

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



KARMA BELİRTİLİ OLAN VE OLMAYAN UNİPOLAR DEPRESYON
HASTALARINDA OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çiler AÇAR YILDIZOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim TAŞ

Çanakkale2019

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARMA BELİRTİLİ OLAN VE OLMAYAN UNİPOLAR DEPRESYON
HASTALARINDA OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çiler AÇAR YILDIZOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim TAŞ

Bu tez çalışması Ç.O.M.Ü. BAP Koordinasyon Birimi tarafından 2631 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çanakkale 2019

TEŞEKKÜR

Zorlu ve yıpratıcı tez sürecinde tecrübelerini benden esirgemeyen hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim Taş'a, zor ve zahmetli istatistik hesaplamaları sürecinde destek ve ilgisini hissettiren aynı zamanda sevgili arkadaşım Dr. Buse Yüksel'e,

Biyokimya Anabilim Dalı'nda görev yapan ve biyokimyasal parametrelerin hesaplanması sürecinde emekleri sayesinde zorluk yaşamadığım Dr. Öğr. Üyesi Hakan Türkon'a;

Mesleki gelişim sürecimde her birinden farklı tecrübeler edindiğim kıymetli hocalarım Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Demet Güleç Öyekçin, Dr. Öğr. Üyesi Erhan Akıncı, Dr. Öğr. Üyesi Hülya Ertekin, Dr. Öğr. Üyesi Ali Emre Şevik'e ve eski öğretim üyeleri Doç. Dr. Kürşat Altınbaş ve Dr. Öğr. Üyesi Başak Şahin'e, ayrıca Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları öğretim üyesi Doç. Dr. Nurullah Bolat'a;

Asistan hekimlik sürecinde çalışmaktan keyif aldığım ve Çanakkale'deki yaşamımda varlıkları ile hayatımı güzelleştiren meslektaşlarım, Dr. Cihan Çelik, Dr. Yağmur Duva, Dr. Buse Yüksel, Dr. Neslihan Duran, Dr. Korhan Yavuz başta olmak üzere tüm hekim arkadaşlarıma;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, ekip olmanın anlamını hissettiren psikiyatri hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Koşulsuz sevgileri ile her daim desteklerini arkamda hissettiğim kıymetli aileme ve hayatta insanın sahip olduğu en değerli şey olan kardeşim ve aynı zamanda meslektaşım olan Dr. Ezgi Deniz Açar'a,

Asistanlık hayatımın bana en kıymetli hediyesi olan, zor süreçlere birlikte göğüs gerip ellerimizi hiç bırakmadığımız, güzel zamanlarda da keyfini yine doyasıya birlikte sürdüğümüz, aynı mesleği icra etmenin hazzını yaşadığım sevgili eşim Dr. Emrah Yıldızoğlu'na teşekkür ederim...

Çiler AÇAR YILDIZOĞLU

Çanakkale 2019

ÖZET

Amaç: Unipolar depresyonda oksidatif stresi değerlendiren çalışmalar giderek artmaktadır. Bu çalışmada unipolar depresyonda ve unipolar depresyonun alt grubu olan karma belirtili unipolar depresyonda oksidatif stresin etiopatogenezendeki yerini dinamik tiyol/disülfid dengesi parametreleri ve total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS), oksidatif stres indeksi (OSİ) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikiyatri polikliniğine Nisan 2018 -Eylül 2018 tarihleri arasında ardışık başvuran, DSM-5 tanı kriterlerine göre unipolar depresif bozukluk tanısı alan 18-65 yaş arası katılmaya gönüllü 97 hasta ve yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 97 sağlıklı birey araştırmaya dâhil edilmiştir. Hastaların depresif ve hipomanik belirtilerini saptamak amacıyla Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ), Değiştirilmiş Hipomani Kontrol Listesi (DHKL) ve hastalığın şiddetini belirlemek amacıyla Klinik Global İzlem ölçeği (KGİ) uygulandı. Oksidatif stres parametreleri düzeyleri tüm katılımcılardan alınmış açlık kan örnekleri değerlendirilerek ölçüldü.

Bulgular: Unipolar depresyon grubunda oksidasyon lehine disülfid seviyesi, TOS, oksidasyon redüksiyon oranı ve okside tiyol seviyesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Antioksidan sistem lehine bulgu olan redükte tiyol seviyesi ve TAS düzeyi kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p<0.05$). DSM-5'e göre unipolar depresyonun gidiş belirleyicilerinden olan karma belirtili depresyon ile karma belirtili olmayan unipolar depresyon arasında tiyol disülfid dengesi ve total oksidan ve antioksidan sistemi gösteren parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. DHKL'ye göre karma belirtili olan grupta, karma belirtili olmayan gruba göre TAS değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. HDÖ, DHKL ve KGİ ile oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda artmış oksidasyon lehine olan bulguların tüm depresyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bir kez daha gösterilmiştir. Karma belirtili depresyon grubu ile karma belirtili olmayan depresyon grubu arasında oksidan ve antioksidan parametrelerde fark yoktu. Bu bulgu depresyonda oksidasyon lehine bozulan dengenin karma belirtili depresyonda depresyon gidiş belirleyicileri açısından anlamlı fark oluşturmayabileceğini göstermiştir. Oksidasyon dengesi açısından tüm depresyon gidiş belirleyicilerinin değerlendirildiği uzunlamasına yapılacak çalışmalar bu konuya daha fazla ışık tutacaktır.

Anahtar Sözcükler: Major depresyon, karma depresyon, tiyol disülfid dengesi, total antioksidan seviye, total oksidan seviye.

ABSTRACT

Objective: Studies evaluating oxidative stress in unipolar depression are increasing. In this study, it was aimed to evaluate the role of oxidative stress in the etiopathogenesis of unipolar depression and mixed featured unipolar depression by using dynamic thiol/disulfide balance parameters and total oxidant level (TOS), total antioxidant level (TAS), oxidative stress index (OSI).

Method: 97 patients aged between 18-65 years with the diagnosis of unipolar depressive disorder diagnosed according to DSM-5 criteria and 97 age- and sex-matched 97 healthy individuals who applied to the Psychiatry Outpatient Clinic of Canakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine Psychiatry Department between April 2018 and September 2018 were included in the study. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D, Modified Hypomania Checklist (M-HCL) and Clinical Global Impression Scale (CGI) were used respectively to determine depressive symptoms, manic symptoms and the severity of the disease. Oxidative stress parameters were measured by evaluating fasting blood samples taken from all participants.

Results: In the unipolar depression group, the levels of disulfide, TOS, oxidation-reduction and oxidized thiol levels were found to be statistically significant in favor of oxidation ($p < 0.05$). Reduced thiol levels and TAS levels, which are favorable for the antioxidant system, were statistically lower than the control group ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the mixed featured depression as a specifier for unipolar depression and non-mixed featured unipolar depression in thiol-disulfide balance and total oxidant and antioxidant system parameters. In the group with mixed features according to M-HCL, TAS value was found to be significantly higher than the non-mixed group. No significant correlation was found between HDRS, M-HCL, CGI, and oxidative stress parameters.

Discussion: In our study, it was shown that the findings in favor of increased oxidation were significantly higher in all depression groups. The absence of difference in oxidant and antioxidant parameters between the mixed featured group and the non-mixed featured depression group is one of the important findings of our study. This finding showed that the deterioration of balance in favor of oxidation in depression would not make a significant difference for mixed featured depression as a specifier. The studies to be carried out longitudinally in terms of the oxidation balance, in which all depression specifiers are evaluated, will shed more light on this subject.

Keywords: Major depression, mixed depression, thiol disulfide hemostasis, total antioxidant status, total oxidant status.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
TABLolar	xiii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	5
2.1 Unipolar Depresif Bozukluk.....	5
2.1.1 Unipolar Depresif Bozukluk Tanımı	5
2.1.2 Epidemiyolojisi	5
2.1.3 Klinik Belirtiler	5
2.1.4 Depresyon Etiyolojisi	10
2.2 Oksidatif Metabolizma.....	15
2.2.1 Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	16
2.2.2 Antioksidan Savunma Sistemleri	17
2.2.3 Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres	17
2.3 Depresyonda Total Oksidan ve Antioksidan Seviyeleri.....	21
2.4 Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi	22
2.4.1 Psikiyatrik Hastalıklarda Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi	24
3 YÖNTEM VE GEREÇLER	25
3.1 Etik İzin	25
3.2 Örneklem Seçimi.....	25
3.3 Araştırmaya Alım Ölçütleri	25
3.4 Araştırmadan Dışlanma Ölçütleri	26
3.5 Araştırmanın Yürütülmesi	26
3.5.1 Veri Toplama Araçları	27
3.6 Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması	29

3.6.1 Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü.....	29
3.6.2 Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü	30
3.6.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması.....	30
3.6.4 Tiyol Disülfid Dengesi Parametreleri.....	30
3.7 İstatistiksel Analiz.....	31
4 BULGULAR	32
4.1 Unipolar Depresyon ve Kontrol Gruplarındaki Kişilerin Sosyodemografik Özelliklerine İlişkin Veriler	32
4.2 Unipolar Depresyon ve Kontrol Gruplarındaki Kişilerin Hastalık Özelliklerine İlişkin Veriler	34
4.3 Unipolar Depresyon ve Kontrol Gruplarındaki Kişilerin Alışkanlıklarına İlişkin Veriler	39
4.4 Karma Belirtili Olan ve Olmayan Unipolar Depresyon Hastalarının Ölçek Puanlarına İlişkin Veriler	40
4.5 Unipolar Depresyon Grubunun ve Kontrol Grubunun Oksidasyon Parametrelerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler.....	41
4.6 Karma Belirtili Olan ve Olmayan Unipolar Depresyon Gruplarının Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler	44
4.7 Karma Belirtili Olan ve Olmayan Unipolar Depresyon ve Kontrol Grubunun Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler	46
4.8 DHKL Puanlarına Göre Karma Belirtili Olan ve Olmayan Unipolar Depresyon Gruplarının Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler	48
4.9 Karma Belirtili Olan ve Olmayan Unipolar Depresyon Grubunda Oksidatif Stres Parametreleri ve Alışkanlıklara İlişkin Veriler.....	51
4.10 Karma Belirtili Olan ve Olmayan Unipolar Depresyon Hastalarında Korelasyon Analizlerine İlişkin Veriler	58
4.11 Depresyon Olma Durumunu Etkileyen Risk Faktörlerine İlişkin Regresyon Analizi.....	65
5.TARTIŞMA	67
5.1.Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Tartışılması	68
5.2 Unipolar Depresyon Alt Grupları Arasında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	73
5.3 Oksidan ve Antioksidan Parametrelerin Karşılaştırılması	75
5.4 Toplam Oksidan ve Antioksidan Durumu Yansıtan Parametrelerin Tartışılması	79

5.5 Unipolar Depresyon Alt Gruplarındaki Oksidatif Değişkenlerin Karşılaştırılması	83
5.6. Depresyon Alt Grupları Arasındaki Korelasyon Analizleri	88
6 SONUÇ	91
7 KAYNAKLAR	92
8 EKLER	112



KISALTMALAR

- (Ach) Asetilkolin
(ACTH) Aderenokortikotropin hormon
(BDNF) Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
(BH) Büyüme hormonu
(BT) Bilgisayarlı Tomografi
(BOS) Beyin omurilik sıvısı
(CAT) Katalaz
(CRH) Kortikotropin salgılatıcı hormon
(CREB-1) Siklik adenil monofosfat yanıt elemanı bağlayıcı protein lokusu
(Cys) Sistein
(CySS) Sistin
(DA) Dopamin
(DAOA) D-aminoasit oksidaz aktivatör
(DHKL) Değiştirilmiş Hipomani Kontrol Listesi
(DRD1) Dopamin reseptör D1 geni
(DRD4) Dopamin reseptör D4 geni
(DSM-5) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. baskısı
(GABA) Gama-aminobütirik asit
(GABRA5) GABA-A reseptör alfa
(GR) Glukokortikoid reseptörleri
(GSH-Px) Glutatyon peroksidaz
(GSH) Redükte glutatyon
(GSSG) Okside glutatyon
(HPA) Hipotalamopitüiter ve Adrenal Aks
(HVA) Homovalinik asit
(KGIÖ) Klinik Global İzlenim Ölçeği
(LC) Locus cereleus
(MDA) Malondialdehit
(MR) Manyetik Rezonans Görüntüleme
(MSS) Merkezi sinir sistemi

(NA) Noradrenalin
(-SH) sülfidril
(PET) Pozitron Emisyon Tomografi
(ROT) Reaktif Oksijen Türevleri
(SDVF) Sosyodemografik Veri Formu
(SPECT) Tek Foton Emisyon Tomografi
(SOD) Süperoksit dismutaz
(SSRI) Seçici serotonin geri alım inhibitörü
(TOS) Total Oksidan Seviye
(TAS) Total Antioksidan Seviye
(TRH) Tirotropin salgılatıcı hormon
(TSH) Tiroid uyarıcı hormon
(OKB) Obsesif kompulsif bozukluk
(OSİ) Oksidatif Stres İndeksi
(8SLC6A2) Nöradrenalin taşıyıcı gen
(5HT) Serotonin
(XO) Ksantin oksidaz

TABLULAR

Tablo 1. Unipolar depresyon ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

Tablo 2. Unipolar depresyon ve kontrol gruplarının hastalık özellikleri

Tablo 3. Unipolar depresyon ve kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4. Unipolar depresyon ve kontrol gruplarının hastalık özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 5. Unipolar depresyon ve kontrol gruplarının alışkanlıklarının karşılaştırılması

Tablo 6. Karma belirtili olan ve olmayan unipolar depresyon gruplarında ölçek puanlarının karşılaştırılması

Tablo 7. Unipolar depresyon ve kontrol gruplarının oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 8. Unipolar depresyon ilk atak ve tekrarlayan atak durumuna göre oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 9. Karma belirtili olan ve olmayan unipolar depresyon gruplarının oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 10. Karma belirtili olan ve olmayan unipolar depresyon ve kontrol gruplarının oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 11. DHKL'ye göre karma belirtili olan ve olmayan unipolar depresyon gruplarının oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 12. Karma belirtili depresyon grubunda egzersiz durumu ile oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 13. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda egzersiz durumu ile oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 14. Karma belirtili depresyon grubunda sigara içme durumu ile oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 15. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda sigara içme durumu ile

oksidasyon parametrelerinin karşılaştırması

Tablo 16. Karma belirtili depresyon grubunda alkol kullanım durumu ile oksidasyon parametrelerinin karşılaştırması

Tablo 17. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda alkol kullanım durumu ile oksidasyon parametrelerinin karşılaştırması

Tablo 18. Karma belirtili depresyon grubunda cinsiyete göre oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 19. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda cinsiyete göre oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 20. Karma belirtili depresyon grubunda HDÖ ile oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Tablo 21. Karma belirtili depresyon grubunda HDÖ ile total oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Tablo 22. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda HDÖ ile oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Tablo 23. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda HDÖ ile total oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Tablo 24. Karma belirtili depresyon grubunda DHKL ile oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Tablo 25. Karma belirtili depresyon grubunda DHKL ile total oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Tablo 26. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda DHKL ile oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Tablo 27. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda DHKL ile total oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Tablo 28. Karma belirtili depresyon grubunda yaş ile oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Tablo 29. Karma belirtili depresyon grubunda yaş ile total oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Tablo 30. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda yaş ile oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Tablo 31. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda yaş ile total oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Tablo 32. Kontrol grubunda yaş ile oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Tablo 33. Kontrol grubunda yaş ile total oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Tablo 34. Depresyon olma durumunu etkileyen risk faktörlerine ilişkin regresyon analizi

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Unipolar depresyon yaygın görülen psikiyatrik bozukluklardan olup dünya nüfusunun yaklaşık %21'ini etkiler (1). Unipolar depresyon tipik olarak çökkün ruh hali, olağan etkinliklerden eskisi kadar zevk alamama ve bunlara karşı ilginin kaybolması ile kendini gösterir. Bu belirtilere uykusuzluk, dikkat dağınıklığı, odaklanamama, cinsel isteksizlik gibi farklı pek çok belirti eşlik edebilir (2).

Çalışmamızda oksidasyon parametreleri olan ilişkisini ayrıca araştırdığımız depresyon gidiş belirleyicilerinden olan karma belirtili depresyon ise, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı' nın son sürümü (DSM-5) ile resmi sınıflandırmaya dâhil edilmiştir. Depresyona eşlik eden en az üç manik belirtinin varlığı olarak tanımlanmaktadır (3). Fakat dikkatin çelinebilirliği, çabuk sinirlenme ve psikomotor etkinlik artışı bu manik belirtilerin dışında bırakılmıştır. Fakat pek çok araştırma, bazı depresyonlarda manik belirtilerin eşlik ettiğini savunmaktadır. Konuşma miktarında artış, çabuk sinirlenme, fikir uçuşmaları, düşünce hızı ve miktarında artış psikomotor etkinlik artışı ve dikkatin çelinebilirliğini depresyonda sık görülen manik belirtiler olarak bildirilmiştir. Bu belirtilerin daha önce hipomani/mani geçirmemiş unipolar depresif bozukluğu olan kişilerin yaklaşık %20-40'ında bulunduğu gösterilmiştir (4). Başka bir çalışmada, üç ve daha fazla manik belirti görülme oranı yaklaşık %7-23 olduğu bildirilmiştir (5). Günümüzde DSM-5 karma belirtili depresyon tanımında, bu belirtilerden sinirlilik, psikomotor ajitasyon ve dikkat dağınıklığının dışlanıyor olması halen tartışılmakta olan bir konudur (6).

Karma belirtili unipolar depresyonu diğer depresyonun gidiş belirleyicilerinden ayıran belli özellikler vardır. Erken yaşta başlama, uzun hastalık dönemleri, tekrarlama riskinde yükseklik, artmış özkıyım oranları, hastalık döneminin daha gürültülü olması ve işlevselliğin daha kötü olması bu özellikler arasında gösterilmektedir. Bunun yanında, ek psikiyatrik tanılar daha sık eşlik eder. Alkol madde kullanım bozukluğu ve anksiyete bozukluğu en sık eşlik eden ek tanılardır (7). Karma belirtili unipolar depresyonun son yıllarda

bipolar spektrum bozuklukları içerisinde değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi konusunda tartışmalar mevcuttur. Gelecekte bipolar bozukluğa dönüşüm oranı ilk beş yılda her yıl yaklaşık %2.5 dolaylarındadır (8). Klinisyenlerin tedavide karma belirtili unipolar depresyonu bipolar bozukluk spektrumunda değerlendirip, karma belirtili olmayan depresyon tiplerinden farklı olarak tedavide öncelikli olarak antidepresan tedavi yerine, antipsikotikleri ön planda seçmeleri konusunda görüşler mevcuttur (9). Antidepresana yanıt oranları, antipsikotiklere oranla daha kötü olup, manik kayma açısından risklidir (10,11). Depresyon dönemindeki mani/hipomanik belirti sayısı manik kayma ve bipolarite ile ilişkilidir. Bu hastalarda uzun dönem izlemde bipolarite riski mutlaka akılda tutulmalıdır (9).

Çalışmamızda unipolar depresyonda ve depresyon gidiş belirleyicilerinden olan karma belirtili unipolar depresyonda oksidatif stres parametrelerini değerlendirmeyi amaçladık. Oksidatif stresin günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı kabul edilmektedir (12). Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein ve lipit metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı bildirilmiştir (13-15). Şizofreni, bipolar bozukluk, unipolar depresyon gibi pek çok hastalığın etiyolojisinde oksidatif stresin arttığına dair son yıllarda pek çok çalışma yapılmaktadır (15). Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan seviye (TOS) olarak ifade edilir. Total Antioksidan Seviye (TAS) ise total antioksidan kapasiteyi gösterir ve antioksidanların tek tek düzeylerinin ölçümünden daha değerli bilgi verir. Total peroksitlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indeks ise Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) olarak ifade edilir (16).

Plazmanın en büyük ve en sık kullanılan antioksidanlarından olan tiyoller hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik role sahiptirler. Bu özelliklerini yapılarında bulunan sülfidril (-SH) grubu ile sağlarlar. Reaktif oksijen türevleri ortamdaki tiyoller ile oksitlenerek disülfiteri oluştururlar. Dinamik tiyol/disülfid dengesi antioksidan koruma, sinyal iletimi, apoptozis, enzimatik aktivite ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi ve hücrel uyarı mekanizmalarında anahtar rolündedir (17). Plazma tiyol/disülfid

seviyelerinin oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmasının değerli ve güvenilir belirteçleri olduğu düşünölmektedir. Bu dengenin sağlanması pek çok hastalığın patogeneğinde kritik rol oynamaktadır. Birçok hastalıkta bu dengenin bozulduğuna dair kanıtlar artmaktadır (17). Dinamik tiyol/disölfıt dengesi ilk olarak Erel ve Neşelioğlu tarafından tamamen otomatik bir yöntem kullanılarak ölçölmüştür (17). Önceki çalışmalarda sıklıkla sistein (Cys), sistin (CySS), redökte glutasyon (GSH) ve okside glutasyon (GSSG) gibi düşük moleköler ağırlıklı tiyol bileşikleri ölçölebilmekteydi (18). Fakat bunlar organizmadaki total tiyolün sadece küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Total tiyolün büyük bir kısmını ise albumin (%50) ve diğer proteinlerdeki tiyoller oluşturmaktadır (19). Yani eski çalışmalarda ölçölen tiyol ve disölfıt seviyeleri vücuttaki toplam tiyol ve disölfıt miktarını ve dolayısıyla tiyol/disölfıt denge durumunu yansıtmamaktadır (17).

Dinamik tiyol/disölfıt dengesinin erişkin psikiyatrik hastalıkları ile ilişkisine yönelik incelemeler ise oldukça az sayıdadır. Bipolar bozukluk manik dönem, şizofreni, madde kullanım bozukluğu, anksiyete bozukluğu ve unipolar depresyon alanında yapılmış az sayıda çalışma mevcut olup, bu hastalıklarda dinamik tiyol/disölfıt dengesinin dengenin bozulduğuna yönelik kanıtlar vardır (20-23). Literatürde dinamik tiyol/disölfıt dengesi ile ilgili az sayıda çalışma olmasına karşın, karma belirtili unipolar depresyon ile ilgili olarak yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda birincil amaç; unipolar depresyon tanılı tedavi görmeyen örneklem grubundave sağlıklı kontrol grubunda dinamik tiyol/disölfıt dengesi biyobelirteçlerinin ve oksidatif durumun genelini yansıtan parametreler olan TOS, TAS, OSİ' nin değerlendirilmesidir. Çalışmamızın ikinci basamağında, unipolar depresyonun bir gidiş belirleyicisi olan karma belirtili olan grubun karma belirtili olmayan grup ile oksidatif yük açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın hipotezleri;

1-Unipolar depresyon grubu ve kontrol grubu arasında oksidatif stres parametleri (TAS, TOS ve OSİ) ve dinamik tiyol/disölfıt dengesinin göstergeleri

(native tiyol, total tiyol, disülfid, tiyol oksidasyon-redüksiyon oranı, okside tiyol oranı ve redükte tiyol oranı) bakımından fark bulunması,

2-Bu farkın unipolar depresyon grubunda oksidatif dengede bozulmayı gösterir nitelikte artmış okside tiyol, disülfid, oksidasyon redüksiyon oranı, TOS, OSİ ve azalmış redükte tiyol, native tiyol, TAS değerleri şeklinde olması,

3-Karma belirtili olan ve olmayan unipolar depresyon grubunda bu parametrelerin karşılaştırılmasında oksidatif stres lehine olan bozulmanın karma belirtili depresyon grubunda görece daha yüksek seyredebileceğini göstermeyi amaçladık. Karma belirtili depresyonun bipolar bozukluk spektrumunda değerlendirilmesi yönünde düşüncelerin olması, erken başlangıç, yüksek oranda psikiyatrik (anksiyete, stres, alkol/madde –ilişkili bozukluklar) ve diğer tıbbi hastalık eş tanısı, daha uzun hastalık ve daha kısa düzelleme dönemleri yüksek özkıyım oranları daha sık psikotik belirti ve kötü işlevsellik görülmesi karma belirtili depresyonda oksidatif stres parametrelerinde bozulmanın daha fazla olacağını düşündürmektedir (7,8).

Çalışmamız hem unipolar depresyon alanında bu konuda yapılmış az sayıdaki çalışmalardan biri olup, hem de unipolar depresyonun gidiş belirleyicisi olan karma belirtili depresyon ile ilgili oksidatif stres parametreleri ve tiyol disülfid dengesini birlikte değerlendiren ilk çalışma olması sebebiyle literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Unipolar Depresif Bozukluk

2.1.1 Unipolar Depresif Bozukluk Tanımı

Depresyon toplumun hemen her kesiminde görülebilen, kronik ve tekrarlayıcı seyir gösterebilen; kederli, zaman zaman hem kederli hem de bunaltı ile gidebilen bir duygudurum bozukluğudur. Bu belirtilere suçluluk, kendini değersiz hissetme, özkıyım düşünceleri, karamsarlık ve isteksizlik gibi pek çok belirti de eşlik edebilir (24).

2.1.2 Epidemiyolojisi

Depresyon, tüm psikiyatrik hastalıklar içerisinde en yüksek yaşam boyu yaygınlığa sahiptir. Dünya nüfusunun yaklaşık %21'ini etkiler (1). Batı toplumunda yaygınlığı %5-17, ülkemizde %4 olarak bildirilmekte olup, ciddi yeti yitimine neden olabilen ve özkıyım ile sonuçlanabilen bir hastalıktır (25). Kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazla görülmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında 20-50 yaşları arasında görülmektedir (26). Başta unipolar depresyon olmak üzere duygudurum bozuklukları görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bu hastalıklar bireylerin kişilerarası ilişkilerini, verimliliğini, hayat kalitesini, aynı zamanda fiziksel sağlığını da olumsuz şekilde etkilemektedir. Kronikleşme özelliği ile birlikte tedavi edilmediği takdirde ciddi yeti kaybı ile toplumsal kayıplara sebep olabilir (27). Yapılan araştırmalar yakın gelecekte kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sırada gelen hastalık olarak unipolar depresyonu öne sürmektedir (28).

2.1.3 Klinik Belirtiler

Çökkün mizaç, ilgi ve istek kaybı hem unipolar hem bipolar depresyonun çekirdek belirtileridir. Bu durum pek çok kişi tarafından yaşanabileceği gibi, normal üzüntü ve kederden daha farklı bir tablodur. Yaklaşık üçte ikisinde özkıyım düşüncesi olup, %10-15'i ise özkıyım girişiminde bulunur. Enerji azlığı, uyku bozuklukları, iştah ve kiloda azalma, cinsel isteksizlik, iş ve okul performansında bozulma gibi pek çok farklı klinik belirti ile karşımıza çıkabilmektedir (26).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. baskısına (DSM-5) göre majör depresyon tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir (3);

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

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

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

(3) İştahta azalma ya da artış olması buna bağlı olarak belirgin kilo kaybı ya da Alımı,

(4) Uyku ihtiyacında artış ya da uykusuzluk hissi,

(5) Psikomotor devinimde artma ya da azalma,

(6) Yorgunluk, bitkinlik ve enerjide azalma,

(7) Değersizlik düşünceleri, yoğun suçluluk duygular,

(8) Dikkati sürdürmede zorlanma ve konsantrasyon güçlüğü,

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

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

C. Bu belirtiler madde kullanımı ya da genel tıbbi durum rahatsızlığı sonucu gelişmemiştir.

DSM-5 Tanı Ölçütlerine Göre Depresyon Bozuklukları

-Yıkıcı Duygudurumu Düzenleyememe Bozukluğu,

-Yeğın (Majör) Depresyon Bozukluğu,

-Süregiden Depresyon Bozukluğu (Distimi),

-Aybaşı Öncesi (Premenstrüel) Disfori Bozukluğu,

-Maddenin/ İlacın Yol Açtığı Depresyon Bozukluğu,

-Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Depresyon Bozukluğu,

-Tanımlanmamış Bir Diğer Depresyon Bozukluğu,

Tanımlanmamış Depresyon Bozukluğu şeklinde kategorilere ayrılmıştır.

Depresyon Alt Tipleri

Depresyon, klinik görünüşlerine göre DSM-5'te sekiz alt tipe ayrılmıştır (3).

Psikotik Özellikler Gösteren: Depresyon dönemine sanrılar ve/veya varsanılar eşlik eder. Ailelerinde bipolar tip 1 bozukluğu daha yaygın görülmektedir. İki alt grubu vardır;

Duygudurumla uyumlu psikotik özellikler gösteren: Sanrı ve varsanıların içeriği suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm vb. gibi depresif duygudurum ile uyumludur.

Duygudurumla uyumlu psikotik özellikler göstermeyen: Sanrı ve varsanıların içeriği, değersizlik, suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm vb gibi depresyon konularını kapsamaz.

Melankolik Özellik Gösteren: Neredeyse bütün etkinliklerden zevk alamama; çevresel destek ile belirtilerin düzelmemesi, sabahları erken uyanama özellikle çökkün duygudurumun sabahları daha şiddetli olması ile karakterizedir. Tedaviye yanıt oranı düşük ve özkıyım riski yüksektir.

Atipik Özellikler Gösteren: Kişiyi kederli halin azaltabilecek dış uyaranlar ile çökkün duygudurum gibi belirtilerin hafiflemesi temel özelliğidir. İştah artışı, kilo alımı, uyku miktarında artış, kurşun paralizisi görülebilir. Ayrıca kişiler reddedilmeye karşı aşırı duyarlıdırlar.

Bunaltılı Çökkünlük: Kişide bunaltı, gerginlik hissi, huzursuzluk, kaygılı halmevcut olupodaklanmakta güçlük çekme görülmektedir. Ayrıca gün içinde sürekli kötü bir şey olacağı ve özdenetimini yitirme korkusu görülmektedir.

Karma Özellikler Gösteren: Çalışmamızda oksidatif stres parametrelerin irdelediğimiz alt tip olan karma belirtili depresyonda ise; neredeyse her gün, günün büyük bir kesiminde; taşkın duygudurum, benlik saygısında abartılı artış, daha konuşkan olma, fikir uçuşması, amaca yönelik etkinlikte artış, kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere katılımın artması ve uyku gereksiniminde azalma gibi mani/hipomani belirtilerinden en az üçü görülür.

Karma belirtili depresyon DSM-5 ile resmi sınıflandırmaya dâhil edilmiştir. DSM-5'te karma dönem tanımı kaldırılmıştır. Onun yerine "Depresyon dönemi karma özellikli" ve "Manik/hipomanik dönem karma özellikli" tanımları getirilmiştir. Depresyona eşlik eden en az üç manik belirtilerin varlığı olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca dikkatin çelinebilirliği, çabuk sinirlenme ve psikomotor etkinlik artışı bu belirtilerin dışında bırakılmıştır (3). Böylece hem depresyon döneminin, hem mani döneminin kendine has karma özelliklerle tanımlanabilmesi amaçlanmıştır. Ama her iki grupta örtüşen belirtilerin (sinirlilik, psikomotor ajitasyon ve dikkat dağınıklığı) tanıda kullanılamayacağı belirtilmiştir. Bu durumun karma belirtili depresyon dönemi içinde en sık görülen belirtilerin dışarda bırakılmasına neden olduğu yönünde karşıt görüşler bulunmakta olup halen tartışmalı bir konudur. Aynı zamanda eşik altı manik ve hipomanik belirtilerin de gözden kaçması sebebiyle izlemde karma belirtilerin atlanmasına neden olabilmektedir (29).

