pg/ml (min:5.0 - max:578.1) iken sigara kullanmayan 35 kişinin VILIP-1 düzeyleri ortalaması 382.2±152.2 pg/ml (min:46.0-max:685.5) idi ve sigara kullanmayanlarda VILIP-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p:0.019, Z:-2.343). Sigara kullanımı olan ve olmayan hastaların HDDÖ, S100B ve VILIP-1 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.6'dadır.

Tablo 4.6. Sigara kullanımı olan ve olmayan hastaların HDDÖ, S100B ve VILIP-1 düzeylerinin karşılaştırılması

	Sigara kullanımı olan hastalar (n:30)	Sigara kullanımı olmayan hastalar (n:35)	İstatistiksel analiz*
Tedavi öncesi HDDÖ skorları	18.2±3.9 (min:12.0-max:24.0)	16.9±3.1 (min:12.0-max:26.0)	p:0.051 Z:-1.948
Tedavi öncesi S100B düzeyleri (pg/ml)	649.8±446.5 (min:10.0-max:1833.7)	978.2±558.3 (min:334.0-max:2665.4)	p:0.193 Z:-1.303
Tedavi öncesi VILIP-1 düzeyleri (pg/ml)	242.1±182.1 (min:5.0-max:578.1)	382.2±152.2 (min:46.0-max:685.5)	p:0.019 Z:-2.343
	Sigara kullanımı olan hastalar (n:16)	Sigara kullanımı olmayan hastalar (n:29)	
Sekizinci hafta HDDÖ skorları	11.0±5.1 (min:2.0-max:20.0)	8.0±4.1 (min:2.0-max:18.0)	p:0.054 Z:-1.928
Sekizinci hafta S100B düzeyleri (pg/ml)	931.5±540.1 (min:176.8-max:2537.5)	788.1±492.6 (min:23.3-max:2724.4)	p:0.275 Z:-1.091
Sekizinci hafta VILIP-1 düzeyleri (pg/ml)	317.2±121.7 (min:51.2-max:532.1)	312.9±171.3 (min:34.2-max:961.8)	p:0.896 Z:-0.130

*Mann Whitney U Test; n: kişi sayısı; S100B: S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein; VILIP-1: Visinin Like Protein-1; HDDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği

Yapılan korelasyon analizinde; Majör Depresif Bozukluk tanılı hastalarda VILIP-1 düzeyi ile eğitim süresi arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı (p:0.019, r:-0.291). Son semptomların ortaya çıkmasından tedaviye kadar geçen süre ile VILIP-1 düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulundu (p:0.008, r:0.327). Hem tedavi öncesi hem de tedavinin sekizinci haftasında S100B düzeyleri ile VILIP-1 düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Sırasıyla p<0.001, r:0.506; p<0.001, r:0.602). Aynı

ilişki sağlıklı kontrollerde incelendiğinde S100B ile VILIP-1 arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulundu ($p<0.001$, $r:0.497$). Depresif bozukluk tanılı hastalarda S100B, VILIP-1 düzeyleri ile sosyodemografik değişkenler ve klinik özellikler arasındaki ilişki Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Depresif bozukluk tanılı hastalarda S100B, VILIP-1 düzeyleri ile sosyodemografik değişkenler ve klinik özellikler arasında yapılan korelasyon analizleri*

Değişkenler		Yaş	VKİ	Eğitim	Son Hastalık Süresi	Toplam Hastalık Süresi	S100B Tedavi Öncesi	VILIP-1 Tedavi Öncesi	S100B Tedavi Sonrası	VILIP-1 Tedavi Sonrası
Yaş	r	1,000	,282*	-,251*	,006	,610**	,016	,020	-,044	,058
	p	.	,023	,044	,960	,000	,900	,874	,776	,703
VKİ	r	,282*	1,000	-,046	-,059	,119	,084	-,133	,056	,024
	p	,023	.	,714	,638	,511	,506	,289	,714	,877
Eğitim	r	-,251*	-,046	1,000	-,072	-,198	-,238	-,291*	-,038	-,116
	p	,044	,714	.	,569	,270	,056	,019	,804	,446
Son Hastalık Süresi	r	,006	-,059	-,072	1,000	,346*	,132	,327**	,065	,082
	p	,960	,638	,569	.	,049	,294	,008	,672	,591
Toplam Hastalık Süresi	r	,610**	,119	-,198	,346*	1,000	,094	,289	,057	-,068
	p	,000	,511	,270	,049	.	,604	,103	,791	,752
S100B Tedavi Öncesi	r	,016	,084	-,238	,132	,094	1,000	,506**	,240	,100
	p	,900	,506	,056	,294	,604	.	,000	,112	,512
VILIP-1 Tedavi Öncesi	r	,020	-,133	-,291*	,327**	,289	,506**	1,000	,017	,147
	p	,874	,289	,019	,008	,103	,000	.	,910	,335
S100B Tedavi Sonrası	r	-,044	,056	-,038	,065	,057	,240	,017	1,000	,602**
	p	,776	,714	,804	,672	,791	,112	,910	.	,000
VILIP-1 Tedavi Sonrası	r	,058	,024	-,116	,082	-,068	,100	,147	,602**	1,000
	p	,703	,877	,446	,591	,752	,512	,335	,000	.

*Spearman’s korelasyon testi; S100B: S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein; VILIP-1: Visinin Like Protein-1; VKİ: Vücut Kitle İndeksi

5. TARTIŞMA

MDB toplumda yaygın görülen bir ruhsal hastalık olmasına rağmen etiyolojisi ve patofizyolojisi halen belirsizliğini korumaktadır. Tek bir model veya mekanizma, hastalığın tüm yönlerini tatmin edici bir şekilde açıklayamamaktadır (2). Hastalığın etiyolojisi genetik etmenler, psikososyal etmenler, biyolojik/nöroanatomik etmenler olmak üzere üç ana başlık altında incelenmektedir (26). Bu etmenlere çevresel faktörlerin de katkısı olduğu bilinmektedir.

Biyolojik etmenler ile ilgili araştırmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Bu alanda ortaya atılan hipotezlerin çoğu, monoamin ve nöroplastisite hipotezlerinin yanı sıra hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen değişiklikleri de dahil olmak üzere yalnızca nöronal/hücreyel yapılar odaklanmış olsa da daha yakın zamanlarda, nöroplastisite ve nöroinflamasyon ile glial hücrelerin depresyonun patogenezinde katılabileceğini öne süren çalışmalar başlamıştır (6). Bu bağlamda çalışmamızda glial hücre belirteci olarak S100B'nin ve nöronal bir protein olan VILIP-1'in MDB'deki rolü aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda herhangi bir psikotrop kullanımı olmayan, MDB tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum S100B ve VILIP-1 düzeyleri karşılaştırılmış, hastalara başlanan antidepresan tedavinin sekizinci haftasında serum S100B ve VILIP-1 düzeyleri tedavi önceki düzeyleri ile karşılaştırılmış, sosyodemografik değişkenler ve klinik özellikler ile arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

5.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grubunda incelenecek S100B ve VILIP-1 düzeylerinin karıştırıcı olabilecek diğer değişkenlerden etkilenmemesi için iki grubun sosyodemografik özellikleri benzer olacak şekilde sağlıklı kontroller seçilmiştir. Bu nedenle iki grubun sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; yaş, cinsiyet, medeni durum, yaşama şekli, sigara kullanımı ve vücut kitle indeksi açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda MDB tanılı hastaların %16.9'u erkek, %83.1'i kadındır. Alanyazındaki çalışmalar cinsiyet farklılığı açısından incelendiğinde yaşam boyu

depresyon görülme oranının kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (3,22,23). Özellikle yardım arama davranışları incelendiğinde yapılan birçok araştırma erkeklerin ruhsal sorun yaşadıklarında daha geç yardım için başvurduklarını göstermiştir (156,157) . Utah’da Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Verisi kullanılarak yapılan geniş katılımcılı bir araştırmada erkeklerin yardım arama ile ilgili tutumlarının son dönemde kadınlarla benzer özellikler göstermeye başladığı, ancak buna rağmen özellikle ruhsal hastalık durumunda erkeklerin resmi bir başvuruda bulunma oranlarının belirgin olarak düşük olduğu bulunmuştur (158). Çalışmamızda araştırmaya katılan erkeklerin daha düşük oranda olması, ruhsal hastalık varlığında erkeklerin yardım arama ile ilgili motivasyonlarının daha düşük olabileceği yönünde yorumlanmıştır.

Eğitim düzeyi ve süresine bakıldığında hasta grubu ve sağlıklı kontrol arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, hasta grubunda eğitim süresi daha kısa saptanmıştır. Bu alanda yapılmış çalışmalara bakıldığında eğitim düzeyi ile depresyon arasında negatif korelasyon olduğunu vurgulayan birçok çalışma mevcuttur (28). İngiltere’de farklı üniversitelerde eğitim gören toplam 923 üniversite öğrencisinin katıldığı bir araştırmada, düşük sosyokültürel düzeyin, ebeveynin eğitim düzeyinin düşmesinin daha şiddetli depresif belirtilerle güçlü bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (29). 1998 yılında ülkemizde yapılan Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporuna göre hastalarda eğitim düzeyi arttıkça depresyon tanısı konma oranının azaldığı saptanmıştır (24). Eğitim düzeyi arttıkça ruhsal hastalıklar ile ilgili farkındalığın artması, ruhsal yardıma erişim olanaklarının çoğalması, sosyal önerilere uyumun kolaylaşması gibi faktörler depresyon gelişiminde koruyucu rol alabilir (159). Çalışmamızda da bunu destekler nitelikte hasta grubunun eğitim seviyesinin belirgin olarak düşük çıktığı görülmüştür. Buna ek olarak çalışmamızda kontrol grubunun hastane personeli arasından seçilmiş olması eğitim düzeyi ile ilgili bu farklılığı açıklayabilecek bir diğer etken olabilir.

Çalışmamızda MDB tanılı hasta grubunda işsizlik oranı sağlıklı kontrollere göre yüksek, gelir düzeyi ise düşük bulunmuştur. Birçok araştırma işsizlik ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmış ve işsizlik ile sosyoekonomik düzeyin düşmesini, depresyon açısından risk faktörü olarak değerlendirmiştir. 2021 yılında yapılan geniş çaplı bir meta analizde işsiz popülasyonda depresif semptomların

varlığı %24 ve MDB oranı %16 olarak raporlanmış, bunu etkileyen ekonomik, sosyal, ailevi birçok faktör olabileceğinden bahsedilmiştir. Ekonomik faktörler boyutunda da, gelir azalmasının artan depresyon riski ile ilişkili olduğu ve düşük gelirli kişilerde depresyon prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (30). İşsiz olmak, gelir düzeyinin azalmasına, uğraşı alanlarının azalmasına ve sosyal izolasyona neden olarak depresyona yatkınlık oluşturuyor olabilir. Bu bağlamda çalışmamızdaki veriler bu alanda yapılmış araştırmaları destekler niteliktedir. Buna ek olarak; eğitim seviyesi ile benzer şekilde kontrol grubunun hastane personeli ve yakınları arasından seçilmiş olması yine iki grup arasında gelir düzeyi ile ilgili farklılığın bir diğer sebebi olabilir.

