



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TEK UÇLU DEPRESYON TANISIYLA ELEKTRO
KONVULZİF TEDAVİ ALMIŞ HASTALARDA
OKSİDATİF METABOLİZMA**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Özlem AYBASTI
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ**

AĞUSTOS-2009

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TEK UÇLU DEPRESYON TANISIYLA ELEKTRO
KONVULZİF TEDAVİ ALMIŞ HASTALARDA
OKSİDATİF METABOLİZMA**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Özlem AYBASTI
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ**

AĞUSTOS-2009

ÖNSÖZ

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinin aktarımını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Haluk A. Savaş ve tez danışmanım Doç. Dr. Abdurrahman Altındağ, Prof. Dr. Hamdi TUTKUN, Prof.Dr. Hasan HERKEN, Yard. Doç. Dr. Osman VIRIT, Doç. Dr. S. Salih ZOROĞLU ve rotasyonum boyunca engin bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarıma, Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım Psikiyatri, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı, Nöroloji ve İç Hastalıkları kliniklerindeki asistan arkadaşlarıma, psikolog, hemşire arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personellerimize teşekkür ederim.

Psikiyatri'yi tercih etmemi sağlayan ve eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen eşim Prof. Dr. M. Necdet Aybastı'ya teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Özlem AYBASTI

Gaziantep, 2009

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	6
2.3. Tanı	7
2.3.1. Tanı ölçütleri	7
2.3.2. DSM – IV-TR için belirleyiciler	8
2.3.3. Tanıya yönelik testler ve ölçekler	9
2.3.4. Ayırıcı tanı	11
2.3.5. Eştanı	12
2.4. Biyolojik temeller	12
2.4.1. Biyojenik amin hipotezi	12
2.4.2. Nöroendokrin bağlantılar	15
2.4.3. Stres ve depresyon	16
2.4.4. Nörofizyolojik yaklaşımlar	16
2.4.5. Nöroplastisite varsayımı ve depresyonda kapsanan Devreler	17
2.5. Genetik	18
2.6. Psikososyal nedenler	19

2.7. EKT	20
2.8. Oksidatif metabolizma	23
2.8.1. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Çalışmanın Tipi	30
3.2. Çalışmanın Evreni	30
3.3. Çalışmanın Dahil Etme ve Dışlama Ölçütleri	30
3.4. Çalışmanın Yürütülmesi	31
3.5. Veri Toplama Araçları	
3.5.1. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Klinik Anamnez Formu	31
3.5.2. Klinik Global İzlenim	23
3.5.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	32
3.6. Değişkenleri ölçümü ve hesaplanması	32
3.6.1 Total antioksidan seviyesi (TAS) ın ölçümü	32
3.6.2 Total oksidan seviyesi (TOS) ın ölçümü	33
3.6.3 Oksidatif stres indeksinin (OSİ) nin hesaplanması	33
3.7. İstatistiksel değerlendirme	34
4. BULGULAR	35
4.1. Yaş ve cinsiyet dağılımı ile sigara içme durumu	35
4.2. Oksidatif Ölçüm Değerleri	36
5. TARTIŞMA	40
5.1. Klinik Özellikler	40
5.2. Oksidatif veriler	40
6. SONUÇ	43
7. KAYNAKLAR	44

IV. ÖZET

TEK UÇLU DEPRESYON TANISIYLA ELEKTRO KONVULZİF TEDAVİ ALMIŞ HASTALARDA OKSİDATİF METABOLİZMA

Dr. Özlem AYBASTI

Uzmanlık tezi, Psikiyatri Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Doç. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ

Ağustos 2009, 53 Sayfa

Biz bu çalışmada Unipolar Depresyon(UD)' da EKT uygulamasının oksidatif metabolizmaya olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya dâhil edilen olgulardan ve sağlıklı kontrollerden usulüne uygun olarak alınan serum örneklerinde toplam antioksidan seviyesi (TAS), toplam oksidan seviyesi (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ), Mega Tıp Laboratuvarı'nda çalışıldı.

EKT uygulaması öncesi hasta grubunda antioksidan seviye kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Hasta grubunda EKT uygulaması sonrası antioksidan seviye EKT öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştır. EKT uygulaması sonrası antioksidan seviye kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı farklılık kalmamıştır. Bu bulgular EKT'nin UD hastalarında antioksidan seviye artışına neden olduğunu düşündürmektedir. Oksidan seviye ve OSİ açısından hasta (EKT öncesi ve sonrası) ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Unipolar Depresyon, Elektro Konvülzif Terapi, Oksidatif Stres, Toplam Antioksidan Seviye, Toplam Oksidan Seviye

V. ABSTRACT

OXIDATIVE METABOLISM IN UNIPOLAR DEPRESSIVE PATIENTS TREATED WITH ELECTROCONVULSIVE THERAPY

Dr. Özlem AYBASTI

Dissertation thesis, Department of Psychiatry

Supervisor: Assoc. Prof. Abdurrahman ALTINDAĞ

August 2009, 53 pages

We aimed to study the effect of ECT on oxidative metabolism in patients with Unipolar depression (UD).

Blood is taken from UD patients and control individuals. Serum samples were collected with proper technique. In these samples Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS) scores were measured in Mega Medical Laboratory. Oxidative Stress Index (OSI) were calculated.

In patient group TAS levels were lower than control group before ECT. In patient group TAS levels were significantly higher as compared before and after ECT. As compared TAS in patients after ECT and in control individuals no significant difference were found. These findings show that ECT may increase TAS levels in UD patients. No significant differences were found in TOS levels and OSI between patient and control groups before and after ECT.

Keywords: Unipolar Depression, Electroconvulsive Therapy Oxidative Stress, Total Antioxidant Status, Total Oxidant Status

VI. KISALTMALAR

UD	: Unipolar Depresyon
MD	: Major Depresyon
MDB	: Major Depresif Bozukluk
EKT	: Elektro Konvulzif Tedavi
ICD	: International Classification of Diseases
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
TAS	: Toplam Antioksidan Seviye
TOS	: Toplam Oksidan Seviye
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
LSD	: Liserjik Asit Dietilamid
HPA	: Hipotalamo – Hipofizer – Adrenal
MAOI	: Mono Amino Oksidaz İnhibitörü
TSA	: Trisiklik Antidepresan
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
REM	: Rapidly Eye Movement
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
SOD	: Süperoksit Dizmutaz
MDA	: Malondialdehid
NO	: Nitrik Oksit
O ₃	: Ozon
O ₂	: Singlet Oksijen
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HOC ₁	: Hipoklorid
LOOH	: Lipid hidroperoksit
RO	: Alkoksil
ROO	: Peroksil
NO ₂	: Nitrojen dioksit

R-SH	: Tiyol Bileşikleri
CCI4	: Karbon Merkezli Radikaller
CRH	: Corticotropin Releasing Hormon
RNA	: Ribonükleik Asit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
MADRS	: Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği
IDS-C	: Depresif Semptomatoloji Envanteri- Klinisyenin Uyguladığı
GMSE	: Geriatric Mental State Examination
PRİME-MD	: Primary Care Evaluation of Mental Disorder
SDDS-PC	: Symptom- Driven Diagnostic System for Primary Care
MINI	: Mini International Neuropsychiatric Interview
ESEMED	: The European Study in the Epidemiology of Mental Disorder
KGİ	: Klinik Global İzlenim
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences

VIII. TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Önemli psikolojik depresyon modelleri
- Tablo 2.** Unipolar depresyon ile ilgili tanı çizelgeleri
- Tablo 3.** Unipolar depresyon ile ilgili boyutsal derecelendirme ölçekleri
- Tablo 4.** Serbest oksijen radikallerini oluşturan çeşitli endojen ve eksojen faktörler
- Tablo 5.** Oksijen türevi Bileşikler
- Tablo 6.** Oksijen türevi Olmayan Bileşikler
- Tablo 7.** Oksidatif Stresin Yol Açtığı Hasarlar
- Tablo 8.** Reaktif oksijen türevleriyle ilişkili hastalıklar
- Tablo 9.** Sosyodemografik Veriler
- Tablo 10.** EKT Öncesi Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Oksidatif Verilerinin Kıyaslanması
- Tablo 11.** EKT Sonrası Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Oksidatif Verilerinin Kıyaslanması
- Tablo 12.** Hasta Grubunda EKT öncesi ve Sonrası Oksidatif Verilerin Kıyaslanması

IX. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Unipolar depresyonun karışabileceği tıbbi hastalıklar

Şekil 2. Unipolar depresyonun karışabileceği psikiyatrik hastalıklar

Şekil 3. Hasta grubu total antioksidan seviyeleri

Şekil 4. Hasta grubu total oksidan seviyeleri

Şekil 5. Hasta grubunda OSİ değerleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Duygulanım alanında çökkünlük, ilgisizlik, isteksizlik, zevk alamama, davranışlarda yavaşlama, karamsarlık, değersizlik, suçluluk, pişmanlık düşünceleri, uyku, iştah gibi psikofizyolojik işlevlerde bozulma, intihar düşünceleri ve cinsel isteksizlik ile kendini gösteren Unipolar Depresyon (UD) hem ülkemizde, hem de dünyada önemli bir toplum sağlığı sorunudur (1).

Önemli işlevsellik kaybı ve yüksek tedavi maliyeti gerektiğinden hastalığın etiyolojisinin araştırılması hususu son zamanlarda hız kazanmış ve pek çok araştırma yapılmıştır. UD'un anlaşılmasında genetik etkenler, nörotransmitterler arasındaki düzensizlikler, psikososyal etkenler, genetik nedenler ve merkezi sinir sistemindeki yapısal değişiklikler gibi ana başlıklar üzerinde durulmuş ve bu etiyolojik etmenlerin hastalık oluşumu üzerindeki etkilerini destekleyen birçok kanıt elde edilmiştir (2).

