

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA SERUM S100B VE CD163 DÜZEYLERİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİ VE SSRI TEDAVİSİNE BAĞLI OLASI DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ

AYDIN SİNAN APAYDIN

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

TEMMUZ 2020


GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA SERUM S100B VE CD163 DÜZEYLERİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİ VE SSRI TEDAVİSİNE BAĞLI OLASI DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ

Aydın Sinan APAYDIN

DOKTORA TEZİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEMMUZ 2020

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Aydın Sinan APAYDIN
02/07/2020

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA SERUM S100B VE CD163 DÜZEYLERİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİ VE SSRI TEDAVİSİNE BAĞLI OLASI DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ

(Doktora Tezi)

Aydın Sinan APAYDIN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2020

ÖZET

Majör Depresif Bozukluk (MDB); yüksek işlevsellik kaybı ile ilişkili, duygulanım, yeme-uyku- cinsel alandaki ve bilişsel bozukluklar ile kendine gösteren bir ruhsal bozukluktur. Psikososyal, biyolojik ve genetik etkenlerin etiyopatogenizinde rol aldığı düşünülmekle beraber, etiyolojisinde inflamatuvar süreçlerin de rol alabileceği düşüncesi gündeme gelmiştir. Mikrogliada sentezlenen CD163 ile yapılan psikiyatrik çalışmalarda depresyon tedavisine yanıt ile birlikte düşme eğilimi gösterdiği ve nörolojik çalışmalarda nörokognitif defisit ile ilişkili olabileceği, nöroinflamasyon durumunda astrositlerden eksprese edilen S100B'nin de depresyondaki hastalarda astrositlerin harabiyetini destekler şekilde serum ve BOS'da miktarının artmış olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda 29 MDB hasta ve 26 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. MDB grubunda İz Sürme testinin B kategorisinde ve sayı dizisi öğrenme testinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı fark mevcuttu (p=0,00) ve CD163 seviyeleri açısından MDB hasta grubunda tedavi öncesi ortanca değeri 17,50 (min-maks:7,50-59,50; %25-75:14,05-20,85), sağlıklı kontrol grubunda 12,95 (min-maks: 7,30-20,90; %25-75:11,25-15,30) olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,001). SSRI tedavisinin 3. ayında incelenen sonuçlarda tedavisiz dönem ile karşılaştırıldığında Stroop 1 (p=0,037), Stroop 4 (p=0,048), Stroop 5 (p=0,035) alt kategorilerinde ve İz Sürme Testi A formu (p=0,023) B formu (p=0,000) ve Sayı Dizisi Öğrenme testinde (p=0,000) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Ayrıca tedavi sonrası CD163 değeri ortalaması 14,20 (min-maks: 4,50-43,60;%25-75: 12,35-18,95) olarak saptandı. Her iki grup arasında belirgin bir fark olmamakla birlikte sınırda bir anlamlılık söz konusuydu (p= 0,054). S100B değerleri açısından bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Nörobilişsel testler ile CD163 seviyeleri arasında da korelasyon tespit edilmedi. Bu çalışmadan elde edilen bulgular ile MDB'de nöroinflamasyonun hastalık belirtilerine sebep olabileceği, antidepresan tedavinin bu tabloyu düzeltebileceği düşünülebilir. Yeni çalışmalarla MDB tedavisine yönelik nöroinflamasyonu önleyebilecek ilaçların bulunması planlanabilir.

Bilim Kodu : 1092

Anahtar Kelimeler : Majör Depresif Bozukluk, CD163, S100B

Sayfa Adedi : 66

Danışman : Prof. Dr. Süreyya BARUN

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM S100B AND CD163 LEVELS WITH COGNITIVE FUNCTIONS AND POSSIBLE CHANGES DUE TO SSRI THERAPY IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDERS

(Ph. D. Thesis)

Aydın Sinan APAYDIN

GAZI UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

July 2020

ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD); is a mental disorder associated with high loss of functionality, affective, eating-sleeping-sexual and cognitive disorders. Although it is thought that psychosocial, biological and genetic factors play a role in its etiopathogenesis, it has come to the fore that inflammatory processes may also play a role in its etiology. In psychiatric studies with CD163 synthesized from microglia, it tends to decrease with response to depression treatment and may be associated with neurocognitive deficit in neurological studies and S100B, which is expressed in astrocytes in case of neuroinflammation, has also been found to increase in serum and CSF, supporting the destruction of astrocytes in patients with depression. In our study, 29 MDD patients and 26 healthy controls were included in the study. There was a significant difference in the MDD group in the B category of the tracing test and in the number sequence learning test compared to the healthy control group ($p = 0.00$). And in terms of CD163 levels, the median pre-treatment value in the MDD patient group was 17.50 (min-max: 7.50-59.50; %25-75: 14.05-20.85), and in the healthy control group 12.95 (min-max: 7.30-20.90; %'5-75: 11.25-15.30). There was a statistically significant difference between both groups ($p = 0.001$). In the results examined in the 3rd month of SSRI treatment, Stroop 1 ($p = 0.037$), Stroop 4 ($p = 0.048$), Stroop 5 ($p = 0.035$) sub-categories and Trace Test A form ($p = 0.023$), B form ($p=0.000$) and Number Sequence Learning test ($p=0.000$). There were statistically significant differences in the both groups. In addition, the mean CD163 value after treatment was found to be 14.20 (min-max: 4.50-43.60; -75: 12.35-18.95). There was no significant difference between the two groups, but there was a borderline significance ($p = 0.054$). There was no statistically significant difference in all groups in terms of S100B values ($p> 0.05$). No correlation was found between neurocognitive tests and CD163 levels. With the findings obtained in the present study, it can be suggested that neuroinflammation in MDD can cause disease symptoms, and antidepressant treatment can correct this picture. With new studies, it may be planned to develop drugs that can prevent neuroinflammation in the treatment of MDD.

Science Code : 1092

Key Words : Major Depression, CD163, S100B

Page Number : 66

Advisor : Prof. Dr. Süreyya BARUN

TEŞEKKÜR

Doktoraya başladığım andan itibaren; mesleki beceri ve yeteneklerimi geliştirmemde bilgi ve deneyimini esirgemeyen, doktora tez surecimin her aşamasında bana yol gösteren ve destek olan, kollayan, öğrencisi olmaktan ve birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum çok değerli doktora danışmanım, hocam Sayın Prof. Dr. Süreyya BARUN'a, değerli bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, maddi ve manevi her konuda bana destek olan, yanında çalışmaktan onur ve gurur duyduğum, hiçbir zaman sabır, özveri ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen, Ankara Şehir Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gıyas AYBERK'e, doktora eğitimim sırasında değerli katkılarından dolayı Gazi Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında çalışan bütün hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalında çalışan çok kıymetli hocalarıma ve mesai arkadaşlarıma sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

Doğduğum andan itibaren bu günlere gelmemde en büyük emeğe sahip, her zaman arkamda olduklarını hissettiğim çok kıymetli ve fedakar anneme, babama ve kardeşime, yine bu sürecin her aşamasında bana destek olan sabır ve sevgisini her zaman en yakından hissettiğim çok kıymetli eşim, yol arkadaşım Dr. Zuhal KOÇ APAYDIN'a, biricik kızım canparem Ayza Ülkü APAYDIN'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ x

SİMGELER VE KISALTMALAR xi

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Major Depresif Bozukluk 5

2.1.1. Tanımı ve epidemiyolojisi 5

2.1.2. Etiyolojisi 5

2.1.3. Majör depresif bozukluk klinik özellikleri ve tanı kriterleri 11

2.1.4. Majör depresif bozukluğun tedavisi 13

2.2. S100B 14

2.3. CD163 16

2.4. Nörokognitif İşlevler 17

2.4.1. Majör depresif bozuklukta nörokognitif işlevler 18

3. GEREÇ VE YÖNTEM 19

3.1. Çalışma Örneklemi 19

3.2. Değerlendirme Araçları 20

3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veri formu 21

3.2.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) 21

3.2.3. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) 21

3.2.4. Stroop Testi 22

Sayfa

3.2.5. İz Sürme Testi 23

3.2.6. Sayı Dizisi Öğrenme Testi 23

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Çalışması 23

3.3.1. S100B 23

3.3.2. CD163 (Cluster of differentiation 163) 24

3.4. İstatistiksel Analiz 24

4. ARAŞTIRMANIN BULGULARI 25

4.1. Sosyodemografik Özellikler 25

4.2. Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testlerinin Değerlendirilmesi 26

4.2.1. Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testlerinin tedavi öncesi majör depresif bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması .. 26

4.2.2. Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testlerinin majör depresif bozukluk hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay değerlerinin karşılaştırılması 28

4.3. CD163 ve S100B Değerlerinin Karşılaştırılması 29

4.3.1. Majör Depresif Bozukluk ve Sağlıklı Kontrol Grubunun tedavi öncesi CD163 ve S100B değerlerinin karşılaştırılması 29

4.3.2. Majör Depresif Bozukluk hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay CD163 ve S100B değerlerinin karşılaştırılması 30

4.4. Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Nörobilişsel Test Puanlarının CD163 ve S100B ile ilişkisi 31

5. TARTIŞMA 33

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 37

KAYNAKLAR 39

EKLER 53

EK-1. Etik Kurul Onayı 54

EK-2. Sosyodemografik bilgi formu 57

Sayfa

EK-3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği 59

EK-4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği 60

EK-5. Stroop Testi 61

EK-6. İz Sürme Testi..... 63

EK-7. Sayı Dizisi Öğrenme Testi..... 65

ÖZGEÇMİŞ 66

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 4.1. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik bilgileri 26

Çizelge 4.2. HAM-D, HAM-A, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testlerinin tedavi öncesi majör depresif bozukluk hasta grubunun ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması 27

Çizelge 4.3. Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testlerinin majör depresif bozukluk hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay değerlerinin karşılaştırılması 29

Çizelge 4.4. Majör Depresif Bozukluk ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Tedavi Öncesi CD163 ve S100B değerlerinin karşılaştırılması 30

Çizelge 4.5. Majör Depresif Bozukluk Hastalarının Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 3. ay CD163 ve S100B değerlerinin karşılaştırılması 31

Çizelge 4.6. Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Nörobilişsel Test Puanlarının CD163 ve S100B ile ilişkisi 32

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	**Açıklamalar**
>	Büyüktür
<	Küçüktür
%	Yüzde

Kısaltmalar	**Açıklamalar**
(5-HIAA)	5-hidroksiindolasetik asit
BB	Bipolar Bozukluk
BDNF	Beyin-kaynaklı nörotrofik faktör
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CD163	Cluster of Differentiation
EKT	Elektrokonvülsif terapi
ELISA	Enzyme Linked İmmune Sorbant Assay
HAM-A	Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği
HAM-D	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	Hipotalamik- Pitüiter- Adrenal
HPGh	Hipotalamik- Pitüiter- Büyüme Hormonu
HPGn	Hipotalamik- Pitüiter- Gonadal
HPT	Hipotalamik- Pitüiter- Tiroid
IRS	Inflamation Response System
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
İST-A	İz Sürme Testi A Formu
İST-B	İz Sürme Testi B Formu
MDB	Majör Depresif Bozukluk
NO	Nitrik Oksit
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi

Kısaltmalar	Açıklamalar
PFK	Prefrontal Korteks
SDÖT	Sayı Dizisi Öğrenme Testi
SNRI	Serotonin Noradrenalin Reuptake İnhibitörü
SSRI	Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
SSS	Santral Sinir Sistemi

1. GİRİŞ

Majör Depresif Bozukluk (MDB); yüksek işlevsellik kaybı ile ilişkili, duygulanım, yeme-uyku- cinsel alandaki ve bilişsel bozukluklar ile kendine gösteren bir ruhsal bozukluktur. Gün boyu süren çökkün duygu durum ve ilgi istek kaybı bozukluğun çekirdek belirtileri olarak kendini gösterir [1]. Yaşam boyu yaygınlığı %16 olan bozukluk, sıklıkla 25-45 yaşları arasında görülür [2] ve olumsuz yaşam şartları sıklığını artırmaktadır.

MDB etiyopatogenezinde psikososyal, biyolojik ve genetik etkenlerin rol aldığı düşünülmekle beraber [3], son zamanlarda inflamasyonla birlikte anhedoni, retardasyon, yorgunluk gibi depresif belirtilerin görülmesi depresif bozuklukların etiyolojisinde inflamatuvar süreçlerin de rol alabileceği düşüncesini gündeme getirmiştir [4]. Psikonöroimmünolojik çalışmalar da sinir sistemi, endokrin sistem ve immün sistemin birbiri ile yakın ilişkiler içinde olduğunu göstermiştir. MDB'yi de içine alan bu alandaki çalışmalar bir takım psikiyatrik hastalıkların patogenezinin immün sistemle de ilişkili olabileceğini öne sürmektedir [5]. Sitokin hipotezi ya da makrofaj teorisi olarak da adlandırılan MDB'de proinflamatuvar sitokinlerin salıverildiği, davranışsal, nöroendokrin, nörokimyasal bozulmadan sorumlu inflamatuvar yanıt sistemi (IRS) modeline göre immun- aktif moleküller olan sitokinlerin periferik uygulanması, ateş belirtisine ek olarak, uyku, yeme davranışları, hareket ve duygu durum değişikliklerine neden olur [6]. Nöroendokrin ve nörokimyasal olaylarda anahtar mediyatör olarak rol alan proinflamatuar sitokinlerin kronik inflamatuvar yanıtla karakterize birçok hastalıkta depresif belirtilerle ilişkili olabileceği, hepatit C, kanser gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan proinflamatuvar sitokinlerin depresif semptomatolojiyi tetiklediğini ve proinflamatuvar sitokinlerin dışarıdan deney hayvanlarına verilmesi ile "hastalık davranışı"nın gözlendiği çeşitli bulgularla desteklenmektedir[7,8].

Depresif hastalarda dolaşımdaki sitokinlerde bir artış vardır [9,10]. Santral sinir sistemindeki (SSS) bu sitokinler nöroinflamasyonun özelliklerinden biri olan mikroglia aktivasyonundan kaynaklanmaktadır [11,12,13,14]. Bu mikroglia aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin ve nitrik oksidin (NO) salıverilmesine katkıda bulunur [15]. Mikroglial aktivasyon ve proliferasyonun aşırı olması nöronal hücre ölümüne, disfonksiyona ve anormal nörotransmisyona neden olabilir [16]. Birçok araştırma da mikroglia ve depresyon patolojisi arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Farklı PET ligandları

kullanılarak, prefrontal kortekste (PFK) ve MDB ve bipolar bozukluk hastalarında hipokampusta artmış mikroglia aktivasyonu bulunmuştur [17,18]. Depresyonun gelişimi ile nedensel olarak ilişkili olan kronik stres, hipokampus ve PFK'daki mikroglia sayısını, morfolojisini ve işleyişini değiştirebilmektedir [19,20,21].

Haptoglobin–hemoglobin kompleksinin endositozunda görev alan membrana bağlı, çöpçü reseptör süper ailesi B sınıfının bir üyesi olan CD163 (Cluster of Differentiaon 163) [22,23,24], genel olarak monosit ve makrofajlar üzerinde seçici olarak eksprese edilmekle birlikte, salıverilmesi pro ve antiinflamatuvar mediatörler tarafından düzenlenir [25,26]. İnsan beyninde CD163, perivasküler makrofajlar ve dolaşan veya sızan monositler veya monosit kaynaklı makrofajlar tarafından eksprese edilir [27,28,29]. Santral sinir sisteminde M2 makrofajlarının oksidatif stresi etkisizleştirmek için ortaya çıkan akut faz proteini olan haptoglobin- hemoglobin kompleksinin CD163 tarafından endositoza uğratıldığı gösterilmiştir [30]. Mikrogliadan sentezlenmesi ve hastalık prognozu açısından bir belirteç olabilmesi açısından önemli bir mediyatör olan CD163'ün [31,32] psikiyatrik çalışmalarda depresyon tedavisine yanıt ile birlikte düşme eğilimi gösterdiği [33] ve nörolojik çalışmalarda nörokognitif defisit ile ilişkili olabileceği [34] ve yüksek CD163 düzeylerinin nörokognitif fonksiyonlarda daha fazla bir kötüleşmeye sebep olduğu gösterilmiştir [35,36,37].

İnflamasyon sürecinde rol oynayan en önemli hücreler mikroglia haricinde astrositler olup, S100B bu hücrelerden TNF-α, IL-1β, indüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS), IL-6 gibi inflamatuvar moleküllerin sentezine ve salıverilmesine neden olur [38,39,40]. S100B, astrosit, oligodendrosit ve Schwan hücrelerinde sentezlenir ve glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir [41]. S100B düzeyinin, psikiyatrik hastalıklar, travmatik beyin hasarları, serebrovasküler patolojiler ve nörodejeneratif hastalıklarda anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir [42,43,44,45]. S100B düzeylerinin normal bulunması ise SSS'ne ait majör bir patolojiyi güvenilir bir şekilde elimine etmektedir [46]. Nöroinflamasyon durumunda S100B'nin astrositlerdeki ekspresyonunda belirgin artış olduğu bulunmuştur [47]. S100B'nin ekstraselüler ortamda birikmesi hem nöron hem de astrositlerde apoptozise neden olarak zararlı bir etki ortaya çıkarır[48,49]. Astrositlerin harabiyeti S100B'nin ekstrasellüler kompartmana, BOS'a ve kana sızmasına neden olur. Depresyondaki hastalarda astrositlerin harabiyetini destekler

şekilde majör depresyondaki hastalarda serum ve BOS'da S100B miktarı artmış olarak bulunmuştur [38].