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Depresyonun etiyolojisinde genetik faktörlerin önemli bir rolü olduğu kuşkusuzdur. Yapılan çalışmalarda majör depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında hastalık gelişme riski üç kat fazla bulunmuştur (31). İkiz ve evlat edinme çalışmaları da bu hipotezi desteklemektedir (160). Genetik çalışmalara ek olarak; aile bireyleri arasında MDB tanısı alan kişilerle bir arada yaşayanların sosyal destekleri dönem dönem azalmış, depresyon için özellikle yatkınlığı yüksek kişilerde örselenebilirliği artırmış ve bu durum bir risk faktörü yaratmış olabilir (161).

Çalışmamızda eşlik eden diğer tıbbi hastalıkların sıklığında-hasta grubunda sıklık daha fazla olmak üzere- gruplar arasında bir fark bulunmamıştır. Yapılan çalışmalara bakıldığında, depresyon hastalarına sıklıkla artrit, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi fiziksel hastalıklar eşlik ettiği görülmüştür (162). Çalışmamızda hem hasta hem kontrol grubunda enfeksiyon, otoimmün hastalık, immünolojik ve nörolojik hastalıkların dışlanmış olması nedeni ile bir fark saptanmadığı düşünülmüştür.

5.2. KLİNİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamıza katılan MDB tanılı hasta grubunun klinik özelliklerine bakıldığında ortalama hastalık başlangıç yaşının 30.1 ± 12.1 (min:17-max:59) yıl olduğu görülmüştür. Bu alanda yapılmış çalışmalar her iki cinsiyet için de depresyon

risk dönemini orta-geç ergenlik döneminden 40'lı yaşların başlarına kadar, hastalığın ortalama başlangıç yaşını yaklaşık 25 olarak raporlamıştır (2,3).

Çalışmamıza katılan hasta grubu epizod özelliği açısından incelendiğinde %50,8'inde yineleyici epizod olduğu bulunmuştur. Depresyonun prognozu incelendiğinde bir kez depresif epizod geçirenlerin en az %50'sinin yaşamları boyunca bir veya daha fazla ek epizod geçireceği, iki epizod öyküsü olanların ise yaklaşık %80'inde nüks olacağı öngörülmektedir (163). Hastalıkta epizod sayısı arttıkça prognozun kötüleştiği bilinmektedir. Hem iş gücü kaybı ve sağlık maliyetlerinde artış, hem de hasta açısından işlevsellikte azalma ve en önemlisi intihar riskinde artış karşımıza çıkmaktadır (144). Bu da yeni depresif dönemlerin gelişimini artırıcı yönde bir rol oynamaktadır. Çalışmamızda da hastaların yarısının depresif dönemlerinin yineleyici özellik gösterdiği dikkat çekicidir.

Bir meta analizde intihar riski MDB tanılı hastalarda genel topluma göre 20 kat daha fazla bulunmuştur (164). Çalışmamızda intihar girişim öyküsü %20 oranında bulunmuştur. Alanyazına bakıldığında MDB ve intihar ile ilgili birçok çalışma göze çarpmaktadır. İsveç'te yürütülen bir çalışmada unipolar depresyona sahip toplamda yaklaşık 40 bin kişinin dahil edildiği bir çalışmada erkeklerde intihar oranı %20,9, kadınlarda ise %27 olarak bulunmuştur (165). Danimarka'da majör depresyonu olan 219 yatan hastayla yapılan bir çalışmada intihar oranlarını tüm vakalar için %34,8, erkekler için %21,1 ve kadınlar için %42,9 olarak raporlamıştır. Tayvan'da toplam 1978 yatan hasta ile yapılan bir çalışmada ise tüm olgular için intihar oranı %35,4, erkekler için %32,1 ve kadınlar için %37,9 olarak bulunmuştur (166). Bu farklılıklar araştırmalarda hastalık şiddeti, semptomatoloji gibi hastalık ile ilgili risk etkenlerinin değişken olması ve toplumlar arası değişkenlik ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmamızda da intihar girişim öyküsü beklendiği üzere hasta grubunda sağlıklı gruba kıyasla anlamlı olarak yüksektir.

Yapılan çalışmalar, antidepressan ilaç tedavisine başlamadan önce geçen sürenin daha uzun olmasının, depresif semptomların devam etme olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (167,168). Bu konu ile ilgili yapılan görüntüleme çalışmaları tedavisiz geçen depresif sürenin hipokampal kayıpla ilişkili olabileceğine dair kanıtlar sunmuştur (78). Çalışmalar 'tedavi edilmeyen hastalık

süresi' ile başlamış ancak epizodik devam eden hastalıklar için bu kavram yerini 'tedavi edilmeyen epizod süresi'ne bırakmıştır. Tedavi edilmeyen epizod süresi, MDB için bir majör depresyon epizodunun başlangıcı ile ilk uygun tedaviye başlanma arasında geçen süre olarak tanımlanmıştır. Bu sürenin uzaması remisyona ulaşmanın azalması ya da hastalık süresinin uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında bu sürenin sekiz haftadan kısa olduğu hasta grubunda remisyonun %70 civarında olacağına dikkat çekilmiştir (169). Bizim çalışmamızda bu süre 17.9 ± 24.7 (min:1 – max: 120) ay olarak bulunmuştur. Çalışmalarda bu süre ile ilgili veriler oldukça değişkenlik göstermekle beraber ortalama 17.9 ay tedavi başvurusu için görece uzun bir süre olarak değerlendirilmiştir (169). Özellikle ruhsal hastalıklar ile ilgili bilgilendirmelerin yetersiz olması, kişilerin uzun bir süre boyunca ruhsal hastalığını kendisinin çözebileceği yardım almasına gerek olmadığı yönündeki damgalayıcı tutumlar yardım alma davranışının önündeki genel engeller olarak alanyazında yerini almıştır (170). Çalışmamızdaki hastaların ruhsal sorunları ile ilgili uzamış yardım alma süreleri, psikiyatrik hastalıklarla ilgili yardım arama davranışını engelleyen damgalayıcı tutumlar, ruhsal hastalıkların tedavileri ile ilgili yetersiz ve yanlış bilgilendirmelerden kaynaklanıyor olabilir.

Araştırmamızda hastaların %92.4'ünde tedavide SSRI'ların tercih edildiği bulunmuştur. SSRI'lar içinde en çok tercih edilen %36,9 ile i fluoksetin iken, ikinci sırada %35,5 ile sertralin yer alıyordu. MDB tedavisinde farmakoterapide birçok kılavuzda birinci basamakta SSRI grubu ilaçlar önerilmektedir (95). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada MDB tanılı hastalarda en çok reçete edilen ilaçlar sıralanmış, fluoksetin ve sertralinin çalışmamızla benzer şekilde ilk sıralarda yer aldığı görülmüştür (171). SSRI grubu ilaçların etkinliğinin iyi olması ve yan etki profillerinin düşük olup daha güvenilir olmaları klinisyenlerin seçiminde önemli bir rol alıyor olabilir (172).

5.3. S100B DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda MDB tanılı hastaların S100B ve VILIP-1 düzeyleri hem tedavi başlangıcında hem de tedavinin 8. haftasında değerlendirilmiş ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır. S100B ve VILIP-1 seviyeleri ile klinik değişkenler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Tedavi öncesi ve sonrası S100B düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, tedavi öncesinde S100B seviyesinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu, sekiz haftalık tedavi sonrası serum seviyesinin azaldığı, iki durumda da istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur.

Son yıllarda MDB'nin patofizyolojisinde nöroplastisite ve hücreyel dayanıklılık kaybının yatabileceği öne sürülmüş, yapılan nörogörüntüleme ve post mortem çalışmalar da bu hipotezi desteklemiştir (173). Glial hücre kaybı daha çok astrosit ve oligodendrositlere atfedilmiş ve bu hücrelere ait proteinler gündeme gelmiştir (127). S100 protein ailesinin bir üyesi olan S100B, astrosit ve oligodendrositlerde bulunan, hücre çoğalması, hayatta kalması ve farklılaşmasında önemli roller oynamak üzere hücre iskeleti ile etkileşime giren, nöronal kalsiyum homeostazının düzenlenmesi sağlayan glial bir proteindir (9). S100B'nin hücre dışı etkileri konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Düşük konsantrasyonda (nanomolar), nöronlar ve astrositler için büyüme ve/veya farklılaşma faktörü görevi görürken daha yüksek konsantrasyonda (mikromolar) astrosit hücrelerinden inflamatuvar moleküllerin salıverilmesine neden olarak nöronal hücre apoptozuna yol açar ve beyin hasarı veya nörodejenerasyon ile ilişkilendirilir (126–128). Artan S100B kan seviyelerinin, bu proteinin astrositlerden ve oligodendrositlerden artan salınımını gösterdiği düşünülerek, S100B'nin glial aktivasyonunun ve/veya merkezi sinir sistemi hasarının periferik biyobelirteç adayı olduğu varsayımına yol açmış ve bu konu ile ilgili çalışmalar yürütölmeye başlanmıştır.

Bu alandaki ilk çalışmalardan biri 2001 yılında Grabe ve ark. tarafından yürütölmüş, MDB tanılı 11 hastanın BOS S100B düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (174). Rothermundt ve ark. tarafından 2001 yılında 28 hasta ile yürütölen bir çalışmada ise melankolik depresyon tanısı olan hastalarda serumda S100B düzeyinin arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu mekanizma, patogeneizde nörodejeneratif bir süreç olduğu ve S100B'nin salınımının bu nedenle artarak nörotrofik etki gösterdiği şeklinde açıklanmış, melankolik depresyon tipinin biyolojik mekanizmalar ile açıklanması en yüksek grup olması nedeni ile böyle bir fark oluşturabileceği vurgulanmıştır (175). Burada non-melankolik hasta grubunda da sağlıklı kontrollere göre serum S100B seviyesinin arttığına dikkat çekmekte fayda olabilir. Ayrıca bu çalışmalarda

örneklem boyutunun küçük olması zayıf yanlarıdır. Schroeter ve ark. tarafından yapılan, 10 yatan hasta yürütülen 6 haftalık bir prospektif çalışmada MDB tanılı hasta grubunda S100B'nin yüksek olduğu, tedavi ile seviyesinin azaldığı bildirilmiştir (176).