DSM-5 Karma Gidiş Belirteci

A-Yeğin (major) depresyon döneminin neredeyse her gününde, günün büyük bir kesiminde aşağıdaki mani/hipomani belirtilerinden en az üçü vardır:

- 1.Yükselmiş, kabarmış duygudurum
- 2.Benlik saygısında artma veya grandiyözite
- 3.Normalde olduğundan daha konuşkan olma veya basınçlı konuşma
- 4.Fikir uçuşması veya düşüncelerin yarışmasına ilişkin öznel deneyim
- 5.Enerji veya amaca yönelik etkinlik artışı
- 6.Olumsuz sonuçları olabilecek etkinliklere artmış veya aşırı katılma
- 7.Uyku ihtiyacında azalma

***sinirlilik, psikomotor ajitasyon ve dikkat dağınıklığı tanıda kullanılamaz.

B-Karma belirtiler başkaları tarafından gözlenebilir ve kişinin olağan davranışlarında değişimi gösterir.

C-Belirtileri, mani ya da hipomani için tanı ölçütlerini tam karşılayan kişilerde tanı, iki uçlu 1 ya da iki uçlu 2 bozukluğu olmalıdır.

D-Karma belirtiler bir maddenin doğrudan psikolojik etkilerine bağlı değildir.

Karma özellikler daha önce hipomani/mani geçirmemiş unipolar depresyonu olan kişilerin %20-40'ında görülmektedir (4). Unipolar karma belirtili depresyonda ≥ 3 manik belirti görülme oranı yaklaşık %7-23'dür (29). Karma belirtili depresyon daha erken yaşlarda başlama eğilimindedir. Bu dönemde hastalık dönemleri daha uzun sürüp, tedaviye direnç daha fazla olmaktadır. Yineleme riski daha yüksektir. Yüksek özkıyım oranları ve işlevselliğin daha kötü olması beklenir. Ek psikiyatrik tanılar tıpkı bipolar bozukluk gibi (alkol madde kullanım bozukluğu, anksiyete bozukluğu vs) daha sık eşlik eder (7). Tedavide antidepresanlar yerine antipsikotikler ön plandadır. Tüm bunlar karma belirtili depresyonun, karma belirtili olmayan depresyon ile bipolar bozukluk arasında bir yerde konumlandırılabilceğini düşündürmektedir (11).

Karma belirtili unipolar depresyonun gelecekte bipolar bozukluğa dönüşüm oranı ilk beş yılda her yıl yaklaşık %2,5 dolaylarındadır (8). Klinisyenlerin tedavide karma belirtili depresyonu bipolar bozukluk spektrumunda değerlendirip, tedavide öncelikli olarak antidepresan tedavi yerine antipsikotikleri ön planda seçmeleri konusunda görüşler mevcuttur (11). Duygudurum düzenleyiciler de akılda tutulması gereken tedavi seçeneği olup, antidepresandan ön planda düşünülebilir. Antidepresana yanıt oranları, antipsikotiklere oranla daha kötü olup, manik kayma açısından risklidir (11). Unipolar depresyondaki mani/hipomanik belirti sayısı manik kayma ve bipolarite ile ilişkilidir. Bu hastalarda uzun dönem izlemde bipolarite riski akılda tutulmalı ve bu kişiler uzun dönem takip edilmelidir (30).

Katatonik Özellikleri Gösteren: Dönemin büyük bir kesiminde katatonik belirtiler görülür.

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

Mevsimsel Özellikleri Gösteren: Depresyon dönemlerinin başlangıcı ile yılın belirli bir zamanı arasında düzenli zamansal ilişki mevcuttur. Yılın belli

zamanlarında tam düzelme görülür. Depresif dönemler son iki yılda aynı mevsimde ortaya çıkar ve bu mevsim dışındaki zamanlarda depresif dönem görülmez.

2.1.4 Depresyon Etiyolojisi

Eski çağlardan bu yana depresyonun etiolojisi aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Bugün elimizdeki veriler ile depresyonunun oluş nedenlerini henüz tam anlamıyla anlayamamıştır. Geçmişten bugüne yapılan birçok klinik ve laboratuvar araştırmalarının neticesinde depresyonun tek bir nedeninin olmadığı, farklı birçok etken ve karmaşık süreçlerin depresyon oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (31).

Son yıllarda depresyon etiyojisine yönelik yapılan çalışmalar psikososyal ve analitik teorilerden çok, biyolojik teorilere doğru yön değiştirmektedir. Nörobiyolojik alanda yapılan çalışmalar hipofizer sistem, adrenal-tiroid sistemler, vitamin eksiklikleri, genetik, nöral ağlar, nöroplastisite ve nörogörüntüleme üzerine yoğunlaşmıştır (32).

Depresyon ve Psikososyal Teori

Duygudurum bozukluklarında ruhsal ve toplumsal etkenlerin yeri oldukça önemlidir. Zorlayıcı ekonomik problemler, aile içi sorunlar, iş ortamında yaşanan problemler, emeklilik, iş kaybı, sevgi nesnesinin kaybı, göç etme, beden sağlığı ile ilgili problemler duygudurum bozukluklarının oluşmasında oldukça önemlidir. Fakat kişide biyolojik ve ruhsal yatkınlığın olması durumunda bu etkenler başlatıcı rol oynarlar (24). Klerman ve ark. yaptıkları bir çalışmada önemli kişilerin kaybı sonucu ortaya çıkan yas süreci, önemli kişilerle yaşanan rol çatışmaları, evlilik, boşanma, işten ayrılma ve değişikliği gibi önemli rol değişimlerinin duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasında önemli olduğunu bildirmiştir (33).

Depresyon ve Psikodinamik Teori

Klasik psikanalitik görüşe göre depresyonda kişinin süper egosu katı ve acımasızdır. Bu kişilerin benlik saygısı düşük olup, kendilerini zayıf ve değersiz

görürler (34). Fenichel, dış destekler ile karşılanan kendine güven duygusunun olduğu ruhsal yapıda, narsisistik gereksinimlerin karşılanmadığı durumlarda benlik saygısının sarsılacağını ve depresyonda bu dış desteklerin yitirileceğini ifade etmektedir (34).

Depresyon ve Bilişsel Teori

A.Beck ve ark. tarafından bildirilen bilişsel görüşe göre çocuklukta yaşanan deneyimler ve öğrenmeler neticesinde oluşan bazı temel düşünce, inanç ve varsayımlar yapısal düzeyde bireyin şemalarını oluşturur. Oluşan şemalar gelecekte bireyin kendisi ve yaşadığı dünyaya ilişkin algı ve tutumlarını belirler. Bireyin şemaları çarpık işlemesi ve bu işlevsel olmayan şemaları destekleyen yaşam olaylarını yaşaması ile birlikte olumsuz otomatik düşünceler oluşur ve bunlar depresif belirtilere sebep olur (35).

Depresyon ve Davranışçı Teori

Seligman ve ark. tarafından öne sürülen “Öğrenilmiş Çaresizlik” görüşü bireylerin çocukluk döneminden bu yana birçok zorlayıcı uyararla karşılaştığı ve bu durumlar karşısında yeterli baş etme stratejilerini üretememeleri sonucunda depresyona girdiklerini savunmaktadır. Bu bireyler olumsuz bir olayla karşılaştıklarında ne yapacaklarını bilemezler (36).

Depresyon ve Genetik Teori

Yapılan ikiz çalışmalarında duygudurum bozuklukları etiyolojisinde genlerin rolünün %50-70 civarında olduğu bildirilmiştir. Genetik olarak kuşaklara aktarılan unsurlar hastalığa karşı olan duyarlılık ve yatkınlıktır. Unipolar depresyon yaklaşık %36 oranında genetik özellik göstermektedir (37). Unipolar depresyonda yapılan gen haritalama çalışmalarında 2.kromozom üzerinde c-AMP siklik adenil monofosfat yanıt elemanı bağlayıcı protein lokusuyla (CREB-1) bağlantı açısından çok güçlü kanıtlar bulunmuştur (38). Depresyonda yapılan genetik çalışmalarda incelenen serotonin transporter geninin uzun ve kısa iki farklı alleli bulunmaktadır. Kısa allelin, serotonin transporter sentezini yavaşlattığı bilinmektedir. Bu yavaşlama ile birlikte, serotonin nöronlarının, kendilerini stimüle

eden uyarana adaptasyonlarını yavaşlattığı düşünülmektedir (39). Depresif bozukluklarla ilişkilendirilen diğer genler ise; özellikle sirkadiyen ritimle ilişkili olan clock geni, GABA-A reseptör alfa-5 (GABRA5), glutamat ile ilişkili D-aminoasit oksidaz aktivatör (DAOA) dopamin reseptör D1 geni (DRD1), dopamin reseptör D4 geni (DRD4), ve noradrenalin taşıyıcı gen (8SLC6A2)'dir. Yine 11p14 kromozomal bölgesine yerleşmiş olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) genindeki polimorfizmlerin de depresyona yatkınlık oluşturduğu çalışmalarda bildirilmektedir (40).

Depresyon ve Monoamin Teorisi

Monoamin teorisine göre unipolar depresif bozukluk hastalarındaki çeşitli belirti profiline bağlı olarak değişik nörotransmitterlerin olaya katılabileceği, çeşitli beyin devrelerinde noradrenalin (NA), serotonin (5HT) ve dopamin (DA) monoaminlerinin oluşturduğu monoaminerjik nörotransmitter sisteminin tümünü ilgilendiren karmaşık bir işlev bozukluğu olabileceği düşünülmektedir (41). Monoaminlerin her biri birbiriyle ilişki içinde olup; aynı zamanda çeşitli beyin bölgelerinde birbirlerinin salınım ve aktivitelerini etkilemektedirler. Bu nörotransmitterler ile ilgili işlev bozukluklarına beyindeki değişimlerin neticesinde oluşmakta ve depresyon dönemini başlatmakta, ya da depresyonun kendisi bu değişikliklere sebep olmaktadır. Ancak ortak görüş ilk olarak nörotransmitterler arası dengenin bozulması ve sonrasında depresyonun ortaya çıktığı yönündedir (27,42). Bu alanda yapılmış birçok çalışmadan elde edilen veriler merkezi sinir sisteminde NA, 5-HT ya da DA nörotransmisyonunda azalma ve/veya monoamin reseptör duyarlılığı ve yoğunluğundaki değişimler olduğunu göstermektedir (43). 5-HT'nin depresyonda oldukça önemli rolü vardır. Depresif hastaların tedavide seçici serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSRI) yarar görmeleri ve tedaviden sonra 5HT reseptör fonksiyonunun artması serotonin hipotezini destekler (27).

Depresyon hastalarında NA metabolizmasında düşüş ve locus cereleusta (LC) NA taşıyıcı yoğunluğunda azalma vardır. Ayrıca depresyon hastalarında merkezi sinir sisteminde (MSS) noradrenerjik yolların aşırı etkinliği klinikte kendini anksiyete ve panik nöbet olarak gösterir. Nöroadrenerjik yolların

etkinliğinde azalma ise hastalarda depresif belirtiler ile kliniğe yansımaktadır (27). Depresyon hastalarında DA aktivitesinde de önemli değişiklikler olmaktadır. Bu hastaların beyin omurilik sıvılarında (BOS) DA'nın majör metaboliti olan homovalinik asit (HVA) düzeyinde düşüklük mevcuttur. Klinikte şiddetli psikomotor yavaşlama görülen hastalarda DA aktivitesinde azalma vardır. Deney hayvanları depresyon modellerinde mezolimbik DA aktivitesinin bozulduğu ve antidepresan tedavi ile DA transmisyonunun arttığı yönünde bulgular mevcuttur (27). Öğrenme ve bellek fonksiyonlarında görev alan glutamat beyindeki en önemli ve en yaygın olarak bulunan nörotransmitterdir. Hayvan deneylerinde stres sonrası glutamaterjik aktivasyonda artış görülür ve bu durum eksitoksik etki göstererek nöron kaybına yol açar. Aynı zamanda MSS'deki gama amino bütirik asit miktarındaki azalma (GABA) ve anormal asetilkolin (Ach) düzeyi glutamaterjik uyarımda artışa sebep olur ve böylelikle nöron hasarı meydana gelir (27).

Depresyon ve Hipotalamopitüiter ve Adrenal Aks (HPA) ve Proinflamatuvar Sitokinler

Depresyon patogenezinde sitokinler de yer alır. Depresyon hastalarında herhangi bir ek tıbbi hastalık durumu olmamasına rağmen proinflamatuvar sitokinlerde artış saptanabilir. Ölüm ardı yapılan bazı çalışmalarda inflamatuvar yanıtta artış saptandığı gibi, antidepresan tedavi ile inflamatuvar yanıtta baskılanma görülebilmektedir. Depresif hastalarda sitokinler HPA aksı gibi yolları dolaylı yoldan da etkileyip etki gösterebilirler (44).

Organizmada stress sonrası limbik sistem, sempatik sistem ve HPA aksı etkin hale gelir. Bu değişiklikler strese yanıt verip yeni duruma uyum sağlamaya yardımcı olur (45). Sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucu salınan NA, HPA aksını uyarır ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını artırır. CRH sayesinde hipofizden adrenokortikotropin hormon (ACTH) salınımı olur ve ACTH etkisiyle adrenal bezlerden glukokortikoid (kortizol) salınımı olur (45). Glukokortikoidler santral sinir sisteminde bulunan glukokortikoid reseptörlerine (GR) bağlanır ve böylelikle HPA düzeneğinde negatif feedback sağlanır. Kronik

stres durumlarında bu aksın negatif feedback mekanizması bozulur ve HPA aksı hiperaktivasyonu görülür. HPA aksının aşırı aktivitesi sonucunda plazma kortizol düzeyi uzun süre yüksek seyreder. Kortizol hipokampüsteki kan akımını azaltır ve nöroplastisiteyi olumsuz etkiler. Aynı zamanda hipokampal hacimde küçülme oluşur (42,46). Stresle birlikte proinflatuar sitokinlerdeki artış GR' de duyarsızlaşmaya sebep olur. Bu durum HPA negatif feedback düzeneğinin çalışmasını engeller (44). Erken çocukluk çağında deneyimlenen travmatik yaşantılar ve stres durumları, kişilerin gelecekteki stres yanıtında artmaya sebep olup psikopatolojilere yatkınlığı arttırmaktadır (45).

Depresyonda Hormonların ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörünün Rolü

Tiroid fonksiyon bozukluklarında birçok psikiyatrik belirti görülebilmektedir. Hipotiroidisi olan bireylerin yaklaşık yarısında bellek bozuklukları, sinirlilik, isteksizlik, keyifsizlik, yorgunluk, durgunluk, cinsel isteksizlik gibi birçok psikiyatrik belirti görülebilir. Depresyon hastalarında en sık görülen tiroid fonksiyon bozuklukları; dolaşımda tiroksin (T4) düzeyi artışı, tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) bozulmuş tiroid uyarıcı hormon (TSH) yanıtıdır. Tiroid fonksiyon bozukluklarının antidepresan tedavisindeki yanıtta azalmaya ve depresyonun kronikleşmesine sebep olabileceği bildirilmektedir (42). Uykuda salınan büyüme hormonu (BH) depresyon hastalarında azalır (47).

BDNF santral sinir sistemi hücreleri için temel büyüme faktörü olup birçok işlevi vardır. Bu hücrelerin gelişimi, canlılığı ve işlevlerinin sürdürülmesi gibi alanlarda işlev görür. Depresyon hastalarının parietal lob BDNF düzeyleri sağlıklı bireylerden daha düşük bulunmuştur (48,49). Aydemir ve ark. yaptıkları çalışmada, unipolar depresyon tanısı alan hastaların verilen 12 haftalık antidepresan tedavi sonra BDNF düzeylerinde artış meydana gelmiştir (50).

Depresyon ve Nöroanatomik Yapıların Rolü

Unipolar depresyonetiyojisindeki dejeneratif süreçler Bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik rezonans görüntüleme (MR), Pozitron emisyon

tomografi (PET), tek foton emisyon tomografi (SPECT) gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılarak gösterilmiştir. BT ile yapılan çalışmalarda bulunan sonuçlar, unipolar depresyona özgü olmamakla birlikte, birçok hastada ventriküllerde genişleme ve sonuç olarak ventrikül/beyin oranında artma bulunmuştur (51). MR ile yapılan ölçümlerde, singulat korteks, dorsolateral prefrontal korteks, amigdala, bazal ganglionda yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gösterilmiştir (52). Bir metaanaliz çalışmasında depresyon hastalarında frontal korteks, orbitofrontal korteks, singulat korteks, hipokampus ve striatumda hacim azalması saptanmıştır (52). Unipolar depresyonu olan kişilerde gri madde hacminde azalma gösterilmiştir. Buna bağlı olarak aksonal bağlantılar azalmış olup, sol anterior singulat korteks ve sağ orta frontal girus beyaz cevherlerinde azalma gösterilmiştir (53). Yapısal MR görüntülerinde bunlara ek olarak bir dizi başka nöroanatomik değişiklikler de saptanmıştır. Hipokampüste hacim kaybı olup, bu durumun antidepresan tedavi ile tersine döndürülebileceği gösterilmiştir (54). Son yıllarda yapılan çalışmalar hipokampal hacimde olan azalmanın erişkin çağda görülen kronik ve tekrarlayıcı özellikte depresyon ile ilişkili olabileceğini savunmaktadır (55). PET ve fonksiyonel MR görüntülerinde ise depresif hastalarda en sık görülen bulgu, daha çok sol beyinde belirgin olan anterior beyin metabolizmasında azalmadır. PET ile yapılan çalışmalarda ise en sık dorsolateral prefrontal kortekste hipo metabolizasyon bulunmuştur (55).

2.2 Oksidatif Metabolizma

Radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle serbest radikaller oluşurlar (56). Organizmada kendiliğinden meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sırasında oluşabilecekleri gibi çeşitli dış kaynakların etkisiyle de oluşabilirler. Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı oksijendir. Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri neticesinde oksidan adı verilen zararlı atıklar ortaya çıkar. Bunların verdiği zararlar antioksidan mekanizmaların yardımıyla yok edilir (56). Oksidanların sebep oldukları biyolojik hasarlar için "oksidatif stres" tanımı kullanılmaktadır (57). Oksijen metabolizması yaşam için elzem olmakla birlikte

reaktif oksijen türevleri (ROT) üretilmesine neden olarak hücre hasarına yol açabilirler. ROT zar lipidleri gibi pek çok biyolojik molekül ile etkileşime girer. Böylelikle proteinlerde parçalanma, membran bütünlüğünün kaybı ve sonuç olarak hücre ölümüne kadar giden süreçlere neden olabilirler. Artan kanıtlar nöron hücresi ölümünün hücre içi ROT oluşumunun artışı ile ilişkili olduğu yönünde fikirler sunmaktadır (58,59). Oksijen tüketiminin fazla olması, kolaylıkla peroksitelebilen fosfolipidlerin yüksek oranda bulunması ve nöronların yenilenememesi gibi sebeplerle beyin dokusu, serbest radikallerin yol açtığı oksidatif hasara özellikle daha duyarlıdır (60). Oksidatif stres, kan-beyin bariyeri fonksiyonunu bozar, enflamasyonu ve hem sitotoksik hem de vazojenik ödemi başlatır ve oksidan kaynaklı nöronal hasara sebep olur. Böylece birçok nöropsikiyatrik hastalığın patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (60,61).

2.2.1 Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

Serbest radikaller en büyük zararı hücre zarına vermektedir. Serbest radikaller hücre zarlarından elektron çalarak eşlenir, hücre zarını ve sonuç olarak hücre yapısını bozarlar. Vücutta serbest radikaller katabolik reaksiyonların yanı sıra birçok dış etkenle de oluşabilmektedir. Bunlara yağlı diyetler, sağlıksız beslenme, sigara, ilaç tedavileri, alkol tüketimi, radyasyon, böcek ilaçları, zararlı atıklar ve çevre kirliliği örnek verilebilir (61). Serbest radikaller bağışıklık sistemini zayıflatarak çeşitli hastalıklara ve erken yaşlanmaya neden olurlar. Doymamış yağ asitlerinin oksidatif hasarının hücre zedelenmesinin genel mekanizması olduğu ve bunun sonucunda lipid peroksidasyonunun arttığı bilinmektedir (57). Lipid peroksidasyonu hücre zarında önemli değişikliklere sebep olur. Ateroskleroz, yaşlanma, karsinogenez ve diabetes mellitus gibi pek çok dejeneratif hastalığın patogenezi bu değişiklik ile bağlantılı bulunmuştur (62,63).

Serbest radikallerin hücre ve hücre yapılarında meydana getirdiği hasarları kısaca özetleyecek olursak;

*Lipit peroksidasyonu

*Lipit ve proteinlerle kovalent bağ oluşumu

- *Zar proteinlerinde hasar
- *Protein agregasyonu ve çapraz bağlanmalar
- *Zarın yapısında ve işlevinde değişim
- *Hücre tiyol/disülfid oranının değişimi
- *Proteinlerin tiyol gruplarında hasar ve buna bağlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma
- *Elastaz, proteaz, fosfolipaz, siklooksijenaz gibi litik enzim aktivitelerinde değişimler
- *Nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı
- *DNA hasarı
- *Hücre içi K⁺ kaybı
- *Platelet agregasyonunda artma (62,63).

2.2.2 Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest radikallerin sebep olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve düzenleme yeteneğine sahip maddelere “antioksidan” denir. Antioksidanlar üç alt tipe ayrılmaktadır. Birincil antioksidanlar; mevcut radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşümlerini ve yeni serbest radikal oluşmasını önlerler. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) gibi enzim sistemleri birincil antioksidanlara örnek olarak verilebilir. Bunlar serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipitler gibi hücre sel bileşenlere zarar vermesini sınırlandırıp, bir hücre sel bölgeden diğerine geçişini de önleyebilmektedirler (64). İkincil antioksidanlar ise; oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran C vitamini, E vitamini, ürik asit, bilirubin ve polifenoller gibi bileşiklerdir (65). Üçüncül antioksidanlar ise oksidanların neden olduğu hücre hasarını tamir eden sistemlerdir (57).

2.2.3 Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres

Depresyonda artan kortizol seviyelerinin, artan oksidatif hasar seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Duygudurum dönemlerinde artan oksidatif yükün hastalığın yinelenme riskini arttırdığı düşünülmektedir. Beynin oksijen tüketiminin

fazla olması ve düşük antioksidan savunması nedeniyle oksidatif hasara karşı daha hassastır. Ölüm sonrası çalışmalardan elde edilmiş kanıtlar, depresyonda oksidatif stresin arttığı ve beyinde antioksidan savunma sistemlerinin azaldığını göstermektedir (66). Aynı zamanda oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikallerin lipid peroksidasyonuna sebep olduğu bilinmektedir. Beyin dokusunun da lipitler açısından zengin olması sebebiyle oksidatif hasara daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Oksidatif stresin unipolar depresyonun patofizyolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir (67). Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin, depresyonda görülen hipokampal hacim kaybıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (68). Patel ve ark. yaptıkları bir çalışmada glukokortikoidlerdeki artışın antioksidan bir enzim olan glutatyon peroksidaz düzeyinde azalmaya yol açtığı ve böylelikle nörotoksik etkiye yol açtığını bildirmiştir (69). Oksidatif stresin aynı zamanda hücre hasara sebep olduğu, ROT'un lipitler, proteinler ve DNA gibi hücre bileşenleri okside ederek apoptosisle nörodejenerasyona ve hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (70). Depresif hastalarda hidroksil radikallerinin temizleyicileri olan monoaminlerin, artmış monoamin katabolizması nedeniyle yetersiz kaldığı, oksidanların katekolaminlerin nörotoksitesine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (71).

Unipolar depresif bozukluğu olan hastalarla yapılan bir çalışmada, önemli periferik antioksidan sistem aktiviteleri değerlendirilmiş ve bu hastaların ilk epizod ve tekrarlayan epizodları arasında oksidatif stres parametreleri açısından fark olup olmadığına bakılmıştır (67). Hastaların kontrol grubuna göre SOD, GSH-Px aktivitelerinde anlamlı düşüklük, lipid peroksidasyon belirteci olan malondialdehit (MDA) seviyelerinde ise anlamlı artış saptanmıştır (67). Unipolar depresyonda GSH-Px gibi antioksidan enzimler, vitamin E ve C, çinko, glutatyon ve koenzim q10 gibi önemli antioksidanlar ve total antioksidan kapasite beklendiği üzere düşük olarak bulunmuştur. Aynı zamanda artmış peroksit ve ksantin oksidaz (XO) düzeyleri ve artmış reaktif oksijen türevleri, yağ asitlerinin oksidatif hasarı, NO tirozinle ölçülen nitrozatif protein hasarı saptanmıştır (66). Depresyonda azalmış antioksidan savunma nedeniyle depresyon tedavisinde antioksidan takviyelerinin iyileşme sürecinde yararlı olabileceğini düşünülmektedir. Son dönemde yapılan

çalışmalarda CoQ10 ile tedavi edilen hastaların depresif belirtilerinde iyileşme ve hipokampal oksidatif DNA hasarında azalma gösterdiği bildirilmektedir (72,73).

Psikiyatrik bozukluklarda yapılan çalışmalarda bu zamana kadar özgöl oksidan ve antioksidan moleküllerin dışında, ayrıca toplam oksidan ve antioksidan seviyeleri de değerlendirilmiştir. Psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili yapılan birçok çalışmada oksidatif dengenin bozulduğu, bazı hastalıklarda remisyon zamanında bile bu oksidatif dengesizliğin devam ettiği, bir kısım özgöl belirtilerle ilişkili olduğu, bazılarında ise tedavi ile düzeldiği gösterilmiştir (15). Oksidanların merkezi sinir sistemindeki zar proteinleri ile tepkimeye girip doğal süreçteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırabileceği ya da özgöl oksidanların bir kısmının metabolizmadaki başka bileşenlerin istenmeyen artışlarına neden olarak psikiyatrik bozukluklardaki özgöl belirtilere neden olabileceği öne sürölmüştür (74,75).

Literatürde şizofreni ve bipolar bozuklukta kanda SOD düzeylerinde artış gösterilmiştir. Fakat bazı çalışmalarda bu artışın yalnızca bipolar bozukluk akut evrede olduğu ve bu durumun akut dönemde artan ROT üretimine karşı dengeleyici bir mekanizma olduğu düşünölmüştür. Bipolar bozukluğun nörobiyolojik temellerini nörotrofik yollar ve enerji metabolizmasındaki fonksiyon bozuklukları oluşturur. Bu yolla artan nöronal oksidatif stres; sinyal transdüksiyonu, yapısal plastisite, hücre zarındaki lipitler, protein ve genleri etkileyerek zarar verir (76). Yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk hastalarında kanda artmış miktarda lipid peroksidasyon ürünleri saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda ise geç evre bipolar bozukluk hastalarında glutatyon S-transferaz ve glutatyon redüktaz enzimlerinde artış saptanmış olup, bu durum geç dönemde oksidatif hasar mekanizmalarına karşın telafi edici mekanizmalar ve tedavi sürecinin etkisi olarak yorumlanmıştır. Aynı zamanda GSH'nın lityum ve valproatın oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkilerinde önemli rolü olduğu düşünölmektedir (76). Amfetamin verilerek mani oluşturulan hayvan modellerinde de hipokampus, striatum ve prefrontal kortekste SOD ve CAT aktivitelerinde

dengesizlik olduğu bildirilmiştir. Antioksidan enzimler arasındaki bu dengesizlik durumunun, serbest radikal üretimine yol açarak oksidatif hasarda artışa sebep olabileceği düşünölmüştür (76). şizofreni hastalarında antioksidan sistemle ilgili yapılan çalışmaların çok büyük bir kısmında, bu savunma sistemi seviyelerinde düşöklük olduğu yönünde bulgular bildirilmiştir. Antioksidan enzim seviyeleri psikotik bozukluğun erken dönemlerinde düşük seyrederken, hastalığın seyrine, verilen tedaviye ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir (77). Oksidatif stresin şizofreni patofizyolojisinde yeri olduğu düşünölmektedir. alışmalar şizofreninin hem erken döneminde hem de kronik ve tedavi altındakilerde oksidatif hasarın olduğunu göstermektedir (78).

Yaygın anksiyete bozukluğu tanısı olan ve herhangi bir tedavi almayan 46 hastanın, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; kan MDA düzeylerinde kontrol grubuna oranla anlamlı artış gözlemlendiği, SOD ve katalaz düzeylerinde kontrol grubuna oranla anlamlı azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (79).

Obsesif kompulsif bozukluğa (OKB) sahip bireylerle yapılan çalışmalarda da oksidatif stresin, patogeneizde önemli rolü olduğu yönünde bulgular mevcuttur (75,80). Bazal gangliyonlardaki serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif hasarın, yüksek katekolamin seviyelerinin beyindeki major serbest radikal kaynağı olması ile ilişkilidir (81). Aynı şekilde herhangi bir tedavi almayan 28 OKB tanısı olan ocukta TOS düzeyi yüksek düzeyde bulunmuş olup, TAS düzeyleri düşük saptanmıştır (82).

Erişkin DEHB'de oksidatif parametrelerin değerlendirildiği bir çalışmada TOS artmış olup ve muhtemel telafi edici yanıt olarak da TAS' da artış saptanmıştır. Sonuç olarak dengenin bozulduğu gösterilmiştir. Tüm bu araştırma verilerine baktığımızda psikiyatrik hastalıklarda oksidatif dengenin genel olarak bozulabileceği, depresyonun da içinde olduğu birçok psikiyatrik bozuklukta oksidatif stresle ilgili kanıtların gün geçtikçe arttığı bildirilmektedir (83).

2.3 Depresyonda Total Oksidan ve Antioksidan Seviyeleri

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı arasındaki denge haline oksidatif denge denir. Bu denge hali sürdükçe organizma serbest radikallerden etkilenmez. Antioksidan kapasite, bir bileşiğin oksidan aktiviteyi azaltma yeteneğidir (84). Antioksidanların dışarıdan alınması ile plazma serum/plazma toplam antioksidan kapasitedeki artış, antioksidanların emilimini ve erken dönemde artmış oksidatif strese adaptasyon durumunu gösteriyor olabilir (16). İnsan plazması, sinerjik etki gösteren geniş bir oksidan/antioksidan spektrumu içeriğine sahiptir. Dolayısıyla kandaki oksidan/antioksidan konsantrasyonlarının bireysel ölçümlerinin her zaman oksidan/antioksidan durum düzeyini yansıtmamaktadır (85). TOS ve TAS ölçümünün, toplam oksidan/antioksidan aktivitesini değerlendirmede kullanılacak faydalı bir yöntem olduğu ve henüz tanınmayan veya kolayca ölçülemeyen oksidan/antioksidanları da içerebileceğinden kişinin genel oksidan/antioksidan durumu hakkında bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir (86).

Unipolar depresyonda TAS'ı araştıran az sayıda çalışma vardır (87). Kotan ve ark.'ın çalışmasında 24 haftalık antidepresan tedavi sonrası, TAS değerlerinde azalma saptanmış olup, remisyondaki depresyon hastalarında antioksidatif mekanizmaların yetersizliğiyle açıklanabileceği bildirilmiştir (88). E.Sofic. ve ark.'ın yaptığı bir diğer çalışmada ise depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubu bireylerinin TAS değerleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (89). Tekrarlayan depresyon ve sağlıklı kontrol grubunda TAS değerleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, TAS değerlerinin başlangıçta sağlıklı kontrollerden anlamlı ölçüde yüksek olduğu, yüksek TAS değerlerinin hem tedavi öncesi ve hem de sonrası depresyon şiddetiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bunun yanında TAS değerlerindeki yükselmenin bozulmuş bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu durum bilişsel bozulma ile dengeleyici telafi mekanizmalarına ihtiyacın artmasının sonucu olarak yorumlanmıştır (90).