Depresif hastalarda antidepresanlar bağışıklık sistemini düzenleyici etki gösterirler. Yine de antidepresanlarla yapılan uzun süreli çalışmalarda sitokin düzeyleriyle ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir [50,51]. Bazı çalışmalar başarılı antidepresan tedavilerin sitokin seviyelerini normalize ettiğini göstermiştir [52]. Klomipramin, sertralin, trazodon gibi çeşitli antidepresanların antiinflamatuvar sitokin IL-10 salıverilmesini belirgin şekilde artırdığı, yine bu antidepresanların proinflamatuvar sitokin IFN-γ üzerinde baskılayıcı etkileri olduğu gösterilmiştir [50,53]. Bazı çalışmalarda antidepresanların, etkinleşmiş monosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salıverilmesini azalttığı, kemotaksisi inhibe ettiği gösterilmiştir [54]. Ayrıca antidepresanlar depresyonun semptomatolojisine katkıda bulunan ve sitokinlerin salıverilmesini artıran prostaglandin E2 ve nitrik oksit yapımını da engellemektedir [55].

MDB'de nöroinflamasyonun rol oynadığını gösteren çalışmalar olmakla beraber, SSRI kullanımının S100B ve CD163 düzeyi üzerindeki etkileri ve bu biyobelirteçlerin kognitif fonksiyonlar ile ilişkisi bugüne kadar araştırılmamıştır. Bu çalışmada MDB'de ortaya çıkan bilişsel bozulmanın SSRI tedavisi ile düzelme gösterdiğini, nöroinflamasyon markeri olan S100B ve CD163 seviyelerinde düşme olduğunu ve bilişsel bozulma ile yüksek S100B ve CD163 seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermek hedeflenmiştir. Bu hipotezi test etmek için MDB'si olan 29 hasta ve 26 sağlıklı kontrol gruplarına ilk değerlendirmede Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Stroop testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testi uygulanmış ve S100B ve CD163 seviyelerini değerlendirmek için venöz kan örneği alınmıştır. MDB grubuna SSRI tedavisi sonrası 3. Aydaki değerlendirmede tekrar aynı testler uygulanmış ve yine venöz kan örnekleri alınarak karşılaştırma yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Major Depresif Bozukluk

2.1.1. Tanımı ve epidemiyolojisi

Majör Depresif Bozukluk (MDB); zihinsel bozukluklar, madde kullanımı ve nörolojik bozukluklar içerisinde en yüksek işlevsellik kaybı ile ilişkili olan; yineleyici bir özellik gösterebilen, duygulanım, biliş, uyku-yeme-cinsel alan işlevlerinde bozulmalar ile giden, dönemler arasında yatışmaların olduğu bir ruhsal bozukluktur. MDB'de gün boyu süren ve en az iki hafta boyunca her gün kendini gösteren çökkün duygu durum ya da ilgi ve zevk kaybı başlıca özelliğidir [1]. Depresif Bozukluklarda duygulanım ve vejetatif belirtilere dayalı tanı konulsa da bilişsel bozulmanın da hastalığın temel belirtilerinden olduğu görüşü artmaktadır [56,57,58].

MDB'nin bir yıllık yaygınlığı yaklaşık %6, yaşam boyu yaygınlığı ise yaklaşık %16'dır [59,60], 25-45 yaşları arasında sık görülmekle birlikte başlangıç yaşı sıklıkla yirmili yaşların sonlarıdır ve kadınlarda iki kat sıklıkla ortaya çıkmaktadır [2,61]. Araştırmalarda MDB'nin dul, boşanmış veya ayrı yaşayan kişilerde evlilere oranla daha sık görüldüğü [62] , düşük eğitim ve gelir düzeyi, işsizlik, travmatik yaşam olaylarının da MDB sıklığını artırdığı bilinmektedir [59,63]. MDB yaşlılarda, genç erişkinlere göre daha az görülmektedir. 9000 erişkinin katıldığı bir çalışmada yaşam boyu prevalans 65 yaş üstü grupta %10, daha genç gruplarda %19-23, nokta prevalans ise 65 yaş üstü grupta %1 iken genç gruplarda %3 olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte yaşla depresyonun azalmadığı, görünümünün tipik emosyonel dışavurumdan ziyade somatik, kognitif ve vejetatif belirtilere doğru kayması nedeniyle tanınma güçlüklerinin olduğu düşünülmektedir [64]. MDB tanısına komorbid olarak herhangi bir psikiyatrik hastalık bulunma sıklığının %72,1 olduğu saptanmıştır. Bu bireylerin %59,2'si anksiyete bozukluğu, %24'ü madde kullanım bozuklukları, %30'u dürtü denetim bozukluklarından oluşmaktadır [65].

2.1.2. Etiyolojisi

MDB'nin etiyolojisi halen tam olarak bilinmemekle birlikte depresyonun belirli bir hastalık olmaktan çok bir sendrom olması, farklı alt gruplarının varoluşu ve oluşumunda

çoğul etkenlerin rol almasının bu durumun sebebi olabileceği düşünülmektedir. Depresyon etiyopatogenezinde psikososyal, biyolojik ve genetik etkenlerin rol aldığı düşünülmektedir [3].

Monoamin hipotezi

MDB'de öne sürülen monoamin hipotezinde öncelikle serotonin, dopamin ve noradrenalin miktarının azalması ile ilişkili olduğu öngörülmüş [66]. Depresyon hastalarında beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) seviyesinin düştüğü bildirilmiştir ve agresif davranış, artmış intihar davranışı ve dürtüsellik ile ilişkilendirilmiştir. Depresif bireylerde serotonin aminoasit prekürsörü olan triptofanın plazma seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir [67]. Depresyon etiyolojisinde katekolamin hipotezi santral ve periferik amin deposunda azalmaya yol açan bir antihipertansif ilaç olan rezerpinin depresyona yol açmasının gözlenmesi ile ortaya çıkmıştır. Buna rağmen depresyon hastalarında beyin omurilik sıvısında noradrenalin seviyesi değişimiyle ilgili tutarlı sonuçlar yoktur [68,69]. Anhedoni ve psikomotor retardasyon gibi bazı depresyon belirtileri beyinde dopaminerjik sistemde dengesizlik ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu sistemler bazal ganglionların motor sistem ve nukleus akumbens, ventral tegmental alandan oluşan ödül devrelerini kapsamaktadır. Depresyonun ana belirtilerinden olan keyif alamama ile nukleus akumbensteki azalmış dopaminerjik aktivite ilişkilendirilmiştir. Dopamin metaboliti olan homovalinik asidin depresif bireylerde BOS'da azalmış seviyelerde bulunduğu tespit edilmiştir [70,71].

Bu çalışmalarla birlikte antidepresan ilaç kullanımına klinik yanıtın ilaç alımı ile eş zamanlılık göstermemesi, tedaviye dirençli vakaların bulunması, hastaların bir kısmında monoamin eksikliğinin saptanamaması monoamin hipotezinin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur [72]. Monoamin reseptör hipotezine göre reseptörlerdeki patoloji, monoamin nörotransmitter defektinden, reseptörlerin kendisinden veya sinyal transdüksiyonu ile ilgili bir problemden kaynaklanabilmektedir [73] Pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleme çalışmalarında 5-HT1A reseptör alt tipinin depresif hastalarda beynin farklı bölgelerinde azalmış yoğunlukta olduğu, serotonin taşıyıcısının orta beyin ve beyin kökünde azalmış olduğu bildirilmiştir [74]. İlerleyen yıllarda post mortem çalışmalarda süpersensitif presinaptik α_2 reseptör yoğunluğunda artma ile depresyon ilişkilendirilmiş,

noradrenalin aktivitesinde bozulmanın hastalığın etiyolojisinde rol oynadığı iddia edilmiştir [68,69].

Bugüne kadar yapılan araştırmaların ışığında monoaminlerin azalmasının depresyona neden olabileceği, depresyonun kendisinin monoaminlerin miktarını azaltabileceği veya üçüncü bir faktörün monoamin sentezini, taşınmasını ve hücre içindeki etki mekanizmasını değiştirebileceği öne sürülmüştür [75] .

Hormonal sistem değişiklikleri

Hipotalamik- Pitüiter- Adrenal (HPA) aks disregülasyonu

Depresif bozukluğa sahip olan hastalarda stres yanıtının oluşmasında en temel sistem olan HPA ekseninde anormallikler olduğu gözlenmiştir [76]. Corall ve ark. tarafından yapılan araştırmada depresif bozukluğu olan hastalara gece yarısı düşük doz deksametazon verilmiş ve 24 saatlik izlemde deksametazon verilmeden önce HPA ekseninde hiperaktivite mevcut iken, verildikten sonra supresyon yanıtının sağlıklı kişilere göre daha kısa sürdüğü tespit edilmiştir [77]. Ayrıca plazma ve tükrük kortizol yükseklikleri, üriner serbest kortizol atılımında artış, kortikosteroid reseptörlerinde fonksiyon değişiklikleri, ACTH'a artmış adrenal yanıt, CRH'a körelmiş hipofizer ACTH yanıtı, bu güne kadar depresyonda saptanan HPA eksen değişiklikleridir [78,79,80,81,82,83].

Hipotalamik- Pitüiter- Tiroid (HPT) aks disregülasyonu

Vücut metabolizması kadar beyin gelişimi ve fonksiyonlarında da etkili olan tiroid hormonunun [84], depresif bozukluğu olan hastalarda da etkisi olabileceğini düşünen çalışmalarda birçok hastanın ötiroid olmasına rağmen dolaşımda hastaların T4 düzeyi artışı, uygulanan antidepresan tedavi, elektrokonvülsif tedavi, bilişsel davranışsal terapi uygulamaları sonrasında T4 düzeylerinde azalma, TRH infüzyonuna TSH yanıtında küntleşme, nokturnal TSH artışında azalma, BOS'ta artmış TRH konsantrasyonu ve tiroid antikorları pozitifliği gibi HPT aks değişiklikleri saptanmıştır [85,86,87,88] . Ayrıca HPT eksenindeki bozulmalar antidepresan tedaviye kötü yanıt ve relaps riski ile de ilişkili bulunmuştur [89].

Hipotalamik- Pitüiter- Gonadal (HPGn) aks disregülasyonu

Kadınlarda premenstrüel süreçte, gebelikte, postpartum dönemde ve menapozda fizyolojik hormonal değişikliklerin erkeklere oranla daha sık gerçekleşmesi kadınlarda erkeklere oranla depresyonun daha sık görülmesinin sebepleri arasında gösterilmiştir. Altta yatan temel değişikliğin de östrojen düzeylerinde azalma olduğu düşünülmüştür [90,91] . Östrojen nöron gelişimi ve aktivasyonu için gerekli olmakla birlikte Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) aktivasyonunu güçlendirmekte, serotonin, noradrenalin, dopamin, glutamat ve asetilkolin nörotransmisyonunu da düzenlemektedir. Bu nedenle östrojenin işlev göremediği durumlarda depresyon gelişme ihtimali olduğu düşünülmüştür [91]. Ancak depresyon tedavisinde östrojen replasmanında etkili sonuç alınamamıştır [92] .

Bir diğer gonadal hormon olan progestorunun GABAerjik nörotransmisyonu etkileyerek duygu durumunu daha çok negatif yönde etkilediği düşünülmektedir [93]. Ayrıca hipogonadizmi olan ve yaşla birlikte düşük testesteron düzeyi bulunan erkeklerde negatif duygu durum, yorgunluk, irritabilite, libido düşüklüğü gibi depresif belirtilerinin ortaya çıktığı da tespit edilmiş ancak hormonal bozukluklar ve majör depresif bozukluk arasında kesin bir ilişki saptanamamıştır [94] .

Hipotalamik- Pitüiter- Büyüme Hormonu (HPGh) aks disregülasyonu

Erişkin depresyon hastalarında kontrollere kıyasla daha yüksek GH düzeyleri [95,96] , uykunun erken dönemlerinde daha düşük GH salıverilmesi [95] , klonidin ve apomorfine körelmiş GH yanıtı [97] saptanmıştır.

<u>İnflamatuvar sistem değişiklikleri</u>

İnflamasyonla birlikte anhedoni, retardasyon, yorgunluk gibi depresif belirtilerin görülmesi depresif bozuklukların etiyolojisinde inflamatuar süreçlerinde rol alabileceği düşüncesini gündeme getirmiştir [4]. Psikonöroimmünolojik çalışmalarda sinir sistemi, endokrin sistem ve immün sistemin birbiri ile yakın ilişkiler içinde olduğunu göstermiştir. MDB'yi de içine alan bu alandaki çalışmalar bir takım psikiyatrik hastalıkların patogenezinin immün sistemle de ilişkili olabileceğini öne sürmektedir [5].

Maes, sitokin hipotezi ya da makrofaj teorisi olarak da adlandırılan MDB'de proinflamatuvar sitokinlerin salıverildiği, davranışsal, nöroendokrin, nörokimyasal bozulmadan sorumlu inflamatuar yanıt sistemi (IRS) modelini öne sürmüştür [6]. Sitokinler immün hücrelerin ürettiği, homeostazisi sağlamak üzere immün sistemin diğer biyolojik sistemlerle ilişkisini sağlayan immün-aktif moleküllerdir. Sitokinlerin merkezi ve periferik uygulanması, ateş belirtisine ek olarak, uyku, yeme davranışları, hareket ve duygu durum değişikliklerine neden olur. Sitokinler kan beyin bariyerinden geçemeyen büyük moleküllerdir ancak SSS'de kan beyin bariyerinin bozulduğu durumlarda ve beyinde sitokinlerin de novo sentezi sonucu beyine ulaşabilirler [98]. Nöroendokrin ve nörokimyasal olaylarda anahtar mediyatör olarak rol alan proinflamatuar sitokinlerin kronik inflamatuvar yanıtla karakterize birçok hastalıkta depresif belirtilerle ilişkili olabileceği, hepatit C, kanser gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan proinflamatuar sitokinlerin depresif semptomatolojiyi tetiklediğini ve proinflamatuvar sitokinlerin dışarıdan deney hayvanlarına verilmesi ile "hastalık davranışı"nın gözlendiği çeşitli bulgularla desteklenmektedir [7,8].

Depresif hastalarda dolaşımdaki sitokinlerde bir artış vardır [9,10]. SSS'deki bu sitokinler nöroinflamasyonun özelliklerinden biri olan mikroglia aktivasyonundan kaynaklanmaktadır [11-14]. Bu mikroglia aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin ve nitrik oksidin (NO) salıverilmesine katkıda bulunur [15]. Birçok araştırma mikroglia ve depresyon patolojisi arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Farklı PET ligandları kullanılarak, prefrontal kortekste (PFK) ve majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk hastalarında hipokampusta artmış mikroglia aktivasyonu bulunmuştur [17,18]. Depresyonun gelişimi ile nedensel olarak ilişkili olan kronik stres, hipokampus ve PFK'daki mikroglia sayısını, morfolojisini ve işleyişini değiştirebilmektedir [19,20,21]. Mikroglial aktivasyon ve proliferasyonun aşırı olması nöronal hücre ölümüne, disfonksiyona ve anormal nörotransmisyona neden olabilir [16].

Depresif hastalıkta immün aktivasyonun diğer karakteristik özellikleri de dolaşımdaki lenfositer ve fagositer hücrelerin sayılarının artması, immün hücrelerin aktivasyonunu gösteren belirteçlerin serum düzeylerinin yükselmesi (Prostaglandin E2, neopterin, çözünür IL-2 reseptörleri), pozitif akut faz proteinlerinin yüksek serum konsantrasyonları ve proinflamatuvar sitokinlerin artmış salıverilmesidir [5,55].

Nöropeptid, nörosteroid, nörotrofik ve diğer nörotransmitterler

Beyinde nöronal bağlantıların oluşturulması ve plastisite geliştirilmesi nörotrofik faktörler aracılığıyla sağlanmaktadır. Nöroplastisite üzerindeki etkileri en iyi bilinen nörotrofik faktör ailesi nörotrofinler olup; sinir büyüme faktörü, BDNF, nörotrofin 3 ve 4 bu grupta yer almaktadır. Depresif bozukluk ile ilişkili olduğu öne sürülen nörotrofin hipotezine göre nöronal ve destek hücrelerinin proliferasyonu, farklılaşması, sağ kalımı ve apopitozisini etkileyen; öğrenme, bellek ve davranış gibi daha yüksek işlevlerin düzenlenmesinde görevli bir grup polipeptid büyüme faktörü ailesi olan nörotrofinlerden [99] özellikle BDNF ile ilgili çalışmalar öne çıkmaktadır. BDNF düzeylerinde görülen azalma ile depresyon arasında önemli ilişki olduğu düşünülmektedir [100]. Psikolojik stresin hipokampal BDNF sentezini azalttığı, diğer taraftan antidepresan ilaçların hipokampüs ve prefrontal kortekste azalan BDNF sentezini ve sinyal iletimini düzelttiği gösterilmiştir [101]. Hayvan çalışmalarında strese maruz kalan deneklerde depresif davranış paterni ile birlikte hipokampal BDNF düzeylerinde azalma ve hipokampal atrofi bildirilmiştir [102].

Depresyon hastalarında BDNF düzeyleri normal bireylere göre anlamlı ölçüde az seyrederken ve bu azalmanın depresif semptomların şiddeti ile korelasyon gösterdiği de ifade edilmektedir. BDNF'ye ek olarak insülin benzeri büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi diğer nörotrofik faktörlerin de depresyonda rolü olabileceği bilinmektedir [100].

Duygudurumla ilişkili olduğu düşünülen diğer bir etken Nöropeptid Y amigdala, hipokampüs, serebral korteks, bazal ganglionlar gibi önemli beyin merkezlerinde noradrenalin, somatostatin, GABA, gibi nörotransmitterlerle birlikte bulunmaktadır [100]. Depresyon hastalarında düşük düzeylerde olduğu bildirilmiştir [103].

