



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUKTA BİYOBELİRTEÇ ARAŞTIRMASI

Dr. Ahmet Selim BAL

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2017



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUKTA BİYOBELİRTEÇ ARAŞTIRMASI

Dr. Ahmet Selim BAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Emre SARANDÖL

BURSA – 2017

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Kısaltmalar	vi
Giriş	1
1. Major Depresif Bozukluk.....	1
2. Depresyon ve BDNF.....	22
3. Depresyon ve EGF.....	26
4. Depresyon ve Kortizol.....	27
5. Depresyon ve Rezistin.....	28
6. Depresyon ve Prolaktin.....	29
7. Depresyon ve ApoC3.....	30
8. Depresyon ve TNFR2.....	30
9. Depresyon ve MPO.....	31
10. Depresyon ve Alfa-1 Antitripsin.....	32
11. Depresyon ve Folik Asit.....	33
12. Depresyon ve Total Kolesterol.....	34
13. Depresyon ve IL-6.....	35
14. Depresyon ve FGF.....	36
15. Depresyon ve sIL2R.....	37
Gereç ve Yöntem	41
Bulgular	46
Tartışma ve Sonuç	60
Kaynaklar	67
Teşekkür	80
Özgeçmiş	81

ÖZET

Major Depresif Bozukluk (MDB) bazen ölümcül olabilen, işlevsellikte büyük kayıplarla seyreden ve sıklığı gittikçe artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. MDB tanısında günümüzde klinik pratik uygulamada kullanılan biyokimyasal bir test yoktur. Bu çalışmada son yıllarda MDB tanısı ve oluşum mekanizmalarıyla ilişkili belirteçler kullanılarak bazı araştırmacı ve araştırma grupları tarafından önerilen profil testlerin Türk hasta grubunda değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran 55 hasta ve Genel Dahiliye Polikliniğine sağlık kontrolü amacıyla başvuran 25 kontrol, toplamda 80 olgu kabul edildi. MDB tanılı hastalar 18-60 yaş arasında ilk kez veya tekrarlayıcı olarak tanı alanlardan seçildi. Hasta ve kontrollerin serumunda 14 biyobelirtecin ölçümü yapıldı (BDNF, EGF, Kortizol, Rezistin, Prolaktin, ApoC3, TNFR2, MPO, A1AT, Folik asit, Total Kolesterol, IL-6, FGF, sIL2R). Bu parametrelerden BDNF, EGF, Rezistin, ApoC3, TNFR2, MPO, IL-6, FGF, sIL2R ELISA yöntemiyle; Kortizol, prolaktin, folik asit kemilüminesan mikropartikül immünolojik yöntemle; A1AT turbidimetrik yöntemle; total kolesterol spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Ölçülen belirteçlerden beşi kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir (TNFR2, rezistin, sIL2R, IL-6, folik asit). Bunlardan folik asitin hasta grubunda düşük, diğer 4 parametrenin ise yüksek olduğu saptandı. Tanısal açıdan en başarılı tekli parametre sIL2R idi (Duyarlılık %91, Özgüllük %80). Tekrarlanabilirliğini araştırdığımız 'MDDScore' isimli testin duyarlılık ve özgüllüğü hasta grubumuzda istatistiksel olarak farklı çıkmadı. Oluşturduğumuz çeşitli profil testlerden en başarılısının %86 duyarlılık-%80 özgüllük ile TNFR2-Rezistin-Folik asitten oluşan üçlü test olduğu görüldü.

Sonuç olarak sIL2R testinin veya üçlü test profilinin MDB tanısında tek bir serum örneği alınarak pratik ve nispeten ucuz bir şekilde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Major Depresif Bozukluk, Tanısal test, Biyobelirteç, Profil Test.



SUMMARY

Research of Biomarkers in Major Depressive Disorder

Major Depressive Disorder (MDD) is an increasingly prevalent and important public health problem that can be sometimes mortal and usually course with major disability in functioning. There is currently no biochemical test in clinical practice that can be used for MDD. In this study, we aimed to evaluate the recent markers related to MDD diagnosis and its etiology and to evaluate profile tests proposed by some researchers and research groups in the Turkish patients.

55 patients who applied to Uludağ University Medical Faculty Hospital Psychiatry Polyclinic and 25 controls who applied to Internal Medicine Polyclinic for the intent of health control were accepted, in a total of 80 cases. Patients diagnosed as MDD were selected from first or relapsing episode patients who are between 18-60 years. 14 biomarkers were analyzed in the sera of patients and controls (BDNF, EGF, Cortisol, Resistin, Prolaktin, ApoC3, TNFR2, MPO, A1AT, Folic Acid, Total Cholesterol, IL-6, FGF, sIL2R). BDNF, EGF, Resistin, ApoC3, TNFR2, MPO, IL-6, FGF, sIL2R was measured by ELISA method. Cortisol, prolactin, folic acid was measured by chemiluminescent microparticle immunoassay method. A1AT was measured by turbidimetric and total cholesterol was measured by spectrophotometric method.

Five of the measured markers showed a significant difference from the control group (TNFR2, resistin, sIL2R, IL-6, folic acid). While folic acid was found to be low in the patient group and the other 4 parameters were high. The most successful single diagnostic parameter was sIL2R (Sensitivity 91%, Specificity 80%). The sensitivity and specificity of the 'MDDScore' test, that we searched for its repeatability, did not differ statistically in our patient group. We found that the most successful test of the various profile tests,

which we have formed, was a triple test consisting of TNFR2-Resistin-Folic acid with 86% sensitivity and 80% specificity.

In conclusion, we believe that sIL2R test or triple profile test, which are determined to be successful, can be used in a practical and relatively inexpensive manner by taking a single serum sample of MDD patients.

Key Words: Major Depressive Disorder, Diagnostic Test, Biomarker, Profile Test.



KISALTMALAR

5-HT: Serotonin

5-HTT: Serotonin Taşıyıcı

A1AT: Alfa-1 Antitripsin

ApoC3: Apolipoprotein C3

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AUC: Eğri Altı Alan

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CMIA: Kemilüminesan Mikropartikül İmmünolojik Tetkik

CREB: Siklik AMP Regülatuar Eleman Bağlayıcı Protein

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

CRP: Kompleman Reaktif Protein

DRN: Dorsal Rafe Nukleus

DSM: Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

EKT: Elektrokonvülsif Terapi

ELISA: Enzim Bağlı İmmün Assay

ERK: Ekstrasellüler Reseptör Kinaz

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

GNB3: G Proteini Beta 3

HDS: Hamilton Depresyon Skalası

HIAA: Hidroksi İndol Asetik Asit

HPA: Hipotalamo-Pitüiter Adrenal

HPT: Hipotalamo-Pitüiter Tiroid
HVA: Homovalinik Asit
ICD: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
IFN- γ : İnterferon Gama
IL-6: İnterlökin 6
MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği
MAO: Monoamin Oksidaz
MAPK: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MDB: Major Depresif Bozukluk
MDD: Major Depresif Bozukluk
MDDScore: Major Depressive Disorder Score
MHPG: Metoksi Hidroksifenilglükol
MPO: Miyeloperoksidaz
MTHFR: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
NMDA: N-Metil D-Aspartik Asit
PMNL: Polimorf Nüveli Lökosit
PPAR: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
PRL: Prolaktin
RETN: Rezistin
ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği
SERT: Serotonin Taşıyıcı Geni
SIL2R: Çözünür İnterlökin 2 Reseptörü
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SS: Standart Sapma
SSRI: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü
TNFR2: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör 2

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TRK: Tirozin Kinaz

TSA: Trisiklik Antidepresan

VKİ: Vücut kitle indeksi

WFSBP: Biyolojik Psikiyatri Derneklerinin Dünya Federasyonu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



GİRİŞ

1. Major Depresif Bozukluk

1.1. Genel Bilgiler ve Tarihçe

Depresyon, olağan etkinliklerden ve daha önce kişiye zevk veren durumlardan eskisi gibi zevk alamama ve bunlara karşı ilginin kaybolması, yoğun mutsuzluk, umutsuzluk, suçluluk duyguları ile kendini gösteren, bununla birlikte düşünce, konuşma, devinim ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, konsantrasyon bozukluğu, enerji azlığı, uyku sorunları ve olası intihar düşünceleri ile karakterize bir sendromdur (1-4).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-V) sınıflandırmasında depresyon bozuklukları başlığı altında yer almıştır (5, 6).

Depresyon halk sağlığını dünya ölçeğinde en çok tehdit eden sorunların başında gelmektedir. Görülme sıklığının yüksek olması dışında tanı güçlükleri içermesi, kronikleşme ve intihar riskinin yüksek olması, yarattığı yeti yitimi ve ekonomik sonuçlar depresyon araştırmalarının önemini giderek arttırmaktadır (7).

Depresyonu tanımlama ve sınıflandırma çabaları antik çağlara kadar uzansa da tıp literatüründe ilk kez bu sendromun belirtilerini tanımlayan ve etiyolojisi hakkında açıklama getiren Hipokrat'tır. İnsanın duygudurumu ile vücut sıvıları arasında bağlantı kuran Hipokrat, bugün major depresyon olarak bildiğimiz bozukluğa melankoli adını vererek bunu "kara safra" ya bağlamıştır. Hipokrat ekolü, vücutta dört sıvının duygularla bağlantılı olduğunu (kan, sarı safra, kara safra, lenf) ve bunlardan kara safra fazlalığının melankoli gelişimine neden olduğunu ileri sürmüştür (4, 8, 9).

Helenistik dönemde Hipokrat'ı takip eden diğer hekimler onun yaklaşımını geliştirerek devam ettirmişlerdir. Galen (M.S. 131-201) melankoliyi korku ve çökkünlük, hayattan memnun olamama, insanlardan nefret olarak tanımlamış, ailesel ve çevresel faktörlerin rolü üzerinde de durmuştur (10).

İbni Sina (M.S. 980-1037) ruhu beynin bir işlevi gibi görmüş, burada oluşan bir bozukluğun hastalığı ortaya çıkardığını söylemiştir. Melankolide farklı duygulanım durumlarını tanımlamış ve farklı depresif görünülerin vücut sıvılarının farklı oranlarda karışımından kaynaklanabileceğinden söz etmişti. Bu açıdan modern nörotransmitter varsayımlarının öncüsü olduğu söylenebilir (11). 17. yüzyılın sonunda melankolinin oluşum mekanizmasında vücut salgılarına dayanan yaklaşım etkisini yitirmiş ve Thomas Willis (1621-1675) ile kimyasal formülasyonlar hakim olmaya başlamıştır.

19.yy'da Pinel'den başlayarak depresyon ve mani kavramları bugünküne benzer şekilde açıklanmaya çalışılmıştır. Delasiave, "depresyon" terimini hastalık tanımlamada kullanan ilk kişilerdendir (9). J. Pierre Falret 1854'de düzelme ve bozulmalarla giden manik ve depresif belirtiler gösteren olguları tanımlamış, buna "La Folie Circulaire" adını vermiş ve depresyon ile maninin birbiri ile ilişkili iki rahatsızlık olduğunu belirtmiştir. Yaklaşık aynı dönemde Baillarger de bu bozukluğu tanımlamıştır. Krapelin (1856-1929) bu iki bilim adamından etkilenmiş; mani ve depresyonun tek bir hastalığın farklı aşamaları olduğunu ileri sürmüştü, bu rahatsızlığa "psikoz manyak depresif" adını vermiş ve hastalığın belirtileri, gidiş ve sonlanışı üzerinde durmuştur (12, 13). 1962 yılında depresyonun tekrarlayan biçimleri Leonhard ve ark. (13, 14) tarafından monopolar depresyon ve bipolar depresyon olarak ikiye ayrılmış süreçte monopolar deyimini yerini unipolarlara bırakmıştır.

Günümüz psikiyatrisi üzerinde önemli bir etkisi olan DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ve ICD (International Classification of Diseases) sistemleri duygulanım bozukluklarını tek ya da yineleyici çökkünlük ve iki uçlu olarak ayırmışlardır. Bu yaklaşımla birlikte klinik vurgu Krapelin'in "psikoz manyak depresif" tanımında hakim olan döngüsellik özelliğine değil, hastalık dönemlerinin hangi "uçlarda" olduğuna kaymıştır.

Son sınıflama 2013 yılında DSM-V de yayınlanmıştır. Bu son gözden geçirme ile genel yaklaşımda önemli bir değişiklik yapılmamış, DSM-IV-TR'deki Duygudurum Bozuklukları başlığı altında sınıflanan depresif

bozukluklar, Depresyon Bozuklukları olarak ayrı bir başlık altında yer almıştır (5).

1.2. Epidemiyoloji ve Risk Etkenleri

1.2.1. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan geniş çaplı bir ulusal çalışmada, major depresif bozuklukta (MDB) 1 senelik yaygınlık %6.6, yaşam boyu yaygınlık %16.2 olarak bildirilmiştir. Yaşam boyu hastalanma riski erkekler için %8-12, kadınlar için %20-26 olarak bulunmuştur (15).

Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışmasında ise 12 aylık depresif nöbet yaygınlığı kadınlarda %5.4, erkeklerde %2.3, tüm nüfusta %4 olarak bulunmuştur (16).

WHO'nun verilerine dayanılarak bu yıkıcı bozukluğun, 2020 yılında tüm hastalıkların arasında ikinci sırada olacağı, iş yaşamını etkileyen hastalıklar arasında ise birinci sırayı alacağı öngörülmektedir (17).

MDB her yaşta görülebilmesinin yanı sıra özellikle orta yaşlar olan 25-44 yaşları arasında daha sık izlenen bir rahatsızlıktır (18). Depresyona, erkeklere göre kadınlarda iki kat daha sık rastlanır (19). Kadınlarda prevalansın daha yüksek olması yanında, depresif dönemlerin süresi de daha uzundur (20). Dönem süresinin uzaması, hastalık şiddetinin yüksek olduğu durumda ve komorbid distimik bozukluğun varlığında görülmektedir (21).

MDB'de yüksek yinleme riski olduğu ve en yüksek yinleme riskinin depresif dönemden sonraki ilk yılda olduğu bilinmektedir (22). Tek bir depresif dönem geçiren hastaların %50-60'ı ikinci kez, iki depresif dönem geçirenlerin %70'i üçüncü depresif dönemini geçirmektedir. Üç depresif dönem yinlemeyi %90'a yükseltmektedir (3).

Araştırmacılar "toplumsal yaşamdaki teknoloji kaynaklı değişiklikler, ailesel ve sosyal destek sistemleri ve iletişimindeki değişimler, yaşamın ticarileşmesi, insanın değer sisteminde giderek artan yozlaşma veya yabancılaşma günümüzdeki depresyon ve ruhsal bozukluk epidemisini açıklayabilir" demektedir (23). Irk ve depresyon arasındaki ilişkinin karışık olduğu belirtilmektedir. Bu karışıklık ülkelerdeki farklı etnik yapıların varlığıyla

ve kültürel dinamiklerle ilişkili görünmektedir. Kentsel ve kırsal alanlarda yaşama ile depresyon yaygınlığı arasındaki ilişkiye yönelik bulgular da karışıklık içermektedir. Buna rağmen yinelenen bulgu, depresyon yaygınlığının kentsel alanlarda yüksek olduğu, kırsal alanlara doğru gidildikçe azaldığıdır. Araştırmaların tarihi günümüze doğru yaklaştıkça MDB'nin kentsel alanlarda görülme oranı daha da yükselmektedir (7).

Çalışmalarda MDB'nin evli kadınlar ve bekar erkekler arasında daha yaygın olduğu bulunmuştur. Erken yaşlarda ebeveyn kaybı, ebeveynlerin ayrılması, boşanması, evi terk etmesi sonraki yaşlarda ortaya çıkabilecek MDB riskini arttırmaktadır (24). Aile ve genetik yükün araştırıldığı çalışmalarda, birinci derece akrabalarında MDB bulunanlarda bozukluğun gelişme oranının 2-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (24). Depresyonun kalıtsallık oranının %31-42 arasında olduğu bildirilmektedir (25). MDB'si olan bireylerin %50'sinden fazlası bir anksiyete bozukluğunun, anksiyete bozukluğu olan bireylerin %50'sinden fazlası da MDB tanı ölçütlerini karşılar (26). Özgül anksiyete bozukluklarının (Panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu gibi) tamamının depresyonla yüksek bir birlikteliği vardır (27). Depresyona komorbid olarak en sık alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığı, diğer madde kullanımları ve bağımlılıkları, panik bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk gibi anksiyete bozuklukları görülmektedir (28).

1.2.2. Risk Etkenleri

Risk etkeni, belirli bir bozukluğun veya hastalığın varlığını ya da meydana gelme olasılığını artırdığı düşünülen özgül etkenlerdir. MDB için risk etkenlerini genellikle kişinin cinsiyet, aile öyküsü, şiddetli yaşam olayları gibi özellikleri oluşturur. Ayrıca hastalığın ortaya çıkışında genetik yapının olumsuz çevre koşulları ile etkileşmesinin belirli bir eşiği aşması ve bunun zamanlaması da önemlidir. Çeşitli çalışmalarda ailesel genetik özellikler, depresif kişilik özellikleri, kadın olmak, eğitim düzeyi düşüklüğü, olumsuz yaşam olayları, yakın ilişki azlığı, bedensel hastalıklar majör depresyon için temel risk etkenleri olarak ileri sürülmüştür (29), bu etmenleri şöyle sıralayabiliriz;

- a-) Cinsiyet
- b-) Yaş
- c-) Medeni durum
- d-) Sosyoekonomik ve kültürel faktörler
- e-) Genetik özellikler ve aile öyküsü
- f-) Sosyal çevre
- g-) Çocukluk dönemi yaşantısı
- h-) Olumsuz yaşam olayları
- ı-) Fiziksel hastalıklarla birliktelik (14)

1.3. Etyoloji ve Patogenez

Majör depresyonun etyopatogenezi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir, bununla birlikte çok çeşitli teoriler üzerinde durulmakta ve bunların bir veya birkaç tanesinin aynı anda etkili olabileceği düşünülmektedir. Depresyonun oluş sebeplerini 3 ana başlık altında toplamak mümkündür;

1. Genetik etkenler
2. Psikososyal etkenler
3. Biyolojik etkenler (30, 31).

1.3.1. Genetik Etkenler

Evlat edinme, ikiz ve aile çalışmalarından elde edilen sonuçlar depresyon gelişiminde genetik etkenlerin önemli rolü olduğunu ve depresyonun ailesel geçiş sergilediğini göstermiştir (4).

İkizlerde eş hastalanma oranının monozigotlar için dizigotlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (24). Monozigot ikizlerde depresyon riski %40, dizigotlarda ise %11 kadardır. Ayrıca yineleyici ve erken başlangıçlı depresyonda kalıtımın etkisinin daha fazla olduğu düşünülmektedir (32).

Depresyon oluşum mekanizmalarıyla ilişkili olduğu düşünülen genlerle ilgili çalışmalar yapılmış, ancak bozukluğa neden olan kesin bir gen bölgesi belirlenememiştir (33). Serotonin taşıyıcı geni (SERT) ve depresyon ilişkisi araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Serotonin taşıyıcı genin uzun ve kısa olmak üzere iki farklı aleli bulunmaktadır. Genin kısa aleline sahip olanlarda, uzun tipine sahip olanlar ile karşılaştırıldığında gen açılımı ve serotonin taşınımı yarı yarıya düşüktür. Kısa aleli taşıyan bireyler eğer çocukluk çağında olumsuz yaşantılara maruz kalmış ise sonraki süreçte çökkünlük ve intihar riski yükselmektedir (1). Ayrıca iki uzun alele sahip kişilerdeki depresif

dönemlerin, serotonin geri alım inhibitörlerine daha iyi yanıt verdiği de gösterilmiştir (32).

Çok sayıda çalışmada, BDNF geninde gözlenen Val66Met polimorfizmi ile hem bipolar bozukluk hem de major depresyonun ilişkili olduğu gösterilmiştir. Met66 aleline sahip olan bireylerde BDNF salınımının bozulduğu, bunun strese duyarlılığa ve depresyona neden olduğu öne sürülmüştür (34, 35). Genetik polimorfizmin depresyon ile ilişkisini araştıran kapsamlı bir meta analizde APOE, GNB3 ve MTHFR (methylene tetrahydrofolate reductase) genlerinde gözlenen genetik varyantların depresyonla ilişkisi olduğu belirtilmiştir (36). Hayvan modellerinde histon modifikasyonu ve DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmaların depresyon benzeri tablolara neden olabileceğinin gösterilmesinin ardından insanlarla yapılan çalışmaların sonuçları da depresyon gelişiminde epigenetik mekanizmaların rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (37, 38). Özellikle depresyon nedeni ile intihar eden vakaların postmortem incelenmesi sonucunda bu kişilerin prefrontal kortekslerinde epigenetik değişikliklere rastlanmıştır. Örneğin Ernst ve ark. (39) depresyon sebebi ile intihar eden kişilerin astrosit hücrelerinde TrkB.T1 (truncated splice variant of tropomyosin-related kinase B) adlı metilasyonda rol oynanan molekülün miktarının azaldığını tespit etmişlerdir.

Çalışmalar neticesinde, depresyonun çok genli ve gen çevre etkileşimine dayanan karmaşık bir patofizyolojisinin olduğu, genetik yüküklüğü olan bireylerin belli çevresel risklere maruziyet sonrasında depresyon geçirme olasılıklarının arttığı bildirilmiştir (40, 41).

1.3.2. Psikososyal Etkenler

Duygudurum bozukluklarında iyi bilinen risk faktörlerinden biri sosyal stres etkenleridir. Bununla birlikte yaşamın farklı dönemlerinde (çocukluk, erişkinlik) farklı sosyal olaylar (olumlu veya olumsuz) akut veya kronik şekilde görülebilir ve depresif bozukluğa zemin oluşturur. Duygudurum bozukluğu için yüksek genetik riske sahip hastalar sık olarak herhangi bir olumsuz yaşam olayı olmaksızın depresif epizotlar geçirebilirler. Kentlerde yaşayan bireylerde MDB daha yüksek oranlarda görülür. Düşük sosyoekonomik

düzyeyde bulunmak ve işsiz olmak duygudurum bozuklukları için risk faktörüdür. MDB dul, ayrılmış veya boşanmış kişilerde daha yaygındır. Bekar kadınlarda evlilere göre daha düşük depresyon oranları mevcuttur. Ama erkeklerde bu durum tam zıddıdır (14). Erken yaştaki ayrılık ve kayıpların reseptör seviyesinde değişiklikler yaptığı ve ileri yaşlarda depresyona yatkınlık oluşturduğundan sözedilmektedir. Önemli ekonomik sorunlar, iş yaşamındaki çatışmalar ve doyumsuzluklar, aile bunalımları, iş yitimi, emeklilik, sevgi nesnesinin kaybı, beden sağlığının bozulması, egoyu örseleyen, inciten, onur kırıcı durumlarla karşılaşmak ve daha nice fiziksel ya da psikososyal olay duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasında ve süreyenleşmesinde büyük rol oynarlar (42).

Hastalık öncesi kesin bir kişilik tipi belirlenememesinin yanında bağımlı, takıntılı ve histrionik karakter özelliği olanlarda depresyona meyilin daha fazla olduğu düşünölmektedir. Bu kişiler genellikle kimseyi incitmemeye, herkesi hoşnut etmeye, iyiliksever olmaya eğilimli, aşırı duyarlı, titiz, sorumluluk duygusu güçlü, yakınlarına aşırı bağlı ve bağımlı, kendisinden ve yakınlarından yüksek beklentileri olan, mükemmeli arayan, onurlarına düşkün, öfke duygularını dışa vurmayan, çabuk etkilenen ve üzölen, kuruntulu kişilerdir (1).

Psikososyal etkenleri açıklayan 3 temel görüş mevcuttur. (Bilişsel, Davranışçı, Psikanalitik)

1.3.2.1. Bilişsel Görüş

Beck ve ark. tarafından geliştirilmiş olan bilişsel görüşe göre çökkünlük temelde bir duygudurum bozukluğu değil, bilişsel bir bozukluktur. Duygudurum bozukluğu bilişsel bozukluğa ikincil gelişir. Depresyona yatkın kişilerde yaşamın ilk dönemlerinden başlayarak yerleşmiş olan kendisine, geleceğe ve dış dünyaya karşı olumsuz kavramlar vardır. Bu olumsuz kavramlar (Beck'e göre "şemalar") giderek olumsuz yargılara, düşöncelere ve tutumlara neden olur. Bir bakıma bu kişiler yaşam olayları karşısında olumsuz ve karamsar senaryolar yazarlar. Böylece olumsuz düşünce ve kavramlardan duygudurum bozukluğu ortaya çıkar (43).

1.3.2.2. Davranışçı Görüş

Davranışçı yaklaşım daha çok bunaltı ve fobik bozukluklarla ilgilenmekle birlikte Seligman'ın "öğrenilmiş çaresizlik" görüşüne kısaca değinmek gerekir. Köpeklere bir yandan elektrik akımı vererek onları bir kaçınma davranışına sokarken, bir yandan da kaçabilmeleri önlenirse bir süre sonra köpekler kaçma çabalarını bırakırlar, teslim olurlar; üzüntülü ve durgun bir çaresizlik içine düşerler. Bu, insanlardaki depresyona benzemektedir. Bu görüşe göre, depresyon çocukluktan beri acılı uyaranlarla karşılaşınca bunlardan kaçmayı, kurtulmayı bilememe ve çaresiz kalma durumudur (1).