Oksijen, çok hücreli canlıların çoğu tarafından yaşamak için kullanılır. Bazı durumlarda oksijen canlılar için bir zehir olabilmektedir. Bu "oksijen paradoksu" olarak adlandırılır (3). Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren atom veya moleküller ortaya çıkar. Oksidanlar hücre yapısını, hücre dışı matriksin yapısında, silia fonksiyonunda ve DNA hasarı yaparak genetik yapıda hasar meydana getirirler. Oksidanların yol açtığı zararlar, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir. Ortaya çıkan yıkım ürünlerinin (oksidanlar) yararlı işlevleri bulunsa bile genel olarak yıkım ürünlerinin yol açtıkları biyolojik hasarlar için "oksidatif stres" tanımı kullanılmaktadır (4). Bugüne kadar ateroskleroz, kanser, alerji, diyabet gibi değişik tıbbi hastalıklarda oksidatif metabolizmanın bozulduğu bilinmekteydi. Şizofreni ikuçlu bozukluk ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklardaki oksidatif metabolizma dengesizliklerine dair bilimsel kanıtlar birikmektedir (5-7).

Bu dengesizlik, bozuklukların oluşmaları, seyirleri, tedavi yanıtı ve diğer hastalıklara yatkınlık gibi pek çok konuda oksidatif metabolizmayla etkileşimlerini kapsamaktadır. UD'da oksidatif metabolizmanın bozulduğuna dair birçok çalışma bulunmaktadır (8-10).

UD'nun tedavisinde çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmakla birlikte özellikle farmakoterapiye dirençli olgularda Elektro Konvulzif Terapi (EKT) etkin bir tedavi aracıdır (11). Ayrıca yaşlı UD olan hastalarda ve özkıyım düşüncesi olan olgularda EKT hızlı ve etkindir. EKT 1930'dan beri çeşitli psikiyatrik hastalıklarda kullanılan, beyne kısa süreli elektrik akımı verilerek kontrol altında epileptik nöbet oluşturulan etkili bir tedavi yöntemidir. Özellikle tedaviye dirençli depresyonda en etkili tedavilerden birisidir. Psikiyatride bu kadar uzun süredir kullanılmasına rağmen etki mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Hayvanlarda yapılan deneylerde EKT'nin oksidatif metabolizma üzerine olan etkilerine bakılmışsa da insanlarda bu konuda herhangi bir bilgi bulunmamaktadır (12-15).

Bu kesitsel çalışmada EKT tedavisi alan UD hastalarında EKT'nin serum total antioksidan düzeyi (TAS), total oksidan düzeyi(TOS), oksidatif stres indeksi(OSI) üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Depresyon antik çağlardan beri bilinmektedir. Manisa'nın Sipil dağında yer alan Niobe'nin taş yüzü belki de ilk bildirilen stuporlu depresyon olgusudur (16,17). İncil'in Samuel bölümünde Kral Saul'un öyküsünde depresif bir sendrom tanımlanmıştır (16,18). Hipokrat (MÖ 460-357) ile depresyona yaklaşım sistemli fizyolojik mekanizmalar üzerinden olmuştur. Hipokrat depresyon gibi ruhsal fenomenlerin beyinden kaynaklandığını söylemiştir. Beynin balgam ve safradan etkilendiğini, balgamın etkilediği kişilerin sakin kişiler olmasına rağmen safranın etkilediği kişilerin sakin durmadıklarını, daima şaka yaptıklarını tanımlamıştır. Depresyon için melankoli (melan: siyah, chole: safra) kelimesini kullanmıştır. Melankolinin aşırı miktarda barsak ve dalakta biriken safra ile oluştuğu, toksik olan bu maddenin beyni etkilediğinden bahsetmiştir (16,19). MS 150'lerde Aretaeus, "Kronik Hastalıkların Nedenleri ve Semptomları Üzerine" adlı kitabında melankolinin belirtilerine değinmiştir (16,18). Galen (MS 131-201) melankoliyi korku ve depresyon, hayattan memnun olmama, insanlardan nefret olarak tanımlamış, genetik ve çevresel faktörlerin rolü üzerinde de durmuştur (18).

İbni Sina (MS 980-1037) ruhu beynin bir işlevi olarak görmüş, burada oluşan bir bozukluğun hastalığı ortaya çıkardığını söylemiştir. İshak İbni İbrahim ise melankolinin babanın zarar görmüş sperminin neden olduğu doğum öncesi genetik faktörlerle, özel mizaç türlerinde oluşan aşırı zihinsel yorgunluğun uyku-uyanıklık döngüsünü bozması ile ilişkilendirmiş (20).

Orta çağ ile Avrupa'da teolojik inanışlar hastalıklarda hakimiyet kazanmış, hastalıkların "likantrofi" adı verilen şeytani güçlerin egemeliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür (16).

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

Thomas Willis (1621-1675), depresyonun vücut sıvılarının aşırı tuzlanmasına bağlı olduğunu ileri sürerek iatroşimik modeli ileri sürmüştür.

18. yüzyılda Cullen ve Hoffmann depresyonu hidrodinamik, mikropartiküler ilkeleri ile vücut sıvılarındaki akımın bozulması ile açıklamışlardır. Depresyonda santral sinir sisteminin (SSS) önemli rolü olduğunu ve sinir sıvılarında etkileşimin büyük olasılıkla elektriksel olduğunu ileri sürmüşlerdir (16,18). 18. Yüzyılın sonlarında Kant, Reid ve Sreward'ın öncülük ettiği fakülte psikolojisi ile zihinsel işlevler entelektüel, emosyonel ve volüsyonel olarak hastalanabileceği görüşünü ileri sürmüştür (16). Henry Maudsley (1745-1813) ilk kez duygulanım bozukluğu terimini kullanmıştır (16,20).

20. Yüzyılın başlarında depreyon bir terim olarak bazen melankoli ile eş anlamlı, bazen de onun bir semptomu olarak kullanılmıştır. Emil Kraepelin (1856-1926) depresyonu bir belirti olarak değil depresif durumlar başlığı içinde bir kategori olarak kullanmıştır. Kreapelin klinik depresyonda ana patolojinin duygudurumda çökkünlük ve fiziksel, zihinsel süreçlerde yavaşlama olduğunu belirtmiştir. Adolf Mayer (1866-1950) psikobiyoloji kavramını oluşturarak, gerek depresyonun gerekse diğer ruhsal bozuklukların gelişiminde hem psikolojik hem de biyolojik faktörlerin katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür (20).

20. yüzyılda psikanalitik, davranışçı ve bilişsel yaklaşımlar gibi kuramsal bakış açılarının getirdikleri ile depresyon hakkındaki bilgilerimiz zenginlik kazanmıştır (Tablo 1). 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra gelişen teknolojinin katkısıyla genetik, beyin biyokimyası, elektro fizyolojik çalışmalarla psikiyatrik bozukluklar yepyeni bir boyut kazanmıştır (21). 1955 yılında Brodie ve Shor'un serotonin ve liserjik asit dietilamid (LSD) arasındaki ilişkiyi göstermeleri, 1963 yılında McLennan'ın asetilkolin sinapslarını tanımlanması, 1938'de dopa dekarboksilazın bulunmasıyla monoaminler hakkında genel bilgiler giderek artmıştır. 1981 yılında Bernard Carroll ve ark. depresyonda psikonöroendokrin ilişki üzerinde durmuş; hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksen disinhibisyonunu bildirmişlerdir (20). Modern anlayış psikolojik ve biyolojik modeller arasında bağlantı kurmaya çalışmaktadır.

Bu anlayışla Hagop Akiskal ve William McKinney (1973) duygulanım bozukluklarını çok farklı psikolojik ve biyolojik süreçlerin en son ortak yolağı olarak kabul edilen kavramsal bir çerçeve geliştirmeye çalışırlar. Bu en son ortak yolak varsayımına göre etiyojiden sorumlu olan psikolojik ve biyolojik faktörlerin ortak noktası olan diensefalik yapıların rolü üzerinde durulur (20).

Tablo 1. Önemli psikolojik depresyon modelleri (21).

Agresyonun içe yönelmesi (Karl Abraham, 1911)	Depresyonun içe alınmış sevgi nesnesine karşı yönelen saldırgan dürtülerden ötürü olduğunu kabul eder.
Nesne kaybı teorisi (John Bowlby, 1960)	Depresyona bağlanılmış önemli nesnelere yaşanan örseleyici ayrılıkların neden olduğu. Erken gelişim dönemlerindeki bu bağlanma ilişkilerinin kopmasının ileri yaşlardaki psikopatolojiler için yatkınlık oluşturduğu ileri sürülür
Kendilik değerinin kaybı (Edward Bibring, 1953)	Depresyonun nedeninin egonun ulaşılmaz amaç ve ideallerden vazgeçmemesi olduğunu kabul eder.
Bilişsel model (Aaron Beck, 1967)	Olumsuz bilişsel şemaların klinik depresyonun belirleyicisi olduğunu iddia eder.
Öğrenilmiş çaresizlik (Martin Seligman, 1975)	Bilişsel modelin deneysel bir şeklidir. Depresyonu kişi istemediği bir takım olayları sonlandırmayı başaramadığı geçmiş yaşantılardan öğrenmiştir.

1952'de Amerika Birleşik Devletinde kullanıma giren Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistik El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM) DSM-I sınıflandırma sistemi o dönemde Adolf Meyer'in etkisinde kalarak Amerikan psikiyatrisi bozuklukları reaksiyonel olarak kabul etme eğiliminde olduğundan, depresyonu da; involüsyonel psikotik reaksiyon, affektif reaksiyon tanımları altında ele almıştır.

1968'de DSM-II' de reaksiyon tanımı kaldırılarak majör affektif bozukluklar başlığı altında depresif nevroz adını kullanarak depresif bozukluğun diğer türlerini almıştır. 1980'de DSM-III'de affektif bozukluklar bipolar bozukluk ve major depresif bozukluk olarak ikiye ayrılmıştır. 1987'de DSM-III-R' de ise duygudurum bozuklukları başlığında major depresyon şeklinde tanı sınıflamasına girmiştir.

1994 DSM-IV'de major depresif bozukluk adı yeniden kullanıma girmiştir. Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması (International Classification of Diseases, ICD) ise hastalığın etyolojik tanımı bir yana bırakılarak daha çok belirtiler ve hastalığın seyri üzerine vurgu yaparak depresif epizod isimlerini kullanmıştır (22).