Son yıllarda depresyon patofizyolosinde giderek önem kazanan bir diğer yaklaşım da glutamatejik NMDA reseptör hiperaktivasyonu ve glutamat eksitotoksisite reaksiyonları ile ilişkili 'glutamat hipotezi'dir [104,105]. Depresyonda HPA eksen hiperaktivitesi ve inflamatuvar yanıtlar ile tetiklenen nöroinflamasyonun bir sonucu olarak glutamat ve beraberinde sitotoksik NMDA reseptör ligandlarının sinaptik ve ekstrasinaptik bölgede düzeyleri artmakta ve bu tablo glutamat eksitotokisisitesi, nitrozatif ve oksidatif stres ile ilerleyen nörodejeneratif süreçlere yol açmaktadır [106,107].

Genetik etkenler

Depresyon, bireyin kendine özgü çevresel etkenlerin yanı sıra çok sayıda küçük genetik etkiden ve gen ekspresyonunun değişmesinden kaynaklanabilir. Muhtemelen genler depresyonu oluşturmada etkili olan çevresel faktörlere karşı hassasiyete katkıda bulunmaktadır [108,109]. 21.000'den fazla kişiyi içeren altı ikiz çalışmasının meta-analizi, monozigotik ikizlerde majör depresyon konkordans oranını %37 olarak bulmuştur [109]. Yaklaşık 15.500 ikiz çiftle yapılan bir çalışmada da oranın %38 olduğu tespit edilmiştir [108].

Birçok çalışma, depresyon gelişiminde genler ve çevresel faktörler arasındaki etkileşime odaklanmıştır, ancak bulgular tutarlı bir şekilde tekrarlanamamıştır [110].

Psikososyal etkenler

Olumsuz yaşam olayları ile MDB gelişmesi arasında bir ilişki olduğu bildirilmekte birlikte şiddetli olumsuz olay yaşayanlarda bu etki gücünün daha yüksek olduğu belirtilmiştir [111]. Özellikle erken çocukluk çağında yaşanan olumsuz yaşam olaylarının erişkin yaşamda depresyon gelişme riskini daha çok artırdığı da bilinmektedir [112]. Erken yaşta ebeveyn kaybı, bireyin depresyon geliştirmesine en sık eşlik eden yaşam olayı iken en sık belirlenen çevresel stresör eş kaybıdır. İşsizliğin de bir diğer önemli faktör olduğu bildirilmektedir [113].

2.1.3. Majör depresif bozukluk klinik özellikleri ve tanı kriterleri

Klinik özellikleri

Depresyonda temel bozukluk duygu durumdaki çökkünlük yönündeki artıştır, birey kendisini üzgün, umutsuz ve değersiz hisseder. Geçmişte keyif aldıkları aktivitelere ilgi duymama, irritabilite ve gerginlik sıklıkla gözlenmektedir. İştahsızlık ve insomnia gibi vejetatif belirtiler depresif sendroma eşlik edebilir [114]. Çabuk yorulurlar ve ve enerjileri azdır. Fiziksel veya zihinsel işlerini sürdürememekten şikâyet ederler [115]. Konsantrasyon güçlüğü, çalışamama, iş performansında düşüklük yaşarlar. Psikomotor hız, bellek, sözel akıcılık, dikkat, yürütücü işlevler ve işlem hızı gibi nöropsikolojik eksiklikler bu hastalarda saptanmıştır [116]. Cinsel istekleri azalmıştır, başlatma ve sürdürme

isteksizliği dışında da cinsel işlevlerin farklı alanlarında yakınmaları topluma kıyasla yüksektir[117]. Ağır depresif hastaların %20'sinde duygudurum ile uyumlu sanrı ve varsanılar bulunabilir. Depresif hastaların üçte ikisinde intihar düşünceleri bulunur ve %10-15'i intihar davranışında bulunurlar[114].

DSM-5'e göre Majör Depresif Bozukluk tanı kriterleri

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

    1. Çökkün duygu durum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)

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

    3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (Örn. bir ay içinde ağırlığının %5' inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)

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

    5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırma (ajitasyon) ya da yavaşlama

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

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

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

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

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

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

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

E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir [1].

2.1.4. Majör depresif bozukluğun tedavisi

MDB tedavisinde günümüzde psikodinamik psikoterapiler, bilişsel davranışçı terapiler, kişiler arası psikoterapi gibi psikoterapötik tedaviler, SSRI (sertralin, fluoksetin, essitalopram, sitalopram, paroksetin, fluvoksamin), SNRI (duloksetin, venlafaksin), serotonerjik melatonerjik antidepresanlar (agomelatin), trisiklik antidepresanlar, bupropion, mirtazapin, mianserin, trazodon gibi antidepresanlar ve EKT tedavisi yoğun olarak kullanılmaktadır. Bu tedavilerden çeşitli düzeyde yanıt alınmakla beraber daha iyi tedavi sonuçları için çalışmalar yürütülmektedir [118].

Tedavide akut ve sürdürüm dönem tedavisi olarak iki faz vardır. Akut dönem ortalama ilk 6-12 haftayı kapsar. Bu dönemde belirtilerin remisyonu ve önceki işlevselliğe dönüş amaçlanır. Sürdürüm fazı ise remisyonun ardından gelen 6 ay veya daha uzun süreyi kapsar, mevcut atağın alevlenmesi ya da tekrarlamanın önlenmesi amaçlanır. Antidepresan tedavide dikkat edilmesi gereken konulardan biri de yeterli tedaviye rağmen hastalarda %15-35 arasında kısmi yanıtın olması ya da yanıtın hiç olmamasıdır. Kısmi yanıt veya yanıtsızlık işlevsel bozukluğun sürmesine ve depreşme oranlarının artmasına neden olur. İlaç etkinlik araştırmalarında tedaviye yanıt olarak belirti şiddetinde %50 oranında azalma ölçüt olarak alınmaktadır [119]. Hemen bütün antidepresif ilaçların önemli bir özelliği

etkinliğin 1-3 hafta içinde başlamasıdır. Bu süre içinde, uykuda, iştahta, duygudurum ve toplumsal etkinliklerde düzelme başlar. Antidepresan tedavide doz ve yeterli süre çok önemlidir. Etkin olup olmadığına karar verirken 4-6 haftalık süre zorunludur [120].

2.2. S100B

S-100 proteini omurgalılarda bulunan düşük moleküler ağırlıklı bir protein ailesidir ve en az 21 farklı S-100 çeşidi mevcuttur. S-100 normalde nöral krestten gelişen hücrelerde (Schwann hücreleri, melanositler ve glial hücreler), kondrositlerde, adipositlerde, miyoepiteliyal hücrelerde, makrofajlarda, Langerhans hücrelerinde, dendritik hücrelerde ve keratinositlerde bulunmaktadır [121]. S100 proteinleri kalsiyumu bağlayan ve kalsiyum sinyal-transdüksiyon yolağı boyunca çeşitli hücresel yanıtları etkileyebilen asidik proteinlerdir. Protein fosforilasyonu, transkripsiyon faktörleri, kalsiyum hemostazı, hücre iskelet bileşenlerinin dinamikleri, enzim aktiviteleri, hücre büyümesi ve farklılaşması, inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde görev almaktadırlar [122, 123]. S-100 protein ailesinin çeşitli üyeleri bazı tümörlerde ve epidermal farklılaşmada belirteç olarak kullanışlı olmakla birlikte inflamatuvar hastalıklar için belirteçlerdir ve bunlar inflamasyona aracılık etmekte ve antimikrobiyal etki gösterebilmektedirler [123,124].

S100 ailesinin bir üyesi olan S100B esas olarak merkezi sinir sisteminde sinir dokusunda bulunur ve bu nedenle nörolojik hastalıklar ve psikiyatrik bozukluklarda potansiyel bir biyomarker olarak ilgi çekicidir. Astrosit hücrelerinden TNF-α, IL-1β, indüklenebilir iNOS, IL-6 gibi inflamatuvar moleküllerin sentezi ve salıverilmesinden sorumludur [38-40]. S100B, astrosit, oligodendrosit ve Schwan hücrelerinde sentezlenir ve glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir [41]. S100B düzeyinin, psikiyatrik hastalıklar, travmatik beyin hasarları, serebrovasküler patolojiler ve nörodejeneratif hastalıklarda anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir [42-45,125]. Normal şartlarda kan beyin bariyerini geçemeyen S100B, kan beyin bariyerinde bozulma sonucu kana geçebilir. Astrositlerin harabiyeti S100B'nin ekstrasellüler kompartmana, BOS'a ve kana sızmasına neden olur. Hücre tarafından salgılanan veya hasarla sızan S100B'nin hücre dışında, konsantrasyonuna bağlı olarak trofik veya toksik etki gösterebilir. Nanomolar konsantrasyonlarda S100B, nöron ve astrositlerin büyümesini ve farklılaşmasını stimüle ederek stresin neden olduğu hasarı azaltan nörotrofik bir faktör etkisi gösterirken, mikromolar konsantrasyonlarda zararlı bir

etkiye sahip olabilir ve apoptozu indükleyebilir [38,48,49,126]. S100B düzeylerinin normal bulunması ise SSS'ne ait majör bir patolojiyi güvenilir bir şekilde elimine etmektedir [46]. S100B'nin nöroinflamasyon durumunda astrositlerdeki ekspresyonunda belirgin artış olduğu bulunmuştur [47].

Duygudurum bozukluklarında glial hücre patolojisinde anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks ve dorsolateral prefrontal korteks gibi beyin bölgelerinde glial hücre yoğunluk ve hücre sayısında azalma, spesifik glial patolojiler ve hücresel değişiklikler olmaktadır [127] ve buna uygun olarak kan beyin bariyerinde astrositlerin işlev bozukluğu oksidatif strese neden olabilir, bu da S100B proteininin bozulmuş kan beyin bariyerinden dolaşıma kolayca geçmesine izin vererek serum S100B düzeylerinin artmasına neden olur [128]. Duygu durum bozukluklarında S100B konsantrasyonlarını analiz eden çalışmalarda, S100B'nin hücre dışı seviyeleri mikromolar konsantrasyonlardan ziyade nanomolar konsantrasyonlarda gözükmektedir. Bu nedenle S100B'nin bu rahatsızlıklarda daha çok patoloji sonrası uyarılan bir koruyucu işlevi olduğu düşünülebilir [126]. Bipolar bozukluğu olan hastalarda S100B gen ekspresyonu araştırıldığında bu hastaların hipokampüsünde S100B gen ekspresyonunda artış olduğu bir meta-analizle doğrulanmıştır [129]. Bipolar bozukluklu hastalarda dolaşımdaki S100B'nin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeylerde olduğu, S100B serum düzeylerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla hem depresyon hem de mani dönemindeki hastalarda ortaya çıktığı ve maniden çok depresyon ataklarının ortaya çıkması arasında daha güçlü bir ilişki olduğunu vurgulanmıştır. Ayrıca antidepresan tedavinin S100B proteini seviyeleri üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğu görülmüştür [130]. Depresyondaki hastalarda astrositlerin harabiyetini destekler şekilde majör depresyondaki hastalarda serum ve BOS'da S100B miktarı artmış olarak bulunmuştur [39]. Yine major depresif bozukluğu olan hastalarda Hamilton skoru ve S100B seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu bu hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla, sürekli olarak yüksek S100B seviyeleri bildirilmiştir [131, 132]. S100B ile antidepresan ve antimanik ilaç seviyeleri ilişkilerini inceleyen çalışmalarda MDB'li hastalarda birkaç hafta boyunca antidepresan tedavi sonrası (ilaç belirtilmemiş) ve bipolar bozuklukta antimanik tedavi sonrası (antiepileptikler, antipsikotikler, lityum veya ajanlar arasında bir kombinasyon) serum S100B seviyelerinin anlamlı derecede düşürdüğü tespit edilmiştir [133,134]. S100B'nin psikiyatrik bozukluklarda beynin serotonerjik sistemlerini düzenlediğini [135], serotonin reseptörlerine parsiyel etkide bulunarak, hafıza fonksiyonlarını regüle ettiği düşünülmektedir [136]. Bir çalışmada şizofreninin akut

psikotik epizodunda serum S100B düzeylerinin yüksek bulunduğu, tedavinin altıncı haftasından sonra S100B'nın düzeylerinin yüksek kalmasının negatif semptomların devamlılığı ile ilişkili olduğu da bildirmiştir [137].

2.3. CD163

Hemoglobin çöpçü reseptör CD163; haptoglobin–hemoglobin kompleksinin endositozunda yer alan membrana bağlı, çöpçü reseptör süper ailesi B sınıfının bir üyesidir [22-24]. Genel olarak CD163 çöpçü reseptörü monosit ve makrofajlar üzerinde seçici olarak eksprese edilmekle birlikte bazı çalışmalarda tüm monosit ve makrofajların üzerinde olduğu bildirilmiştir [24-26]. Bu çöpçü reseptör özellikle dalak, plasenta, karaciğer (kupffer hücreleri), lenf düğümleri ve beyin gibi doku makrofajlarında yüksek düzeyde ifade edilmektedir [23]. CD163'ün salıverilmesi pro ve antiinflamatuvar mediatörler tarafından düzenlenir [25,26,30,138-141]. Artmış serum sCD163 konsantrasyonları, pnömoni, sepsis, menenjit veya tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıklarda, miyeloid lösemilerde, aterosklerozda ve doku makrofajı birikimi ile karakterize Gaucher Hastalığı' nda da gösterilmiştir [142-144].

İnsan beyninde CD163, perivasküler makrofajlar ve dolaşan veya sızan monositler veya monosit kaynaklı makrofajlar tarafından eksprese edilir [23,27,29]. Santral sinir sisteminde M2 makrofajlarının oksidatif stresi nötralize etmek için ortaya çıkan akut faz proteini olan haptoglobin-hemoglobin kompleksinin CD163 tarafından endositoza uğratıldığı gösterilmiştir [30]. Mikrogliada sentezlenmesi ve hastalık prognozu açısından bir belirteç olabilmesi açısından CD163 önemli bir mediatördür [31,32]. Elektrokonvülsif tedavinin (EKT) antidepresan etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada BOS'taki CD163 seviyelerinin EKT tedavisine cevap veren ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) Skorlarında %50 düşme gösteren hastalarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde düştüğü tespit edilmiştir [33]. Şizofreni ile ilişkili olabileceği öne sürülen immun/inflamasyon ilişkilileri inceleyen bir çalışmada da, şizofreni hastalarında CD163'ün perivasküler monosit benzeri hücreleri ve kan damarlarının endotel hücrelerini pozitif olarak işaretlediği ve bu immun/inflamasyon ilişkili markerlerin nörokognitif defisit ile ilişkili olabileceği belirtilmiş olup [34] HIV pozitif kişilerde yapılan çalışmalarda da yüksek CD163 konsantrasyonu olan hastaların nörokognitif fonksiyonlarında daha fazla bir kötüleşme olduğu gösterilmiştir [35-37,145].

2.4. Nörokognitif İşlevler

Nörokognitif işlevlerden özellikle gündelik yaşamımızda da etkisi görülen ve üzerinde durulanlar dikkat, hafıza (bellek) ve yürütücü işlevlerdir.

Dikkat; bilişsel kaynakların bir uyaranın seçiminde ve o uyarana odaklanılmasında kullanılan süreçlerdir. Seçici dikkat, bölünmüş dikkat, sürdürülen dikkat olarak üçe ayrılmaktadır. Seçici dikkat özel bir noktada dikkatin odaklanması, bireyin belirlenmiş görevlere ilişkin uyaranları, uygun olmayan uyaranlar arasından seçmesi ve bunlara cevap vermesidir. Bölünmüş dikkat eş zamanlı iki girdi arasındaki dikkatin paylaşımıdır. Sürdürülen dikkat de kişinin zaman içinde performansını sürdürme yeteneğidir [146].

Bellek; bilginin kayıtlanması, depolanması ve geri çağrılması süreçlerini içeren işlevlerdir [111]. Kayıt belleği, yakın bellek, uzun dönem belleği, epizodik bellek, semantik bellek, işlemsel bellek (working memory) olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Kayıt belleği yeni bilgilerin anında hatırlanması, yakın bellek son 1 saat içerisindeki bilgilerin hatırlanmasından son birkaç saat veya gün içinde kaydedilen bilgilerin kaydedilmesi ile ilişkili bellektir. Uzun dönem belleği kişinin geçmiş yaşantısındaki temel bilgiyi sağlayan bellek bölümüdür. Epizodik bellek belirli yer ve zamanla bağlanan bilgi anlamındadır. Semantik bellek genel bilgi belleğidir. Belirli bir mekân veya zamanla ilişkili olmaksızın doğum tarihini bilmek gibi kişinin genel bilgilerini içerir. İşlemsel bellekten ise beceri belleği ya da değiştirilebilir bilişsel süreçler kastedilir [147].

Yürütücü işlevler bilginin düzenlenmesi, öğrenilmiş bilginin kullanıma hazır hale getirilmesi, hazırlanmış bir davranışın durdurulması, aynı anda iki ya da daha fazla zihinsel işlevin yürütülmesi gibi birçok işlemi içerir. Yürütücü işlevler davranışın esnek bir şekilde organize edilip ileriye yönelik planlamaya dâhil edilmesi için belleğin ve dikkatin kontrol edilip yönlendirilmesini içeren yüksek düzey bilişsel işlevlere tekabül ederler [148]. Yürütücü işlevlerde öncelikle bir amacın belirlenmesi, akabinde amaca yönelik hamlelerin hayal edilmesi, ortaya çıkabilecek engellerin hayal edilmesi, belirlenen amaca yönelik işe başlamak, sonrasında öngörülmeyen engellerle karşılaşıldığında alternatif planlar oluşturmak mevcuttur. Cevabın inhibe edilmesi, kognitif esneklik (set değişimi), planlama ve organizasyon en basit şekilde düşünüldüğünde yürütücü işlevlerin temel parçalarıdır [149].