1.3.2.3. Psikanalitik Görüş

Psikoanalitik görüşe göre depresif bozuklukta bir sevgi nesnesi yitimi söz konusudur. Yaşamın erken dönemlerinde bozuk anne-çocuk ilişkisi nedeniyle sevgi nesnesine karşı ikili (ambivalan) duygular (sevmek-nefret etmek gibi) gelişmiştir. Bu sevgi nesnesi özsever (narsistik) desteklerin sağlandığı bir nesnedir. Aynı zamanda bu kişiler katı-acımasız, cezalandırıcı üstbenlikleri (süperego) olan kişilerdir. Herhangi bir nedenle (bilinçdışı ya da gerçek) bu nesneye karşı bir kayıp duygusu yaşandığında, kayıptan doğan gerginliği azaltmak için sevgi nesnesi içe atılır (introjeksiyon). Sevgi nesnesine karşı olan ikili duygular kişinin kendisine yöneltilir. Böylece kişinin özsaygısı azalır, kendini değersiz ve suçlu görmeye başlar, depresyon gelişir (44).

1.3.3. Biyolojik Etkenler

Depresyonun ortaya çıkışında özellikle serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemler olmak üzere beyindeki nörotransmitterlerle ilgili işlevsel bozuklukların önemli rol oynadığı düşünülmektedir (4).

Monoamin hipotezi 1965 senesinde ileri sürülmüştür. Bu hipoteze göre, merkezi sinir sistemindeki bazı biyojenik aminlerin azalmasının veya inaktivasyonunun depresyonun ortaya çıkmasında etkili olabileceği düşünülmüştür. Günümüzde yapılan araştırmalar depresif bozukluğun ortaya çıkışını sadece monoamin hipotezi ile açıklamanın yeterli olamayacağını göstermiş, reseptörler ve gen ekspresyonunu düzenleyen moleküler tepkimeler incelenmiştir. Geliştirilen monoamin reseptör hipotezine göre,

nörotransmitter eksikliği, stres ya da kalıtsal reseptör anormallikleri nedeniyle postsinaptik reseptörlerde upregülasyon oluşturmakta, bu upregülasyon veya diğer reseptör fonksiyon bozuklukları depresyonun sebebi olarak tanımlanmaktadır. Reseptörlerdeki patoloji, reseptörlerin kendisinden, monoamin nörotransmitter defektinden veya sinyal transdüksiyonu ile ilgili sorunlardan meydana gelebilmektedir (45).

1.3.3.1. Biyolojik Aminler

1.3.3.1.a. Serotonin

Serotonin depresyondaki rolü geniş olarak çalışılmış ve üzerinde en çok durulan nörotransmitterlerdendir. Esansiyel aminoasit olan L-triptofandan sentezlenir. Beyin serotoninini monoamin oksidaz-A (MAO-A) ile 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA)'e metabolize edilir. Serotonin sinaptik aralığa salındıktan sonra, serotonin taşıyıcısı (SERT) tarafından nörona geri alınır (46).

Serotonerjik nöronlar beyin sapındaki dorsal raphe nukleusundan özellikle hipotalamus, bazal ganglionlar, talamus, gri cevher, septum ve hipokampus aksonlar gönderir. Serotoninin başlıca fonksiyonları belleğin, 'mood'un, uykunun, iştahın, diüurnal döngünün, nöroendokrin işlevlerin (metabolizma, cinsellik vb.) düzenlenmesi ile birlikte öfke kontrolü ve dürtüsellüğün azaltılmasıdır. Serotonerjik nöronlar diğer nöronlar üzerinde kurdukları sinaptik bağlantılar aracılığıyla bir otoreseptör gibi diğer sistemlerin nörotransmitter salgılamalarını kontrol ederler. Lokus seruleus üzerindeki noradrenerjik nöronları etkileyerek beta adrenerjik işlevleri düzenlerler. Aynı zamanda mezolimbik ve nigrostriatal dopaminerjik nöronları da etkileyerek dopamin salınışının kontrolünü desteklerler. Ayrıca serotonin glukokortikoid reseptörlerine de etki göstererek stresin kontrolünde önemli rol alır (47). Depresif bozuklukta serotoninle ilişkili etkilerin yetersizliğinden ve özellikle limbik alanda serotonin azalmasından söz edilmektedir (48). Depresif hastaların serebrospinal sıvılarında serotoninin temel metaboliti olan 5-HIAA'nın düşük düzeyde olduğu, serotoninin sentezinde öncül roldeki L-triptofanın hastalardaki plazma konsantrasyonlarının düşük olduğu ve

bununla birlikte hastaların merkezi sinir sistemindeki MAO-A aktivitesinde artış olduğu saptanmıştır (49, 50).

Depresyonda sadece beyindeki serotonin düzeyinin değil, bunun yanında reseptör sayısı ve duyarlılığındaki değişikliklerin de önemi üzerinde durulmaktadır (51, 52). Depresif hastalar ve intihar sonucu ölen vakalar incelendiğinde postsinaptik 5-HT₂ reseptörlerinin sayısında artma olduğu halde presinaptik serotonin bağlanma alanlarında sayıca azalma olduğu gösterilmiştir (48, 51). Depresif hastalarda orta beyin ve amigdala serotonin taşıyıcı bağlanma alanlarında, mezotemporal kortekste ise postsinaptik serotonin reseptör alt tiplerinde azalma olduğu gösterilmiştir (53).

1.3.3.1.b. Noradrenalin

Lokus seruleusta noradrenerjik sistem nöronlarının yaklaşık %50'si yer almaktadır. Noradrenerjik nöronlar beyin sapındaki lokus seruleustan gri cevher, limbik sistem, hipotalamus ve talamus, bazal gangliyonlara nöronal bağlantılar göndermektedirler. Lokus seruleus bağlantılarından frontal kortekse giden uyarılar noradrenalinin duygudurum üzerindeki etkilerinden, prefrontal kortekse giden uyarılar dikkat, dürtü ve motivasyonda, limbik kortekse giden uyarılar emosyonlar, enerji, yorgunluk, psikomotor etkinlikten (ajitasyon, retardasyon gibi) sorumludur. Hipokampusu giden uyarılar ise zorlanmalara karşı duyarlılığın düzenlenmesi ve öğrenme belleğinde etkilidir (54, 55).

MDB'un meydana gelmesinde; beyinde yetersiz noradrenalin yapımı, sinaptik aralığa noradrenalin salınımının azalması ya da serotonerjik nöronlarda da bulunan inhibitör etkili alfa-2 presinaptik reseptörler aracılığı ile serotonin salınımının dolaylı yoldan azalması gibi fikirler öne sürülmüştür (56).

Depresif hastaların BOS (Beyin omurilik sıvısı) ve idrarında düşük seviyede noradrenalin metabolitleri (MHPG: 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol) ve merkezi sinir sisteminde monoaminlerin yıkımında rol oynayan MAO-A enziminin aktivitesinde artış tespit edilmiştir (49).

MDB'si olan veya intihar eden hastalarda yürütülen postmortem çalışmalarda frontal kortekste ve lokus seruleusta alfa-2 reseptör dansitesi ve afinitesinde artış bulunmuştur (51).

Depresyonda, alfa-1 adrenerjik postsinaptik reseptörlerin sayı ve duyarlılığındaki azalma ve inhibitör etkili alfa-2 adrenerjik presinaptik reseptörlerde artış olduğu saptanmıştır. İnhibitör alfa-2 adrenerjik reseptörlerin noradrenalin salınımını azalttığı, bu reseptörlerin serotonerjik nöronlarda da yerleşmiş olduğu ve serotonin salınımını kontrol ettiklerinden up-regülasyon nedeniyle benzer şekilde serotonerjik sinir uçlarından serotonin salınımını da azaltıkları bulunmuştur (56).

1.3.3.1.c. Dopamin

Depresyonun patofizyolojisinde dopaminin de rolü olduğu ve aktivitesinin depresyonda azaldığı belirtilmektedir. Dopamin zevk alma yetisini düzenleyen ana nörotransmitterdir. Depresyonun temel bir belirtisi olan anhedoni dopamin azalmasıyla ilişkilendirilmektedir. Depresif hastaların beyin görüntüleme ve postmortem çalışmalarında dopamin taşınımının azaldığı ve BOS'da dopaminin metaboliti olan homovalinik asit (HVA) düzeylerinde düşüklük olduğu gösterilmiştir (49, 57).

Santral sinir sistemindeki dört ana dopamin yolağı tuberoinfundibular, nigrostriatal, mezolimbik ve mezokortikal yollardır. Mezolimbik dopamin yolağı, ventral tegmentumdan nükleus accumbens, amigdala, hipokampus, talamus ve singulat girusa uzanımlar göstermektedir. Bu yolak öğrenme, emosyonel ifade ve haz alma kapasitesiyle ilişkilidir. Mezokortikal dopamin yolağı ise ventral tegmentumdan orbitofrontal korteks ve prefrontal kortekse uzanımlar gösterip motivasyon, konsantrasyon, amaca yönelik hareketin başlatılması ve yürütücü işlevlerde rol almaktadır. Depresyonla ilişkili bilişsel, motor ve zevk almayla ilgili bazı bozuklukların bu iki yolaktaki işlev bozukluğu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (45). Ayrıca dopamin tip 1 (D1) reseptörünün depresyonda hipoaktif olduğuna ilişkin son zamanlarda ileri sürülen kuramlar da vardır (48).

1.3.3.1.d. GABA

GABA major bir inhibitör nörotransmitterdir. Bu sebeple GABA düzeyi azalması MDB'de genel bir bulgu olmayıp hastaların yalnız 1/3'ünde GABA düzeyleri düşük bulunmuştur. GABA seviyelerinin antidepresan sağaltıma rağmen bu tip hastalarda 4 sene süreyle düşük kaldığı saptanmıştır (56).

GABA düzeyinin düşüklüğü sonucunda noradrenerjik sistem üzerindeki engelleme etkisinin ortadan kalktığı, noradrenerjik nöronların kontrol edilemeyip; huzursuzluk, ajitasyon ve iritabilite hallerine sebep oldukları düşünülmektedir (47).

1.3.3.1.e. Glutamat

Uyarıcı bir nörotransmitter olup, depresif hastaların plazmalarında çoğunlukla yüksek glutamat düzeyleri izlenmekte ve hayvanlarda antidepresan kullanımı ile glutamat salınımında azalma olduğu görülmektedir. N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörleri hayvanlarda ketamin ile antagonize edildiğinde antidepresan yanıt oluştuğu izlenmektedir. Glutamat ve NMDA reseptörlerinin eksitotoksikite etkisine ve nöron kaybına yol açarak MDB oluşumuna katkıda bulunduğu inanılmaktadır.

NMDA reseptörlerinin doğrudan antagonize edilmesi bazı yan etkilere neden olduğundan NMDA işlevini dolaylı yoldan inhibe eden mGlu-1 ve mGlu-5 antagonistleri gibi metabotropik glutamat alıcılarının kullanımı gündeme gelmektedir. Diğer bir glutamat reseptörü olan AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) reseptörlerini güçlendirici maddelerin de BDNF yapımını uyarmaları bu reseptörlerin de depresyonda rolü olabileceğini düşündürmektedir (56).

1.3.3.1.f. Asetilkolin

Asetilkolin merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. Kolinerjik nöronların norepinefrin, serotonin, dopamin nöronları ile karşılıklı bağlantıları vardır. Duygudurum bozukluklarında adrenerjik sistem ile kolinerjik sistem arasındaki dengede bir bozukluk olduğu varsayımı 1972 yılında Janowsky ve ark. (58) tarafından öne sürülmüş, depresyon belirtilerinin ortaya çıkmasında santral kolinerjik aktivitede artışın etkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca kolinerjik

iletinin depresyonda artarken, manik durumlarda azaldığı öne sürülmüştür (47).

Yeterli veri olmamasına karşın nöropeptidlerin (özellikle vazopressin ve endojen opiatlar) ve ikincil ileti sistemlerinin de (adenilat siklaz, 11-phosphotidylinositol vb.) duygudurum bozukluklarının patofizyolojisi ile ilgili olduğu görüşleri öne sürülmüştür (59).

1.3.3.2. Nöroendokrin Sistem

1.3.3.2.a. Hipotalamo-Pitüiter Adrenal (HPA) Eksen İşlev Bozukluğu

Depresif hastaların yaklaşık %50'sinin HPA eksen bozukluğu gösterdiği ve kortizol seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. HPA eksen aktivasyonu strese verilen primer fizyolojik cevaplardandır. Hipokampus, içerdiği yüksek oranda glukokortikoid alıcılarına bağlı olarak strese duyarlı bir alandır. Hipokampus aynı zamanda HPA eksen aktivitesinde düzenleyici bir göreve sahiptir. MDB atakları yüksek glukokortikoid seviyelerine ve hipokampusta stresle indüklenen morfolojik hasara yol açmakta; bu da HPA eksen aktivite artışı ve hipokampal atrofi ile sonuçlanabilmektedir. Son zamanlardaki veriler erişkinde hipokampal nörogenezin HPA ekseninden etkilendiğini; hipokampal hacim, morfoloji ve nörogenezde stresle indüklenen azalmaların glukokortikoid bağımlı olduğunu göstermektedir. Tehdit algıları, uyum cevabını organize eden HPA eksenini aktive eder.

Merkezi sinir sisteminde hipofizden kortikotropin (ACTH) salınımıyla metabolizma, çoğalma, inflamasyon ve bağışıklığın yanında hipokampal nörogenez ve apoptozisi de düzenleyen glukokortikoidlerin adrenal sentezi ve kana geçişi ile sonuçlanan bir kaskad başlar. Bu aktivasyon ayrıca bilişsel süreçleri, ağrı ve uykuyu da düzenler. MDB hastalarında plazma, BOS ve idrar kortizol düzeyleri kontrollere göre yüksektir; deksametazona yanıt olarak görülen normal kortizol ve kortikotropin salgılanmasındaki baskılanmaya direnç gösterirler; depresif hastalarda BOS kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) düzeyi yüksektir ve adrenal bez hipertrofisi ve kortikotropine duyarlılıkta artış görülmektedir (24, 60).

Deksametazon süpresyon testi (DST): 1980'lerin başlangıcında depresyonun tanısı için DST önemli bir test olarak bildirilmiştir. Test yapılırken hastaya akşam saat 23:30'da 1 mg deksametazon verilir. Ertesi gün farklı saatlerde plazma kortizol düzeylerine bakılır. Normal olguların %98'inde kortizol seviyesinde bir düşme (baskılanma) görülür. MDB hastalarının %50'sinde ise bu süpresyon olmamaktadır. Serum kortizol düzeylerinin 4,5-5 µg/dl'den yüksek bulunması baskılanma olmadığını yani anormalliği gösterir. DST'nin metabolik hastalıklarda, çeşitli ilaçlar gibi birçok durumda da anormal yanıt verdiği bilinmektedir. DST ayırıcı tanı ve hastalığın gidişinin değerlendirilmesi amacı ile bazı merkezlerde kullanılmış ise de sonuçları tartışmalıdır (61).

HPA aktivitesi yüksek olan hastalar, plasebo ve psikoterapiye daha az yanıt verirler. Bu nedenle, hiperkortizolemisi olan depresif hastaların daha etkin bir farmakoterapi ya da EKT(Elektrokonvülsif terapi) 'ye gereksinimleri olduğu ve etkin tedavi ile hiperkortizoleminin de düzeldiği öne sürülmüştür. Etkin tedaviye karşın HPA aktivitesinin uzun süre yüksek kalması, yüksek tekrarlama riski ile ilişkilidir (24). CRH salınımındaki artışın bunaltı, çevresel koşullara tepki vermeme, sabah kötüleşmesi, uyku düzeninin bozulması, psikomotor devinimlerde değişiklik, iştah azalması, cinsel istekte azalma ve bilişsel bozulmaya yol açması nedeniyle melankolik özellikli depresyonlarla bağlantılı olduğu öne sürülmektedir. CRH ve kortizol salınımındaki azalma ile atipik depresyon arasında ilişki kurulmaktadır (62). Stres ve özellikle de süregelen stresin, serotonin transporter genin genetik varyantı ve kortizol disregülasyonuna sebep olarak depresyon oluşumunda rol oynayabileceği bildirilmiştir (63).

1.3.3.2.b. Hipotalamo-Pitüiter Tiroid (HPT) Eksen İşlev Bozukluğu

HPA'dan sonra üzerinde en çok durulan ikinci eksenidir. Depresif hastaların önemli bir alt grubu (%20-30) TRH uyarımına körelmiş TSH yanıtı verir (24). Unipolar depresyonu olanlarda kontrol grubuna oranla ancak çok hafif düzeyde bir TSH artışından söz edilebilir (64). 69-87 yaşları arasındaki yaşlı kişilerde yapılan bir çalışmada depresyon ile serbest tiroksin (fT4) ve TSH düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (65). Hipotiroidili hastaların

yarısında, hipertiroidili hastaların ise ortalama %25'inde depresif belirtiler görülmekte olup, daha çok "atipik depresyon" tablolarına rastlanmaktadır (66).

1.3.3.2.c. Diğer Hormon Eksen İşlev Bozuklukları

Hipogonadizmi olan erkeklerde depresyon benzeri belirtilerin sık görüldüğü ve "testosteron yerine koyma" tedavisinin hastaları olumlu etkileyip duygudurumunu yükselttiği pek çok çalışmada vurgulanmıştır. Yine hipogonadizmi olan ve depresyonları tedaviye direnç gösteren erkek hastalarda antidepresan tedaviye testosteron eklenmesinin olumlu sonuçlarından söz eden çalışmalar vardır (67).

Büyüme hormonu için depresyonda en tutarlı bulgu, bir α_2 reseptör agonisti olan klonidine, körelmiş büyüme hormonu yanıtıdır. Depresyonda aynı zamanda, uykunun başlamasının ardından, ya da desipramin gibi seçici olmayan bir agonistin uygulaması ile de büyüme hormonu sekresyonu yanıtında körelme oluşur. Somatostatin büyüme hormonunun salınımını baskılaması yanında, CRH, GABA ve TSH'ın salınımını da baskılar, ya da etkilerini antagonize eder. Depresif bozuklukta BOS'da somatostatinin azaldığı, manide ise yükseldiği gösterilmiştir (24).

Bunların dışında görülebilecek nöroendokrin anormallikler, azalmış nokturnal melatonin sekresyonu, azalmış bazal folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve erkeklerde azalmış testosteron düzeyleridir (68).

1.3.3.3. Nöroplastisite

Plastisite terimi yunancada "plaistikos" kelimesinden kaynaklanır, biçimlendirmek, şekil vermek anlamına gelir ve merkezi sinir sisteminin çevresel değişimlere uyum gösterebilme yeteneğidir. Beyindeki nöronlar ve oluşturdukları sinapsların vücudun içinden ve dışından gelen uyarılara bağlı olarak gösterdikleri yapısal ve işlevsel değişiklikleri kapsar.

1990'ların ikinci yarısından itibaren depresyonun oluşma düzeneği nöroplastisitede değişiklik ile açıklanmaya çalışılmış ve "Depresyonda Nöroplastisite Hipotezi" ileri sürülmüştür. Bu hipotez depresyonu sinaptik aralığa salıverilen kimyasal ileticilerin miktarı, metabolizması ve sinaps sonrası bölgeyi alıcılar aracılığıyla veya başka yollarla etkilemelerinden daha

çok, beyindeki bazı yapısal değişikliklerle ve bu yapısal değişiklikler sonucu hipokampus gibi bazı kritik bölgelerde yeniden şekillenmenin oluşması ile açıklar. Bu şekillenme beyin nöroplastisitesi sayesinde değişim kabiliyetinin neticesi olarak meydana gelmektedir (69).

İşlevsel nöroplastisitenin de beyindeki duyuşal ve motor haritaların değişimi, duyuşlar ve ilgili yolaklardaki değişim, beyin yarı kürelerinde işlevsel ve anatomik olarak benzer bölgelerin birbirlerinin görevlerini yerine getirebilmesi ya da işlevi kaybolan bölgenin yerine bir başkasının geçebilmesi şeklinde görülebileceği ileri sürülmektedir (70, 71). Çocukluk ve ergenlik boyunca beyin anatomik yapısı ve beyin bölgeleri arasındaki bağlantıların büyük ölçüde değişerek, karmaşıklaştığı ve geçmişte davranışsal gelişim açısından kritik olarak değerlendirilen zaman aralıklarının nöroplastisite ile ilişkilendirilebileceği söylenebilir (72, 73).

Gelişim, ruhsal bozuklukların ortaya çıkışı, tedavinin etkileri ve hatıraların oluşumu sırasında nöroplastisitenin, gen ifadesi ve protein sentezinin düzenlenmesi ile oluştuğu düşünölmektedir (74).

Merkezi sinir sistemi iç ve dış uyarılara adapte olabilme özelliğine sahiptir. Bu adaptasyon ile birçok önemli merkezi fonksiyonların yürütölebilmesi veya yetersiz adaptasyon sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkması söz konusudur. Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyarılara bağılı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapşların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir (75).

1.3.3.3.a. Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörler; nöronların gelişimi ve korunması için büyük öneme sahip olan mediatörlerdir. Büyüme için gereken trofik desteği sağlayarak hücrelerin hayatta kalmasını artırmanın yanı sıra hücre ölüm döngüleri üzerine inhibitör etkiler de göstermektedirler. Bu işlevleri hücre zarı alıcılarına bağlanıp hücre içi sinyal ileti döngülerini düzenleyerek gerçekleştirdikleri düşünölmektedir (76). Depresyonun nörotrofik hipotezi, beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) başta olmak üzere nörotrofik faktörlerin düzeylerinin azalması ve hipokampal atrofiyle açıklanmaya çalışılmaktadır (77).

Sinir sisteminde bulunan bazı nörotrofik faktörler şunlardır; Sinir Büyüme Faktörü (NGF), Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), Nöron Büyüme Faktörü (NGF), Nörotrofinler 3-4-5 (NT-3, 4, 5), Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör (GDNF), Siliyar Nörotrofik Faktör (CNTF), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I-II (IGF I ve II), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) ve Epidermal Büyüme Faktörü (EGF). En çok üzerinde çalışma yapılan nörotrofik faktörler; BDNF ve Sinir Büyüme Faktör (NGF) ailesidir. Nörotrofik faktörler iki değişik reseptör üzerinden etki gösterirler; yüksek bağlanma gösterdikleri tirozin kinaz reseptörleri (Trk) ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör p75'tir. p75, Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluşturarak sinyal iletimini modüle eder. NGF, Trk-A reseptörüne bağlanırken; BDNF ve NT-4 Trk-B reseptörüne; NT-3 ise Trk-C reseptörüne bağlanmaktadır. Trk reseptörleri yaşamı ve gelişmeyi sağlar. p75 nörotrofin faktör; nörotrofinlerle benzeri aktiviteye sahiptir. Trk reseptörleri varlığında hücrenin yaşamını sürdürmesine katkıda bulunurken, yokluğunda da hücrenin ölümüne aracı olur.

cAMP, inositol trifosfat, kalsiyum ve diaçil gliserol gibi ikincil habercilerin birçok monoamin reseptörünün işlevlerine aracılık ettiği düşünülmektedir. Etkileşen yollardaki reseptör düzenlenmesi "G proteini" aracılığıyla olmakta, G proteinleri cAMP ve inositol trifosfat oluşumu için monoamin reseptörleri ile etkileşerek adenilat siklaz ve fosfolipaz-C gibi enzimlerin eşleşmesini sağlamaktadır. İkincil habercilerin oluşumu, ikincil haberci bağımlı kinazları (protein kinaz-A, protein kinaz-B, vb.) aktive etmekte ve bu aktivasyon sonucunda reseptörler, iyon kanalları, hücre iskeleti proteinleri ve transkripsiyon faktörleri gibi substrat proteinlerinin fosforilasyonu yoluyla regülasyon gerçekleşmektedir. Böylece nöronal işlevin kısa ve uzun süreli düzenlenmesi gerçekleşmiş olur (78). Depresyon oluşumunda nörotransmitter işlevleriyle ilgili patolojiler; protein kinazlar, cAMP, BDNF, G proteini ve nihayet gen ifadenmesi ve nöral plastisite ile ilgili patolojilere yol açarak depresyon oluşumuna neden olabilmektedir (79).

1.4. Tanı ve Klinik Görünüm

MDB'nin belirtilerinin çoğu, normalde hepimizin zaman zaman yaşayabileceği belirtilerdir. MDB'yi bir sendrom olarak farklılaştıran bu belirtilerin bir arada oluşu, yoğunluğu ve sürekliliğidir. Dünyada en fazla kabul görmüş sınıflandırma sistemi Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırma sistemi olan DSM-V'dir. (2013 yılında DSM-IV güncellenmiştir)

1.4.1. Major Depresif Bozukluk DSM-V Tanı Kriterleri

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

Not: Başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.

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

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse hergün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle 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, psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil.)

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

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

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarının 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 işlevsellikte düşmeye neden olur.

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

Not: Önemli bir kayıp (örn. yas, batkılık, doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yeti yitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de, önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir majör depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir.

D- Şiddetli 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 (5).

1.4.2. Major Depresif Bozukluğun Tipleri

1-) Karma Özellik Gösteren

- 2-) Melankoli Özellikleri Gösteren
- 3-) Değişiktür (Atipik) Özellikleri Gösteren
- 4-) Psikoz Özellikleri Gösteren
- 5-) Mevsimsel Örüntü Gösteren

1.4.3. Major Depresif Bozukluk Tanısında Biyobelirteçler

Taniya giden süreç, günümüzde sadece depresyon değil diğer psikiyatrik bozukluklarda da semptom kümeleri ve diğer klinik özelliklerin tanımlanmasına dayanmaktadır (80). Maalesef, bu en iyi kanıt olarak görülen yöntemde tanısal doğruluk önemli oranda değişkendir ve standardize değerlendirmelerle kıyas edildiğinde tutarsızlıklar görülmektedir (81-83). Birçok açıdan psikiyatride hassas, özgün ve güvenilir tanısal testlerin ortaya konması önem arz etmektedir. Böylesi belirteçlerin geliştirilmesi ve günlük psikiyatrik pratikte kullanılabilmesi sağlık hizmetlerinde yeni bir ufuk sağlayabilecektir (84).