Çalışmamızda serum S100B seviyesi hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış; ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yapılan araştırmalarla kıyaslandığında hasta grubunda S100B seviyesinin yüksek olması alanyazınla uyumlu olarak değerlendirilebilir. Yapılan modeller, 350 ng/L'nin üzerindeki serum S100B düzeylerinin beyin hasarına işaret ettiğini ileri sürmektedir. Çalışmamızda serum S100B düzeylerinin 350 ng/L'nin altında olması, bu çalışmada gözlenen düzeylerin astrositlerin fonksiyonel salgılamasını yansıttığını göstermektedir. S100B'nin fonksiyonel sekresyona yanıt olarak mevcut olduğunda nörotrofik etkilere sahip olduğu bilinmektedir (16). Sonuç olarak burada S100B'nin patoloji sonrası koruyucu işlev gördüğü, artan seviyesinin rejeneratif bir gösterge olabileceği söylenebilir. Çalışmalar arasındaki farklılığın sebebi önceki çalışmaların çoğunun yatan hastalarla ve depresyon şiddeti ve HDDÖ skoru yüksek hastalarla yapılmış olması olabilir. Çalışmamız ise ayaktan hasta grubu ile yürütülmüş olup hasta grubunun HDDÖ skoru 18.8 olarak saptanmıştır. Alanyazında S100B'nin depresyon şiddeti ile korele olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. 2021 yılında yapılan geniş çaplı bir meta-analiz çalışmasında, depresyonlu hastalarda serum S100B düzeyleri yüksek saptanmış, bunun hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (139). Depresyon şiddetinin farklı olması çalışmamızdaki farklılığın sebeplerinden biri olarak sayılabilir.

Patofizyolojideki nöroplastisite kaybı, optimum uzun vadeli tedavi için erken dönemde nörotrofik/nöroprotektif müdahaleyi de beraberinde getirmiş, bu nedenle 'Patofizyolojide rolü olan büyüme ve farklılaşma faktörleri tedavide hedef ajan olarak kullanılabilir mi?' sorusunu gündeme getirmiştir. S100B ve antidepressan tedavi ile prospektif çalışmalar az sayıda bulunmaktadır. 18 hasta ile yapılan 4 haftalık bir izlem çalışmasında da tedavi ile S100B seviyelerinde anlamlı olmayan azalma olduğu vurgulanmıştır (138). Duygudurum bozukluğu tanısı olan ve yatan hastalarla yapılan bir çalışmada, depresif epizoddaki hastalarda S100B seviyesinin arttığı ve antidepressan tedavi ile azaldığı kaydedilmiştir. Buradaki mekanizma

antidepresan tedavi ile tersine çevrilebilir astrosit değişiklikleri olarak açıklanmıştır (177). Çalışmamızda S100B'nin antidepresan tedavi ile ilişkisi incelendiğinde sekiz haftalık tedavi sonrası serum seviyesinin tedavi öncesine göre azaldığı; ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmış olup bu araştırmalardaki veriler ile uyumludur. Bu alanda yapılmış prospektif çalışmalardan biri 25 yatan hasta ile yapılmış, 4 haftalık izlem süresi sonunda tedaviye yanıt ile S100B seviyelerinin pozitif korelasyon gösterdiğini saptamış, bunu S100B'nin nörotrofik etkisi ile açıklamıştır. Burada yatan hastalarla çalışılmıştır, örneklemin küçük olması ve izlem süresinin kısa olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılmıştır (137). Jang ve ark. tarafından 59 hasta ile yürütölen 6 haftalık izlem çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (16). Burada çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmasına, homojen hasta grubunun az olması, çalışma sayısının azlığı, örneklemelerin küçük olması neden olmuş olabilir. Ayrıca nöroplastisite için izlem süresinin kısa olması da bu sonuçlara neden olmuş olabilir. Alanyazında optimal değerlendirme için hangi zaman aralığının seçileceğı konusunda belirsizlik devam etmektedir. Çalışmamızda da sekiz haftalık izlem süresi nöroplastisitenin değerlendirilmesi için kısa olarak değerlendirilebilir. Bu alanda daha uzun izlem gerektiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Epizod sayısı ile ilişkisi incelendiğinde yineleyici depresif epizodu olan hastalarda ilk epizoda göre bazal S100B seviyesi daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yang ve ark. tarafından 2008 yılında 54 hasta ile yürütölen bir çalışmada, ilk epizod depresif hastalar ile kontroller arasında fark bulunmamış, ancak tekrarlayan epizodları olan hasta grubunda serum S100B düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (73). MDB tanılı 42 hasta ve 42 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada hasta grubu içinde tekrarlayan epizodu olanlarda tek epizoda göre S100B seviyelerinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum bu hasta grubunda nöroplastisitenin yüksek oluşuna bağlanmıştır (140). Çalışmamızdaki verilerin de önceki çalışmalar ile uyumlu olduğu saptanmıştır. S100B nöroplastisitenin bir belirteci olduğundan, tekrarlayan epizodlarda telafi edici bir yanıt olarak nöronların yenilenmesi, bu yüksekliğe sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda bir diğer bulgu olarak intihar girişim öyküsü bulunan hastalardaki serum bazal S100B seviyesi, intihar girişim öyküsü bulunmayan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir post mortem çalışmada, intihar sonucu olan ve intihar sonucu olmayan ölümlerde BOS'ta S100B seviyelerine bakılmış, intihar sonucu ölümlerdeki seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir (141). Ergen yaş grubunda yapılan psikoz ve duygudurum bozukluğu tanıları olan 64 hastayı içeren bir çalışmada tanıdan bağımsız olarak S100B ve intihar riski pozitif korele bulunmuştur (178). Yine ergen yaş grubunda 93 yatan hasta ile yapılan bir çalışmada erken yaşta duygusal travmaya maruz kalma ve intihar eğilimi ile serum S100B arasında pozitif korelasyon olduğu vurgulanmış, bu durum kronik stres ile inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesi, kan-beyin bariyerinin bozulması, astrositlerin aktivasyonuna bağlı serum S100B seviyesinin artması olarak açıklanmıştır (179). Bu bilgiler ışığında S100B, intihar riskini belirlemede biyobelirteç olarak kullanılabilir, çalışmamızdaki veriler de bunu destekler niteliktedir. İntihar davranışı ile S100B seviyelerini kıyaslayan çalışmalar oldukça kısıtlı olup bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

S100B yüksek oranda santral sinir sistemine özgü olsa da adipoz doku, iskelet kası veya kalp gibi bir dizi çevresel dokuda da eksprese edildiğinden serum seviyelerinin sadece beyindeki S100B ekspresyonunu yansıtmadığı düşünülmektedir. Ayrıca, örneğin eşlik eden kalp hastalığı, nörolojik hastalıklar, obezite, metabolik sendromu ve kafa travması olan hastalarda da serumdaki seviyesinin değişkenlik gösterdiği vurgulanmaktadır (12). Çalışmamızda VKİ açısından hasta ve sağlıklı kontrol grubunda istatistiksel açıdan bir fark olmaması, ayrıca nörolojik ve otoimmün hastalıkların dışlanmış olması çalışmamızın güçlü yanlarındanır.

5.4. VILIP-1 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

VILIP-1 ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde ruhsal hastalıklarla ilgili oldukça kısıtlı araştırma olduğu, daha çok nörodejeneratif hastalıklarla ilgili çalışmalar yürütüldüğü görülmüştür. Bu çalışmalar, VILIP-1'i nöronal hasar belirteci olarak kabul etmiş, Multipl Skleroz, Alzheimer, epilepsi, iskemik inme gibi

hastalıklarda serumda VILIP-1 düzeylerinin yükseldiği bulunmuş, ancak hücresel düzeydeki mekanizmalarla ilgili belirsizlikler devam etmiştir (180).

VILIP-1, merkezi sinir sisteminde nöronlarda yüksek oranda ifade edilir ve fizyolojik işlevlerinden bazıları, sinaptik plastisitede yer alan MAPK ve siklik nükleotid sinyalleme ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve kalsiyum kanalları başta olmak üzere hücresel sinyal iletim yollarının modülasyonunu içerir (13). Merkezi sinir sisteminde yüksek oranda eksprese edilmesi nedeni ile merak konusu olmuş ve nörolojik hastalıklarla ilgili biyobelirteç araştırmaları son yıllarda bu yönde artmıştır.

Bu alanda yapılan çalışmalar, VILIP-1'in BOS düzeylerinin Alzheimer hastalarında normal kontrollere veya diğer nörodejeneratif durumlara kıyasla arttığını göstermiş (14,149), hastalığın erken döneminde tedavi yanıtı ve hastalık seyri ile ilgili bir öngörücü olabileceği belirtilmiştir. Buradaki ilişki; kronik nörodejenerasyon ortamındaki yüksek VILIP-1 düzeylerinin, nispeten hastalığa özgü mekanizmalardan-kalsiyum homeostazının bozulması ile indüklenen hücre apoptozu-veya sinyal yollarındaki değişikliklerden kaynaklanması olarak açıklanmıştır (150). Ancak yine nöronal hasarın eşlik ettiği diğer demans tiplerinde (Örn: frontotemporal demans gibi) aynı durum söz konusu olmamış ve bu konudaki belirsizlikler devam etmiştir. Ayrıca hastalık şiddeti ile serum düzeyleri arasında yapılan araştırmalar zayıf ya da korelasyon bulunamadığı şeklinde sonuçlanmıştır (181). Nöronal hasarın bir belirteci olarak serum seviyesi artan bu proteinin, hastalık şiddeti arttıkça nöron kaybının artmasına bağlı olarak serum seviyesinin artması beklenebilirdi.

Epilepsi tanılı 58 hasta ile 2020 yılında yapılan bir çalışmada, nöbet sonrası serum VILIP-1 seviyeleri ölçülmüş, hasta grubunda daha yüksek bulunduğu kaydedilmiş, bunun epileptik nöbet ile indüklenen nöronal hasarın bir belirteci olabileceği vurgulanmıştır. Ancak bu araştırmada hastaların önceki nöbetleri veya nöbete neden olabilecek komorbid durumlar çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılmıştır (182).

Şizofreni hastaları ile ilgili yapılan çalışmalarda da santral sinir sistemindeki kalsiyum homeostazının bozulmasının hastalık patofizyolojisine katkıda bulunabileceğine değinilmiş ve bu bağlamda NCS proteinlerinin bir rolü olabileceği

düşünülmüştür. Şizofreni hastalarının hipokampusünde yapılan ölüm sonrası yapılan bir çalışmada, VILIP-1 ekspresyonunun artmış olduğu ifade edilmiştir (151). Yine şizofreni hastalarında yapılan başka bir post mortem çalışmada, niteliksel olarak, hasta ve kontrollerin hipokampuslerinde VILIP-1 immünoaktivitesinin ekspresyonunda belirgin bir fark bulunmamış; ancak hücre tiplerine özgü değişiklikler saptanmış, bu da şizofrenide değişken bir hipokampal VILIP-1 ekspresyonunu işaret etmiştir (152).