2.4.1. Majör depresif bozuklukta nörokognitif işlevler

MDB hastalarıyla yapılan çalışmalar genellikle hastaların ilaç kullanmadan önceki dönemindeki ve remisyondaki nörokognitif işlevlerin durumuna ve tedaviyle beraber yapılan izlem sonucunda nörokognitif işlevlerin nasıl bir değişim gösterdiğine odaklanmaktadırlar. İlaç tedavisine başlanmadan önce 44 MDB hastasının değerlendirilip 44 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı bir çalışmada hastaların sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında dikkat, yürütücü işlev ve bellekte önemli derecede bozulmalar gösterdiği tespit edilmiştir [150]. Ayrıca başka bir çalışmada ilk epizod MDB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla yürütücü işlevlerin inhibisyon kısmında ve semantik akıcılıkta bozulma tespit edilip zihinsel esneklik, fonemik akıcılık, planlama ve problem çözmede hasta grubuyla kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır [151]. Yine remisyondaki MDB hastalarıyla yapılan bir diğer çalışmada dikkat, hafıza ve yürütücü işlevlerde bozulmalar gösterdiği tespit edilmiştir [152]. Belirli ilaç tedavilerinin nörokognitif işlevler üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalara bakıldığında ise reboksetin ve paroksetin kullanan hastalar karşılaştırıldığında reboksetin alan grupta sürdürülen dikkatte temel düzey ölçüme göre bir iyileşme olup diğer gruplarda temel düzeye göre nörokognitif işlevlerde bir iyileşme saptanmamıştır [153]. 60 mg/gün duloksetin kullanan 207 MDB hastasıyla plasebo alan 104 hastanın karşılaştırıldığı 8 haftalık bir izlem çalışmasında duloksetin tedavisi alan grubun bellek işlevinde iyileşme tespit edilmiştir [154]. MDB'de nörokognitif işlevlerde bozulmanın derecesini etkileyen etkenler olarak da hastanın yaşı, eğitim düzeyi ve hastanın temel düzey kognitif durumu, hastalığın başlangıç yaşı, MDB'nin alt tipi, semptomatik durumu, psikiyatrik ve tıbbi komorbidite varlığı, rahatsızlığın süresi, epizod sıklığı, tedavi ve çocukluk çağı olumsuzlukları sayılmaktadır [57].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Örneklemi

Majör depresif bozukluk grubu

Araştırma Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğine ayaktan başvuran Majör Depresif Bozukluk tanısı almış ve SSRI başlanacak olan hastalar ile yürütüldü. Psikiyatri polikliniğine başvuran daha önce Majör Depresif Bozukluk tanısı almamış ve daha önce Majör Depresif Bozukluk tanısı ile tedavi almış ancak son 6 aydır herhangi bir psikotrop tedavi kullanmayan, çalışmaya katılmaya yazılı ve sözlü onam vermiş olan hastalar çalışmaya davet edildi, kabul edenler çalışmaya dâhil edildi. Çalışma toplam 29 Majör Depresif Bozukluk tanısı almış hasta ve 26 sağlıklı kontrol ile tamamlandı.

Dâhil edilme ölçütleri:

1- Yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onam vermiş olma,
2- DSM-5'e göre Majör Depresif Bozukluk tanısı almış olma,
3- En az 6 aydır psikotrop ilaç kullanım öyküsünün bulunmaması
4- 18-65 yaş aralığında olma,
5- Ateş, akut inflamasyon, kronik inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıkların bulunmaması
6- Ek nörolojik hastalığın (dejeneratif türde nörolojik hastalıklar, epilepsi, merkezi sinir sisteminde tümör ya da serebrovasküler hastalık gibi) olmaması,
7- Bilinç yitimine yol açmış kafa travması öyküsü olmaması,
8- Major Depresif Bozukluk haricinde ek psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunmaması
9- En az okuryazar olması

Kontrol grubu

Çalışmanın kontrol grubu kendisinde ve birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan çalışmaya katılmaya gönüllü bireylerden alındı. Bu kişiler hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından benzer 26 sağlıklı kontrol ile tamamlandı.

Dâhil edilme ölçütleri:

1- Yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onam vermiş olma,
2- Hamilton Depresyon ve Anksiyete Ölçeklerinden 7 puanın altında puan alan, herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayanlar,
3- 18-65 yaş aralığında olma,
4- Ateş, akut inflamasyon, kronik inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıkların bulunmaması
5- Ek nörolojik hastalığın (dejeneratif türde nörolojik hastalıklar, epilepsi, merkezi sinir sisteminde tümör ya da serebrovasküler hastalık gibi) olmaması,
6- Bilinç yitimine yol açmış kafa travması öyküsü olmaması,
7- En az okuryazar olması

Katılımcılara araştırma detaylı biçimde açıklanarak yazılı onamları alındı. Bu araştırma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından 27.12.2018 tarihli E-18-2336 sayılı karar ile onaylandı. Çalışma Helsinki İnsan Hakları Bildirgesi uyarınca yapıldı.

3.2. Değerlendirme Araçları

Katılımcıların sosyal, demografik ve klinik bilgileri araştırmacılardan tarafından oluşturulan sosyodemografik veri formu aracılığı ile hastadan, varsa yakınlarından ve hastanın tıbbi dosyasından elde edilen bilgiler doğrultusunda kaydedildi. Sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik bilgileri ise katılımcının kendisinden alındı. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) uygulandı, sağlıklı kontrol grubunda ölçeklerin 7 ve altı puan altında olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi. Katılımcılara testör tarafından uygulanan Stroop, İz Sürme Testi A ve B formu (İST-A, İST-B), Sayı Dizisi Öğrenme Testleri (SDÖT) uygulanmış. S100B ve CD163 seviyelerini saptamak için her iki gruptan kan örnekleri alındı, hasta grubundan SSRI tedavisinin 3. Ayında S100B ve CD163 seviyelerini ölçmek için tekrar kan örnekleri alındı.

3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veri formu

Araştırmanın örnekleminin sosyodemografik ve klinik özelliklerini saptayabilmek amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanan bir formdur. Formda katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni hal, eğitim, meslek özellikleri hakkındaki genel bilgiler yanında özgeçmişlerine yönelik sorular da bulunmaktadır.

3.2.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

Depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan 17 soruluk bir testtir. Max Hamilton tarafından geliştirilmiştir ve hala depresyonun derecesini ölçmek için en yaygın olarak kullanılan ölçektir [155]. Tanı koydurucu değildir, depresyonun şiddetini derecelendirmek amacıyla kullanılır. Son bir hafta içerisinde yaşanılan depresyon belirtilerini sorgulayan 17 maddeden oluşur. Ölçek ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğu için daha çok depresyonun melankolik ve fiziksel belirtileri üzerinde durur.

Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, bedensel ve cinsel belirtiler, zayıflama ve içgörüyle ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En düşük ‘0’, en yüksek ‘53’ puan alınmaktadır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [156].

3.2.3. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A)

Anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilmiştir [157]. Ölçekte maddelerin varlığı ve şiddeti görüşmeci tarafından değerlendirilir. Hem ruhsal hem bedensel belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşur. Her maddeden elde edilen puan toplanarak toplam puan elde edilir. Her maddenin puanı 0 - 4 arasında, ölçeğin toplam puanı 0 – 56 arasında değişmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılmıştır [158].

3.2.4. Stroop Testi

Dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini değerlendiren Stroop Testi araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi değerlendiren bir testtir. Stroop Testi'nde de renk söyleme eğilimi ile okuma eğilimi pekiştirildikten sonra, okuma cevabının bastırılıp ketlenmesi beklenir. Görülen bir yazının okunması otomatikleşmiş bir eğilim olduğundan, bunun durdurulması daha da zordur. Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde çok sık kullanılmaktadır [159-160]. Yarışan cevap eğilimleriyle başa çıkmak, uygunsuz cevap eğilimini ketlemek, seçici dikkati sebatlı bir şekilde sürdürme yetileri değerlendirilir. Bu çalışmada kullanılmış olan Stroop Testi TBAG formu, orijinal Stroop Testi ile Victoria Formunun birleşiminden oluşturulmuştur. Victoria Formu'nda olduğu gibi, Stroop Testi TBAG Formu 14.0 cm x 21.5 cm boyutlarındaki dört beyaz karttan oluşmaktadır. Her kartın üzerinde seçkisiz olarak sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin "uyarıcı" maddeleridir. Stroop Testi TBAG Formu'nda, Victoria Formu'nda kullanılan mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renkleri ile bu renklerin isimleri kullanılmaktadır. 1. kartın üzerinde beyaz zemin üzerine siyah olarak basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Bu kart, orijinal Stroop Testi'nin bir özelliğidir. 2. kartta farklı renklerde basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Ancak her kelimenin basımında kullanılan renk, kelimenin ifade ettiği renkten farklıdır; örneğin, "kırmızı" kelimesi sarı renkte basılmıştır. Bu kart tüm Stroop Testleri'nin temel uyarıcısı ve en kritik bölümüdür. 3. kartta farklı renklerde basılmış, 0,4 cm çapında daireler bulunmaktadır. Bu uyarıcı Victoria Formu'ndan alınmıştır; orijinal Stroop Testi'nde bu uyarıcılar kare şeklindedir. 4. kartta ise farklı renklerde basılmış yansız kelimeler ("kadar", "zayıf", "ise", "orta" kelimeleri) bulunmaktadır. Stroop Testi TBAG Formu beş bölüm halinde uygulanmaktadır. Bu bölümler ve ilgili kartlar, uygulama sıralarına göre şöyledir: Siyah olarak basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (1. kart) okunduğu 1. Bölüm; farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (2. kart) okunduğu 2. Bölüm; renkli basılmış dairelerin bulunduğu karttaki (3. kart) dairelerin renginin söylendiği 3. Bölüm; renk ismi olmayan nötr kelimelerin bulunduğu karttaki (4. kart) kelimelerin renklerinin söylendiği 4. Bölüm ve farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu 2. karttaki kelimelerin renklerinin söylendiği 5. Bölüm. Stroop Testi TBAG Formunun uygulanmasında 2. kart, iki kez kullanılmaktadır [161].

3.2.5. İz Sürme Testi

Dikkat hızını, motor hızı, görsel tarama, mental esneklik, sebatlılık, cevap inhibisyonu ve enteferansa yatkınlığı değerlendirmektedir. Testin A bölümünde, numaralandırılmış ve düzensiz olarak yerleştirilmiş 25'e kadar numaralandırılmış daireleri içeren bir sayfa hastaya verilir. Hastadan bu daireleri sırayla çizgilerle kalemi kaldırmadan birleştirilmesi istenir. B bölümünde ise aynı sayfa üzerinde daireler içerisinde hem harfler hem sayılar karışık olarak yerleştirilmiştir. Hastadan daireleri her seferinde değişerek birbiriyle birleştirmesi istenir (1-a-2-b gibi). Yürütücü işlevlerin göstergesi olarak kabul edilen B bölümündeki perseverasyon hataları hastayı yalnızca sayıları ya da yalnızca harfleri birleştirmeye yönlendirebilir. Süre ve hata puanları değerlendirmeye alınır. Testler performans IQ ve yaştan etkilenmektedir. Ortalama olarak lise eğitimli 60 yaş grubu hastalar A kısmını yaklaşık 36, B kısmını ise yaklaşık 81 saniyede tamamlar [162,163]. Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması 50 yaş üstü bireylerde yapılmıştır [164].

3.2.6. Sayı Dizisi Öğrenme Testi

Testte 1'den 9'a kadar olan sayıların karışık bir biçimde sıralandığı 8 ve 9 sayılık diziden oluşan iki adet rakam dizisi bulunmaktadır. Deneğin yaşı ve eğitim düzeyine göre bu dizilerden birisi seçilir, sırayla okunur ve denekten bu diziyi doğru sırayla hatırlayıp söylemesi istenir. Bu işlem toplam 12 kez tekrarlanır. Denek doğru diziyi artarda iki kez tekrarladığında teste son verilir. Değerlendirmede, tam öğrenmenin sağlandığı deneme sayısı ve toplam skor dikkate alınmıştır. Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır [165].

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Çalışması

Majör Depresif Bozukluk tanısı alan hastalardan tedaviye başlamadan önce ve tedaviye başladıktan 3 ay sonra ve sağlıklı kontrol grubundan venöz kan örnekleri alınmıştır.

3.3.1. S100B

Hastalardan alınan kanlar yaklaşık 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra 4000 g devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen süpernatant alınıp, çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

Çalışma gününde tüm örnekler ve ELISA kiti içindeki solüsyonlar oda sıcaklığına gelinceye kadar beklendi. Daha sonra örnekler vortekslendi. S100B testi için her örnekten 100 uL kullanıldı. ELISA prosedürü kit prospektüsünde yazdığı gibi yapıldı. Test sona erdiğinde multimod okuyucuda 450 nm'de okunarak konsantrasyon sonuçları elde edildi.

3.3.2. CD163 (Cluster of differentiation 163)

Hastalardan alınan kanlar yaklaşık 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra 4000 g devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen süpernatant alınıp, çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

Çalışma gününde tüm örnekler ve ELISA kiti içindeki solüsyonlar oda sıcaklığına gelinceye kadar beklendi. Daha sonra örnekler vortekslendi. CD163 testi için her örnekten 100 uL kullanıldı. ELISA prosedürü kit prospektüsünde yazdığı gibi yapıldı. Test sona erdiğinde multimod okuyucuda 450 nm'de okunarak konsantrasyon sonuçları elde edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler yapıldı. Kategorik değişkenlerin sıklıklarının ve oranlarının karşılaştırılmasında ki kare testi ve parametrik varsayımların sağlanamadığı durumlarda iki grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney *U* testi, bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında da Wincoxon testi uygulandı. Sosyodemografik bilgiler ve klinik özelliklerle ilgili tanımlayıcı istatistikler sunuldu. Değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi ve istatistiksel anlamlılık eşiği $p< 0,05$ olarak kabul edildi. Tüm klinik değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için karşılaştırmalı analizler ve Spearman korelasyon analizi yapıldı.

4. ARAŞTIRMANIN BULGULARI

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya alınan toplam 55 kişinin 29'u (%52,72) Majör Depresif Bozukluğu olan hasta grubu, diğer 26'sı (%47,28) sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktaydı. Hasta grubunun 21'i (%72,4) kadın, 8'i (%27,6) erkek; sağlıklı kontrollerin 18'i (%69,2) kadın, 8'i (%30,8) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p> 0,05). Hasta grubunun ortanca yaşı 33,0 (min-maks: 18-57; %25-75: 24,5-39,0), sağlıklı kontrollerin ortanca 31,0 (min-maks: 20-57; %25-75: 24,75-35,5) olarak saptandı, yaş açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Ortanca eğitim süreleri hastalık grubunda 14 yıl (min-maks: 5-18; %25-75: 12-16), sağlıklı kontrol grubunda 15 yıl (min-maks: 5-18; %25-75: 12-18) idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Hasta grubunun %55,2'si evli, sağlıklı kontrollerin %69,2'si evliydi. Yine hasta grubunun %72,4'ü çalışıyorken, bu oran sağlıklı kontrollerde %92,3 idi. Gruplar arasında medeni durum ve çalışma açısından istatistiksel fark mevcut değildi (p>0,05). Hasta grubunda 9 kişinin (%31,0) ailede psikiyatrik hastalık öyküsü mevcut iken, sağlıklı grupta ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmamaktaydı (p=0,002).

Majör Depresif Bozukluk tanısı alan hastaların 13'üne (%44,8) sertralin, 8'ine (%27,6) essitalopram, 6'sına (%20,7) fluoksetin, 1'ine (%3,4) sitalopram, 1'ine de (%3,4) paroksetin tedavisi başlanmıştır. Çalışmaya alınan grupların sosyodemografik ve klinik özellikleri Çizelge 1.'de sunulmuştur.

4.2. Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testlerinin Değerlendirilmesi

4.2.1. Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testlerinin tedavi öncesi majör depresif bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

Hamilton Depresyon Ölçeğinde (HAM-D); tedavi öncesi Majör Depresif Bozukluk grubunda ortanca değer 16,00 (min-maks:10,00-24,00, %25-75:14,00-17,50), sağlıklı kontrol grubunda 4,00 (min-maks: 0,00-7,00; %25-75: 0,00-4,00) olarak bulundu, Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A) tedavi öncesi Majör Depresif Bozukluk grubunda ortanca değer 11,00(min-maks: 6,00-16,00; %25-75: 10,00-13,00), sağlıklı kontrol grubunda 4,00 (min-maks:0,00-7,00; %25-75: 0,00-6,00) olarak bulundu. Her iki test içinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Çizelge 4.1. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik bilgileri

	Majör Depresif Bozukluk (n=29)	**Sağlıklı Kontrol (n=26)**	**Z**	**p**
Cinsiyet (f)	21 (%72,4)	18 (%69,2)	-,257	0,797
Yaş	33,00 (18,00-57,00) (24,50-39,00) 32,6±10,00	31,00(20,00-57,00) (24,75-35,50) 32,1±8,66	-,270	0,787
Eğitim yılı	14,00 (5,00-18,00) (12,00-16,00) 13,2±3,67	15,00(5,00-18,00) (12,00-18,00) 14,0±3,82	-,897	0,370
Medeni Durum	Evli 16 (%55,2) Bekar 12 (%41,4) Boşanmış 1 (3,4)	Evli 18(%69,2) Bekar 8(%30,8)	-,618	0,537
Meslek	İşçi/memur 21 (%72,4) İşsiz 4 (13,8) Öğrenci 3 (%10,3) Ev hanımı 1 (3,4)	İşçi/memur 24(%92,3) Emekli 1 (%3,8) Ev hanımı 1(%3,8)	-,690	0,490
Ailede Hastalık öyküsü	Aile öyküsü olmayan 20(%69,0) Aile öyküsü olan 9(%31,0)	Aile öyküsü olmayan 26 (%100)	-3,708	0,02
Reçete edilen ilaç	Sertralin 13(%44,8) Essitalopram8(%27,6) Fluoksetin 6(%20,7) Sitalopram 1(%3,4) Paroksetin 1(%3,4)			

Mann-Whitney *U* Testi. Grupların ortanca (minimum-maksimum) ve (%25-75 çeyreklik dilimler ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir.