Bugüne kadar MDB için çalışılan tanısal testlerin değeri hassasiyet ve özgünlük açısından sınırlıdır. Bu konuda ilk çalışma 1960'lı yılların ortasında Schildkraut'un duygudurum bozukluklarını sınıflandırmada katekolamin (özellikle noradrenalin) metabolitlerinin kullanılabileceğini var saymasıyla yapılmıştır. Buna göre depresyon, katekolaminlerin beyinde önemli adrenerjik reseptör bölgelerinde mutlak veya görece eksikliğine yine mani ise aminlerin sözkonusu anatomik alanlarda fazlalığına bağlanmıştır (85). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar 'katekolamin hipotezi'nde bahsedilen metabolitlerin depresyonlu hasta grubuyla kontrol grubunu ayıramadığını ortaya koymuş ve bu alandaki çalışmalar tanıdan ziyade metabolitlerin antidepresanlara (TSA) yanıt olarak değişimini incelemek olarak devam etmiştir (86, 87).

1960'lı yıllarda MDB tanısı ile ilgili diğer çalışmaların konusu ise, deprese hastalardaki artmış 24 saatlik kortizol itrahi göz önüne alınarak, HPA eksenini anormallikleri olmuştur (88). Plazma ve idrar serbest kortizolünün artması, deksametazon supresyonunun azalması 1970 ve 80'lerde depresyon hastalarında beklenen laboratuvar bulgusu olmuş ve potansiyel tanısal test olarak kabul görmüştür (89). Sonraki dönemde bu bulguların sınırlı hasta alt grubunda geçerli olduğu anlaşılmıştır. Carroll ve ark. (90, 91),

HPA eksenini anormalliklerinin ancak endojen ve melankolik depresyon alt tiplerini tanımlamada faydalı olduğunu göstermişlerdir. Günümüze kadar diğer biyobelirteçlerin (HPT eksenini ile ilgili olanlar, EEG çalışmaları, BDNF ve diğer nörotrofinler vb.) tanıda kullanılabilirliği ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır (92-94). Her ne kadar ilgili bulgular umut vaat etse de hiçbirinin klinik pratikte uygulanabilirliği ortaya konamamıştır (95-97).

İnsan genom sekansının bulunduğu duyurulması genetik ayırtılma ile MDB de dahil birçok hastalıkta tanısal test için beklenti oluşturmuştur (98). Fakat genetik tanısal test geliştirmenin beklenenden daha karmaşık olduğu sonucuna varılmıştır (99, 100). Örneğin ilgili gen lokuslarından araştırma yapıldığında kalıtsallık oranı maküler dejenerasyonda %50, SLE'de %15, tip 2 DM'de %6 saptanmıştır (101). SLE ve DM'ye benzer şekilde SERT (Serotonin taşıyıcısı) genindeki bir promotör türevi de depresif bozukluk riski ile ilişkilendirilmiş ama bu konudaki diğer çalışmalar sonucu bu türevin riski düşük oranda etkilediği gösterilmiştir (102, 103). MDB'deki çoğu çalışmanın neticesi olarak bazı SNP (Tek nükleotit polimorfizmi), haplotipler ve genetik varyantlarda istisnalar olsa da teşhiste genetik testlerin değeri düşüktür (104, 105).

50 yılı aşkın sürede MDB tanısı, tedavisi ve seyrinde kullanılmak üzere farklı mekanizmaları hedef alan 110'dan fazla biyobelirteç araştırılmıştır. Bu biyobelirteçlerden her biri ancak belli oranda ve/veya belli durumlarda değerlidir. Böyle durumlarda bir hastalık için laboratuvar testlerinden faydalanılması düşünülüyorsa gereken tekli biyobelirteçlerden elde edilen verileri bir havuzda toplamak ve buradan bir profil test tasarlamak olabilir.

Papakostas, Bilello ve ark. (106, 107) son yıllarda bu konuda yapmış oldukları araştırmalar ve hesaplamalar neticesinde 9 parametreden oluşan, literatürde MDB tanısında en yüksek performansa sahip, bir profil test ileri sürmüşlerdir (MDDScore=Major Depressive Disorder Score). MDB tanısındaki çeşitli mekanizmalara (HPA eksenini, Nörotrofizm, İnflamasyon, Metabolik vb) ait belirteçlerde öncelikle minimum sayıda belirteç olacak şekilde hesaplamalar yapmışlar, 9 adet belirteçten oluşan puanlamasıyla en yüksek hassasiyet ve özgünlüğü yakalamışlardır. Pratik olması amacıyla

sadece serumdan çalışılan belirteçler üzerinde durulmuş, nörogörüntüleme ve EEG çalışmaları hariç tutulmuştur. Biyobelirteç seçiminde diğer bir kaynağımız 2007 senesinde psikiyatri dernekleri dünya federasyonunun (WFSBP) depresif bozukluktaki belirteçler üzerinde görüş birliğine vardığı konsensüstür (108). Biyokimyasal, İmmünolojik, Nöroradyolojik ve Nörofizyolojik belirteçlerin tartışıldığı bu derlemeden uygun beş biyokimyasal parametre çalışmamıza dahil edilmiştir.

Tez araştırmamızda bu söz konusu 9 parametre ve ek olarak 5 parametre olmak üzere toplamda 14 parametre çalışılmış, hasta ve kontrol grupları arası anlamlılık düzeyi değerlendirilmiştir.

MDDScore'u oluşturan 9 parametre;

- 1-) BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)
- 2-) EGF (Epidermal growth factor)
- 3-) Kortizol
- 4-) Rezistin
- 5-) Prolaktin
- 6-) Apolipoprotein C3 (ApoC3)
- 7-) Soluble TNF α receptor type II (TNFR2)
- 8-) Myeloperoksidaz (MPO)
- 9-) Alfa 1 antitripsin (A1AT)

Diğer 5 parametre ise (108);

- 10-) Folik Asit
- 11-) Total Kolesterol
- 12-) IL-6 (Interleukin-6)
- 13-) FGF (Fibroblast Growth Factor)
- 14-) sIL2R (Soluble interleukin-2 receptor)

2. MDB ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

BDNF küçük dimerik bir proteindir ve sinirlerin büyümesinden sorumludur. Beyinde yaygın olarak mevcuttur ve baskın oranda nöronlardan sentezlenir. En çok bulunduğu bölge hipokampus ve gri cevherdir (109). BDNF, Trk B almaçlarına bağlanarak MAPK/ERK döngüsünü aktive etmekte ve bunun neticesinde artan CREB transkripsiyonu sinaptik plastisite ve nöron canlılığı için gereken Bcl-2 sentezini uyarmaktadır. Serum BDNF düzeyinin büyük bir bölümü trombositlerde depolanmıştır. Trombositler BDNF'yi

sentezleyemezler, dış kaynaklardan temin ederler ve belli bir uyarıyla kana bırakırlar (110). Bu yolla trombositler insan vücudunda tek BDNF taşıma sistemi olarak görülmektedir (111). BDNF geni 11. Kromozomun p13 bandında yerleşiktir. Seviyesini glutamaterjik ile kolinerjik sistemler denetler. Serotonin ve norepinefrin gibi transmitterler BDNF işlevini düzenleyebilir (66).

BDNF beynin gelişim döneminde immatür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Nöronların yaşamlarının devamını sağlamada rol oynar (112). Bir nöronun yaşamının devam ettirmesi için en önemli gereksinim, o nöronun uyarı alması ve sinaptik işlevlerine devam etmesidir. Uyarı almayan ve işlevleri durmuş nöronlarda apoptoz izlenmektedir. Aktif nöronlarda ise işlevlere paralel olarak BDNF yapımında ve salınımında artış izlenmektedir (113). Nöronal aktivite, BDNF gen transkripsiyonunu, BDNF mRNA'nın dendritlere taşınmasını ve sinaptik aralığa BDNF proteininin salınmasını uyarmaktadır. BDNF, hipokampal ve kortikal nöronların yanı sıra bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların hayatta kalmasında da etkili olmaktadır (114).

BDNF sadece nörotrofik bir faktör olarak görev yapmaz; kan lipit ve glukoz profili üzerinde etkilidir, glukoz kullanımını artırır, iştahı azaltır, insülinotropik etkileri vardır ve langerhans adacık hücrelerini korur ve ayrıca kas hücrelerinde lipit oksidasyonunu artırdığı gözlenmiştir. Bu yönleri ile BDNF sadece bir nörotrofin değil aynı zamanda bir metabotrofindir (115). BDNF seviyeleri; adet döngüsü, yaş, ağırlık, kolesterol ve benzeri gibi birçok duruma göre değişir ve belki depresyon şiddeti ile de değişkenlik gösterebilir (116). BDNF için belirlenmiş bir standart seviye olmasa da, bilinen; BDNF'nin ırk, yaş ve cinsiyete göre değiştiğidir (110, 117). Nörotrofik hipoteze göre antidepresanların etkinliği BDNF başta olmak üzere nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu artırmaları ve böylece stresin nörogenez ve nöroplastisite süreçleri üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmaları veya ortadan kaldırmaları ile ilişkili olabilir (77, 118).

Erişkin sinir sistemindeki nöral plastisitede önemli role sahip olan BDNF, hem depresyon hem de bipolar bozukluk etiyolojisinde etkili olduğu gibi, antidepresan etkinlik için de hedef gen olarak BDNF geni

gösterilmektedir. Depresyonda "BDNF sinyalinin" bozulduğu ve antidepresan ilaç kullanımı sonucu, hipokampus BDNF reseptör sayısı ve duyarlılığının artması sayesinde BDNF sinyalinin normale döndüğü ileri sürülmektedir (66). BDNF beyinde sinaptik plastisiteyi kolaylaştırır. Uzun süreli streslerde BDNF'nin hipokampusta miktarı azalır. Ayrıca 11p13 kromozomal bölgesine yerleşik olan BDNF genindeki polimorfizmler de depresyona eğilim oluşturmaktadır (119, 120).

Depresif bozuklukta çeşitli patolojiler sebebiyle BDNF geni baskılandığından ve bunun neticesi olarak elverişli miktarda BDNF yapılamadığından, nöron gelişimi ve sinapsların gerekli artışı önlenir, nöroplastik uyum bozulur. Bunların yerine, atrofiye daha hassas ve nörotrofik etki kesildiğinde muhtemelen hücre ölümüne giden nöronlar oluşur (66). Tedavi edilmemiş depresyon hastalarında kontrollere göre daha düşük serum ve plazma BDNF düzeyleri bulunmuştur. Tedaviden 1 ay sonraki klinik düzelme de BDNF'nin normalizasyonu ile paralellik gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır. Örneğin; sıçanlarda uzun süre antidepresan kullanımı ve EKT ile hipokampusta BDNF ve nörotrofik tirozin kinaz reseptör tip-2 "trkB"nin etkisinin arttığı gözlenmiştir (121). Depresyonda izlenen düşük serum ve plazma BDNF düzeyleri, antidepresan tedaviyle normale dönmektedir. Uzun süre uygulanan antidepresan ilaç tedavisinin, adenozin monofosfat sisteminde aktivasyona neden olduğu ve bunun da özgül genleri aktive ederek hipokampus ve gri cevherde BDNF seviyesini artırdığı bildirilmektedir (122). Araştırmalar stres ve depresyonun BDNF ekspresyonunu azalttığını, antidepresanların ise arttırdığını ileri sürmektedir. Ancak izlenen BDNF değişikliklerinin kandaki BDNF miktarındaki değişimlerle değil, BDNF'nin sinaptik salınım düzeyiyle ilişkili olduğu da öne sürülmüştür (122).

Stres depresif bozukluğun önemli bir sebebidir ve BDNF ifade düşüklüğü ile aşikar bir ilişkisi vardır. Stres sonucu hipokampusa nörotrofinlerin sunumunda azalma olduğu bildirilmiştir (123). Antidepresan tedavinin, BDNF salınımını ve işlevlerini artırarak bu harabiyeti geri dönüştürebildiği düşünülmektedir. Antidepresan tedavi sonrası BDNF

düzelelerinde anlamlı yükselme olmakta ve BDNF seviyelerindeki değişiklik depresyon skorlarındaki değişiklikle anlamlı korelasyon göstermektedir (77). Yeni çalışmalarda antidepresan ilaçlar ve EKT'nin nörogenezi arttırdığı ve hipokampal dentat girusta yeni nöronların işlevlerini düzenlediği bildirilmiştir. EKT'nin hipokampusta granül nöronların filizlenmesine neden olduğu bulunmuştur. EKT'nin bu etkilerini, yine BDNF ekspresyonunu artırarak yaptığı ileri sürülmüştür. Uzun dönem EKT uygulamasının hücre harabiyeti geliştirmedeği de gösterilmiştir. Antidepresanların etki edebilmesi için BDNF'nin zorunlu olduğu ileri sürülmektedir. Antidepresanların etkin olabilmesi için gereken süre gibi, BDNF mRNA düzeylerinin artması için de belirli bir süre gerekmektedir (124).

BDNF val66met polimorfizmi MDB ile ilişkilidir ve intihar davranışı, ruminasyon ile birlikte olumsuz davranışlar ve bu düşüncelerin kronikleşmesi için de risk etkeni olduğu öne sürülmüştür (125, 126). BDNF val66met polimorfizmindeki değişiklikler, bellek performansı ve ayrıca antidepresan tedaviye bireysel yanıtla ilişkili olabilir. BDNF ve SERT geninde farklı gen türevlerinin olmasının, intihar gibi davranışların ve depresyon ile ilişkili duygudurum bozukluklarının ortaya çıkması için risk etkeni olduğu bildirilmiştir (127).

alışmalar bize BDNF'nin serotonerjik iletiyi arttırabileceğini göstermektedir. Aslında, SSRI'lar BDNF ekspresyon artışında rol oynar ve BDNF de 5-HT sistemindeki nöronların farklılaşmasını ve hayatta kalmalarını sağlar. Ayrıca BDNF, hem serotonin kaynaklı iletiyi hem de depresyon ve anksiyete gibi duygudurum bozuklukları ile ilgili nöral devrelerin plastisitesinin gelişmesi ve düzenlenmesinde rol oynar (128). Beyin türevli nörotrofik faktör, serotonin (5HT) nöronlarının yaşam boyunca gelişmelerini, olgunlaşmalarını ve hayatta kalmalarını sağlayan bununla birlikte sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde rol oynayan bir büyüme faktörüdür. Dorsal rafe nükleusunda (DRN) BDNF serotonin yolağındaki genleri, 5-HT için gerekli olan enzimleri ve serotonin taşıyıcısı (5-HTT) kodlayan enzimleri aktive eder. Rafe nükleus hücrelerinden salınan 5-HT'ler, serotoninin post-sinaptik reseptörlerini ve 5-HT1A gibi otoreseptörlerini aktive ederler. 5-HT

otoreseptörlerin uyarımı, BDNF düzenleyici geninde blokaja ve bu nedenle BDNF sentezinde azalmaya yol açmaktadır (129). DRN hücrelerinin kontrolündeki BDNF'nin antidepresan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (130).

MDB'li hastalarda intihar girişiminde bulunanlarda bulunmayanlara göre BDNF'nin daha düşük seviyede olduğu bildirilmiştir (131, 132). Yapılan son araştırmalarda intihar girişiminde bulunan hastaların hipokampus ve prefrontal bölgelerinde BDNF'nin düşük olduğu gösterilmiştir (133, 134). Depresif bozuklukta BDNF mRNA sunumunda azalma olduğu ve BDNF'nin düşüklüğünün intihar girişimleri ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (132, 135).

Çalışmalarda BDNF'nin MDB'de mühim bir rol oynadığı ve tedavisiz depresif hastalarda BDNF düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (136, 137). EKT ve egzersizle güçlendirilmiş antidepresan tedaviye önemli miktarda yanıt veren depresyon hastalarında görece serum ve plazma BDNF seviyeleri daha yüksektir (138, 139). Çok sayıda klinik ve prelinik araştırmada antidepresan tedavi ile hipokampus ve serum BDNF düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (140, 141).

3. MDB ve Epidermal Büyüme Faktörü

Epidermal büyüme faktörü (EGF) birçok doku tipinin büyümesini uyaran bir büyüme faktörüdür, in vivo ve in vitro ortamda hedef dokulara bağlı olarak çok çeşitli biyolojik fonksiyonlara katkı sağlamaktadır. İn vivo olarak, EGF anjiogenez, karaciğer rejenerasyonu, epitel gelişimi ve gastrik asit sekresyonunu inhibe edebilmektedir. Büyüme faktörlerinin fonksiyon mekanizması kanser hücrelerinde bozulmakta ve sıklıkla proliferasyon açısından uyarılmaktadırlar. EGF hücre yaşam döngüsünde kilit rol oynayan en önemli ekstraselüler moleküllerden bir tanesidir. İlk kez 1959 yılında Cohen ve Levi-Montalcini tarafından yılan zehiri özündeki toksik olmayan sinir büyüme faktörü (NGF) araştırılırken bulunmuştur. EGF çeşitli vücut sıvıları ve dokularında önemli miktarda tükürük, safra, pankreas suyu, amniyotik sıvı, mide ve duodenum içeriği ve idrarda görülmektedir (142).

Çalışmalarda EGF'nin sinir dokusunun gelişimi esnasında nöronların göçünü, proliferasyonunu ve diferansiasyonunu uyardığı gösterilmiştir. Bu etkiyi özellikle ortabeyindeki dopaminerjik nöronlarda ve subventriküler bölgedeki öncü nöronlarda göstermektedir. Ayrıca EGF'nin sinaptik plastisiteyi ve uzun dönem hafızayı güçlendirici etkileri mevcuttur. Yenidoğan sıçanlarda EGF disfonksiyonu sonucu MDB'de görülen bilişsel bulguların benzeri görülmüştür (143). EGF'nin sinir sistemindeki bu fonksiyonları sonucu yokluğunda veya disfonksiyonunda, nörogenezis ve/veya nöroplastisitedeki bozulma ile MDB'ye yol açtığı düşünülmektedir. Araştırmalarda MDB'de EGF serum düzeyinin anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir (144).

4. MDB ve Kortizol

Bir glukokortikoid olan kortizol adrenal kortekste zona fasikülatada sentezlenir. Kortizol sentezlenmesinin ve salgılanmasının kontrolünde iki etken vardır. Bunlardan ilki diüurnal değişimdir. Bu değişimi hipotalamustan salgılanan CRH'un diüurnal ritmi sağlar. Kortizol salınımı sabaha karşı pik yapar, gece ise en düşük düzeydedir. İkinci düzenek, stres karşısında görülen kortizol artışıdır. Stres karşısında hipotalamustan CRH salgılanır. CRH salgılanması ön hipofizden ACTH salgılanmasını uyarır. ACTH, adrenal kortekste kortizol yapımını ve salgılanmasını artırır. Kortizol ise geri beslenme yoluyla hem ACTH, hem de CRH salınımını baskılar. Kortizolun stres karşısında hazırlıklı olmayı sağlayıcı etkisi vardır ve birçok sistem üzerine etki eder.

Depresyon hastalarında sabah bakılan kortizol düzeylerinin sağlıklılara göre %25 daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Kortizolun MDB etyopatogenezinde rol oynayabileceğiyle ilgili bir diğer bulgu da, glukokortikoid reseptörü seviyesindeki değişikliklerin depresyonla ilişkilendirilmiş olmasıdır. Örneğin 314 MDB hastası ve 354 kontrolle yapılan bir araştırmada glukokortikoid reseptör genlerinden NR3C1 geninin 5.

parçasındaki polimorfizmin depresyonun ortaya çıkmasında rol oynayabileceği bildirilmiştir (145).

Şiddetli stres etkenleri yatkın kişilerde daha kolay depresyonu başlatır. Hayvanlarda bazı stres faktörlerinin hipokampal CA3 piramidal nöronlarında dendritik atrofi ve ölüme sebep olduğu gösterilmiştir (146). Stresle HPA ekseninin uyarılması ve kortizolun artışı bu etkide önemli bir rol oynuyor gibi gözükmektedir. Depresyonlu hastaların neredeyse yarısı HPA eksen hiperaktivitesi gösterdikleri için depresyonlularda atak sırasında saptanan hipokampal atrofının de bu artmış kortizole bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Hipokampal atrofi depresyonda görülen bilişsel bozukluklardan sorumlu olabileceği gibi, hipokampus HPA ekseninin supresyonunda ana yapılardan biri olduğu için, HPA aksının yeterince baskılanamaması kortizol düzeyinin daha da yükselmesine sebep olacak ve böylece ileri seviyede bir negatif 'feedback' oluşacaktır (147).

Nöronal canlılık ve atrofi üzerine glukokortikoidlerin etkileri kompleks yollar içerir. Bu yollar; glukozun absorpsiyonu ve metabolizmasındaki bozukluklar, kalsiyum ve glutamat uyarımında artış, nörotrofik faktörlerin azalmasıdır. Akut ve tekrarlayan strese maruz kalınması ile hipokampusun alt zonlarında BDNF mRNA düzeylerinde düşme saptanmıştır. BDNF'nin azalması hipokampal nöronlarda stresin istenmeyen etkilerine katkıda bulunabilir. Kronik strese maruz kalma durumunda da HPA ekseninin uzun süreli aktivasyonu devam eder (146). Yapılan bir çalışmada antiglukokortikoid ilaçların antidepresan etki gösterebildiği ve bazı psikiyatrik hastalıklarda faydalı olabildiği söylenmiştir (148).

5. MDB ve Rezistin

Rezistin, immünite, obezite ve insülin direnci ile ilişkili olan bir adipositokindir. 12,5 kDa ağırlığında sisteinden zengin 114 aminoasitlik bir polipeptiddir. Rezistin mRNA'sı, 20 aminoasitli bir sinyal dizisi içerir. Sekrete edilen 94 aminoasitlik kısımda 11 sistein kalıntısı bulunmaktadır. Rezistin adipositlerden salınmakla birlikte ana kaynağının yağ dokusuna infiltre olan

makrofajlar olduğu düşünölmektedir (149). Akciğer, plasenta ve pankreasın β hücrelerinde de daha düşük seviyelerde eksprese edilmektedir. Ekspresyonunu inflamatuvar süreçler, glikokortikoidler ve lipopolisakkaritler artırırken; TNF- α , β adrenerjik uyarı ve PPAR- γ ise azaltmaktadır. Rezistin, monositleri uyararak inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Ayrıca, endotelial hücrelerin proliferasyonunu ve vasköler endotelial büyüme faktörü reseptörü 1 ve 2'nin ekspresyonunu artırır (150).

MSS üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada rezistinin hipotalamusta dopamin ve noradrenalinin salınımını inhibe ettiği gözlenmiştir. Sinaptik monoamin seviyesinin azalmasına yaptığı katkı MDB gelişimine zemin hazırlayabilir. Adipokin ailesine mensup inflamatuvar belirteçlerin MDB etyolojisindeki yeri ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışmada rezistin seviyesi MDB ile ilişkili bulunmazken diğer çalışmada atipik depresyonlu hastalarda kontrollere göre serum düzeyi artmış bulunmuştur. Bu tutarsız sonuçlar depresyondan bağımsız rezistin seviyelerini etkileyen koroner kalp hastalığı ve/veya metabolik sendromla ilgili olabilir (151).

6. MDB ve Prolaktin

Prolaktin birincil olarak reproduktif işlevlerde rol oynamakta ancak metabolizması psikiyatrik bozukluklarda değişebilmektedir. Örneğin hiperprolaktinematik hastalarda depresyon, azalmış libido, stres intoleransı, anksiyete ve artmış iritabilite şikayetleri gözlenmektedir. Bu semptomların ortadan kalkması serum prolaktin seviyelerinin cerrahi veya farmakolojik tedaviye cevap olarak düşmesi ile paralellik gösterir (152).

Kortizol gibi, PRL salınması da sağlıklı bireylerde serotonerjik ajanlar tarafından uyarılmaktadır. Bu yüzden major depresyonda santral serotonerjik aktivitedeki değişiklikleri ortaya koyabilmek amacıyla PRL'nin serotonin agonisti ajanlara verdiği cevabı değerlendiren dinamik testler yapılmıştır. Genel olarak, serotonerjik ajanlara prolaktin cevabının, kortizol cevabından daha güçlü olarak santral serotonerjik aktiviteyi yansıttığı düşünölmür. Major depresyonlu hastalarda çoğunlukla bu serotonerjik ajanlara PRL cevabının

azalmış olduğu bulunmuş ve bu durum depresyonda beyin serotonin reseptör duyarlılığının azalmış olmasına bağlanmıştır (31, 153). MDB'li hastalarda antidepresan kullanmaya başlamadan önceki dönemde ise bazal prolaktin ya da prolaktin sirkadiyen salınımında herhangi bir bozukluk gösterilmemiştir ancak Papakostas ve grubu 'MDDScore' profil testine metabolik belirteç olarak prolaktini dahil etmişlerdir (106).

7. MDB ve ApolipoproteinC3

Apolipoprotein C3 (ApoC3) karaciğer ve ince bağırsak tarafından sentezlenen 79 aminoasitlik bir glikoproteindir. Triglicerit (TG) ve Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) için bir ana protein bileşimidir. TG açısından zengin lipoproteinlerin metabolizmasında rol alır. Lipoprotein lipazın (LPL) bir inhibitörü ayrıca Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlarda TG sentezi ile ilişkilidir. Yüksek düzeylerinde aynı zamanda hepatic lipazın etkinliğini de inhibe eder (154).