2.2. Epidemiyoloji

Avrupa ülkelerinde yaşayan 21425 kişi üzerinde yapılmış ESEMED (The European Study on the Epidemiology of Mental Disorders) adlı araştırmada yaşam boyu herhangi bir duygudurum bozukluğunun yaygınlığı %14 bulunmuştur. En sık görülen ruhsal bozukluk major depresyondur. Bu çalışmada depresyonun yaygınlığı %3.6-8.5 arasında değişmektedir. Kadınlarda erkeklerden iki kat fazla olduğu belirtilmiştir (23). Doğan ve ark. (1995) tarafından Sivas il Merkezinde 900 kişi üzerinde yapılan, Tanı Koydurucu Görüşme Ölçeği'nin kullanıldığı araştırmada depresyonun bir aylık yaygınlığı %18,8 bulunmuştur. İkincil depresyonun yaygınlığı %8,9'dur. Kadınlarda, eğitim düzeyi düşük olanlarda, düşük gelirlielerde, dul ve boşanmışlarda daha yüksek bulunmuştur. Kadınlarda ve 55-65 yaş grubunda depresyon yaygınlığının yüksek olduğu bildirilirken, erkeklerde 18-24 yaş grubunda yüksektir. Bu oranların olguların büyük çoğunluğunun kadınlardan oluşması dışında, kadının sosyal konumu ve var olan sosyo-ekonomik sorunlarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (24).

Türkiye'de depresyonun yaygınlığı ile ilgili önemli veriler sağlayan bir diğer araştırma Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan, 7479 kişiyi kapsayan, Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi'nin kullanıldığı "Türkiye Ruh Sağlığı Profili" araştırmasıdır. Bu araştırmada depresif nöbet yaygınlığı %4,0 olarak bulunmuştur. Yaygınlık oranları kadınlarda %5,4 erkeklerde ise %2,3'tür. Ağrı bozukluğu dışta tutulduğunda en sık rastlanan ruhsal bozukluğun major depresyon olduğu belirtilmiştir. Şehir merkezinde depresyon görülme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (25).

2.3. Tanı

UD tanısı, ruhsal bozuklukların tanısall ve sayımsal el kitabında [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – IV’de (DSM IV)] kullanılan bir tanı adı değildir. DSM-IV ise Major Depresif Bozukluk (MDB) adı ile yerini alır. MDB’un başlıca özelliği, manik, mikst ya da hipomanik bir epizod geçirildiğine ilişkin bir öykü olmadan, bir ya da birden çok major depresif (MD) epizodun bulunmasıyla belirli bir klinik gidişin olmasıdır. Tanı koymak için depresif duygudurum ya da ilgi kaybı şart olarak belirlenmiş.

2.3.1. Major Depresif Bozukluk için DSM IV’e göre tanı ölçütleri aşağıda verilmiştir:

- A.** İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da zevk alamama olması gerekir.
1. Ya hastanın kendi bildirmesi (örn. üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum olması. Not: çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.
 2. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da bu etkinliklerden zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözlenmesi ile belirlenir)
 3. Perhizde değilken önemli ölçüde kilo kaybetme ya da kilo alma (örn. bir ayda beden ağırlığında %5’den fazla değişim) ya da hemen her gün iştahta artma ya da azalma olması. Not: Çocuklarda beklenen kilo artımının olmaması.
 4. Hemen her gün uykusuzluk ya da aşırı uyuma olması

5. Hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon olması (sadece huzursuzluk ya da yavaşlama olduğu duygularının hasta tarafından belirtilmesi değil, bunların başkaları tarafından da gözleniyor olması gerekir)
6. Hemen her gün yorgunluk ya da enerji kaybı olması
7. Hemen her gün değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) olması (sadece hasta olmaktan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma değil)
8. Hemen her gün düşünme ya da yoğunlaşma yetisinde azalma ya da kararsızlık olması (ya hastanın söylemesi ya da başkaları tarafından gözlenmesi gerekir)
9. Yineleyici ölüm düşünceleri (sadece ölüm korkusu değil), özgül bir plan olmaksızın yineleyici intihar düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzerine özgül bir tasarı olması.

B. Bu belirtiler bir karışık atak (mikst atak) belirtilerini karşılamamaktadır.

C. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

D. Bu belirtiler bir maddenin (örn. İlaç kötüye kullanımı, bir tedavi edici ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel bir tıbbi duruma (örn. Hipotiroidizm) bağlı değildir.

E. Bu belirtiler yaşla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin kaybından sonra bu belirtiler 2 aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler işlevsellikte belirgin bozulma, değersizlik düşünceleri ile hastalık düzeyinde uğraşma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla belirlidir (26).

2.3.2. DSM-IV-TR'ye göre belirleyicileri

O sıradaki MD epizodu tanımlamak için aşağıdaki belirleyiciler kullanılabilir.

- Hafif/ orta derecede/ psikotik özellikleri olmayan ağır/ psikotik özellikleri olan ağır
- Kronik
- Katatonik özellikler gösteren
- Melankolik özellikler gösteren
- Atipik özellikler gösteren
- Postpartum başlangıçlı

Epizodların yapısı ve MDB, rekürren için epizodlar arasında semptomların olup olmadığını görmek için kullanılan belirleyicileri ise,

Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (epizodlar arasında tam düzelme olan ya da olmayan)

Mevsimsel yapı gösteren

MDB gidişi sırasında manik, mikst ya da hipomanik bir epizod gelişirse tanı İkiuçlu Bozukluğa (İUB) değiştirilir (26).

2.3.3. Tanıya yönelik testler ve ölçekler

Var olan değerlendirme ölçekleri, tanı görüşmesi çizelgelerini, klinisyen ya da gözlemcinin değerlendirmelerini ve kontrol listelerini ve kişilerin kendi bildiri anketlerden oluşan geniş bir dizi ölçüm stratejisini kapsar. Değerlendirme ölçekleri, klinik yargı ve karar vermeye destek olan ve araştırma hipotezlerinin psikopatolojinin ortaya çıkışı, sağaltımı ve önlenmesi hakkında sistematik değerlendirmeye yardım eden gereçlerdir. Derecelendirme ölçekleri kategorik/ tanısal ve boyutsal olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Tanısal ölçekler tanı yargısına ulaşırlar. DSM-IV-TR ve ICD-10 ile iç içe geçmiştir. Boyutsal ölçekler ise kişinin göreceli olarak sıkıntılılık ve semptomatolojisinin düzeyi hakkında bilgileri toplarlar (27). Depresyon için kullanılan bazı tanı çizelgeleri ve boyutsal derecelendirme ölçekleri Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Unipolar depresyon ile ilgili tanı çizelgeleri *

Geriatric Mental State Examination (GMSE)	Copeland ve ark. 1988
Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD)	Spitzer ve ark. 1994
Symptom-Driven Diagnostic System for Primary Care (SDDS-PC)	Broadhead ve ark. 1995
Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)	Sheehan ve ark. 1998

Tablo 3. Unipolar depresyon ile ilgili boyutsal derecelendirme ölçekleri *

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

*Duygudurum bozuklukları temel kitabından faydalanılarak oluşturulmuştur (27).

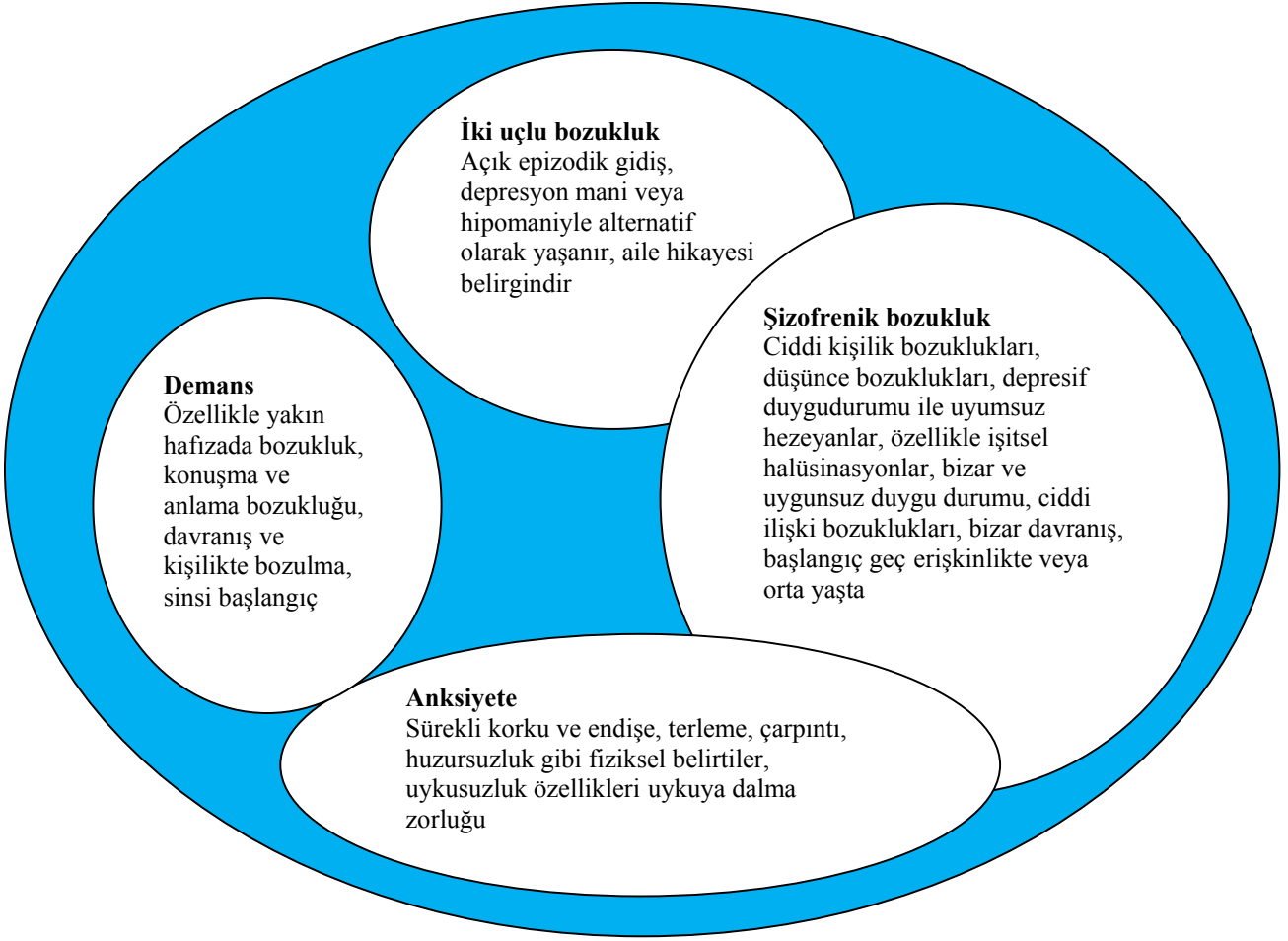
2.3.4. Ayırıcı tanı

Eğer depresyonu taklit eden belirtiler altta yatan bir tıbbi hastalığın (örn. hipotiroidi) ya da kullanılan ilaç/kanun dışı bir maddenin (örn. kortizon) doğrudan fizyolojik etkisine bağlıysa, altta yatan hastalığın tedavi edilmesi ya da kullanılan maddenin eğer mümkünse kesilmesi ya da azaltılması gerekir. Depresyonun tanısına karar verilmeden önce ilk yapılması gereken, altta yatan herhangi bir başka etkenin bulunup bulunmadığı tespit edilmelidir. Depresyon ile karışabilecek birkaç tıbbi hastalık Şekil 1’de gösterilmektedir.