Çizelge 4.2. HAM-D, HAM-A, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testlerinin tedavi öncesi majör depresif bozukluk hasta grubunun ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

	Majör Depresif Bozukluk (n=29)	**Sağlıklı Kontrol (n=26)**	**Z**	**p**
HAM-D	16,00 (10,00-24,00) (14,00-17,50) 15,8±3,19	4,00 (0,00-7,00) (0,00-4,00) 2,6 ±2,41	-6,403	0,00
HAM-A	11,00 (6,00-16,00) (10,00-13,00) 11,1 ±2,43	4,00 (0,00-7,00) (0,00-6,00) 2,9 ±2,59	-6,345	0,00
Stroop-1	11,54 (8,91-20,82) (10,10-13,70) 12,3 ±3,10	11,50 (6,24-15,95) (10,21-13,10) 11,4 ±2,27	-0,371	0,711
Stroop-2	11,68 (8,17-30,62) (10,35-13,55) 12,6 ±4,26	10,98 (6,43-14,90) (9,03-12,28) 10,8 ±2,07	-1,593	0,111
Stroop-3	13,88 (11,15-21,05) (12,48-16,21) 14,6 ±2,55	14,47 (7,60-16,63) (11,39-15,72) 13,6 ±2,46	-1,206	0,228
Stroop-4	18,86 (12,05-42,00) (16,64-24,70) 21,1 ±6,77	20,15 (9,43-25,80) (13,32-23,56) 18,4 ±5,00	-1,231	0,218
Stroop-5	26,63 (17,52-43,33) (23,40-30,04) 27,3 ±5,80	26,25 (12,96-29,12) (21,76-27,42) 24,4 ±3,95	-1,863	0,062
İz Sürme Testi-A	37,65 (19,50-108,71) (30,42-52,34) 44,8 ±22,70	36,04 (18,32-59,04) (28,33-54,55) 39,5 ±13,38	-0,497	0,619
İz Sürme Testi-B	89,07 (45,08-154,16) (67,45-115,27) 90,8 ±30,36	56,86 (39,94-105,14) (53,80-64,14) 59,3 ±12,20	-4,485	**0.00**
Sayı Dizisi Öğrenme Testi	8,00 (0,00-19,00) (1,50-11,50) 7,3 ±5,56	14,00 (0,00-22,00) (12,00-18,50) 14,3 ±4,95	-4,292	**0.00**

Mann-Whitney *U* Testi. Grupların ortanca (minimum-maksimum) ve (%25-75 çeyreklik dilimler ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir

Her iki grupta da Stroop Testinin alt kategorileri ve İz Sürme Testinin A kategorisinde anlamlı istatistiksel fark saptanmazken (p>0,05); İz sürme testinin B kategorisinde Majör Depresif Bozukluk grubunda ortanca değer 89,07 (min-maks: 45,08-154,16, %25-75: 67,45-115,27), sağlıklı kontrol grubunda 56,86 (min-maks: 39,94-105,14, %25-75: 53,80-64,14) olarak saptandı ve anlamlı fark mevcuttu (p=0.00).

Sayı Dizisi Öğrenme Testi Majör Depresif Bozukluk grubunda ortanca değer 8,00 (min-maks: 0,00-19,00; %25-75: 1,50-11,50), sağlıklı kontrol grubu için 14,00 (min-maks: 0,00-22,00; %25-75: 12,00-18,50) olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,00). Tedavi Öncesi Majör Depresif Bozukluk ve Sağlıklı Kontrol Grubuna ait HAM-D, HAM-A Stroop, İz Sürme ve Sayı Dizisi Öğrenme Testine ait veriler Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

4.2.2. Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testlerinin majör depresif bozukluk hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay değerlerinin karşılaştırılması

Tedavi Öncesi Majör Depresif Bozukluğu olan hasta grubunda HAM-D ortanca değeri 16,00 (min-maks: 10,00-24,00; %25-75:14,00-17,50) tedavi sonrası 3. ay da ise 4,00 (min-maks: 0,00-7,00;%25-75: 3,50-5,50) olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası grupta HAM-D puanları açısından anlamlı fark mevcuttu (p=0,00). Yine tedavi öncesi HAM-A ortanca değeri 11,00 (min-maks:6,00-16,00; %25-75: 10,00-13,00) iken, tedavi sonrası 4,00 (min-maks: 0,00-8,00; %25-75:2,00-5,50) idi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu p=0,00).

Stroop testleri açısından tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay değerleri karşılaştırıldığında Stroop 1 (p=0,037), Stroop 4 (p=0,048), Stroop 5 (p=0,035) alt kategorilerinde anlamlı fark mevcut iken; İz Sürme Testi A formu (p=0,023) B formu (p=0,000) ve Sayı Dizisi Öğrenme testinde (p=0,000) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Tedavi öncesi ve sonrasında Majör Depresif Bozukluk Hastalarına ait HAM-D, HAM-A, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testine ait veriler Çizelge 4.3'te sunulmuştur.

4.3. CD163 ve S100B Değerlerinin Karşılaştırılması

4.3.1. Majör Depresif Bozukluk ve Sağlıklı Kontrol Grubunun tedavi öncesi CD163 ve S100B değerlerinin karşılaştırılması

Çizelge 4.3. Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testlerinin Majör Depresif Bozukluk hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ay değerlerinin karşılaştırılması

	Majör Depresif Bozukluk Tedavi Öncesi	**Majör Depresif Bozukluk Tedavi Sonrası 3. Ay**	**Z**	**P**
HAM-D	16,00 (10,00-24,00) (14,00-17,50) 15,8 ±3,19	4,00 (0,00-7,00) (3,50-5,50) 4,0 ±2,22	-4,708	**0,00**
HAM-A	11,00 (6,00-16,00) (10,00-13,00) 11,1 ±2,43	4,00 (0,00-8,00) (2,00-5,50) 3,6 ±2,39	-4,716	**0,00**
Stroop-1	11,54 (8,91-20,82) (10,10-13,70) 12,3 ±3,10	10,87 (8,50-19,50) (9,65-13,00) 11,4 ±23,8	-2.087	**0.037**
Stroop-2	11,68 (8,17-30,62) (10,35-13,55) 12,6 ±4,26	11,32 (8.07-18.21) (10,33-12,66) 11,5 ±2,03	-1,297	0,194
Stroop-3	13,88 (11,15-21,05) (12,48-16,21) 14,6 ±2,55	14,50 (10,21-20,01) (12,06-16,11) 14,1 ±2,39	-1,492	0,136
Stroop-4	18,86 (12,05-42,00) (16,64-24,70) 21,1 ±6,77	20,50 (12,67-4201) (15,98-23,42) 19.,9 ±5,70	-1,979	**0,048**
Stroop-5	26,63 (17,52-43,33) (23,40-30,04) 27,3 ±5,80	25,45 (22,30-27,70) (17,90-42,50) 25,6 ±4,67	-2,109	**0,035**
İz Sürme Testi-A	37,65 (19,50-108,71) (30,42-52,34) 44,8 ±22,70	36,04 (22,13-103,40) (27,25-49,60) 41,6 ±20,07	-2,281	**0,023**
İz Sürme Testi-B	89,07 (45,08-154,16) (67,45-115,27) 90,8 ±30,36	64,56 (42,13-130,06) (58,25-87,66) 72,2 ±22,33	-4,400	**0.000**
Sayı Dizisi Öğrenme Testi	8,00 (0,00-19,00) (1,50-11,50) 7,3 ±5,56	12,00 (4,00-20,00) (9,00-14,00) 11,8 ±4,16	-4,256	**0,000**

Wilcoxon Signed-Rank testi. Grupların ortanca (minimum-maksimum) ve (%25-75 çeyreklik dilimler ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir

Majör Depresif Bozukluk hasta grubunda tedavi öncesi CD163 ortanca değeri 17,50 (min-maks:7,50-59,50; %25-75:14,05-20,85), sağlıklı kontrol grubunda 12,95 (min-maks: 7,30-20,90; %25-75:11,25-15,30) olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,001). S100B değerleri açısından ise Majör Depresif Bozukluk hasta grubunda ortanca değeri 7,01 (min-maks: 2,32-30,59; %25-75: 3,27-10,17) iken; sağlıklı kontrol grubunda 7,29 (min-maks: 3,15-27,02; %25-75: 4,54-10,55) du. Her iki grupta anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Tedavi Öncesi Majör Depresif Bozukluk ve sağlıklı kontrollere ait CD163 ve S100B'e ait veriler Çizelge 4.4'te sunulmuştur.

Çizelge 4.4. Majör Depresif Bozukluk ve Sağlıklı Kontrol Grubunun tedavi öncesi CD163 ve S100B değerlerinin karşılaştırılması

	Majör Depresif Bozukluk (n=29)	Sağlıklı Kontrol (n=26)	Z	P
CD163	17,50 (7,50-59,50) (14,05-20,85) 18,6 ±8,91	12,95 (7,30-20,90) (11,25-15,30) 13,3 ±3,58	-3,398	**0,001**
S100B	7,01 (2,32-30,59) (3,27-10,17) 8,0 ±6,06	7,29 (3,15-27,02) (4,54-10,55) 9,2 ±6,37	-0,877	0,381

Mann Whitney *U* Testi. Grupların ortanca (minimum-maksimum) ve (%25-75 çeyreklik dilimler ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir

4.3.2. Majör Depresif Bozukluk hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay CD163 ve S100B değerlerinin karşılaştırılması

Tedavi öncesi hasta grubunda CD163 ortanca değeri 17,50 (min-maks: 7,50-59,50; %25-75:14,05-20,85) iken; tedavi sonrası 3. ayda bu değer 14,20 (min-maks: 4,50-43,60;%25-75: 12,35-18,95) olarak saptandı. Her iki grup arasında belirgin bir fark olmamakla birlikte sınırda bir anlamlılık söz konusuydu (p= 0,054). S100B için ise tedavi öncesi ortanca değeri 7,01(min-maks: 2,32-30,59; %25-75: 3,27-10,17); tedavi sonrası 3. ayda 8,84 (min-maks: 1,93-23,37; %25-75: 5,23-12,35) olarak saptandı ve istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi (p>0,05). Majör Depresif Bozukluk hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ay CD163 ve S100B değerlerinin Çizelge 4.5'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Majör Depresif Bozukluk Hastalarının Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 3. Ay CD163 ve S100B değerlerinin karşılaştırılması

	Majör Depresif Bozukluk Tedavi Öncesi	Majör Depresif Bozukluk Tedavi Sonrası 3. Ay	Z	P
CD163	17,50 (7,50-59,50) (14,05-20,85) 18,6 ±8,91	14,20 (4,50-43,60) (12,35-18,95) 16,4 ±8,46	-1,924	**0,054**
S100B	7,01 (2,32-30,59) (3,27-10,17) 8,0 ±6,06	8,84 (1,93-23,37) (5,23-12,35) 9,3 ±5,66	-0,876	0,381

Wilcoxon Signed-Rank testi. Grupların ortanca (minimum-maksimum) ve (%25-75 çeyreklik dilimler ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir

4.4. Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Nörobilişsel Test Puanlarının CD163 ve S100B ile ilişkisi

Tedavi öncesi Majör Depresif Bozukluk ve sağlıklı kontrol grubunun verileri Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Nörobilişsel testlerin puanları, S100B ve CD163 açısından aralarındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlı Spearman Korelasyon testi ile analiz edilmiştir.

Analiz sonucunda HAM-D, HAM-A, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testi, CD163 ve S100b değerleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Nörobilişsel Test Puanlarının CD163 ve S100B ile ilişkisi Çizelge 4.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Nörobilişsel Test Puanlarının CD163 ve S100B ile ilişkisi

	HAM-D	HAM-A	Stroop 5	İz Sürme Testi-B	Sayı Dizisi Öğrenme Testi	CD163	S100B
HAM-D							
Korelasyon katsayısı	1,000	0,137	0,279	0,233	0,023	-0,136	-0,338
Sig.(2-tailed)		0,479	0,142	0,223	0,907	0,483	0,073
N	29	29	29	29	29	29	29
HAM-A							
Korelasyon katsayısı	0,137	1,000	0,109	0,112	-0,003	-0,128	-0,239
Sig.(2-tailed)	0,479		0,574	0,564	0,989	0,510	0,212
N	29	29	29	29	29	29	29
CD163							
Korelasyon katsayısı	-0,136	-0,128	-0,235	-0,148	0,026	1,000	0,120
Sig.(2-tailed)	0,483	0,510	0,220	0,442	0,893	.	0,536
N	29	29	29	29	29	29	29
S100B							
Korelasyon katsayısı	-0,338	-0,239	0,003	0,114	-0,259	0,120	1,000
Sig.(2-tailed)	0,073	0,212	0,986	0,557	0,175	0,536	
N	29	29	29	29	29	29	29

Spearman Korelasyon Testi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Majör Depresif Bozukluk hastalarında nörobilişsel fonksiyonlar ile CD163 ve S100B arasındaki ilişki ve SSRI tedavisinin bu sürece etkileri araştırılmıştır. Çalışmada Majör Depresif Bozukluğa sahip olan hastalarda tedavi öncesinde nörobilişsel testlerden İz Sürme Testinin B Formu ve Sayı Dizisi Öğrenme testlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre daha başarısız oldukları, SSRI tedavisi sonrası 3. ayda yapılan nörobilişsel testlerde Stroop testinin 1., 4. ve 5. formlarında, İz Sürme Testi'nin A ve B Formunda ve Sayı Dizisi Öğrenme Testi'nde tedavi ile birlikte bir düzelme olduğu gösterilmiştir. Tedavi öncesinde Majör Depresif Bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere göre CD163 seviyelerinin yine anlamlı olarak daha yüksek olduğu, tedavi ile birlikte yüksek CD163 seviyelerinde istatistiksel olarak sınırda anlamsız bulunmakla birlikte bir düşme tespit edilmiştir. CD163 ve S100B ile Nörobilişsel fonksiyonların ilişkisi incelendiğinde ise S100B ve CD163 düzeyleri ile nörobilişsel fonksiyonlarda bir ilişki saptanmamıştır.

MDB'nin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte genetik, çevresel ve gelişimsel faktörlere ek olarak inflamatuvar ve immünolojik yolakların depresyon üzerine etkileri, MDB'de nöroinflamasyonun etkisinin araştırılmasına hız kazandırmıştır [166-168]. Maes, MDB'de proinflamatuvar sitokinlerin salıverildiği, davranışsal, nöroendokrin, nörokimyasal bozulmadan sorumlu inflamatuvar yanıt sistemi (IRS) modelini öne sürmüştür [8]. Depresif hastalarda dolaşımdaki sitokinlerde bir artış vardır [9]. SSS'de inflamasyon mikroglia aktivasyonundan kaynaklanır [11,14] ve bu aktivasyon, proinflamatuvar sitokinlerin ve nitrik oksidin (NO) salıverilmesine katkıda bulunur [15]. Birçok araştırma mikroglia ve depresyon patolojisi arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bir PET çalışmasında prefrontal kortekste (PFK) ve majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk hastalarında hipokampusta artmış mikroglia aktivasyonu [18] gösterilirken, başka çalışmalarda depresyonun gelişimi ile nedensel olarak ilişkili olan kronik stresin, hipokampus ve PFK'daki mikroglia sayısını, morfolojisini ve işleyişini değiştirebildiği gösterilmiştir [19,20]. SSS'de mikrogliadan salıverilen ve oksidatif stresi nötralize etmek için ortaya çıkan haptoglobulin-hemoglobin kompleksinin endositozunda rol alan çöpçü reseptör süper ailesi B sınıfının bir üyesi olan CD163 de [23,30], bu tez çalışmasında depresif hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve SSRI tedavisi ile düşme eğiliminde olduğu bulunmuştur. Literatürde, Elektrokonvülsif tedavinin (EKT) antidepresan etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada EKT tedavisine cevap veren ve

Hamilton Depresyon Ölçeği skorlarında %50 düşmenin olduğu hastalarda BOS'taki CD163 seviyelerinde düşme olduğu gösterildiği gibi [33], depresyon ve diabetik retinopati arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada CD163'ün Hamilton depresyon skorları ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı da gösterilmiştir [169]. Bulgularımızın ileride yapılacak çalışmalarla literatüre ışık tutabileceği düşünülmektedir. Yine CD163'ün Şizofreni ile ilişkili olabileceği öne sürülen immun/inflamasyon ilişkilerini inceleyen bir çalışmada da, şizofreni hastalarında CD163'ün perivasküler monosit benzeri hücreler ve kan damarlarının endotel hücrelerinde pozitif olarak işaretlendiği ve bu immun/inflamasyon ilişkili markerlerin nörokognitif defisit ile ilişkili olabileceği belirtilmiş [34], HIV pozitif kişilerde yapılan çalışmalarda da yüksek CD163 konsantrasyonu olan hastaların nörokognitif fonksiyonlarında daha fazla bir kötüleşme olduğu gösterilmiştir [35,36]. Bizim çalışmamızda yüksek CD163 seviyeleri ile nörokognitif bozulma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin bulunamaması mevcut katılımcımızın yetersizliği ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Nöroinflamasyon ile ilişkili bir diğer parametre olan ve S100 ailesinin bir üyesi olan S100B astrosit hücrelerinden TNF-α, IL-1β, iNOS, IL-6 gibi inflamatuvar moleküllerin sentezi ve salıverilmesinden sorumludur [38,40]. S100B düzeyinin, psikiyatrik hastalıklar, travmatik beyin hasarları, serebrovasküler patolojiler ve nörodejeneratif hastalıklarda anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir [42,44,125]. Bipolar bozukluğu olan hastalarda S100B gen ekspresyonu araştırıldığında bu hastaların hipokampüsünde S100B gen ekspresyonunda artış olduğu bir meta-analizle doğrulanmıştır [129]. Depresyondaki hastalarda astrositlerin harabiyetini destekler şekilde majör depresyondaki hastalarda serum ve CSF'de S100B miktarı artmış olarak bulunmuştur , Hamilton Depresyon Ölçeği skoru ve S100B seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu ve bu hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla, S100B seviyelerinin sürekli olarak yüksek olduğu bildirilmiştir [131,132]. Bu tez çalışmasında literatürden farklı olarak MDB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında S100B düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda MDB hastalarının nörobilişsel testlerden İz Sürme Testi'nin B Formu ve Sayı Dizisi Öğrenme Testleri'nde sağlıklı kontrol grubuna göre daha başarısız oldukları, SSRI tedavisi sonrası 3. ayda yapılan nörobilişsel testlerde Stroop Testi'nin 1., 4. ve 5. Formlarında, İz Sürme Testi'nin A ve B Formunda ve Sayı Dizisi Öğrenme Testi'nde tedavi ile birlikte bir düzelme olduğu gösterilmiştir. Literatürde 44 MDB hastasının

değerlendirdiği bir çalışmada hastaların sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında dikkat, yürütücü işlev ve bellekte önemli derecede bozulmalar gösterdiği tespit edilmiştir [150]. Yine tedavi öncesi MDB ve remisyondaki MDB hastalarının değerlendirildiği çalışmalarda dikkat, hafıza ve yürütücü işlevlerde bozulmalar gösterdiği tespit edilmiştir [151,152]. Belirli ilaç tedavilerinin nörokognitif işlevler üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalarda sürdürülebilir dikkat ve bellek işlevlerinde düzelme olduğu gösterilmiş olup [153,154], literatürdeki bu bilgiler çalışmamızla desteklenmektedir.