Depresyonda oksidatif yolakların aktivasyonuna katkıda bulunan birçok faktör bildirilmiştir. Bu faktörler; genetik polimorfizmler, psikososyal stresörler, metabolik sendrom, obezite, uyku bozuklukları, sigara içimi, D vitamini düzeyinin düşüklüğü, selenyum, folat, çinko, likopenler ve polifenoller gibi antioksidanlardan düşük diyet ve sedanter yaşam tarzı olarak sıralanabilir (91).

2.4 Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi

Tiyoller diğer adı merkaptanlar olarak da bilinmektedir. Tiyoller bir karbon atomuna bağlanan bir sülfür atomu ve bir hidrojen atomundan oluşan (-SH) sülfidril grubu içerirler. Bu sülfidril grubu hücrelerde herhangi bir oksidatif stres oluşumunu önlemede kritik role sahiptir. Tiyoller alkollerin kükürt analoglarıdır (92). Plazmaki tiyol havuzunun çok büyük bir kısmını protein tiyoller oluşturmaktadır (93). Protein tiyollerin de neredeyse yarısını albumin tiyoller oluşturmaktadır. Geriye kalan az bir kısmını da düşük molekül ağırlıklı tiyoller denilen Cys, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamil sistein oluşturur (94). Tiyoller (R-SH) ortamda bulunan oksidan moleküllerle oksidasyon reaksiyonuna girip tersinir disülfid (R-SS-R) bağlarını oluştururlar. Bu bağlar kovalent bağlar olup disülfid köprüsü (SS-bağı) olarak da adlandırılırlar. Oksidatif stres durumlarında; Cys rezidülerinin oksidasyonu protein tiyol grupları ve düşük molekül ağırlıklı tiyoller arasında geri dönüşebilen disülfid oluşumuna sebep olur. Oluşan bu disülfid bağları tekrardan tiyol gruplarına indirgenebilir. Bu şekilde organizmada dinamik tiyol/disülfid dengesi sürdürülür (17,95,96).

Dinamik tiyol/disülfid denge durumu organizmada birçok kritik role sahiptir. Bunlar; antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarıdır. Bu dengedeki anormallikler Diabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, Romatoid Artrit, Parkinson, Alzheimer, Multiple Sklerozis gibi pek çok hastalığın patogenezinde rol alır (95,97,98).

Daha önce yapılmış pek çok klinik çalışmada oksidan ve antioksidan biyobelirteçleri kullanarak oksidatif hasarın ölçülerek, oksidatif stresin

patogenezdeki yeri anlaşılmaya çalışılmıştır. Tiyoller plazmanın en büyük ve en sık kullanılan antioksidanlarıdır. Plazma tiyol/disülfid seviyelerinin oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmasının güvenilir ve değerli belirteçleri olduğu düşünülmektedir (99,100). Bu dengenin değerlendirilmesi hastalıkların patogenezinde oksidatif stresin yerinin anlaşılabilmesi için önemlidir (17).

Dinamik tiyol/disülfid dengesi ilk kez Erel ve Neşelioğlu tarafından tamamen otomatik bir yöntem kullanılarak ölçülmüştür (17). Öncesinde sıklıkla Cys, CySS, GSH ve GSSG gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyol bileşikleri ölçülebilmekteyken; organizma tiyol havuzunun büyük bir kısmını ise albumin (%50) ve diğer proteinlerdeki tiyoller oluşturmaktaydı (18,19,101). Bundan dolayı çalışmalarda ölçülen tiyol ve disülfid seviyelerinin vücuttaki total tiyol ve disülfid miktarını ve dolayısıyla tiyol/disülfid dengesini yansıtmadığı düşünülmektedir. Önceki çalışmalar deneysel, elle yapılan ve gerçeği yansıtmayan çalışmalardır ve genellikle Cys, CySS, GSH ve GSSG gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyol bileşiklerinin saptanması ile bağlantılıdır (17). Bu çift taraflı dengenin 1979 yılından beri yalnızca tek tarafı ölçülürken, plazma dinamik tiyol disülfid dengesini ölçen başka bir yöntemin olmadığı bildirilmektedir (102).

Temel olarak native tiyol (SH), total tiyol ve indirgenabilir dinamik disülfid (SS) miktarlarının ölçülerek tiyol disülfid dengesi saptanmaktadır. Tiyoller (RSH) oksidanlar tarafından oksidasyon reaksiyonuna uğrayabilirler. Bu reaksiyon sonucunda disülfid (RSSR) bağları oluşur. Oluşan disülfid tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir, böylece dinamik tiyol/ disülfid dengesi sürdürülür. Total tiyol ve native tiyol miktarları arasındaki farkın ikiye bölünmesi ile dinamik disülfid oranı hesaplanmaktadır.

-Redükte tiyol oranı (native tiyol/total tiyol)

-Okside tiyol oranı (disülfid/total tiyol)

-Tiyol oksidasyon-redüksiyon oranı (disülfid/native tiyol) ise matematiksel hesaplama yoluyla elde edilmektedir (17).

2.4.1 Psikiyatrik Hastalıklarda Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi

Oksidatif stresin birçok psikiyatrik hastalıkta rol oynadığı bilinse de dinamik tiyol/disülfid dengesi ile ilgili çalışmalar psikiyatrik hastalıklarda oldukça azdır. Asoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 25 yaygın anksiyete bozukluğu ve 24 sağlıklı gönüllüde tiyol disülfid dengesi araştırılmıştır. Vaka grubunda disülfid, oksidasyon redüksiyon oranı, okside tiyol oranı yüksek, redükte tiyol oranı düşük saptanmış olup bu durum oksidasyon artışı lehine yorumlanmıştır (23). Herhangi bir ilaç tedavisi görmeyen unipolar depresyon tanısı olan kadın hastalarda yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontrollere kıyasla serum native tiyol düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanırken, serum disülfid düzeyleri anlamlı düzeyde daha düşük saptandığı bildirilmiştir. Çalışmada antioksidan telafi edici mekanizmaların varlığının bulguları etkileyebileceği belirtilmiştir (22). Bipolar bozukluk tanılı ve manik dönemde olan hasta grubunda, bipolar bozukluk remisyon dönemi ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum tiyol düzeyleri, remisyon ve kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu durum manik dönemde oksidatif dengenin ve tiyol/disülfid dengesinin bozulduğu yönünde yorumlanmıştır (21). Herhangi bir ilaç tedavisi almayan şizofreni hastalarında yapılan çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla, belirgin azalmış native tiyol ve total tiyol konsantrasyonu ile birlikte, artmış disülfid konsantrasyonları saptanmıştır. Tiyol disülfid dengesinin disülfid, yani oksidatif stres lehine kaymış olmasının şizofreninin belirtileri ile ilişkili nörotransmisyon mekanizmalarında oluşan bozulmalarla bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (20).

3 YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1 Etik İzin

Çalışmamız Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.04.2018 tarih ve 08-02 sayılı etik kurul kararı ile onaylanmıştır.

3.2 Örneklem Seçimi

1.vaka örnekleme: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikiyatri polikliniğine Nisan 2018-Eylül 2018 tarihleri arasında ardışık başvuran, DSM-5 tanı kriterlerine göre unipolar depresif bozukluk tanısı alan ve son altı aydır herhangi bir psikotrop ilaç almayan, herhangi bir oksidatif dengelyi bozacak düzeyde kronik tıbbi hastalığı olmayan (Multipl skleroz, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, regüle olmayan diyabetes mellitus gibi) kronik ilaç kullanımı olmayan, alkol ve madde kullanım bozukluğu saptanmayan 18-65 yaş arası katılmaya gönüllü 97 hasta araştırmaya dâhil edilmiştir.

2.Kontrol Grubu Örnekleme: Yaş ve cinsiyet açısından vaka grubuna benzer özellikleri olan herhangi bir oksidatif dengelyi bozacak kronik tıbbi hastalığı (Multipl skleroz, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, regüle olmayan diyabetes mellitus gibi) ve psikiyatrik bozukluğu olmayan, kronik ilaç kullanımı olmayan, alkol ve madde kullanım bozukluğu saptanmayan yaklaşık 97 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmanın finansal kaynağı 2631 proje numarası ile Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından sağlanmıştır.

3.3 Araştırmaya Alım Ölçütleri

Hasta grubu için:

1. Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak
2. DSM-5 tanı kriterlerine göre unipolar depresyon tanısı almak
3. 18-65 yaş arası olmak

4. Eştanı madde-alkol kötüye kullanım ve bağımlılığı öyküsü olmaması
5. Psikotik bozukluk öyküsü olmaması
6. Son 6 aydır psikotrop ilaç almıyor olmak
7. İki uçlu mizaç bozukluğu öyküsü olmaması
8. Çalışmaya katılım onamı verebilecek yeterlikte bilişsel becerilerinin olması

Sağlıklı Kontrol grubu için:

1. Herhangi bir kronik psikiyatrik ve tıbbi hastalığı olmamak ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmek
2. 18-65 yaş arası olmak
3. Çalışmaya katılım onamı verebilecek yeterlikte bilişsel becerilerinin olması

3.4 Araştırmadan Dışlanma Ölçütleri

Tüm gruplar için:

1. Şizofreni, bipolar depresyon, bilişsel bozukluk, mental retardasyon, uyku bozukluğu tanılarında herhangi birinin olması
2. Son 3 aydır antioksidan ajan kullanımı (vitamin E, vitamin C, N-asetilsistein), ksantin oksidaz inhibitörü kullanımı (allopurinol, folik asit)
3. Gebelik
4. Son 6 aydır düzenli olarak psikotrop ajan kullanıyor olmak
5. Alkol- madde kullanım bozukluğu eş tanısı olması
6. Ölçekleri doldurmasına engel teşkil edecek herhangi bir tıbbi engelinin olması
7. Kronik tıbbi rahatsızlığı olan hastalar (DM, KVS hastalıkları, hipotroidi, hipertroidi gibi endokrinopatiler, romatolojik hastalıklar vs.) ve kronik ilaç kullanımı olanlar
8. Ağır derecede nörolojik hastalıkları olanlar (epilepsi, parkinson hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, multipl skleroz vb.), ve ileri derecede şişmanlar olarak planlandı.

3.5 Araştırmanın Yürütülmesi

Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Psikiyatri polikliniğine ardışık başvuran hastalar

içerisinden 97 unipolar depresyon tanılı hasta ve 97 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllüler, hasta grubuna yaş ve cinsiyet bakımından benzer bireyler tarafından oluşturulmuştur. Tüm katılımcıların bir gece öncesi en az 6-8 saat uyku sonrası çalışmaya alınmasına özen gösterilmiştir. Oksidatif parametreleri etkileyen faktörlerden olan diyet özelliklerinin önüne geçmek için çalışmaya alınan kişilerin diyet özellikleri sorgulanarak bölgesel özelliklere göre çoğunlukla sebze ve balık ağırlıklı beslenenler tercih edildi.

Katılımcılara araştırmanın yöntemi hakkında bilgi verilip, onam formu imzalatıldıktan sonra sırasıyla sosyodemografik veri formu, DSM-5 yönelimli görüşme kılavuzu, Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ), Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİÖ) uygulanmıştır. Öz Bildirime dayalı olan ölçekler hakkında bilgilendirme yapılıp ve sonrasında katılımcılardan Değiştirilmiş Hipomani Kontrol Listesi (DHKL) doldurmaları istenmiştir. Tüm bu uygulamalar için polikliniklerde her hastaya yaklaşık 50-70 dakika süreyle zaman ayrılmıştır. Kontrol grubunda ise araştırmanın yöntemi hakkında bilgi verilip onam formu imzalatıldıktan sonra sırasıyla sosyodemografik veri formu ve DSM-5 yönelimli görüşme kılavuzu uygulanmıştır.

Çalışmaya katılması uygun görülen her iki grubun katılımcılarından, 8-12 saatlik açlık ile çay ve kahve tüketimi olmamasını takiben biyokimya tüpünde saklanmak üzere 10 cc miktarında venöz kan örnekleri alınmıştır. Toplanan kan örnekleri plazmanın hücrelerden ayrıştırılması maksadıyla bekletilmeden 1500 xg rölatif santrifüj kuvvetinde 10 dakika kadar santrifüj edilmiş ve elde edilen plazmalar ayrıldıktan sonra biyokimyasal analize kadar -80°C buzdolabında Nisan 2018 ile Ekim 2018 tarihleri arasında eppendorflar içerisinde muhafaza edilmiştir.

3.5.1 Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu (SDVF):

Araştırmacılar tarafından geliştirilen formda kişilerin yaş, cinsiyet, eğitim, mesleki, medeni, şimdiki ve yaşam boyu psikiyatrik hastalığın kısa öyküsü, alkol ve madde kullanımı, fiziksel hastalığı, aile psikiyatrik hastalığın kısa öyküsü gibi özellikler sorgulanmaktadır.

DSM-5 Yönelimli Tanısal Görüşme Kılavuzu

DSM-5 Yönelimli Tanısal Görüşme, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı'nın, beşinci baskısına göre tanı koymak için görüşme yapmaya yol göstermek üzere tasarlanmıştır. Kılavuzda, tanısal görüşmenin yapısı, tanısal görüşme sırasında nasıl bağ kurulacağı, 30 dakikalık bir tanısal görüşmenin taslağı ve boyutsal tanının yanı sıra DSM-5'te tanımlanan her bir ruhsal bozukluk için soru örnekleri vardır. Ayrıca, psikiyatride ayırıcı tanı aşamaları anlatılmaktadır.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDÖ)

M. Hamilton ve onun gözetiminde yapılandırılmış hale dönüştüren B. Williams tarafından geliştirilmiştir. Klinisyen tarafından depresif belirtileri olan kişilere uygulanır. Hastada depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Ölçek, tedavi sırasında izlemi kolaylaştırmakta fakat tanı koydurmamaktadır. 17 soru içerir ve her soru 0- 4 arasında puanlanmıştır. Kesme puanı 7, en yüksek puanı 51 dir. Ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (103).

Değiştirilmiş Hipomani Kontrol Listesi (DHKL)

DHKL yaşam boyu hipomani belirtilerini tarama amaçlı Angst ve ark. (2005) tarafından hazırlanmıştır (104). Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Vahip ve ark. tarafından 2017 yılında yapılmıştır (42). Otuz iki maddeli bir özbildirim ölçeğidir. Öncelikle bir maddede genel duygudurumu soran 7-Likert tipi genel değerlendirme sonrası, bireyin duygudurum belirtilerini "taşkınlık/enerji artışı" ve "riskli davranışlar/dürtüsellik" adlı iki boyutta toplam 32 evet-hayır biçiminde soruyla araştıran bir formdur. Depresyonu olan hastalarda eş zamanlı manik (hipomanik) semptomların yaygınlığını ve klinik korelasyonlarını değerlendirmek için Altınbaş ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan Hipomani

Kontrol Listesinin (HKL) değiştirilmiş bir versiyonu kullanıldı (105). Böylelikle kesitsel değerlendirmede hipomanik belirtiler saptanarak karma depresyon tanısını koymadayardımcı bir değerlendirme aracı olmuştur.

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ)

KGİ, her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (106). Hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmenin genel olarak değerlendirildiği 3 soru başlığı olan bir ölçektir. Yarı yapılandırılmış bir ölçek olup görüşme sırasında doldurulur. İlk iki başlık (hastalığın şiddeti ve genel düzelme) yedili, son başlık (etkinlik endeksi) ise dörtlü likert tipindedir. Görüşmeci, hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmenin derecesini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir.

3.6 Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

3.6.1 Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

Reaktif 1 ve 2, Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntemdir. Güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçmeye yarayan bir metottur (107).

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM Fe(NH₄)₂(SO₄)₂-6H₂O çözölerek hazırlanır.

Reaktif-2: 7,5 mM hirojen peroksit 75mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

Çalışma İlkesi: Fe²⁺-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Böylelikle indirgen düşük pH'da renksiz odianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluşturur. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadır. TAS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka tam otomatik TAS (Total Antioksidan Status) kiti ile Tokyo Boeki Prestige İ24 otoanalizöründe yapılmıştır.

3.6.2 Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (107).

Reaktifler;

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total hacimde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana çözelti içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Çalışma İlkesi: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir bileşke oluşturur. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (108). TOS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka tam otomatik TOS (Total Oksidan Status) kiti ile Tokyo Boeki Prestige İ24 otoanalizöründe yapılmıştır.

3.6.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ise Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek hesaplanmıştır (107).

3.6.4 Tiyol Disülfid Dengesi Parametreleri

Plazma dinamik tiyol/disülfid dengesi Erel ve Neşelioğlu (2014) tarafından geliştirilen yeni otomatik kolorimetrik yöntem ile analiz edilmiştir (17). Bu teknikte dinamik ve indirgenebilir disülfid bağları ilk önce sodyum borohidrat (NaBH₄) kullanılarak reaktif tiyol gruplarına indirgenmektedir. Statik ve yapısal disülfid bağları indirgenmemektedir. İkinci basamakta reaktif olmayan atık NaBH₄ indirgeyicisi tamamen yakılarak, formaldehid ile uzaklaştırılmaktadır. Son basamakta ise native (indirgenmemiş) tiyol grupları ve indirgenmiş tiyol grupları dâhil tüm tiyol grupları (total tiyol), 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic) asit (DTNB) ile reaksiyona sokularak sabitlenmektedir.

Elde edilen total tiyol ve native tiyol analiz çiftlerinin miktarları arasındaki matematiksel farkın yarısı disülfid bağlarının miktarını vermekte olup böylelikle $\mu\text{mol/L}$ cinsinde üç temel biyokimyasal parametre elde edilmektedir. Aynı plazma örnekleminde analiz edilen üç temel parametreden de eş zamanlı olarak matematiksel hesaplama yapılarak Redükte Tiyol Oranı (Native Tiyol/Total Tiyol), Okside Tiyol Oranı (Disülfid/Total Tiyol) ve Tiyol Oksidasyon-Redüksiyon Oranı (Disülfid/Native Tiyol) olarak adlandırılan üç ayrı oransal parametre hesaplanmaktadır. Bu oransal parametreler dinamik tiyol/disülfid reaksiyon dengesinin hangi yöne kaydığını yorumlamamıza yardım eder. Biyokimyasal analizler ile birlikte native tiyol, total tiyol, disülfid, redükte tiyol oranı, okside tiyol oranı ve tiyol oksidasyon-redüksiyon oranı olmak üzere 6 biyokimyasal değer elde edilmektedir. Ölçümler Cobasc501 (RocheDiagnostics, Mannheim, Germany) cihazı ile yapılmaktadır (17).

3.7 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS paket program 19.0 sürümü kullanıldı. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ve Kolmogrov Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın önemlilik Testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman Korelasyon Testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi. Depresyon olma durumunu etkileyen risk faktörleri Lojistik Regresyon Analizi Backward Conditional Modeli ile incelendi. Bağımlı değişken olarak depresyon grubu ve kontrol grubunda olma durumu kullanıldı. Bağımsız değişkenler olarak yaş, cinsiyet, alkol kullanma durumu, sigara kullanma durumu, egzersiz öyküsü, aile öyküsü, disülfid düzeyi ve redükte tiyol oranı kullanıldı.

4 BULGULAR

4.1 Unipolar Depresyon ve Kontrol Gruplarındaki Kişilerin Sosyodemografik Özelliklerine İlişkin Veriler

Araştırmamıza unipolar depresyon olan 97 hasta birey ile 97 bireyin oluşturduğu sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda 194 katılımcı dâhil edilmiştir. Depresyon grubunun %15,5'ine (n=15) DSM-5 tanı ölçütlerine göre karma belirtili depresyon tanısı konulmuştur.

Karma belirtili depresyon grubunun yaş ortalaması $31,1 \pm 11,6$ yıl, ortancası 27,0 yıldır (minimum: 20,0-maksimum: 54,0). Karma belirtili olmayan depresyon grubunun yaş ortalaması $37,4 \pm 13,4$ yıl, ortancası 35,5 yıldır (minimum: 18,0-maksimum:62,0). Kontrol grubunun yaş ortalaması $33,9 \pm 13,3$ yıl, ortancası 28,0 yıldır (minimum: 18,0-maksimum:64,0). Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,088$).

Karma belirtili depresyon grubunun %66,7'si, karma belirtili olmayan depresyon grubunun %69,5'i, kontrol grubunun %70,1'i kadındır. Karma belirtili depresyon grubunun %46,7'si, karma belirtili olmayan depresyon grubunun %56,1'i kontrol grubunun %45,4'ü evlidir. Karma belirtili depresyon grubunun %80,0'i, karma belirtili olmayan depresyon grubunun %62,1'i, kontrol grubunun %80,4'ü lise ve üzeri eğitim düzeyine sahiptir. Karma belirtili depresyon grubunun tamamı, karma belirtili olmayan depresyon grubunun %92,7'si, kontrol grubunun %69,1'i hayatını biri/birileri ile idame ettirmektedir. Karma belirtili depresyon grubunun %53,3'ü, karma belirtili olmayan depresyon grubunun %56,1'i, kontrol grubunun %51,6'sı 1500 TL ve üzeri gelir düzeyine sahiptir. Karma belirtili depresyon grubunun %26,7'si, karma belirtili olmayan depresyon grubunun %28,0'ı, kontrol grubunun %37,1'i halen aktif bir işte çalışmaktadır. Karma belirtili depresyon grubunun %93,3'ü, karma belirtili olmayan depresyon grubunun %70,7'si, kontrol grubunun %85,6'sı il merkezinde yaşamaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Unipolar depresyon ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

	Karma depresyon (n=15)	Karma olmayan depresyon (n=82)	Kontrol (n=97)
	n (%)	n (%)	n (%)
Cinsiyet			
Kadın	10 (66,7)	57(69,5)	68 (70,1)
Erkek	5 (33,3)	25(30,5)	29(29,9)
Medeni durum			
Evli	7 (46,7)	46 (56,1)	44 (45,4)
Bekâr	7 (46,7)	24 (29,3)	52 (53,6)
Eşinden ayrı yaşıyor	1 (6,6)	1 (1,2)	-
Boşanmış	-	7 (8,5)	1 (1,0)
Eşi ölmüş	-	4 (4,9)	-
Çocuk sayısı			
0	9(60,0)	27(32,9)	65 (67,0)
1	2 (13,3)	15 (18,3)	11 (11,3)
2	4(26,7)	31(37,9)	13 (13,4)
3	-	7 (8,5)	6 (6,2)
4	-	2 (2,4)	2 (2,1)
Eğitim düzeyi			
Okuryazar değil	-	1 (1,2)	1 (1,0)
İlköğretim	3(20,0)	30 (36,6)	18 (18,6)
Lise	7(46,7)	23 (28,0)	15 (15,5)
Üniversite ve üzeri	5 (33,3)	28 (34,1)	63 (64,9)
Kiminle yaşıyor			
Yalnız	-	6 (7,3)	30 (30,9)
Eşiyle	2 (13,3)	7(8,5)	19 (19,6)
Eş ve çocuklar	5 (33,3)	37 (45,1)	23 (23,8)
Anne ve baba	5 (33,3)	13 (15,9)	11 (11,3)
Arkadaş	3 (20,0)	12 (14,6)	14 (14,4)
Çocuklarıyla	-	7 (8,5)	-
Gelir durumu			
500 TL ve altı	2(13,3)	12 (14,6)	8 (8,2)
500-1000 TL	-	8 (9,8)	19 (19,6)
1001-1500 TL	5 (33,3)	16 (19,3)	20 (20,6)
1500 TL üzeri	8(53,3)	46(56,1)	50 (51,6)
İş durumu			
Çalışıyor	4(26,7)	23(28,0)	36 (37,1)
Çalışmıyor	3 (20,0)	8 (9,8)	6 (6,2)
Ev hanımı	3 (20,0)	26 (31,7)	14 (14,4)
Emekli	1 (6,7)	6 (7,3)	5 (5,2)
Öğrenci	4 (26,7)	19(23,2)	36 (37,1)
Yaşadığı yer			
Köy	1(6,7)	4 (4,9)	8 (8,2)
İlçe	-	20 (24,4)	6 (6,2)
İl	14(93,3)	58 (70,7)	83 (85,6)

%%: sütun yüzdesi, %*: toplam yanıt sayısı üzerinden hesaplanmıştır.

Karma depresyon grubundaki kadınların %90,0'ı (n=9) fertil dönemde, %10,0'u (n=1) menopozal dönemdedir. Karma olmayan depresyon grubundaki kadınların %70,2'si (n=40) fertil dönemde, %29,8'i (n=17) menopozal dönemdedir. Kontrol grubundaki kadınların %77,9'u (n=53) fertil dönemde, %22,1'i (n=15) menopozal dönemdedir.

4.2 Unipolar Depresyon ve Kontrol Gruplarındaki Kişilerin Hastalık Özelliklerine İlişkin Veriler

Karma belirtili depresyon grubunun %60,0'ı, karma belirtili olmayan depresyon grubunun %51,2'si daha önce hiç depresyon atağı yaşamamış olup ilk depresyon dönemi ile başvurmuştur. Kontrol grubunun %11,3'ü hayatlarının bir döneminde unipolar depresyon tanısı almıştır. Karma belirtili depresyon grubunun %86,6'sı, karma belirtili olmayan depresyon grubunun %96,4'ü, kontrol grubunun %97,6'sı geçmişte ek psikiyatrik hastalık tanısı almamıştır. Karma belirtili depresyon grubunun %80,0'ı, karma belirtili olmayan depresyon grubunun %69,5'i, kontrol grubunun ise %80,4'ünde ek tıbbi hastalık tanısı yoktur. Karma belirtili depresyon grubunun %80,0'ı, karma belirtili olmayan depresyon grubunun %76,8'i, kontrol grubunun ise %84,5'i herhangi bir ilaç kullanmamaktadır. Karma belirtili depresyon grubunun %60,0'ının, karma belirtili olmayan depresyon grubunun %45,0'nın, kontrol grubunun %17,7'sinin ailesinde psikiyatrik hastalık bulunmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Unipolar depresyon ve kontrol gruplarının hastalık özellikleri

	Karma depresyo n (n=15) n (%)	Karma olmayan depresyon (n=82) n (%)	Kontrol (n=97) n (%)
Depresyon atak sayısı			
0	-	-	85 (87,6)
1	9 (60,0)	42 (51,2)	11 (11,3)
2	5 (33,3)	32 (39,0)	1 (1,0)
3	1 (6,7)	8 (9,8)	-
Yatış sayısı			
0	15 (100,0)	81 (98,8)	97 (100,0)
1	-	1 (1,2)	-
Ek psikiyatrik hastalık			
Yok	13 (86,6)	79 (96,4)	95 (97,9)
Obsesif kompulsif bozukluk	1 (6,7)	-	1 (1,0)
Sosyal fobi	-	1 (1,2)	-
Panik bozukluk	1 (6,7)	1 (1,2)	-
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu	-	1 (1,2)	-
Yaygın anksiyete bozukluğu	-	-	1 (1,0)
Psikiyatri dışı hastalık öyküsü			
Var	3 (20,0)	25 (30,5)	19 (19,6)
Yok	12 (80,0)	57 (69,5)	78 (80,4)
Psikiyatri dışı ilaç kullanımı öyküsü			
Var	3 (20,0)	19 (23,2)	15 (15,5)
Yok	12 (80,0)	63 (76,8)	82 (84,5)
Aile öyküsü			
Var	9 (60,0)	36 (45,0)	17 (17,7)
Yok	6 (40,0)	44 (55,0)	79 (82,3)
Aile öyküsü olanların yakınlık derecesi			
1. Derece	8 (88,9)	32 (88,9)	16 (94,1)
2. Derece	1 (11,1)	4 (11,1)	1 (5,9)

℅: sütun yüzdesi, ℅*: toplam yanıt sayısı üzerinden hesaplanmıştır.

Karma belirtili depresyon, karma belirtili olmayan depresyon ve kontrol grubu arasında medeni durum açısından anlamlı fark vardır ($p=0,001$). Bu fark

kontrol grubundan kaynaklanmaktadır. Karma belirtili depresyon, karma belirtili olmayan depresyon ve kontrol grubu arasında çocuk sahibi olma durumu açısından anlamlı fark vardır ($p=0,0001$). Bu fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır. Karma belirtili depresyon, karma belirtili olmayan depresyon ve kontrol grubu arasında eğitim düzeyi açısından anlamlı fark vardır ($p=0,020$). Bu fark karma belirtili olmayan depresyon grubundan kaynaklanmaktadır. Karma belirtili depresyon, karma belirtili olmayan depresyon ve kontrol grubu arasında yalnız ya da biri ile yaşama durumu açısından anlamlı fark vardır ($p=0,0001$). Bu fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır. Karma belirtili depresyon, karma belirtili olmayan depresyon ve kontrol grubu arasında yaşadığı yer açısından anlamlı fark vardır ($p=0,002$). Bu fark karma belirtili olmayan depresyon grubundan kaynaklanmaktadır. Menopoz durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,327$) (Tablo 3).

Tablo 3. Unipolar depresyon ve kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Karma depresyon (n=15) n (%)	Karma olmayan depresyon (n=82) n (%)	Kontrol (n=97) n (%)	p
Cinsiyet				0,964
Kadın	10 (66,7)	57 (69,5)	68 (70,1)	
Erkek	5 (33,3)	25(30,5)	29(29,9)	
Medeni durum				0,001
Evli	7(46,7)	46 (56,1)	44(45,4)	
Bekâr	7(46,7)	24 (29,3)	52 (53,6)	
Boşanmış/eşi ölmüş	1 (6,7)	12 (14,6)	1(1,0)	
Çocuk sayısı				0,0001
Var	6 (40,0)	55 (67,1)	32(33,0)	
Yok	9(60,0)	27 (32,9)	65 (67,0)	
Eğitim düzeyi				0,020
İlköğretim ve altı	3(20,0)	31(37,8)	19 (19,6)	
Lise ve üzeri	12(80,0)	51(62,2)	78(80,4)	

%%: sütun yüzdesi, p: Ki-Kare Testi

Tablo 3. Unipolar depresyon ve kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması (devamı)

	Karma depresyon (n=15) n (%)	Karma olmayan depresyon (n=82) n (%)	Kontrol (n=97) n (%)	p
Kiminle yaşıyor				0,0001
Yalnız	0(0,0)	6(7,3)	30(30,9)	
Yalnız yaşamıyor	15(100,0)	76 (92,7)	67(69,1)	
Gelir durumu				0,831
1500 ve altı	7 (46,7)	36(43,9)	47(48,5)	
1500 TL üzeri	8 (53,3)	46 (56,1)	50 (51,5)	
İş durumu				0,071
Çalışıyor	4 (26,7)	23 (28,0)	36 (37,1)	
Çalışmıyor	3(20,0)	8 (9,8)	6 (6,2)	
Ev hanımı	3 (20,0)	26 (31,7)	14 (14,4)	
Emekli	1 (6,7)	6 (7,3)	5 (5,2)	
Öğrenci	4 (26,7)	19 (23,2)	36 (37,1)	
Yaşadığı yer				0,004
Köy	1(6,7)	4 (4,9)	8 (8,2)	
İlçe	0 (0,0)	20 (24,4)	6 (6,2)	
İl	14 (93,3)	58 (70,7)	83 (85,6)	

%%: sütun yüzdesi, p: Ki-Kare Testi

Karma belirtili depresyon, karma belirtili olmayan depresyon ve kontrol grubu arasında geçmişteki depresyon atak sayısı açısından anlamlı fark vardır ($p=0,001$). Bu fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır. Karma belirtili depresyon, karma belirtili olmayan depresyon ve kontrol grubu arasında ailede psikiyatrik hastalık öyküsü açısından anlamlı fark vardır ($p=0,0001$). Bu fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Unipolar depresyon ve kontrol gruplarının hastalık özelliklerinin karşılaştırılması

	Karma depresyo n (n=15) n (%)	Karma olmayan depresyon (n=82) n (%)	Kontrol (n=97) n (%)	p
Depresyon atak sayısı				0,0001
0	-	-	85 (87,6)	
1	9 (60,0)	42 (51,2)	11 (11,3)	
2	5 (33,3)	32 (39,0)	1 (1,0)	
3	1 (6,7)	8 (9,8)		
Yatış sayısı				0,500
0	15 (100,0)	81 (98,8)	97 (100,0)	
1	-	1 (1,2)	-	
Ek psikiyatrik hastalık				0,126
Var	2 (13,3)	3 (3,7)	2 (2,1)	
Yok	13(86,7)	79(96,3)	95 (97,9)	
Psikiyatri dışı hastalık öyküsü				0,219
Var	3 (20,0)	25 (30,5)	19 (19,6)	
Yok	12 (80,0)	57 (69,5)	78 (80,4)	
Psikiyatri dışı ilaç kullanımı öyküsü				0,423
Var	3 (20,0)	19 (23,2)	15 (15,5)	
Yok	12 (80,0)	63 (76,8)	82 (84,5)	
Aile öyküsü				0,0001
Var	9 (60,0)	36 (45,0)	17 (17,7)	
Yok	6 (40,0)	44 (55,0)	79 (82,3)	
Aile öyküsü olanların yakınlık derecesi				1,000
1. Derece	8 (88,9)	32 (88,9)	16 (94,1)	
2. Derece	1 (11,1)	4 (11,1)	1 (5,9)	

℅: sütun yüzdesi, p: Ki-Kare Testi

Karma belirtili olmayan depresyonun başlangıç yaşı $33,8 \pm 13,4$ yıl, ortancası 32,0 yıldır (minimum:13,0-maksimum:62,0). Karma belirtili depresyonun başlangıç yaşı $28,4 \pm 12,1$ yıl, ortancası 23,0 yıldır (minimum:16,0-maksimum:54,0). Kontrol grubunun depresyon başlangıç yaşı $30,5 \pm 12,2$ yıl, ortancası 27,0 yıldır (minimum:15,0-maksimum:50,0). Gruplar arasında başlangıç yaşları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,210$). Karma belirtili olmayan depresyonun son remisyon süresi $4,4 \pm 5,6$ yıl, ortancası 2,0 yıldır (minimum:1,0-maksimum:23,0). Karma belirtili depresyonun son remisyon süresi

2,6±3,4 yıl, ortancası 1,0 yıldır (minimum:1,0-maksimum:10,0). Kontrol grubunun son remisyon süresi 8,2±12,6 yıl, ortancası 2,5 yıldır (minimum:1,0-maksimum:43,0). Gruplar arasında son remisyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,210$).