Öte yandan VILIP-1'in kalsiyum homeostazı, cAMP ve cGMP aracılı etkileşimi ve gen ekspresyonuna etkisi de bilinmektedir. Son bulgular, VILIP-1'in cGMP üzerinden nöronal farklılaşma, büyüme, farklı sinaptik plastisite ve öğrenme ile hafıza gibi nöronal süreçleri etkileyebildiği düşündürmüştür. Ayrıca VILIP-1'in nörotrofin reseptörü olan trkB'nin bir bölgesine kalsiyum bağımlı bağlanması gösterilmiştir. Bu nedenle VILIP-1'in, trkB transkriptlerinin ifadesini ve/veya lokalizasyonunu etkileyerek nörotrofin sinyalleme üzerinde ve dolayısıyla nöronal plastisite üzerinde bir etki gösterebileceği düşünülmüştür (148).

Tüm bu araştırmalar ve bilgiler, VILIP-1'in nöropsikiyatrik hastalıklarda nöroinflamasyonla birlikte nöronal hasara bağlı salınan bir protein mi yoksa nöronal hasarla birlikte sinaptik plastisite ve nöronal büyüme/farklılaşmada rol oynayan bir protein mi olduğu sorusuna yanıt bulmaya çalışmaktadır. Çalışmamızda hem nöronlarda hem de glial hücrelerde kalsiyum homeostazı ile ilişkili iki protein ailesi eş zamanlı değerlendirilerek hastalıkla ilişkili nöroinflamasyona ortak bir yanıt bulunması amaçlanmıştır.

Araştırmamızda MDB tanılı hastalarda VILIP-1 düzeyleri sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuş olsa da bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Ancak alanyazında ilk defa araştırma konusu olan MDB patofizyolojisinde S100B ile VILIP-1'in rolü birlikte değerlendirildiğinde önemli bir ilişki dikkat çekti. Hem tedavi öncesi hem de tedavinin sekizinci haftasında S100B düzeyleri ile VILIP-1 düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunuyordu. VILIP-1 ile S100B'nin pozitif yöndeki korelasyonu, MDB'de nöronlarda ve glial hücrelerde iki protein ailesinin nöroinflamatuvar süreçte benzer bir yolda rol oynayabileceği yönünde yorumlanmıştır. VILIP-1'in MDB tanılı

hastalarda tedavi öncesi anlamlı düzeyde olmasa da daha yüksek değerlerde olması nöronal hasara bir yanıt olarak kompansatuvar salınımı olabileceğini düşündürmektedir. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmaması, serum VILIP-1 düzeylerinin periferik kanda çok düşük düzeyde ölçülebilmesinden, hastaların BOS örneği ile çalışılamamış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca daha şiddetli MDB tanılı hastalarda nöronal atrofi veya hasar daha şiddetli olduğunda VILIP-1 düzeylerinde diğer nöronal hasarla ilişkili hastalıklarda olduğu gibi anlamlı bir değişiklik olabileceğini düşündürmektedir (182).

S100 proteinleri kalsiyumu bağlayan ve kalsiyum sinyal-transdüksiyon yolağı boyunca çeşitli hücresel yanıtları etkileyebilen asidik proteinlerdir. Bu ailenin üyeleri, protein fosforilasyonu, enzim aktiviteleri, hücre proliferasyonu gibi çeşitli hücre içi aktivitelerin kalsiyum bağımlı düzenlenmesinde yer almıştır. S100B de bu ailenin üyesi olup nanomolar konsantrasyonlarda trofik etkiye sahip olup nöronal plastisiteye katkıda bulunmaktadır. (124–128).

VILIP-1 ise kalsiyum sensör protein ailesinin bir üyesi olup merkezi sinir sistemi içindeki nöronlarda yüksek oranda ifade edilen ve fizyolojik işlevlerinden bazıları, özellikle cGMP üzerinden nöronal farklılaşma, büyüme, farklı sinaptik plastisite ve öğrenme ile hafıza gibi nöronal süreçler olan bir proteindir. Ayrıca VILIP-1'in nörotrofin reseptörü olan trkB'nin bir bölgesine kalsiyum bağımlı bağlanması gösterilmiştir. Bu nedenle VILIP-1, trkB transkriptlerinin ifadesini ve/veya lokalizasyonunu etkileyerek nörotrofin sinyalleme üzerinde ve dolayısıyla nöronal plastisite üzerinde bir etki gösterebileceği düşünülmüştür (13,148).

İki proteinin de en azından kalsiyum homeostazı üzerinden nöronal farklılaşma ve gen ekspresyonuna katkı sağladığı görülebilir; çalışmamızda hem hastalar hem de sağlıklı kontrollerde anlamlı düzeyde korelasyon göstermeleri de bu bilgiyi desteklemekte ancak mekanizmaları halen belirsizliğini korumaktadır.

Hastalıkların patofizyolojilerinde ve tedavi hedeflerinin belirlenmesinde ortak molekül yollarının aydınlatılması büyük önem teşkil etmektedir. Çalışmamızda S100B ve VILIP-1'in pozitif ilişkili olması, gelecekteki majör depresif bozukluk çalışmalarında hem hastalık seyri ve tedavi yanıtı öngörücülerini belirlemede, hem de yeni ilaç hedefleri geliştirmede yol gösterici olabilir.

Çalışmamızın önemli bulgularından biri de sigara kullanımı olan hastalardaki tedavi öncesi VILIP-1 seviyelerinin sigara kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmış olmasıdır. Sigara, uzun yıllardır yapısal beyin değişiklikleri ile ilişkilendirilen bir faktör olarak ele alınmaktadır (183). Sigara içenler ile içmeyenlerin beyin MR görüntüleme çalışmalarında, sigara içen kişilerde gri madde yoğunluğunda bilateral azalma olduğu vurgulanmıştır (184). Kronik nikotin kullanımı ile ilgili çalışmalar, bu popülasyonda orta ve ileri yaşta bilişsel bozulma ve ileri yaşta çeşitli demans türleri ile ilişkilere değinmiştir (185). Ayrıca kronik tütün kullanımı ile bilişsel esneklik, dikkat, zekâ, kısa ve uzun süreli bellek gibi nöropsikolojik alanlarda bozulmalar da tarif edilmiştir (186). Tüm bu bilgiler ışığında sigaranın nöronal plastisiteyi azaltarak bu klinik sonuçlara neden olduğu varsayılabilir. Bu nedenle sigara içenlerde daha düşük VILIP-1 seviyeleri azalmış nöronal plastisitenin bir göstergesi olabilir, çalışmamızın sonucu bu durumu destekler niteliktedir.

Çalışmamız bazı kısıtlılıkları ile değerlendirilmelidir. Öncelikle araştırmamıza psikiyatri polikliniğine başvuran hastalar dahil edilmiş, intihar girişimi ile acil servise başvuran ya da belirtilerinin şiddeti sebebiyle yatarak tedavi edilen hastalar örneklem dışında kalmıştır. Özellikle şiddetli ve uzun süreli depresif belirtileri olan kişilerde nöroinflamasyon yanıtı değişebilir, çalışmamızda aday biyobelirteçlerin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunamaması bu grubun çalışmada yer almamasından kaynaklanıyor olabilir. İkinci olarak araştırmamızda S100B ve VILIP-1 düzeyleri venöz kan örnekleri alınarak değerlendirilmiş, özellikle VILIP-1'in oldukça düşük konsantrasyonlarda ölçüldüğü tespit edilmiştir. Aynı hasta grubuyla BOS örneği alınarak VILIP-1 düzeylerinin değerlendirilmesi ilerleyen araştırmalarda nöroinflamasyonu göstermede daha güçlü bir özellik olabilir. Ek olarak çalışmamızda hastaların tedavi sonrası sekizinci haftada değerlendirilmiş olması, tedavi öncesi ile olan yanıtlarda belirgin değişiklik olmamasına sebep olabilir. Daha uzun süre antidepressan kullanımı ve uzun remisyon dönemi sonrası özellikle nöronal plastisite ile ilişkili yanıtlarda değişiklikler olması beklenebilir. Son olarak araştırmamızda cinsiyet dağılımlarında bir eşitsizlik olup, kadın hastalar çoğunluğu oluşturmaktadır. Kadınların nöroendokrin faktörlerden erkeklere göre daha çok etkilenmesi bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Bu

nedenle yapılacak sonraki araştırmalarda hem örneklem sayısının artırılması hem de cinsiyet dağılımının sağlanması araştırmacılara önerilebilir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda MDB patofizyolojisinde nöroinflamasyonun hem nöronlarda hem de glial hücrelerdeki etkileri ile ilgili önceki araştırmalar incelenerek iki ayrı bölgede kalsiyum homeostazı ile ilişkili farklı protein ailelerinden S100B ve VILIP-1 düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında psikotrop kullanımı olmayan MDB tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller hem tedavi öncesi hem de antidepresan tedavinin sekizinci haftasında S100B ve VILIP-1 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır.

Tedavi öncesi ve tedavinin sekizinci haftasında S100B düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, tedavi öncesinde S100B seviyesinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu, sekiz haftalık tedavi sonrası serum seviyesinin azaldığı, iki durumda da istatistiksel olarak bir fark olmadığı bulunmuştur.

Epizod sayısı ile ilişkisi incelendiğinde yineleyici depresif epizodu olan hastalarda ilk epizoda göre tedavi öncesi S100B seviyeleri daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak gruplar arasında bir fark bulunmamıştır. Benzer ilişki intihar girişim öyküsü olan ve olmayanlarda da incelenmiş ve intihar girişimi bulunmayan hastalarda daha düşük S100B seviyeleri saptanmış ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Tedavi öncesi ve tedavinin sekizinci haftasında MDB tanılı hastaların serum VILIP-1 düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Hasta grubunda serum VILIP-1 düzeyleri ile depresif epizod sayısı ve intihar girişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

Sigara kullanımı olmayan hastalarda tedavi öncesi serum VILIP-1 seviyelerinin sigara kullananlara göre daha yüksek saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tedavi öncesi ve tedavinin sekizinci haftasında S100B düzeyleri ile VILIP-1 düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Aynı ilişki sağlıklı kontrollerde incelendiğinde S100B ile VILIP-1 arasında bu grupta da pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Çalışmamız MDB tanılı hastalarda nöroinflamasyonun nöronlarda ve glial hücrelerde birlikte değerlendirildiği ilk araştırma niteliğindedir. Bilgilerimize göre VILIP-1'in MDB'de ilk defa araştırıldığı çalışma olması da ilerleyen araştırmalara yol gösterici olması açısından önem taşımaktadır. Tedavinin sekizinci haftasında değerlendirmelerin tekrar edilmesi, aday biyobelirteçlerin MDB'de hastalık seyri ve tedavi yanıtını öngörmede ilerleyen zamanda yapılacak araştırmalara yine önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada nöroinflamasyonun glial hücreler ve nöronlarda MDB'deki rolü anlaşılmaya çalışılmış, MDB'de daha önce çalışılmamış olan VILIP-1'in S100B ile benzer bir işlevi olabileceği, ortak mekanizmaları kapsayacak şekilde ilerleyen araştırmaların planlanabileceği konusunda alanyazına önemli bir katkı sağlanmıştır.