Şekil 2 de ise yine belirtileri depresyon ile karışabilen ve depresif bozuklukların ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken bir grup psikiyatrik bozukluğun belirtileri özetlenmiştir. Bu belirtilere dayanılarak ayırıcı tanıya gidilebilir (29).



Şekil 1. Depresyon ile karışabilecek bazı tıbbi hastalıklar *
Erdal Işık Güncel Klinik Psikiyatri kitabından alınmıştır (28).



Şekil 2. Depresyon ile karışabilecek psikiyatrik hastalıklardan bazıları*

*Erdal Işık Güncel Klinik Psikiyatri kitabından alınmıştır (28).

2.3.5. Ektanı

MDB'a çoğunlukla (%79) diğer psikiyatrik bozukluklar eşlik etmektedir. Olguların %57'sinde anksiyete bozuklukları, %25'inde alkol kullanım bozukluğu ve %44'ünde kişilik bozuklukları ile birlikte görülmektedir (29).

Eşlik eden bozukluklar tedavi ve gidiş üzerinde önemli etkilere sahiptir (30).

2.4. Biyolojik Temeller

2.4.1. Biyojenik Amin Hipotezi

Nörobiyolojik tekniklerin gelişmesi ile duygudurum bozukluklarının etiolojisini aydınlatmaya yönelik önemli bilgiler elde edilmiştir.

Bu gelişmeler sonucunda limbik korteksin duygudurum bozukluklarında merkezi bir önemi olduğu, neokorteksin yüksek serebral işlevlere hizmet ettiği, orta ve alt beyin merkezlerinin otonom kontrol, hormon üretimi ve uyku-uyanıklık gibi işlevlerden sorumlu ve limbik sistemin her iki beyin bölgesi ile bağlantısı olduğu anlaşılmıştır (31).

1950'li yıllarda monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) ve trisiklik antidepresanların (TSA) psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlamasıyla birlikte, "monoamin hipotezi" ortaya atılmıştır. Depresyonun altında yatan biyolojik düzeneğin üç biyojenik aminden (serotonin, noradrenalin, dopamin) birinin eksikliği, işlev azalması ve ya reseptörlerindeki sayı ve duyarlılık artışı olduğunu ileri süren bir hipotezdir. Ancak daha sonra seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin depresyon tedavisinde etkinliğinin gözlenmesi, depresyonun beyinde serotonin (5-HT) düzeyindeki azalma sonucu geliştiği düşüncesini öne süren "serotonin/indolamin hipotezi"nin oluşturulmasını sağlamıştır. SSGİ'leri, serotonerjik nöronların dentrit ve aksonlarındaki sodyuma ve ısıya bağımlı serotonin taşıyıcılarında blokaj yaparak, serotonin düzeyini hem akson terminalinde hem de somatodentritik alanda arttırırlar. Bu artışı takiben, somatodentritik alanda bulunan ve serotonin salıverilmesini baskılayan 5-HT_{1a} otoreseptörlerinde downregülasyon ve duyarsızlaşma meydana gelir. Bunun sonucu olarak, akson terminallerinden salıverilen serotonin miktarındaki artış hızlanır ve post-snaptik reseptör alanlarındaki serotonin miktarı artar. Bu düzenek nedeniyle antidepresan etkinin başlaması için birkaç hafta beklemek gerekir. Sonuç olarak 5-HT_{1a}, 5-HT_{2a} ve 5-HT_{2c} reseptörlerinin depresyonda önemli rolü olduğu ve prefrontal kortekste serotonin artması ile depresyonun düzeldiği anlaşılmıştır (31,32).

Ancak günümüzde serotonerjik yolların beyinde birçok nörotransmitter yolları ile bağlantılarının olduğunun saptanması, depresyonun etiolojisinde serotoninin tek başına sorumlu olmadığını düşündürmüştü ve çalışmalar noradrenalin ve serotonin üzerine odaklanmıştır.

Depresyon etiyolojisinde, kortekste ki beta-1 reseptörlerinin önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Noradrenerjik etkili antidepresanların NA geri alımını bloke ederek sinaptik aralıkta NA miktarını arttırmaları sonucu reseptörlerde meydana gelen değişiklikler tam olarak anlaşılammıştır. Ancak beta-adrenoreseptörlerdeki downregülasyon, antidepresan cevap açısından bir gösterge olarak vurgulanmaktadır (31-34).

Günümüzde, beyindeki nörotransmitterlerin depresyon etiyolojisinde önemli rol oynadığı kabul edilmiştir. Noradrenalin içeren sinir hücrelerinin depresif duygudurum, uyanıklık, iştah, ödül ve güdülenme gibi pek çok işlev ile ilgili olduğu, dopamin; güdülenme, hoşnutluk, cinsellik ve psikomotor aktivitelerin düzenlenmesinden sorumlu olduğu, serotonin ise; duygulanım, saldırganlık, uyku, iştah, vücut ısısı, ağrı, lökomotor etkinlik, nörendokrin salgılama gibi farklı işlevlerin kontrolünü sağladığı anlaşılmıştır. Kolinergik nöronlardan salınan asetilkolinin, motor tonus ve koordinasyon, uyku ve rüya, aneljezi, biliş, bellek ve hormonal düzenleme gibi birçok beyin işlevinin düzenlenmesine aracılık ettiği tespit edilmiştir. Yakın dönemde opiyat sisteminin de duygudurum düzenlenmesinde rol oynadığı, olumsuz olayların psikolojik etkisinin azaltılması ve ödül mekanizmasında aracı rolü üstlendiğini düşündüren kanıtlar elde edilmiştir. Beynin ana eksitator nörotransmitteri glutamat ve ana inhibitör nörotransmitteri gama aminobütirik asit'in de (GABA) depresyonun ortaya çıkmasında rolü olduğu anlaşılmıştır. Bununla birlikte, depresyonda ortaya çıkan nörotransmitter işlevlerindeki değişikliğin depresyonun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tartışmalıdır (31,33,35-37).

Son dönemde yapılan çalışmalar duygudurum bozukluklarının olası genetik temellerini işaret eden moleküler bozukluklar üzerinde durmaktadır. Bu çalışmalar ikiüçlü bozuklukta duygudurum dengeleyicilerinin etki mekanizmasından yola çıkarak, ikincil mesajcı sistemleri, G proteinlerinin fosforilasyonu, sinyal transdüksiyonu, deoksiribonükleik asit (DNA) transkripsiyonu ve haberci ribonükleik asitler (RNA) üzerinde durmaktadır (31,33).

2.4.2. Nörendokrin Bağlantılar

Strese bağı olarak noradrenerjik ve serotonerjik reseptör işlevlerinde patolojik değişiklikler ortaya çıktığının anlaşılması, endokrin sistemle duygudurum bozuklukları arasında bağlantı kurulabileceğini düşündürmüştür. Nörendokrin eksenlerin düzenli çalışmasındaki temel yapı olan hipotalamus, biyojenik aminleri kullanan nöronla bağlantılıdır. Duygudurum bozukluklarında en çok saptanan düzensizlik adrenal, troid ve büyüme hormonu eksenlerindedir.

Depresyonda, nörotransmitterlerdeki eksikliğe bağı olarak hipotalamo-pitüiter-adrenal aksda (HPA) inhibisyon eksikliği olduğu, Corticotropin Releasing Hormonun (CRH) fazla salgılandığı, CRH'ye ACTH yanıtın azaldığı ve kortizolün günlük salınma ritminin bozulduğu bildirilmiştir.

Depresyon hastalarına deksametazon verildiğinde HPA'nın baskılanmadığının gösterilmesi, bu hastalarda deksametazon supresyon testinin (DST) tanı amacıyla kullanılabilceğini düşündürmüştür. Günümüzde, bu uygulamanın depresif bozukluğa özgün olmadığı anlaşıldığından, tanı testi olarak kullanılması uygun bulunmamıştır. Yine de, DST pozitif olguların nüks olasılığını göstermesi açısından önemli olabileceği vurgulanmaktadır (31,33,36-38).

Alfa adrenerjik reseptör agonisti olan klonidine verilen büyüme hormonu yanıtının küntleşmesi, noredrenerjik düzensizliği gösteren başka bir nöroendokrin gösterge olup, limbik diensefalik bir bozukluğa işaret etmektedir. Fakat bu testin de hem endojen depresyonda, hem de anksiyete bozukluğunda pozitif olduğu gösterilmiştir. Major depresyonu olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde tirotropine tiroid stimüle eden hormon (TSH) yanıtında düzleşme olduğu belirlenmiştir, ancak bu test de depresyona spesifik değildir. Tiroid ekseninde görülen düzensizliği açıklamaya çalışan görüşlerden biri, bu hastalarda tiroid bezini etkileyen otoimmün bir bozukluğun olduğu şeklindedir (31,33,36-38).