4.3 Unipolar Depresyon ve Kontrol Gruplarındaki Kişilerin Alışkanlıklarına İlişkin Veriler

Karma belirtili depresyon grubunun %26,7'si ($n=4$) düzenli, %6,7'si ($n=1$) ara sıra, karma belirtili olmayan depresyon grubunun %8,5'i ($n=7$) düzenli, %20,7'si ($n=17$) ara sıra; kontrol grubunun %5,2'si ($n=5$) düzenli, %29,9'u ($n=29$) ara sıra alkol kullandığını belirtmiştir. Gruplar arasında alkol kullanımı açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,046$) ve bu fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır. Karma belirtili depresyon grubunun kullandığı alkol miktarı haftada 7,0±5,0 standart içkidir, ortancası 6 standart içkidir (minimum:2,0-maksimum:14,0). Karma belirtili olmayan depresyon grubunun kullandığı alkol miktarı haftada 4,6±2,9 standart içki, ortancası 4,0 standart içkidir (minimum:1,0-maksimum:10,0). Kontrol grubunun kullandığı alkol miktarı haftada 3,6±0,9 standart içkidir, ortancası 4,0 standart içkidir (minimum:2,0-maksimum:4,0). Gruplar arasında standart içki miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,548$). Karma belirtili depresyon grubunun %33,3'ü ($n=5$), karma belirtili olmayan depresyon grubunun %56,1'i ($n=46$), kontrol grubunun %22,7'si ($n=22$) düzenli sigara kullanmaktadır. Gruplar arasında sigara kullanım durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$) ve bu fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır. Karma belirtili olmayan depresyon grubunun sigara kullanımı 11,8±13,9 paket/yıl, ortancası 6,5 paket/yıldır (minimum:1,0-maksimum:70,0). Karma belirtili depresyon grubunun sigara kullanımı 10,6±7,0 paket/yıl, ortancası 10,0 paket/yıldır (minimum:3,0-maksimum:20,0). Kontrol grubunun sigara kullanımı 9,7±10,5 paket/yıl, ortancası 6,0 paket/yıldır (minimum:1,0-maksimum:40,0). Gruplar arasında tüketilen sigara paket yılı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,570$). Karma belirtili depresyon grubunun %46,7'si ($n=7$), karma belirtili olmayan

depresyon grubunun %34,2'si (n=28), kontrol grubunun ise 60,9'u (n=59) haftanın belli günleri düzenli egzersiz yapmaktadır. Gruplar arasında egzersiz durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p= 0,0001$) ve bu fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. Unipolar depresyon ve kontrol grubunun alışkanlıklarının karşılaştırılması

	Karma depresyon (n=15) n (%)	Karma olmayan depresyon (n=82) n (%)	Kontrol (n=97) n (%)	p
Alkol kullanımı				0,040
Kullanmıyor	10 (66,6)	58 (70,8)	63 (64,9)	
Düzenli kullanıyor	4 (26,7)	7 (8,5)	5 (5,2)	
Ara sıra kullanıyor	1 (6,7)	17 (20,7)	29 (29,9)	
Sigara kullanımı				0,0001
Kullanıyor	5 (33,3)	46 (56,1)	22 (22,7)	
Kullanmıyor	10 (66,7)	35 (42,7)	72 (74,2)	
Kullanıp bırakmış	-	1 (1,2)	3 (3,1)	
Egzersiz durumu				0,0001
Egzersiz yapmıyor	8 (53,3)	54 (65,8)	38 (39,1)	
Haftada 1-2 gün	3 (20,0)	4 (4,9)	25 (25,8)	
Haftada 3-4 gün	-	5 (6,1)	18 (18,6)	
Haftada 5-7 gün	4 (26,7)	19 (23,2)	16 (16,5)	

‰: sütun yüzdesi, p: Ki-Kare Testi

4.4 Karma Belirtili Olan ve Olmayan Unipolar Depresyon Hastalarının Ölçek Puanlarına İlişkin Veriler

Karma belirtili depresyon grubunun HDÖ puanı ortalaması $14,3\pm 3,2$ 'dir. Karma belirtili olmayan depresyon grubunun HDÖ puanı ortalaması ise $13,7\pm 3,8$ 'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,408$). Karma belirtili depresyon grubunun KGİ Ölçeği puanı ortalaması $4,3\pm 0,7$ 'dir. Karma belirtili olmayan depresyon grubunun KGİ Ölçeği puanı ortalaması $3,8\pm 0,9$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,017$). Karma belirtili depresyon grubunun DHKL puanı

ortalaması $15,9 \pm 5,3$ 'tür. Karma belirtili olmayan depresyon grubunun DHKL puanı ortalaması $8,5 \pm 4,7$ 'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Karma belirtili olan ve olmayan unipolar depresyon gruplarının ölçek puanlarının karşılaştırması

	Karma depresyon (n=15)		Karma olmayan depresyon (n=82)		p
	Ortalama \pm s	Ortanca (min-maks)	Ortalama \pm ss	Ortanca (min-maks)	
HDÖ	14,3 \pm 3,2	15,0 (8,0-18,0)	13,7 \pm 3,8	13,0 (7,0-25,0)	0,408
KGiÖ	4,3 \pm 0,7	4,0 (3,0-5,0)	3,8 \pm 0,9	4,0 (2,0-6,0)	0,017
DHKL	15,9 \pm 5,3	17,0 (0,0-22,0)	8,5 \pm 4,7	8,0 (0,0-27,0)	0,0001

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi, HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği, KGiÖ: Klinik Global İzlem Ölçeği, DHKL: Değiştirilmiş Hipomani Kontrol Listesi

4.5 Unipolar Depresyon Grubunun ve Kontrol Grubunun Oksidasyon Parametrelerinin Karşılaştırmasına İlişkin Veriler

Unipolar depresyon grubunun total tiyol konsantrasyonu ortalaması $416,9 \pm 84,8$, kontrol grubunun ortalaması $377,3 \pm 69,3$ 'tür ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). Unipolar depresyon grubunun native tiyol konsantrasyonu ortalaması $283,8 \pm 45,5$, kontrol grubunun ortalaması $289,7 \pm 38,3$ 'tür ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,332$). Unipolar depresyon grubunun disülfid konsantrasyonu ortalaması $66,5 \pm 49,0$, kontrol grubunun ortalaması $43,8 \pm 33,7$ 'dir gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). Unipolar depresyon grubunun oksidasyon redüksiyon oranı ortalaması $25,8 \pm 23,4$, kontrol grubunun ortalaması $15,9 \pm 17,2$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). Unipolar depresyon grubunun okside tiyol oranı ortalaması $14,9 \pm 7,3$, kontrol grubunun ortalaması $10,9 \pm 5,4$ 'tür ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). Unipolar depresyon grubunun redükte tiyol oranı ortalaması $70,1 \pm 14,5$, kontrol grubunun ortalaması $78,2 \pm 10,9$ 'dur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$).

Unipolar depresyon grubunun TAS ortalaması $1,6\pm0,2$, kontrol grubunun ortalaması $1,6\pm0,2$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,846$). Unipolar depresyon grubunun TOS ortalaması $6,9\pm3,6$, kontrol grubunun ortalaması $7,1\pm2,5$ 'tir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,192$). Unipolar depresyon grubunun OSİ ortalaması $0,4\pm0,2$, kontrol grubunun ortalaması $0,4\pm0,2$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,144$) (Tablo 7).

Tablo 7. Unipolar depresyon ve kontrol gruplarının oksidasyon parametrelerinin karşılaştırması

	Depresyon grubu		Kontrol grubu		p
	Ortalama \pm ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama \pm ss	Ortanca (min-maks)	
Total tiyol	416,9 \pm 84,8	399,0 (274,0-921,0)	377,3 \pm 69,3	376,0 (227,0-774,0)	0,0001
Native tiyol	283,8 \pm 45,5	287,0 (163,0-379,0)	289,7 \pm 38,3	289,0 (180,0-373,0)	0,332*
Disülfid	66,5 \pm 49,0	54,0 (8,0-340,0)	43,8 \pm 33,7	41,0 (1,0-297,0)	0,0001
Oksidasyon Redüksiyon Oranı	25,8 \pm 23,4	17,8 (2,7-141,1)	15,9 \pm 17,2	13,6 (0,4-165,0)	0,0001
Okside Tiyol Oranı	14,9 \pm 7,3	13,1 (2,6-36,9)	10,9 \pm 5,4	10,7 (0,4-38,4)	0,0001
Redükte Tiyol Oranı	70,1 \pm 14,5	73,7 (26,2-94,9)	78,2 \pm 10,9	78,7 (23,3-99,3)	0,0001
TAS	1,6 \pm 0,2	1,6 (1,2-2,0)	1,6 \pm 0,2	1,6 (1,3-2,2)	0,846*
TOS	6,9 \pm 3,6	6,3 (1,0-23,6)	7,1 \pm 2,5	6,8 (3,4-15,6)	0,192
OSİ	0,4 \pm 0,2	0,4 (0,1-1,5)	0,4 \pm 0,2	0,4 (0,2-0,9)	0,144

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi, p*: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

İlk atak unipolar depresyon grubunun total tiyol konsantrasyonu ortalaması $419,6\pm99,2$, tekrarlayan unipolar depresyon grubunun ortalaması $413,9\pm66,2$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,828$). İlk atak unipolar depresyon grubunun native tiyol konsantrasyonu ortalaması $282,2\pm47,9$, tekrarlayan unipolar depresyon grubunun ortalaması $285,6\pm43,2$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,713$). İlk

atak unipolar depresyon grubunun disülfit konsantrasyonu ortalaması $68,7 \pm 58,7$, tekrarlayan unipolar depresyon grubunun ortalaması $64,2 \pm 35,9$ 'dur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,573$). İlk atak unipolar depresyon grubunun oksidasyon redüksiyon oranı ortalaması $27,4 \pm 28,3$, tekrarlayan unipolar depresyon grubunun ortalaması $24,0 \pm 16,4$ 'dür ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,649$). İlk atak unipolar depresyon grubunun okside tiyol oranı ortalaması $14,9 \pm 8,1$, tekrarlayan unipolar depresyon grubunun ortalaması $14,9 \pm 6,3$ 'tür ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,649$). İlk atak unipolar depresyon grubunun redükte tiyol oranı ortalaması $70,0 \pm 16,3$, tekrarlayan unipolar depresyon grubunun ortalaması $70,2 \pm 12,5$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,649$).

İlk atak unipolar depresyon grubunun TAS ortalaması $1,6 \pm 0,2$, tekrarlayan unipolar depresyon grubunun ortalaması $1,6 \pm 0,2$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,484$). İlk atak unipolar depresyon grubunun TOS ortalaması $7,1 \pm 4,0$, tekrarlayan unipolar depresyon grubunun ortalaması $6,8 \pm 3,1$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,578$). İlk atak unipolar depresyon grubunun OSİ ortalaması $0,4 \pm 0,3$, tekrarlayan unipolar depresyon grubunun ortalaması $0,4 \pm 0,2$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,608$) (Tablo 8).

Tablo 8. Unipolar depresyon ilk atak ve tekrarlayan atak durumuna göre oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılması

	İlk atak (n=51)		Tekrarlayan atak (n=46)		p
	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Total Tiyol	419,6±99,2	402,0 (274,0-921,0)	413,9±66,2	398,5 (296,0-628,0)	0,828
Native Tiyol	282,2±47,9	285,0 (163,0-379,0)	285,6±43,2	292,5 (171,0-357,0)	0,713*
Disülfid	68,7±58,7	50,5 (8,0-340,0)	64,2±35,9	55,8 (18,0-175,5)	0,573
Oksidasyon Redüksiyon Oranı	27,4±28,3	17,8 (2,7-141,1)	24,0±16,4	17,9 (5,4-72,8)	0,649
Okside Tiyol Oranı	14,9±8,1	13,1 (2,6-36,9)	14,9±6,3	13,2 (4,9-29,6)	0,649
Redükte Tiyol Oranı	70,0±16,3	73,7 (26,2-94,9)	70,2±12,5	73,6 (40,7-90,3)	0,649
TAS	1,6±0,2	1,7 (1,2-2,0)	1,6±0,2	1,6 (1,2-1,9)	0,484*
TOS	7,1±4,0	6,1 (2,9-23,6)	6,8±3,1	6,4 (1,0-18,6)	0,578
OSİ	0,4±0,3	0,4 (0,2-1,5)	0,4±0,2	0,4 (0,1-1,1)	0,608

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi, p*: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi. TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

4.6 Karma Belirtili Olan ve Olmayan Unipolar Depresyon Gruplarının Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

Karma belirtili depresyon grubunun total tiyol konsantrasyonu ortalaması 408,8±51, karma belirtili olmayan depresyon grubunun ortalaması 418,4±89,8'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,611). Karma belirtili depresyon grubunun native tiyol konsantrasyonu ortalaması 300,9±43,7, karma belirtili olmayan depresyon grubunun native tiyol

konsantrasyonu ortalaması $280,7 \pm 45,4$ ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,114$). Karma belirtili depresyon grubunun disülfid konsantrasyonu ortalaması $53,9 \pm 28,8$; karma belirtili olmayan depresyon grubunun disülfid konsantrasyonu ortalaması $68,8 \pm 51,7$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,570$). Karma belirtili depresyon grubunun oksidasyon redüksiyon oranı ortalaması $19,0 \pm 11,8$, karma belirtili olmayan depresyon grubunun oksidasyon redüksiyon oranı ortalaması $27,1 \pm 24,7$ ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,385$). Karma belirtili depresyon grubunun okside tiyol oranı ortalaması $12,8 \pm 6,3$; karma belirtili olmayan depresyon grubunun okside tiyol oranı ortalaması $15,3 \pm 7,4$ ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,385$). Karma belirtili depresyon grubunun redükte tiyol oranı ortalaması $74,4 \pm 12,6$; karma belirtili olmayan depresyon grubunun redükte tiyol oranı ortalaması $69,3 \pm 14,8$ ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,385$).

Karma belirtili depresyon grubunun TAS oranı ortalaması $1,7 \pm 0,2$, karma belirtili olmayan depresyon grubunun TAS oranı ortalaması $1,6 \pm 0,2$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,125$). Karma belirtili depresyon grubunun TOS oranı ortalaması $7,0 \pm 2,4$, karma belirtili olmayan depresyon grubunun TOS oranı ortalaması $6,9 \pm 3,8$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,372$). Karma belirtili depresyon grubunun OSİ oranı ortalaması $0,4 \pm 0,2$, karma belirtili olmayan depresyon grubunun OSİ oranı ortalaması $0,4 \pm 0,2$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,909$) (Tablo 9).

Tablo 9. Karma belirtili olan ve olmayan unipolar depresyon gruplarının oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılması

	Karma depresyon (n=15)		Karma olmayan depresyon (n=82)		p
	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama±s	Ortanca (min-maks)	
Total Tiyol	408,8±51,0	424,0 (312,0-499,0)	418,4±89,8	395,0 (274,0-921,0)	0,611
Native Tiyol	300,9±43,7	299,0 (232,0-374,0)	280,7±45,4	285,5 (163,0-379,0)	0,114*
Disülfid	53,9±28,8	54,0 (8,0-98,0)	68,8±51,7	53,0 (16,0-340,0)	0,570
Oksidasyon Redüksiyon Oranı	19,0±11,8	18,8 (2,7-42,2)	27,1±24,7	17,8 (6,0-141,1)	0,385
Okside Tiyol Oranı	12,8±6,3	13,7 (2,6-22,9)	15,3±7,4	13,1 (5,4-36,9)	0,385
Redükte Tiyol Oranı	74,4±12,6	72,6 (54,2-94,9)	69,3±14,8	73,8 (26,2-89,2)	0,385
TAS	1,7±0,2	1,7 (1,3-2,0)	1,6±0,2	1,6 (1,2-1,9)	0,125*
TOS	7,0±2,4	6,5 (4,8-14,1)	6,9±3,8	6,1 (1,0-23,6)	0,372
OSİ	0,4±0,2	0,4 (0,3-1,1)	0,4±0,2	0,4 (0,1-1,5)	0,909

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi, p*: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi. TAS: Total Antioksidan Seviye TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

4.7 Karma Belirtili Olan ve Olmayan Unipolar Depresyon ve Kontrol Grubunun Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

Karma belirtili depresyon grubu, karma belirtili olmayan depresyon grubu ve kontrol grubu arasında total tiyol ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.001$). Karma belirtili olmayan depresyon grubunun total tiyol konsantrasyonu ortalaması kontrol grubunun ortalamasından daha

yüksektir ve Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark anlamlıdır ($p=0,0001$). Karma belirtili depresyon grubu, karma belirtili olmayan depresyon grubu ve kontrol grubu arasında native tiyol konsantrasyonu ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,144$). Karma belirtili depresyon grubu, karma belirtili olmayan depresyon grubu ve kontrol grubu arasında disülfid konsantrasyonu ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). Karma belirtili olmayan depresyon grubunun disülfidkonsantrasyonu ortalaması kontrol grubunun ortalamasından daha yüksektir ve Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark anlamlıdır ($p=0,0001$). Karma belirtili depresyon grubu, karma belirtili olmayan depresyon grubu ve kontrol grubu arasında oksidasyon redüksiyon oranı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). Karma belirtili olmayan depresyon grubunun oksidasyon redüksiyon oranı ortalaması kontrol grubunun ortalamasından daha yüksektir ve Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark anlamlıdır ($p=0,0001$). Karma belirtili depresyon grubu, karma belirtili olmayan depresyon grubu ve kontrol grubu arasında okside tiyol oranı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). Karma belirtili olmayan depresyon grubunun okside tiyol oranı ortalaması kontrol grubunun ortalamasından daha yüksektir ve Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark anlamlıdır ($p=0,0001$). Karma belirtili depresyon grubu, karma belirtili olmayan depresyon grubu ve kontrol grubu arasında redükte tiyol oranı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). Karma belirtili olmayan depresyon grubunun redükte tiyol oranı ortalaması kontrol grubunun ortalamasından daha yüksektir ve Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark anlamlıdır ($p=0,0001$).

Karma belirtili depresyon grubu, karma belirtili olmayan depresyon grubu ve kontrol grubu arasında TAS ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,364$). Karma belirtili depresyon grubu, karma belirtili olmayan depresyon grubu ve kontrol grubu arasında TOS ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,308$). Karma belirtili depresyon grubu, karma belirtili olmayan depresyon grubu ve kontrol grubu

arasında OSİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,340$) (Tablo 10).

4.8 DHKL Puanlarına Göre Karma Belirtili Olan ve Olmayan Unipolar Depresyon Gruplarının Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

Çalışmamızda DSM-5 tanı ölçütlerinden bağımsız olarak DHKL ölçeğinde kesme puanı 13 ve altında olanların karma olmayan, 14 ve üzerinde puan alanların karma belirtili depresyon olarak kabul edildiği başka bir gruplama daha yapılmıştır. Buna göre yapılan gruplar arasındaki oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılmasına baktığımızda; karma belirtili depresyon grubunun total tiyol konsantrasyonu ortalaması $430,1\pm72,1$, karma belirtili olmayan depresyon grubunun ortalaması $413,0\pm88,2$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,136$). Karma belirtili depresyon grubunun native tiyol konsantrasyonu ortalaması $284,7\pm52,8$; karma belirtili olmayan depresyon grubunun native tiyol konsantrasyonu ortalaması $283,6\pm43,6$ ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,916$). Karma belirtili depresyon grubunun disülfid konsantrasyonu ortalaması $72,7\pm51,2$; karma belirtili olmayan depresyon grubunun disülfid konsantrasyonu ortalaması $64,7\pm48,6$ 'dır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,502$). Karma belirtili depresyon grubunun oksidasyon redüksiyon oranı ortalaması $29,6\pm28,4$, karma belirtili olmayan depresyon grubunun oksidasyon redüksiyon oranı ortalaması $24,7\pm21,7$ ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,617$). Karma belirtili depresyon grubunun okside tiyol oranı ortalaması $15,9\pm8,3$; karma belirtili olmayan depresyon grubunun okside tiyol oranı ortalaması $14,7\pm6,9$ ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,617$). Karma belirtili depresyon grubunun redükte tiyol oranı ortalaması $68,1\pm16,5$; karma belirtili olmayan depresyon grubunun redükte tiyol oranı ortalaması $70,7\pm13,9$ ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,617$).

Tablo 10. Karma Belirtili Olan ve Olmayan Unipolar Depresyon Grubunun ve Kontrol Grubunun Oksidasyon Parametrelerinin Karşılaştırması

	Karma depresyon		Karma olmayan depresyon		Kontrol grubu		p
	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Total tiyol	408,8±51,0	424,0 (312,0-499,0)	418,4±89,8	395,0 (274,0-921,0)	377,3±69,3	376,0 (227,0-774,0)	0,001
Native tiyol	300,9±43,7	299,0 (232,0-374,0)	280,7±45,4	285,5 (163,0-379,0)	289,7±38,3	289,0 (180,0-373,0)	0,144*
Disülfid	53,9±28,8	54,0 (8,0-98,0)	68,8±51,7	53,0 (16,0-340,0)	43,8±33,7	41,0 (1,0-297,0)	0,0001
Oksidasyon Redüksiyon Oranı	19,0±11,8	18,8 (2,7-42,2)	27,1±24,7	17,8 (6,0-141,1)	15,9±17,2	13,6 (0,4-165,0)	0,0001
Okside Tiyol Oranı	12,8±6,3	13,7 (2,6-22,9)	15,3±7,4	13,1 (5,4-36,9)	10,9±5,4	10,7 (0,4-38,4)	0,0001
Redükte Tiyol Oranı	74,4±12,6	72,6 (54,2-94,9)	69,3±14,8	73,8 (26,2-89,2)	78,2±10,9	78,7 (23,3-99,3)	0,0001
TAS	1,7±0,2	1,7 (1,3-2,0)	1,6±0,2	1,6 (1,2-1,9)	1,6±0,2	1,6 (1,3-2,2)	0,364*
TOS	7,0±2,4	6,5 (4,8-14,1)	6,9±3,8	6,1 (1,0-23,6)	7,1±2,5	6,8 (3,4-15,6)	0,308
OSI	0,4±0,2	0,4 (0,3-1,1)	0,4±0,2	0,4 (0,1-1,5)	0,4±0,2	0,4 (0,2-0,9)	0,340

ss: standart sapma, p: Kruskal Wallis Testi, p*: Tek Yönlü Varyans Analizi, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

Karma belirtili depresyon grubunun TAS oranı ortalaması $1,7\pm0,2$, karma belirtili olmayan depresyon grubunun TAS oranı ortalaması $1,6\pm0,2$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,025$). Karma belirtili depresyon grubunun TOS oranı ortalaması $7,1\pm4,1$, karma belirtili olmayan depresyon grubunun TOS oranı ortalaması $6,9\pm3,4$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,952$). Karma belirtili depresyon grubunun OSİ oranı ortalaması $0,4\pm0,3$, karma belirtili olmayan depresyon grubunun OSİ oranı ortalaması $0,4\pm0,3$ 'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,332$) (Tablo 11).

Tablo 11. DHKL'ye göre karma belirtili olan ve olmayan unipolar depresyon gruplarının oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılması

	Karma olmayan depresyon (n=75)		Karma depresyon (n=22)		p
	Ortalama \pm ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama \pm ss	Ortanca (min-maks)	
Total Tiyo1	413,0 \pm 88,2	395,0 (274,0-921,0)	430,1 \pm 72,1	423,0 (343,0-622,0)	0,136
Native Tiyo1	283,6 \pm 43,6	286,0 (171,0-379,0)	284,7 \pm 52,8	289,0 (163,0-374,0)	0,916*
Disülfid	64,7 \pm 48,6	50,5 (8,0-340,0)	72,7 \pm 51,2	58,0 (18,0-215,5)	0,502
Oksidasyon Redüksiyon Oranı	24,7 \pm 21,7	17,8 (2,7-141,1)	29,6 \pm 28,4	20,9 (5,4-117,8)	0,617
Okside Tiyo1 Oranı	14,7 \pm 6,9	13,1 (2,6-36,9)	15,9 \pm 8,3	14,7 (4,9-35,1)	0,617
Redükte Tiyo1 Oranı	70,7 \pm 13,9	73,8 (26,2-94,9)	68,1 \pm 16,5	70,6 (29,8-90,3)	0,617
TAS	1,6 \pm 0,2	1,6 (1,2-1,9)	1,7 \pm 0,2	1,7 (1,3-2,0)	0,025*
TOS	6,9 \pm 3,4	6,3 (1,0-23,6)	7,1 \pm 4,1	6,2 (2,9-22,6)	0,952
OSİ	0,4 \pm 0,3	0,4 (0,1-1,3)	0,4 \pm 0,3	0,4 (0,2-1,5)	0,332

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi, p*: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi.
TAS: Total Antioksidan Seviye TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

4.9 Karma Belirtili Olan ve Olmayan Unipolar Depresyon Grubunda Oksidatif Stres Parametreleri ve Alışkanlıklara İlişkin Veriler

Karma belirtili depresyon grubunda egzersiz yapan ve yapmayan bireyler arasında total tiyol, native tiyol, disülfid konsantrasyonu, oksidasyon redüksiyon oranı, okside tiyol oranı, redükte tiyol oranı, TAS, TOS, OSİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Karma belirtili depresyon grubunda egzersiz durumuyla oksidasyon parametrelerinin karşılaştırması

	Egzersiz var (n=7)		Egzersiz yok (n=8)		p
	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Total Tiyol	413,9±64,5	441,0 (333,0-499,0)	404,4±39,9	421,5 (312,0-429,0)	0,418
Native Tiyol	310,3±42,4	319,0 (235,0-369,0)	292,8±46,0	286,5 (232,0-374,0)	0,355
Disülfid	51,8±27,7	54,0 (17,0-90,0)	55,8±31,5	59,0 (8,0-98,0)	0,862
Oksidasyon Redüksiyon Oranı	17,1±9,6	18,8 (5,4-28,2)	20,7±13,9	20,0 (2,7-42,2)	0,563
Okside Tiyol Oranı	12,1±5,6	13,7 (4,9-18,0)	13,4±7,2	13,9 (2,6-22,9)	0,563
Redükte Tiyol Oranı	75,8±11,2	72,6 (63,9-90,3)	73,2±14,4	72,0 (54,2-94,9)	0,563
TAS	1,7±0,2	1,7 (1,5-1,9)	1,7±0,2	1,7 (1,3-2,0)	0,772
TOS	6,5±1,1	6,5 (4,8-8,1)	7,5±3,1	6,7 (4,9-14,1)	0,728
OSİ	0,4±0,1	0,4 (0,3-0,5)	0,5±0,3	0,4 (0,3-1,1)	0,685

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

Karma belirtili olmayan depresyon grubunda egzersiz yapan ve yapmayan bireyler arasında total tiyol, native tiyol, disülfid, oksidasyon redüksiyon oranı,

okside tiyol oranı, redükte tiyol oranı, TAS, TOS, OSİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda egzersiz durumuyla oksidasyon parametrelerinin karşılaştırması

	Egzersiz var (n=28)		Egzersiz yok (n=54)		p
	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama±s	Ortanca (min-maks)	
Total Tiyol	417,1±113,4	394,5 (274,0-921,0)	419,1±75,9	398,5 (296,0-628,0)	0,635
Native Tiyol	279,7±40,2	283,5 (177,0-358,0)	281,2±48,2	288,0 (163,0-379,0)	0,889*
Disülfid	68,7±62,8	58,0 (16,0-340,0)	68,9±45,5	50,0 (19,5-215,5)	0,635
Oksidasyon Redüksiyon Oranı	26,7±28,0	19,8 (6,5-141,1)	27,3±23,1	17,7 (6,0-117,8)	0,611
Okside Tiyol Oranı	14,9±7,5	14,2 (5,8-36,9)	15,6±7,4	13,1 (5,4-35,1)	0,611
Redükte Tiyol Oranı	70,1±15,0	71,6 (26,2-88,5)	68,9±14,8	73,9 (29,8-89,2)	0,611
TAS	1,6±0,2	1,6 (1,3-1,9)	1,6±0,2	1,7 (1,2-1,9)	0,194*
TOS	6,8±4,0	5,6 (2,9-23,6)	7,1±3,7	6,3 (1,0-22,6)	0,293
OSİ	0,4±0,2	0,4 (0,2-1,3)	0,4±0,2	0,4 (0,1-1,5)	0,876

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi, p*: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

Karma belirtili depresyon grubunda sigara kullanım durumu ile oksidasyon parametrelerinin karşılaştırmasında total tiyol, native tiyol, disülfid konsantrasyonu, oksidasyon redüksiyon oranı, okside tiyol oranı, redükte tiyol oranı, TAS, TOS, OSİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Karma belirtili depresyon grubunda sigara içme durumu ile oksidasyon parametrelerinin karşılaştırması

	Sigara kullanımı yok (n=10)		Sigara kullanımı var (n=5)		p
	Ortalama±s	Ortanca (min-maks)	Ortalama±s	Ortanca (min-maks)	
Total Tiyol	408,3±60,3	422,5 (312,0-499,0)	409,8±30,2	424,0 (370,0-441,0)	0,90 3
Native Tiyol	306,8±46,6	309,0 (235,0-374,0)	289,2±39,2	287,0 (232,0-334,0)	0,46 2
Disülfit	50,8±27,9	49,3 (8,0-90,0)	60,3±32,8	73,5 (18,0-98,0)	0,54 0
Oksidasyon Redüksiyon Oranı	17,3±10,6	16,2 (2,7-32,6)	22,4±14,6	26,5 (5,4-42,2)	0,71 3
Okside Tiyol Oranı	12,0±6,1	12,2 (2,6-19,7)	14,3±7,2	17,3 (4,9-22,9)	0,71 3
Redükte Tiyol Oranı	75,9±12,1	75,7 (60,6-94,9)	71,4±14,5	65,3 (54,2-90,3)	0,71 3
TAS	1,6±0,2	1,6 (1,3-1,9)	1,8±0,2	1,8 (1,6-2,0)	0,11 1
TOS	7,3±2,7	7,1 (4,8-14,1)	6,5±1,7	5,8 (5,2-9,4)	0,66 8
OSİ	0,5±0,2	0,4 (0,3-1,1)	0,4±0,1	0,3 (0,3-0,6)	0,17 8

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi, TAS: Total Antioksidan Seviye TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

Karma belirtili olmayan depresyon grubunda sigara kullanım durumu ile oksidasyon parametrelerinin karşılaştırmasında total tiyol, native tiyol, disülfit, oksidasyon redüksiyon oranı, okside tiyol oranı, redükte tiyol oranı, TAS, TOS, OSİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Karma Belirtili Olmayan Depresyon Grubunda Sigara Kullanım Durumu ile Oksidasyon Parametrelerinin Karşılaştırması

	Sigara kullanımı yok (n=35)		Sigara kullanımı var (n=47)		p
	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Total Tiyol	403,1±52,9	395,0 (274,0-562,0)	429,8±108,6	395,0 (296,0-921,0)	0,797
Native Tiyol	291,6±43,7	284,0 (199,0-368,0)	272,6±45,4	286,0 (163,0-379,0)	0,128
Disülfid	55,8±29,7	45,5 (16,0-179,0)	78,6±61,8	58,0 (19,0-340,0)	0,207
Oksidasyon Redüksiyon Oranı	20,5±14,6	16,4 (6,0-87,8)	31,9±29,4	20,3 (6,3-141,1)	0,150
Okside Tiyol Oranı	13,5±5,5	12,4 (5,5-31,9)	16,8±8,3	14,4 (5,6-36,9)	0,150
Redükte Tiyol Oranı	73,1±11,1	75,3 (36,3-89,2)	66,5±16,6	71,1 (26,2-88,8)	0,150
TAS	1,6±0,2	1,6 (1,3-1,9)	1,6±0,2	1,6 (1,2-1,9)	0,769*
TOS	6,8±3,9	5,9 (2,9-23,6)	7,1±3,7	6,3 (1,0-22,6)	0,428
OSİ	0,4±0,2	0,4 (0,2-1,3)	0,4±0,2	0,4 (0,1-1,5)	0,736

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi, p*: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi. TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

Karma belirtili depresyon grubunda alkol kullanım durumu ile oksidasyon parametrelerinin karşılaştırmasında total tiyol, native tiyol, disülfid konsantrasyonu, oksidasyon redüksiyon oranı, okside tiyol oranı, redükte tiyol oranı, TAS, TOS, OSİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo16).