Hastalıkların patofizyolojilerinde ve tedavi hedeflerinin belirlenmesinde ortak molekül yollarının aydınlatılması büyük önem teşkil etmektedir. Çalışmamızda S100B ve VILIP-1'in pozitif ilişkili olması, gelecekteki MDB çalışmalarında yeni tanı fırsatları, tedavi yanıtı öngörücüleri ve ilaç geliştirme hedefleri için yol gösterici olabilir.

Ayrıca nöronal plastisitenin tedavideki rolünün anlaşılabilmesi için daha geniş örneklemli ve daha uzun izlemli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). American Psychiatric Publishing. 2013.
2. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299–312.
3. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(Mdd):1–21.
4. Topuzoğlu A, Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Aksu Tanik F, Zağlı N, et al. The epidemiology of major depressive disorder and subthreshold depression in Izmir, Turkey: Prevalence, socioeconomic differences, impairment and help-seeking. *J Affect Disord*. 2015;181:78–86.
5. Jia X, Gao Z, Hu H. Microglia in depression: current perspectives. *Sci China Life Sci*. 2021;64(6):911–25.
6. Zhou B, Zhu Z, Ransom BR, Tong X. Oligodendrocyte lineage cells and depression. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):103–17.
7. Bilginer Ç, Yaman H, Karadeniz S, Bulut SH, Yaman SÖ, Aydoğdu S. Oxidative Stress and Serum S100B Levels In Adolescents With First-Episode Drug-Naive Unipolar Depression. *Psychiatr Danub*. 2021;33(2):158–64.
8. Jiang H, Veldman ER, Tiger M, Ekman CJ, Lundberg J, Svenningsson P. Plasma Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and S100B in Relation to Antidepressant Response to Ketamine. *Front Neurosci*. 2021 Jul 20;15.
9. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, et al. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med*. 2013 Jan;13(1):24–57.
10. Gonçalves C, Leite MC, Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin Biochem*. 2008;41:755–63.
11. Navinés R, Oriolo G, Horrillo I, Cavero M, Aouizerate B, Schaefer M, et al. High S100B Levels Predict Antidepressant Response in Patients With Major Depression Even When Considering Inflammatory and Metabolic Markers. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022;1–11.
12. Ambrée O, Bergink V, Grosse L, Alferink J, Drexhage HA, Rothermundt M, et al. S100B serum levels predict treatment response in patients with melancholic depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015 May 19;19(3):1–9.
13. Mcgrowder DA, Miller F, Vaz K, Nwokocha C, Wilson-clark C, Anderson-cross M, et al. brain sciences Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer ' s Disease : Current Evidence and Future Perspectives. *Brain Sci*. 2021;(11):1–56.

14. Mavroudis IA, Petridis F, Chatzikonstantinou S, Karantali E, Kazis D. A meta - analysis on the levels of VILIP - 1 in the CSF of Alzheimer ' s disease compared to normal controls and other neurodegenerative conditions. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(2):265–72.
15. Gierke P, Zhao C, Bernstein H, Noack C, Anand R, Heinemann U, et al. Neurobiology of Disease Implication of neuronal Ca²⁺-sensor protein VILIP-1 in the glutamate hypothesis of schizophrenia. *Neurobiol Dis*. 2008;32:162–75.
16. Jang BS, Kim H, Lim SW, Jang KW, Kim DK. Serum S100B levels and major depressive disorder: Its characteristics and role in antidepressant response. *Psychiatry Investig*. 2008;5(3):193–8.
17. Kroksmark H, Vinberg M. Does S100B have a potential role in affective disorders? A literature review. *Nord J Psychiatry*. 2018;72(7):462–70.
18. Köknel PÖ. Duygudurum Bozukluklarının Tarihçesi. In: *Duygudurum Dizini*. 2000. p. 5–11.
19. Omrani A, Holtzman NS, Akiskal HS, Ghaemi SN. Ibn Imran's 10th century Treatise on Melancholy. *J Affect Disord*. 2012;141(2):116–9.
20. Pajević A, Pajević I, Jakovljević M, Hasanović M, Kravić N, Žigić N. Ibn Sina (Avicenna) as a Psychiatrist: A View from Today's Perspective. *Psychiatr Danub*. 2021;33(part III):1218–26.
21. Mondimore FM. Kraepelin and manic-depressive insanity: An historical perspective. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(1):49–52.
22. Bromet Evelyn, Andrade Laura Helena, Hwang Irving, Sampson Nancy A, Alonso Jordi, Girolamo Giovanni de, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 2011;9(90):1–16.
23. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull*. 2017 Aug;143(8):783–822.
24. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. In: Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z, editors. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü; 1998. p. 77–95.
25. TC Sağlık Bakanlığı. Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması, 2004, p. 9–24. Erişim tarihi: 8 Temmuz 2023. Available from: <https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Home/GetDocument/166>
26. Helvacı Çelik F, Hocaoglu Ç. Major Depressive Disorder' Definition, Etiology and Epidemiology: A Review. *J Contemp Med*. 2016;6(1):51–66.
27. Elovainio M, Pulkki-Råback L, Jokela M, Kivimäki M, Hintsanen M, Hintsanen T, et al. Socioeconomic status and the development of depressive symptoms from childhood to adulthood: A longitudinal analysis across 27 years of follow-up in the Young Finns study. *Soc Sci Med*. 2012;74(6):923–9.

28. Kim YJ, Lee SA. The relationship of lifestyle factors with the prevalence of major depressive disorder by ecological factors. *Psychiatry Investig.* 2021;18(4):340–7.
29. Ibrahim AK, Kelly SJ, Glazebrook C. Socioeconomic status and the risk of depression among UK higher education students. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48(9):1491–501.
30. Amiri S. Unemployment associated with major depression disorder and depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Int J Occup Saf Ergon.* 2022;28(4):2080–92.
31. Flint J, Kendler KS. The Genetics of Major Depression. *Neuron.* 2014;81(3):484–503.
32. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet.* 2006;367(9505):153–67.
33. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics factors in major depression disease. *Front Psychiatry.* 2018;9(JUL):1–18.
34. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102(April):139–52.
35. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science (80-).* 2013;301(5631):386–9.
36. Ribeiro L, Busnello J V, Cantor RM, Whelan F, Whittaker P. Europe PMC Funders Group The brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism and depression in Mexican-Americans. 2009;18(12):1291–3.
37. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
38. Arkar H. Beck'in Depresyon Modeli Ve Bilişsel Terapisi. *Düşünen Adam Psikiyatr ve Nörolojik Bilim Derg.* 1992;5:37–40.
39. Başoğlu C, Buldukoğlu K. Depresif Bozukluklarda Psikososyal Girişimler. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar.* 2015;7(1):1–15.
40. Carvalho JP, Hopko DR. Journal of Behavior Therapy and Behavioral theory of depression: Reinforcement as a mediating variable between avoidance and depression. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2011;42(2):154–62.
41. Maier SF, Seligman ME. Learned Helplessness: Theory and Evidence. *ournal Exp Psychol Gen.* 1976;105(1):3–46.
42. Khan F, Fraley RC, Young JF, Hankin BL. Developmental trajectories of attachment and depressive symptoms in children and adolescents. *Attach Hum Dev.* 2020;22(4):392–408.
43. Struck N, Krug A, Feldmann M, Yuksel D, Stein F, Schmitt S, et al. Attachment and social support mediate the association between childhood maltreatment and depressive symptoms. *J Affect Disord.* 2020;273(March):310–7.

44. Spruit A, Goos L, Weenink N, Rodenburg R, Niemeyer H, Stams GJ, et al. The Relation Between Attachment and Depression in Children and Adolescents: A Multilevel Meta-Analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2020;23(1):54–69.
45. Yang L, Zhao Y, Wang Y, Liu L, Zhang X, Li B, et al. The Effects of Psychological Stress on Depression. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2015;13(4):494–504.
46. Vaishnav K, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Natl Inst Heal*. 2008;455(7215):894–902.
47. Pizzagalli DA, Roberts AC. Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(1):225–46.
48. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering from depression: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2004;161(4):598–607.
49. MacQueen GM, Yucel K, Taylor VH, Macdonald K, Joffe R. Posterior Hippocampal Volumes Are Associated with Remission Rates in Patients with Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;64(10):880–3.
50. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. Reduced Neuronal Size and Glial Cell Density in Area 9 of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Subjects with Major Depressive Disorder. *Cereb Cortex*. 2002 Apr 1;12(4):386–94.
51. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1999;45(9):1085–98.
52. Paslakis G, Krumm B, Gilles M, Schweiger U, Heuser I, Richter I, et al. Discrimination between patients with melancholic depression and healthy controls: Comparison between 24-h cortisol profiles, the DST and the Dex/CRH test. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(5):691–8.
53. Bao A-M, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev*. 2008;57(2):531–53.
54. Scott L V, Dinan TG. Vasopressin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: Implications for the pathophysiology of depression. *Life Sci*. 1998;62(22):1985–98.
55. Holsboer F. The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(5):477–501.
56. Charles L. Raison, M.D. Andrew H. Miller MD, Objective: Chronic psychosocial stress in male mice causes an up-regulation of scavenger receptor class B type 1 protein in the adrenal glands. *Stress*. 2013;16(4):461–8.
57. Duval F, Mokrani M-C, Erb A, Danila V, Lopera FG, Foucher JR, et al. Thyroid axis activity and dopamine function in depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;128:105219.

58. Roelfsema F, Veldhuis JD. Thyrotropin Secretion Patterns in Health and Disease. *Endocr Rev.* 2013 Oct 1;34(5):619–57.
59. Bartalena L, Placidi GF, Martino E, Falcone M, Pellegrini L, Dell’osso L, et al. Nocturnal Serum Thyrotropin (TSH) Surge and the TSH Response to TSH-Releasing Hormone: Dissociated Behavior in Untreated Depressives. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Sep 1;71(3):650–5.
60. Berlin I, Payan C, Corruble E, Puech AJ. Serum thyroid-stimulating-hormone concentration as an index of severity of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1999 Jun 1;2(2):105–10.
61. Kotan Z, Sarandöl A, Eker SS, Akkaya C. Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar.* 2009;1:22–35.
62. Bristow GC, Eisenlohr-Moul T, Lotesto K, Sodhi MS. Sex differences in the transcription of monoamine transporters in major depression. *J Affect Disord.* 2021;295:1215–9.
63. Hirschfeld RMA. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry.* 2000;61:4–6.
64. Saveanu R V., Nemeroff CB. Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psychiatr Clin North Am.* 2012;35(1):51–71.
65. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, et al. Pet imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry.* 1999;46(10):1375–87.
66. Albayrak EÖ, Ceylan ME. Depresyon Etiyolojisinde Nörobiyolojik Etkenler. *Düşünen Adam.* 2004;17(1):27–33.
67. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(8):524–32.
68. Alexandra Deschwanden, M.S., Karolewicz B, Feyissa AM, Treyer V, Ametamey SM, Johayem A, et al. Reduced Metabotropic Glutamate Receptor 5 Density in Major Depression Determined by [11C]ABP688 Positron Emission Tomography and Postmortem Study. *Am J Psychiatry.* 2011;168(7):727–34.
69. Kugaya A, Sanacora G. Beyond monoamines: Glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr.* 2005;10(10):808–19.
70. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2006;147(1):1–25.
71. Rana T, Behl T, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Abdeen A, et al. Exploring the role of neuropeptides in depression and anxiety. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2022;114:110478.
72. Kupcova I, Danisovic L, Grgac I, Harsanyi S. Anxiety and Depression: What Do We Know of Neuropeptides? Vol. 12, Behavioral Sciences. 2022. p. 1–34.