DST, klonidin ve tirotropin ile gösterilen nöroendokrin bozukluklar, bilgisayarlı tomografi ile hipofiz ve adrenal bezlerdeki büyümenin gösterilmesiyle desteklenmiş ve bu veriler depresyonun bir hastalık olarak ele alınmasını sağlamıştır (31).

2.4.3. Stres ve depresyon

Yaşam olaylarının, duyarlı bireylerde nörokimyasal dengesizliği ortaya çıkarabileceği ya da şiddetlendirebileceği ileri sürülmüştür. Genetik yatkınlığı olan kişilerde, çevresel streslerin limbik diensefalik nörotransmitter dengesini daha kolay alt üst edebildiği gösterilmiştir. Son yıllarda, erken dönemde yaşanan travmalarla erişkin dönemde ortaya çıkan depresyon arasındaki bağlantıda hipkampusun önemi tartışılmaktadır.

Serotonin taşıyıcı genindeki bir polimorfizmin, travmaya maruz kalmış çocuklardan hangisinde erişkin dönemde depresyon gelişebileceğini belirleyebileceği ve monoaminoksidaz- A(MAO-A) genindeki bir polimorfizmin, ileride antisosyal olacakları belirleyebileceği ileri sürülmektedir (31,33,39).

2.4.4 Nörofizyolojik yaklaşımlar

Nöronal Hipereksitabilite: depresyon atağı sırasında aşırı miktarda sodyumun hücre içine girdiği ve iyileşme sırasında da hastalık öncesi elektrolit dengesine ulaşıldığı belirlenmiştir.

Elektrofizyolojik işlev bozukluğunun daha şiddetli biçimde manide de görüldüğü bildirilmiştir. Bipolar depresyonu olan hastaların önemli bir kısmının lityum tuzlarına yanıt verdiğinin gösterilmesi de mani ve depresyonun etiyolojisinde ortak mekanizma olduğu görüşünü desteklemektedir. İkiuçlu hastalarda kalsiyum metabolizmasında da bozukluk olduğu ileri sürülmüş ancak tedavide kalsiyum kanal blokörlerinin kullanımı tutarlı sonuçlar vermemiştir (31).

Sirkadiyen ritm bozukluğu: depresyonda normal sirkadiyen ritmin bozulduğu, uyku yoksunluğu ve parlak beyaz ışığa maruz kalmanın ritm bozukluklarını düzelterek depresif dönemleri sonlandırdığı gösterilmiştir. Depresyonda uykunun ilk hızlı göz hareketleri evresi (REM) latansında kısalma olduğu ve bu bozukluğun distimi, sınır kişilik bozukluğu ve MD'lu erişkinlerin sağlam çocuklarında da bulunduğu tespit edilmiştir. Duygudurum bozukluklarında pineal bir hormon olan melatoninin rolü araştırılmış ve noktürnal melatonin düzeyinin düşük olduğu ileri sürülmüştür ancak tutarlı sonuçlar elde edilmemiştir (31,40). Tutuşma (kindling) hipotezi: duygudurum bozukluklarında esas patolojinin duygulanım düzensizliği olduğu vurgulanmıştır.

Bu hipoteze göre; başlangıçta çevresel stresler tarafından tetiklenen bir bozukluk, çok ataklı bir gidiş gösterecek şekle dönüşebilir. Duygudurum bozukluklarının erken dönemlerinde stresörlerin sinir hücresinde oluşturduğu bozuklukların DNA'yı değiştirmesinden yola çıkarak bu varsayım geliştirilmiştir. Bu çok ilgi çekici tutuşma hipotezi sıradan duygudurum bozuklukları için değil de aşırı döngüsellik olduğu durumlar için daha uygun görülmektedir (31).

2.4.5. Nöroplastisite varsayımı ve depresyon

Nöroplastisite beynin öğrenme, hatırlama ve unutma yeteneklerini işaret eder (41). Nöroplastisitenin gerçekleşebilmesi için beynin bilgi elde edebilmesi, bu bilgilere dayanarak geleceğe yönelik uygun yanıtları verebilmesi gerekmektedir. Bellekte bilginin depolanması, birleştirilmesi ve filtre edilmesi gibi mekanizmaların sinapslarda bazı plastik değişimlere yol açtığı sanılmaktadır (42). Bu işlevlerdeki herhangi bir aksama duygudurum bozuklukların patofizyolojisinde yer alabilir.

Nöroplastisite kuramı, depresyonun duygudurumunu kontrol eden çeşitli beyin alanlarının nöronal esnekliğin değişmesinin sonucu olduğunu ileri sürmektedir. Bu düşünce birçok bilimsel veri ile desteklenmiştir.

Örneğin, tek uçlu yineleyici depresyonu olanlarda ve uzun süreli depresyon yaşayanlarda hipokampus hacminin azaldığı tespit edilmiş, oysa kısa süreli ataklar geçiren genç hastalarda herhangi bir hacim değişikliği dikkati çekmemiştir (43). Hipokampusta erişkin nörojenezinde azalma, piramidal nöronlarda atrofi ve prefrontal kortekste nöronların cesameti ve glia hücrelerinde azalma da depresyon yaşayanlarda elde edilen diğer bulgulardır (44). Araştırmalarda özellikle depresyonun hipokampal nöronlarda hasar oluşmasına bağlı gelişebileceği ve bazı antidepressanların bu hasarların oluşmasını engelleyerek ve yeni nöronların oluşumuna katkıda bulunarak etkinlik gösterdiklerini düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (45).

Bunlar ve benzeri gözlemlerden hareketle depresyonda “nöroplastisite varsayımı” ileri sürülmüştür. Bu varsayım depresyonu nörotransmitterler ve onların reseptörlerinin durumlarından ziyade, beyindeki bazı yapısal değişiklikler ve bu değişikliklerin sonucu hipokampus gibi bazı bölgelerde ortaya çıkan yeniden modellemelerin oluşmasıyla açıklanmaktadır (46).

Duygusal davranışın düzenlenmesinde kapsanan yönetici işlevler, depresyonu karakterize eden bilişsel görünümünün anlaşılmasıyla ilişkili görünmektedir. Bu işlevler frontal korteks tarafından düzenlenirler. Depresif duygulanımın yapılması sol frontal korteksin aktivasyonunun azalması ile ilişkilidir (47). Depresyonla ilişkili duygusal bellek sistemleri (örn. Depresif kişiler kendileri ile ilgili negatif belirtileri hatırlamaya eğilimlidirler) amigdala ve hipokampus ile ilişkilidir (48).

Depresyonun motor belirtileri ile ilişkili olabilen psikomotor işlevler striatal döngülerle düzenlenir. Beslenme, yiyecek arama gibi depresyonun somatik belirtileriyle ilişkili davranışlar hipotalamus ve HPA eksenini ile ilişkilidir.

Prefrontal, frontal, limbik, paralimbik ve striatal alanları içine alan bu devreler kendi içlerinde yoğun bağlantılara sahiptir. Ayrıca işlevsel görüntüleme çalışmaları, depresyonda birbiriyle etkileşen bu nöral devrelerde aktivite azalması olduğunu ortaya koymuştur ve bu aktivite azalması antidepresan tedaviyle geri döndürülebilmektedir (49).

2.5 Genetik:

Depresyonda genetik etkenlerin rol oynadığı çok uzun süredir kabul edilmektedir. Daha önce de söz edildiği gibi doğuştan getirilen bir yatkınlık etkeninin depresyonun gelişmesindeki katkısı yaygın olarak kabul görmektedir. Bunun dışında tek uçlulara kıyasla ikiuçlu bozukluklarda belirgin olmasına rağmen, duygudurum bozukluklarında genetik geçiş göz önünde bulundurulması gereken bir konudur (50). Örneğin, duygudurum bozukluğu olanların yakınlarında bu tür bir bozukluğun ortaya çıkma olasılığı olmayanlara kıyasla 2-3 kat daha fazladır (51). UD kontrollü aile çalışmalarında, UD probandının akrabalarında depresyonsuz kontrollere göre daha yüksek depresyon riski izlenmektedir (52). Yayınlanmış aile çalışmalarının sonuçlarına göre, UD olan kişilerin birinci derece akrabalarında bu bozukluğa yakalanma riski %5,5-28,4 arasındadır (53,54). UD'da birinci dereceden akrabalarda artmış olan riskin çevresel etkiler ve yetiştirilme tarzıyla ilişkili olmadığı da gösterilmiştir (55). İkiz çalışmaları, UD'nun İUB kadar güçlü genetik etki altında olmadığını ancak burada da önemli genetik etki olduğuna işaret eder (56).

İkiz örneklemi ile yapılan çalışmalar, depresyonun klinik alt tipleriyle ilgili konuları ele almaya başlamışlardır. Bu çalışmalarda depresyonun melankolik ya da endojen formu, kısmen yüksek ailesel yatkınlık gösteren bir grup olarak belirtilmiş, erken başlangıç ve çoklu epizodlar daha fazla genetik yüklülük ile ilişkilendirilmiştir (52,56). Genetik kalıtımı olanlarda depresyon genellikle daha şiddetlidir ve daha fazla biyolojik belirti görülür. Buna karşılık depresyonun daha az şiddetli tiplerinde genetik etkenler daha az önemlidir ve oluşumda çevresel etkenlerin katkısı daha fazladır (57).

Duygudurum bozuklukları için olası genetik işaretleyiciler X, 4, 5, 11, 18, 21. kromozomlarda yerleşiktirler ve bunların bir kısmının noradrenalin, dopamin, GABA ve glutamat reseptörleri vasıtasıyla depresyon nörobiyolojisi ile ilişkili oldukları bilinmektedir (58).

Duygudurum bozuklukları ve depresyon, hipertansiyon ve diyabet gibi diğer yaygın hastalıklara benzer şekilde karmaşık özelliklere sahiptir. Karmaşık psikobiyolojik yapısı ve gen-çevre etkileşimleri nedeniyle depresyon ve diğer duygudurum bozukluklarında rol oynayan genlerin tanımlanması oldukça zordur (56).

2.6. Psikososyal Temeller

Psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkış nedenleri olarak tartışılan birçok psikososyal stres etkeni olduğu bilinmektedir. Ancak birçok farklı bozuklukta benzer etkenlerin etkili olduğunun ileri sürülmesi nedeniyle, bu faktörlerin çok özgül olduklarını söylemek mümkün değildir.