Tablo 16. Karma belirtili depresyon grubunda alkol kullanım durumuna göre oksidasyon parametrelerinin karşılaştırması

	Alkol kullanmıyor (n=10)		Alkol kullanıyor (n=5)		p
	Ortalama±s	Ortanca (min-maks)	Ortalama±s	Ortanca (min-maks)	
Total Tiyol	413,6±52,2	421,5 (333,0-499,0)	399,2±53,0	428,0 (312,0-441,0)	0,624
Native Tiyol	300,9±42,4	309,0 (235,0-369,0)	301,0±51,3	296,0 (232,0-374,0)	0,997
Disülfid	56,4±25,6	58,0 (17,0-90,0)	49,1±37,2	35,0 (8,0-98,0)	0,663
Oksidasyon Redüksiyon Oranı	19,5±9,9	20,9 (5,4-32,6)	18,0±16,3	11,1 (2,7-42,2)	0,830
Okside Tiyol Oranı	13,3±5,5	14,7 (4,9-19,7)	11,7±8,3	9,1 (2,6-22,9)	0,650
Redükte Tiyol Oranı	73,3±10,9	70,6 (60,6-90,3)	76,6±16,6	81,9 (54,2-94,9)	0,650
TAS	1,7±0,2	1,7 (1,5-1,9)	1,7±0,3	1,7 (1,3-2,0)	0,742
TOS	6,9±1,5	7,1 (4,8-9,4)	7,3±3,8	5,8 (4,9-14,1)	0,500
OSİ	0,4±0,1	0,4 (0,3-0,6)	0,5±0,3	0,3 (0,3-1,1)	0,462

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi. TAS: Total Antioksidan Seviye TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

Karma belirtili olmayan depresyon grubunda alkol kullanım durumu ile oksidasyon parametrelerinin karşılaştırmasında total tiyol, native tiyol, disülfid konsantrasyonu, oksidasyon redüksiyon oranı, okside tiyol oranı, redükte tiyol oranı, TAS, TOS, OSİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda alkol kullanım durumuna göre oksidasyon parametrelerinin karşılaştırması

	Alkol kullanmıyor (n=58)		Alkol kullanıyor (n=24)		p
	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Total Tiyol	415,1±73,3	394,5 (274,0-622,0)	426,3±122,3	397,0 (328,0-921,0)	0,903
Native Tiyol	273,9±47,9	276,0 (163,0-379,0)	296,9±34,3	297,5 (215,0-358,0)	0,036*
Disülfid	70,6±45,1	57,5 (16,0-215,5)	64,7±65,9	45,3 (19,0-340,0)	0,138
Oksidasyon Redüksiyon Oranı	28,7±23,6	19,1 (6,0-117,8)	23,2±27,4	15,2 (6,2-141,1)	0,081
Okside Tiyol Oranı	16,1±7,5	13,8 (5,4-35,1)	13,5±7,0	11,7 (5,5-36,9)	0,081
Redükte Tiyol Oranı	67,8±14,9	72,4 (29,8-89,2)	72,9±14,1	76,6 (26,2-88,9)	0,081
TAS	1,6±0,2	1,6 (1,2-1,9)	1,7±0,2	1,7 (1,4-1,9)	0,052*
TOS	7,0±3,5	6,3 (3,2-22,6)	6,8±4,4	5,6 (1,0-23,6)	0,351
OSİ	0,4±0,2	0,4 (0,2-1,5)	0,4±0,2	0,4 (0,1-1,3)	0,125

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi, p*: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi. TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidatif Stres OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

Karma belirtili depresyon grubunda cinsiyet durumu ile oksidasyon parametrelerinin karşılaştırmasında total tiyol, native tiyol, disülfid konsantrasyonu, oksidasyon redüksiyon oranı, okside tiyol oranı, redükte tiyol oranı, TAS, TOS, OSİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 18).

Tablo 18. Karma belirtili depresyon grubunda cinsiyete göre oksidasyon parametrelerinin karşılaştırması

	Erkek (n=5)		Kadın (n=10)		p
	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Total Tiyol	420,4±49,9	419,0 (370,0-499,0)	403,0±53,2	425,0 (312,0-458,0)	0,903
Native Tiyol	306,2±42,1	319,0 (232,0-334,0)	298,3±46,5	291,5 (235,0-374,0)	0,540
Disülfit	57,1±35,1	44,5 (18,0-98,0)	52,4±27,1	58,0 (8,0-84,0)	0,776
Oksidasyon Redüksiyon Oranı	20,1±15,0	13,5 (5,4-42,2)	18,5±10,8	20,9 (2,7-32,6)	0,816
Okside Tiyol Oranı	13,1±7,3	10,6 (4,9-22,9)	12,6±6,2	14,7 (2,6-19,7)	0,897
Redükte Tiyol Oranı	73,8±14,5	78,8 (54,2-90,3)	74,8±12,4	70,6 (60,6-94,9)	0,897
TAS	1,9±0,1	1,9 (1,7-2,0)	1,6±0,1	1,6 (1,3-1,8)	0,002
TOS	5,8±1,0	5,4 (5,2-7,5)	7,6±2,7	7,2 (4,8-14,1)	0,141
OSİ	0,3±0,1	0,3 (0,3-0,4)	0,5±0,2	0,4 (0,3-1,1)	0,010

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi. TAS: Total Antioksidan Seviye TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

Karma belirtili olmayan depresyon grubunda cinsiyet durumu ile oksidasyon parametrelerinin karşılaştırmasında total tiyol, native tiyol, disülfit konsantrasyonu, oksidasyon redüksiyon oranı, okside tiyol oranı, redükte tiyol oranı, TAS, TOS, OSİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda cinsiyete göre oksidasyon parametrelerinin karşılaştırması

	Erkek (n=25)		Kadın (n=57)		p
	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Total TiyoI	449,7±123,6	404,0 (330,0-921,0)	404,6±66,9	394,0 (274,0-628,0)	0,102
Native TiyoI	296,5±43,6	292,0 (183,0-368,0)	273,8±44,8	279,0 (163,0-379,0)	0,036*
Disülfıt	76,6±73,2	45,0 (19,0-340,0)	65,4±39,1	56,0 (16,0-194,0)	0,747
Oksidasyon Redüksiyon Oranı	29,2±33,9	15,7 (6,0-141,1)	26,1±19,7	18,1 (6,2-87,8)	0,378
Okside TiyoI Oranı	15,1±8,7	11,9 (5,4-36,9)	15,5±6,8	13,3 (5,5-31,9)	0,378
Redükte TiyoI Oranı	69,8±17,3	76,1 (26,2-89,2)	69,1±13,7	73,4 (36,3-88,9)	0,378
TAS	1,7±0,2	1,7 (1,3-1,9)	1,6±0,2	1,6 (1,2-1,9)	0,002*
TOS	7,9±5,8	6,1 (2,9-23,6)	6,5±2,4	6,3 (1,0-17,9)	0,860
OSİ	0,5±0,3	0,3 (0,2-1,5)	0,4±0,2	0,4 (0,1-1,1)	0,384

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi, p*: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi. TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

4.10 Karma Belirtili Olan ve Olmayan Unipolar Depresyon Hastalarında Korelasyon Analizlerine İlişkin Veriler

Karma belirtili depresyon grubunda HDÖ ile total tiyoI, native tiyoI, disülfıt konsantrasyonu, oksidasyon redüksiyon oranı, okside tiyoI oranı, redükte tiyoI oran arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 20).

Tablo 20. Karma belirtili depresyon grubunda HDÖ ile oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

HDÖ	Total tiyol	Native tiyol	Disülfid	Oksidasyon redüksiyon oranı	Okside tiyol oranı	Redükte tiyol oranı
r	-0,087	-0,382	0,213	0,295	0,261	-0,261
p	0,758	0,160	0,446	0,287	0,347	0,347

r: Korelasyon katsayısı, p: Pearson Korelasyon Analizi, p*: Spearman Korelasyon analizi. HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği.

Karma belirtili depresyon grubunda HDÖ ile TAS, TOS, OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Karma belirtili depresyon grubunda HDÖ ile total oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

HDÖ	TAS	TOS*	OSİ*
r	0,125	0,042	0,126
p	0,658	0,882	0,655

r: Korelasyon katsayısı, p: Pearson Korelasyon Analizi, p*: Spearman Korelasyon analizi, HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

Karma belirtili olmayan depresyon grubunda HDÖ ile total tiyol, native tiyol, disülfid konsantrasyonu, oksidasyon redüksiyon oranı, okside tiyol oranı, redükte tiyol oranı, arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$)(Tablo 22).

Tablo 22. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda HDÖ ile oksidasyon parametrelerin korelasyonu

HD Ö	Total tiyol	Native tiyol	Disülfid	Oksidasyon redüksiyon oranı	Okside tiyol oranı	Redükte tiyol oranı
r	-0,066	-0,077	0,027	0,045	0,045	-0,045
p	0,553	0,493	0,812*	0,690*	0,690*	0,690*

r: Korelasyon katsayısı, p: Pearson Korelasyon Analizi, p*: Spearman Korelasyon analizi, HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği

Karma belirtili olmayan depresyon grubunda HDÖ ile TAS, TOS, OSI arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda HDÖ ile total oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

HDÖ	TAS	TOS*	OSI*
r	-0,059	0,037	0,080
p	0,598	0,738	0,475

r: Korelasyon katsayısı, p: Pearson Korelasyon Analizi, p*: Spearman Korelasyon analizi, HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSI: Oksidatif Stres İndeksi.

Karma belirtili depresyon grubunda DHKL Ölçeği ile total tiyol, native tiyol, disülfid konsantrasyonu, oksidasyon redüksiyon oranı, okside tiyol oranı, redükte tiyol oranı, arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 24).

Tablo 24. karma belirtili depresyon grubunda DHKL ile oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

DHKL	Total tiyol	Native tiyol	Disülfid	Oksidasyon redüksiyon oranı	Okside tiyol oranı	Redükte tiyol oranı
r	0,085	-0,060	0,265	0,250	0,250	-0,250
p	0,763	0,832	0,340	0,369	0,369	0,369

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon analizi DHKL: Değiştirilmiş Hipomani Kontrol Listesi.

Karma belirtili depresyon grubunda DHKL Ölçeği ile TAS, TOS, OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Karma belirtili depresyon grubunda DHKL ile total oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

DHKL	TAS	TOS	OSİ
r	0,131	0,255	0,145
p	0,640	0,359	0,606

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon analizi, DHKL: Değiştirilmiş Hipomani Kontrol Listesi, TAS: Total Antioksidan Seviye TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

Karma belirtili olmayan depresyon grubunda DHKL ile total tiyol, native tiyol, disülfid konsantrasyonu, oksidasyon redüksiyon oranı, okside tiyol oranı, redükte tiyol oranı, arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda DHKL ile oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

DHKL	Total tiyol	Native tiyol	Disülfid	Oksidasyon redüksiyon oranı	Okside tiyol oranı	Redükte tiyol oranı
r	-0,023	0,151	-0,149	-0,167	-0,167	0,167
p	0,840	0,176*	0,182	0,134	0,134	0,134

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon analizi, DHKL: Değiştirilmiş Hipomani Kontrol Listesi.

Karma belirtili olmayan depresyon grubunda DHKL Ölçeği ile TAS, TOS, OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda DHKL ile total oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

DHKL	TAS	TOS	OSİ
r	0,046	-0,186	-0,196
p	0,684*	0,094	0,078

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon analizi, DHKL: Değiştirilmiş Hipomani Kontrol Listesi, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

Karma belirtili depresyon grubunda yaş ile total tiyol konsantrasyonu, TAS, TOS ve OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Yaş ile native tiyol konsantrasyonu arasında negatif yönlü güçlü korelasyon saptandı ($r=-0,679$; $p=0,005$). Yaş ile disülfid konsantrasyonu arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptandı ($r=0,675$; $p=0,006$). Yaş ile oksidasyon redüksiyon oranı arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptandı ($r=0,700$; $p=0,004$). Yaş ile okside tiyol oranı arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptandı ($r=0,700$; $p=0,004$). Yaş ile redükte tiyol oranı arasında negatif yönlü güçlü korelasyon saptandı ($r=0,700$; $p=0,004$) (Tablo 28- 29).

Tablo 28. Karma belirtili depresyon grubunda yaş ile oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Yaş	Total tiyol	Native tiyol	Disülfid	Oksidasyon redüksiyon oranı	Okside tiyol oranı	Redükte tiyol oranı
r	0,115	-0,679	0,675	0,700	0,700	-0,700
p	0,684	0,005	0,006	0,004	0,004	0,004

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi.

Tablo 29. Karma belirtili depresyon grubunda yaş ile total oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Yaş	TAS	TOS	OSİ
r	0,271	-0,011	-0,059
p	0,329	0,970	0,834

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi. TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

Karma belirtili olmayan depresyon grubunda yaş ile total tiyol konsantrasyonu, TAS, TOS ve OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Yaş ile native tiyol konsantrasyonu arasında negatif yönlü güçlü korelasyon saptandı ($r=-0,611$; $p=0,0001$). Yaş ile disülfid konsantrasyonu arasında pozitif yönlü orta düzey korelasyon saptandı ($r=0,351$; $p=0,001$). Yaş ile oksidasyon redüksiyon oranı arasında pozitif yönlü orta düzey korelasyon saptandı ($r=0,422$; $p=0,0001$). Yaş ile okside tiyol oranı arasında pozitif yönlü orta düzey korelasyon saptandı ($r=0,422$; $p=0,0001$). Yaş ile redükte tiyol oranı arasında negatif yönlü orta düzey korelasyon saptandı ($r=-0,422$; $p=0,0001$) (Tablo 30-31).

Tablo 30. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda yaş ile oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Yaş	Total tiyol	Native tiyol	Disülfid	Oksidasyon redüksiyon oranı	Okside tiyol oranı	Redükte tiyol oranı
r	-0,068	-0,611	0,351	0,422	0,422	-0,422
p	0,546	0,0001	0,001	0,0001	0,0001	0,0001

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi.

Tablo 31. Karma belirtili olmayan depresyon grubunda yaş ile total oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Yaş	TAS	TOS	OSİ
r	0,021	0,090	0,067
p	0,850	0,421	0,551

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi. TAS: Total Antioksidan Seviye TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

Kontrol grubunda yaş ile total tiyol, disülfid konsantrasyonu, TAS, TOS ve OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Yaş ile native tiyol konsantrasyonu arasında negatif yönlü orta düzeykorelasyon saptandı ($r=-0,366$; $p=0,0001$). Yaş ile oksidasyon redüksiyon oranı arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon saptandı ($r=0,232$; $p=0,022$). Yaş ile okside tiyol oranı arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon saptandı ($r=0,232$; $p=0,022$). Yaş ile redükte tiyol oranı arasında negatif yönlü zayıf korelasyon saptandı ($r=-0,233$; $p=0,022$) (Tablo 32-33).

Tablo 32. Kontrol grubunda yaş ile oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Yaş	Total tiyol	Native tiyol	Disülfid	Oksidasyon redüksiyon oranı	Okside tiyol oranı	Redükte tiyol oranı
r	-0,097	-0,366	0,145	0,232	0,232	-0,233
p	0,343	0,0001	0,157	0,022	0,022	0,022

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi.

Tablo 33. Kontrol grubunda yaş ile total oksidasyon parametrelerinin korelasyonu

Yaş	TAS	TOS	OSİ
r	-0,043	-0,107	-0,096
p	0,675	0,297	0,350

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi.

4.11 Depresyon Olma Durumunu Etkileyen Risk Faktörlerine İlişkin Regresyon Analizi

Depresyon olma durumunu etkileyen risk faktörleri Lojistik Regresyon Analizi Backward Conditional Modeli ile incelendi. Beşinci adımda sigara kullanma durumu, egzersiz öyküsü, aile öyküsü, redükte tiyol oranı modelde yer aldı. Sigara kullanıp bırakmış/halen kullanıyor olmak depresyon riskini sigara kullanmayanlara göre 2,4 kat (%95 GA: 1,224-4,750) artırmaktadır. Egzersiz öyküsünün olmaması depresyon riskini egzersiz öyküsü olanlara göre 2,2 kat (%95 GA: 1,151-4,266) artırmaktadır. Aile öyküsünün olması depresyon riskini aile öyküsü olmayanlara göre 4,1 kat (%95 GA: 1,975-8,391) artırmaktadır. Redükte tiyol oranı arttıkça depresyon riski azalmaktadır (OR: 0,948; %95 GA: 0,920-0,976) (Tablo 34).

Tablo 34. Depresyon olma durumunu etkileyen risk faktörleri

Değişkenler	B	p	OR	%95 GA	
Constant	2,828	0,015	16,905		
Sigara kullanma durumu					
Kullanmıyor (0)					
Kullanıp bırakmış/halen kullanıyor (1)	0,880	0,011	2,411	1,224	4,750
Egzersiz öyküsü					
Var (0)					
Yok (1)	0,796	0,017	2,216	1,151	4,266
Aile öyküsü					
Yok (0)					
Var (1)	1,404	0,0001	4,071	1,975	8,391
Redükte Tiyol Oranı	-0,054	0,0001	0,948	0,920	0,976

p: Lojistik Regresyon Analizi Backward Conditional Modeli, OR: Tahmini Rölatif Risk, GA: Güven Aralığı. Bağımlı değişken: depresyon olma durumu (1), depresyon olmama durumu (0). Bağımsız değişkenler: yaş, cinsiyet (erkek (0), kadın (1)), alkol kullanma durumu (kullanmıyor (0), kullanıyor (1)), sigara kullanma durumu (kullanmıyor (0), kullanıyor/kullanıp bırakmış (1)), egzersiz öyküsü (var (0), yok (1)), aile öyküsü (yok (0), var (1)), disülfid ve redükte tiyol oranı

5.TARTIŞMA

Oksidatif metabolizma dengesindeki bozulmaların değerlendirildiği çalışmalar ile ilgili veriler halen psikiyatrik bozuklukların tüm aşamalarında sebep ve sonuç ilişkisi açısından tabloların tamamını açıklamaya yetmemektedir. Fakat alternatif antioksidan tedavilerin bulunması, tedavi yanıtının biyolojik belirteçlerle daha özgül olarak izlenmesi ve özgül belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konulara ışık tutmaktadır. Son yıllarda oksidatif stres ve antioksidanlar alanında yapılan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (83). Depresif bozukluğun dışında şizofreni, iki uçlu bozukluk, anksiyete bozuklukları gibi pek çok psikiyatrik hastalıkta oksidatif metabolizma dengesizliklerine dair bilimsel kanıtlar birikmektedir (83).

Bizim çalışmamızda unipolar depresyon hastaları ve sağlıklı bireylerde, yeni bir yöntem olan dinamik tiyol/disülfid dengesi ve beraberinde toplam oksidan ve antioksidan durum yansıtan parametreler olan TAS, TOS, OSI'nin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda unipolar depresyonun bir alt grubu olan karma belirtili unipolar depresyonu, karma belirtili olmayan depresyon ile karşılaştırarak oksidatif stresin düzeyini değerlendirmeyi amaçladık. Bildiğimiz kadarı ile çalışmamız, unipolar depresyonda dinamik tiyol disülfid dengesinin değerlendirildiği az sayıdaki çalışmalardan biri olup, unipolar depresyonun karma belirti alt grubuna odaklanılarak yapılan ilk çalışmadır.

Araştırmaya seçilen hasta ve kontrol grubunda akut veya kronik ağır tıbbi bir hastalığın bulunmaması, oksidatif stres parametreleri ölçümünde ilişkin literatürde yer alan çalışma kriterlerine dayanarak plazma oksidatif stres düzeylerini akut veya kronik aşamada etkileyebilecek düzenli ilaç, vitamin, mineral desteği veya antioksidan diyet kullanımının olmaması gibi faktörler gözetilmiştir (109,110). Katılımcıların beslenme özellikleri sorgulanarak bölgede daha çok görülen balık ve sebze ağırlıklı beslenenler çalışmaya dahil edildi. Her bir grupta kişiler çalışmaya alınmadan önce bu faktörler sorgulanmış olup, 8-12 saatlik açlık ve çay-kahve tüketiminin olmaması ve bir gece öncesinde en az 6-8 saatlik uyku sonrasında tam kan sayımı, CRP, böbrek fonksiyon testleri ve

karaciğer fonksiyon testleri gibi temel labarotuar parametrelerine bakılıp değerlendirilerek çalışmaya dâhil edilmiştir.

5.1.Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Tartışılması

Çalışmaya katılan karma belirtili olan ve olmayan her iki depresyon grubunda da kadın cinsiyet erkek cinsiyete oranla ortalama iki kat daha fazladır. Epidemiyolojik çalışmaların çoğu depresyonun kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla sıklıkta görüldüğünü bildirmektedir (42). Bizim çalışmamızda da gördüğümüz bu durumun birçok sebebi olduğu düşünülmektedir. Genetik özellikler ve üreme işlevlerindeki farklılıklar, nörotransmitter, nöroendokrin ve sirkadiyen sistemleri içeren beyin yapısı ve işlevleri ile ilgili farklılıklar, kadının toplumsal ve kültürel konumu, sorunlarla başa çıkma tarzları gibi biyolojik, psikolojik ve sosyo kültürel etkileri içeren birçok faktörün etkileşmesi bu farklılıktan sorumlu tutulmaktadır (42). Kadınlarda çocukluğundan itibaren şiddete maruz kalma, girişken olma yönünden baskılanma, boyun eğen, pasif ve bağımlı olmayı öğrenme, kadına verilen toplumsal roller ve beklentiler, düşük eğitim ve gelir olanakları, işsizlik, düşük sosyoekonomik düzey, ayrımcılığa maruz kalma gibi özellikler de depresif bozukluk açısından risk faktörleridir (42,111). Aynı zamanda kadınlardaki yardım arayışının erkeklerden daha fazla olması, erkeklerin depresyonla ilgili genel yargı ve tutumları da bu farkı oluşturan faktörler arasındadır (42,112). Nitekim bir çalışmada kadınların yardım arayışına daha olumlu baktığı ve kadınsılık rolü ile psikolojik yardım arayışı arasında pozitif ilişki saptanmıştır (113).

Literatüre göre depresyon daha çok 20-50 yaş aralığında izlenir (114). Depresyon gidiş belirleyicilerinden olan karma belirtili depresyonda başlangıç yaşının daha erken olduğu bildirilmektedir (7,115). Çalışmamızda her iki grubun yaş ortalamaları literatür ile uyumludur.

Eğitim durumuna bakıldığında her üç gruptaki katılımcıların daha çok lise ve üzeri eğitim düzeyine, 1500 tl üzeri gelire sahip olduğu ve il merkezinde yaşadığı saptanmıştır. Çok merkezli bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer

olarak yüksek eğitim düzeyi ve il merkezinde yaşayan katılımcılar çoğunluktadır (113). Depresyona karşı tutumun değerlendirildiği başka bir çalışmada, kırsal kesimde yaşayan bireylerde depresyon kavramının yeterince anlaşılmadığı saptanmıştır (116). Depresyonda kronotip özelliklerinin incelendiği bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde başvuran hastaların çoğunluğu il merkezinde ikamet etmekte ve daha çok üniversite mezunu olduğu bildirilmiştir (117). Depresyon dışında pek çok ruhsal hastalıkta kişilerin damgalama eğiliminin kırsal kesimde kentsel alanda yaşayanlardan daha fazla olduğu ve bu bireylere karşı kırsal kesimde yaşayan halkın tutumlarının genel olarak daha olumsuz olduğu bilinmektedir. Bu damlanma ve ruhsal hastalıklara olan bakış açısı, kırsal kesimden psikiyatriye başvuruyu azaltmaktadır(109,118). Eğitim düzeyi yüksek kişilerin çoğunlukla il merkezinde ikamet etmesi ve yüksek gelir düzeyleri, kurumumuz gibi 3. basamak sağlık kuruluşlarına başvuruyu kolaylaştırabilir.

Örneğimizdeki hasta grubunun yaklaşık yarısı geçmişte bir veya daha fazla sayıda unipolar depresyon atağı geçirmiştir. Bu oran kontrol grubundan fazla olup anlamlı derecede yüksektir. Literatürde unipolar depresyon hastalarında özgeçmişte en sık geçirilmiş olan ruhsal hastalık olarak yine depresyonun ilk sırada olduğu bildirilmektedir (119).

Örneğimizdeki hasta ve sağlıklı kontrol grubunun neredeyse tamamının daha önce herhangi bir yataklı psikiyatri biriminde tedavi görmediği belirlendi. Bu durum her iki grupta da eş tanılarının olmaması ve ayaktan başvuran kişilerin hastalık dönemlerinin şiddetli olmaması ile açıklanabilir. Aynı zamanda çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grubunda oksidatif stres parametrelerini etkileyen ek ruhsal ve fiziksel hastalıkların mümkün olduğunca dışlanması da bu durumla ilişkili olabilir. Örneğimiz çalışmamızı etkileyebilecek geçmişteki psikiyatrik eş tanı, fiziksel hastalık ve psikiyatri dışı ilaç kullanımı açısından birbirine benzerdir.

Çalışmamızda karma belirtili olan ve olmayan depresyon grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksektir. Bu

sonuç literatür ile uyumlu olarak değerlendirilir. Depresyonu olan hastaların birinci derece akrabalarında riskin iki üç kat yüksek olduğu, ikiz çalışmalarına göre kalıtımla geçiş oranının %31-42 olduğu, yineleyici ve erken başlangıçlı depresyonda kalıtımın rolünün daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (90). Kişinin biyolojik ailesinde depresyon ya da diğer duygudurum bozukluklarını geçirmiş kişilerin bulunması hastalık riskini 2-4 kat artırmaktadır (120). Duygudurum bozukluğu tanısı ile yatan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, unipolar depresyon tanısı olan hasta grubunun %60'ının ailesinde psikiyatrik hastalık saptanmıştır (121). Tekrarlayan unipolar depresyon grubunda oksidatif parametrelerin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %47'sinin ailesinde psikiyatrik hastalık saptanmıştır (122).

Gruplar arasında depresyon başlangıç yaşı olarak anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte karma belirtili depresyon başlangıç yaşı daha erkendir. Depresyonun ortalama başlangıç yaşının 40 yaş olduğu, hastaların %50'sinde hastalığın 20-50 yaşlar arasında görüldüğü bilinmektedir (42). Çalışmamızda da her iki depresyon alt grubunun ortalama başlangıç yaşları literatür ile uyumlu bulunmuştur. Karma belirtili depresyonun daha erken yaşta başlama eğilimi olduğu ve farklılık olmadığı yönünde fikirler de mevcuttur (4,5,7). Tondo ve ark. 3099 DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar ve unipolar depresyon tanılı hastada yaptıkları çalışmada her iki grupta da karma belirtili olanlarda, karma belirtili olmayanlardan daha erken başlangıç yaşları saptanmıştır (123). Bizim çalışmamızda literatürdeki bilgileri destekler niteliktedir.

Gruplar arasında daha önce depresyon atağı geçirenlerde son remisyon süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Karma belirtili depresyon grubunda son remisyon süreleri, karma olmayan depresyon grubundan daha kısadır. Literatüre bakıldığında bizim çalışmamızla uyumlu olarak karma belirtili depresyonun daha kısa remisyon süreleri, daha sık tekrarlama eğilimi ve daha genç yaşlarda başlama eğilimi olduğu bilinmektedir (123). Karma belirtili depresyonun bipolar bozukluk spektrumunda değerlendirilebileceği göz önüne alındığında, karma belirtili depresyonda remisyon sürelerinin daha kısa olması ve

dolaylı olarak bozukluğun tekrarlama riskinin daha fazla olacağını düşündürür (5,7,123).

Örnekleminizdeki kişilerde oksidatif stres parametrelerini etkileyebilecek ağır tıbbi hastalık olmamasına karşın ek hastalık öyküsü ve psikotrop dışı ilaç kullanım oranları açısından anlamlı farklılık yoktur. Daha önce yapılan çalışmalarda da bu dışlama kriterlerine dikkat edilerek örneklem oluşturulmuştur (20,22). Aynı zamanda çalışmaya katılan her katılımcıdan hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve CRP parametreleri değerlendirilip çalışmaya uygunluk durumuna bakılmıştır.

Çalışmalarda sigara kullananlarda depresyon görülme olasılığının artmış olduğu, aynı zamanda depresyon görülen hastalarda da sigara kullanımının artmış olduğu görülmektedir. Bu durumun self medikasyon amaçlı olduğu savunulmaktadır (124). Sigara kullanımı aynı zamanda serbest radikal üretimi arttırmakta ve dolaylı olarak depresyona da sebep olabilmektedir (125). 1468 birey ile yapılan bir çalışmada sigara bağımlılığı arttıkça depresyon oranlarının arttığı bildirilmiştir (126). 266 birey ile yapılan başka bir çalışmada öz bildirime dayalı depresyon ölçek puanları ile sigara kullanıyor olma arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (127). Çalışmamızda tüm gruplar düzenli sigara kullanımı ve kullanım miktarı açısından incelendiğinde; karma belirtili olan ve olmayan depresyon grubunun sağlıklı kontrollere göre sigara kullanım oranlarının artmış olduğu saptanmıştır. Bu durum yapılmış çalışmalar ile uyumlu görünmektedir.