ApoC3'ün hipertrigliseridemi ve aterosklerotik kalp hastalığı ile ilişkisi bildirilmiştir. Ayrıca pankreastaki beta adacık harabiyetini artırdığı için DM'deki ve apoC3 genindeki 2 tekli nükleotit polimorfizmi yoluyla nonalkolik karaciğer hastalığındaki rolünü gösteren çalışmalar mevcuttur (155, 156). Ayrıca ApoC3'ün proinflamatuvar etkisi vardır; monositlerin protein kinaz c aracılığıyla endotelial hücrelere adezyonunu artırmakta ve ikincisi endotelial hücrelerde VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) ekspresyonunu artırmaktadır (154). ApoC3'ün MDB'teki etkisinin inflamasyon yoluyla olduğu düşünülmektedir ve bu konuda literatürde çok az sayıda çalışma yapılmıştır. 'MDDScore' profil testinde de ApoC3 inflamatuvar kaynaklı bir biyobelirteç olarak yer almıştır (106, 107).

8. MDB ve Tümör Nekrozis Faktör Reseptör 2 (TNFR2)

TNF reseptörleri yangı ve bağışıklıktan sorumlu olan büyük bir protein ailesinin üyeleridir. Yapısal olarak benzer olan iki adet TNF reseptöründen

TNFR2, (eski adıyla p75 reseptörleri) hücre zarındadır ve 75 kDa molekül ağırlığındadır. TNF reseptörlerinin hücre dışı ve sitoplazmik bölge olmak üzere iki ana birimi bulunmaktadır. Bağlanmanın sağlandığı hücre dışındaki bölgeler, sistein amino asiti bakımından zengindirler. Sitoplazmik bölgede bulunan 'domain'ler ise sinyal iletiminde görev almaktadır. Tip II TNF reseptörü T lenfositlerin proliferasyonunu hızlandırmaktadır (157, 158).

İnflamatuvar yanıtın depresyon oluşumuna 3 yolla etkisinin olduğu düşünülmektedir; HPA aksın aktivasyonu, triptofanın tüketilerek serotonine dönüşümünün yeterince gerçekleşmemesi ve nöroplastisite kapasitesinin azalması. TNFR2'nin de MDB'taki etkisinin ApoC3 gibi inflamasyon yoluyla olduğu düşünülmektedir ve bu konuda az sayıda çalışma yapılmıştır. TNF alfa ile yapılan çalışma sayısı daha fazla olmakla birlikte sonuçlar tutarsız bulunmuştur. Ayrıca TNF alfa saklama ve analiz esnasında bozunmaya daha duyarlı bir proteindir. TNFR2'nin yarı ömrü daha uzundur (159). TNFR2 ile çalışılan 'MDDScore' profil testinde serum düzeyi anlamlı oranda artmış bulunurken 2016 yılında yapılan diğer araştırmada MDB'la TNFR2 düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır (106, 160).

9. MDB ve Miyeloperoksidaz (MPO)

MPO nötrofillerin azurofilik granüllerinde depolanan bir lizozomal protein ve peroksidaz tipi enzimdir. Esas olarak insan PMNL'de yaklaşık %5 oranında bulunmaktadır. Ayrıca monositlerde ve doku makrofajlarında MPO varlığı belirtilmiştir. Hücresel aktivasyon ve degranülasyon süresince fagositik vakuollere salındığı gibi ekstraselüler alana da bırakılmaktadır (161). MPO'nun nötrofil aktivasyonundan sonra fagozom içine ve hücre dışına salınması potansiyel doku zararına neden olmaktadır. (Hidrojen peroksiti güçlü oksidan hipokloröz aside dönüştürerek)

MPO'nun immun sistem ile ilgili etkileri periferik dokular yanında merkezi sinir sisteminde de gösterilmiştir. Nöronlarda oluşturduğu oksidasyon ve mitokondriyal disfonksiyon ile MDB'ye zemin hazırladığı düşünülmektedir (162). Sadece MDB değil genel olarak psikiyatrik bozukluklarda MPO'nun

rolü yeterince araştırılmamıştır. Literatürdeki 2 çalışmadan ilkinde MDB’de MPO düzeyi yüksek bulunurken ikinci çalışmada korelasyon saptanmamıştır (106, 160).

10. MDB ve Alfa 1 Antitripsin (A1AT)

Enfeksiyon, travma ve doku nekrozu gibi patolojilere organizmanın verdiği bir tür yanıt sonucu artan A1AT; dokuz metiyonin aminoasidi içeren 394 aminoasitlik tek bir protein zincirden ve üç oligosakkarid zincirden oluşan bir glikoproteindir (163). Alfa-1-antiproteinaz olarak da bilinir. İnsan plazmasındaki başlıca serin proteaz inhibitörü olup tripsin, elastaz ve diğer bazı proteazları inhibe eder. Hepatositler, makrofajlar, intestinal epitel hücreleri ile bronşial epitel hücreleri tarafından sentezlenir ve plazma yarılanma ömrü beş gündür. Bütün vücut sıvılarında ve dokuların çoğunda bulunur. Alfa-1-antitripsin eksikliğinde ya da fonksiyon bozukluğunda akciğerlerde antiproteaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak amfizem duyarlılığı artar (164).

Alfa-1-antitripsin eksikliğinde; akciğer ve karaciğer tutulumu dışında nekrotizan pannikülit ve multisistemik vaskülit riskinin arttığı gösterilmiştir. Alfa-1-antitripsin eksikliğinin (kanıt değeri düşük olsa da) pankreatit, fibromusküler displazi, anevrizma, çölyak hastalığı ve glomerulonefrit yanında akciğer, kolorektal ve mesane kanserleri ile ilişkisi belirlenmiştir (165).

A1AT, inflamatuvar bölgedeki nötrofillerden salınan öncelikle proteazları olmak üzere nötrofil elastaz, pankreatik tripsin ve kimotripsin, nötrofil katepsin G, trombin, plazmin, kallikrein ve kollajenazları inaktive eden pozitif bir akut faz reaktanıdır. MDB’de de sistemik immün reaksiyon sonucu akut faz proteinlerinden A1AT’nin serum düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (166). ‘MDDScore’ profil testinde ApoC3 gibi A1AT de inflamasyon ilişkili bir biyobelirteç olarak yer almıştır (106, 107).

11. MDB ve Folik Asit

Folik asit bir pterin halkasına p-amino benzoik asidin (PABA) eklenmesi ve daha fazla sayıda glutamik asidin konjuge edilmesi ile oluşur. İnsan PABA sentez edemez veya ilk glutamik asidi yapıya ekleyemez. Folik asit, antihemorajik bir vitamin olarak bilinir ve antianemik etkisi dolayısı ile vitamin B12 ile ilişkilidir. Sarı kristaller halinde bulunan folik asit suda az, alkolde ise tamamen çözünür. 1930'lu senelerde karaciğer, ıspanak ve mayada yüksek oranda bulunan folasin, büyüme faktörü olarak tanınmıştır (167). Tek karbonlu bileşiklerin metabolizmasında homosisteinin remetilasyonunu sağlayan bir kofaktördür. Fizyolojik nörogenezis ve apoptozis için gereklidir. Folat eksikliği ve homosisteinin artışı ile Parkinson hastalığı, inme, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif ve ayrıca psikiyatrik bozukluklar arasındaki bağlantı birçok araştırmanın konusu olmuştur (168). Diyetle düşük oranda folik asit yer alması, şiddetli depresyon ve intihar davranışı için bir risk faktörü olarak ileri sürülmüştür. Eksiklik olan sıçanların beyinde serotonin düzeyi ve BOS'ta 5-HİAA düzeyi düşük saptanmıştır. Yine bazı MDB hastalarının semptomları folik asit tedavisiyle gerilemiştir. Folik asit uygulaması ile serotonin seviyesini düzenleyen S-adenozil methiyonin (SAM) artışı olmaktadır. Başka bir çalışmada şiddetli depresyon hastalarında BOS'ta tetrahidrobiyopterin düzeyi, BOS 5-HİAA ve homovalinik asit ve eritrosit folat düzeyi bağlantılı olarak bulunmuştur. Coppen ve ark. (169), MDB hastasının serum ve eritrositinde folik asit düşükse bu kişinin antidepresan yanıtının da olması gerekenden az olacağını öne sürmüşlerdir. Özellikle melankolik tip depresyonlu hastalarda antidepresanlara cevap yoksa folik asit düzeyi incelenmelidir.

MDB semptomlarının devamlılığı ve depresif atağın süresi ile folik asit düzeyleri arasında ters korelasyon saptanmıştır. MDB tanısı anında folik asit seviyesi normal olan vakalar antidepresanlara (özellikle SSRI olanlara) daha güçlü ve hızlı yanıt vermektedir. Diğer çalışmada ise serum folik asiti düşük olan ama B12 vitamini ve homosisteini patolojik düzeyde olmayan MDB hastaları, folik asit düzeyi düşük olmayan hasta grubuyla 28 haftalık

fluoksetin tedavisine alınmış, tedavi sonrası nüks oranları folat düzeyi düşük olanlarda %42.9, düşük olmayanlarda %3.2 olarak gerçekleşmiştir (170). Düşük folik asit seviyesi ile MDB bağlantısı görüldüğü gibi 1960'lı yıllardan beri bilinmekte ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır. Folik asit seviyesinin sadece tanıda değil prognoz, ilaç seçimi ve tedaviye yanıt ile ilgili de değerli bilgiler verebileceği unutulmamalıdır.

12. MDB ve Total Kolesterol

Depresyonda biyobelirteç olarak lipitler konusunda yapılmış birçok araştırma mevcuttur. Hipokolesterolemi duygulanım bozuklukları, depresyon ve intihar davranışı ile ilişkilendirilmiştir. Beyin kimyasındaki lipitleri uyaran değişiklikler nöronal proteinlerin fonksiyonunu, nörotransmitterlerin işlevlerini ve beyin hücreli lipit bileşimini etkiler. Özellikle reseptörleri, iyon kanallarını, protein kinaz kaskadlarını teşkil eden nöronal proteinler sağlıklı bir lipit ortama ihtiyaç duyar. Kolesterol seviyesinin düşmesinin 2 yolla depresyona yol açacağı varsayılmaktadır; sinaptik plastisite kapasitenin azalması ve nöron membranındaki lipit viskozitenin azalması (108). Viskozitenin azalması hem presinaptik (serotonin taşıyıcı disfonksiyonu) hem de postsinaptik membranı (serotonin reseptör sunumunun azalması) etkiler. Nöronal uyumun bozulması da sonunda duyguduruma ve davranışa yansımaktadır. Depresyonda beklenen lipit profili serum kolesterolünün azalması ve trigliseritlerin artışıdır. Kolesterolü düşük olan depresyon hastalarının Hamilton ölçeği skoru da anlamlı yüksek bulunmuştur (171). Ayrıca kolesterol düzeylerine göre MDB'li hastalarda intihar risk skorlaması yapılmış; 150-180 mg/dl kolesterolü olanlar orta derece riske sahip, <150 mg/dl altı düzeye sahip olanlar intihar açısından en riskli olarak ileri sürülmüştür.

MDB'li hastalarda lipit bağımlı sinyal mekanizmasını test etmek amaçlı yapılan çalışmada hasta ve kontrollerin önkoluna metilnikotinat enjekte edilmiştir. Burada serotonin gibi çeşitli nörotransmitterlerin kullandığı fosfolipaz A2 yolağı hedeflenmiş ve MDB'li hastalarda niasin türevi olan

nikotinatın indüklediği eritem ortalama 15 dakika sonra kaybolmuş ve gecikmiş sinyal cevabı gösterilmiştir (172).

13. MDB ve İnterlökin-6 (IL-6)

Multifonksiyonel bir sitokin olan IL-6'nın olgun formunun 22-30 kDa arasında değişen moleküler ağırlığı vardır ve 184 aminoasitten oluşur. IL-6 geni 7. kromozom üzerindedir. Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. IL-6 aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir (173). IL-6, immun yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar.

IL-6'nın çeşitli doku ve hücrelerdeki sinyalleri üç değişik kategoride değerlendirilebilir:

1. Farklılaşmanın indüklenmesi veya B hücrelerinden İmmünglobulin yapılımasının hızlandırılması veya hepatositlerden akut faz proteinlerinin salgılanması
2. Myelom/plazmositom veya T hücrelerinin büyümesinin hızlandırılması
3. Kanser hücrelerinin büyümesinin engellenmesi

Akut faz cevabını oluşturan önemli 3 sitokinden biridir, hepatik protein sentezinin dolayısıyla da CRP'nin başlıca indükleyicisidir (174). IL-6 fibrinojen, alfa1 asit glikoprotein, A1AT, haptoglobin, alfa1 kimotripsin, C3, serum amiloid A ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller. Akut faz proteinlerine ait genlerin düzenlenmesinde sitokinler, kortikosteroidlere gereksinim duyarlar.

IL-6 MDB'de en çok araştırılan sitokinlerden biridir. 10'dan fazla çalışmada MDB'de yükselen düzeyi hem serumda hem in vitro ortamda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda IL-6 genellikle diğer akut faz proteinleri ile birlikte artış göstermiştir. IL-6 düzeyi MDB hastalarında azalır ya da korele değildir diyen araştırma sayısı çok azdır. Değerlendirme yapılırken mutlaka yaş, sigara, cinsiyet, ilaç kullanımı, son zamandaki enfeksiyon varlığı gibi

değişkenler akılda tutulmalıdır. MDB'li hastalarda Prostaglandin E2 (PGE2) seviyesi serumda, BOS'ta, tükrükte, lenfositlerde artmakta ve PGE2, IL-6'nın salınımını uyarmaktadır. Yine MDB'de IL-6'nın fonksiyonunun değerlendirildiği bir çalışmada düzeyinin artmasının yanında vücutta antikor üretimini arttırdığı da ortaya konmuştur (108). İntravenöz veya intraperitoneal IL-6 uygulanan sıçanlarda HPA aks aktive olmuş, MSS'deki triptofan miktarı ve serotonin metabolizması artmış, noradrenalin metabolizması etkilenmemiştir (175).

14. MDB ve Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

BDNF belki en çok çalışılan biyobelirteç olsa da MDB etyolojisinde yer alan tek nörotrofin değildir. Birçok çalışma bu konuda fibroblast büyüme faktörlerinin önemini göstermiştir (176, 177). FGF'ler moleküler ağırlıkları 17-34 kDa arasında değişen büyüme faktörleridir. FGF'lerin hem gelişim esnasında, hem de yetişkin beyinde, nöronların ve gliaların çoğalmasında, farklılaşmasında ve sağ kalımında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Sinir sisteminde nörogenezisde ve yeni sinaps oluşumunda yer aldığı gösterilmiştir. FGF'lerin öğrenme ve bellek oluşumunda da önemli olabileceğini düşündüren bulgular mevcuttur. Örneğin bir spasyal öğrenme modeli olan Morris'in su labirentinde, hipokampus ve beyincikte FGF2 ekspresyonlarının öğrenmeye paralel bir biçimde arttığı gösterilmiştir. Deneysel olarak oluşturulan beyin hasarından veya lezyonundan sonra bölgeye kronik olarak enjekte edilen FGF2'nin öğrenme ve bellek üzerine olumlu etki gösterdiği, dolayısıyla travmatik beyin hasarı sonucu ortaya çıkan bilişsel bozuklukları azaltabileceği bildirilmiştir (176).

Günümüze kadar 22 FGF ligandı tanımlanmıştır. Bunların içinden en çok FGF1 ve FGF2 çalışılmıştır. FGF1 daha çok nöronal hücrelerde ifade edilirken, FGF2 hem nöronal hem de glial hücrelerde ifade edilmektedir. FGF ligandının reseptöre bağlanmasını takiben reseptör tirozin kinazlar otofosforilasyonla aktif hale gelerek, adaptör proteinler aracılığıyla, hücre içi birçok sinyal mekanizmasını harekete geçirir. Bunlar arasında fosfolipaz C,

ras mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) ve Akt yolunun aktivasyonu sayılabilir.

FGF'lerin nörodejeneratif ve iskemik hastalıklarda, koruyucu rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (176, 177). Parkinson hastalığı benzetiminde kullanılan bir nörotoksin olan 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin uygulamasından sonra striatuma verilen FGF2'nin endojen dopamin hücrelerinin sağ kalımını arttırdığı, benzer şekilde aşırı FGF2 eksprese eden farelerde, Parkinson hastalığını modellemede kullanılan başka bir nörotoksin olan 6-hidroksidopamin uygulamasından sonra dopaminerjik nöronların sağ kalımının kontrollerinkinden daha fazla olduğu, FGF2'si silinmiş farelerdeyse nörotoksinin dopaminerjik nöron sağkalımı üzerindeki olumsuz etkisinin arttığı bildirilmiştir (177). Diğer bir araştırmada majör depresyon hastalarının beyinlerinin prefrontal korteks bölgesinde FGF ligandları FGF1 ve FGF2 ile FGF reseptörleri (FGFR) FGFR2 ve FGFR3'ün ekspresyonunun azaldığı, FGF9 düzeyinin ise arttığı ortaya konmuştur. Stres uygulamasıyla veya glukokortikoid enjeksiyonuyla FGF2 ekspresyonunun değiştiği bilinmektedir. Kronik antidepresan uygulaması sonrası beyinde hipokampus ve kortikal bölgelerde FGF2 düzeyinde artış bildirilmiştir. Bir genetik çalışmada FGF aktivitesinin depresyonlu hastalarda bipolar bozukluğu olan hastalardan anlamlı oranda düşük saptanması ayırıcı tanıda da kullanılabileceğini akla getirmiştir.

FGF1 ve FGF2'nin depresyonun tanısı, ayırıcı tanısı ve antidepresan uygulaması ile ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır ve ayrıca çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir. Örneğin Kahl ve ark. (178) sınırda kişilik bozukluğu ektanısı olan depresyon hastalarının serum FGF2 düzeyinde artış bildirmiştir.

15. MDB ve Çözünür İnterlökin 2 Reseptörü (sIL2R)

IL-2 biyolojik etkisini spesifik membran reseptörlerine bağlanarak gösterir. Dinlenme halindeki T hücrelerinde IL2R bulunmaz ancak antijen ya da mitojenlerin aktivasyonundan sonra T hücrelerinde ortaya çıkar. İmmun yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynar. IL-2'nin T lenfosit yüzeyindeki

reseptöre bağlanması istirahat halindeki hücrenin aktivasyonu ve sonuçta yardımcı, supresör ve sitotoksik hücrelerin gelişeceği T hücre proliferasyonu ile sonuçlanan birçok hücre içi olayı başlatır (179). IL2R, 3 tane polipeptit zincirinin (α , β , γ) nonkovalent olarak bağlanması ile oluşur. Büyük granüler lenfositler ve monositler aktif olduklarında hücre yüzeyinde IL2R molekülleri eksprese edilir ve çözünür IL2R salınır. IL2R'nün sağlıklı bireylerin serumunda düşük seviyede, neoplastik ve otoimmün hastalıkları da içine alan birçok bozuklukta belirgin düzeyde yüksek bulunduğu gösterilmiştir (180).

MDB'deki IL-2 seviyesi ile ilgili bulgular çoğunlukla sIL2R belirtecinin serumda ölçümünden elde edilmiştir. Birden fazla araştırmada MDB hastalarında serum sIL2R düzeyi artmış, bir çalışmada da BOS'ta sIL2R düzeyi azalmış olarak bulunmuştur. sIL2R'nin kandaki triptofan düzeyini azaltarak MDB etyopatogenezinde yer aldığı öne sürülmüştür. IL2 ve IFN γ 'nın artışı bilindiği gibi tip 1 immün yanıtı göstermektedir. MDB'li hastalarda tip 1 immün yanıtın tip 2'ye nazaran baskın oluşunun intihar riskini arttırdığı düşünülmektedir (181).

MDB değişik semptom-bulgularla karşımıza çıkabilmektedir ve tanısız doğruluğun çok değişken olduğu saptanmıştır. Tanı koymada psikiyatrik görüşme ve çeşitli standartlaştırılmış sorgulamalardan (Beck Depresyon Envanteri, Hamilton Depresyon Skalası vb.) faydalanılmaktadır. Olguların doğru tanı ve etkin tedavi alma oranı %50 olarak bildirilmiştir (108). Tanı konusundaki değişkenliğin yanında tedavi aşamasında da antidepresan ilaçların etkisinin görülebilmesi için en az 14 günlük süreye ihtiyaç vardır ve bu süre hastalığa ait intihar gibi çeşitli risklerin devam ettiği bir dönemdir. Bu süre sonunda yeterli etki görülemeyebilir ve ek veya başka ilaçlara veya tedaviye yönelmek gerekebilir ki bu da hasta açısından geçen sıkıntılı ve riskli bir süreç demektir. Etkin tedavi edilemeyen MDB'un uzun vadede olası sonuçları; Epizotların uzaması ve nüksün artması, hippokampal volümün kaybı, kognitif bozukluk ve en önemlisi intihardır. Kronik bir bozukluk olmasının yanısıra diğer kronik hastalıklarla komorbid olduğunda (DM, Kardiyovasküler hastalıklar vb) ölüm oranı belirgin yükselmektedir (1).

Bu kadar yaygınlığı olan ve tanısında, değişik alt tiplerin belirlenmesinde, tedaviye yanıt ve takip aşamalarında sıkıntı yaşanan MDB için oluşumunda rol oynayan mekanizmalardan yola çıkarak çeşitli alanlarda biyobelirteç belirleme araştırılması gündeme gelmiş ve gittikçe önem kazanmıştır. Radyoloji, nükleer tıp ve genetik alanlarından ya da doku veya BOS örneklerinden araştırılan tetkikler üzerinde çalışmalar vardır, fakat bunların pahalı, zahmetli ve yan etkisi olabilecek tetkikler olması kan veya idrar gibi kolay elde edilebilen ve görece ucuz testlerin yapılmasının daha uygun olacağı görüşünü akla getirmektedir.

50 yıldan fazla süreyi kapsayan dönemde yapılan çok sayıda araştırmalara rağmen MDB tanısını koymada, tedavi seçimini belirlemede, prognozu tayinde, nüksü göstermede Diyabetteki HbA1C, Romatoid Artritteki Romatoid faktör ya da gebelikteki β -hCG gibi klinikte kullanılacak yüksek duyarlılık ve özgüllük değerine sahip bir test geliştirilmesi mümkün olmamıştır. Çalışılan tüm tekli parametrelerin başarısı ya yetersiz düzeyde kalmış ya da sadece özel durumlarda kullanılabilmiştir. Günlük klinik pratikte MDB ile ilgili biyokimyasal testlere çoğunlukla ayırıcı tanı amaçlı başvurulmaktadır.

Yeni biyobelirteç(ler) araştırılması ve/veya bunların ölçek (skorlama) haline getirilmesi risk altındakilerin saptanması, tanı konulması, tedavi seçimi, tedaviye yanıtın takibi, yeni ilaç moleküllerinin bulunmasını sağlayacak, bu da hasta sağlığı, hekim yoğunluğunun ve ülke işgücü kaybının azalması açısından olumlu katkı sağlayacaktır.

Rutin kullanıma girecek kadar başarılı olamasa da MDB tanısı için elimizde çok sayıda belirteç seçeneği mevcuttur. Çok sayıda tekli biyobelirteçlerden elde edilen verileri bir havuzda toplamanın ve buradan bir profil test tasarlamanın bu konudaki mevcut ihtiyacı karşılayabileceği düşünülmektedir çünkü çoklu belirteç kullanıldığında (tek belirtece göre) popülasyonda ve alt gruplarda varyasyon etkisi daha azdır (107).

Son yıllarda MDB tanısı ile ilgili profil testler ileri sürülmüş ve araştırmalar yapılmıştır. Bunlardan Papakostas, Bilello ve ark.'nın (106, 107) yaptıkları araştırma literatürdeki en iddialı test olarak görünmektedir. Yapmış

oldukları 2 çalışmada yüzden fazla parametre içinde serumda çalışılabilen 9 parametrelilik bir profil test ('MDDScore') önerilmiş, duyarlılığının %91 ve özgüllüğünün %81 olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca 2011 yılında uyarlanan bu test paneli literatürde MDB tanısında hem duyarlılık hem özgüllük açısından %80'i aşan ilk serum bazlı testtir. Kıyas etmek gerekirse geleneksel bir test olan deksametazon supresyon testinin CRH ile kombine edilmiş hali MDB tanısında %61 duyarlılık, %71 özgüllük olacak şekilde başarı göstermektedir (182).

Bu çalışmada ilk tanı alan veya tekrarlayan depresyon atağı ile gelen, en az 6 haftadır antidepresan ilaç kullanmayan hastalardan sözkonusu 'MDDScore'da belirtilen biyobelirteçlerin ve WFSBP tarafından önerilen fizyopatolojik mekanizmalar göz önünde bulundurularak ek olarak çeşitli parametrelerin çalışılması ve hassasiyet-doğruluğu daha iyi bir tanısal profil test oluşturulması amaçlandı.

Çalışmamızda seçtiğimiz 14 biyobelirteç; Biello ve ark.'nın seçtikleri ve profil test (MDDScore) olarak önerdikleri 9 parametreye ilaveten WFSBP Task Force (108) tarafından önerilen testler arasından seçilmiştir. Seçim kriterlerimiz kolay numune alınması açısından plazma veya serumda çalışılabilir olması ve rutinde kolay erişilebilir ve uygulanabilir metodlar olması (otoanalizör ve ELISA) idi. Böylece günlük uygulamaya girme ihtimali daha gerçekçi olacaktır.