Daha önce depresyon yaşayan kişiler çocukluk yaşlarında ya da erişkinlikte karşılaşacakları yüklenmelere karşı duyarlılık taşımayan kişilere kıyasla daha hassas iseler, toplumda birçok kişinin uğradığı süre ve şiddete stres yüklenmesiyle karşılaşan duyarlı kişiliklerin depresyona yatkınlıkları kabul görmektedir (59).

Benlik saygısının düşük olması, obsesif kişilik özellikleri, erken çocukluk yaşlarında yaşanan istenmeyen olaylar nedeniyle kişinin kendisi ve başkaları hakkında negatif düşünceler içeren değerlendirme örnekleri geliştirmesi, özellikle boşanma, ölüm gibi kayıplarla ilişkili yas süreçleri, uzun süreler işsiz kalma, toplumsal desteklerden yoksun olma vb. birçok faktörün depresyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı ve sürmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (59).

İstenmeyen hayat olayları ile karşılaşma ve ebeveynlerin erken kaybedilmesinin ise depresyon oluşumuyla muhtemel ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (60).

2.7. Elektrokonvulzif Terapi (EKT)

Yirminci yüzyılın başlarında potansiyel bir tedavi olarak, en eski ve en iyi kanıtlanmış beyin uyarı tekniği olan EKT'yi ilk kez Von Meduna gündeme getirmiştir.

Daha sonra Amerikalı araştırmacılardan bazıları, psikozlu hastalarda jeneralize nöbetler oluşturarak onları tedavi etmeye çalışmışlar ve bu hastalardan bazılarının iyileştiğini gözlemlemişlerdir. Başlangıçtaki çalışmalar nöbet oluşturan kimyasal ajanlarla yapılmıştır. 1938 yılında Cerletti ve Bini ilk kez beyin dokusuna elektriksel uyarı ile jeneralize nöbet oluşturmayı denemişlerdir. Bu şekilde başlayan EKT ile ruhsal hastalıkların tedavi edilmeye çalışılması süreci, EKT'nin etkisiz ve beyine zarar verici yöntem olduğu fikrinden, psikiyatride ulaşılabilecek en etkili ve en güvenilir yöntem olduğu fikrine kadar değişen, pek çok tartışmayla ilerlemiştir. Süreç EKT'nin; daha çok duygudurum bozuklukları bazen katatoni ve Parkinson hastalığında kullanım alanı bulmasıyla günümüze ulaşmıştır (61-66).

Duygudurum bozukluklarının kısa vadeli tedavisinde belirgin etkinliği tekrarlayan sınamalarla gösterilmiş olmasına rağmen EKT, halkın gözünde hala şüpheyle bakılan bir tedavi şekli olarak kalmaktadır.

Bu, kısmen tedavi hakkındaki yanlış anlamalardan, fakat aynı zamanda potansiyel olarak önemli kognitif yan etkilere neden olmasından kaynaklanır. Ancak son iki dekatta etkinliği en fazla yan etkileri en aza indirmek için amaçlanan çalışmalarda büyük ilerlemeler elde edilmiştir (61,67,68).

EKT'nin etki mekanizmaları üzerine yapılmış geleneksel araştırmaların çoğu EKT ve antidepresan tedavilerin nörotransmitter ve peptid sistemleri üzerindeki modülatör etkileri arasındaki aynılıklar ve farklılıkların üzerinde çalışmalara dayanmaktadır. Bulguların içeriği; antidepresanlara benzer şekilde EKT'nin beta adrenerjik reseptörlerde down regülasyona yol açtığını vurgulamaktadır. Bu bulgu sıklıkla EKT'nin antidepresan etkilerinin standart antidepresan ilaçların yaygın mekanizmaları ile paylaşıldığının kanıtı olarak ileri sürülmektedir.

Bununla birlikte; noradrenerjik, serotonerjik fonksiyon değişiklikleri ile ilgili insan çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Klinik çalışmalar daha az tutarlı olmasına rağmen benzer şekilde EKT ile dopaminerjik tonun arttığına işaret eder. Teorik olarak; bu durum EKT'nin antiparkinsoniyen ve kısmen antidepresan etkisini açıklayabilir ama bu bulgular, EKT'nin antipsikotik etkileri açısından çelişki oluşturmaktadır. Diğer prelinik çalışmalar GABA, adenozin ve endojen opioidler gibi farklı nörotransmitterler üzerine odaklanmıştır.

Bu sistemler kısmen EKT'nin antikonvülzan etkilerinin biyokimyasal temellerini anlamada önemli yeri olduğu düşünülmektedir (67,69,70). Stimulus parametreleri hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir, ancak 15-25 saniye arasında jeneralize nöbet oluşturacak düzeyde titrasyon yapılmalıdır. Tedavinin toplam süresi, semptomlarda maksimum düzelmeye ulaşmaya kadar ayarlanmalıdır. Genel olarak 6-12 seans arasında değişmektedir ve yirmiden fazla uygulama önerilmez. EKT genel olarak gün aşırı sıklıkta uygulanmalıdır. Genel olarak dominant hemisfere uygulanan elektrik akım miktarı ile etkinlik ve kognitif yan etkiler arasında bağlantı olduğu gözlenmektedir. Yani, unilateral dominant olmayan hemisfere uygulanana EKT'ye göre bilateral EKT, düşük doz EKT'ye göre yüksek doz EKT daha etkindir. Ancak etkinlik arttıkça, hafıza ile ilgili problemlerde de artış gözlenmektedir. Bazı raporlarda unilateral yüksek doz EKT'nin, bilateral EKT kadar etkin olduğu ve daha az miktarda yan etkiye neden olduğu bildirilmiştir. Bilateral uygulama daha fazla kognitif yan etki oluşturmakla birlikte, bazı vakalarda unilateral uygulamanın daha az etkili olduğu görülmüştür. Depresif semptomların giderilmesi ivedi ise, kognitif yan etkiler göz önüne alınmadan, bilateral yüksek doz EKT uygulaması yapılmalıdır.

Ancak durum çok acil değilse, unilateral ve doz titrasyonu yapılarak, EKT uygulaması yapılmalı ve böylelikle yan etkiler en az oranda olmalıdır (63,64,70). EKT'nin depresyonda genel endikasyonu olarak antidepresanlara yanıtızlık addedilmiştir. Ancak bu eski çalışmalardaki antidepresanlar, eski trisiklikler ve MAO inhibitörleri ile sınırlıydı.

Şu an SSRI'lar, SNRI'lar, geri dönüşümlü MAO inhibitörleri ve bupropion gibi önemli antidepresanlarda ulaşılabilir nitelikte, hasta profilinin daha dirençli olduğu düşünülmektedir (64).

İlk adım tedavi olarak EKT endikasyonları; EKT'ye iyi cevap hikayesi, antidepresanlara kötü cevap hikayesi, suicidal hasta veya gıda reddi gibi semptomların tedavisi için acil ihtiyaç halleridir. MD akut faz tedavisinde EKT, ağır belirtileri olan ve işlevsel kısıtlanma hallerinde veya hâlihazırda katatoni veya psikotik semptomlar olan vakalar için düşünülmelidir. Antidepresan ilaç kullanımını engelleyen komorbid genel tıbbi durumların varlığı ve hasta tercihi bir tedavi şekli olarak EKT'yi seçmede psikiyatristin kararını etkileyebilen diğer önemli faktörlerdir.

Aksi taktirde EKT standart antidepresan tedaviyi iyi tolere edemeyen veya antidepresan tedaviye dirençli, şiddetli hastalığı olan hastalar için alternatif tedavi olarak kabul edilir. Medikal tedaviye dirençli hastaların yaklaşık yarısı EKT'den yeterli düzeyde faydalanabilmektedir (69,70). ABD'de EKT alan bireylerin yaklaşık %85'i başta MD olmak üzere duygudurum bozukluklu hastalardır. Major depresif epizodlu hastalarda, EKT'te cevap (%70-80) yüksektir (67-70,72). Melankolinin; karakteristik olarak somatik semptomların eşlik ettiği MD bozukluğun ağır bir formu olduğu bilinmekte, özellikle farmakoterapi ve EKT'ye iyi yanıt verdiğine inanılmaktadır. EKT'nin şiddetli melankolik endojen ve delüzyonel depresyonlar için tedavi edici etkinliği %80-90'larda olduğu kabul gören bir görüştür. Bazı çalışmalar, melankolik özelliklerin varlığının EKT'ye cevap ihtimalini tartışılır kıldığını vurgulamakla birlikte, delüzyonel depresyondaki veriler daha tutarlıdır. Delüzyonel depresyon tek başına EKT'ye delüzyonel olmayan depresyondan daha fazla cevap verir (67,69,72).

EKT'ye akut cevaptan sonra, relaps oranlarının yüksek olduğuna dair hiçbir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. İdame tedavisi olarak antidepresan tedavinin verilmesi uygun bir koruma yöntemidir.

EKT'nin bazı zamanlarda kurtarıcı olduğu düşünülmesine rağmen, intiharı önlediğini gösteren hiçbir direkt kanıt bulunmamakta, sadece ciddi depresyonu düzelttiği düşünülmektedir (63,64,71).

EKT aynı zamanda demans üzerine eklenmiş MD'da da etkilidir. Eğer medikal tedavi kontrendike ise, tolere edilemiyorsa veya major depresif epizodun acilen çözülmesi gerekiyorsa EKT kullanılmalıdır.

Ayrıca, medikal tedaviye cevap vermeyen ve fonksiyonel yıkımın olduğu, gebelik ya da başka bir nedenle sağlık durumunun medikal tedaviye elverişli olmadığı tüm hastalarda EKT göz önünde bulundurulmalıdır. Önceden kalp hastalığı olan hastalarda EKT kullanımı daha güvenli olabilir. Parkinson hastalığı ile birlikte olan MD olgularda EKT idiopatik Parkinson hastalığı semptomları üzerine geçici bir yararlı etki sağlayabilir (70).

2.8. Oksidatif Metabolizma

Serbest radikaller biyolojik sistemlerde radyoliz, fotoliz, organik materyalin temel yıkımı, metal iyonlarının ve enzimlerin katalize ettiği çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşur. Serbest oksijen radikallerini oluşturan çeşitli endojen ve eksojen faktörler Tablo 4'da gösterilmiştir (74). Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı oksijendir.

Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen zararlı atıklar ortaya çıkar ve bunların zararları, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir. Ortaya çıkan yıkım ürünlerinin (oksidanlar) yararlı işlevleri bulunsa bile genel olarak yıkım ürünlerinin yol açtıkları biyolojik hasarlar için "oksidatif stres" tanımı kullanılmaktadır (4).

Biyolojik sistemlerde oksidanların kaynağı genelde oksijendir ve genel olarak reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak isimlendirilirler (Tablo 5, Tablo 6) (75). ROT'lar çok kısa yarı ömürlü olmalarına rağmen, hücrenin temel bileşenleri ile etkileşerek yapı ve işlevlerinde önemli hasarlara yol açarlar.

Tablo 4. Serbest Oksijen Radikallerinin Oluşumuna Neden Olan Endojen ve Ekzojen Faktörler (74)

Endojen Faktörler	Ekzojen Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Elektron transport zinciri • Oksidan enzimler • Fagositoz • Enzimatik olmayan yollar 	<ul style="list-style-type: none"> • İlaç metabolitleri • Redoks ürünleri • Radyasyon • Hava kirliliği

Tablo 5. Oksijen Türevi Bileşikler

Radikaller	Radikal olmayanlar
<ul style="list-style-type: none"> • Hidroksil (OH) • Alkoksil (RO) • Peroksil (ROO) • Superoksit (O₂) • Nitrik oksit (NO) • Azot dioksit (NO₂) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrojen Peroksit (H₂O₂) • Singlet Oksijen (O₂) • Ozon (O₃) • Hipoklorid (HOCl) • Lipid Hidroperoksit (LOOH) • Peroksinitrit (ONOO)

Tablo 6. Oksijen Türevi Olmayan Serbest Radikaller (87)

Oksijen Türevi Olmayan Serbest Radikaller

- Tiyol bileşikleri (R-SH)
- Karbon merkezli radikaller (CCl₄)
- Azot merkezli radikaller (NO)
- Fosfor merkezli radikaller

Canlıdaki bütün özümleyici (anabolik) ve yadımlayıcı (katabolik) tepkimelerde sürekli değişik oksidanlar üretilmekte ve bunların zararlı etkileri antioksidan adı verilen bileşikler tarafından ortadan kaldırılmaktadır. Antioksidanlar 3 alt gruba ayrılabilir:

1. Birincil Antioksidanlar: Yeni serbest radikal oluşumunu önlerler. (Süperoksit dismutaz, transferrin, seruloplazmin gibi)
2. İkincil Antioksidanlar: Yeni oluşan serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırırlar ve radikallerle ilgili tepkimelerin uzamasını engellerler. (C, E vitaminleri, β - karoten, ürik asit, bilirubin, albumin gibi)
3. Üçüncül Antioksidanlar: Serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre hasarını onarırlar (metiyonin, sülfoksit redüktaz ve DNA onarım enzimleri gibi) (75).

Sağlıklı organizmalarda oksidan üretimi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme yeteneği denge halindedir ancak bazı durumlarda bu denge bozulur ve oksidatif stresin zararlı etkileri ortaya çıkar (Tablo 7).

Tablo 7. Oksidatif stresin yol açtığı hasarlar (87)

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

Geri dönüşümsüz oksidatif hasarın birikimi ile önce hücre, daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklar ortaya çıkabilir (75,76). Reaktif oksijen türleriyle ilişkili hastalıklar Tablo 8’de belirtilmiştir (77,78).

Tablo 8. Reaktif Oksijen Türevleriyle İlişkili Hastalıklar (79).

1. Multi-organ Tutulumu:

- İnflamatuvar - İmmun hasar: Glomerulonefrit, vaskülitler, sepsis
- İskemi - reperfüzyon hasarı
- İlaç ve toksinlerle oluşan hasarlarım
- Demir depolanması: Hemokromatoz, Talassemi
- Nutrisyonel faktörler: Kwashiorkor, E vitamini eksikliği
- Radyasyon hasarı
- Kanser
- Amiloidoz

2. Tek Organ Tutulumu:

- Eritrositler: Fenilhidrazin, primakin, kurşun zehirlenmesi, orak hücreli anemi
 - Akciğer: Sigara içilmesi, amfizem, hipoksi, bronkopulmoner displazi, erişkin tip solunumsal yetmezlik sendromu, bleomisin toksisitesi
 - Kardiyovasküler sistem: Ateroskleroz, doksorubisin toksisitesi, alkol kardiyomyopatisi
 - Böbrek: Antiglomeruler bazal membran hastalığı, aminoglikozid nefrotoksitesisi, renal greft rejeksiyonu
 - Gastrointestinal sistem: Endotoksin ve karbontetraklorür ile karaciğer hasarı, pankreatit, stress ülseri, inflamatuvar barsak hastalıkları
 - Eklemler: Romatoid artrit
 - Beyin: Hiperbarik oksijen, nörotoksinler, senil demans, parkinson, serebral travma, demyelinizan hastalıklar, alüminyum birikimi
 - Göz: Katarakt, hemorajiler, dejeneratif retinal hasar
 - Deri: Solar radyasyon, termal hasar, porfiri, kontakt dermatit, fotosensitivite
-

2.8.1. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresin yeri ile ilgili içinde Türkiye'deki merkezlerin de bulunduğu pek çok yerde çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir. Yapılan araştırmalarda özgül oksidan ve antioksidan moleküllerin dışında ayrıca toplam oksidan ve antioksidan seviyeleri de değerlendirilmiştir.

Bizim bugüne kadar psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili araştırmalarımız, şizofreni, otistik bozukluk, ikiüçlü bozukluk, depresyon, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda oksidatif dengenin bozulduğunu, bazı hastalıklarda remisyon zamanında bile bu oksidatif dengesizliğin devam ettiği, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu, bazılarında ise tedavi ile düzeldiğine işaret etmektedir (80-85).

Buradaki bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik varsayımlar bulunmaktadır. Örneğin, oksidanlar zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler (86). Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin "istenmeyen" artışlarına neden olabilir ve bu durum psikiyatrik bozukluklarda özgül belirtilere neden olabilir. Örneğin, psikotik özelliklerden hezeyanı olan mani hastalarında artmış nitrik oksit düzeyi, glutamat yolağı üzerinden böyle bir etkiye yol açmış olabilir (81). Bunlara göre, sonuç olarak psikiyatrik bozukluklarda bozulmuş bir oksidatif denge söz konusudur. Bazı hastalıklarda tedaviye klinik yanıtla birlikte bu dengesizlik düzelebilirken, orta veya ağır psikiyatrik bozukluklarda oksidatif dengesizlik sebat edebilmektedir. Oksidatif dengesizlikle ilgili veriler halen psikiyatrik tabloların tamamını açıklamaktan uzaktır ancak alternatif tedavilerin bulunması, tedavi yanıtının biyolojik işaretçilerle daha özgül olarak izlenmesi, özgül belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konulara ışık tutmaktadır. Adı geçen psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresle ilgili veriler giderek artmaktadır.

Amaç

Bu çalışmanın amacı UD'da EKT'nin oksidatif metabolizmaya etkisini incelemek, oksidatif parametrelerin olası tanısal yordayıcılıklarını test etmektir. Bu amaçla örneklem grubunda genel oksidan ve antioksidan parametrelerin ölçülüp incelenmesi hedeflenmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Tipi:

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, DSM IV'e göre UD tanısı ile kliniğe yatırılarak EKT uygulanan hastalarda total oksidan düzeyine, total antioksidan düzeyine ve oksidatif stres indeksine EKT etkisinin araştırılmasını hedefleyen kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Çalışmanın Evreni:

Çalışmamızın evrenini, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, DSM IV'e göre UD tanısı ile kliniğe yatırılarak EKT uygulanan, çalışmanın dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan, 18–65 yaş arası 23 hasta ve 22 kontrol grubundan oluşan 2 grup oluşturmuştur.

3.3. Çalışmanın Dahil Etme ve Dışlama Ölçütleri:

Çalışmamıza polikliniğimize başvurmuş ve DSM IV'e göre UD tanısı konarak kliniğimize yatırılarak takip edilen, EKT endikasyonu konarak tedavi edilen hastalar alındı. EKT endikasyonu psikotik özellikli, özkıyım düşüncesi veya en az iki antidepresana yeterli doz ve sürede yanıt vermemiş UD hastaları için konmuştur. Bu çalışma için katılan hastaların tamamından çalışma ve EKT için ayrı ayrı bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır. Her hasta aynı psikiyatrist tarafından DSM IV'e göre yatışından hemen önce değerlendirilmiş ve tanıları konulmuştur. Ağır nörolojik hastalığı olanlar, Diabetes mellitus ve diğer endokrinopatileri olanlar, karaciğer hastalığı olanlar, malignensi olanlar, zekâ geriliği, alkol, madde kullanım bozukluğu ya da bağımlılık öyküsü olanlar, oral kontraseptif ve kolesterol düşürücü ilaç tedavisi alan veya son üç ay içerisinde almış hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Hipertansiyonu olan hastalar tansiyon artiyelin düzenlenmiş olması durumunda çalışmaya dâhil edilmişlerdir.

Çalışmamıza dâhil edilme ölçütlerini karşılayan 27 hasta dâhil edildi. Yetersiz örnek alımı dışlama ölçütü olarak kabul edildi. 2 hastada yetersiz örnek alımı ve 1 hastada EKT sonlandırılmadığı için, 1 hasta da önerilen EKT kürüne katılmadığı için toplam 4 hasta çalışmadan dışlandı. Çalışmaya 23 hasta ile devam edildi.