Karma belirtili olan ve olmayan depresyon grubunda düzenli alkol kullanımı ve kullanım miktarı kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır. Bizim araştırmamızda alkol bağımlılığı tanısı konan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Alkole maruziyetin artması depresif bozukluk riskini artırdığı bildirilmektedir (128). Ancak mevcut verilerle alkol kullanımının depresif bozukluk etiolojisindeki yerinin tam olarak aydınlatılması zor olup bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (128). Alkol bağımlılığı ya da alkol kötüye kullanımı olanlarda yaşamlarının herhangi bir döneminde bir psikiyatrik bozukluk eşlik etme

olasılığı yüksektir (129). Bireyler dönem dönem, var olan ruhsal bozukluğunun giderilmesi amacıyla alkol kullanabilmektedir. Bu durumun tersine olacak şekilde, bireylerin alkol ve madde kullanımı neticesinde de psikopatoloji görülebilmektedir (130). Sigara gibi alkol de oksidan moleküllerden olup ve oksidatif dengeyi bozup serbest radikal oluşumunu arttırarak birçok ruhsal hastalığa sebep olabilmektedir (125). Aynı zamanda ruhsal bozukluğu olan bireylerde kendi kendini tedavi amaçlı da kullanım miktarı artabilmektedir (131). Alkol kullanım bozukluğu olan 289 birey ile yapılan çalışmada depresif belirtiler yüksek saptanmıştır (132). Pavkoviç ve ark. 421 birey ile yapılan alkol kullanımı ve depresyon birlikteliğine baktıkları çalışmada, Michigan Alkolizm Tarama Testi ve Beck Depresyon Envanteri kullanmışlardır. Depresyonu olan kadınlarda riskli alkol kullanımının daha fazla olduğu, depresyonu olan erkeklerde ise alkol kullanım bozukluğu birlikteliğinin daha sık olduğu bildirilmiştir (133). Bir üniversite hastanesinin psikiyatri servisinde yatarak tedavi gören 155 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı oranı % 21,9 olarak tespit edilmiştir. Tedaviye alınan hastaların hemen hepsinde bir psikiyatrik rahatsızlığın eşlik ettiği saptanmış ve hastaların %61' inde duygudurum bozukluğu görüldüğü bildirilmiştir (134).

Depresyon gruplarının her ikisinde egzersiz yapmayanların yani sedanter yaşam tarzı olanların oranı sağlıklı kontrol grubundaki bireylere oranla anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Şüphesiz ki egzersizin kişi üzerinde sağladığı pek çok yarar vardır. Düzenli yapılan egzersizin depresyon, kaygı, sinirlilik, cinsel tatminsizlik, fobi gibi pek çok ruhsal hastalık belirtisini azalttığı düşünülmektedir (135). Literatürdeki pek çok çalışmada sedanter yaşam ve düzenli egzersiz yapmayan kişilerde depresyon gelişme riskinin arttığı, depresif bireylerde tedavi sürecinde egzersizin depresif belirtilerde düzelmeye sağladığı bildirilmiştir (136,137). Egzersiz, oksidatif stres ve glikokortikoid etkiler ile oluşan hücresel zedelenme döngülerini bozar. Böylelikle nöronal yıkımı azaltır ve otoregülasyonu sağlar. Egzersiz yapılmadığında ise bu durum tersine döner ve hipokampusta amiloid birikimleri görülmeye başlanır (135). Yetişkinlerde fiziksel aktivite düzeyleri ile depresif belirtiler arasındaki ilişkiyi değerlendirilen bir

çalışmadan elde edilen bulgulara göre fiziksel aktivite ve Beck Depresyon Ölçeği arasında negatif yönde ilişki bulunmuştur (138). Dankel ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada fiziksel açıdan inaktif bireylerin ve obezite düzeyinde kilolu olanların depresif semptomlarında artış olduğu ortaya çıkmıştır. Bu bulgu fiziksel aktivitenin depresif belirtiler üzerine etkisine bağlanmıştır (139). Egzersiz antioksidan etki ile psikiyatrik hastalıklar yönünden risk altında olan popülasyonda da koruyucu etkiye sahiptir (140). Egzersizin psikiyatrik hastalıklarda olumlu etkiler ortaya çıkardığı bilinmekle birlikte fakat ne çeşit egzersizlerin, hangi sıklıkta, hangi şiddette ve ne kadar süre ile yapılacağı konusunda net bir fikir birliği yoktur (135).

5.2 Unipolar Depresyon Alt Grupları Arasında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

KGİ ölçeği klinisyenin hastalık şiddetini belirlediği bir ölçek olup, çalışmamızda karma belirtili depresyon grubunda karma olmayan depresyon grubuna oranla anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Koukopoulos ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, unipolar depresif bozukluğu olan 435 hasta, Koukopoulos Karma Depresyon Kriterlerine göre taranarak karma olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılmıştır. 221 bireyin oluşturduğu karma belirtili depresyon tanısı olan grupta, karma olmayan depresyon grubuna göre KGİ ölçek puanları daha yüksek bildirilmiştir. Bu durum karma belirtili depresyon grubunda daha şiddetli seyir, yüksek özkıyım oranları, tedaviye direnç gibi birçok faktöre bağlı olarak yorumlanmıştır (30). Son 2 haftadaki manik/hipomanik belirtilerin tarandığı DHKL ölçeğinde beklendiği gibi karma belirtili depresyon grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek puanlar saptanmıştır (30).

Çalışmamızda unipolar depresyon alt gruplarının HDÖ puanları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hipomanik belirtilerin daha fazla olduğu karma depresyonu olan bireylerde, HDÖ puanlarının daha düşük olduğunu gösteren veriler olsa da, depresyon şiddeti ile manik belirtiler arasında pozitif korelasyon bildiren çalışmalar da mevcuttur (141,142). Bizim çalışmamızda depresyon grubunun tamamı psikiyatri polikliniğine ayaktan başvuran hastalardan

oluşmaktaydı. Çalışmamızdaki depresyon grubunu oluşturan bireylerin tamamı hafif-orta şiddetli depresyon puanlarına sahipti. Araştırmamızda komorbid durumlar göz önünde bulundurularak yatarak tedavi gören hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya dâhil edilen hastaların hiçbirisinin ağır şiddette depresyon grubunda olmaması, HDÖ puanları arasında fark olmamasına sebep olmuş olabilir. Ağır şiddette depresyonu olan bireylerin çalışmada yer almamış olması araştırmamızın bir kısıtlılığı olarak görünmektedir.

Çalışmamızda unipolar depresyon tanısı olan 97 hastanın verileri DSM-5 depresyon gidiş belirleyicilerine göre değerlendirildiğinde katılımcıların %15.4'ü (n=15) karma belirtili depresyon grubunu oluşturmuştur. Ancak DSM 5'in katı tanı ölçütlerinin dar kapsamı ve sık görülen üç belirtiyi (dikkatin çelinebilirliği, çabuk sinirlenme ve psikomotor etkinlik artışı) dışlıyor olması karma belirtilerin bir kısmının gözden kaçabileceğini düşündürmektedir. DSM-5 tanı sisteminde özellikle eşik altı hipomanik belirtiler gözden kaçabilmektedir (29). DSM-5'in depresyon için karma özellik tanımını destekleyen kanıtların tarihsel veya bilimsel olarak zayıf olduğu düşünülmektedir (29,143). Dışlanan üç belirtiyi dışında geri kalan kriterlerin karma belirtili depresyon tanımı için yeterince tanımlayıcı olamayacağı, bunları tamamen dışlamanın bilimsel anlam ifade etmediği düşünülmektedir (143). DSM-5 kriterlerine göre karma depresyon tanımı, birçok farklı şiddette ve sayıda karma belirtilerin olduğu klinik tabloları atlayabilmektedir. Ne yazık ki bu kişiler yetersiz ve yanlış tedaviler alarak, ilerleyen dönemlerde bipolariteye kayma durumları ile karşılaşabilmektedir (143). DSM-5 odaklı karma depresyon tanımı yerine, alternatif bir ajite depresyon veya karma depresyon tanımının klinik geçerliliğini destekleyen daha fazla kanıt vardır (29,105). Son iki haftalık depresyon dönemindeki hipomanik belirtilerin değerlendirildiği değiştirilmiş hipomani kontrol listesi (DHKL) bu konuda yardımcı bir değerlendirme aracıdır (105). Çalışmamızda unipolar depresyon grubundaki bireylerin %22,6'sı (n=22) DHKL'ye göre 14 ve üzeri puan alan karma belirtili depresyon grubunu oluşturmuştur. Xin ve ark. (2015) 1176 unipolar depresyon tanısı konulan hastada DHKL kullanarak manik belirtileri taramıştır. Çalışmamızdaki oranla benzer şekilde katılımcıların %26,8'i DHKL'den 14 ve

üzerinde puan aldıkları bildirilmiştir (144). Unipolar karma belirtili depresyonda ≥ 3 manik belirti görülme oranı yaklaşık %7-23'dür (29). Araştırmamızda DSM-5 tanı ölçütü ile yapılan değerlendirme sonucunda karma belirtili depresyon tanımına uymayan 7 kişi (%7), DHKL kullanılarak yapılan değerlendirmede 14 ve üstü puan almış olup karma belirtili depresyon grubunda olduğu tespit edilmiştir. Aradaki bu fark DSM-5 ve DHKL ile tarama odaklı karma depresyon oranları açısından literatür ile uyumlu görünmektedir (29,143). BRIDGE-II-MIX çalışma grubunun 2015 de yayınladığı çok merkezli çalışmasına, unipolar depresyon tanısı alan 2811 erişkin hasta dâhil edilmiştir. DSM-5 kriterlerine göre karma belirtili depresyon kriterlerini karşılayan bireylerin oranı %7,5 olarak bildirilmiştir. DSM-5 odaklı olmayan hipomanik belirtilerin taranarak belirlenen karma belirtiler gösteren bireylerin oranı %29,1 olarak bildirilmiştir (4). Tüm bu veriler DSM-5 tanı sistemi dışında depresyonda karma dönemleri saptayabilecek yardımcı araçlara ihtiyaç olduğunu bir kez daha göstermektedir.

5.3 Oksidan ve Antioksidan Parametrelerin Karşılaştırılması

Araştırmamızın ilk aşamasında unipolar depresyon grubundaki ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin dinamik tiyol/disülfid dengesine ait kan örneklerindeki belirteçler karşılaştırılmıştır. Unipolar depresyon grubu belirteçlerinden total tiyol, disülfid seviyesi, oksidasyon redüksiyon oranı ve okside tiyol oranı yüksek seviyelerde saptanırken, redükte tiyol seviyesi kontrol grubunda düşük saptanmıştır. Hipotezimizde de beklediğimiz üzere unipolar depresyon grubu hastalarında, sağlıklı kontrollere göre oksidatif stresin artarak tiyol disülfid dengesinin disülfid tarafına kaydığını, dolayısıyla oksidasyon redüksiyon oranının ve okside tiyol oranının anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Buna karşılık bu hastalarda antioksidan savunma sisteminde görev alan ve önemli birer parçası olan redükte tiyol düzeyinde anlamlı düşüklük saptanmıştır. Sonuç olarak unipolar depresyonda tiyol disülfid dengesinde bozulma görülmüştür.

Dinamik tiyol/disülfid dengesinin erişkin çağın psikiyatrik hastalıkları ile ilişkisine yönelik araştırmaların kısıtlı sayıda yapılmış olduğu görünmektedir.

Kulaksızıoğlu ve ark. (2017), panik bozukluk tanılı bireylerde dinamik tiyol/disülfid homeostazi göstergelerinin karşılaştırıldığı vaka-kontrol çalışmasında, panik bozukluğu olan grupta native tiyol, total tiyol ve redükte tiyol oranı göstergelerinin anlamlı düzeyde düşük, tiyol oksidasyon redüksiyon oranı ve okside tiyol oranı göstergelerinin ise anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Oksidasyon bulgularından olan disülfid seviyeleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durumu tiyol/disülfid dengesinin dinamik bir denge olması ve temelde böbrek ve karaciğer fonksiyonlarından etkilenmesi, çalışmanın kesitsel bir çalışma olması ve örneklem büyüklüğünün yetersiz olması gibi faktörlerle ilişkilendirmiştir (145). Topçuoğlu ve ark.'nın, tedavi edilmemiş şizofreni tanılı yetişkinlerde dinamik tiyol/disülfid homeostazi ile oksidatif dengenin değerlendirildiği çalışmasında, tedavi edilmemiş şizofreni grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin azalmış native tiyol ve total tiyol konsantrasyonu ile birlikte, artmış disülfid konsantrasyonları saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında dengenin sağ tarafa yani oksidatif dengenin bozulduğu tarafa kaydığı şeklinde yorumlanmıştır. Bu durum beklenildiği üzere şizofrenideki transmisyon mekanizmalarındaki bozulmayla ilişkilendirilmiştir (20). Bakırhan ve ark.'nın madde bağımlısı yetişkin erkeklerde dinamik tiyol/disülfid dengesini değerlendirerek yaptıkları çok merkezli vaka kontrol çalışmasında, madde bağımlısı yetişkin erkek bireylerin sağlıklı kontrol grubu bireylere oranla azalmış redükte tiyol konsantrasyonları ve artmış okside tiyol konsantrasyonlarının olduğu bildirilmiştir (146). Asoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 25 yaygın anksiyete bozukluğu ve 24 sağlıklı gönüllüde tiyol disülfid dengesi araştırılmıştır. Vaka grubunda disülfid, oksidasyon redüksiyon oranı, okside tiyol oranı yüksek, redükte tiyol oranı düşük saptanmış olup bu durum oksidasyon artışı lehine yorumlanmıştır (23). Herhangi bir ilaç tedavisi görmeyen unipolar depresyon tanılı kadın hastalarda yapılan bir çalışmada, serum native tiyol düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanırken, serum disülfid düzeyleri anlamlı düzeyde daha düşük saptandığı bildirilmiştir. Beklenenin aksine çıkan bu düzeyler antioksidan dengeleyici mekanizmaların varlığı ile açıklanmıştır (22). 63 ilk depresif atak döneminde herhangi bir tedavi almayan unipolar depresyon tanısı almış hasta ve 61 sağlıklı

kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, plazma native tiyol ve total tiyol konsantrasyonu unipolar depresyon grubunda anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Ayrıca disülfid, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol ve native tiyol/total tiyol arasında anlamlı farklılık ve HDÖ ile native tiyol, total tiyol ve disülfid arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuçlar çalışmanın ilk atak hastalardan oluşması sebebiyle hastalık süresinin kısa olması sonucunda yeterli antioksidan dengenin oluşturulamaması sonucu düşük tiyol seviyelerine sahip olunabileceği, ancak daha yüksek disülfid seviyelerinin henüz görülmeyebileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca unipolar depresyon hastalarındaki yaşam tarzı değişiklikleri ve beslenme tarzının değişmesinin de antioksidan dengeyi gösteren düşük tiyol seviyelerine sebep olabileceği şeklinde yorumlanmıştır(147).

Bipolar bozukluk manik epizod döneminde olan hasta grubunda, remisyondaki bipolar bozukluğu olan bireyler ve sağlıklı kontrollere kıyasla serum tiyol düzeyleri; remisyon grubu ve kontrol grubuna göre düşük bulunduğu belirtilmiştir. Bu durum manik epizodda oksidatif dengenin ve tiyol/disülfid dengesinin bozulduğu, ancak bu duruma bipolar bozukluğun kendisinin değil hastalığa bağlı bireylerin beslenme ve diyet alışkanlıkları ile ilişkili olarak yorumlanmıştır (21). Bipolar bozukluk hastalarının düşük kalori alımı, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, yalnız yaşamaya bağlı beslenmenin yeterince önemsenmemesi ve tek öğün beslenme şeklinde alışkanlıkları olması oksidatif stres artışı açısından önemli bir faktördür (148).

Literatürdeki çalışmaların birçoğunu destekler nitelikte çalışmamızda unipolar depresyon grubunun tamamında tiyol/disülfid dengesinin oksidatif stresin artışı gösterir disülfid tarafına, yani dengenin sağ tarafına kaydığı yönünde yorumlanmaktadır. Depresyon grubunun tamamında artmış disülfid, okside tiyol oranı ve tiyol oksidasyon/redüksiyon oranı artmış oksidatif stresi göstermektedir. Buna karşın depresyon grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla düşük redükte tiyol oranının olması, düşük antioksidan savunma mekanizmasına ve artmış oksidatif strese rağmen dengeleyici antioksidan yanıtın bu süreç içinde oluşamayışı olarak yorumlanabilmektedir (145-147).

Çalışmamızda karma belirtili depresyon grubu ile karma belirtili olmayan depresyon grubu arasında tiyol/disülfid dengesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde karma belirtili depresyonda tiyol disülfid dengesi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bipolar bozukluk ile yapılan bir çalışmada tiyol/disülfid dengesinin bozulduğu gösterilmiştir. Ancak bu durum hastalık ile değil bu kişilerin beslenme ve diyet alışkanlıklarına bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (21). Cingü Yirun ve ark. bipolar bozukluk tanısı almış manik dönem ve remisyon dönemindeki bireyler ile sağlıklı kontrol grubundaki bireyleri tiyol disülfid dengesi açısından karşılaştırmıştır. Araştırma sonucunda native tiyol ve total tiyol düzeyleri manik dönem ve remisyon döneminde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Manik dönem ve remisyon dönemi arasında bu parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmamış olup, disülfid düzeyleri ve disülfid/native tiyol düzeyleri her üç grup açısından benzer sonuçlar olduğu bildirilmiştir (149). Çalışmamız karma belirtili depresyon ile ilgili bu anlamda yapılmış ilk çalışmadır. Karma belirtili olan ve olmayan depresyonda tiyol/disülfid dengesi arasında anlamlı farklılık olmaması karma belirtili depresyon örneklem grubunun azlığı, vücut kitle indeksi, cinsiyet dağılımı, menstürel döngü gibi pek çok faktöre bağlı olabilir.

Çalışmamızda artmış oksidasyon lehine olan bulguların tüm depresyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla iken, depresyon gidiş belirleyicilerinden olan karma belirtili depresyon grubu ile karma belirtili olmayan depresyon grubu arasında fark olmaması çalışmamızın önemli bulgularındandır. Bu bulgu depresyonda oksidasyon lehine bozulan dengenin en azından karma belirtili depresyonda depresyon gidiş belirleyiciliği açısından anlamlı fark oluşturmayacağını göstermiştir. Fakat diğer depresyon gidiş belirleyicilerinin ayrı bir grup olarak değerlendirilmemiş olması tüm depresyon alt tipleri için bu genellemeyi yapamamamıza neden olmaktadır. Çalışmaya dâhil edilen hastaların hafif ve orta şiddete depresyon olması ve ayaktan başvuran hastalar olması gruplar arası farkın önüne geçmiş olabilir. Öte yandan literatürdeki çalışmalarda da belirtildiği gibi tiyol/disülfid dengesi parametreleri dinamik bir

süreçtir. Bu süreçler sigara ve alkol kullanımı, uyku bozuklukları, kadınlarda menstürel döngü gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir (21,22,85). Bu konuda depresyonda tüm gidiş belirleyicilerinin değerlendirildiği, geniş örneklem grubuna sahip ve uzunlamasına daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.4 Toplam Oksidan ve Antioksidan Durumu Yansıtan Parametrelerin Tartışılması

TOS, TAS ve OSİ değerleri oksidan ve antioksidan düzen dengesini bütüncül olarak gösteren parametrelerdir. Literatür incelendiğinde araştırmaların çoğunda özgül oksidan ve antioksidan molekülleri değerlendirilmişse de; toplam oksidan ve antioksidan seviyelerinin çalışıldığı daha az sayıda çalışma göze çarpmaktadır (87). Unipolar depresyonda oksidatif stres parametrelerinin değerlendirildiği 115 makalenin dâhil edildiği bir metaanalizde serum TAS düzeyleri depresyon hastalarında sağlıklı kontrollerden düşük saptanmıştır. Serbest radikallerden serum peroksidaz düzeyleri depresyon grubunda daha yüksek saptanırken, serum nitrit ve NO düzeyleri arasında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Enzim olmayan antioksidanlardan serum ürik asit, albumin, HDL-C ve çinko düzeyleri ise depresyon grubunda kontrol grubundan düşük saptanmıştır. Unipolar depresyon grubu hastalar ile sağlıklı kontrol grubu bireyleri arasında diğer oksidatif stres belirteçleri açısından fark bulunmamıştır. Bu metaanalizde depresif hastalarda bazı antioksidan değerlerinin kontrollerden daha düşük olduğu, oksidan seviyelerinin ise kontrollerden daha yüksek olduğu bulunmuştur (150).

Tedavi almayan ilk atak unipolar depresyon tanısı olan 31 hasta ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, depresyon grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre TOS düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Tedavi sonrası TOS değerleri ile sağlıklı kontroller arasında fark saptanmamıştır. Bu durum antidepresan tedavi ile oksidatif değerlerde düşme olarak yorumlanmıştır (122). Unipolar depresyonu olan 21 hasta ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada depresyonda tedavi yanıtı ve oksidatif metabolizmanın ilişkisi araştırılmıştır. Grupların başlangıç TAS ve TOS

değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (151). 57 unipolar depresyon hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir başka çalışmanın sonucunda, tedavi öncesi serum TOS ve OSİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ve TAS değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (152). Sofic ve ark.'nın yaptığı çalışmada da unipolar depresyon hastaları ve sağlıklı kontrollerin TAS değerleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sistemik oksidatif stresi BOS, plazma ya da serum örneklerinin tek başına kesin olarak göstermeyebileceği ifade edilmiştir (89). Unipolar depresyon tanısı ile takip edilen 29 hasta ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada TOS ve OSİ değerleri hasta grubunda anlamlı yüksek saptanırken, TAS değeri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum oksidatif dengede bozulma olarak değerlendirilmiştir (153). Unipolar depresyon ilk atak dönemindeki hastalarda antidepresan tedavisinin TAS ve serbest radikal düzeyleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Oniki haftalık tedavi planı öncesi bazal seviyedeki TAS seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ayrıca tedavi öncesi HDÖ puanı ile TAS seviyeleri arasında negatif korelasyon bildirilmiştir. Bu hastalarda antidepresan tedavisi sonrası TAS artışı ve dolaşımdaki serbest radikallerin azaldığı gösterilmiştir (154).

Literatürde genel olarak bipolar bozukluk hastalarında oksidan artışını destekleyen çalışmalar vardır. Bununla birlikte oksidanların azaldığını veya değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (155). Bipolar bozukluk manik dönemde ve psikotik özellikli olan ve olmayan manilerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı ve TAS, TOS ve OSİ değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada, hasta grubunda TAS, TOS ve OSİ değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ancak psikotik özellikli olan ve olmayan manik hastaların TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (156). Bolu ve ark. bipolar bozukluk manik dönemdeki olgularda ve Yumru ve ark. bipolar bozukluk remisyon dönemindeki olgularda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek TAS değerleri bildirilmiştir (157,158). Bulut ve ark. EKT tedavisi öncesi bipolar bozukluk depresif dönemdeki hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla düşük

TAS değerlerinin bulunduğunu, EKT sonrası bu düzeylerin kontrol grubuyla arasında farklılık olmadığını bildirmiştir (159). Bolu ve ark. bipolar bozukluk manik dönem olgularda ve Bulut ve ark. EKT tedavisi öncesi bipolar bozukluk manik dönem olgularda ve Yumru ve ark. Ötimik bipolar bozukluk tip I olgularında sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek TOS değerleri bildirmişlerdir. EKT tedavisi sonrası bu olgularda TOS değerleri açısından sağlıklı kontrol grubuyla anlamlı farklılık saptanmamıştır (157-159). Bipolar bozukluk hastalarında oksidan metabolizmayı inceleyen çalışmalar içerisinde OSİ düzeyinin değerlendirildiği çalışma sayısı kısıtlıdır ve bu çalışmaların genelinde OSİ düzeyi iki uçlu bozukluk hastalarında kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (160,161). Yirun ve ark.'nın çalışmasında bipolar bozukluk manik dönem, ötimik dönem ve sağlıklı kontrol grubunda TAS, TOS, OSİ değerlerinde gruplar arasında bu parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonucu çalışmada cinsiyet dağılımı açısından fark olmasına, örneklem sayısının küçüklüğüne, hastaların antioksidan etkili duygudurum düzenleyici ilaç kullanmalarına ve yaşam tarzı gibi faktörlerin dışlanmasına bağlı olarak gelişebileceği şeklinde yorumlamışlardır (162). Oksidatif parametrelerle ilgili bu farklı ve çelişkili sonuçlar pek çok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir. Literatürdeki oksidatif stres parametrelerindeki farklılıklar ilaç kullanımı, ek hastalık varlığı, sigara içimi, metabolik anormallikler, diyet ve yaşam tarzı özellikleri gibi pek çok faktörden etkilenmesi ile açıklanmaktadır (88,163-167). Ayrıca hastalığın hangi dönemde olduğu, hastalık süresi, geçirilen dönem sayısı gibi hastalık özelliklerine ait durumlarda parametrelerde değişikliğe sebep olabileceği dşnlmektedir (166,168-171).

Çalışmamızda unipolar depresyon grubu ile sağlıklı kontroller arasında TAS, TOS ve OSİ açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnsan plazması sinerjik etki gösteren geniş bir oksidan/antioksidan spektrumu içeriğine sahiptir. Dolayısıyla kandaki oksidan/antioksidan konsantrasyonlarının bireysel ölümleri her zaman oksidan/antioksidan durum düzeyini yansıtmamaktadır. Kan dışında BOS'tan bakılması ideali olsa da bu incelemeler araştırmalarda etik sorunlar sebebiyle yapılamamaktadır (85). Aynı zamanda bu parametreler hastalığın hangi dönemde olduğu, vücut kitle indeksi, sigara içme durumu ve uyku rutini gibi

birçok parametreden etkilenmektedir (162,168,170). Magnezyum ve selenyum gibi antioksidanların diyetle alımında eksiklik durumunda oksidatif denge bozularak depresif semptomlarda artış, kaygılı ruh hali ve bilişsel semptomlarda bozulma bildirilmiştir (72). Çinko alımında eksikliğe bağlı ise antioksidan bir enzim olan SOD'ın fonksiyonlarında bozulma görülür. Çinko destek tedavisi ile tedaviye dirençli depresyon ve postpartum depresyonda iyileşme bildirilmiştir (91,172). Bazı enzim olmayan antioksidanların diyetteki eksikliği de depresyon ve kaygı belirtilerine sebep olabilir. Gautam ve ark. yaptığı bir çalışmada depresif hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış E vitamini düzeyleri saptanmıştır (173). Yapılan çalışmalarda vitamin E ve C takviyesinin depresif belirtilerde azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (174,175). Azalmış B12 vitamini ve folat düzeyleri de oksidatif yolları bozarak depresyona sebep olabilir (176). Çalışmamızda diyet özelliklerinin oksidasyon parametrelerine etkisini en aza indirmek amacıyla mümkün olduğunca bölgesel faktörler sebebiyle balık ve sebze tüketiminin ağırlıkta olduğu kişiler tercih edildi (65). Rigobon ve ark. yaptıkları çalışmada daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak enflamatuvar ve oksidatif stresin depresif semptomlar, obezite ve BMI artışı ile ilişkili olduğu bildirmiştir (168). Adipoz doku oksidatif stresi artıran bir dizi immün faktör salgılar ve abdominal yağ birikimi özellikle lipid ve protein peroksidasyonundaki yükselmeler ile ilişkilendirilir (177,178). Tüm bu bulgular oksidasyon belirteçlerinin beslenme özellikleri ve BMI'den etkilendiğini göstermektedir.

Depresyon gidiş belirleyicilerinden olan karma belirtili depresyonda ve bipolar bozukluğun karma döneminde bilindiği kadarıyla toplam oksidan ve antioksidan seviyelerinin çalışıldığı çalışma yoktur. Hatta çalışmaların bir kısmında hızlı döngülülük ve karma dönemler dışlama kriteri olarak alınmaktadır (155,179). Bu dışlamanın nedeni olarak bipolar bozukluğun bir spektrum olarak sınıflandırılması ve birçok farklı klinik tablonun tek bir tanı başlığı altında değerlendirmenin zor olması gerekçe gösterilmektedir (155).

Çalışmamız bulgularından karma belirtili olan ve olmayan depresyonda oksidatif stres parametreleri arasındaki fark olmaması çeşitli faktörlere bağlı

olabilir. Bunlar; örneklem sayısının yetersiz olmasına, örneklem grubundaki bireylerin hafif-orta şiddette depresyon belirtilerinin olmasına, karma belirtili grubun daha genç hastalardan oluşmasına ve katılımcıların çoğunlukla ilk atak depresyon yaşayan bireylerden oluşmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda DSM-5 odaklı olmayan ve hipomanik belirtilerin ölçüldüğü DHKL kesme puanının üstünde puan alan bireylerin karma belirtili depresyon grubu olarak kabul edildiği değerlendirme de yapılmıştır. Bu değerlendirme sonucunda da DSM-5 odaklı değerlendirmedekine benzer şekilde, depresyon alt grupları arasında tiyol/disülfid dengesine ilişkin belirteçler bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. TAS değeri DHKL kesme puanına göre oluşturulan karma depresyon grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Unipolar depresyonda kontrol grubuna göre TAS artışını bildiren çalışmalar vardır (87). Bipolar bozukluk hastalarında oksidatif metabolizmanın araştırıldığı bir çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek TAS değerleri saptanmıştır (107). Bu bulgu karma belirtilerin artması ile birlikte dengeleyici mekanizmaların telafi açısından daha fazla devreye girmiş olabileceğini düşündürmektedir.

5.5 Unipolar Depresyon Alt Gruplarındaki Oksidatif Değişkenlerin Karşılaştırılması

Unipolar depresyon grubunun tümüne bakıldığında ilk depresif atak ve tekrarlayan depresif atakları olanlar arasında oksidatif parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde; unipolar depresyon tanılı hastalarda atak sayısı ile doğrudan TAS ve TOS değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır (150). Stefanescu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ilk atak ve tekrarlayan atakları olan depresyon hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda MDA (çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyonu ve araşidonik asitin bir yan ürünü) düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, her iki depresyon grubunda kontrol grubundan yüksek ve tekrarlayan atakları olan depresyon grubunda, ilk ataklardan anlamlı derecede daha yüksek MDA konsantrasyonları olduğu bildirilmiştir (67). Bir başka çalışmada unipolar depresyon hastalarında 8- OHdG seviyeleri kontrol grubuna

göre anlamlı oranda yüksek bulunmuş ve epizotsayısı ile oksidatif DNA hasarı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (180). Bizim çalışmamıza benzer şekilde; ilk ve tekrarlayan atak unipolar depresyon tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada atak sayısı ve oksidatif parametrelerden TAS ve TOS arasında anlamlı korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir (122). Hastalık şiddeti ve oksidatif stres ilişkisini irdeleyen daha fazla kesitsel veya izlem çalışmasına ihtiyaç vardır.