73. Wang H, He Y, Sun Z, Ren S, Liu M, Wang G, et al. Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):1–26.
74. Castrén E, Hen R. Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends Neurosci*. 2013;36(5):259–267.
75. Ronald S. Duman, Ph.D., George K. Aghajanian, M.D., Gerard Sanacora, M.D., Ph.D., and John H. Krystal MD. Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016;22(3):238–249.
76. Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve nöroplastisite. *Klin Psikofarmakol Bul*. 2007;17(2):100–10.
77. Fuchs E, Czéh B, Koltai MHP, Michaelis T, Lucassen PJ. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:S481–90.
78. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1516–8.
79. Malberg J, Schechter L. Increasing Hippocampal Neurogenesis: A Novel Mechanism for Antidepressant Drugs. *Curr Pharm Des*. 2005;11(2):145–55.
80. Levy MJF, Boule F, Steinbusch HW, Hove DLA van den, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(8):2195–220.
81. Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Gabriela Nielsen M, Placentino A, et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: A replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(6):763–73.
82. Carniel BP, da Rocha NS. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: Perspectives for the management of depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2021;108:110151.
83. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: Role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(1):73–83.
84. Tamam L, Namlı Z, Karaytuğ MO. Depresyon Kliniği [Clinical Features of Depression] Depresyon Kliniği. *Türkiye Klin*. 2012;5(2):34–8.
85. Verduijn J, Verhoeven JE, Milaneschi Y, Schoevers RA, van Hemert AM, Beekman ATF, et al. Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: Full recovery is the exception rather than the rule. *BMC Med*. 2017;15(1):1–9.
86. Segal Z V, Pearson JL, Thase ME. Challenges in preventing relapse in major depression: Report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression. *J Affect Disord*. 2003;77(2):97–108.

87. Schramm E, Klein DN, Elsaesser M, Furukawa TA, Domschke K. Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(9):801–12.
88. Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A Systematic Review of the Mortality of Depression. *Psychosom Med*. 1999;61(1).
89. Thomson W. Long term follow up of suicide in a clinically depressed community sample. *J Affect Disord*. 2012;139(1):52–5.
90. Oliffe JL, Rossnagel E, Seidler ZE, Kealy D, Ogrodniczuk JS, Rice SM. Men ' s Depression and Suicide. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21:103.
91. Möller HJ. Outcomes in major depressive disorder: The evolving concept of remission and its implications for treatment. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(2):102–14.
92. Karakuş G, Tamam L. Depresyon Tedavisinde Temel İlkeler. In: Temel Psikofarmakoloji. Ankara: Tuna Matbaacılık San. Tic. A.Ş.; 2010. p. 710–8.
93. Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D, Forciea MA, Denberg TD, Boyd C, et al. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164(5):350–9.
94. Association AP. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Chronic Disease*. 2000;157:1–45.
95. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540–60.
96. Gartlehner G, Wagner G, Matyas N, Titscher V, Greimel J, Lux L, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: Review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2017;7(6):1–13.
97. Pietikainen P. The Medical Management of Madness. *Madness*. 2018;106–33.
98. Souery D, Amsterdam J, De Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, et al. Treatment resistant depression: Methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9(1–2):83–91.
99. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. Vol. 22, *Journal of Psychopharmacology*. 2008. 343–396 p.
100. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2005;29(2):201–17.

101. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor- α levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;170(4):429–33.
102. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27(1):24–31.
103. Kim Y-K, Na K-S, Shin K-H, Jung H-Y, Choi S-H, Kim J-B. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2007;31(5):1044–53.
104. Schramm TM, Lawford BR, Macdonald GA, Cooksley WGE. Sertraline treatment of interferon- α -induced depressive disorder. *Med J Aust*. 2000;173(7):359–61.
105. Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Paroxetine for the treatment of interferon- α -induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(6):1091–9.
106. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732–41.
107. Liu Q, Li R, Yang W, Cui R, Li B. Role of neuroglia in neuropathic pain and depression. *Pharmacol Res*. 2021;174:105957.
108. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*. 2000;48(8):766–77.
109. Kierdorf K, Prinz M. Factors regulating microglia activation. *Front Cell Neurosci*. 2013;7(MAR):1–8.
110. Yirmiya R, Rimmerman N, Reshef R. Depression as a Microglial Disease. *Trends Neurosci*. 2015;38(10):637–58.
111. Kim Y-K, Na K-S. Role of glutamate receptors and glial cells in the pathophysiology of treatment-resistant depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2016;70:117–26.
112. Fatemi SH, Laurence JA, Araghi-Niknam M, Stary JM, Schulz SC, Lee S, et al. Glial fibrillary acidic protein is reduced in cerebellum of subjects with major depression, but not schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;69(2):317–23.
113. Michel M, Fiebich BL, Kuzior H, Meixensberger S, Berger B, Maier S, et al. Increased GFAP concentrations in the cerebrospinal fluid of patients with unipolar depression. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1).
114. Si X, Miguel-Hidalgo JJ, O'Dwyer G, Stockmeier CA, Rajkowska G. Age-dependent reductions in the level of glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(11):2088–96.
115. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(5):373–87.

116. Woelfer M, Kasties V, Kahlfuss S, Walter M. The Role of Depressive Subtypes within the Neuroinflammation Hypothesis of Major Depressive Disorder. *Neuroscience*. 2019;403:93–110.
117. Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, Glutamate, and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):193–215.
118. Villanueva R. Neurobiology of major depressive disorder. *Neural Plast*. 2013;1–7.
119. Lanni C, Stanga S, Racchi M, Govoni S. The Expanding Universe of Neurotrophic Factors: Therapeutic Potential in Aging and Age-Associated Disorders. *Curr Pharm Des*. 2010;16(6):698–717.
120. Braunewell KH, Riederer P, Spilker C, Gundelfinger ED, Bogerts B, Bernstein HG. Abnormal localization of two neuronal calcium sensor proteins, visinin-like proteins (VILIPs)-1 and -3, in neocortical brain areas of Alzheimer disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12(2):110–6.
121. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: History, function, and expression. *Brain Res Bull*. 1995;37(4):417–29.
122. Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein: Serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke*. 1997;28(10):1961–5.
123. Ali MS, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85(2):287–98.
124. Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 1999;1450(3):191–231.
125. Donato R. Intracellular and Extracellular Roles of S100 Proteins. *Microsc Res Tech*. 2003;60:540–1.
126. Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczyk E, Agier J, Wysokiński A, Żelechowska P. Alarmins (IL-33, sST2, HMGB1, and S100B) as potential biomarkers for schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2021;138:380–7.
127. Schroeter ML, Mueller K, Sacher J, Steiner J, Schoenknecht P. Serum S100B Represents a New Biomarker for Mood Disorders. *Curr Drug Targets*. 2013;14:1237–48.
128. Hu J, Eldik LJ Van. S 100B induces apoptotic cell death in cultured astrocytes via a nitric oxide-dependent pathway. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1313:239–45.
129. Michetti F, Di Sante G, Clementi ME, Sampaiolese B, Casalbore P, Volonté C, et al. Growing role of S100B protein as a putative therapeutic target for neurological- and nonneurological-disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;127:446–58.
130. Fabrizio Michetti, Valentina Corvino, Maria Concetta Geloso, Wanda Lattanzi, Camilla Bernardini, Laura Serpero DG. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *J Neurochem*. 2012;120:644–59.

131. Korfias S, Stranjalis G, Boviatsis E, Psachoulia C, Jullien G, Gregson B, et al. Serum S-100B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33(2):255–60.
132. Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(2):209–25.
133. Mrak RE, Griffin WST. The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2001;22(6):915–22.
134. Gruden MA, Davidova TB, Mališauskas M, Sewell RDE, Voskresenskaya NI, Wilhelm K, et al. Differential neuroimmune markers to the onset of Alzheimer's disease neurodegeneration and dementia: Autoantibodies to A β (25–35) oligomers, S100b and neurotransmitters. *J Neuroimmunol.* 2007;186(1):181–92.
135. Schipke CG, Menne F, Teipel SJ, Buerger K, Schneider A, Priller J, et al. Levels Of The Astrocyte-Derived Proteins GFAP And S100B In The Cerebrospinal Fluid Of Healthy Individuals And Alzheimer's Disease Patients At Different Disease Stages. *Alzheimer's Dement.* 2018;14(7):1458–9.
136. Griffin WST, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, et al. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(19):7611–5.
137. Arolt V, Peters M, Erfurth A, Wiesmann M, Missler U, Rudolf S, et al. S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13(4):235–9.
138. Hetzel G, Moeller O, Evers S, Erfurth A, Ponath G, Arolt V, et al. The astroglial protein S100B and visually evoked event-related potentials before and after antidepressant treatment. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;178(2–3):161–6.
139. Tural U, Irvin MK, Iosifescu DV. Correlation between S100B and severity of depression in MDD: A meta-analysis. Vol. 23, *World Journal of Biological Psychiatry.* 2022. p. 456–63.
140. Arora P, Sagar R, Mehta M, Pallavi P, Sharma S, Mukhopadhyay AK. Serum S100B levels in patients with depression. *Indian J Psychiatry.* 2019;61(1):70–6.
141. Dogan KH, Unaldi M, Demirci S. Evaluation of Postmortem Cerebrospinal Fluid S100B Protein and Serotonin Levels: Comparison of Suicidal Versus Nonsuicidal Deaths in Konya, Turkey. *J Forensic Sci.* 2016;61(5):1285–91.
142. Lamers KJB, Vos P, Verbeek MM, Rosmalen F, van Geel WJA, van Engelen BGM. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients. *Brain Res Bull.* 2003;61(3):261–4.
143. Yang K, Xie GR, Hu YQ, Mao FQ, Su LY. The effects of gender and numbers of depressive episodes on serum S100B levels in patients with major depression. *J Neural Transm.* 2008;115(12):1687–94.