Bu tezin amacı özetle son yıllarda MDB tanısı ve oluşum mekanizmalarıyla ilişkili belirteçlerle bazı araştırmacı ve araştırma grupları tarafından önerilen profil testlerin Türk hasta grubunda değerlendirilmesi, 14 tane biyokimyasal belirteç içinden serumdan ölçülen ve klinikte pratik bir şekilde kullanılabilecek en uygun profil test veya testleri önermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Gereç

1.1. Olgular

Çalışmaya, Mart 2016-Kasım 2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuranlardan yapılan psikiyatrik görüşme ve MADRS (Montgomery-Asperg depresyon ölçeği) ölçeği değerlendirilmesi ile MDB tanısı konulmuş 55 hasta (41 kadın, 14 erkek; ortalama yaş $40,2 \pm 10,9$) ile dışlama kriterlerine sahip olmayan Ekim 2016-Kasım 2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniğine sağlık kontrolü amacıyla başvuran 25 kontrol olgusu (15 kadın, 10 erkek; ortalama yaş $39,4 \pm 9,19$) alındı. Bu hasta ve kontrol grubunda ilgili 14 parametrenin ölçümü yapıldı.

MDB tanılı hastalar 18-60 yaş arası ilk kez veya tekrarlayıcı olarak tanı alanlardan seçildi. MADRS skoru 20 ve üzeri olanlar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca hasta ve kontrollere ait dışlama kriterleriyle ilgili değerlendirme yapmak amaçlı Vücut Kitle İndeksi, Açlık Kan Şekeri, Trigliserit, serbest T4, TSH değerleri kaydedildi.

3 haftadan kısa süre içinde psikiyatrik ilaç kullanma, 1 haftadan kısa süre içerisinde anti-inflamatuvar ilaç kullanma, psikotik bozukluk tanısı olması, alkol ve/veya madde bağımlılığı tanısı olması, Diabetes Mellitus-Tiroid işlev bozukluğu-Kanser-Otoimmün veya romatolojik hastalık tanısı olması, VKİ'nin 35 kg/m^2 ve üzerinde olması, Antipsikotik-antiviral-antibiyotik-immun düzenleyici ilaç kullanıyor olmak dışlama kriterleri olarak kabul edildi.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından da onaylanan (16 Şubat 2016 tarih ve 2016-3/17 karar no'su ile) çalışma hakkında tüm katılımcılara gerekli bilgi verilerek ilgili "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" doldurtulup imzalatılarak onayları alınmıştır.

1.2. Örnek Toplanması

Kan örnekleri tüm olgulardan poliklinik görüşmesi sonrası, sabah 08:00-10:00 arası ve 10-12 saatlik açlığı takiben alındı. Kan örnekleri üç kuru tüpe (Becton Dickinson, ABD) ön kol antekübital bölge venlerinden alındı. Kuru tüplere alınan kan örnekleri 3000xrpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra bir kısmı rutin biyokimyasal analizler için kullanılırken, bir kısmı da ependorfa ayrılarak 9 parametrenin ELISA kitleriyle ölçümü için -80°C'de depolandı.

1.3. Cihazlar

- 1- Architect" c16000, Architect" i2000, "Abbott Diagnostics" (A.B.D)
- 2- İnkübatör ve 'shaker', "Amersham" (İngiltere)
- 3- Santrifüj, "Hettich EBA 20" (Almanya)
- 4- Karıştırıcı (vorteks), "Heidolph" (Almanya)
- 5- Otomatik pipet (2-20 µL), "Eppendorf" (Almanya)
- 6- Otomatik pipet (20-200 µL), "Eppendorf" (Almanya)
- 7- Otomatik pipet (1000-5000 µL), "Eppendorf" (Almanya)
- 8- Otomatik pipet (100-1000 µL), "Eppendorf" (Almanya)
- 9- Derin dondurucu (-20 °C), "Uğur" (Türkiye)
- 10- Derin dondurucu (-80 °C), "Sanyo" (Japonya)
- 11- Elisa Okuyucu, "Biotek µQuant" (A.B.D)

1.4. Ticari Kitler

- 1- BIO QUANTIA A-1 ANTITRYPSIN kiti (Abbott, ABD)
- 2- PROLACTIN REAGENT kiti (Abbott, ABD)
- 3- FOLATE REAGENT kiti (Abbott, ABD)
- 4- CORTISOL kiti (Abbott, ABD)
- 5- CHOLESTEROL kiti (Abbott, ABD)

- 6- Human BDNF ELISA kiti (FineTest, Çin)
- 7- Human ApoC3 ELISA kiti (FineTest, Çin)
- 8- Human TNFR2 ELISA kiti (FineTest, Çin)
- 9- Human EGF ELISA kiti (FineTest, Çin)
- 10- Human MPO ELISA kiti (FineTest, Çin)
- 11- Human RETN ELISA kiti (FineTest, Çin)
- 12- Human FGF ELISA kiti (FineTest, Çin)
- 13- Human IL2RB ELISA kiti (FineTest, Çin)
- 14- Human IL-6 ELISA kiti (FineTest, Çin)

2. Yöntemler

2.1. ELISA Ölçümleri

BDNF, ApoC3, TNFR2, EGF, MPO, RETN, FGF, IL2RB, IL-6 parametrelerinin ölçümleri ELISA metodu ile yapılmıştır. Kısaca detaylandırmak gerekirse kullanılan yöntemin prensibi kantitatif 'sandwich' enzim bağlı immünoassay tekniğidir. Mikroplaklar üzerine monoklonal antikorlar bağlanmıştır. Standart ve numuneler kuyucuklara pipetlenir. Kuyucuklara enzim bağlı monoklonal antikorlar eklenir. Belli bir kuluçka süresince bekletilip antijen-antikor kompleksleri oluşması sağlanır. Yıkama ile bağlanmamış antijen-antikor kompleksleri uzaklaştırılır. TMB substrat solüsyonu eklenir ve mavi renklenme meydana gelir. Stop solüsyonu ile renk hemen maviden sarıya döner ve fotometrik ölçüm yapılır.

ELISA analizi sonucu standart eğri grafiği oluşturmada ve olgu sonuçlarının hesaplanmasında Curve Expert 1.4 programı kullanıldı.

2.2. Total Kolesterol Ölçümü

Serum total kolesterol düzeyi, Architect C16000 analizöründe Abbott marka "CHOLESTEROL" kiti kullanılarak enzimatik hidroliz yöntemi ile spektrofotometrik olarak ölçüldü.

2.3. Alfa 1 Antitripsin Ölçümü

Serum Alfa-1 Antitripsin düzeyi, Architect C16000 analizöründe Abbott marka “BIO QUANTIA A-1 ANTITRYPSIN” kiti kullanılarak immünoturbidimetrik yöntemle ölçüldü.

2.4. Kortizol Ölçümü

Serum kortizol düzeyi, Architect i2000 analizöründe Abbott marka “CORTISOL” kiti kullanılarak CMIA (Kemilüminesans mikropartikül immünoassay) metodu ile ölçüldü.

2.5. Prolaktin Ölçümü

Serum prolaktin düzeyi, Architect i2000 analizöründe Abbott marka “PROLACTIN REAGENT” kiti kullanılarak CMIA (Kemilüminesans mikropartikül immünoassay) metodu ile ölçüldü.

2.6. Folik Asit Ölçümü

Serum folik asit düzeyi, Architect i2000 analizöründe Abbott marka “FOLATE REAGENT” kiti kullanılarak CMIA (Kemilüminesans mikropartikül immünoassay) metodu ile ölçüldü.

3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için “SPSS for Windows 23” paket programı kullanıldı. Kantitatif değerler; normal dağılım gösteren parametreler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler için medyan (minimum-maksimum) olarak verilirken, kalitatif değerler ise % olarak verildi. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi, normal dağılmayan veri için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher’in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır.

Hasta ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülen belirteçler ve belirlenen profil testler için ROC (Alıcı İşletim Karakteristiği) eğrileri çizildi. RETN, TNFR2, sIL2R, IL6, Folat değişkenlerinin eğri altında kalan alan, eşik değerler, sensitivite ve spesifite değerleri

belirlendi. Ayrıca ikili lojistik regresyon analizleriyle değişkenlerin birlikte modelde yer aldığı kombinasyonlar göz önünde bulundurularak profil testlerde eğri altında kalan alan, eşik değerler, sensitivite ve spesifite değerleri belirlendi.

ROC eğrilerinin çizimi için MedCalc-Version 17.2 programı kullanıldı. Cinsiyetlere göre VKİ-Yaş arasındaki korelasyonda olduğu gibi değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları ile incelendi. Yapılan tüm testlerde $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

1. Klinik ve Demografik Özellikler

Araştırma yaşları 18 ile 60 arasında değişmekte olan 56'sı (%70) kadın 24'ü (%30) erkek olmak üzere toplam 80 olgu üzerinde yapılmıştır (Tablo 1). Olgular MDB grubu (n=55) ve Kontrol grubu (n=25) olarak 2 grup altında incelenmiştir.

Tablo-1: Grupların cinsiyet yönünden karşılaştırılması

			Cinsiyet		Toplam	P Değeri
			Kadın	Erkek		
Grup	MDB	Sayı	41	14	55	*p=0,188
		%Grup	%74.5	%25.5	%100	
	Kontrol	Sayı	15	10	25	
		%Grup	%60	%40	%100	
Toplam	Sayı	56	24	80		
	%Grup	%70	%30	%100		

*MDB-Kontrol gruplarının cinsiyet açısından istatistiksel kıyas değeri, MDB: Major Depresif Bozukluk

Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları Ki-Kare testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,188).

Major Depresyondaki hasta yaşı 18 ile 60 arasında, kontrol grubunun 23 ile 54 arasında değişiyordu. MDB grubunun yaş ortalaması $40,2 \pm 10,9$, kontrol grubunun $39,4 \pm 9,19$ olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo-2: Grupların yaşları

		Ortalama±SS	Min-Maks	P Değeri
Yaş (Yıl)	MDB	40,2 ± 10,9	18-60	*p=0,312
	Kontrol	39,4 ± 9,19	23-54	

*MDB-Kontrol gruplarının yaş açısından istatistiksel kıyas değeri, MDB: Major Depresif Bozukluk

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında T testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p= 0,312).

Major Depresyondaki hastaların VKİ 20 ile 32 arasında, kontrol grubunda VKİ 22 ile 30 arasında değişiyordu. MDB grubunun VKİ ortalaması 26,2 ± 2,9, kontrol grubunun 26,4 ± 2,3 olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo-3: Grupların Vücut Kitle İndeksi (VKİ) düzeyi

		Ortalama±SS	Min-Maks	P Değeri
VKİ (kg/m ²)	MDB	26,2 ± 2,9	20-32	*p=0,244
	Kontrol	26,4 ± 2,3	22-30	
	MDB Kadın	26,6 ± 2,9	21-32	**p= 0,292
	Kontrol Kadın	26,5 ± 2,5	22-30	
	MDB Erkek	25 ± 2,3	20-28	***p=0,098
	Kontrol Erkek	26,1 ± 2,1	23-30	

*MDB-Kontrol gruplarının VKİ açısından istatistiksel kıyas değeri,

**MDB Kadın-Kontrol Kadın gruplarının VKİ açısından istatistiksel kıyas değeri

***MDB Erkek-Kontrol Erkek gruplarının VKİ açısından istatistiksel kıyas değeri,

MDB: Major Depresif Bozukluk

Gruplara göre olguların VKİ ortalamaları arasında T testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p= 0,244). Gruplar ayrıca kendi içlerinde cinsiyete göre ayrıldı ve 4 grup oluşturulup kadınlar ve erkekler kendi içinde karşılaştırılmıştır.

Grupların VKİ düzeyinin cinsiyete göre T testi ile değerlendirilmesi sonucunda hem kadınlar hem erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bir

farklılık bulunmamıştır (Kadın gruplar için $p= 0,292$, Erkek gruplar için $p= 0,098$).

Major Depresyondaki hastalara uygulanan MADRS ölçeği puanları 20 ile 32 arasında değişiyordu. Bu açıdan araştırmaya dahil edilen hastalarda hafif-orta düzeyde MDB olduğu görülmektedir. MDB erkek grubunun MADRS puanı ortalaması $23,1 \pm 2,7$, MDB kadın grubunun $25,3 \pm 2,9$ olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo-4: MDB hastalarında cinsiyete göre MADRS skoru

		Ortalama \pm SS	Min-Maks	P Değeri
MADRS	MDB Kadın	25,3 \pm 2,9	20-32	* $p=0,117$
	MDB Erkek	23,1 \pm 2,7	20-28	

*MDB: Major Depresif Bozukluk, MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği

MDB hastalarında cinsiyete göre MADRS skoru ortalamaları arasında T testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p= 0,117$).

Olgulardan ölçülen açlık kan glukozu, trigliserit, Serbest T4, TSH seviyeleri dışlama kriterlerindeki hastalıklar (Diabetes Mellitus, Hiperlipidemi ve hipertrigliseridemiler, Tiroid bezi hastalıkları ya da işlev bozuklukları) açısından değerlendirilmiş ve anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo-5: Dışlama Kriterlerindeki Hastalıklar için test sonuçları

Parametre	MDB Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri
Glukoz (açlık) mg/dl	90,5 \pm 16,1	90 \pm 8,5	0,347
Trigliserit mg/dl	91,3 \pm 36	100,5 \pm 37,2	0,575
Serbest T4 ng/dl	0,95 \pm 0,2	0,95 \pm 0,1	0,593
TSH μ U/ml	1,91 \pm 1,34	1,75 \pm 1,18	0,996

*MDB: Major Depresif Bozukluk, TSH: Tiroid Stimülan Hormon

2. Biyobelirteç Düzeyleri

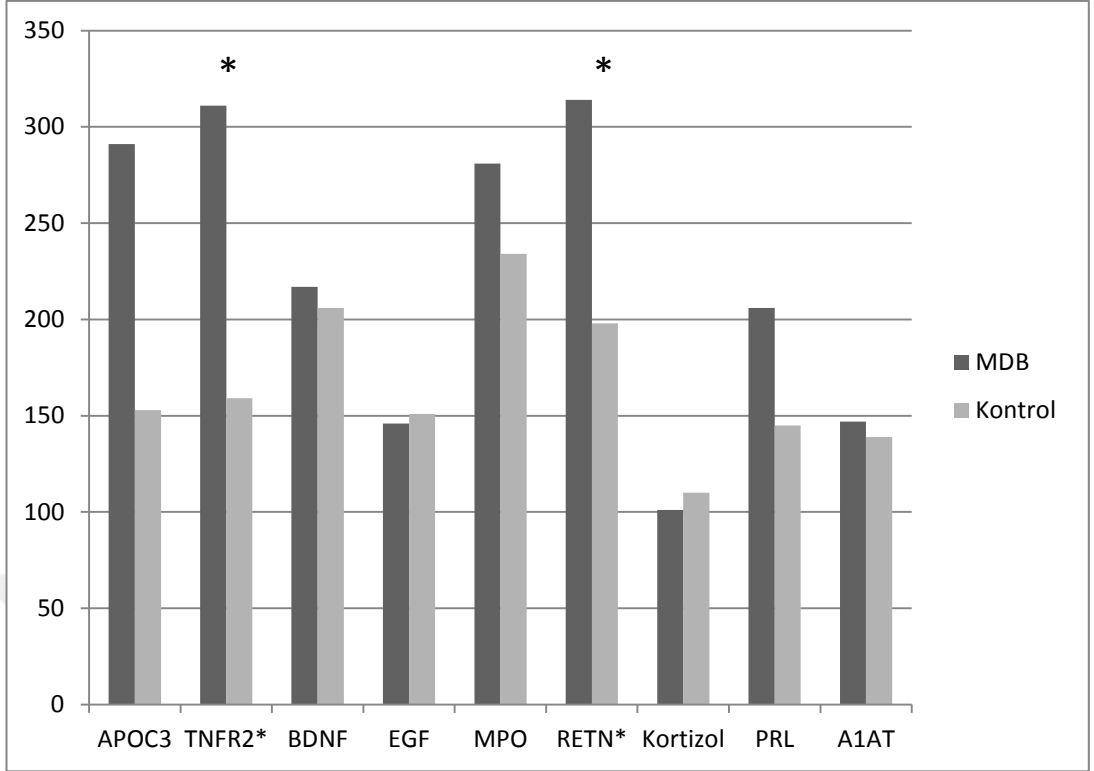
MDB hastaları ile kontrol grubunda ölçülen 14 parametrenin düzeyleri topluca Tablo-6'da, MDDScore testindeki parametreler ve WFSBP derlemesindeki belirteçlerden seçilenler Şekil 1-2'de topluca gösterilmiştir. MDDScore'u oluşturan 9 parametrenin 2'sinde, WFSBP derlemesine ait (108) 5 parametrenin 3'ünde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık (Dördünde yükselme, birinde azalma) bulunmuştur.

Tablo-6: MDB ve kontrol grubunda biyobelirteç düzeyleri

Parametre	MDB Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri
APOC3* ng/ml	58,3 ± 47,1	30,7 ± 31	0,198
TNFR2* pg/ml	311 ± 219	159 ± 108	0,001
BDNF* ng/ml	4,34 ± 0,8	4,12 ± 1,2	0,345
EGF* pg/ml	146 ± 127	151 ± 112	0,663
MPO* ng/ml	564 ± 184	468 ± 176	0,177
RETN* ng/ml	15,7 ± 9,2	9,9 ± 5,4	0,002
KORTİZOL* µg/dl	10,1 ± 3,7	11 ± 3,1	0,258
PROLAKTİN* ng/ml	20,6 ± 13,4	14,5 ± 9,8	0,593
A1AT* mg/dl	147 ± 16	139 ± 15	0,062
FGF pg/ml	765± 526	865 ± 557	0,398
sIL2R IU/ml	303± 88,9	58 ± 35,2	<0,001
IL-6 pg/ml	10,2 ± 1,8	5,9 ± 1	0,018
Folik Asit ng/ml	5,3 ± 2,3	6,5 ± 2,7	0,049
Total Kolesterol mg/dl	177 ± 30,5	180 ± 35,7	0,946

*MDDScore'u oluşturan 9 parametre

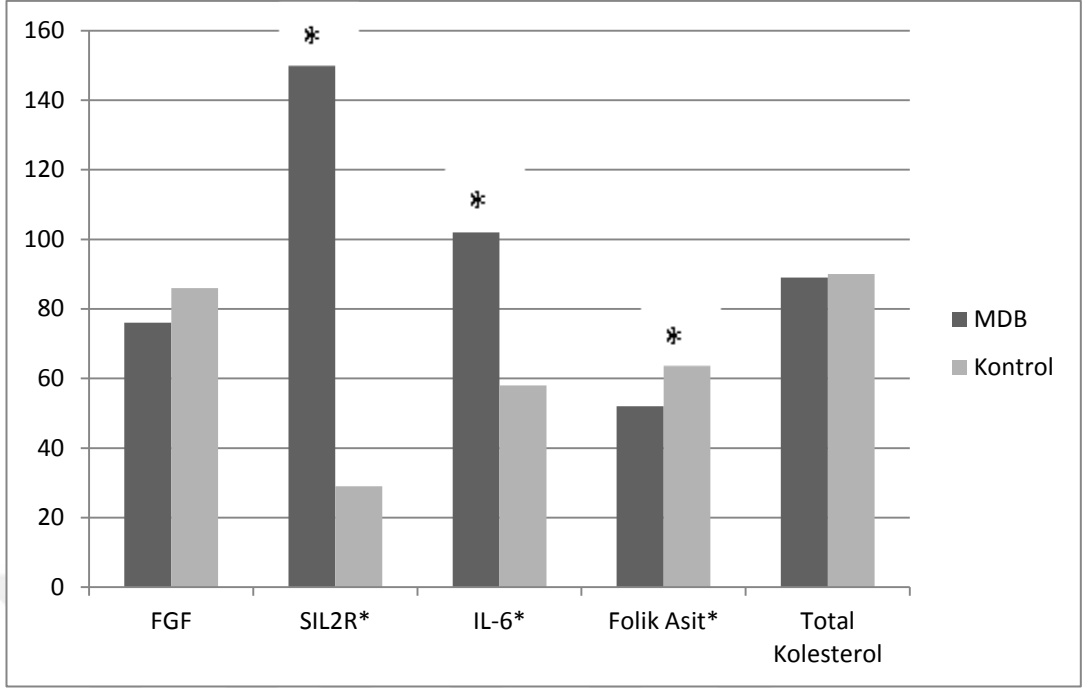
APOC3: Apolipoprotein C3, TNFR2: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör 2, BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, EGF: Epidermal Büyüme Faktörü, MPO: Miyeloperoksidaz, RETN: Rezistin, A1AT: Alfa-1 Antitripsin, FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü, sIL2R: Çözünür İnterlökin 2 Reseptörü, IL-6: İnterlökin 6, MDB: Major Depresif Bozukluk



*Anlamalı fark saptanan belirteçler

APOC3: Apolipoprotein C3, TNFR2: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör 2, BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, EGF: Epidermal Büyüme Faktörü, MPO: Miyeloperoksidaz, RETN: Rezistin, PRL: Prolaktin, A1AT: Alfa-1 Antitripsin, MDB: Major Depresif Bozukluk

Şekil-1: MDB ve Kontrol gruplarında 'MDDScore' testinde yer alan 9 parametrenin sonuçlarının oransal histogramı



* Anlamli fark saptanan belirteçler

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü, sIL2R: Çözünür İnterlökin 2 Reseptörü, IL-6: İnterlökin 6, MDB: Major Depresif Bozukluk

Şekil-2: MDB ve Kontrol gruplarında 'WFSBP' konsensüsünde yer alan 5 parametrenin sonuçlarının oransal histogramı

MDB hastaları ile Kontrol grubu, APOC3 değerleri açısından karşılaştırıldığında literatürdeki çalışmalarla uyumlu sonuç elde edilmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

MDB hastaları ile Kontrol grubu, TNFR2 değerleri açısından karşılaştırıldığında literatürdeki çalışmalarla uyumlu sonuç elde edilmiş, istatistiksel olarak hasta grubunda anlamlı bir artış bulunmuştur.

MDB hastaları ile Kontrol grubu, BDNF değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

MDB hastaları ile Kontrol grubu, EGF değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

MDB hastaları ile Kontrol grubu, MPO değerleri açısından karşılaştırıldığında literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak MPO düzeyleri yüksek saptanmış ama istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

MDB hastaları ile Kontrol grubu, RETN değerleri açısından karşılaştırıldığında RETN düzeyleri yüksek saptanmış, istatistiksel olarak hasta grubunda anlamlı bir artış bulunmuştur.

MDB hastaları ile Kontrol grubu kortizol değerleri açısından karşılaştırıldığında, yükselmesi beklenen kortizol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

MDB hastaları ile Kontrol grubu, prolaktin değerleri açısından karşılaştırıldığında literatürdeki çalışmalarla uyumlu sonuç elde edilmiş istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

MDB hastaları ile Kontrol grubu, A1AT değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

MDB hastaları ile Kontrol grubu, FGF değerleri açısından karşılaştırıldığında FGF ortalaması düşük saptanmış ama istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

MDB hastaları ile Kontrol grubu, sIL2R değerleri açısından karşılaştırıldığında literatürdeki çalışmalarla uyumlu sonuç elde edilmiş, istatistiksel olarak hasta grubunda anlamlı bir artış bulunmuştur.

MDB hastaları ile Kontrol grubu, IL-6 değerleri açısından karşılaştırıldığında literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak IL-6 düzeyleri yüksek saptanmış istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur.

MDB hastaları ile Kontrol grubu, Folik asit değerleri açısından karşılaştırıldığında literatürdeki çalışmalarla uyumlu sonuç elde edilmiş, istatistiksel olarak hasta grubunda anlamlı bir düşme saptanmıştır.