Karma olan ve olmayan depresyon grubunun her ikisinde de egzersiz yapan ve yapmayanlar arasında oksidatif stres parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Egzersiz birçok biyokimyasal, fizyolojik ve psikolojik yolla depresyon ve ilişkili bozuklukların oranını etkileyebilir (135). Artan sedanter davranışlarla birlikte, depresyon da dâhil olmak üzere birçok hastalığın riski artmaktadır. Egzersiz yapmama ve sedanter yaşamın oksidatif stres artırarak da depresyon etiolojisinde önemli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Düzenli yapılan egzersizin vücut için pek çok yararı olduğu bilinmektedir (181,182). Fakat burada yapılan fiziksel aktivitenin içeriği ve sıklığı farklı etkilere yol açabilmektedir. Farklı türdeki aerobik ya da anaerobik karakterli akut egzersizlerin serbest radikal üretimini arttırdığı, antioksidan savunma sistemini farklı şekillerde etkilediği ve oksidatif stres oluşturduğu rapor edilmiştir (91,135). Düzenli olarak uzun süreli uygulanan aerobik ve/veya direnç egzersizlerin lipid peroksidasyon seviyesini azalttığı ve antioksidan enzimlerin aktivitesini, hem erkek hem kadınlarda arttırdığı belirlenmiştir(183,184). Antioksidan enzim düzeyleri, fiziksel egzersize cevap olarak artmakta, bu da fiziksel aktivitenin lipid peroksidasyonunu azaltma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (91,185,186). Yapılan başka bir çalışmada, tıp fakültesi öğrencilerinden oluşan bir grup ile düzenli egzersize tabi tutulan ve yaş olarak eşleştirilmiş futbolcular karşılaştırılmıştır. Tıp Fakültesi öğrencilerinde futbolculara oranla MDA (çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyonu ve araşidonik asitin bir yan ürünü) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (187). Toplam 50000 kadın katılımcı ile yapılan 10 yıllık takip çalışmasında fiziksel olarak daha aktif kadınlarda klinik depresyon açısından daha az bir risk olduğu saptanmıştır (188). Yüksek seviyedeki düzenli

olarak yapılan fiziksel aktivitenin depresyon gelişme riskini azalttığı Pasco ve ark. (2011) tarafından gösterilmiştir (189). 10 hafta boyunca haftada iki kez egzersiz yapan ve yapmayan geriatric depresyon tanılı hastalar ile yapılan bir çalışmada, egzersiz yapan grupta depresyon şiddetinde azalma bildirilmiştir (190). Bizim çalışmamızdaki hastaların ne kadar süre ile hangi düzeyde ve nasıl bir tempo ile egzersiz yaptıkları değerlendirilememiş olup, bu durumun da oksidatif stres ile ilgili parametreleri etkilemiş olabileceği düşünülebilir. Depresyon ve alt tiplerindeki oksidatif stres parametrelerinin ölçümünde, egzersizin en uygun tipi, süresi ve yoğunluğunun ayrıntılı değerlendirildiği ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Karma belirtili olmayan depresyon grubunda alkol kullanımı olanlarda antioksidan özellikleri olan native tiyol düzeyleri anlamlı yüksek saptandı. Alkol kullanımının tiyol disülfid dengesine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamış olsa da alkolün oksidan bir etkisinin olduğu ve dolayısıyla bu dengede bir bozulma yapabileceği düşünülmektedir (191). Alkol reaktif oksijen türlerini ortadan kaldıran antioksidanlara karşı savaş halindedir. Alkol kullanımına bağlı akut dönemde telafi edici antioksidan tarafta bir artışın olabilmektedir (191). Yine çalışmamızda her iki depresyon grubunda da alkol kullanımı olan ve olmayanlar ile TAS, TOS ve OSİ parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Kronik ve aşırı alkol kullanımı sonucu oluşan serbest radikaller, ateroskleroz, kalp hastalıkları, kanser, serebrovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, akut renal yetmezlik, akciğer hastalıkları, amfizem, bronşit ve alkolik karaciğer hastalıkları gibi yaşlanmaya bağlı dejeneratif bozuklukların da yer aldığı patolojik durumların oluşumuna katkıda bulunurlar (192). Kronik alkol kullanımının oksidatif parametlerde bozulmaya ve antioksidanlarda azalmaya yol açtığı bilinmektedir. Etanol metabolizması, ROT ve reaktif azot türlerinin (RNS) üretiminde doğrudan yer almakta, glutatyon seviyelerinin tükenmesine yol açmakta ve antioksidan aktivitesini azaltmaktadır (193). Bir çalışmada alkol alışkanlığı olan 25 erkek ile alkol almayan 25 sağlıklı erkek kontrol grubu eritrositlerinin oksidan ve antioksidan durumu değerlendirilmiştir. Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeyleri, nitrik oksit düzeyi ve ksantin oksidaz aktivitesi, hücre içi antioksidan enzimlerden

süperoksit dismutaz ve katalaz aktiviteleri değerlendirilmiş ve alkol alışkanlığının eritrosit oksidan ve antioksidan dengesini etkilediği bildirilmiştir. Lipid peroksidasyonuna bağlı olarak meydana gelen bu değişikliklerin alkolle ilişkili olan hastalıklar ve komplikasyonlarda rolü olabileceği sonucuna varılmıştır (194). Sigara içmeyen alkol kullanım bozukluğu olan kişiler ve sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada, alkol kullanımı olan grupta oksidan bir lipid peroksidasyon ürünü olan F8-izoprostan düzeyi yüksek, antioksidan bileşikler olan sistein, metionin ve S-Adenozil-L-Metiyonin (SAM) seviyeleri düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar kronik alkol kullanımına bağlı oksidatif stres ve değişmiş folat metabolizmasını desteklemiştir (195). Kronik alkol kullanımı olan bireylerin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, oksidatif stresin, protein ve lipidler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ve protein karbonil (PCO) düzeylerinin kronik alkol kullanımı olan grupta kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada glutasyon düzeyi hem kontrol grubu, hem de kronik alkol kullanımı olan hastalarda araştırılmış ve kronik alkol kullanımı olan grupta anlamlı düşük bulunmuştur. Çalışmada kronik alkol kullanımı sonucu artan oksidatif stresin, lipid ve proteinler üzerinde hasara neden olduğu görülmüştür (196). Bizim çalışmamızda oksidatif stres parametreleri ile alkol kullanımı arasında anlamlı farklılık saptanmamasının sebebi, örneklem grubundaki bireylerin kronik alkol kullanmamasından dolayı olabilir. Zira alkol kullanan katılımcılarının çoğunun ara sıra alkol tükettiği, kendilerini daha çok "sosyal içici" olarak tanımladıkları görülmektedir.

Karma olan ve olmayan depresyon grubunda sigara kullanım durumu ile oksidasyon parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sigara içen bireyler, her inhalasyon sonucunda serbest radikallere maruz kalmakta ve bu serbest radikaller hücrelerde oksidatif hasar oluşturmaktadır. Böylelikle lipid, protein ve nükleik asitlerin yapılarında bozulmalar olmaktadır. Kronik sigara kullanımı, serbest oksijen radikallerinin oluşumu sonucu hücre ve doku hasarı meydana getirir (197). Bilindiği gibi sigara içme sıklığı depresif bireylerde sağlıklı bireylere göre daha fazladır. Bu durumun sigaranın oksidan etkilerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (91). Çoklu hayvan modellerinde sigara dumanına

maruz kalmanın, SOD, tiyobarbitürük asit reaktif maddeler (TBARS), karbonatlı proteinler ve lipid peroksidasyon ürünleri dâhil olmak üzere artan reaktif oksijen türlerinin seviyeleri gösterilmiştir. Ayrıca antioksidan enzim düzeylerinde de düşüklük bildirilmiştir (91). Ancak sigara dumanına akut maruziyetin antioksidanlarda artışa da neden olabileceği bilinmektedir. Bu durum diğer oksidanlara karşı verilen yanıt gibi telafi edici bir mekanizmadır (198). PON1 gibi bazı genetik polimorfizmler ile sigara içimi arasındaki etkileşimin depresyon gelişimi açısından önemli olabileceği gösterilmiştir. Mevcut bireysel koşullara bağlı olarak, nikotin ve sigara dumanının, oksidatif stres, inflamatuvar süreçler ve bunların etkileşimlerinin düzenlenmesi de dâhil olmak üzere depresyonun biyolojik temelleri üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (91).

Karma olan ve olmayan depresyon grubunda cinsiyete göre oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılmasında her iki grupta da, antioksidan savunma sistemini gösteren TAS kadın cinsiyette anlamlı düşük saptanmıştır. Kadın hastalarda yapılan çalışmalarda menstrüel siklus, gebelik, menopoz gibi hormonal faktörlerin oksidatif süreçler üzerinde etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (199,200). Östradiol ve folikül stimüle edici hormonun dalgalanmaları oksidatif dengeyi bozup serotonin ve norepinefrin düzeylerini düşürebilir. Bu süreçler kadınlarda depresif semptomlarla ilişkili olabilir. Bu süreçler antioksidan sistemi zayıflatabileceği gibi, bu süreçler sonucu oluşan depresif belirtilerin kendisi de antioksidan/oksidan dengede bozulmalar oluşturabilir (201). İlk atak ve tekrarlayan atak unipolar depresyon tanılı hastalar ile yapılan bir çalışmada TAS ve TOS değerleri açısından kadın ve erkekler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum kadın hastalarda menstrüel döngü ve gebelik gibi etkenlerin göz önünde bulundurularak çalışmaya dâhil edilmesi sonucu oksidatif dengede cinsiyetin etkisini ortadan kaldırdığı şeklinde yorumlanmıştır (122). Bizim çalışmamızda gebelik dışlama kriteri olarak alınsa da menstrüel döngü irdelenmemiştir. Oksidatif streste cinsiyet farklılıklarını araştıran ve altta yatan mekanizmaları tam olarak anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (201).

5.6. Depresyon Alt Grupları Arasındaki Korelasyon Analizleri

Karma olan ve olmayan depresyon grubunun her ikisinde de yaş ile disülfid, oksidasyon/redüksiyon oranı ve okside tiyol arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Bunun tersine redükte tiyol ve native tiyol arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. Bu durum her iki grupta da yaşlanmayla birlikte oksidatif streste artış lehine yorumlanabilir. Serbest radikal teorisine göre yaşlanmanın en önemli nedenlerinden birisi, yaş ilerledikçe metabolizmada ROT ve reaktif nitrojen türleri oluşumunun artması ve bunların makro moleküllerin modifikasyonuna neden olmasıdır. Artan bu serbest radikallerle birlikte oksidatif stresin yaşlanma sürecinin altında yatan temel mekanizma olan telomer kısalmasına neden olduğu düşünülmektedir. Antioksidan tedaviler alan hastalarda daha uzun telomerler olduğu bulunmuştur (202,203). Çalışmamıza benzer ilk ve tekrarlayan atak unipolar depresyon tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada yaş ve oksidatif parametrelerden TAS ve TOS arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (122).

Karma olan ve olmayan depresyon grubunda HDÖ ve DHKL puanları ile tiyol disülfid parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bizim çalışmamız ile uyumlu olarak Karaslan ve ark. ilk atak tedavi almayan unipolar depresyon hastalarında hastalık şiddeti HDÖ ile değerlendirilmiş ve tiyol/disülfid dengesi parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (147). Baykan ve ark. yaptığı unipolar depresyon kadın hastalarda HDÖ ile disülfid düzeyi, disülfid/native tiyol oranı ve disülfid /total tiyol oranı arasında negatif korelasyon, native/total tiyol oranı arasında pozitif korelasyon saptamıştır. Diğer psikiyatrik tablolarda değerlendirilen tiyol disülfid dengesi ile ilgili olarak panik bozukluk, bipolar bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğunda da hastalık şiddetini belirten ölçeklerle, tiyol disülfid dengesi parametreleri arasında herhangi bir korelasyon bildirilmemiştir (21,23,145). Unipolar depresyon tanısı alan 42 hasta ve 38 sağlıklı kontrol grubu bireylerle yapılan bir çalışmada, kan MDA ve E vitamini düzeyine bakılmış, hasta olanlarda düşük E vitamini düzeyi ve yüksek kan MDA düzeyleri bildirilmiştir. Fakat bu kişilerde HDÖ ile oksidatif parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır (60). İlk atak ve tekrarlayan atak unipolar

depresyon tanılı bireyler ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada TOS değerleri ve HDÖ puanları arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki saptanmış, oksidatif parametreler ile hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu düşünülmüştür (122) . Bir başka çalışmada unipolar depresyon hastalarının tedavi sonrası TAS değerlerinde artış ve TOS değerlerinde azalma ve klinisyenin tarafından değerlendirilen bir ölçek olan Montgomery ve Åsberg Depresyon Ölçeği (MADRS) skorunda gerileme bildirilmiştir. Ölçek skoru azalmasının, hastalık şiddeti ile TAS-TOS arasındaki ilişkiyi gösteren önemli bir bulgu olduğu düşünülmüştür (152). Lipit peroksidasyon ürünleri ve immun markerlerin unipolar depresyonda incelendiği bir çalışmada bu parametreler ve HDÖ ile MADRS ölçekleri arasında korelasyon bildirilmemiştir (204). Unipolar depresyonda anksiyete belirtileri ile F2-isoprostan ve okside glutatyon düzeylerine bakılmış ve bu parametreler anksiyete belirtileri ile ilişkili bulunmuştur. Fakat aynı çalışmada bu parametreler ile HDÖ puanları arasında korelasyon saptanmamıştır (205). Cheng-Chen ve ark.'nın unipolar depresyonu olan ilk atak hastalarda antidepresan tedavisinin TAS ve serbest radikal düzeyleri üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarında hasta grubunda on iki haftalık tedavi planı öncesi bazal seviyedeki TAS, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük ve tedavi öncesi HDÖ ile TAS seviyeleri arasında negatif korelasyon bildirilmiştir (154). Hastalık şiddeti ve oksidatif parametreler arasındaki ilişkiyi irdeleyen daha geniş örneklem gruplu ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

İlk olarak çalışmamız kesitsel nitelikte bir çalışmadır. Karma olan ve olmayan depresyon tanılı hastalarda daha geniş örneklem üzerinde analizler tekrarlanmalıdır. Ek olarak diğer depresyon alt gruplarını da ayrı ayrı değerlendirecek şekilde yapılacak ileri çalışmalara da gereksinim vardır. Çalışmaya, üniversite polikliniğimize ayaktan başvuruda bulunan unipolar depresyon tanılı hastalar dâhil edilmiştir; dolayısıyla toplum tarama çalışmalarıyla ortaya konan sonuçlar farklılık gösterebilir. Çalışmamızda oksidatif belirteçler etik sorunlar sebebiyle olguların plazmasından bakılarak değerlendirilmiştir. Periferik

değerlerin beyin dokusuna ilişkin değerleri tam olarak yansıtıp yansıtmadığı net değildir. Bu göstergelere BOS'tan bakılması daha değerli olacaktır. Ayrıca çalışmamızda hasta grubunun çoğunluğunun kadın cinsiyette olması, menstürel dönemlerin sorgulanmaması, sigara kullanımının dışlama kriteri olarak alınmaması da kısıtlılık olarak gösterilebilir.

Çalışmamızın önemli ve güçlü tarafı; unipolar depresyon tanılı hastaların ve bir alt grup olan karma belirtili grubun bir oksidatif denge göstergesi olan dinamik tiyol/disülfid homeostazi ölçümü ile değerlendirildiği ilk çalışma olmasıdır. Ayrıca bu yeni parametrenin, daha önce depresyon hastalarında araştırılmış ve anlamlı sonuçlara ulaşılmış başka oksidatif stres parametreleri (TAS, TOS, OSİ) ile birlikte değerlendirilmiş olması da çalışmamızın önemli güçlü yanlarından. Çalışma ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet bakımından eşlenmesi, oksidatif belirteçleri etkileyeceği düşünülen kriterlerin sağlanması ve plazma örneklerinin 8 saatlik açlığı takiben sabah saatlerinde alınmasına özen gösterilmiştir. Ayrıca parametreleri etkileyebileceği bilinen ek hastalığı olanlar çalışmaya alınmasa da, katılımcılardan çalışma başlangıcında ek patolojilerin saptanması açısından hemogram ve biyokimyasal ölçümlerin yapılmış olması da önemli güçlü yanlarından.

6 SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında; unipolar depresyon grubunun tamamında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında dinamik tiyol disülfid dengesi bakımından oksidasyon lehine anlamlı bulgular saptanmıştır. Çalışmamızda artmış oksidasyon lehine olan bulguların tüm depresyon grubunda anlamlı olarak fazla iken depresyon gidiş belirleyicilerinden olan karma belirtili depresyon grubu ile karma belirtili olmayan depresyon grubu arasında fark olmaması çalışmamızın önemli bulgularındandır. Bu bulgu depresyonda oksidasyon lehine bozulan dengenin en azından karma belirtili depresyonda depresyon gidiş belirleyiciliği açısından anlamlı fark oluşturmayacağını göstermiştir.

Sonuç olarak unipolar depresyonda artmış oksidatif stresin varlığına dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Bu durumun hastalığın etiolojisinde altta yatan etmenlerden biri mi olduğu yoksa depresyonun patofizyolojik mekanizmalarının bir sonucu mu olduğu konusu netlik kazanamamıştır. Unipolar depresyonda oksidatif stres mekanizmalarının anlaşılması, bu biyobelirteçler sayesinde erken tanı şansı doğurabilir. Ayrıca antioksidan destekleyici tedaviler ile depresyonda tedavi seçenekleri genişletilebilir. Aynı zamanda oksidatif/antioksidatif belirteçler hastalığın aktivitesini ve tedaviye yanıtını belirlemede yol gösterici olabilir.

7 KAYNAKLAR

1. Schechter LE, Ring RH, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Malberg JE. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: Current and future strategies. *NeuroRx*. 2005 Oct;2(4):590-611.
2. American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*, 1994.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. American Psychiatric Association. DSM, 2013.
4. Perugi G, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Mosolov S, Reis J. Mixed features in patients with a major depressive episode: The BRIDGE-II-MIX Study. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(3):e351-8.
5. Sani G, Vöhringer PA, Napoletano F, Holtzman NS, Dalley S, Girardi P, Koukopoulos' diagnostic criteria for mixed depression: A validation study. *J Affect Disord*. 2014; Aug;164:14-8.
6. Targum SD, Suppes T, Pendergrass JC, Lee S, Silva R, Cucchiaro J. Major depressive disorder with subthreshold hypomania (mixed features): Clinical characteristics of patients entered in a multiregional, placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Jul 4;68:9-14.
7. Malhi GS, Fritz K, Allwang C, Burston N, Cocks C, Devlin J. Are manic symptoms that “dip” into depression the essence of mixed features? *J Affect Disord*. 2016;Mar 1;192:104-8.
8. Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Keller MB, Coryell WH. Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2011;Jan;168(1):40-8.
9. Fornaro M, Orsolini L, Marini S, De Berardis D, Perna G, Valchera A. The prevalence and predictors of bipolar and borderline personality disorders comorbidity: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;May;195:105-18.
10. Kostas N, Fountoulakis. *Bipolar Disorder: An Evidence-Based Guide to Manic Depression*, 2015.

11. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Manfredi G, Pacchiarotti I, Girardi P. Melancholia agitata and mixed depression. In: *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2007.
12. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Free Radic Res.* 2006;pp.1250-1258
13. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT. Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders.* 2008;*Journal of Affective Disorders*, 111(2-3), 135-144.
14. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo.* 2004;18:377-390.
15. Savas HA, Gergerlioğlu HS, Armutçu F, Herken H, Yilmaz HR, Koçoğlu E, Selek S, Tutkun H, Zoroglu SS, Akyol O. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: Impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry.* 2006;7(1):51-5.
16. Cao G, Russell RM, Lischner N, Prior RL. Human Nutrition and Metabolism Serum Antioxidant Capacity Is Increased by Consumption of Strawberries, Spinach, Red Wine or Vitamin C in Elderly Women 1,2. *Journal of Nutrition* 1998;128(12):2383-90
17. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;326-332
18. Głowacki R, Bald E. Fully automated method for simultaneous determination of total cysteine, cysteinylglycine, glutathione and homocysteine in plasma by HPLC with UV absorbance detection. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2009;877(28):3400-4.
19. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radical Biology and Medicine.* 2013;65, 244-253.
20. Topçuoglu C, Bakırhan A, Yilmaz FM, Neselioglu S, Erel O, Sahiner SY. Thiol/disulfide homeostasis in untreated schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2017;251:212–6.

21. Erzin G, Kotan VO, Topçuoğlu C, Özkaya G, Erel Ö, Yüksel RN. Thiol/disulphide homeostasis in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2018;261:237–42
22. Baykan H, Durmaz O, Baykan O, Alisik M, Sahin Can M, Karlıdere T, Erel O. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel oxidative stress marker in women with major depressive disorder. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2018;19 (2):135-142.
23. Asoğlu M, Kılıçaslan F, Begoğlu Ö, Fedai Ü, Akıl Ö, Çelik H. Thiol/disulphide homeostasis as a new oxidative stress marker in untreated patients with generalized anxiety disorder. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2018;19:143-9.
24. Öztürk O, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 14th ed. Ankara 2016:p. 261-340
25. Uluşahin A. *Depresyona Genel Yaklaşım*. Hacettepe University Faculty of Health Sciences. p. 79–88
26. Sadock BJ, Ruiz P, Sadock VA. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. 2014: Lippincott Williams & Wilkins and Wilkins and Wolter Kluwer Health, Philadelphia Indian Reprint, 2009.
27. Çelik Helvacı F, Hocaoğlu Ç. “ Major depresif bozukluk ” tanımı, etiyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *Journal Of Contemporary Medicine* 2016;6(1): 51-66
28. McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha DS. Treatment-resistant depression: Definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *Journal of Affective Disorders* 2014;156:1-7.
29. Koukopoulos A, Sani G. DSM-5 criteria for depression with mixed features: A farewell to mixed depression. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129(1):4-16.
30. Sani G, Vöhringer PA, Napoletano F, Holtzman NS, Dalley S, Girardi P, Koukopoulos A. Koukopoulos' diagnostic criteria for mixed depression: A validation study. *Journal of Affective Disorders* 2014; 164, 14-18.
31. Albayrak EÖ, Ceylan ME. *Depresyon Etiyolojisinde Nörobiyolojik Etkenler. Düşünen Adam*. 2004;17(1):27-33
32. Ghaemi SN, Goodwin FK. *Mood Disorders In Neurobiology of Mental Illness*. 3rd. ed. New York 2009. p:351-359

33. Markowitz JC. Depresyon ve distimik bozukluk sağaltımında kişilerarası psikoterapi. In: Stein DJ, K.D. Schatzberg AF (Eds), Timuçin O (Eds). Duygudurum bozuklukları temel kitabı. s: 373-88, Sigma Publishing, 2007).
34. Fenichel O.Nevrozların Psikoanalitik Teorisi, Çeviren: Tuncer, S. İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, 353-379, 1974).
35. Wright JH, Beck AT. Cognitive therapy of depression: theory and practice. Hosp. Community Psychiatry 1983; 34 (12), 1119-1127.
36. Abramson LY, Seligman ME, Teasdale JD, Learned helplessness in humans: critique and reformulation. J. Abnorm. Psychol 1978;87(1), 49-74.
37. Hebebrand J, Scherag A, Schimmelmann BG, Hinney A. Child and adolescent psychiatric genetics. European Child and Adolescent Psychiatry. 2010;19(3):259-79.
38. Sadock B, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry 11th.ed.2014. p.353-354.
39. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996;29;274(5292):1527-31.
40. Möller HJ, Rujescu D. Pharmacogenetics - genomics and personalized psychiatry. Eur Psychiatry 2010;25(5):291-3.
41. Stephen M. Stahl. Stahl in Temel Psikofarmakolojisi 2015,4.baskı sy:262
42. Vahip S. Hipomani Soru Listesi-32-Yenilenmiş Sürümün Türkçe Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması, Türk Psikiyatri Dergisi 2017;28(2):117-23
43. DeVane CL, Grothe DR, Smith SL. Pharmacology of Antidepressants: Focus on Nefazodone. J Clin Psychiatry. 2002;63 Suppl 1:10-7.
44. Sözeri Varma G. Neuroinflammatory Hypothesis in Major Depressive Disorder. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2014;6(1):1-9.
- (45) Çorumlu EP, Ulupınar E. Prenatal Stress Maruziyetinin Nörobiyolojik Etkileri. Osmangazi Tıp Dergisi, 2016;38 (Özel Sayı 1): 89-98
- (46) Kotan Z, Sarandöl A, Eker SS, Akkaya C. Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2009; 1:22-35.
47. Karamustafaloğlu O, Yumrukçal H. Depresyon ve anksiyete bozuklukları. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2011;45(2):65-74.

48. Yang B, Ren Q, Zhang JC, Chen QX, Hashimoto K. Altered expression of BDNF, BDNF pro-peptide and their precursor proBDNF in brain and liver tissues from psychiatric disorders: Rethinking the brain-liver axis. *Transl Psychiatry*. 2017;16;7(5):e1128.
49. Qiao H, An SC, Xu C, Ma XM. Role of proBDNF and BDNF in dendritic spine plasticity and depressive-like behaviors induced by an animal model of depression. *Brain Res*. 2017;1663:29-37.
50. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: A preliminary study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2005;29(2):261-5.
51. Balciođlu İ. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Depresyon, sy:19-28
52. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses. *European Neuropsychopharmacology*. 2012;22(1):1-16.
53. Saleh A, Potter GG, McQuoid DR, Boyd B, Turner R, MacFall JR. Effects of early life stress on depression, cognitive performance and brain morphology. *Psychol Med*. 2017;47(1):171-181.
54. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;27;95(22):13290-5.
55. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry 2.cilt sy 1061
56. Selek S. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi. 2007;20-51.
57. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 2006;160(1):1-40.
58. Wang JF, Azzam JE, Young LT. Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience*. 2003;116(2):485-9.

59. V, Loeffler JP. Oxidative Stress Induces Neuronal Death by Recruiting a Protease and Phosphatase-gated Mechanism. *J Biol Chem*. 2001.
60. Bal N, Acar ST, Yazici A, Yazici K, Tamer L. Altered levels of malondialdehyde and vitamin e in major depressive disorder and generalized anxiety disorder. *Dusunen Adam* 2012;25(3):206-21
61. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga AM. ROS and brain diseases: The good, the bad, and the ugly. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013;963520.
62. Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. In: *Drug Metabolism Reviews*. 2000;32(3-4):307-26.
63. Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler. *Gazi Tıp Derg*. 1992;243-250
64. Ziesenitz S, Eldridge A, Antoine J, Coxam V, Flynn A, Fox K, Gray J, Macdonald L, Maughan R, Samuels F, Sanders T, Daniel Tomé CLGW. *Healthy Lifestyles Diet, Physical Activity And Health*. Belgium. ILSI Eur CONCISE Monogr Ser. 2012.
65. Ou B, Huang D, Hampsch-Woodill M, Flanagan JA, Deemer EK. Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: A comparative study. *J Agric Food Chem*. 2002;50(11):3122-8.
66. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(3):676-92.
67. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *J Affect Disord*. 2012;143(1-3):34-8.
68. Lee AL, Ogle WO, Sapolsky RM. Stress and depression: Possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disorders*. 2002;4(2):117-28.
69. Patel R, McIntosh L, McLaughlin J, Brooke S, Nimon V, Sapolsky R. Disruptive effects of glucocorticoids on glutathione peroxidase biochemistry in hippocampal cultures. *J Neurochem*. 2002;82, 118–125.

70. Gilgun Sherki Y, Melamed E, Offen D. Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: The need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology* 2001;40(8):959-75.
71. Cadet JL. Free radical mechanisms in the central nervous system: An overview. *Int J Neurosci* 1988;40(1-2):13-8.
72. Maes M, Fišar Z, Medina M, Scapagnini G, Nowak G, Berk M. New drug targets in depression: Inflammatory, cell-mediate immune, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial, antioxidant, and neuroprogressive pathways. and new drug candidates-Nrf2 activators and GSK-3 inhibitors. *Inflammopharmacology* 2012;20(3):127-50.
73. Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R, Dakhale GN, Khanzode SD. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin reuptake inhibitors. *Redox Rep* 2004;8(6):365-70.
74. Gergerlioğlu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2007;31(3):697-702.
75. Kuloğlu M, Atmaca M, Tezcan E, Geçici Ö, Tunçkol H, üstündağ B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 2002;46(1):27-32.
76. Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochemical Research*. 2010;35(9):1295-301.
77. Grabnar I, Vovk T, Kores Plesnicar B, Boskovic M. Oxidative Stress in Schizophrenia. *Curr Neuropharmacol*. 2011;9(2):301-12.
78. Suryawanshi NP, Bhutey AK, Nagdeote AN, Jadhav AA, Manoorkar GS. Study of lipid peroxide and lipid profile in diabetes mellitus. *Indian J Clin Biochem*. 2006; 21(1): 126–130.
79. Camkurt MA, Findıklı E, İzci F, Kurutaş EB, Tuman TC. Evaluation of malondialdehyde, superoxide dismutase and catalase activity and their diagnostic value in drug naïve, first episode, non-smoker major depression patients and healthy controls. *Psychiatry Res* 2016;238:81-85.

80. Ersan S, Bakir S, Erdal Ersan E, Dogan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog NeuroPsychopharmacology Biol Psychiatry* 2006;30(6):1039-1042.
81. Chakraborty S, Singh OP, Dasgupta A, Mandal N, Das HN. Correlation between lipid peroxidation-induced TBARS level and disease severity in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2009;33(2):363-6.
82. Kandemir H, Abuhandan M, Aksoy N, Savik E, Kaya C. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2013;47(11):1831-4.
83. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone S V. Oxidative stress and ADHD: A meta-analysis. *J Atten Disord* 2015;19(11):915-24.
84. Aruoma OI, Halliwell B, Gajewski E, Dizdaroglu M. Damage to the bases in DNA induced by hydrogen peroxide and ferric ion chelates. *J Biol Chem.* 1989;264(34):20509-12.
85. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdiñç S, Vatansever E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: Short-term antidepressant treatment does not alter oxidative - Antioxidative systems. *Hum Psychopharmacol* 2007;22(2):67-73.
86. Bartosz G. Total antioxidant capacity. *Adv Clin Chem.* 2003;37:219-92.
87. Selek S, Dalkılıç A, Kaya MC, Savaş HA, Bez Y, Çelik H. The relationship of oxidative metabolism to treatment response in major depression: A biological basis for treatment duration. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2012;
88. Kotan VO, Sarandol E, Kırhan E, Ozkaya G, Kirli S. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: A 24-week follow-up study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2011;35(5):1284-90.
89. Sofic E, Rustem Begovic A, Kroyer G, Cao G. Serum antioxidant capacity in neurological, psychiatric, renal diseases and cardiomyopathy. *J Neural Transm* 2002;109(5-6):711-9.

90. Talarowska M, Gałecki P, Maes M, Bobińska K, Kowalczyk E. Oxidative stress and cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012.
91. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O’Neil A, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2014;45:46-62.
92. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. In: *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;653S–669S.
93. Curry S, Mandelkow H, Brick P, Franks N. Crystal structure of human serum albumin complexed with fatty acid reveals an asymmetric distribution of binding sites. *Nat Struct Biol.* 1998;5(9):827-35.
94. Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Dalle-Donne I. Cysteinylation and homocysteinylation of plasma protein thiols during ageing of healthy human beings. *J Cell Mol Med.* 2009;13(9b): 3131–3140.
95. Kundi H, Erel Ö, Balun A, Çiçekçiöğlü H, Cetin M, Kiziltunç E, Neşelioğlu S, Topçuoğlu C, Örnek E. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scand Cardiovasc J*, 2015. 49(2): p. 95-100
96. Turkoglu EB. Thiol/Disulfide Homeostasis in Patients with Central Serous Chorioretinopathy. *Curr Eye Res*, 2016: p. 1-3.
97. Gümüşyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer’s disease: Dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr* 2016;28(6):315-320.
98. Ates I, Kaplan M, Yüksel M. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine* 2016;51:47-51
99. Karanam S, Kumar V, Shetty J, Muttigi M, Upadhya S, Dharmavarapu P. Determination of oxidative stress markers and their importance in early diagnosis of uremia-related complications. *Indian J Nephrol.* 2009;19(1): 8–12.
100. Pérez YG, Pérez LCG, Rita de Cássia MN, de Lima DSN, Lima ES. Malondialdehyde and sulfhydryl groups as biomarkers of oxidative stress in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(4):658-60.