Bu tez çalışmasında MDB'de özellikle sürdürülebilir dikkat ve bellekteki bozulmanın, nöroinflamasyonla ilişkili CD163 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu ve bu parametrelerin tedavi ile düzelebileceği gösterilmiştir. Bu veriler literatürle uyumlu olmakla birlikte, MDB ve sağlıklı kontroller arasında S100B düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamaması ve CD163, S100B ve nörokognitif fonksiyonlar arasında ilişki bulunamaması literatür bilgileri ile uyumlu değildir. Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında örneklemin küçük olması, yaklaşık 3 ay kadar kısa bir sürede hastaların kontrol testlerinin yapılması ve kanlarının alınması, sağlıklı kontrol grubundan 3. ayda kontrol test yapılmaması ve kan örneği alınmaması sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında MDB hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. aylarında sağlıklı kontrollere göre nörokognitif düzeylerinin S100B ve CD163 düzeyleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmanın sonucunda Majör Depresif Bozukluğu olan hastaların CD163 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeyde olduğu, nörokognitif fonksiyonlardan sürdürülebilir dikkati ve belleği ölçen İz Sürme Testi ve Sayı Dizisi Öğrenme Testleri'nde daha düşük performans sergiledikleri bulunmuştur. Yine tedavi ile birlikte CD163 seviyelerinde düşüş olduğu ve tedavisiz oldukları döneme göre nörokognitif fonksiyonlarında düzelme olduğu gösterilmiştir. Nörokognitif fonksiyonlar ile CD163 ve S100B arasında ilişki saptanmamıştır.

MDB hastalarında nöroinflamasyonun hastalık belirtilerine sebep olabileceği, antidepresan tedavinin bu tabloyu düzeltebileceği düşünülebilir. Yeni çalışmalarla nöroinflamasyonu önleyebilecek seçici ilaçların bulunması MDB tedavisini daha efektif bir duruma getirebilir, bu şekilde dolaylı yoldan da olsa hastaların işlevselliklerini önemli oranda bozan bir hastalığın olası olumsuz etkileri azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1- Amerikan Psikiyatri Birliği. (2013). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. In *Hekimler Yayın Birliği*. https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2

2- Yalvaç, H. D. (2012). Depresyonun Epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*, *5*(2), 7.

3- Yemez, B., Alptekin, K. (1998). Depresyon etiyolojisi. *Psikiyatri Dünyası*, *1*, 21–25.

4- Rosenblat, J.D., Cha, D.S., Mansur, R.B., McIntyre, R. S. (2014). Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *53*, 23–34.

5- Olga JG, Schiepers Marieke C, M. M. (2005). Cytokines and major depression. *Reviewarticle Prog Neuro-Psychoph*, *29*, 201–217.

6- Maes M. (1999). Major depression and activation of the inflammatory response system. In Dantzer R (Ed.), *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 461, pp. 25–46). https://doi.org/10.1007/978-0-585-37970-8_2

7- Tuğlu, C., Kara, S. (2003). Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, *13*, 142–150.

8- Van West, D., Maes, M. (1999). Activation of the inflamatuar response system: A nex look at the etiopathogenesis of major depression. *Neuroendocrinol Lett*, *20*, 11–17.

9- Miller, A. (2009). Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: psychoneuroimmunolgy at the translational interface. *Brain BehavImmun*, *23*, 149–158.

10- Miller, A. H., Maletic, V., Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, *65*(9), 732–741.

11- Graeber, M.B., Tetziaff, W., Streit, W., Kreutzberg, G. (1988). Microglial cells but not astrocytes under go mitosis following rat facial nevre axotomy. *NeurosciLett*, *85*, 317–321.

12- Graeber, M.B., Kreutzberg, G. (1988). Delayed astrocyte reaction following facial nevre axotomy. *J Neurocytol*, *17*, 209–220.

13- Graeber, M.B., Stre'rt, W. J. (1990). Microglia: immune network in the CNS. *Brain Pathology*, *1*(1), 2–5.

14- Van Rossum, D., Hanisch, U. (2004). Microglia. *Metab Brain Dis*, *19*, 393–411.

15- Hanisch, U. (2002). Microglia as a source and target of cytokines. *Glia*, *40*, 140–155.

16- Mazarati, A., Vezzani, A. (2015). Inflammation and immunomodulation in epilepsy and its comorbidities. Oxford: Oxford University Press., 155-174

17- Haarman, B., Riemersma-Van der Lek, R., de Groot, J., Ruhe, H., Klein, H., Zandstra, T. (2014). Neuroinflammation in bipolar disorder - A [11C]-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *Brain Behav. Immun., 40*, 219–225.

18- Setiawan, E., Wilson, A., Mizrahi, R., Rusjan, P., Miler, L., Rajkowska, G. et al. (2015). Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. JAMA Psychiatry 72, 268–275. doi: 10.1001. *JAMA Psychiatry*, *72*, 268–275.

19- Vickers, N. J. (2017). Animal Communication: When I'm Calling You, Will You Answer Too? *Current Biology*, *27*(14), R713–R715.

20- Hinwood, M., Morandini, J., Day, T. A., Walker, F. R. (2012). Evidence that microglia mediate the neurobiological effects of chronic psychological stress on the medial prefrontal cortex. *Cerebral cortex*, *22*(6), 1442-1454.

21- Pan, Y., Chen, X.Y., Zhang, Q.Y., Kong, L.D. (2014). Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1β-related inflammation in prefrontal cortex of depressive rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, *41*, 90–100.

22- Philippidis, P., Mason, J. C., Evans, B. J., Nadra, I., Taylor, K. M., Haskard, D. O.,Landis, R. C. (2004). Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates interleukin-10 release and heme oxygenase-1 synthesis: antiinflammatory monocyte-macrophage responses in vitro, in resolving skin blisters in vivo, and after cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation Research*, *94*(1), 119–126.

23- Fabriek, B. O., Dijkstra, C. D., Van den Berg, T. K. (2005). The macrophage scavenger receptor CD163. *Immunobiology*, *210*(2–4), 153–160.

24- Sarrias, M. R., Gronlund, J., Padilla, O., Madsen, J., Holmskov, U., Lozano, F. (2004). The Scavenger Receptor Cysteine-Rich (SRCR) domain: an ancient and highly conserved protein module of the innate immune system. *Critical Reviews™ in Immunology*, *24*(1).

25- Högger, P., Dreier, J., Droste, A., Buck, F., Sorg, C. (1998). Identification of the integral membrane protein RM3/1 on human monocytes as a glucocorticoid-inducible member of the scavenger receptor cysteine-rich family (CD163). *The Journal of Immunology*, *161*(4), 1883–1890.

26- Sulahian, T. H., Högger, P., Wahner, A. E., Wardwell, K., Goulding, N. J., Sorg, C., Morganelli, P. M. et al. (2000). Human monocytes express CD163, which is upregulated by IL-10 and identical to p155. *Cytokine*, *12*(9), 1312–1321.

27- Graeber, M B, Streit, W. J., Kreutzberg, G. W. (1989). Identity of ED2-positive perivascular cells in rat brain. *Journal of Neuroscience Research*, *22*(1), 103–106.

28- Fabriek, B. O., Van Haastert, E. S., Galea, I., Polfliet, M. M. J., Döpp, E. D., Van Den Heuvel, M. M., Dijkstra, C. D. et al. (2005). CD163-positive perivascular macrophages in the human CNS express molecules for antigen recognition and presentation. *Glia*, *51*(4), 297–305.

29- Goldmann, T., Wieghofer, P., Jordão, M. J. C., Prutek, F., Hagemeyer, N., Frenzel, K., Krueger, M. et al.(2016). Origin, fate and dynamics of macrophages at central nervous system interfaces. *Nature Immunology*, *17*(7), 797.

30- Weaver, L. K., Pioli, P. A., Wardwell, K., Vogel, S. N., Guyre, P. M. (2007). Up-regulation of human monocyte CD163 upon activation of cell-surface Toll-like receptors. *Journal of Leukocyte Biology*, *81*(3), 663–671.

31- Cherry, J. D., Olschowka, J. A., O'Banion, M. K. (2014). Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *Journal of Neuroinflammation*, *11*(1), 98.

32- Kowal, K., Silver, R., Sławińska, E., Bielecki, M., Chyczewski, L., Kowal-Bielecka, O. (2011). CD163 and its role in inflammation. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, *49*(3), 365–374.

33- Kranaster, L., Hoyer, C., Aksay, S. S., Bumb, J. M., Müller, N., Zill, P., Sartorius, A. et al. (2018). Biomarkers for antidepressant efficacy of electroconvulsive therapy: An exploratory cerebrospinal fluid study. *Neuropsychobiology*, *77*(1), 13–22. https://doi.org/10.1159/000491401

34- Hwang, Y., Kim, J., Shin, J. Y., Kim, J. I. I., Seo, J. S., Webster, M. J., Kim, S. et al. (2013). Gene expression profiling by mRNA sequencing reveals increased expression of immune/inflammation-related genes in the hippocampus of individuals with schizophrenia. *Translational Psychiatry*, *3*(10), 1–9. https://doi.org/10.1038/tp.2013.94

35- Kamat, A., Lyons, J. L., Misra, V., Uno, H., Morgello, S., Singer, E. J., Gabuzda, D. (2012). Monocyte activation markers in cerebrospinal fluid associated with impaired neurocognitive testing in advanced HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, *60*(3), 234.

36- Royal III, W., Cherner, M., Burdo, T. H., Umlauf, A., Letendre, S. L., Jumare, J., Bwala, S. et al. (2016). Associations between cognition, gender and monocyte activation among HIV infected individuals in Nigeria. *PloS One*, *11*(2), e0147182.

37- Imp, B. M., Rubin, L. H., Tien, P. C., Plankey, M. W., Golub, E. T., French, A. L., Valcour, V. G. (2017). Monocyte activation is associated with worse cognitive performance in HIV-infected women with virologic suppression. *The Journal of Infectious Diseases*, *215*(1), 114.

38- Hu, J., Van Eldik, L. J. (1996). S100β induces apoptotic cell death in cultured astrocytes via a nitric oxide-dependent pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, *1313*(3), 239–245.

39- Van Eldik, L. J., Wainwright, M. S. (2003). The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *21*(3, 4), 97–108.

40- Ponath, G., Schettler, C., Kaestner, F., Voigt, B., Wentker, D., Arolt, V., Rothermundt, M. (2007). Autocrine S100B effects on astrocytes are mediated via RAGE. *Journal of Neuroimmunology*, *184*(1–2), 214–222.

41- Adami, C., Sorci, G., Blasi, E., Agneletti, A. L., Bistoni, F., Donato, R. (2001). S100B expression in and effects on microglia. *Glia*, *33*(2), 131–142.

42- Falcone, T., Fazio, V., Lee, C., Simon, B., Franco, K., Marchi, N., Janigro, D. (2010). Serum S100B: a potential biomarker for suicidality in adolescents? *PLoS One*, *5*(6), e11089.

43- Blyth, B. J., Farhavar, A., Gee, C., Hawthorn, B., He, H., Nayak, A., Bazarian, J. J. et al. (2009). Validation of serum markers for blood-brain barrier disruption in traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, *26*(9), 1497–1507.

44- Biberthaler, P., Linsenmeier, U., Pfeifer, K.-J., Kroetz, M., Mussack, T., Kanz, K.-G., Leucht, P. et al. (2006). Serum S-100B concentration provides additional information fot the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock*, *25*(5), 446–453.

45- Wilcock, D. M., Griffin, W. S. T. (2013). Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. *Journal of Neuroinflammation*, *10*(1), 864.

46- Pham, N., Fazio, V., Cucullo, L., Teng, Q., Biberthaler, P., Bazarian, J. J., Janigro, D. (2010). Extracranial sources of S100B do not affect serum levels. *PloS One*, *5*(9), e12691.

47- Mori, T., Koyama, N., Arendash, G. W., Horikoshi-Sakuraba, Y., Tan, J., Town, T. (2010). Overexpression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Glia*, *58*(3), 300–314.

48- Heizmann, C. W., Fritz, G., Schafer, B. W. (2002). S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci*, *7*(1), 1356–1368.

49- Rajkowska, G., A Stockmeier, C. (2013). Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Current Drug Targets*, *14*(11), 1225–1236.

50- Maes, M., Song, C., Lin, A.H., Bonaccorso, S., Kenis, G., De Jongh, R., Scharpé, S. et al. (1999). Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon-γ and stimulation of interleukin-10 secretion. *Neuropsychopharmacology*, *20*(4), 370–379.

51- Herbert, T. B., Cohen, S. (1993). Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychological Bulletin*, *113*(3), 472.

52- Seidel, A., Arolt, V., Hunstiger, M., Rink, L., Behnisch, A., Kirchner, H. (1995). Cytokine production and serum proteins in depression. *Scandinavian Journal of Immunology*, *41*(6), 534–538.

53- Xia, Z., Depierre, J. W., Nässberger, L. (1996). Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1β and TNF-α release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-γ in T cells. *Immunopharmacology*, *34*(1), 27–37.

54- Kocabaşoğlu, N., Konuk, N., Öztürk, S., Bayar, R. (2000). Akut faz proteinleri, immünite ve depresyon ilişkisi üzerine kontrollü bir çalışma. *Yeni Symposium*, *36*, 83–87.

55- Leonard, B. (2001). The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry*, *25*, 767–780.

56- Bora, E., Harrison, B. J., Yücel, M., Pantelis, C. (2013). Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, *43*(10), 2017–2026.

57- McIntyre, R., Cha, D., Soczynska, J., Woldeyohannes, H., Gallaugher, L., Kudlow, P., Baskaran, A. et al. (2013). Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and Anxiety*, 1–13.

58- Trivedi, M. H., Greer, T. L. (2014). Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*, *152*, 19–27.

59- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Wang, P. S. et al. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*, *289*(23), 3095–3105

60- Nyman, E. S., Sulkava, S., Soronen, P., Miettunen, J., Loukola, A., Leppä, V., Freimer, N. et al. (2011). Interaction of early environment, gender and genes of monoamine neurotransmission in the aetiology of depression in a large population-based Finnish birth cohort. *BMJ Open*, *1*(1), e000087.

61- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H.-G., Lellouch, J. et al. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*, *276*(4), 293–299.

62- Lehtinen, V., Joukamaa, M. (1994). Epidemiology of depression: prevalence, risk factors and treatment situation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *89*, 7–10.

63- Kessler, R. C., Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health*, *34*, 119–138.

64- Kessler, R. C., Birnbaum, H., Bromet, E., Hwang, I., Sampson, N., Shahly, V. (2010). Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychological Medicine*, *40*(2), 225–237.

65- Kessler, R. C., Nelson, C. B., McGonagle, K. A., Liu, J., Swartz, M., Blazer, D. G. (1996). Comorbidity of DSM–III–R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *The British Journal of Psychiatry*, *168*(S30), 17–30.

66- Berton, O., Nestler, E. J. (2006). New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(2), 137.

67- Jans, L. A. W., Riedel, W. J., Markus, C. R., Blokland, A. (2007). Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Molecular Psychiatry*, *12*(6), 522.

68- Ressler, K. J., Nemeroff, C. B. (1999). Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biological Psychiatry*, *46*(9), 1219–1233.

69- Nutt, D. (2006). The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, *67*, 3–8.

70- Brunswick, D. J., Amsterdam, J. D., Mozley, P. D., Newberg, A. (2003). Greater availability of brain dopamine transporters in major depression shown by [99mTc] TRODAT-1 SPECT imaging. *American Journal of Psychiatry*, *160*(10), 1836–1841.

71- Treadway, M. T., Zald, D. H. (2011). Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(3), 537–555.

72- Stahl, S M, Alkın, T. (2012). Stahl'ın temel psikofarmakolojisi. *Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar, İstanbul Tıp Kitabevi*, *1*, 268–276.

73- Manji, H. K., McNamara, R., Chen, G., Lenox, R. H. (1999). Signalling pathways in the brain: Cellular transduction of mood stabilisation in the treatment of manic-depressive illness. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *33*, S65–S83.

74- Drevets, W. C., Thase, M. E., Moses-Kolko, E. L., Price, J., Frank, E., Kupfer, D. J., Mathis, C. (2007). Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. *Nuclear Medicine and Biology*, *34*(7), 865–877.

75- Albayrak, E. Ö., Ceylan, M. E. (2004). Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, *17*(1), 27–33.