144. Yamagata K, Goto K, Kuo C-H, Kondo H, Miki N. Visinin: A novel calcium binding protein expressed in retinal cone cells. *Neuron*. 1990;4(3):469–76.
145. Braunewell K-H, Gundelfinger ED. Low level expression of calcium-sensor protein VILIP induces cAMP-dependent differentiation in rat C6 glioma cells. *Neurosci Lett*. 1997;234(2):139–42.
146. Burgoyne RD. UKPMC Funders Group Neuronal Calcium Sensor Proteins : Generating Diversity in. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(3):1–25.
147. Burgoyne RD, Weiss JL. The neuronal calcium sensor family of Ca²⁺-binding proteins. *Biochem J*. 2001;353(1):1–12.
148. Spilker C, Gundelfinger ED, Braunewell K-H. Evidence for different functional properties of the neuronal calcium sensor proteins VILIP-1 and VILIP-3: from subcellular localization to cellular function. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics*. 2002;1600(1):118–27.
149. Sutphen CL, McCue L, Herries EM, Xiong C, Ladenson JH, Holtzman DM, et al. Longitudinal decreases in multiple cerebrospinal fluid biomarkers of neuronal injury in symptomatic late onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(7):869–79.
150. Tarawneh R, D'Angelo G, MacY E, Xiong C, Carter D, Cairns NJ, et al. Visinin-like protein-1: Diagnostic and prognostic biomarker in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2011;70(2):274–85.
151. Gierke P, Zhao C, Bernstein H-G, Noack C, Anand R, Heinemann U, et al. Implication of neuronal Ca²⁺-sensor protein VILIP-1 in the glutamate hypothesis of schizophrenia. *Neurobiol Dis*. 2008;32(1):162–75.
152. Bernstein H-G, Braunewell K-H, Spilker C, Danos P, Baumann B, Funke S, et al. Hippocampal expression of the calcium sensor protein visinin-like protein-1 in schizophrenia. *Neuroreport*. 2002;13(4).
153. Elbir M, Topbaş ÖA, Bayad S, Kocabaş T, Topak OZ, Çetin Ş. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatr Derg*. 2019;30(1):51–6.
154. Akdemir A, Örsel S D, Dağ İ, Türkçapar MH, Işcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDO)'nin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi*. 1996. p. 251–9.
155. Busner J, Targum SD. Global impressions scale: applying a research. *Psychiatry (Edmont)*. 2007;4(7):28–37.
156. Kazi Ishtiaq-Ahmed, Xiaoqin Liu, Kaj Sparle Christensen CG. Treatment indications and potential off-label use of antidepressants among older adults: A population-based descriptive study in Denmark. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2022;(November):1–11.

157. Musliner KL, Liu X, Gasse C, Christensen KS, Wimberley T, Munk-Olsen T. Incidence of medically treated depression in Denmark among individuals 15–44 years old: a comprehensive overview based on population registers. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(6):548–57.
158. Wendt D, Shafer K. Gender and Attitudes about Mental Health Help Seeking: Results from National Data. *Heal Soc Work*. 2014;41(1):e20–8.
159. Bauldry S. Variation in the Protective Effect of Higher Education Against Depression. *Soc Ment Heal*. 2015;5(2):145–61.
160. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*. 2006;367(9505):153–67.
161. Scott M, Monroe, George M, Slavich IHG. Life Stress and Family History for Depression: The Moderating Role of Past Depressive Episodes. *J Psychiatr Res*. 2014;49:90–5.
162. Cassano P, Fava M. Depression and public health: An overview. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):849–57.
163. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev*. 2007;27(8):959–85.
164. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997;170(MAR.):205–28.
165. Ösby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Pär S. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Bipolar Disord Sci Ment Heal*. 2019;58:22–8.
166. Chiu C-C, Liu H-C, Li W-H, Tsai S-Y, Chen C-C, Kuo C-J. Incidence, risk and protective factors for suicide mortality among patients with major depressive disorder. *Asian J Psychiatr*. 2023;80:103399.
167. Scott J, Eccleston D, Boys R. Can We Predict the Persistence of Depression? *Br J Psychiatry*. 2018/01/02. 1992;161(5):633–7.
168. Whiteford HA, Harris MG, McKeon G, Baxter A, Pennell C, Barendregt JJ, et al. Estimating remission from untreated major depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2012/08/10. 2013;43(8):1569–85.
169. Ghio L, Gotelli S, Marcenaro M, Amore M, Natta W. Duration of untreated illness and outcomes in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014;152–154:45–51.
170. Yin H, Wardenaar KJ, Xu G, Tian H, Schoevers RA. Mental health stigma and mental health knowledge in Chinese population: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):1–10.
171. Fuentes A, Pineda M, Venkata K. Comprehension of Top 200 Prescribed Drugs in the US as a Resource for Pharmacy Teaching, Training and Practice. *Pharmacy*. 2018;6(2):43.

172. Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. *Klin Psikiyatr.* 2004;(Ek 4):17–24.
173. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Sacher J, Steiner J, Blasig IE, Mueller K. Mood disorders are glial disorders: Evidence from in vivo studies. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2010;1–7.
174. Grabe HJ, Ahrens N, Rose HJ, Kessler C, Freyberger HJ. Neurotrophic factor S100beta in major depression. *Neuropsychobiology.* 2001;44(2):88–90.
175. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord.* 2001;66(1):89–93.
176. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE. Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression. *J Affect Disord.* 2008;111(2):271–80.
177. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Diefenbacher A, Blasig IE. S100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressive treatment. *Neuroreport.* 2002;13(13).
178. Esearch R, Steiner J, Bielau H, Brisch R, Danos P, Ullrich O, et al. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: Elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res.* 2008;42:151–7.
179. Falcone T, Janigro D, Lovell R, Simon B, Brown CA, Herrera M, et al. S100B blood levels and childhood trauma in adolescent inpatients. *J Psychiatr Res.* 2015;62:14–22.
180. Halbgebauer S, Steinacker P, Riedel D, Oeckl P, Anderl-Straub S, Lombardi J, et al. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimer's Res Ther.* 2022;14(1):1–10.
181. Lee JM, Blennow K, Andreasen N, Laterza O, Modur V, Olander J, et al. The brain injury biomarker VLP-1 is increased in the cerebrospinal fluid of Alzheimer disease patients. *Clin Chem.* 2008;54(10):1617–23.
182. Tan Z, Jiang J, Tian F, Peng J, Yang Z, Li S, et al. Serum Visinin-Like Protein 1 Is a Better Biomarker Than Neuron-Specific Enolase for Seizure-Induced Neuronal Injury: A Prospective and Observational Study. *Front Neurol.* 2020;11(September):1–7.
183. Kühn S, Romanowski A, Schilling C, Mobascher A, Warbrick T, Winterer G, et al. Brain grey matter deficits in smokers: Focus on the cerebellum. *Brain Struct Funct.* 2012;217(2):517–22.
184. Brody AL, Mandelkern MA, Jarvik ME, Lee GS, Smith EC, Huang JC, et al. Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol Psychiatry.* 2004;55(1):77–84.
185. Conti AA, McLean L, Tolomeo S, Steele JD, Baldacchino A. Chronic tobacco smoking and neuropsychological impairments: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;96:143–54.

186. Durazzo TC, Meyerhoff DJ, Nixon SJ. Chronic cigarette smoking: Implications for neurocognition and brain neurobiology. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(10):3760–90.



8. EKLER

EK 1. SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU

Tarih:

OLGU RAPOR FORMU

Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum S100-B ve VILIP-1 Düzeylerinin
Değerlendirilmesi

Sosyodemografik Veriler			
1.Hasta No: 2.Protokol No:			
3.Cinsiyet	1.Kadın	2.Erkek	
4.Yaş _____ 5.Boy _____	6.Kilo _____ 7.VKI _____		
8.Uyruk	1.TC	2.Diğer	
9.Medeni Durum	1.Bekar	2.Evli	3.Boşanmış 4.Dul
10.Eğitim Düzeyi 1.Eğitimsiz 2.İlköğretim 3.Ortaokul 4.Lise 5.Yüksekokul/Üniversite	11.Çalışma durumu 1.Çalışıyor 2.Çalışmıyor 3.Emekli 4.Öğrenci		
12.Gelir durumu (ortalama) _____ TL	13.Kimlerle yaşıyor? 1.Ailesi ile 2.Yalnız 3.Aile dışı bireyler ile		

Tıbbi Öykü		
14.Ek hastalık var mı?	1.Evet	2.Hayır
Evet ise belirtiniz: _____		
15.Sürekli kullandığı ilaç var mı?	1.Evet	2.Hayır
Evet ise belirtiniz: _____		
16.Sigara kullanımı var mı?	1.Evet	2.Hayır
17.Alkol kullanımı var mı?	1.Evet	2.Hayır
18.Madde kullanımı var mı?	1.Evet	2.Hayır

Klinik Özellikler		
19.Şikayetlerin başlangıcı (ay olarak): ____		
20.Geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü Varsa belirtiniz: ____	1.Var	2.Yok
21.Daha önce psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü Varsa belirtiniz: ____	1.Var	2.Yok
22.Daha önce psikiyatri servisinde yatış öyküsü Varsa belirtiniz (kaç kez): ____	1.Var	2.Yok
23.Daha önce intihar girişimi öyküsü	1.Var	2.Yok
24.Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü Varsa belirtiniz: ____	1.Var	2.Yok
25.Ailede tıbbi hastalık öyküsü Varsa belirtiniz: ____	1.Var	2.Yok

BAŞLANAN TEDAVİ:
DOZ:

	0. HAFTA	4. HAFTA	8. HAFTA
HAM-D			
CGI			

	0. HAFTA	8. HAFTA
S100-B		
VILIP-1		

EK 2. HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

İsim: _____ Tarih: _____

- 1) **Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)**
 - 0- Yok
 - 1- Yalnızca soruları cevaplarırken anlaşılıyor.
 - 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
 - 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
 - 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.
- 2) **Suçluluk duyguları**
 - 0- Yok
 - 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
 - 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
 - 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
 - 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.
- 3) **İntihar**
 - 0- Yok
 - 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
 - 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
 - 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
 - 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)
- 4) **Uykuya dalamamak**
 - 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
 - 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
 - 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.
- 5) **Geceyarısı uyanmak**
 - 0- Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
 - 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)
- 6) **Sabah erken uyanmak**
 - 0- Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
 - 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.
- 7) **Çalışma ve aktiviteler**
 - 0- Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleri ile ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
 - 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
 - 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
 - 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yarımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)
- 8) **Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)**
 - 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
 - 1- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.
 - 2- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.
 - 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
 - 4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

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

10) Psikik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve iritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- İlmli
- 3- Şiddetli
- 4- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

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

13) Somatik semptomlar- Genel

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

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

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

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

- A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
- 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'dan daha fazla zayıflama.
- 2-

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklerle, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

EK 3. KLİNİK GLOBAL İZLEM ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

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

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

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. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-22-2821

2821-no’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği’nde yapılması planlanan “Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum S100-B ve VILIP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

24/08/2022

Prof. Dr. Süreyya Barun
Etik Kurul Başkan Yardımcısı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum S100-B ve VILIP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
TELEFON	0312 552 66 00
FAKS	0312 552 99 82
E-POSTA	ankarash.etikkurul@sağlık.gov.tr