MDB hastaları ile Kontrol grubu, Total kolesterol değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

3. ROC Eğrileri ve Tanısal Performansın değerlendirilmesi

MDB ve kontrol grubunda çalışılan parametrelerden 5 tanesi istatistiksel anlamlı saptandığı için bunların tekli ve profil test olarak eşik altında kalan alanları (AUC), duyarlılık ve özgüllüğü alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrileri ile değerlendirilmiştir (şekil 3-12, Tablo 7). 2 adet profil test

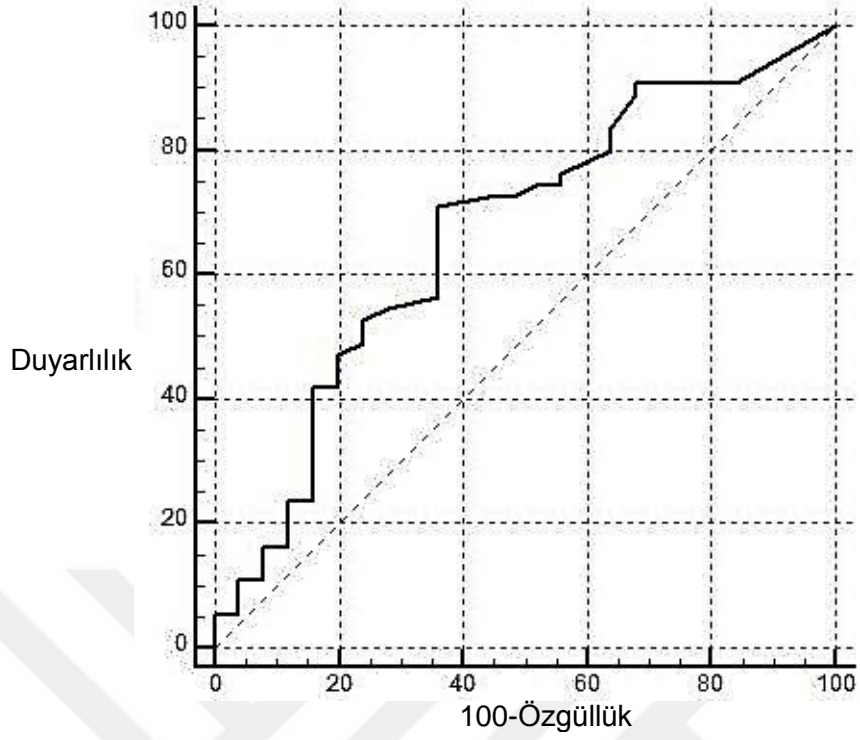
tasarlanmış ve toplu 14 parametre ile 'MDDScore'daki 9 test performans olarak değerlendirilmiştir (Dört profil test). Tasarlanan testlerden ilki 5 parametreyi içeren test, ikincisi ise dağılımlar incelenerek belirlenen 3 parametreden oluşan (TNFR2, RETN, Folik asit) testtir. MDDScore çalışmasındaki 9'lu testin başarısı çalışmamızdaki MDDScore sonucuna göre duyarlılık olarak daha başarılı gibi görünse de ki kare testi ile kıyas edildiğinde duyarlılık ve özgüllük olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo-7: Anlamlı parametrelerin ve 3'lü, 5'li profil testin duyarlılık, özgüllük ve eğri altı alan değerleri

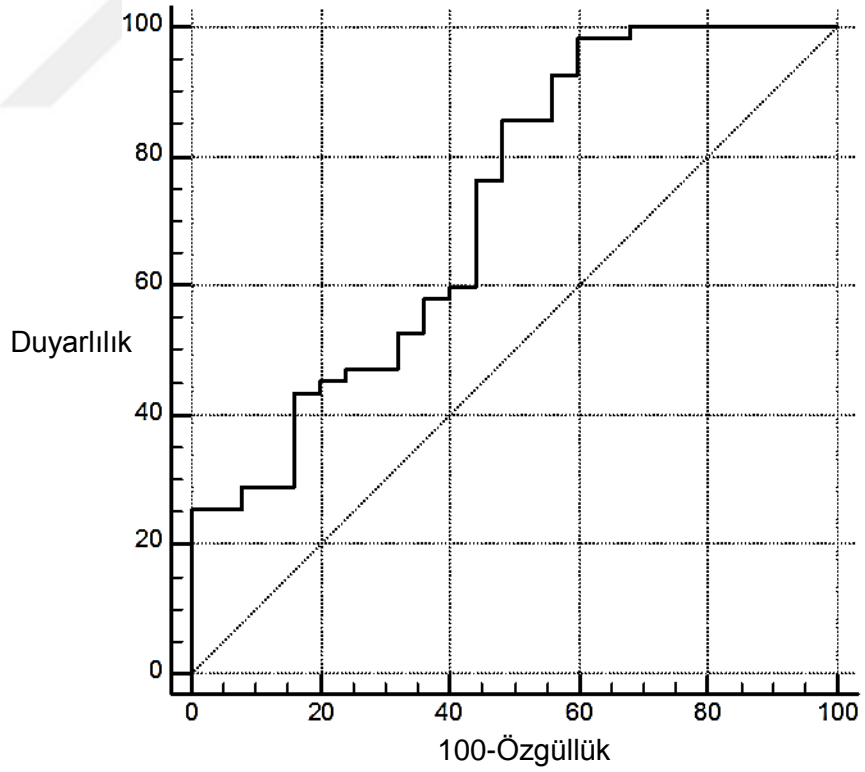
Parametre/Profil Test	Duyarlılık	Özgüllük	Eğri Altı Alan	CI* %95	+PD	-PD
TNFR2	%60	%84	0,73	0,62-0,82	%89	%49
RETN	%98	%40	0,72	0,61-0,81	%78	%91
sIL2R	%91	%80	0,87	0,78-0,94	%91	%80
IL-6	%71	%64	0,66	0,55-0,77	%81	%50
Folik Asit	%75	%52	0,64	0,52-0,74	%78	%48
14'lü test	%80	%88	0,89	0,80-0,95	%94	%67
MDDScore paneli	%78	%84	0,85	0,75-0,92	%91	%64
TNFR2-RETN-Folik asit (3'lü Test)	%86	%80	0,87	0,77-0,93	%91	%71
5'li Test	%78	%88	0,87	0,77-0,93	%94	%65

*Güven Aralığı

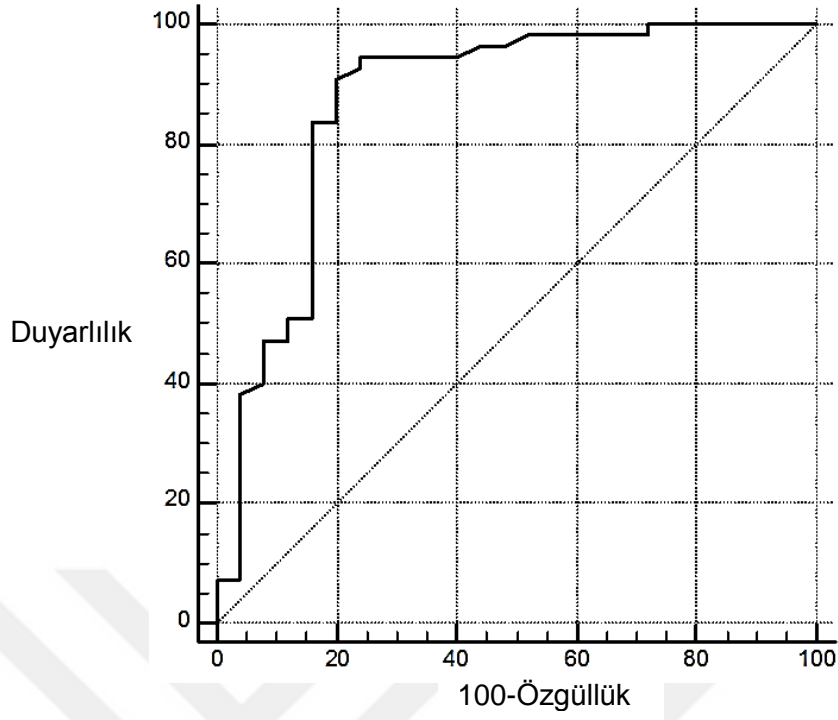
TNFR2: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör 2, RETN: Rezistin, sIL2R: Çözünür İnterlökin 2 Reseptörü, IL-6: İnterlökin 6, MDDScore: Major Depresif Bozukluk Skoru, +PD: Pozitif Prediktif Değer, -PD: Negatif Prediktif Değer



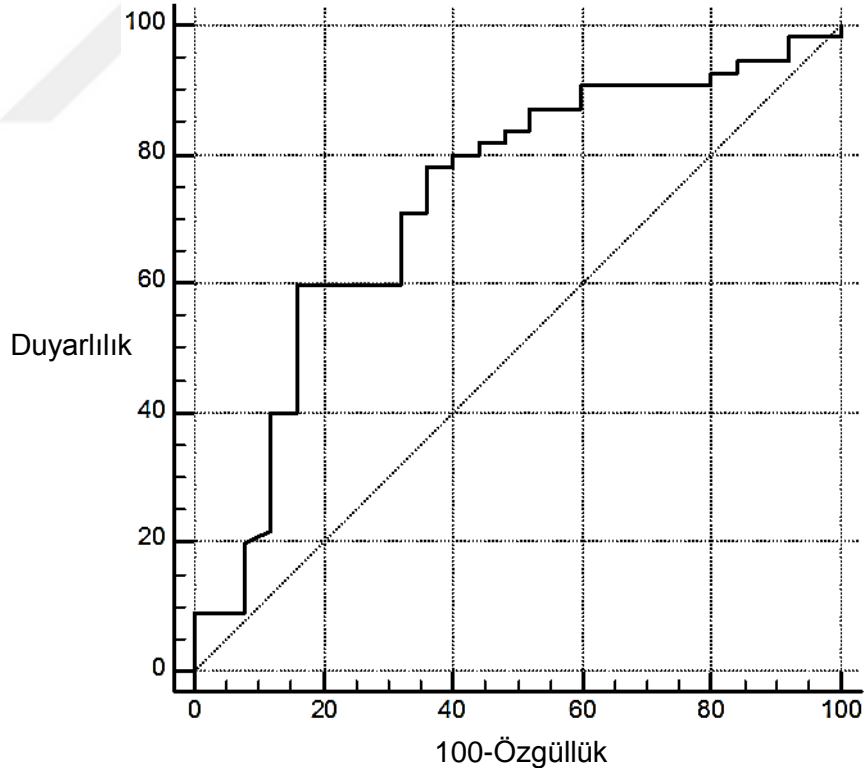
Şekil-3: MDB tanısı açısından serum IL-6'nın ROC eğrisi (Üstte)



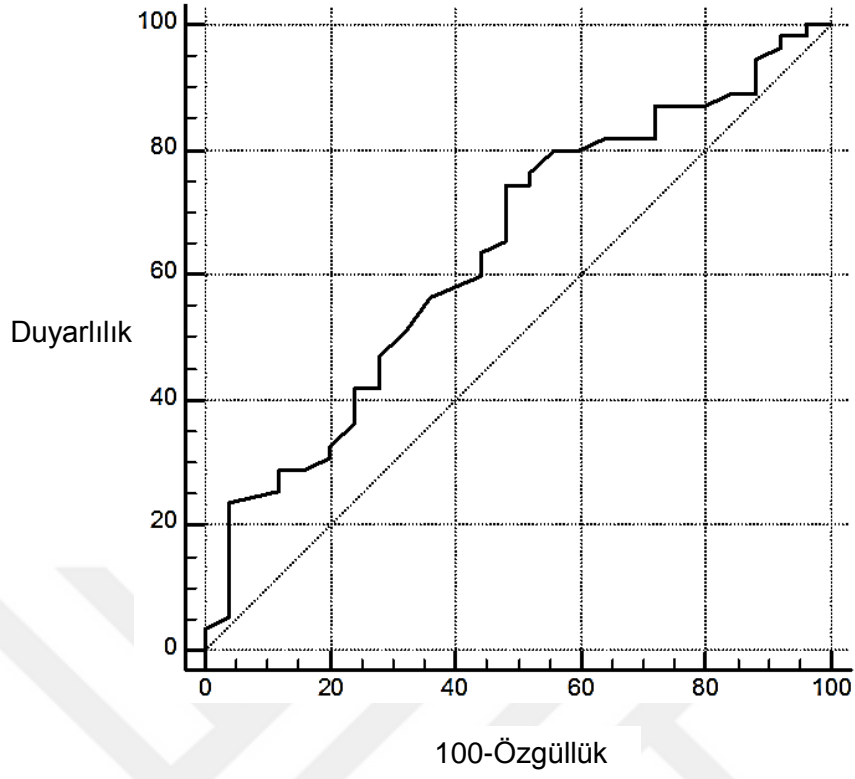
Şekil-4: MDB tanısı açısından serum RETN'nin ROC eğrisi (Üstte)



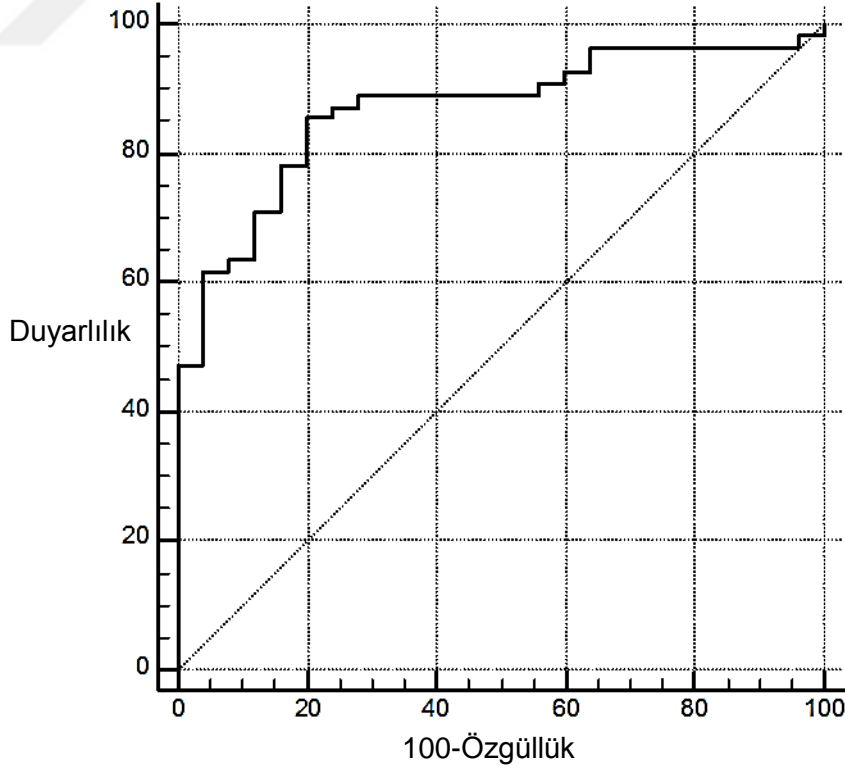
Şekil-5: MDB tanısı açısından serum sIL2R'nin ROC eğrisi (Üstte)



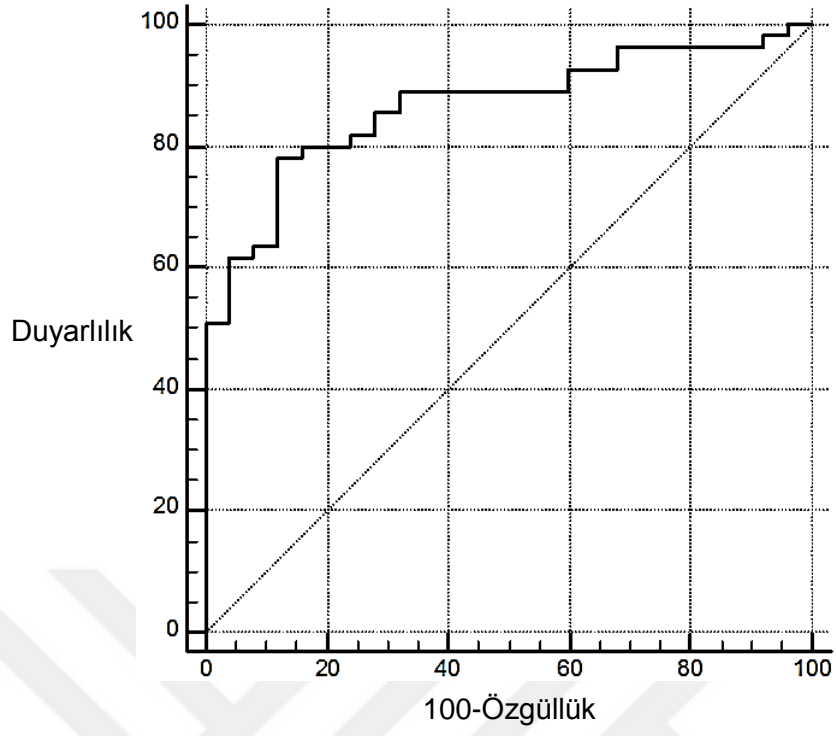
Şekil-6: MDB tanısı açısından serum TNFR2'nin ROC eğrisi (Üstte)



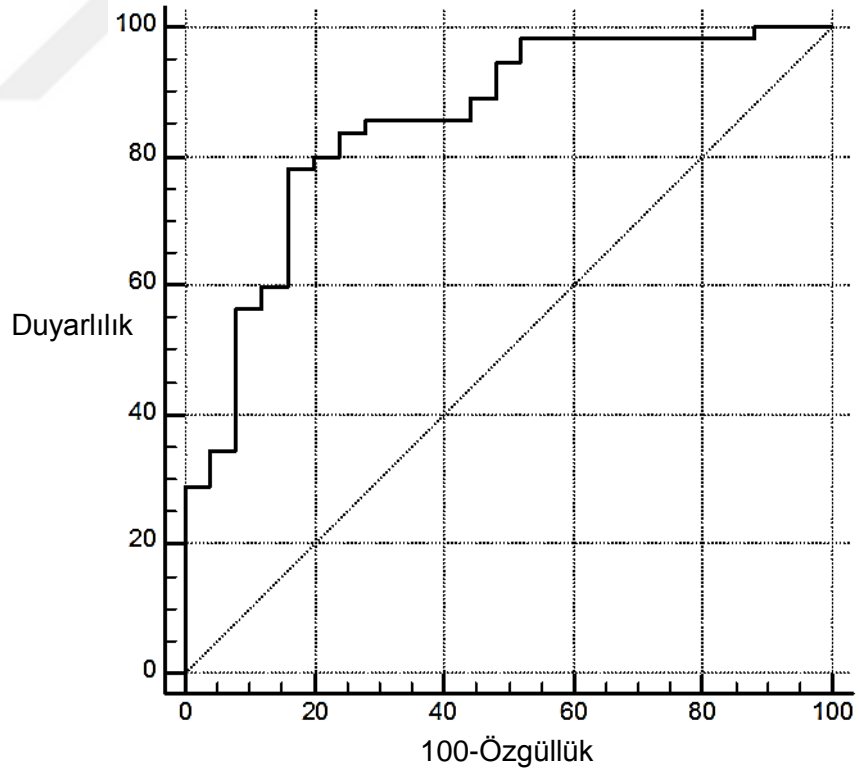
Şekil-7: MDB tanısı açısından serum Folik Asitin ROC eğrisi (Üstte)



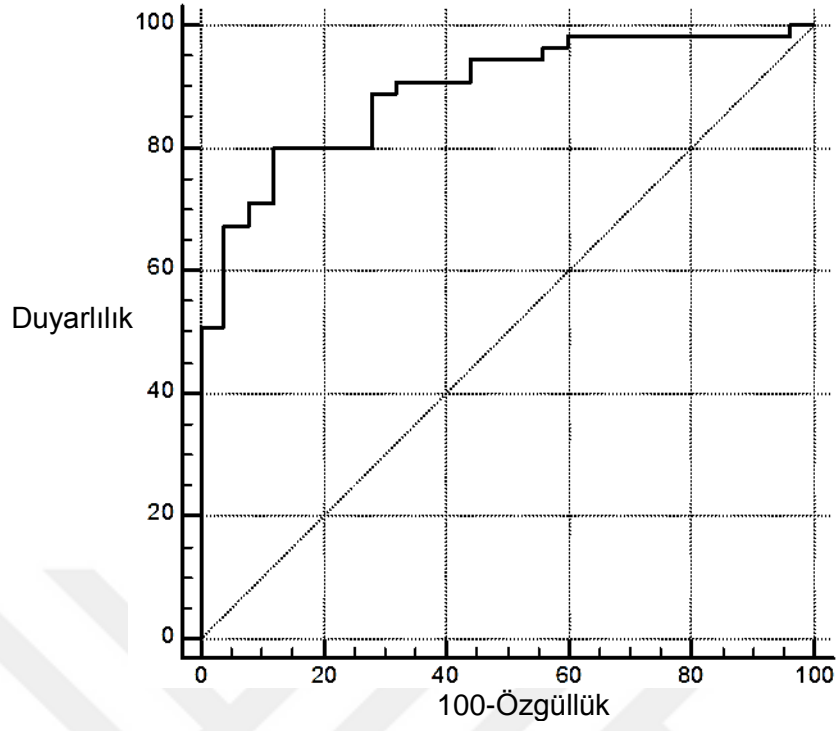
Şekil-8: MDB tanısı açısından üçlü profil testin ROC eğrisi (Üstte)



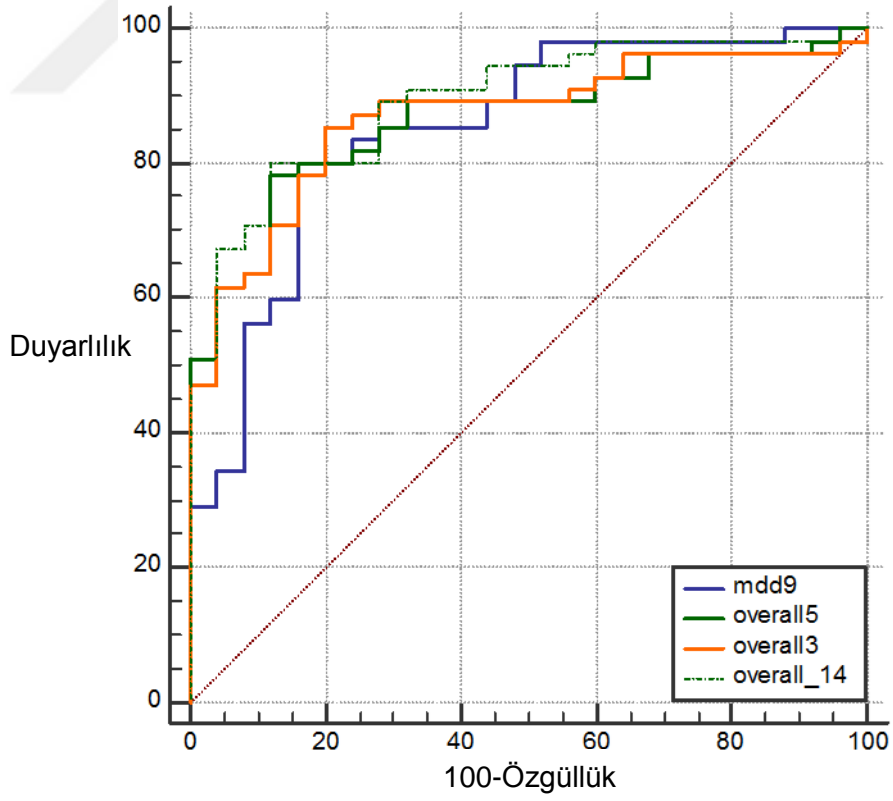
Şekil-9: MDB tanısı açısından beşli profil testin ROC eğrisi (Üstte)



Şekil-10: MDB tanısı açısından MDDSCORE testinin ROC eğrisi (Üstte)



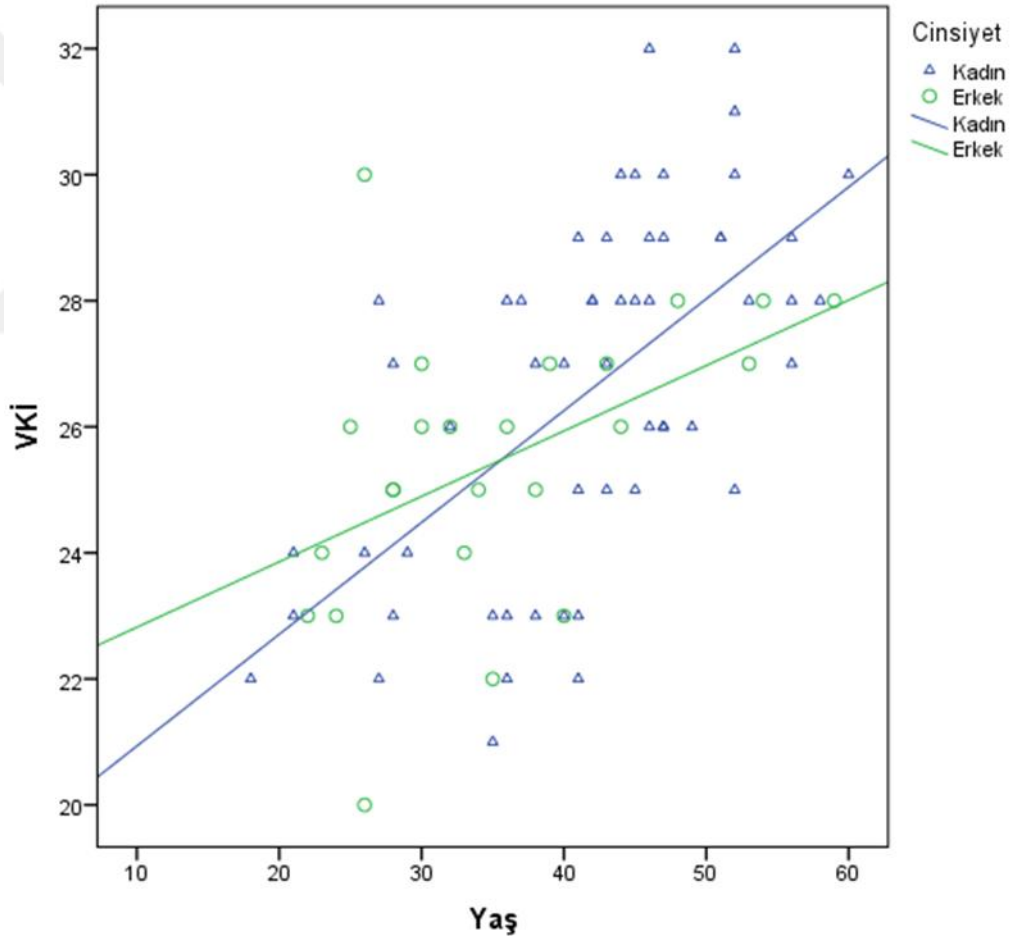
Şekil-11: MDB tanısı açısından 14'lü profil testin ROC eğrisi (Üstte)



Şekil-12: 4 profil testin ROC eğrilerinin karşılaştırılması

Sonuçlarımıza bakıldığında MDB tanısında performans olarak en iyi tekli test sIL2R olurken dört profil testin sonuçları benzer saptanmıştır, ROC eğrileri karşılaştırıldığında da istatistiksel fark bulunmamıştır, duyarlılığı en yüksek testlerin RETN, sIL2R ve üçlü profil test olduğu görülmektedir.

VKİ karşılaştırmalarında MDB ve kontrol gruplarında, cinsiyet karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmamakla birlikte korelasyon analizi yapıldığında beklendiği üzere hem kadın hem erkeklerde VKİ'nin yaşla pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (Şekil 13). Rezistin ve Total kolesterol parametreleri metabolik sendrom ve obezite ile ilişkili belirteçler olduğu için VKİ değişkeni özellikle incelenmiştir.