76- Lucassen, P. J., Pruessner, J., Sousa, N., Almeida, O. F. X., Van Dam, A. M., Rajkowska, G., Czéh, B. et al. (2014). Neuropathology of stress. *Acta Neuropathologica*, *127*(1), 109–135.

77- Carroll, B. J., Curtis, G. C., Mendels, J. (1976). Neuroendocrine regulation in depression: I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Archives of General Psychiatry*, *33*(9), 1039–1044.

78- Bao, A.M., Meynen, G., Swaab, D. F. (2008). The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Research Reviews*, *57*(2), 531–553.

79- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, *23*(5), 477.

80- Weber, B., Lewicka, S., Deuschle, M., Colla, M., Vecsei, P., Heuser, I. (2000). Increased diurnal plasma concentrations of cortisone in depressed patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *85*(3), 1133–1136.

81- Rubin, R. T., Phillips, J. J., McCracken, J. T., Sadow, T. F. (1996). Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Biological Psychiatry*, *40*(2), 89–97.

82- Krishnan, K. R. R., Doraiswamy, P. M., Lurie, S. N., Figiel, G. S., Husain, M. M., Boyko, O. B., Nemeroff, C. B. et al. (1991). Pituitary size in depression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *72*(2), 256–259.

83- Maes, M, Lin, A., Bonacccorso, S., Van Hunsel, F., Gastel, A. Van, Delmeire, L., Scharpe, S. et al. (1998). Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not h patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *98*(4), 328–335.

84- Stenzel, D., Huttner, W. B. (2013). Role of maternal thyroid hormones in the developing neocortex and during human evolution. Frontiers in neuroanatomy, 7, 19.

85- Joffe RT, Singer W (1990) The effect of tricyclic antidepressants on thyroid hormone levels in depressed patients. Pharmacopsychiatry, 23: 67-69.

86- Fountoulakis, K. N., Kantartzis, S., Siamouli, M., Panagiotidis, P., Kaprinis, S., Iacovides, A., Kaprinis, G. (2006). Peripheral thyroid dysfunction in depression. The World Journal of Biological Psychiatry, 7(3), 131-137.

87- Joffe, R. T. (2001). Thyroid augmentation. Treatment Resistant Mood Disorders, 239-251.

88- Joffe RT, Levitt AJ (1993) The Thyroid Axis&Psychiatric Illness, American Psychiatric Press, Washington, s.100-255.

89- Joffe, R. T., Sokolov, S. T. (2000). Thyroid hormone treatment of primary unipolar depression: a review. International Journal of Neuropsychopharmacology, 3(2), 143-147.

90- Douma, S. L., Husband, C., O'donnell, M. E., Barwin, B. N., Woodend, A. K. (2005). Estrogen-related mood disorders: reproductive life cycle factors. Advances in Nursing Science, 28(4), 364-375.

91- Chávez-Castillo, M., Nuñez, V., Nava, M., Ortega, A., Rojas, M., Bermúdez, V., Rojas-Quintero, J. (2019). Depression as a neuroendocrine disorder: Emerging neuropsychopharmacological approaches beyond monoamines. Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences, 2019.

92- Morrison, M. F., Kallan, M. J., Ten Have, T., Katz, I., Tweedy, K., Battistini, M. (2004). Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. Biological psychiatry, 55(4), 406-412.

93- Brummelte, S., Galea, L. A. (2016). Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. Hormones and behavior, 77, 153-166.

94- Ford, A. H., Yeap, B. B., Flicker, L., Hankey, G. J., Chubb, S. P., Handelsman, D. J., Almeida, O. P. et al. (2016). Prospective longitudinal study of testosterone and incident depression in older men: The Health In Men Study. Psychoneuroendocrinology, 64, 57-65.

95- Mendlewicz, J., Linkowski, P., Kerkhofs, M., Desmedt, D., Golstein, J., Copinschi, G.,Van Cauter, E. (1985). Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 60(3), 505-512.

96- Linkowski, P., Mendlewicz, J., Kerkhofs, M., Leclercq, R., Golstein, J., Brasseur, M., Cauter, E. V. et al. (1987). 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *65*(1), 141-152.

97- Ansseau, M., Von Frenckell, R., Cerfontaine, J. L., Papart, P., Franck, G., Timsit-Berthier, M., Legros, J. J. et al. (1988). Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. The British Journal of Psychiatry, 153(1), 65-71.

98- Singh JB, Quiroz JA, Gould TD, Zarate CA, M. H. (2006). Molecular and cellular neurobiology of severe mood disorders. In S. A. Stein DJ, Kupfer DJ (Ed.), *Textbookof Mood Disorders.* (1st ed., pp. 197–218). London: American Psychiatric Publishing Inc.

99- Stahl, Stephan M. (2015). Duygudurum Bozuklukları. In T. (Çev. E. . Alkın (Ed.), *Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi sinirbilimsel temeli ve pratik uygulaması* (4. baskı, pp. 237–283). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.

100- Castrén, E., Võikar, V., Rantamäki, T. (2007). Role of neurotrophic factors in depression. Current Opinion in Pharmacology, 7(1), 18–21.

101- Gonul, A. (2005). Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 255(6), 381–386.

102- Santarelli, L. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science (New York, N.Y.)*, *301*, 805–809.

103- Broberger, C., Hökfelt, T. (2001). Hypothalamic and vagal neuropeptide circuitries regulating food intake. Physiology & behavior, 74(4-5), 669-682.

104- Dantzer, R., Walker, A. K. (2014). Is there a role for glutamate-mediated excitotoxicity in inflammation-induced depression? Journal of Neural Transmission, 121(8), 925–932.

105- Mathews, D. C., Henter, I. D., Zarate, C. A. (2012). Targeting the glutamatergic system to treat major depressive disorder. *Drugs*, *72*(10), 1313–1333.

106- Cai, S., Huang, S., Hao, W. (2015). New hypothesis and treatment targets of depression: an integrated view of key findings. *Neuroscience Bulletin*, *31*(1), 61–74.

107- Kaster, M. P., Moretti, M., Cunha, M. P., Rodrigues, A. L. S. (2016). Novel approaches for the management of depressive disorders. *European Journal of Pharmacology*, *771*, 236–240.

108- Kendler, K., Gatz, M., Gardner, C., Pedersen, N. (2006). A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry*, 163–109.

109- Sullivan, P., Neale, M., Kendler, K. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157–1552.

110- Bradley, R., Binder, E., Epstein, M. (2008). Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry*, 65–190.

111- Öztürk, O., Uluşahin, A. (2015). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları* (13. baskı; O. Öztürk ve A. Uluşahin, eds.). Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.

112- Kessler, R., Davis, C., Kendler, K. (1997). Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the United States National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, *27*, 1101–1119.

113- Rasgon LN, Hendrick VC, Garrick RT ;Sadock, B. J. S. (2009). Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. *Volume2*, 2305–2306. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.2.327

114- Black, D. W., Andreasen, N. C. (2014). *Introductory textbook of psychiatry*. American Psychiatric Pub.

115- Maurice-Tison, S., Verdoux, H., Gay, B., Perez, P., Salamon, R., Bourgeois, M. L. (1998). How to improve recognition and diagnosis of depressive syndromes using international diagnostic criteria. *Br J Gen Pract*, *48*(430), 1245–1246.

116- Ravnkilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N. A., Rosenberg, R. (2002). Cognitive deficits in major depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, *43*(3), 239–251.

117- Laumann, E. O., Paik, A., Rosen, R. C. (1999). Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *Jama*, *281*(6), 537–544.

118- Güleç, M., Selvi, Y., Boysan, M., Aydın, A., Beşiroglu, L., Ağargün, M. (2011). Ongoing or reemerging subjective insomnia symptoms after full/partial remission or recovery of major depressive disorder mainly with the selective serotonin reuptake inhibitors and risk of relapse or recurrence: a 52-week follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, *134*, 257–265.

119- Katerndahl, D., Ferrer, R. (2004). Knowledge about recommended treatment and management of major depressive disorder, panic disorder, and generalized anxiety disorder among family physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, *6*, 147–151.

120- Örsel, S. (2004). Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. *Klinik Psikiyatri*, *4*, 17–24.

121- Marenholz, I., Heizmann, C. W., Fritz, G. (2004). S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *322*(4), 1111–1122.

122- Donato, R. (2003). Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy Research and Technique*, *60*(6), 540–551.

123- Nonaka, D., Chiriboga, L., Rubin, B. P. (2008). Differential expression of S100 protein subtypes in malignant melanoma, and benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Journal of Cutaneous Pathology*, *35*(11), 1014–1019.

124- Wolf, R., Ruzicka, T., Yuspa, S. H. (2011). Novel S100A7 (psoriasin)/S100A15 (koebnerisin) subfamily: highly homologous but distinct in regulation and function. *Amino Acids*, *41*(4), 789–796.

125- Rothermundt, M, Missler, U., Arolt, V., Peters, M., Leadbeater, J., Wiesmann, M., Kirchner, H. et al. (2001). Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Molecular Psychiatry*, *6*(4), 445.

126- Schroeter, M., Sacher, J., Steiner, J. (2013). Serum S100B represents a new biomarker for mood disorders. *Curr Drug Targets*, *14*, 1237–1248.

127- Webster, M. J., Johnston-Wilson, N., Nagata, K., Yolken, R. H. (2000). Alterations in the expression of phosphorylated glial fibrillary acidic proteins in the frontal cortex of individuals with schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Schizophrenia Research*, *1*(41), 106.

128- Kapural, M., Krizanac-Bengez, L. J., Barnett, G., Perl, J., Masaryk, T., Apollo, D., Janigro, D. et al. (2002). Serum S-100β as a possible marker of blood–brain barrier disruption. *Brain Research*, *940*(1–2), 102–104.

129- Schroeter, M. L., Abdul-Khaliq, H., Diefenbacher, A., Blasig, I. E. (2002). S100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressive treatment. *Neuroreport*, *13*(13), 1675–1678.

130- da Rosa, M. I., Simon, C., Grande, A. J., Barichello, T., Oses, J. P., Quevedo, J. (2016). Serum S100B in manic bipolar disorder patients: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *206*, 210–215.

131- Jang, B.S., Kim, H., Lim, S.W., Jang, K.W., Kim, D.K. (2008). Serum S100B levels and major depressive disorder: its characteristics and role in antidepressant response. *Psychiatry Investigation*, *5*(3), 193.

132- Yang, K., Xie, G.-R., Hu, Y.-Q., Mao, F.-Q., Su, L.-Y. (2008). The effects of gender and numbers of depressive episodes on serum S100B levels in patients with major depression. *Journal of Neural Transmission*, *115*(12), 1687–1694.

133- Tsai, M.-C., Huang, T.-L. (2017). Decreased S100B serum levels after treatment in bipolar patients in a manic phase. *Comprehensive Psychiatry*, *74*, 27–34.

134- Schroeter, M. L., Abdul-Khaliq, H., Diefenbacher, A., Blasig, I. E. (2002). S100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressive treatment. *Neuroreport*, *13*(13), 1675–1678.

135- Arolt, V., Peters, M., Erfurth, A., Wiesmann, M., Missler, U., Rudolf, S., Rothermundt, M. et al. (2003). S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *European Neuropsychopharmacology*, *13*(4), 235–239.

136- Whitaker-Azmitia, P. M., Murphy, R., Azmitia, E. C. (1990). Stimulation of astroglial 5-HT1A receptors releases the serotonergic growth factor, protein S-100, and alters astroglial morphology. *Brain Research*, *528*(1), 155–158.

137- Rothermundt, Matthias, Ponath, G., Glaser, T., Hetzel, G., Arolt, V. (2004). S100B serum levels and long-term improvement of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *29*(5), 1004.

138- Bächli, E. B., Schaer, D. J., Walter, R. B., Fehr, J., Schoedon, G. (2006). Functional expression of the CD163 scavenger receptor on acute myeloid leukemia cells of monocytic lineage. *Journal of Leukocyte Biology*, *79*(2), 312–318.

139- Hintz, K., Rassias, A. J., Wardwell, K., Moss, M., Morganelli, P. M., Pioli, P., Guyre, P. (2002). Endotoxin induces rapid metalloproteinase-mediated shedding followed by up-regulation of the monocyte hemoglobin scavenger receptor CD163. *Journal of Leukocyte Biology*, *72*(4), 711–717.

140- Moestrup, S., Møller, H. (2004). CD163: a regulated hemoglobin scavenger receptor with a role in the anti-inflammatory response. *Annals of Medicine*, *36*(5), 347–354.

141- Schaer, D. J., Boretti, F. S., Schoedon, G., Schaffner, A. (2002). Induction of the CD163-dependent haemoglobin uptake by macrophages as a novel anti-inflammatory action of glucocorticoids. *British Journal of Haematology*, *119*(1), 239–243.

142- Van Gorp, H., Delputte, P. L., Nauwynck, H. J. (2010). Scavenger receptor CD163, a Jack-of-all-trades and potential target for cell-directed therapy. *Molecular Immunology*, *47*(7–8), 1650–1660.

143- Bygum Knudsen, T., Larsen, K., Birk Kristiansen, T., Jon Møller, H., Tvede, M., Eugen-Olsen, J., Kronborg, G. (2007). Diagnostic value of soluble CD163 serum levels in patients suspected of meningitis: comparison with CRP and procalcitonin. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, *39*(6–7), 542–553.

144- Møller, H. J., Moestrup, S. K., Weis, N., Wejse, C., Nielsen, H., Pedersen, S. S., Kronborg, G. et al. (2006). Macrophage serum markers in pneumococcal bacteremia: prediction of survival by soluble CD163. *Critical Care Medicine*, *34*(10), 2561–2566.

145- Burdo, T. H., Weiffenbach, A., Woods, S. P., Letendre, S., Ellis, R. J., Williams, K. C. (2013). Elevated sCD163 in plasma but not cerebrospinal fluid is a marker of neurocognitive impairment in HIV infection. *AIDS (London, England)*, *27*(9).

146- Kırkpınar, İ. (2007). Psikiyatrik Belirti ve Bulgular. In *Psikiyatri Temel Kitabı* (pp. 32-61.). Ankara: HYB.

147- Kırkpınar, I. (2012). Bilişsel İşlevler, Bellek. In *Genç Psikiyatristin El Kitabı. Psikiyatrik Muayene ve Semiyoloji.* (pp. 94–106). istanbul: Timaş yayınları.

148- Maalouf, F., Brent, D., Clark, L., Tavitian, L., McHugh, R., Sahakian, B., Philips, M. (2011). Neurocognitive impairment in adolescent major depressive disorder: State vs. trait illness markers. *Journal of Affective Disorders*, *133*, 625–632.

149- Rogers, M., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagomed, K., Kato, N. et al. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research*, *50*, 1–11.

150- Porter, R., Gallagher, P., Thompson, J., Young, A. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, *182*, 214–220.

151- Schmid, M, Hammar, A. (2013). Cognitive function in first episode major depressive disorder: Poor inhibition and semantic fluency performance. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *January*.

152- Preiss, M., Kucerova, H., Lukavsky, J., Stepankova, H., Sos, P., Kawaciukova, R. (2009). Cognitive deficits in the euthymic phase of unipolar depression. Psychiatry research, 169(3), 235-239.

153- Ferguson, J., Wesnes, K., Schwartz, G. (2003). Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *International Clinical Psychopharmacolology*, *18*, 9–14.

154- Raskin, J., Wiltse, C., Siegal, A. (2007). Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, *164*, 900–909.

155- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *23*, 56–62. https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56

156- Akdemir, A., Orsel, S., Dag, I., Turkcapar, H., Iscan, N., Ozbay, H. (1996). Validity, reliability and clinical use of Hamilton depression rating scale. *Journal of Psychiatry Psychology Psychopharmacology*, *4*, 251–259.

157- Hamilton, M. (1959). Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). *Journal of Medicine (Cincinnati)*, *61*(4), 81–82. https://doi.org/10.1145/363332.363339

158- Yazıcı, M., Demir, B., Tanrıverdi, N., Karaağaoğlu, E. (1998). Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, *9*, 114–117.

159- Karakaş, Sirel, Karakaş, H. M. (2000). Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. *Klinik Psikiyatri*, *3*(4), 215–222.

160- Karakas, S., Yalin, A., Irak, M., Erzengin, Ö. U. (2002). Digit span changes from puberty to old age under different levels of education. *Developmental Neuropsychology*, *22*(2), 423–453.

161- Karakaş, Sirel, Erdoğan, E., Sak, L., Soysal, A. Ş., Ulusoy, T., Ulusoy, İ. Y., Alkan, S. (1999). Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri*, *2*(2), 75–88.

162- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*(3), 271–276.

163- Libon, D. J., Glosser, G., Malamut, B. L., Kaplan, E., Goldberg, E., Swenson, R., Prouty Sands, L. (1994). Age, executive functions, and visuospatial functioning in healthy older adults. *Neuropsychology*, *8*(1), 38.

164- Türkeş, N., Can, H., Kurt, M., Dikeç, P. B. E. (2015). İz Sürme Testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. *Turk Psikiyatri Derg*, *26*, 189–196.

165- Karakaş, Sibel. (2004). BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. *Dizayn Ofset, Ankara*.

166- Kiecolt-Glaser, J. K., Derry, H. M., Fagundes, C. P. (2015). Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *American Journal of Psychiatry*, *172*(11), 1075–1091.

167- Muthuramalingam, A., Menon, V., Rajkumar, R. P., Negi, V. S. (2016). Is depression an inflammatory disease? Findings from a cross-sectional study at a tertiary care center. *Indian Journal of Psychological Medicine*, *38*(2), 114.

168- Maldonado-Bouchard, S., Peters, K., Woller, S. A., Madahian, B., Faghihi, U., Patel, S., Hook, M. A. et al. (2016). Inflammation is increased with anxiety-and depression-like signs in a rat model of spinal cord injury. *Brain, Behavior, and Immunity*, *51*, 176–195.