BAŞVUKURULETİK BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Hasan Kaya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Nagihan Ayaz Naycı'nın)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Süreyya Barun
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum S100-B ve VILIP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/2821/2022	Tarih: 24.08.2022	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Süreyya Barun
 İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum S100-B ve VILIP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hürrem BODUR				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	Katılım *
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☐
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	E ☒
Prof. Dr.Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	E ☒
Prof.Dr.Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	E ☒
Prof.Dr.Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	E ☒
Prof.Dr.Berrak GÜMÜŞKAYA ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	E ☒
Prof.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	E ☐
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	E ☒
Doç.Dr.Hayrettin Levent MAVIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	E ☒
Doç.Dr.Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	E ☒
Doç.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	E ☐
Doç.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	E ☒
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	E ☒
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	E ☒
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	E ☒

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Süreyya Barun
İmza:

EK 5. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 07.09.2022-159773



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--159773
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik
Kurulu Kararları

07.09.2022

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 01.09.2022 tarihinde saat 14:00'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr. Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 78 (yetmiş sekiz) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSN5BD3130* Pin Kodu : 48312

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

				araştırma popülasyonun daha net ifade edilerek dahil edilme/hariç bırakılma kriterlerinin net şekilde ifade edilmesi gerekmektedir.
52	Dr. Caner HOYLADI	Ankara Şehir SUAM	Ankara il ambulans servisinde çalışan sağlık personelinin çocuk yaş grubunda travma hastası bakımı hakkındaki farkındalık düzeyinin belirlenmesi	Kabul Edildi.
53	Dr. Sevd Nur ERDİM	Ankara Şehir SUAM	Gebe okulları eğitim ve danışmanlığının doğum korkusu üzerine etkisinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
54	Dr.Nagihan AYAZ NAYCI	Ankara Şehir SUAM	Majör depresif bozukluk tanılı hastalarda serum s100-B ve VILIP-1 düzeylerinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
55	Dr.Tuba Şeyma YAVUZ BEKAR	Ankara Şehir SUAM	YTEM Kliniğine Başvuran Düşük Over Rezervli Hasta Grubunda IVF Başarısını Etkileyen Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi"	Kabul Edilmedi: Uzmanlık öğrencisinin eğitim süresini 13.08.2022 tarihinde tamamladığı görülmekte. Varsa eğitim süresinin uzatılmasına dair belge ile tekrar müracaat edilmesi gerekmektedir.
56	Dr.Fatma BACIK	Ankara Şehir SUAM	Enneagram Tipolojisine Göre Hekimlerin Sahip Olduğu Kişilik Tipinin Tıpta Uzmanlık Branş Tercihine Etkisi	Kabul Edildi.
57	Dr.Melis OYUR	Ankara Şehir SUAM	Kalp yetmezlikli hastalarda orta yoğunluklu devamlı egzersiz eğitimi ile yüksek yoğunluklu intervallı egzersiz eğitimi içeren kardiyak rehabilitasyon programının sarkopeni ve miyokinler üzerine etkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
58	Dr.Yağmur DARBEN AZARSIZ	Ankara Şehir SUAM	Bipolar bozukluk tanılı hastalarda GDF-15 ve FGF-21'in Bir biyobelirteç olarak belirlenmesi ve kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkisinin incelenmesi	Kabul Edildi.
59	Dr.Medine ÇAKICI	Ankara Şehir SUAM	Ankara şehir hastanesi evde sağlık birimine kayıtlı hipotiroidi tanılı hastaların veya bakım verenlerinin hipotiroidi hakkındaki bilgi düzeylerinin ve ilaç uyumunun değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
60	Dr.Beyza AYBÜKE AYDIN	Ankara Şehir SUAM	Covid-19 pandemisi döneminde tanı alan akciğer kanseri olgularında pandeminin hastalığın tanı ve tedavi sürecine etkisinin incelenmesi	Kabul Edildi.
61	Dr. Betül BURKAN	Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM	Nörofibromatozis Tip 1 tanılı hastaların epidemiyolojik klinik labotauvar genetik özelliklerin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
62	Dr. Elif ÖZOVA	Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM	Çocukluk çağında üfürüm duyulması nedeniyle çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen hastaların kardiyolojik değerlendirme öncesi ebeveynlerinin anksiyete düzeyinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
63	Dr. Ümmügölsü IŞIK	Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM	Hastane başvuru sırasında saptanan reelfüzyon anormallili çocuklarda böbrek fonksiyonlarının incelenmesi ve prognozunun değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
64	Dr. Şule ÖZKAN	Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM	Çocuklarda aeroalerjen duyarlılıkları ve eşlik eden alerjik hastalıkların değerlendirilmesi	Kabul Edildi.

EK 6. HASTA GRUBU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

 TITCK-KAD-D2	Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Hasta Grubu) Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum S100-B ve VILIP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	 Tarih/Versiyon Sayfa 05.05.2019 / Ver3.0 1/1
---	---	---

1. Çalışmamızın adı “Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum S100-B ve VILIP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi”dir ve bir araştırmadır.
2. Araştırmanın amacı, Majör Depresif Bozukluk tanılı hastalarının tanı anında ve anti depresan tedavi sonrası (8. Haftada) serum S100-B ve VILIP-1 düzeylerini ölçerek bunları sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmak, tedavi ile serum S100-B ve VILIP-1 değerlerinin değişip değişmediğine bakmak ve bu parametrelerin Majör Depresif Bozukluk hastalığının olası patofizyolojisinde rol oynayıp oynamadığını saptamaktır.
3. S100-B isimli parametrenin hastalığının sebeplerinden olabilecek bir mekanizmada rol oynadığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur, VILIP-1 ile ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte hastalığın sebebi olabileceğini düşündürür çalışmalar gündemdedir.
4. Araştırmaya 50 hasta, 50 sağlıklı gönüllünün katılması planlanmaktadır ve hastaların 8 hafta süre ile takip edilmesi planlanmaktadır.
5. Araştırma kapsamında size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.
6. Sizden bir tüp kan alınacak, hekim tarafından kendinizle ilgili bilgilerin sorgulandığı bir anket formu ve ölçekler doldurulacaktır.
7. Kan vermeniz sırasında gelişebilecek kanama, ciltte morarma gibi her kan verme sırasında görülebilecek risk dışında maruz kalacağınız herhangi bir risk bulunmamaktadır.
8. Araştırmaya katılımanız isteğe bağlıdır, istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.
9. Çalışmanın izleyicileri ve yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilirler, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.
10. İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır, kamuoyuna açıklanmayacaktır; araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi, kimliğiniz gizli kalacaktır.
11. Araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra sizde bir tüp kan alınacak ve ilgili anket formu ve ölçekler doldurulacak; 8 hafta sonra 1 tüp kan alınacak ve ölçekler doldurulacak, sonrasında araştırmaya katılımınız bitecektir.
12. Araştırmaya toplam 100 gönüllünün katılımı beklenmektedir.
13. Gönüllülerden alınan kanda S100-B ve VILIP-1 seviyelerinin kan düzeyi bakılacak, gönüllüler iki grup halinde incelenecektir. Alınan kanların değerlendirilmesi hastanemizde yapılacaktır.

Araştırmayla ilgili bilgi almak için iletişim bilgileri:
Dr. Nagihan Ayaz Naycı

 TITCK-KAD-D2	Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Hasta Grubu) Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum S100-B ve VILIP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	 Tarih/Versiyon Sayfa 05.05.2019 / Ver3.0 1/1
---	---	---

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

Gönüllünün adı-soyadı, imzası:	Araştırmacının adı-soyadı, imzası: Nagihan AYAZ NAYCI
Tarih: ____/____/20__	Tarih: ____/____/20__

EK 7. KONTROL GRUBU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

 TITCK-KAD-D2	Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Kontrol Grubu) Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum S100-B ve VILIP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	 Tarih/Versiyon Sayfa 05.05.2019 / Ver3.0 1/1
---	---	---

1. Çalışmamızın adı “Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum S100-B ve VILIP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi”dir ve bir araştırmadır.
2. Araştırmanın amacı, Majör Depresif Bozukluk tanılı hastalarının tanı anında ve anti depresan tedavi sonrası (8. Haftada) serum S100-B ve VILIP-1 düzeylerini ölçerek bunları sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmak, tedavi ile serum S100-B ve VILIP-1 değerlerinin değişip değişmediğine bakmak ve bu parametrelerin Majör Depresif Bozukluk hastalığının olası patofizyolojisinde rol oynayıp oynamadığını saptamaktır.
3. S100-B isimli parametrenin hastalığının sebeplerinden olabilecek bir mekanizmada rol oynadığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur, VILIP-1 ile ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte hastalığın sebebi olabileceğini düşündürür çalışmalar gündemdedir.
4. Araştırmaya 50 hasta, 50 sağlıklı gönüllünün katılması planlanmaktadır ve hastaların 8 hafta süre ile takip edilmesi planlanmaktadır.
5. Araştırma kapsamında size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.
6. Sizden bir tüp kan alınacak, hekim tarafından kendinizle ilgili bilgilerin sorgulandığı bir anket formu ve ölçekler doldurulacaktır.
7. Kan vermeniz sırasında gelişebilecek kanama, ciltte morarma gibi her kan verme sırasında görülebilecek risk dışında maruz kalacağınız herhangi bir risk bulunmamaktadır.
8. Araştırmaya katılmanız isteğe bağlıdır, istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.
9. Çalışmanın izleyicileri ve yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilirler, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.
10. İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır, kamuoyuna açıklanmayacaktır; araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi, kimliğiniz gizli kalacaktır.
11. Araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra sizde bir tüp kan alınacak ve ilgili anket formu ve ölçekler doldurulaca, sonrasında araştırmaya katılmanız bitecektir.
12. Araştırmaya toplam 100 gönüllünün katılımı beklenmektedir.
13. Gönüllülerden alınan kanda S100-B ve VILIP-1 seviyelerinin kan düzeyi bakılacak, gönüllüler iki grup halinde incelenecektir. Alınan kanların değerlendirilmesi hastanemizde yapılacaktır.

Araştırmayla ilgili bilgi almak için iletişim bilgileri:
Dr. Nagihan Ayaz Naycı

 TITCK-KAD-D2	Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Hasta Grubu) Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum S100-B ve VILIP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	 Tarih/Versiyon Sayfa 05.05.2019 / Ver3.0 1/1
---	---	---

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

Gönüllünün adı-soyadı, imzası:	Araştırmacının adı-soyadı, imzası: Nagihan AYAZ NAYCI
Tarih: ____/____/20__	Tarih: ____/____/20__

EK 8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Nagihan Ayaz Naycı

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

(2019-halen) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara
Şehir Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

(2011-2017) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

(2006-2010) Giresun Anadolu Öğretmen Lisesi

III- Ünvanları

(2017-2018) Pratisyen Hekim

(2019-halen) Asistan Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

(2019-halen) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara
Şehir Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Asistan
Hekim

(2017-2018) Giresun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Pratisyen Hekim

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Psikiyatri Derneği