Şekil-13: Cinsiyete göre Vücut Kitle İndeksi (VKİ)-Yaş korelasyon eğrisi (Kadınlar için r değeri 0,613, erkekler için r değeri 0,480)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmada her biyobelirteç tek tek ve seçtiğimiz tüm testler bir profil test olarak (14'lü test) değerlendirilmiştir. Kendi hasta grubumuzda tekrarlanabilirliğini incelemeyi amaçladığımız 'MDDScore' panelinde kullanılan testlerle (9'lu test) de ayrıca değerlendirme yapılmıştır. Araştırmamız sonucunda 'MDDScore' testlerinin uygulanması ile %78 duyarlılık, %84 özgüllük değerleri saptanmıştır. 14 parametre toplu değerlendirildiğinde ise bu değerler %80 duyarlılık %88 özgüllük şeklindedir. Papakostas ve ark.'nın uyguladıkları 'MDDScore' testinde %91 duyarlılık, %81 özgüllük değeri olduğu bildirilmiştir. Dokuzlu test sonuçları karşılaştırıldığında özgüllükleri benzerdir, duyarlılıkları farklı gibi görünse de istatistiki inceleme ile aralarında fark olmadığı bulunmuştur.

Testler MDB oluşumunda rol oynadığı kabul edilen HPA eksenini, nörotrofizm, inflamasyon ve endokrin/metabolizma mekanizmalarını temsil edecek şekilde seçilmiştir. MDDScore testi araştırmasında seçim yapılırken her mekanizmadan belirtecin bulunmasının farklı etyopatogeneze sahip hastaları da kapsayacağından duyarlılık ve özgüllük değerlerini en yüksek seviyeye çekeceği düşünülmüştür (106). Bu çalışmada kullanılmak üzere MDDScore araştırması yanında WFSBP konsensüs çalışmasından belirteçler seçilirken serumda pratik, hızlı çalışılabilirlikleri ve her yerde bulunabilme özellikleri (Folik asit ve Total kolesterol gibi) gözönünde bulunduruldu. Çalışmamız sonucu HPA eksenini temsil eden kortizol ve nörotrofik üç faktör (BDNF, FGF, EGF) düzeyinde iki grup arası anlamlı fark saptanmamıştır. İnflamasyon yolağındaki 6 belirteçten üçünde (TNFR2, IL-6, sIL2R) belirgin artış görülmüş, endokrin/metabolizma yolağındaki 4 belirteçten ikisinde (RETN, Folat) anlamlı fark bulunmuştur. Papakostas ve ark. 2011, Bilello ve ark. 2014 yılında MDDScore panel testi ile ilgili çalışmalar yapmışlar, iki yayında da hasta grupları ikiye ayrılmış toplamda dört çalışma yapılmıştır. İlk iki çalışmada toplamda 9 belirtecin beşinde anlamlı fark saptandığı görülmektedir, sonraki iki çalışmada 9 belirtecin düzeyinde kontrol grubu ile

fark olup olmadığı şeklinde detay bilgi yoktur (Anlamli fark saptanan belirteçler: A1AT, MPO, TNFR2, EGF, PRL) (106, 107).

Ölçümü yapılan 14 belirtecin sonuçlarına bakıldığında kontrol ve MDB grupları arasında 5 belirtecin istatistiksel düzeyde farklı olduğunu görmekteyiz. Bu 5 testten TNFR2, RETN, IL-6 ve de en belirgin olarak sIL2R'nin yüksek olduğu, folik asitin ise düşük olduğu saptanmıştır. Bu 5 parametre ile ilgili bulgular literatürdeki pek çok araştırma ile paraleldir (106, 107, 151, 183-185). Diğer testler incelendiğinde prolaktin ve APOC3 belirteçlerinin az sayıda çalışmada ölçüldüğü ve hasta-kontrol grupları arasında fark bulunmadığı gözlenmiştir, keza araştırmamızda bu 2 parametrede gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (106, 107, 186). MDDScore çalışmasında da APOC3 testi sonuçlarında gruplarda anlamlı farklılık yoktur. Bir diğer büyüme faktörü olan FGF'de ise literatürde birbiriyle uyumsuz çalışma sonuçları mevcuttur, genel kanı FGF'nin azaldığı yönündedir, çalışmamızda ise anlamlı fark görülmemiştir (176). EGF parametresinin MDB'li hastalarda düşük olması beklenirken araştırmamızda EGF seviyelerinde iki grup arası anlamlı fark saptanmamıştır (144). İnflamatuar parametreler olan A1AT ve MPO sonuçlarının anlamlı yüksek olması beklenirken değişiklik saptanmamıştır (160, 166). A1AT'nin MDB'de düzeyinin yükseldiğini bildiren çok sayıda çalışmanın yanında bizim bulgularımızla uyumlu olarak az sayıda değişiklik bildirmeyen araştırma da mevcuttur. Çalışmamızdaki bulguya paralel olarak Maes ve ark.'nın (187) 1997 tarihli çalışmasında 23 manik, 29 depresif hastada ve 21 kontrol olgusunda akut faz protein düzeyleri ölçülmüş, A1AT düzeylerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ne manik ne de depresif hastalarda anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. 2016 yılında Hidenaga ve ark.'nın (160) yapmış olduğu araştırmada 40 MDB, 40 bipolar bozukluk hastasında ve 40 kontrol olgusunda serum EGF ve MPO düzeyleri değerlendirilmiş, MDB hastalarında araştırmamızdaki gibi anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu tez çalışmasında total kolesterol düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında benzer bulunmuştur, literatürde bazı çalışmalarda bildirildiği gibi bir düşme saptanmamıştır (171).

MDB'de üzerinde en çok durulmuş moleküllerden olan BDNF ve kortizol hormon düzeyi pek çok çalışmayla uyumlu olmamakla beraber araştırmamızda ve MDDScore çalışmasında gruplarda anlamlı farklı saptanmamıştır. BDNF MDB ilişkisini inceleyen birçok çalışmada MDB'li hastalarda BDNF düzeyi düşük bulunmuş genelde ilaç tedavisi ile BDNF düzeylerinin artış gösterdiği bildirilmiştir (136, 137, 140, 141). Nomoto ve ark. (188), 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada MDB hastaları ve serum BDNF düzeyini kişilik özelliklerine göre ayırmış ve sorumsuz, eleştirel ve azimsiz karakter gösteren hastalarda BDNF seviyelerinin azalmadığını göstermişlerdir. Buna benzer biçimde Satomura ve ark. (189), MDB hastaları ve serum BDNF düzeyini semptomlara göre ayırmış, dikkat ve hafızayı kapsayan bilişsel semptomlar ve/veya uyku bozukluğu olanlarda BDNF düzeyinde değişme saptamamışlardır. Çalışmamızda ise kişilik özellikleri ve semptom çeşitliliği değerlendirilmemiştir.

Serum kortizol düzeyi açısından MDB ile kontrol grubu arasında farkın bulunmaması beklediğimiz bir sonuçtu. Kortizol seviyesi MDB'de birçok çalışmada yüksek bulunmuştur fakat MDB'de kortizolün seviyesinin değişmediğini bildiren çalışmalar da vardır. Özsoy ve ark.'nın (190) gerçekleştirmiş olduğu çalışmada 25 tedavi öncesi MDB hastası ve 37 kontrol olgusunun bulgularına bakıldığında kortizol seviyeleri gruplarda benzer saptanmıştır. Assies ve ark.'nın (191) çalışmasında da MDB-kontrol grupları arasında kortizol seviyeleri benzer bulunmuş bu duruma antiglukokortikoid etki gösteren dehidroepiandrosteron sülfatın (DHEAS) yol açtığı öne sürülmüştür. Buna göre DHEAS düzeyinin yükselmesi kortizölü baskılamaktadır. Ayrıca farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunması, alınan materyalin farklılığına, olguların ifade etmediği kortizölü etkileyebilecek ilaç alınmasına, diyet ile ilişkili faktörlerin tam olarak kontrol edilememesine, çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda tanı konulmamış tıbbi durumların varlığına ve genetik nedenlere bağlı olabilir (191).

sIL2R çalışmamızda öne çıkan belirteç olmuştur ve tek başına duyarlılığı %91 özgüllüğü %80'dir. Literatüre bakıldığında günümüze kadar MDB ve diğer psikiyatrik bozukluklarda 15'ten fazla proinflatuar

belirteç/sitokin araştırılmıştır. Bunlardan dört tanesinin kendisinin ve/veya reseptörlerinin ölçümleriyle öne çıktığı görülmektedir (IL-1, IL-2, IL-6, TNF α) (192). sIL2R özellikle hematolojik kanserler (lösemi, Hodgkin lenfoma) ve psikiyatrik bozukluklarda (MDB, Bipolar bozukluk) incelenmiş bir moleküldür. sIL2R düzeylerinin MDB ve Bipolar bozukluk hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı artışının bildirildiği çok sayıda çalışma mevcuttur (193, 194). Bai ve ark.'nın (195) 2015 yılındaki çalışmasında MDB, Bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol grubunda altı adet belirtecin düzeyleri ölçülmüş, sIL2R MDB tanısı için 6 belirteç içinde en anlamlı farka sahip belirteç olarak bildirilmiştir. Gerek bu araştırmadaki bulgu gerekse çalışmamızdaki en başarılı tekli test olması MDB tanısındaki önemine işaret etmektedir. Buna benzer diğer bir yayın sitokinlerin MDB'li hastalarda artışını inceleyen ve 29 çalışmayı konu alan 2012 tarihli bir meta-analizdir. Bu yayında heterojeniteyi engellemek için çalışmalar yaş, cinsiyet, numune tipi (serum veya plazma), etnik köken, yayının kalitesi gibi değişkenler açısından meta regresyon ve duyarlılık analizine tabi tutulmuş sonuçta en anlamlı belirteçler sırasıyla sIL2R, IL-6 ve TNF α olarak bildirilmiştir (196).

Çalışmamız MDDScore çalışmalarıyla metodolojik olarak kıyaslandığında kortizol, prolaktin, apolipoprotein C3 parametrelerinde farklılık görülmüştür. İki çalışmada da TNFR2, BDNF, EGF, MPO, RETN parametreleri ELISA metoduyla, A1AT belirteci turbidimetrik olarak analiz edilmiştir. Kortizol, prolaktin, APOC3 parametreleri MDDScore araştırmasında sırasıyla ELISA, ELISA, turbidimetri ile çalışmamızda ise sırasıyla CMIA, CMIA, ELISA yöntemleri ile analiz edilmiştir. Bu 3 parametrede metot karşılaştırılmasıyla ilgili (ELISA-Turbidimetri, ELISA-CMIA) yayına rast gelinmemekle birlikte başka belirteçlerde sözkonusu metotların kıyas edildiği araştırmalar mevcuttur. Brown ve ark.'nın (197) D-Dimer belirtecinde ELISA ve Turbidimetri metodunu, Itenov ve ark.'nın (198) Hyalüronik asit belirtecinde ELISA ve Turbidimetri metodunu, Xia ve ark.'nın (199) sifiliz antikoru ölçümünde ELISA ve CMIA metodunu karşılaştırdığı çalışmalarda metot performanslarının benzer olduğu bildirilmiştir. Krzeminska ve ark.'nın (200) NGAL ölçümünde ELISA ve CMIA metodunu karşılaştırdığı

çalışmada CMIA yöntemi özgüllük açısından aynı bunun yanında hız ve duyarlılık açısından ise daha iyi bir metot olarak saptanmıştır. Toplamda pratiklik ve hız açısından değerlendirildiğinde MDDScore çalışmasındaki 9 ve tezimizdeki 14 parametrenin analizinde benzer biçimde 2 kaynak (ELISA+Otoanalizör) kullanıldığı görülmektedir.

Araştırmamızda 14'lü test ve 'MDDScore' testi (9'lu test) dışında daha az parametre içeren ve mümkünse daha yüksek tanısal performansa sahip profil test geliştirmek amacıyla modellemeler yapılmış, beşli ve üçlü test ortaya konmuştur. Beşli testte bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunan beş parametre yer almaktadır (TNFR2, IL-6, Folik asit, RETN, sIL2R). Beşli testte IL-6 ve sIL2R parametreleri tek başına anlamlı olmasına rağmen dağılımda diğer parametrelerin etkisi nedeniyle anlamsız hale geldikleri görülmüş ve o yüzden model dışında bırakılıp üçlü test (TNFR2, Folik asit, RETN) oluşturulmuştur. Burada sIL2R'nin en başarılı tekli belirteç olmasına rağmen üçlü testte yer almadığı görülür. MDDScore çalışmasında 2 adet parametre (ApoC3, Prolaktin) MDB'de kontrollerden farklı olmamasına rağmen anlamadığımız şekilde panele dahil edilmiş ve testin başarısını azaltmadığı görülmüştür. Çalışmamızda daha başarılı bir sonuç kazanılması ihtimali düşünülerek bu durum örnek alındı ve diğer kontrolden farklı olmayan parametreler de çeşitli modellere kombinasyon olarak dahil edildi fakat en başarılı test grupları bahsettiğimiz üçlü ve beşli testler olmuştur. 14'lü test ve MDDScore testindeki parametre sayısının fazlalığı maliyeti artırıp sonuçlanma zamanını uzatmakta ve istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sunmamaktadır. Üstelik 14'lü test ve MDDScore testinde kortizol ve prolaktin gibi diüurnal varyasyon gösteren belirteçler mevcuttur. Rutin poliklinik ve laboratuvar hizmetlerinde çalışmamızdakine benzer şekilde kan alımı 2 saate indirgenemeyeceği için varyasyona bağlı düzeltme hesabı yapmak gerekecektir.

MDB ile obezite arasındaki bağlantı birçok çalışmada ortaya konmuştur. MDB'de beklenen özellikle kadın hasta grubunda VKİ'nin depresyonla ilişkili ve anlamlı yüksek olmasıdır (201). Çalışmamızda VKİ hasta ve kontrol toplanması esnasında dikkat edilen bir değişken olmuştur.

VKİ>35 olan hastalar çalışma dışında bırakılmış, hastaların hepsi dahil edildikten sonra kontrol olguları seçilmiş ve bu esnada VKİ eşleştirilmiş kontrol grubu oluşturulmuştur.

MDDScore çalışmasında Papakostas ve ark., yaş-cinsiyet ve de VKİ hasta-kontrol grupları arasında anlamlı farklı olduğu için düzeltme faktörü uygulamışlar, çalışmamızda ise bu üç değişkenin dağılımı benzer olduğu için istatistik esnasında düzeltme yapılmamıştır. Papakostas ve ark., olguları saat 08:00-17:00 arası kabul ettikleri için bir diğer parametrede daha ayarlama yapmışlar, HPA aksın fonksiyonel kapasitesini doğru bir biçimde göstermesi ve ölçümlerin standardize edilebilmesi için kortizol değerlerinde diüurnal varyasyon düzeltmesi uygulamışlardır (107). Çalışmamızda bütün olgular 08:00-10:00 arası kabul edilip kanları alınmış ve kortizol testi sonuçlarında düzeltme uygulanmamıştır.

Çalışmamızdaki üçlü test depresyon hastalarında tanı konusunda ve sağlıklı vakalarda da dışlama konusunda %80'den fazla bir oranda yardımcıdır, beşli testte ise duyarlılık %78 seviyesinde kalmıştır (Tablo 7). Unutulmaması gereken nokta çalışmamız ve diğer panel testler bir tarama testi olarak değerlendirilmemiştir ve en yararlı oldukları konu tanının doğrulanmasıdır. Panel testlerin MDB semptomatolojisi-şiddetinin tahmininde, alttiplerin (melankoli, atipik vb.) belirlenmesinde ve MDB takibinde kullanılması ile ilgili henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Örneğin essitalopram monoterapisi alan ve tedaviye yanıtın araştırıldığı hastalarda tedavi öncesi ve 8. haftada MDDScore profil testi ile eşzamanlı Hamilton depresyon ölçeği (HDS) uygulanmış ve HDS'de 8. haftada tanı anına göre düşme olduğu halde MDDScore değerleri arasında fark saptanmamıştır (107).

Çalışmamızdaki test ve test gruplarının gücü/doğruluğu ile ilgili prediktif (kestirim) değerler incelendiğinde (Tablo 7) ve MDB gibi prevalansı yüksek bir bozukluk gözönüne alındığında bulgularımız uyumludur. Bilindiği gibi yüksek prevalanslı hastalıklarda tanı testleri yüksek pozitif prediktif değere sahip olmalıdır. Oluşturduğumuz tüm profil testlerde bulduğumuz pozitif prediktif değerler %90 ve üzeri olmuştur. Pozitif prediktif değerler

sIL2R testi, MDDScore panel testinde ve üçlü testte %91, 14'lü test ve beşli testte %94 olarak hesaplandı. Bunun yanında tarama ve takip amaçlı kullanılması istenen testlerde yüksek negatif prediktif değere ihtiyaç duyulmaktadır. Araştırmamızda negatif prediktif değerler pozitif prediktif değerlere göre düşük bulunmuştur. Negatif prediktif değerler MDDScore panel testinde %64, beşli testte %65, 14'lü testte %67, üçlü testte %71 ve en yüksek yüzde sIL2R testinde %80 olarak hesaplandı. Üst paragrafta bahsedildiği gibi MDDScore testinin tarama ve takip amaçlı kullanılmasının uygun bulunmadığı bildirilmiştir.

Tüm laboratuvar testleri sıfıra yakın bile olsa yalancı negatif ve pozitif değerlere sahiptir. MDDScore 9'lu testi (AUC 0.93), araştırmamızdaki MDDScore 9'lu testi (AUC 0.85) ve çalışmamızda önerdiğimiz üçlü test (AUC 0.87), beşli test (AUC 0.87) kıyas edildiğinde diğer hastalık tablolarında kullanılan tanısal testlerle eşdeğer hatta bazılarında avantajlıdır. Örneğin akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısında ölçülen kardiyak enzimlerde ortalama 0.83, diabetes mellitus (DM) tanısında açlık kan glukozu için ortalama 0.84-Hemoglobin A1c (HbA1c) için 0.81, Romatoid Artrit tanısında Romatoid faktör (RF) için ortalama 0.78-anti sitriline protein (Anti CCP) için 0.88'dir (202). Bununla beraber MDB'deki profil testlerin subjektif konulan bir tanıyı biyokimyasal (objektif) olarak doğrulamayı amaçladığı unutulmamalıdır (107).

Sonuç olarak tanısal performansı saptanan sIL2R testinin ve üçlü test profilinin MDB tanısında komorbid olmayan (DM, Kardiyovasküler hastalık vb) ve erişkin hastalardan tek bir serum örneği alınarak pratik ve nispeten ucuz bir şekilde analiz edilebileceğini düşünmekteyiz. Araştırmamızdaki bulgulara göre profil testlerin kullanımı, hasta-toplum sağlığına mühim katkı sağlayacak, ciddi riskleri olan ve sık görülen bir bozukluğun tanısında pratik ve objektif verilerin temin edilmesini kolaylaştıracak belki de toplumun ruh sağlığı bozukluklarına bakış açısını bile değiştirebilecektir. Profil testlerin doğruluk ve başarısının ortaya daha tutarlı bir şekilde konması için daha geniş katılımlı, farklı ırk-yaş veya metabolik özelliğe sahip gruplarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Öztürk MO, Uluşahin A. Duygudurum Bozuklukları. Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 13. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara 2015: 261-326.
- 2- Hunziker ME, Suehs BT, Bettinger TL, Crismon ML. Duloxetine hydrochloride: a new dual-acting medication for the treatment of major depressive disorder. Clin Ther. 2005; 27: 1126-41.
- 3- Pereira P, Giancesini J, da Silva Barbosa C et al. Neurobehavioral and genotoxic parameters of duloxetine in mice using the inhibitory avoidance task and comet assay as experimental models. Pharmacol Res. 2009; 59: 57-61.
- 4- Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Görsel Sanatlar Matbaacılık, Ankara 2003: 5-11.
- 5- Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013: 22-31
- 6- Eker S, Akkaya C, Akgöz S, Sarandöl A, Kırılı S. Major Depresif Bozuklukta Sertralin ve Reboksetinin Etkinlik ve Güvenilirliğinin Karşılaştırılması. Türk Psikiyatri Dergisi 2005; 16(3): 153-63.
- 7- Goodwin RD, Jacobi F, Bittner A et al. Duygudurum Bozukluklarının Epidemiyolojisi. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. Eds: DJ Stein, DJ Kupfer, AF Schatzberg, Çeviri Editörü T Oral, İstanbul, (The American Psychiatric Publishing) Sigma Publishing 2007; 33-54.
- 8- Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF. Bipolar II with and without cyclothymic temperament: dark and sunny expressions of soft bipolarity. J Affect Disord. 2003; 73: 49-57.
- 9- Georgotas A. Evolution of the concepts of depression and mania. In: Georgotas A, Cancro R, editors. Depression and mania. New York: Elsevier Science Publishing Co, Inc; 1988; 3-12.
- 10- Yetken S, Özgen F. Tarihsel Bakış İçinde Depresyon. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3(47): 1-5.
- 11- Köknel Ö. Duygudurum Bozukluklarının Tarihçesi. Duygudurum Dizisi 2000; 1: 1-5.
- 12- Mondimore FM. Kraepelin and manic-depressive insanity: An historical perspective. International Review of Psychiatry. 2005; 17: 49–52.
- 13- Cowen P, Harrison P, Burns T. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry (6th ed). Oxford University Press, Oxford. 2012; 214-28.
- 14- Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry - Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry (10th ed) Lippincott Williams & Wilkins Company-Wolters Kluwer Business, Philadelphia (PA) 2007; 527-78.
- 15- Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the national comorbidity survey replication (ncs-r). JAMA 2003; 289: 3095-105.

- 16- Erol N, Kılıç C, Ulusoy M ve ark. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanım sonuçları. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu, 1. Baskı. Ankara. 1998.
- 17- The World Health Report 2001. Mental Disorders Affect One in Four People: Pres Release WHO/42: 2001.
- 18- Angst J. Epidemiology of depression. *Psychopharmacology* 1992; 106 (Suppl): 71-4.
- 19- Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı Baskı 2 Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2007: 240-64.
- 20- Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Bri Jour Psychiatry*, 2004; 184(5): 386-92.
- 21- Spijker JN, Graaf RN, Bijl RV, et al. Duration of major depressive episodes in the general population: Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 2002; 181: 208-13.
- 22- Mueller TI, Leon AC, Keller MB et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1000-6.
- 23- Bruntland GH. 2 Mental Health in The 21st Century. *Bulletin of The World Health Organization* 2000; 78(4): 411-21.
- 24- Sadock BJ, Benjamin J. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock Virginia A. Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 84-97.
- 25- Hebebrand J, Scherag A, Schimmelmann BG, Hinney A. Child and Adolescent Psychiatric Genetics. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 259-79.
- 26- Mineka S, Watson D, Clark LA. Comorbidity of Anxiety and Unipolar Mood Disorders. *Annu Rev Psychol* 2008; 49: 377-412.
- 27- Brown TA, Campbell LA, Lehman CL et al. Current and lifetime Comorbidity of the DSM-IV Anxiety and Mood Disorders in a Large Clinical Sample. *J Abnorm Psychol* 2001; 110: 585-99.
- 28- Weissman MM, Bland, RC, Canino GJ, et al. Cross-national Epidemiology of Major Depression and Bipolar Disorder. *JAMA* 1996; 276: 293-99.
- 29- Ünal S, Küey L, Güleç C, Bekaroğlu M. Depresif bozukluklarda risk etmenleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002; 8: 5-15.
- 30- Ressler KJ, Nemeroff CB. The molecular and genetic basic of neurology and psychiatric diseases. 3rd edition, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences. Edited by: RN Rosenberg 2003: 22-32.
- 31- Kaplan HI, Sadocks BJ. Klinik Psikiyatri, Çeviri editörü: Prof. Dr. Ercan Ebay, 2. Baskı Nobel Tıp Kitapevi 2004: 159-88.
- 32- Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006; 367: 153-67.
- 33- Wurtman RJ. Genes, stress, and depression. *Metabolism* 2005; 54: 16-9.

- 34- Yuluğ B, Ozan E, Kilic E. Brain-derived neurotrophic factor polymorphism as a genetic risk for depression? A short review of the literature. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2010; 22(1): 123-5.
- 35- Schroeder M, Krebs MO, Bleich S, Frieling H. Epigenetics and depression: current challenges and new therapeutic options. *Current opinion in psychiatry* 2010; 23(6): 588-92.
- 36- López-León S, Janssens W, Ladd Z et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Molecular psychiatry* 2007; 13(8): 772-85.
- 37- Şengül C, Herken H. Streste Genetik ve Epigenetik Mekanizmalar. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics* 2011; 4(3): 6-12.
- 38- Haddad K, Reiss D, Spotts EL et al. Depression and internally directed aggression: genetic and environmental contributions. *Journal of the American Psychoanalytic Association* 2008; 56(2): 515-50.
- 39- Ernst C, Deleva V, Deng X, Sequeira A. Alternative splicing, methylation state, and expression profile of tropomyosin-related kinase B in the frontal cortex of suicide completers. *Archives of general psychiatry* 2009; 66(1): 22-32.
- 40- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301 (5631): 386-9.
- 41- Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Volzke H. Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Mol Psychiatry* 2005; 10 (2): 220-4.
- 42- Köroğlu E, Güleç C. *Psikiyatri Temel Kitabı 2. Baskı*. Ankara Hekimler Yayın Birliği Yayınevi 2007: 17-44.
- 43- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive Therapy of Depression*. Guilford Press, New York 2008: 28-36.
- 44- Geçtan E. *Affektif Bozukluklar: Mani ve Depresyonun Psikodinamiği*. Metis Yayınları. İstanbul 2006: 149-53.
- 45- Stephen M. *Essential Psychopharmacology 2. Baskı*. Cambridge University Press 2000; 5: 154-380.
- 46- Yüksel N. *Psikofarmakoloji*. Bilnet Matbaacılık, Ankara 2016; 27-9.
- 47- Uğur M. *Duygudurum Bozuklukları: Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar*. Sempozyum Dizisi 2008; 62: 59-84.
- 48- Kaplan HI, Sadocks BJ. *Kaplan & Sadock’s comprehensive textbook of psychiatry*. Türkçe 8. Baskı, 2007; 1: 60-71.
- 49- Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: Genetic and environmental factors. *Psychiatric Clinics of North America* 2012; 35: 51-71.
- 50- Neumeister A, Nugent AC, Waldeck T et al. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 765-73.
- 51- Pedro L, Delgado MD, Francisco A. *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı* 2007; 101-16.