169- Melin, E. O., Dereke, J., Thunander, M., Hillman, M. (2018). Soluble CD163 was linked to galectin-3, diabetic retinopathy and antidepressants in type 1 diabetes. *Endocrine Connections*, *7*(12), 1343–1353.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E-18-2336

2336-no'lu çalışma

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Kliniği'nden "Majör Depresif Bozukluk Hastalarında Serum S100B ve cd163 Düzeylerinin Kognitif Fonksiyonlarla İlişkisi Ve Ssrı Tedavisine Bağlı Olası Değişimlerinin İncelenmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

27/12/2018

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İrtibat; Etik Kurul EKadıoğlu
Talatpaşa Bulvarı No:5 Altındağ/Ankara
Tel: 0 (312) 508 59 10

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Majör Depresif Bozukluk Hastalarında Serum S100B ve cd163 Düzeylerinin Kognitif Fonksiyonlarla İlişkisi Ve Ssrı Tedavisine Bağlı Olası Değişimlerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	24.12.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	24.12.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	24.12.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	3 adet Olgu Rapor Formu mevcuttur. •Olgu Rapor Formu-1 (Hasta Grubu) •Olgu Rapor Formu-2 (Hasta Grubu) •Olgu Rapor Formu -Kontrol Grubu

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 2336/2018**	**Tarih: 27.12.2018**
	Yukarıda bilgileri verilen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Kliniği'nden Prof. Dr.Süreyya Barun sorumluluğunda yapılması planlanan "Majör Depresif Bozukluk Hastalarında Serum S100B ve cd163 Düzeylerinin Kognitif Fonksiyonlarla İlişkisi Ve Ssrı Tedavisine Bağlı Olası Değişimlerinin İncelenmesi" isimli klinik araştırma 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. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Çalışma için yalnızca bu karar yeterli olmayıp, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alındıktan sonra çalışma başlatılabilir. Alınan iznin etik kurulumuza ulaştırılması gerekmektedir.	

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 *		İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐	H ☐	----------
Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN	Beyin Cerrahi	SBÜ Ankara Numune SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Adem ÖZKARA	Aile Hekimliği	SBÜ Ankara Numune SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN	Anestezi ve Reanimasyon	SBÜ Ankara Numune SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Sezer KULAÇOĞLU	Patoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Özlem EVREN KEMER	Göz Hastalıkları	SBÜ Ankara Numune SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Altuğ TUNCEL	Üroloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Majör Depresif Bozukluk Hastalarında Serum S100B ve cd163 Düzeylerinin Kognitif Fonksiyonlarla İlişkisi Ve Ssrı Tedavisine Bağlı Olası Değişimlerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

Prof. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. İsmail KARABULUT	Fizyoloji	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Tanju TÜTÜNCÜ	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Numune SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	SBÜ Ankara Numune EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm.Dr.Şeniz S. SULUBULUT	Tıbbi Farmakoloji	SBÜ Ankara Numune EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Buket ÖZBEK	Hukuk	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Selma KOBAL	İş İdaresi	Emekli	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

EK-2. Sosyodemografik bilgi formu

Sosyodemografik Bilgi Formu

Ad- Soyad: **Tarih:** **Telefon:**

Adres: **Doğum Tarihi ve yaşı:** **Cinsiyet:**

Eğitim Durumu:

1- **Okur-yazar değil**
2- **Okur-yazar**
3- **İlkokul mezunu**
4- **Ortaokul mezunu**
5- **Lise mezunu**
6- **Yüksekokul/ Üniversite mezunu**

Eğitim Süresi:

Meslek:

1. **İşsiz**
2. **Ücret karşılığı çalışıyor (işçi/memur)**
3. **Öğrenci**
4. **Emekli**
5. **Ev hanımı**
6. **Malul (çalışmıyor)**

Medeni Durumu:

1. **Bekar**
2. **Evli**
3. **Ayrı yaşıyor**
4. **Boşanmış**
5. **Dul**

Birlikte Yaşadığı Kişiler

1. **Eşi ve çocuklarıyla**
2. **Ebeveynleriyle**
3. **Yalnız**
4. **Geniş Aile**
5. **Tanıdıklarıyla**

Çocuk sayısı:

Yaşadığı yer:

1. **Köy**
2. **Kent**
3. **İlçe**

Yetiştiği yer:

1. **Köy**
2. **Kent**
3. **İlçe**

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü(varsa belirtiniz, kimde, kaç kişi yakınlık derecesi):

EK-2. (devam) Sosyodemografik bilgi formu

Geçmiş hastalık öyküsü:

Kullanmakta olduğu ilaç:

Geçmişte kullandığı ilaç:

Tıbbi hastalık öyküsü:

Geçirilmiş psikososyal stres faktörü varlığı:

Sigara: **Alkol:** **Madde:**

Boy: **Kilo:** **BMI:**

EK-3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

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

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	☐
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	☐
11. İNTİHAR	(1-5)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	☐
14. HİPOKONDRİ	(1-5)	☐
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	☐
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	☐
17. AJİTASYON	(1-5)	☐
TOPLAM		.....

EK-4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

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

HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	☐
2. GERİLİM	☐
3. KORKULAR	☐
4. UYKUSUZLUK	☐
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	☐
6. DEPRESİF MİZAÇ	☐
7. SOMATİK (muskuler)	☐
8. SOMATİK (duygusal)	☐
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	☐
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	☐
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	☐
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	☐
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	☐
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	☐

TOPLAM PUAN:	.....
PSİŞİK (1,2,3,5,6)	.....
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)	.....

EK-5. Stroop Testi

STROOP TESTİ TBAG FORMU*

KAYIT FORMU

Adı Soyadı : .....
Doğum Tarihi : ...../...../.....
Yaşı : .....
Cinsiyeti : .....
Eğitim Düzeyi : .....

Uygulayıcının
Adı Soyadı : .....
Uygulama Tarihi : ...../.../.....
Uygulama Yeri : .....

Bölüm I: Siyah Basılmış Renk İsmi Okuma

M	S	K	Y
Y	M	S	K
Y	K	M	S
K	Y	S	M
S	K	Y	M
K	M	S	Y

Bölüm II: Renkli Basılmış Renk İsmi Okuma

M	S	K	Y
Y	M	S	K
Y	K	M	S
K	Y	S	M
S	K	Y	M
K	M	S	Y

Bölüm III: Şekil Rengi Söyleme

Y	M	S	K
S	K	Y	M
M	Y	S	K
M	S	K	Y
K	Y	M	S
S	Y	M	K

Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan Kelime Rengi Söyleme

Y	M	S	K
S	K	Y	M
M	Y	S	K
M	S	K	Y
K	Y	M	S
S	Y	M	K

Bölüm V: Renk İsmi Olan Kelime Rengi Söyleme

Y	M	S	K
S	K	Y	M
M	Y	S	K
M	S	K	Y
K	Y	M	S
S	Y	M	K

	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM I			
BÖLÜM II			
BÖLÜM III			
BÖLÜM IV			
BÖLÜM V			

EK-5. (devam) Stroop Testi

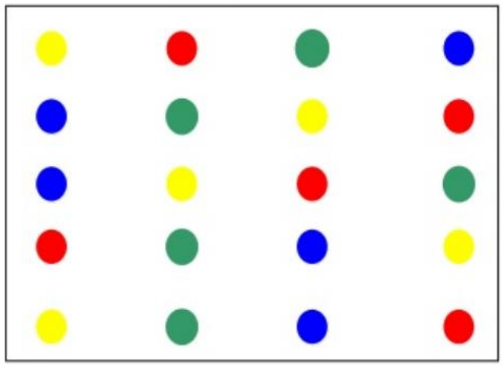
1. Kart

mavi	sarı	kırmızı	yeşil
yeşil	mavi	sarı	kırmızı
yeşil	kırmızı	mavi	sarı
kırmızı	yeşil	sarı	mavi
sarı	kırmızı	yeşil	mavi
kırmızı	mavi	sarı	yeşil

2. Kart ve 5. Kart

mavi	sarı	kırmızı	yeşil
yeşil	mavi	sarı	kırmızı
yeşil	kırmızı	mavi	sarı
kırmızı	yeşil	sarı	mavi
sarı	kırmızı	yeşil	mavi
kırmızı	mavi	sarı	yeşil

3. Kart

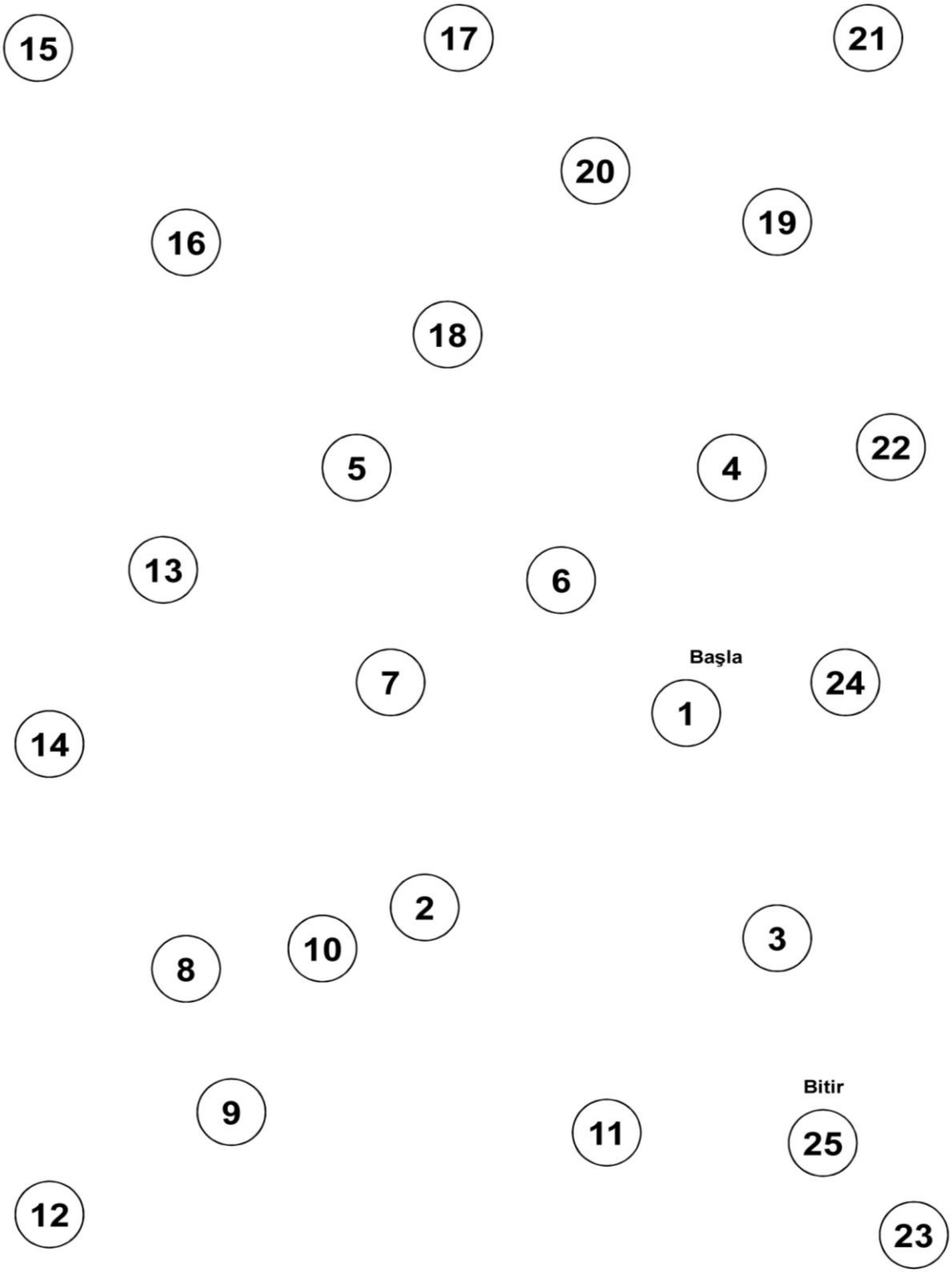


4. Kart

kadar	zayıf	ise	orta
orta	kadar	zayıf	ise
orta	ise	kadar	zayıf
ise	orta	zayıf	kadar
zayıf	ise	orta	kadar
ise	kadar	zayıf	orta

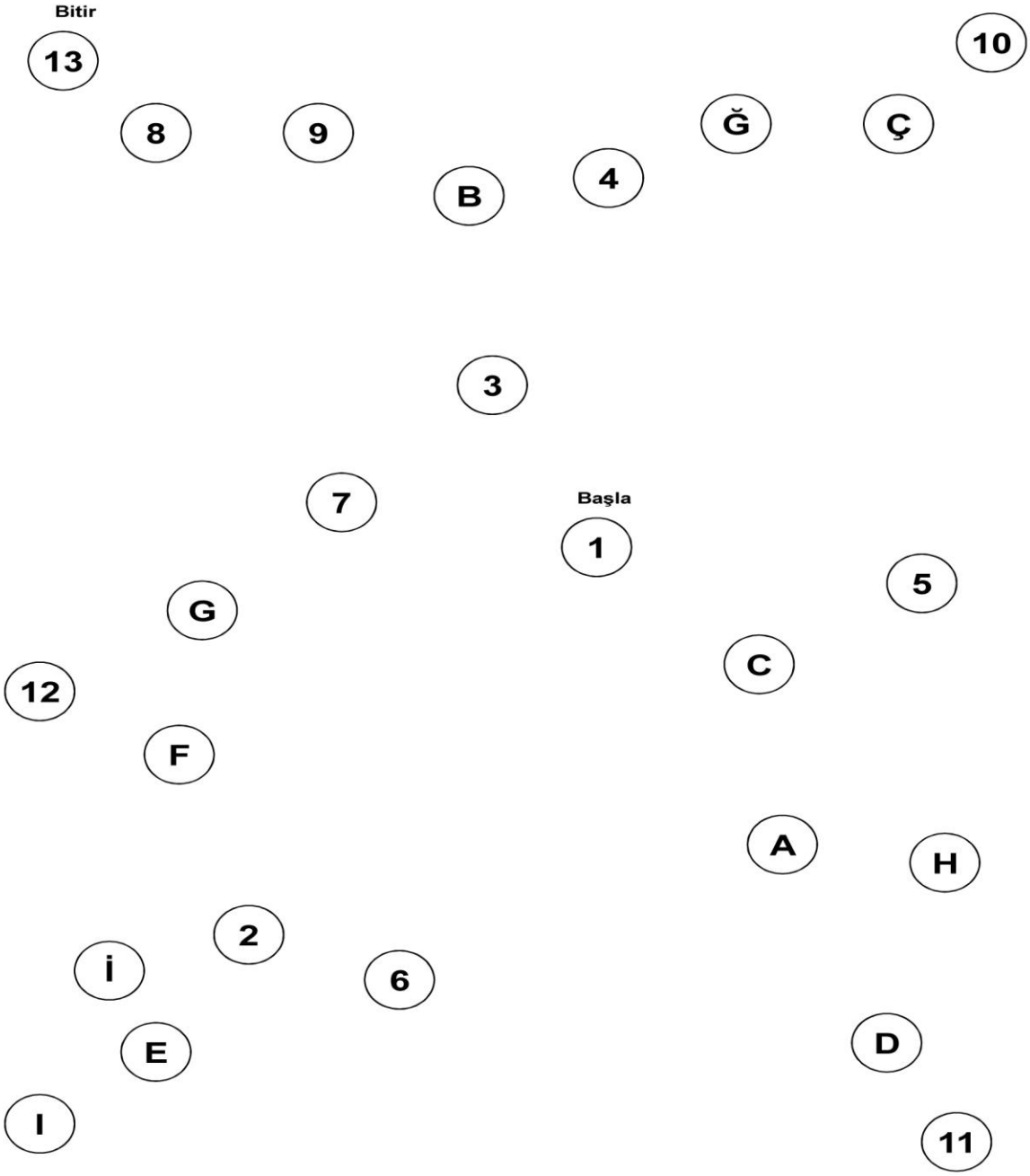
EK-6. İz Sürme Testi

A Formu arka sayfa



EK-6. (devam) İz Sürme Testi

B Formu arka sayfa



EK-7. Sayı Dizisi Öğrenme Testi

SAYI DİZİSİ ÖĞRENME TESTİ *

KAYIT FORMU

Denek İle İlgili Bilgiler:

Adı Soyadı : .....
Doğum Tarihi : ...../...../.....
Yaşı : .....
Cinsiyeti : .....
Eğitim Düzeyi : .....

Uygulama İle İlgili Bilgiler:

Kullanılan SDÖT Formu: .....
Kullanılan Dizi: .....

Uygulayıcının
Adı Soyadı : .....
Uygulama Tarihi : .....
Uygulama Yeri : .....

Deneme	Cevaplar	Puan	Hata Türü
1)			
2)			
3)			
4)			
5)			
6)			
7)			
8)			
9)			
10)			
11)			
12)			
	Toplam Puan:		

*BİLNOT Bataryasının araştırma ve geliştirme çalışmaları TBAG-Ü / 17-2 sayılı proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler



Soyadı, adı	: APAYDIN, Aydın Sinan
Uyruğu	: T.C.
Doğum tarihi ve yeri	: 11.07.1985, Mardin
Medeni hali	: Evli
Telefon	: 05065897613
e-mail	: dr.sinanapaydin@yahoo.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı	Devam ediyor
Tıpta Uzmanlık	Ankara Şehir Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahi Ana Bilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	Meram Tıp Fakültesi	2011
Lise	Konya Meram Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2015- devam ediyor	Ankara Şehir Hastanesi	Asistan hekim
2013-2015	Bilkent Üniversitesi	Kurum hekimi
2011-2013	Çankırı/Orta İlçe Hastanesi	Pratisyen hekim

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Bal, E.,Hanalioglu, S.,Apaydin, S.,Bal, C.,Senat, A.,Turkoglu, O. Can chlorogenic acid reduce oxidative stress and inflamation in sinal cord injury? Spinal cord-iscos SC-2020-0260



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