101. Chen W, Zhao Y, Seefeldt T, Guan X. Determination of thiols and disulfides via HPLC quantification of 5-thio-2-nitrobenzoic acid. *J Pharm Biomed Anal* 2008;48(5):1375-80.
102. Winther JR, Thorpe C. Quantification of thiols and disulfides. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. 2014.
103. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi*; 1996;4(4):251-259
104. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord*. 2005;88(2):217-33.
105. Altınbaş K, Özerdem A, Prieto ML, Fuentes ME, Yalin N, Ersoy Z. A multinational study to pilot the modified Hypomania Checklist (mHCL) in the assessment of mixed depression. *J Affect Disord* 2014;152-154:478-82.
106. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Revised DHEW publication no. ADM 76–338. Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare. Public Heal Serv. 1976.
107. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38(12):1103-11.
108. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37(4):277-85.
109. Avçll S, Uysal P, Avçll M, Alışık M, Biçer C. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in children with attention deficit hyperactivity disorder and its relation with disease subtypes. *Compr Psychiatry*. 2017;73:53-60.
110. Güney E, Çetin FH, Alışık M, Tunca H, Tas Torun Y, İseri E. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and oxidative stress: A short term follow up study. *Psychiatry Res*. 2015;229(1-2):310-7.
111. Mcintosh E, Gillanders D, Rodgers S. Rumination, goal linking, daily hassles and life events in major depression. *Clin Psychol Psychother* 2010;17(1):33-43.

112. Özkorumak E, Güleç H, Kose S, Borckardt J, Sayar K. Depresyon Hastalarında Tıp Dışı Yardım Arama Davranışı : Aleksitimi Bir Etken Olabilir mi? *Klin Psikiyatr* 2006;9(4): 161-169.
113. Kalkan M, Odacı H. Cinsiyet ve cinsiyet rolünün psikolojik yardım almaya ilişkin tutumlarla ilişkisi. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehb. Merk.* 2003; 3(23):57–64.
114. N.(B. J. Sadock, V. A. Sadock, and P. Ruiz, “Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri,” 11th ed. A. Bozkurt, Ed. Ankara: Wolters Kluver/Lippincott Williams & Wilkins, 2016, pp. 347–387.
115. Zimmerman M. Measures of the DSM–5 mixed-features specifier of major depressive disorder. *CNS Spectr* 2017;22(2):196-202.
116. Şen S, F Taşkın EO, Özmen E, Aydemir Ö, Demet MM. The public attitudes towards depression in a rural area in Turkey. *Anadolu Psikiyatr Derg.* 2003:133–43.
117. Unipolar Depresyon Tanısı Alan Hastalarda Kronotip Özelliklerinin Mizaç Ve Özkıyım İle Olan İlişkisinin değerlendirilmesi: Kesitsel Bir Çalışma. Tıpta Uzmanlık Tezi. Çanakkale On Sekiz Mart Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çanakkale, 2018.
118. Özbaş D, Küçük L, Buzlu S. Ruhsal Bozukluğu Olan Bireye Sahip Ailelerin Hastalığa Karşı Tutumları. *Düşünen Adam* 2008; 21(1-4):14-23.
119. Eroğlu MZ, Annagür BB, İçbay E. The evaluation of generalized anxiety disorder in older adults. *Gaziantep Med J.* 2012;18(3):143–7.
120. Işık E, Işık U, Taner Y. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar; Ziraat Grup Matbaacılık, Ankara 2013.
121. Gültekin BK, Günderci A, Balcı MV, Kökcü F, Gedikbaşı C, Özcan ME Duygudurum Bozukluğu Tanısı ile Yatan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri: Bir Ön Bildirim. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2008; 18(3):153-161.
122. Aslan, Ş. Tek atak ve tekrarlayan depresyon tanılı hastalarda total antioksidan seviyesi, total oksidan seviyesi ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması ile ilaç etkisinin değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Pamukkale Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Denizli 2018.

123. Vázquez GH, Lolich M, Cabrera C, Jokic R, Kolar D, Tondo L, et al. Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. *J Affect Disorder* 2018 Jan;225:756–60.
124. Black DW, Zimmerman M, Coryell WH. Cigarette smoking and psychiatric disorder in a community sample. *Ann. Clin. Psychiatry* 1999;11(3):129-36.
125. Alberg AJ. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology* 2002;180(2):121-37.
126. Fidancı İ, Arslan İ, Yengil Taci D, İşcan G, Kıbrıslı E. Fiziksel Aktivite ve Sigara Kullanımının Duygu Durumu ve Anksiyete ile İlişkisi. *Ankara Med J.* 2016;16 (1), 0-0.
127. Veliöglü U, Sönmez Cl. Sigara Bırakma Polikliniğine Başvuran Hastaların Nikotin Bağımlılığının Sosyo demografik Özellikler ve Depresyon İle İlişkisi. *Dicle Tıp Derg.* 2018; 45 (1) : 35 - 41
128. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction* 2011;106(5):906-14.
129. Saatcioglu O, Yapici A, Cakmak D. Quality of life, depression and anxiety in alcohol dependence. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27(1):83-90.
130. Demirarslan P, Gökalp PG, Ögel K, Babaoğlu AN. Kronik Depresyonda Sosyodemografik ve Klinik Özellikler: iyileşen Majör Depresyon Olguları ile Karşılaştırma. *Düşünen Adam* 1999;12 (1): 4-11.
131. Şirin A, Turan R. Alkol Bağımlılarının Benlik Bilinçleri İle Sosyal Uyum Düzeyleri Arasındaki İlişki *Marmara University Journal of Educational Sciences* 2007;133-154.
132. Keskin G, Babacan Gümüş A. Investigation of depressive symptoms and related variables with depressive symptoms in alcohol and substance abusers. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci* 2017;30:124-135.
133. Pavkovic B, Zaric M, Markovic M, Klacar M, Huljic A, Caricic A. Double screening for dual disorder, alcoholism and depression. *Psychiatry Res.* 2018;270:483-489.
134. Eroğlu MZ, Karakuş G, Tamam L. Bipolar Bozukluk Ve Özkiyım / Bipolar Disorder and Suicide. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci.* 2013;26:139-147.

135. Fariz B. Psikiyatrik Hastalıklar Ve Egzersiz. Spor hekimliği Dergisi 2015;131-138.
136. Krough J, Speyer H, Norgaard HC, Moltke A, Nordentoft M. Can exercise increase fitness and reduce weight in patients with schizophrenia and depression? *Front Psychiatry* 2014;5:89.
137. Rosenbaum S, Tiedemann A, Sherrington C, Curtis J, Ward PB. Physical activity interventions for people with mental illness: a systematic review and metanalysis. *J Clin Psychiatry* 2014;75:964-74.
138. Lok N, Lok S, Canbaz M. The effect of physical activity on depressive symptoms and quality of life among elderly nursing home residents: Randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatri* 2017;70:92-98.
139. Dankel SJ, Loenneke JP, Loprinzi PD. Mild Depressive Symptoms Among Americans in Relation to Physical Activity, Current Overweight/Obesity, and Self-Reported History of Overweight/Obesity. *Int J Behav Med.* 2016;23(5):553-60.
140. Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci.* 2014 Jun 20;8:170.
141. Prieto ML, Youngstrom EA, Ozerdem A, Altinbas K, Quiroz D, Aydemir O, Yalin N, Geske JR, Feeder SE, Angst J, Frye MA. Different patterns of manic/hypomanic symptoms in depression: A pilot modification of the hypomania checklist-32 to assess mixed depression, *Journal of Affective Disorders* 2015;172:355-360.
142. Bertschy G, Gervasoni N, Favre S, Liberek C, Ragama-Pardos E, Aubry JM. Phenomenology of mixed states: A principal component analysis study. *Bipolar Disord.* 2007.pp.907-912.
143. Sani G, Vöhringer PA, Barroilhet SA, Koukopoulos AE, Ghaemi SN. The Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS): An International Mood Network (IMN) validation study of a new mixed mood rating scale. *Journal of Affective Disorders* 2018;232: 9–16.
144. Xin L, Chen L JZ. Risk Factors for Anxiety in Major Depressive Disorder Patients. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2015; 13(3):263-268.

145. Kulaksızoğlu B, Kulaksızoğlu S. Thiol-Disulfide Homeostasis in Patients with Panic Disorder. *Int J Clin Med*. 2017;8:34-41.
146. Bakirhan A, Goka E. Thiol/Disulphide Homeostasis in Men with Heroin Addiction. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2017;30:95-100.
147. Karaaslan Ö, Hacimusalar Y, Ceylan Bal ME. Evaluation of thiol/disulfide homeostasis in patients with a first episode of major depressive disorder. *2019;6(1):1-7*.
148. Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007 Aug;9(5):443-52.
149. Cingi Yirün M, Ünal K, Yirün O, Kiliç OHT, Erel Ö. Thiol/disulphide homeostasis in manic episode and remission phases of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry*. 2018 Nov;72(8):572-577.
150. Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S. A meta-analysis of oxidative stress markers in depression. *PLoS One*. 2015;7;10(10):e0138904.
151. Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H. Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci* 2001;251(2):90-7.
152. Landmann R, Schaub B, Link S, Wacker HR. Unaltered monocyte function in patients with major depression before and after three months of antidepressive therapy. *Biol Psychiatry*. 1997;Mar 15;41(6):675-81.
153. Kokacya MH, Bahceci B, Bahceci I, Dilek AR, Dokuyucu R. Prolidase activity and oxidative stress in patients with major depressive disorder. *Psychiatr Danub*. 2014;Dec;26(4):314-8.
154. Chang CC, TeLee C, HungLan T, ChungJu P, Hsieh YH, JenLai T. Effects of antidepressant treatment on total antioxidant capacity and free radical levels in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research* 2015;Dec 15;230(2):575-80.
155. Erdem M, Akarsu S, Pan E, Kurt YG. İki Uçlu Bozukluk ve Oksidatif Stres. *Journal of Mood Disorders* 2014;4(2):70-9.

156. Raffa M, Barhoumi S, Atig F, Fendri C, Kerkeni A, Mechri A. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39:371-375.
157. Yumru M, Savas H, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009;33:1070-4.
158. Bolu A, Aydemir E, Akarsu S, Zincir SB, Kurt YG, Erdem M, Uzun Ö. The Relationship Between Antioxidant Capacity and Attack Properties in Bipolar Disorder Patients. 5th International Congress on Psychopharmacology Özet Kitabı. Antalya, Ekim 30-Kasım 3 2013.
159. Bulut M, Altındağ A, Deveci Z, Kaya MC, Bülbül F, Taşkın A, Kocamer Ş, Savaş HA. İki uçlu bozukluk hastalarında elektrokonvulzif tedavi ve ilaç tedavileri esnasında oksidatif parametrelerdeki değişiklikler. *Journal of Mood Disorders* 2013;3:93-9.
160. Kalenderoğlu A, Çelik M. Psikotik Özellikli Mani ile Psikotik Özellik Göstermeyen Maninin Oksidatif Stres Açısından Karşılaştırılması. *Journal of Mood Disorders* 2016;6(3):116-23.
161. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:697-702.
162. Cingi Yirün M, Ünal K, Altunsoy N, Yirün O, Aydemir Ç. Evaluation of Oxidative Stress in Bipolar Disorder in terms of Total Oxidant Status, Total Antioxidant Status, and Oxidative Stress Index. *Arch Neuropsychiatry* 2016; 53 194-198.
163. Neto FL, Borges G, Torres-Sanchez S, A. Mico J, Berrocoso E. Neurotrophins Role in Depression Neurobiology: A Review of Basic and Clinical Evidence. *Curr Neuropharmacol* 2011 Dec;9(4):530-52.
164. Yanik M, Vural H, Tuhtun H, Zoroğlu SS, Savaş HA, Herken H. The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2004; 254:43– 47.
165. Prohan M, Amani R, Nematpour S, Jomehzadeh N, Haghighizadeh MH. Total antioxidant capacity of diet and serum, dietary antioxidant vitamins intake,

and serum hs-CRP levels in relation to depression scales in university male students. *Redox Rep.* 2014 May;19(3):133-9.

166. Ryttilä P, Rehn T, Ilumets H, Rouhos A, Sovijärvi A, Myllärniemi M. Increased oxidative stress in asymptomatic current chronic smokers and GOLD stage 0 COPD. *Respir Res.* 2006;Apr 28;7:69.

167. Hiles SA, Baker AL, Malmanche T, Attia J. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: exploring the causes of heterogeneity. *Brain Behav Immun* 2012; 26:1180–1188.

168. Rigobon AV, Kanagasabai T, Taylor VH. Obesity moderates the complex relationships between inflammation, oxidative stress, sleep quality and depressive symptoms. *BMC Obes* 2018;Dec 3;5:32.

169. Kuloğlu M, Üstündağ B, Atmaca M, Canatan H, Ertan Tezcan A, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct.* 2002;20(2):171-5.

170. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Creser Jr V, Vargas RS. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: A possible role for lithium antioxidant effects. *Neuroscience Letters.* 2007;421:33–36.

171. Abdelkrim K, Ali T, Sina K, Kazem B, Mohammed D, Naser E. Gender-specific Association of Oxidative Stress and Inflammation with cardiovascular risk factors in Arab population. *Mediat Inflamm* 2015;2015:11.

172. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2012;Feb;36(2):764-85.

173. Gautam M, Agrawal M, Gautam M, Sharma P, Gautam A, Gautam S. Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian J Psychiatry* 2012 Jul;54(3):244-7.

174. Amr M, El-Mogy A, Shams T, Vieira K, Lakhan SE. Efficacy of vitamin C as an adjunct to fluoxetine therapy in pediatric major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo controlled pilot study. In: *Clinical Nutrition: The Interface Between Metabolism, Diet, and Disease* 2013;Mar 9;12:31.

175. Brody S, Preut R, Schommer K, Schürmeyer TH. A randomized controlled trial of high dose ascorbic acid for reduction of blood pressure, cortisol, and subjective responses to psychological stress. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;Jan;159(3):319-24.
176. Vaváková M, ťuračková Z, Trebatická J. Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015(6):1-12.
177. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity induced oxidant stress in humans. *Int J Obes* 2006;30:400–18.
178. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;Dec;13(10):423-44.
179. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser Jr V, Vargas RS, Kapczinski F, Portela LV, Souza DO, Salvador M, Gentil V. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for. *Neurosci Lett*. 2007;21;421(1):33-6.
180. Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med*. 2006;68, 1–7.
181. Anding K, Fuhrmann I. Practical implementation of a Structured Physical Exercise Program (SPEP) during dialysis treatment. *Nieren und Hochdruckkrankheiten* 2015;44(8):375-383.
182. Gomes EC, Silva AN, Oliveira MR. Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:756132.
183. Rosenström T, Jokela M, Hintsanen M, Josefsson K, Juonala M, Kivimäki M. Body-image dissatisfaction is strongly associated with chronic dysphoria. *J Affect Disord* 2013; Sep 5;150(2):253-60.
184. Fatouros IG, Kambas A, Katrabasas I, Leontsini D, Chatzinikolaou A, Jamurtas AZ, Douroudos I, Aggelousis N, Taxildaris K. Resistance training and detraining effects on flexibility performance in the elderly are intensity-dependent. In: *Journal of strength and conditioning research* 2006;Aug;20(3):634-42.

185. Djordjevic DZ, Cubrilo DG, Barudzic NS, Vuletic MS, Zivkovic VI, Nestic M, Radovanovic D, Djuric DM, Jakovljevic V. Comparison of blood pro/antioxidant levels before and after acute exercise in athletes and non-athletes. *Gen Physiol Biophys*. 2012 Jun;31(2):211-9.
186. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med*. 2009; 8: 1.
187. Metin G, Atukeren P, Alturfan AA, Gulyasar T, Kaya M, Gumustas MK. Lipid peroxidation, erythrocyte superoxide-dismutase activity and trace metals in young male footballers. *Yonsei Med J*. 2003;Dec 30;44(6):979-86.
188. Lucas M, Mekary R, Pan A, Mirzaei F, O'Reilly ÉJ, Willett WC. Relation between clinical depression risk and physical activity and time spent watching television in older women: A 10-year prospective follow-up study. *American Journal of Epidemiology*. 2011; Nov 1;174(9):1017-27.
189. Pasco JA, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Coulson CE, Brennan SL, Leslie E, Nicholson GC, Kotowicz MA, Berk M. Habitual physical activity and the risk for depressive and anxiety disorders among older men and women. *Int Psychogeriatrics* 2011;Mar;23(2):292-8.
190. Mather AS, Rodriguez C, Guthrie MF, McHarg AM, Reid IC, McMurdo ME. Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder: randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry* 2002;411-415.
191. Halis S, Vahdet G, Erhan E. Oksidatif Stres ve Doku Hasarı. *Erzincan Tıp Dergisi* 2018;April 1(1):1-4.
192. Kartalci S, Karabulut AB, Ozcan AC, Porgali E, Unal S. Acute and chronic effects of electroconvulsive treatment on oxidative parameters in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;15;35:1689-94.
193. Das SK, Dhanya L, Varadhan S, Mukherjee S, Vasudevan DM. Effects of chronic ethanol consumption in blood: A time dependent study on rat. *Indian J Clin Biochem*. 2009;Jul;24(3):301-6.
194. Armutçu F. Alkol Alışkanlığı Olanlarda Eritrosit Oksidan ve Antioksidan Parametre Düzeyleri. *Fırat Tıp Derg*. 2004;9(2): 50-53.

195. Obianyo O, Liang Y, Burnham EL, Mehta A, Park Y, Uppal K. Metabolic consequences of chronic alcohol abuse in non-smokers: A pilot study. *PLoS One*. 2015;10(6): e0129570.
196. Yalçın S. Kronik Alkol Kullanımında Protein Karbonil Düzeylerinin Belirlenmesi ve Diğer Biyogöstergelerle Birlikte Değerlendirilmesi Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2006.
197. Erçim RE, Baydaş B. Genç Yetişkinlerde Pasif Sigara Maruziyetinin Diyet Kalitesine, Oksidatif Stres İndeksine ve Beslenme Durumuna Etkisi. *FÜ Sağlık Bilimleri Tıp Derg.* 2017; 31 01 - 10.
198. Thome GR, Spanevello RM, Mazzanti A, Fiorenza AM, Duarte MM, da Luz SC, Pereira ME, Morsch VM, Schetinger MR, Mazzanti CM. Vitamin E decreased the activity of acetylcholinesterase and level of lipid peroxidation in brain of rats exposed to aged and diluted sidestream smoke. *Nicotine Tob Res.* 2011 Dec;13(12):1210-9.
199. Hirose A, Terauchi T, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Kubota T. Depressive symptoms are associated with oxidative stress in middle-aged women: A cross-sectional study," *Biopsychosoc. Med.* 2016;Apr 26;10:12.
200. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int. Rev. Psychiatry* 2010;22(5):429-36.
201. Ryan J, Burger HG, Szoek C, Lehert P, Ancelin ML, Henderson VW. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause.* 2009;May-Jun;16(3):509-17.
202. Phillips AC, Robertson T, Carroll D, Der G, Shiels PG, McGlynn L. Do symptoms of depression predict telomere length? evidence from the west of scotland twenty-07 study. *Psychosom Med* 2013;Apr;75(3):288-96.
203. Cesur G, Atay E, Ogut S, Polat M, Ongel K. Effect of indoor climbing exercise on plasma oxidative stress, hematologic parameters and heart rate responses in sedentary individuals. *Biomed Res.* 2012;23 (4): 566-570.
204. Sowa-Kućma M, Styczeń K, Siwek M, Misztak P, Nowak RJ, Dudek D. Lipid Peroxidation and Immune Biomarkers Are Associated with Major Depression and

Its Phenotypes, Including Treatment-Resistant Depression and Melancholia. Neurotox Res 2018;Feb;33(2):448-460.

205. Steenkamp LR, Hough CM, Reus VI, Jain FA, James SJ, Morford AE, Mellon SH, Wolkowitz OM, Lindqvist D. Severity of Anxiety– but not Depression– is Associated with Oxidative Stress in Major Depressive Disorder. J Affect Disord.2017 Sep;219:193-200.

206. Vahip S,Hipomani Soru Listesi-32-Yenilenmiş Sürümün Türkçe Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 2017;28(2):117-23.



8 EKLER

Ek 1

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU					
Doküman:	Form- 11	Revizyon No:	02	Revizyon Tarihi:	15.04.2018

1. Çalışmanın adı

Karma belirtili olan ve olmayan unipolardepresyon hastalarında oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları

-Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim TAŞ Ç.O.M.Ü. Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD: 0286 262 01 03 dahili : 2226

- Dr. Öğr. Üyesi Hakan TURKON Ç.O.M.Ü. Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya ABD: 0286 262 01 03

-Arş. Gör. Dr. Çiler AÇAR YILDIZOĞLU Ç.O.M.Ü. Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD: 0286 262 01 03 dahili: 2113

Araştırmanın amacı ve kısa özeti

Depresyon tanısı alan hastalarda, hastalığın kendisine bağlı olarak hücrelerde zararlı bir takım maddelerin birikmesi ve hücrelere zarar vermesi sonucu kanda artan, azalan ya da dengesi değişen birtakım değerler vardır. Bizim çalışmamızda amacımız; depresyon hastaları ve depresyon hastalarının bir alt grubu olan ve daha şiddetli seyreden bir grubu olan karma belirtili dediğimiz grupta bu değerleri saptamak ve hastalığı olmayan kişilerle bu değerleri karşılaştırmaktır.

3. Bu araştırma için neden siz seçildiniz?

a)Vaka grubu için: depresyon tanınız olduğu için

b)Sağlıklı kontrol grubu için: şu anda herhangi bir aktif psikiyatrik hastalığınız olmadığı için sizinle görüşmek istedik

4. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Araştırmaya katılmak ya da bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda değilsiniz. Araştırmadan ayrılmak için Arş. Gör. Dr. Çiler AÇAR YILDIZOĞLU'nu sözel olarak bilgilendirmeniz yeterlidir.

5. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?

Katılmayı kabul ettiğinizde sizinle yaklaşık 30 dakika süren bir görüşme yapılacaktır. Daha sonra doldurmanız için sorulardan oluşan formlar verilecektir, bu formların doldurulması yaklaşık olarak 30-40 dakika sürmektedir. Formlar doldurulduktan sonra isteğiniz dâhilinde aynı gün veya başka bir gün araştırmacılar tarafından Biyokimya Anabilim Dalına ait kan alma birimine yönlendirileceksiniz. Burada açlık kan tetkikleriniz için 10 ml kanınız kan alma hemşiresi tarafından alınıp Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarına Yrd. Doç.Dr. Hakan TÜRKON'a bu değerlerin çalışılması için yönlendirilecektir.

6. Araştırmaya katılmak size bir zarar verecek mi? Sizin için olumsuz yönleri/riskleri olacak mı?

Bu çalışmaya katılarak bireysel veya toplumsal olarak hiçbir zarar görmeyeceksiniz. Sizden hiçbir maddi talepte bulunulmayacaktır.

7. Araştırmaya katılmanın size olası yararları nelerdir? Araştırmaya katılmak size bir fayda/üstünlük sağlayacak mı? Araştırma için masrafım olacak mı? Araştırmanın benim için maddi bedeli var mı?

Unipolar depresyon hastalığınızla ilişkili olabilecek etkenler ve nasıl ilerleyebileceği hakkında bilgi sahibi olabileceksiniz. Araştırmaya katılmanız durumunda herhangi bir masrafınız olmayacak, maddi bir bedel ödemeyeceksiniz.

8. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Kimlik bilgileriniz ve araştırma sonuçlarınız Arş. Gör. Dr. Çiler AÇAR YILDIZOĞLU tarafından kayıt altına alınacak ve gizli tutulacaktır.

9. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

İsteğiniz doğrultusunda Arş. Gör. Dr. Çiler AÇAR YILDIZOĞLU tarafından gerekli bilgiler verilecektir.

10. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Araştırma sonuçlarınız kayıt altına alınacak, bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden bilimsel nitelikte yayınlarda, uzmanlık tezinde ve kongre bildirilerinde kullanılacaktır. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

11. Daha ayrıntılı bilgi için;

Arş. Gör. Dr.Çiler AÇAR YILDIZOĞLU'dan bilgi alabilirsiniz.

Telefon: 0286 220 02 02 - 2125

E-mail: cacar@comu.edu.tr

12. Teşekkür:

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz. Bu bilgilendirme formu sizde kalacaktır. Araştırmaya katılmak isterseniz aşağıda yer alan onam formunu imzalamanız gerekmektedir.

Ek 2

Sosyodemografik veri formu

1.Ad ve Soyadı;

2.Yaşı?

3.Cinsiyet

a)erkek b)kadın

Kadın ise:

a)premenapoz

b)postmenapoz

4.Medeni Durumu

a) evli

b) bekâr

c) boşanmış

d) eşinden ayrı yaşıyor

e) dul

5.Evinizde kimlerle yaşamaktasınız?

a) yalnız

b) sadece eşinizle

c) eş ve çocuklar

d) anne ve baba

e)diğer

6. Sahip olduğunuz çocuk sayısı

7.Eğitim düzeyiniz?

a)İlköğretim

b)Lise

c) yüksekokul veya üniversite

d) diğer

8.Gelir düzeyiniz?

a)500 tl altında

b)500-1000 tl arası

c)1000-1500 tl arası

d)2000 tl ve üzeri

9.Yapmakta olduğunuz bir işiniz var mı?

a)evet

b)hayır

c)ev hanımı

d)diğer

10.şu an yaşadığınız yer?

- a)köy
- b)kasaba
- c)şehir
- d)diğer.....belirtiniz

11.Psikiyatrik hastalık adı?

12.Daha önce geçirilmiş toplam depresyon epizod sayısı?

13.İlk depresyon epizodu başlangıç yaşı?

14.Daha önce kullandığı psikiyatrik ilaçlar?

15.Son remisyon süresi?

16.Toplam hastanede yatış sayısı ve süresi(gün)?

17.Ek psikiyatrik hastalık öyküsü?

18)Ek psikiyatri dışı hastalık öyküsü?

19. Alkol madde kullanım öyküsü?

- a)sigara:paket/yıl
- b)alkol:miktar(standart içki sayısı/süre(yıl)
- c)madde(yıl)

21)Egzersiz yapıyor musunuz?

- a)hayır
- b)haftada 1-2 gün
- c)haftada 3-4 gün
- d)haftada 5-7 gün

20. Ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü?

- a)var b)yok

20. sorunun cevabı evet ise kimler ve yakınlık dereceniniz?

Lütfen belirtiniz.....

Ek 3

ONAM FORMU

Araştırmanın Adı:**Karma belirtili olan ve olmayan unipolar depresyon hastalarında oksidatif stress parametrelerinin karşılaştırılması**

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?		
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?		
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?		
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?		
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?		
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?		
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?		
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız.</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

Ek 4

Değiştirilmiş Hipomani Soru Listesi-32

Yenilenmiş 1. sürüm - Türkçe

(HSL-32-R1 Soru Listesi-Türkçe)

Kişisel ayrıntılar:

Yaş

Merkez

Erkek Bayan

Numara

Enerji, aktivite ve duygudurum

Herkes, yaşamlarının farklı zamanlarında **enerji, aktivite ve duygudurumunda** değişiklikler veya dalgalanmalar yaşar (“canlı / yüksek dönemler ve çökkün dönemler” veya “inişler ve çıkışlar”). Bu anketin amacı “canlı / yüksek” dönemlerin özelliklerini değerlendirmektir.

1) Her şeyden önce, her zamanki durumunuza göre bugün kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

(Lütfen aşağıdakilerden yalnızca BİRİNİ işaretleyin)

Her zamankinden çok daha kötü Her zamankinden daha kötü Her zamankinden birazcık daha kötü Her zamankinden ne daha iyi ne daha kötü Her zamankinden birazcık daha iyi Her zamankinden daha iyi Her zamankinden çok daha iyi

2) Başka insanlarla karşılaştırıldığında genellikle nasılsınız?

Bugün nasıl hissettiğinizden bağımsız olarak lütfen bize başka insanlarla karşılaştırdığınızda normal olarak nasıl olduğunuzu, aşağıdaki ifadelerden hangisinin sizi en iyi tanımladığını işaretleyerek söyleyiniz.

Başka insanlara kıyasla benim aktivite, enerji ve duygudurum düzeyim...

(Lütfen aşağıdakilerden yalnızca BİRİNİ işaretleyiniz)

... daima oldukça dengeli ve düzdür

... genellikle yüksektir

... genellikle düşüktür

...tekrarlayıcı olarak yükseklik ve düşüklük dönemleri gösterir

Son 2 haftada kendinizi nasıl hissediyorsunuz ?

Böyle bir durumda:

		Evet	Hayır
1.	Daha az uykuya ihtiyacım olur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Daha enerjik ve daha aktif hissederim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Daha fazla kendime güvenliyim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	İşimden daha fazla hoşlanırım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Daha sosyalim (daha fazla telefon konuşmaları yapar, daha fazla dışarı çıkarım)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Daha çok gezmek isterim ve gezerim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Daha hızlı araba sürme eğilimim olur veya sürerken daha fazla risk alırım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Daha fazla/çok fazla para harcarım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Günlük hayatımda daha fazla risk alırım (işimde ve/veya diğer aktivitelerimde)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Fiziksel olarak daha aktifim (spor vs.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Daha fazla aktiviteler veya projeler planlarım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Daha fazla fikirlerim olur, daha yaratıcıyım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Daha az utangaç veya tutuk olurum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	Daha renkli ve gösterişli elbiseler giyer/makyaj yaparım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	Daha fazla insanla buluşmayı isterim veya gerçekten buluşurum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	Daha fazla seksle ilgilenirim ve/veya artmış cinsel arzularım vardır	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.	Daha fazla işveli ve/veya cinsel yönden daha aktifim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.	Daha fazla konuşurum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.	Daha hızlı düşünürüm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.	Konuşurken daha fazla şakalar ya da kelime oyunları yaparım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.	Dikkatim daha kolay dağılır	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.	Pek çok yeni şeyle ilgilenirim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23.	Düşüncelerim konudan konuya sıçrar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24.	Herşeyi daha hızlı ve/veya daha kolay yaparım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25.	Daha fazla sabırsızım ve/veya daha kolay sinirlenirim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26.	Başkaları için tüketici veya sınırlendirici olabilirim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27.	Daha fazla ağız kavgasına/tartışmaya girerim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28.	Duygudurumum daha yüksek, daha iyimserdir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29.	Daha fazla...		
	i. çay içerim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ii. kahve içerim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30.	Daha fazla sigara içerim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31.	Daha fazla alkollü içki içerim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32.	Daha fazla hap alırım (uyku verici, yatıştırıcı, uyarıcı...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ek 5

HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

İsim:

Tarih:

1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

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

2) Suçluluk duyguları

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

3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da

başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)

- 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
- 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

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

9) Ajitasyon

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

10) Psişik anksiyete

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

11) Somatik anksiyete

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

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

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

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

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

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

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

13) Somatik semptomlar- Genel

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

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

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

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

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

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

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

B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

- 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
- 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

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

Toplam HAM-D skoru:

Ek 6

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI) HASTALIK ŞİDDETİ

Hastanın Adı, Soyadı:

Tarih:

Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:

Değerlendirici:

Klinik Global İzlenim Ölçeği

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

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