- 52- Van Praag HM. The significance of biological factors in the diagnosis of depressions: I.Biochemical variables. *Compr Psychiatry* 1982; 23(2): 124-35.
- 53- Drevets WC, Frank E, Price JC. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biological Psychiatry* 1999; 46: 1375-87.
- 54- Yüksel N. *Psikofarmakoloji*, Çizgi Tıp Yayınevi, 2003; 2: 50-189.
- 55- Thase ME. Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry: Mood disorders: Neurobiology*. Lippincott Williams & Wilkins USA 2009: 1664-75.
- 56- Işık E, Uzbay T. *Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji* Ankara 2008: 131-44.
- 57- Yemez B, Alptekin K. *Depresyon Etiyolojisi*. *Psikiyatri Dünyası* 1998; 1 :21-5.
- 58- Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*, 1972; 2: 632-5.
- 59- Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock *Klinik Psikiyatri Özet Kitabı* (Aydın H, Bozkurt A. Çeviri ed.) 8.Baskı. Güneş Kitabevi 2005; 57-62.
- 60- Seidman SN. The Neuroendocrinology of Mood Disorders: In Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF (editors). *The American Psychiatry Publishing Textbook of Mood Disorders* 2005: 117-30.
- 61- Öztürk O. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Yenilenmiş* 11. Baskı. Ankara: Tuna Matbaacılık 2008: 337-405.
- 62- Antonijevic IA. Depressive Disorders-Is it Time to Endorse Different Pathophysiologies?. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 1-15.
- 63- Liston BS, McEwen BJ, Casey C. Psychosocial Stress Reversibly Disrupts Prefrontal Processing and Attentional Control. *Proceeding of the National Academy of Science* 2009: 4-11.
- 64- Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJ. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152: 185-91.
- 65- Almeida OP, Alfonso H, Flicker L et al. Thyroid Hormones and Depression: The Health in Men Study. *Am J Geriatric psychiatry* 2011; 19 (9): 763-70.
- 66- Işık E. *Biyolojik Psikiyatri* 1. Baskı. Has Matbaacılık İstanbul 2012: 56-66.
- 67- Seidman SN, Rabkin JG. Testosterone Replacement Therapy For Hypogonadal Men with SSRI-refractory Depression. *Journal of affective disorders* 1998; 48 (2): 157-61.
- 68- Işık E. *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar* 1. Baskı. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık 2003: 258-333.
- 69- Fuchs E, Czeh B, Kole HP, Michaelis T. Alterations of Neuroplasticity in Depression: The Hippocampus and Beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 481-90.
- 70- Doidge N. *The Brain That Changes Itself*. Penguin Books, London; 2007: 3-8
- 71- Grafman J. Conceptualizing Functional Neuroplasticity. *Journal of Communication Disorders* 2000; 33 (4): 345-46.

- 72-** Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and Functional Brain Development and Its Relation to Cognitive Development. *Biol Psychol* 2000; 54: 241-57.
- 73-** Knudsen EI. Sensitive Periods in The Development of The Brain and Behavior. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 1412-25.
- 74-** Lamprcht A, Ledoux J. Structural Plasticity and Memory. *Nat Neurosci* 2004; 5: 45-54.
- 75-** Kotan Z, Sarandöl E, Kirhan E, Özkaya G. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Vascular Endothelial Growth Factor and Leptin Levels in Patients with a Diagnosis of Severe Major Depressive Disorder with Melancholic Features. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2012; 2: 65-74.
- 76-** Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve Nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007; 17: 100-10.
- 77-** Duman RS, Monteggia LM. A Neurotropic Model For Stres-Related Mood Disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1116-27.
- 78-** Gould TD, Gow ER, O'Donnel KC et al. Targeting Signal Transduction Pathways in The Treatment of Mood Disorders: Recent Insight Into The Relevance of The WNT Pathway. *CNS Neurol Disor Drug Targets* 2007; 6: 193-204.
- 79-** Duman RS. Neurochemical Theories of Depression: Preclinical studies. In *Neurobiology of Mental Illness Third Edition*. Oxford University pres New York 2009: 413-34.
- 80-** Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 183-206.
- 81-** Faraone SV, Tsuang MT. Measuring diagnostic accuracy in the absence of a 'gold standard'. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 650-57.
- 82-** Ramirez M, Bostic JQ, Davies D et al. Methods to improve diagnostic accuracy in a community mental health setting. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1599-605.
- 83-** Miller PR. Inpatient diagnostic assessments: 3. Causes and effects of diagnostic imprecision. *Psychiatry Res* 2002; 111: 191-7.
- 84-** Quinones MP, Kaddurah-Daouk R. Metabolomics tools for identifying biomarkers for neuropsychiatric diseases. *Neurobiol Dis* 2009; 35: 165-76.
- 85-** Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-22.
- 86-** Mooney JJ, Schatzberg AF, Cole JO et al. Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and the depression-type score as predictors of differential responses to antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 339-43.
- 87-** Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl 6): 7-11.
- 88-** Carroll BJ, Martin FI, Davies B. Pituitary-adrenal function in depression. *Lancet* 1968; 1: 1373-4.

- 89-** Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J. Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1051-8.
- 90-** Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF et al. Diagnosis of endogenous depression. Comparison of clinical, research and neuroendocrine criteria. *J Affect Disord* 1980; 2: 177-94.
- 91-** Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 15–22.
- 92-** Loosen PT, Prange AJ. Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 405-16.
- 93-** Friess E, Schmid D, Modell S et al. Dex/CRH-test response and sleep in depressed patients and healthy controls with and without vulnerability for affective disorders. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 1154-62.
- 94-** Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64: 341-57.
- 95-** Licinio J, Dong C, Wong ML. Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 488-97.
- 96-** Savitz JB, Drevets WC. Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience* 2009; 164: 300-30.
- 97-** Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1765-81.
- 98-** Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-51.
- 99-** Mitchell PB, Meiser B, Wilde A et al. Predictive and diagnostic genetic testing in psychiatry. *Psychiatr Clin North Am* 2010; 33: 225-43.
- 100-** Manolio TA, Collins FS, Cox NJ et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; 461: 747-53.
- 101-** Eichler EE, Flint J, Gibson G et al. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex diseases. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 446-50.
- 102-** Collier DA, Stober G, Li T et al. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 453-60.
- 103-** Battersby S, Ogilvie AD, Smith CA et al. Structure of a variable number tandem repeat of the serotonin transporter gene and association with affective disorder. *Psychiatr Genet* 1996; 6: 177-81.
- 104-** Lohoff FW. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12: 539-46.
- 105-** Serretti A, Kato M, Kennedy JL. Pharmacogenetic studies in depression: a proposal for methodologic guidelines. *Pharmacogenomics J* 2008; 8: 90-100.

- 106-** Papakostas GI, Shelton RC, Kinrys G et al. Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: a pilot and replication study. *Mol Psychiatry* 2013; 18(3): 332-9.
- 107-** Bilello JA, Thurmond LM, Smith KM et al. MDDScore: confirmation of a blood test to aid in the diagnosis of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015; 76(2): 199-206.
- 108-** Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8(3): 141-74.
- 109-** Hofer M, Pagliusu SR, Hohn A et al. Regional Distribution of Brain Derived Neurotrophic Factor mRNA in The Adult Mouse Brain. *EMBO J* 1990; 9(8): 2459-64.
- 110-** Lommatzsh M, Zingler D, Schuhbaeck K et al. The Impact of Age, Weigh and Gender on BDNF Levels in Human Platelets and Plasma. *Neurobio Aging* 2005; 26(1): 115-23.
- 111-** Fujimura H, Altar CA, Chen R et al. Brain Derived Neurotrophic Factor is Stored in Human Platelets and Released by Agonist Stimulation. *Thromb Haemost* 2002; 87(4): 728-34.
- 112-** Russo-Neustadt AA, Chen MJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Antidepressant Activity. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1495-510.
- 113-** Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in The Nervous System. *Nature* 407, 2000; 6805: 802-9.
- 114-** Schmidt HD, Duman RS. The Role of Neurotrophic Factors in Adult Hippocampal Neurogenesis, Antidepressant Treatments and Animal Models of Depressive-like Behavior. *Behavioural Pharmacology* 2007; 18: 391-418.
- 115-** Chalidakov GN, Tonchev AB, Manni L et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Type 2 Diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 431-8.
- 116-** Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M et al. Measurements of Brain Derived Neurotrophic Factor, Methodological Aspects and Demographical Data. *Brain Res Bull* 2007; 73(1-3): 143-9.
- 117-** Mitoma M, Yoshimura R, Sugita A et al. Stress at Work Alters Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels and Plasma 3-methoxy-4-Hydroxyphenylglycol (MHPG) Levels in Healthy Volunteers: BDNF and MHPG as Possible Biological Markers of Mental Stress?. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 679-85.
- 118-** Matthews VB, Astrom MB, Chan MH et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor is Produced by Skeletal Muscle Cells in Response to Contraction and Enhances Fat Oxidation Via Activation of AMP-activated Protein Kinase. *Diabetologia* 2009; 52(7): 1409-18.
- 119-** Wermter AK, Laucht M, Schimmelmann BG et al. From Nature Versus Nurture, Via Nature and Nurture, to Gene X Environment Interaction in Mental Disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19(3): 199-210.
- 120-** Möller HJ, Rujescu D. Pharmacogenetics-genomics and Personalized Psychiatry. *Eur Psychiatry* 2010; 25: 291-3.

- 121-** Butler MO, Morinobu S, Duman RS. Chronic Electroconvulsive Seizures Increase The Expression of Serotonin-2 Receptor mRNA in Rat Frontal Cortex. *J Neurochem* 1993; 61(4): 1270-6.
- 122-** Karage F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M. Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Serum of Depressed Patients Probably Results From Lowered Platelet BDNF Release Unrelated to Platelet Reactivity. *Biol Psychiatry* 2005; 57(9): 1068-72.
- 123-** Smith M.A, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and Glucocorticoids Affect The Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurotrophin-3 mRNAs in The Hippocampus. *J. Neurosci* 1995; 15(1-3): 1768-77.
- 124-** Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies on Major Depression and BDNF levels: Implications for The Role of Neuroplasticity in Depression. *Int Neuropsychopharmacol* 2008; 11(8): 1169-80.
- 125-** Beevers CG, Wells TT, Mcgeary JE. The BDNF Val66Met Polymorphism is Associated with Rumination in Healthy Adults. *Emotion* 2009; 9(4): 579-84.
- 126-** Donaldson C, Lam D, Mathews A. Rumination and Attention in Major Depression. *Behav Res Ther* 2007; 45(11): 2664-78.
- 127-** Neto FL, Borges G, Torres-Sanchez S, Mico JA. Neurotrophins Role in Depression Neurobiology: A Review of Basic and Clinical Evidence. *Curr Neuropharmacol* 2011; 9(4): 530-52.
- 128-** Martinowich K, Lu B. Interaction Between BDNF and Serotonin: Role in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33(1): 73-83.
- 129-** Galter D, Unsicker K. Brain-Derived Neurotrophic Factor and TrkB are Essential for cAMP-mediated Induction of The Serotonergic Neuronal Phenotype. *J Neurosci Res* 2000; 61: 295-301.
- 130-** Duncan LE, Hutchison KE, Carey G et al. Variation in Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene is Associated with Symptoms of Depression. *J Affect Disord* 2009; 115: 215-9.
- 131-** Kim S, Choi H, Baykiz AF et al. Suicide Candidate Genes Associated with Bipolar Disorder and Schizophrenia: An Exploratory Gene Expression Profiling Analysis of Post Mortem Prefrontal cortex. *BMC Genomics* 2007; 8: 413.
- 132-** Kim K, Lee P, Won D et al. Low Plasma BDNF is associated with Suicidal Behavior in Major Depression. *Progressin Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2007; 31: 78-85.
- 133-** Karege F, Vaudan G, Schwald M et al. Neurotrophin Levels in Postmortem Brains of Suicide Victims and The Effects of Antemortem Diagnosis and Psychotropic Drugs. *Brain Research, Molecular Brain Research* 2005; 136: 29-37.
- 134-** Dwivedi Y, Rizavi S, Conley R, Roberts C. Altered Gene Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Receptor Tyrosine Kinase-B in Postmortem Brain of Suicide Subjects. *Archives of General Psychiatry* 2003; 60: 804-15.
- 135-** Lee H, Kim K. BDNF mRNA Expression of Peripheral Blood Mononuclear Cells was Decreased in Depressive Patients Who had or

had not Recently Attempted Suicide. *Journal of Affective Disorders* 2010; 125: 369-73.

- 136- Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A et al. Effects of Paroxetine or Milnacipram on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Depressed Patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(5): 1034-7.
- 137- Gorgulu Y, Caliyurt O. Rapid Antidepressant Effects of Sleep Deprivation Therapy Correlates with Serum BDNF Changes in Major Depression. *Brain Res Bull* 2009; 80(3): 158-62.
- 138- Piccinni A. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in Treatment-Resistant Depressed Patients Receiving Electroconvulsive Therapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 349-55.
- 139- Toups MS, Greer TL, Kurian BT et al. Effects of Serum Brain Derived Neurotrophic Factor on Exercise Augmentation Treatment of Depression. *J Psychiatr Res* 2011: 64-70.
- 140- Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum Brain-derived Neurotrophic Factor, Depression and Antidepressant Medications: Meta-Analyses and Implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 527-32.
- 141- Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical Role of Brain-derived Neurotrophic Factor in Mood Disorders. *Brain Res Rev* 2004; 45: 104-14.
- 142- Carpenter G. Peptide Growth Factors and Their Receptors I, M.B Sporn eds. Springer-Verlag 1990, New York: 69-74.
- 143- Futamura T, Kakita A, Tohmi M, Sotoyama H. Neonatal perturbation of neurotrophic signaling results in abnormal sensorimotor gating and social interaction in adults: implication for epidermal growth factor in cognitive development. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 19-29.
- 144- Wenmin T, Juan Z, Kerang Z et al. A study of the functional significance of epidermal growth factor in major depressive disorder. *Psychiatric Genetics* 2012; 22: 161-7.
- 145- Kılıçoğlu A, Gülcan E. Diyabet-Depresyon etkileşiminde kortizolün etkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2007; 8: 297-301.
- 146- Kılıç C, Eşel E. Stres tepki Süreci. *Klinik psikofarmakoloji bülteni* 2012; 12: 41-8.
- 147- Demirci S, Eşel E. Öğrenme ve hafızanın hücresel düzenekleri ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 5: 239-48.
- 148- Gallagher P, Malik N, Newham J, Young AH. Antiglucocorticoid treatments for mood disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 23(1): 51-68.
- 149- Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr* 2007; 83: 192-203.
- 150- Özdemir M, Yüksel M, Gökbel H, Okudan N. Serum leptin, adiponectin, resistin and ghrelin levels in psoriatic patients treated with cyclosporin. *J Dermatol* 2012; 39(5): 443-8.

- 151- Lehto M, Huotari A, Niskanen L et al. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 209-15.
- 152- Ceylan O. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, 4. Cilt, Duygudurum Bozuklukları. Hekimler birliği yayınları 2001; 1: 109-12.
- 153- Eşel E, Sofuoğlu S. Depresyonun Nöroendokrinolojisi, Duygu-durum Bozuklukları 2001; 3: 132-44.
- 154- Jin JL, Guo YL, Li JJ. Apoprotein C-III: A review of its clinical implications. *Clin Chim Acta* 2016; 460: 50-4.
- 155- Petersen KF, Dufour S, Hariri A et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* 362, 2010; 12: 1082-89.
- 156- Holmberg R, Refai E, Höög A et al. Lowering apolipoprotein CIII delays onset of type 1 diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 2011; 26: 10685-9.
- 157- Pfizenmaier K, Wajant H, Grell M. Tumor necrosis factors. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 1996; 7: 271-7.
- 158- Vilcek J, Lee TH. Minireview: tumor necrosis factor. *The Journal of Biological Chemistry* 1991; 266(12): 7317-9.
- 159- Aderka D. The potential biological and clinical significance of the soluble tumor necrosis factor receptors. *Cytokine growth factor rev.* 1996; 7: 231-40.
- 160- Hidenaga Y, Tamaki I, Yuka Y et al. Assessment of a multi-assay biological diagnostic test for mood disorders in a Japanese population. *Neuroscience Letters* 2016; 612: 167-71.
- 161- Arnhold J. Properties, functions and secretion of human myeloperoxidase. *Biochemistry Mosc* 2004; 69(1): 4-9.
- 162- Jolivald C, Leininger-Muller B, Drozd R, Naskalski JW. Apolipoprotein E is highly susceptible to oxidation by myeloperoxidase, an enzyme present in the brain. *Neuroscience Lett.* 210, 1996: 61-4.
- 163- Murray R. Plazma proteinleri, immünglobülinler ve kan pıhtılaşması. *Harper Biyokimya* 2004; 59: 744-5.
- 164- Ertekin V. Alfa-1-antitripsin eksikliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007; 3(7): 89-94.
- 165- Teckman JH, Lindblad D. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Diagnosis, pathophysiology and management. *Current Gastroenterology Reports* 2006; 8: 14-20.
- 166- Maes M, Scharpé S, Van Grootel L et al. Higher alpha 1-antitrypsin, haptoglobin, ceruloplasmin and lower retinol binding protein plasma levels during depression: further evidence for the existence of an inflammatory response during that illness. *J Affect Disord* 1992; 24(3): 183-92.
- 167- Sareen SG, Jack LS. The Water-soluble vitamins, folic acide. James, L.G. eds, In: *Advanced Nutrition And Human Metabolism* Fourth edition 2005: 301-9.
- 168- Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003; 26: 137-46.

- 169-** Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000; 60: 121-30.
- 170-** Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D et al. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 2: predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1096-8.
- 171-** Rafter D. Biochemical markers of anxiety and depression. *Psychiatry Res* 2001; 103: 93-6.
- 172-** Ross BM, Ward P, Glen I. Delayed vasodilatory response to methylnicotinate in patients with unipolar depressive disorder. *J Affect Disord* 2004; 82: 285-90.
- 173-** Durum SK, Openheim JJ. Proinflammatory cytokines and immunity, In: Paul WE *Fundamental Immunology* 3rd ed. New York Raven Press Ltd 1993: 801-35.
- 174-** Richards C, Gauldie J. Cytokine control of acute phase protein expression, John Libbey Euro Text. Paris 1991: 29-50.
- 175-** Wang J, Dunn AJ. Mouse interleukin-6 stimulates the HPA axis and increases brain tryptophan and serotonin metabolism. *Neurochem Int* 1998; 33: 143-54.
- 176-** Turner CA. The fibroblast growth factor system and mood Disorders. *Biol Psychiatry*, 2006; 59(12): 1128-35.
- 177-** Timmer M. Fibroblast growth factor FGF-2 and FGF receptor 3 are required for the development of the substantia nigra, and FGF-2 plays a crucial role for the rescue of dopaminergic neurons after 6-hydroxydopamine lesion. *J Neurosci* 2007; 27(3): 459-71.
- 178-** Kahl KG. Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(3): 353-7.
- 179-** Smith K. IL-2 and IL-2 Receptor Complex. In: Sather C. *The Brookhaven Protein Databank. 1998-2000 Physicians Research Network, The PRN Notebook, Online Edition.* 1-21.
- 180-** Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. *Medical Immunology* (Eds Stites DP, Parslow IG), Appleton & Lange, Connecticut, 1997. 146-68.
- 181-** Mendlovic S, Mozes E, Eilat E et al. Immune activation in non-treated suicidal major depression. *Immunol Lett* 1999; 67: 105-8.
- 182-** Watson S, Gallagher P, Smith MS, Ferrier IN. The dex/CRH test- is it better than the DST?. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 889-94.
- 183-** Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P et al. Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247: 228-33.
- 184-** Maes M, Bosmans E, Suy E et al. Antiphospholipid, antinuclear, Epstein-Barr and cytomegalovirus antibodies, and soluble interleukin-2 receptors in depressive patients. *J Affect Disord* 1991; 21: 133-40.
- 185-** Wolfersdorf M, Konig F. Serum folic acid and vitamin B12 in depressed inpatients: A study of serum folic acid with

- radioimmunoassay in 121 depressed inpatients. *Psychiatr Prax* 1995; 22: 162-4.
- 186-** Papakostas GI, Miller KK, Petersen T et al. Serum prolactin levels among outpatients with major depressive disorder during the acute phase of treatment with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(6): 952-7.
- 187-** Maes M, Delange J, Ranjan R et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res.* 1997; 66(1): 1-11.
- 188-** Nomoto H, Baba H, Satomura E et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels and personality traits in patients with major depression. *BMC Psychiatry* 2015; 4: 15-33.
- 189-** Satomura E, Baba H, Nakano Y et al. Correlations between brain-derived neurotrophic factor and clinical symptoms in medicated patients with major depression. *J Affect Disord* 2011; 135(1-3): 332-5.
- 190-** Özsoy S, Eşel E, Hacimusalar Y ve ark. Major Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda Elektrokonvulsif Tedavinin Nöroaktif Steroidler Üzerine Akut ve Uzun Süreli Etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008; 19(4): 341-8.
- 191-** Assies J, Visser I, Nicolson NA et al. Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. *Psychiatry Res* 2004; 128(2): 117-22.
- 192-** Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav Immun.* 2002; 16(5): 513-24.
- 193-** Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2013; 144(1-2): 16-27.
- 194-** Eller T, Vasar V, Shlik J et al. The role of IL-2 and soluble IL-2R in depression and antidepressant response. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10(7): 638-43.
- 195-** Bai YM, Su TP, Li CT et al. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *Bipolar Disord.* 2015; 17(3): 269-77.
- 196-** Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL-6), tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord.* 2012; 139(3): 230-9.
- 197-** Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem* 2003; 49(11): 1846-53.
- 198-** Itenov TS, Kirkby NS, Bestle MH et al. Hyaluronic Acid Assays: Turbidimetric or Enzyme-Based Immune Assay? A Method Comparison Study. *J Clin Lab Anal.* 2016; 30(5): 524-8.
- 199-** Xia F, Xu YH, Wang XL et al. Analysis on the clinical value of methods used for the detection of treponema pallidum antibody. *J Clin Lab Chinese* 2016; 37(6): 863-7.
- 200-** Krzeminska E, Wyczalkowska-Tomasik A, Korytowska N et al. Comparison of Two Methods for Determination of NGAL Levels in Urine: ELISA and CMIA. *J Clin Lab Anal.* 2016; 30(6): 956-60.

- 201-** De Wit L, Luppino F, van Straten A et al. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res* 2010; 178(2): 230-5.
- 202-** Colak E, Mutlu F, Bal C et al. Comparison of semiparametric, parametric, and nonparametric ROC analysis for continuous diagnostic tests using a simulation study and acute coronary syndrome data. *Comput Math Methods Med*. 2012; 12: 698-720.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, ilgi, anlayış ve duyarlılıkla yaklaşan eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Emre SARANDÖL'e şükranlarımı ve hürmetlerimi sunarım.

Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Esmâ GÜR'e, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Melahat DİRİCAN, Sayın Prof. Dr. Zehra SERDAR, Sayın Prof. Dr. Yeşim ÖZARDA, Sayın Prof. Dr. Asuman TOKULLUGİL ve Sayın Prof. Dr. Engin ULUKAYA'ya eğitimime sağladıkları katkılarından ve üzerimdeki emeklerinden dolayı çok teşekkür ederim ve saygılarımı sunarım.

Bilgisi, deneyimleri, dostluğu, sevecenliği ve ablalığı ile her zaman yanımda olan Doç. Dr. Arzu YILMAZTEPE ORAL'a, güzel anılar biriktirdiğim asistan arkadaşlarıma, ayrıca Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı personeline, Biyokimya Merkez ve Acil Laboratuvarı teknisyenlerine ve elemanlarına yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

Tezimi hazırlamamdaki destekleri için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Aslı SARANDÖL'e, Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Güven ÖZKAYA'ya, Genel Dahiliye Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Celaleddin DEMİRCAN'a, ayrıca Psikiyatri Anabilim Dalı'ndaki asistan doktor arkadaşlarıma ve bölüm personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Rotasyon yaptığım tüm anabilim dallarında beraber çalıştığım öğretim üyesi, asistan, teknisyen ve tüm personele teşekkür ederim.

Sevgi, güven, ilgi ve destekleri ile bugünlere gelmemde en çok emeği geçen anneme ve kardeşime sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kişilere teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Bursa'da doğdum. İlkokulu Atatürk İlkokulu'nda, ortaokulu Şükrü Şankaya Anadolu Lisesi'nde ve liseyi Bursa Fen Lisesi'nde tamamladım.

2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2007 yılında mezun oldum. 2007-2009 yılları arasında Tokat Reşadiye Devlet Hastanesi'nde devlet hizmeti yükümlülüğümü tamamladım. 2010-2012 yılları arasında sırasıyla Kırıkkale Üniversitesi ve Uludağ Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dallarında araştırma görevlisi doktor olarak görev yaptım. 2012 yılından beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.