3.4. Çalışmanın Yürütülmesi:

Çalışma için yerel (Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi) etik kurulunun oluru alındı. Çalışmaya katılanlardan yazılı bilgilendirilmiş olur alındı. Hastaların tıbbi kayıtları ve izlem notları da incelendi; yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenler, eş hastalıklar, kullandığı ilaçlar ile sigara içip içmediği not edildi. Bu olgulardan serum örnekleri EKT almaya başlamadan önce ve EKT sonlandırıldıktan sonra alındı. Örneklerin alındığı zaman dilimlerinde hastalara Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), klinik global izlem (KGI) uygulandı (88). Bir kür EKT 7 seans olarak kabul edilmiştir. EKT öncesinde tüm hastalara rutin olarak elektrokardiyogram, postero-anterior akciğer radyogramı, kan biyokimyası ve tam kan sayımı yapılmıştır. Hastalarda ek ilaç kullanımına çalışma başlangıcında aldığı dozlarda devam etmesine izin verilmiştir. Hastalar antidepresanlar kullanmaktaydı. Çalışma boyunca benzodiazepin kullanımına izin verildi. EKT, genel anestezi altında bilateral olarak Mecta 5000 EKT cihazıyla hafta içi Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri uygulandı ve her uygulamada hastaların 30 ilâ 60 saniye arasında bir süre boyunca nöbet geçirmesi sağlandı. Bir kür EKT yaklaşık olarak 20 gün sürdü. Kontrol grubu sağlıklı ve gönüllü 22 hastane çalışanından oluşturuldu ve gönüllülerin de yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenleri ile sigara içip içmedikleri not edildi. Kan örnekleri (sabah aç karnına) 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden alındı. Alınan kanlar heparinli tüplere aktarılarak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm de sekiz dakika santifüj edilerek plazmaları ayırdı. Ayrılan plazmalar Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS) çalışılmak üzere -80 derecede saklandı. Mega tıp laboratuvarlarında plazmada TAS ile TOS ölçülüp Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.

3.5 Veri toplama araçları:

3.5.1 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Klinik Anamnez Formu

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı kliniğine kabul edilen hastalara, 2000 yılından bu yana kullanılan ayrıntılı anamnez formu uygulanmaktadır.

Bahsi geçen formda hastanın yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi gibi sosyodemografik verileri, hastanın şikâyeti, hastalığının öyküsü, öz geçmişi, soygeçmişi, psikiyatrik muayene bulguları, ruhsal muayene sonuçları ve formun devamında hastalığın seyrine dair ilgili klinik doktorun gözlemleri yer almaktadır.

Çalışmaya katılan tüm olgulara anamnez formu serum örnekleri alınmadan önce (kliniğe kabulünün olduğu gün) Anabilim Dalı'ndan bir araştırma görevlisi tarafından uygulandı.

3.5.2 Klinik Global İzlenim (KGİ):

KGİ, hastalığın şiddeti (severity), iyileşme (improvement), tedavinin etkinlik endeksini (efficacy index) değerlendiren 3 itemli bir ölçektir. Tedavi etkinlik endeksi ilacın etkisi (effect) ve yan etkisi (adverse effect) olarak iki alt bölümden oluşmaktadır (88). Hastalığın serum alındığı zaman dilimlerinde şiddetini belirlemek için KGİ uygulandı. KGİ-şiddet alt skoru 2 ve altında olanlar remisyonda kabul edildi.

3.5.3 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Depresyonun değerlendirmesinde en sık olarak kullanılan ölçeklerden biri Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)'dir (89). Hamilton (1960) tarafından hazırlanan orijinal ölçek 17 maddelidir. Akdemir ve arkadaşları(1996) tarafından Türkçe'de güvenilirliği ve geçerliliği yapılmıştır (90) 16 puan ve üstü ciddi düzeyde depresyon olarak değerlendirilmektedir (91).

3.6 Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

3.6.1. Total Antioksidan Seviyesi (TAS)'ın Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metodudur (92).

Reaktifler

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o- Dianisidine ve 45 AM $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözülerek hazırlanır.

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

İlke

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksihidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur.

Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar.

Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (93).

3.6.2 Total Oksidan Seviyesi (TOS)'un Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (94).

Reaktifler

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 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.

İlke

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (94).

3.6.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'nin Hesaplanması

Total Oksidan Seviyesi (TOS) / Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (95).

3.7 İstatistiksel Değerlendirme:

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Cinsiyet gibi tabakalı değişkenlerin ve oranların karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Ölçülen değişkenlerin normal dağıldığı varsayılarak gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için student t-test kullanıldı. Oksidatif veriler ve ölçek skorları gibi sayısal verilerin EKT öncesi ve sonrası değerlerinin kıyaslanmasında paired sample t test kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1 Yaş ve cinsiyet dağılımı ile sigara içme durumu

Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı ile sigara içme durumu Tablo 9'da sunulmuştur. Tablo 9'da hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet, yaş ve sigara içme durumlarının benzer olduğunu görmekteyiz.

Tablo 9. Sosyodemografik veriler

	Hasta	Kontrol	İstatistik
	N	N	
Cinsiyet			
Erkek	8	7	
Kadın	15	15	p>0.05
Medeni Durum			
Evli	21	17	
Bekar	2	5	p>0.05
Sigara kullanımı			
Var	9	10	
Yok	14	12	p>0.05
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş	37.6±14.6	35.1±10.0	p>0.05

SS: standart sapma

4.2 Oksidatif Ölçüm Değerleri

EKT öncesi hasta grubu ile kontrol grubunun TAS, TOS VE OSİ değerleri Tablo 10' ve Tablo 11' de da, verilmiştir. Tablo 12' de ise EKT öncesi ve sonrası hasta grubunun değerleri verilmiştir. EKT uygulaması öncesi hasta grubunda antioksidan seviye kontrol grubuna kıyasla daha az bulunmuştur. Hasta grubunda EKT uygulaması sonrası antioksidan seviye EKT öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştır. EKT uygulaması sonrası antioksidan seviye kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı farklılık kalmamıştır. Bu bulgular EKT'nin antioksidan seviye artışına neden olduğunu düşündürmektedir. Oksidan seviye ve OSİ açısından hasta (EKT öncesi ve sonrası) ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($+0.25$, $p=0.48$)

Tablo 10. EKT öncesi hasta grubu ile kontrol grubunun oksidatif verilerinin kıyaslanması

	Hasta (N=23)	Kontrol (N=22)	İstatistik
TAS	1.41±0.30	1.84±0.20	t=-5.49, p<0.001
TOS	3.43±1.16	4.04±1.71	t=-1.39, p=0.17
OSİ	0.24±0.07	0.22±0.09	t=0.25, p=0.48

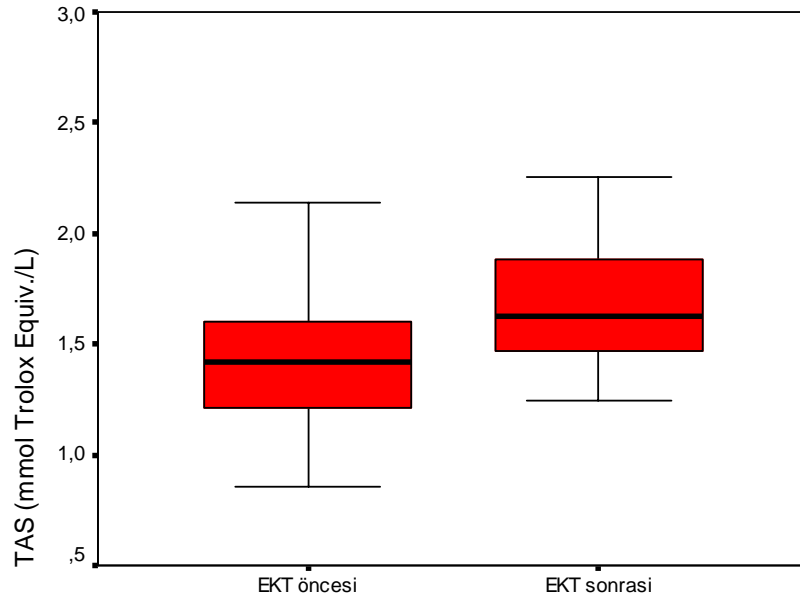
Tablo 11. EKT sonrası hasta grubu ile kontrol grubunun oksidatif verilerinin kıyaslanması

	Hasta (N=23)	Kontrol (N=22)	İstatistik
TAS	1.69±0.32	1.84±0.20	t=-1.86, p>0.05
TOS	6.29±7.32	4.04±1.71	t=1.40, p=0.16
OSİ	0.34±0.02	0.22±0.09	t=2.01, p>0.05

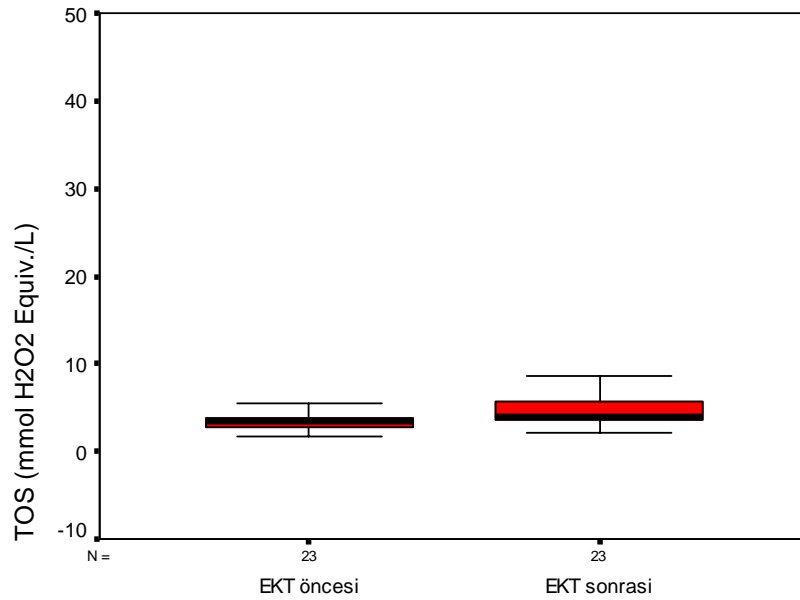
Tablo 12. Hasta grubunda EKT öncesi ve sonrası oksidatif verilerin kıyaslanması

	EKT öncesi (N=23)	EKT sonrası (N=23)	İstatistik
TAS	1.41±0.30	1.69±0.32	t=-4.55, p<0.001
TOS	3.43±1.16	6.29±7.32	t=-1.86, p=0.07
OSİ	0.24±0.07	0.34±0.02	t=-1.79, p=0.08

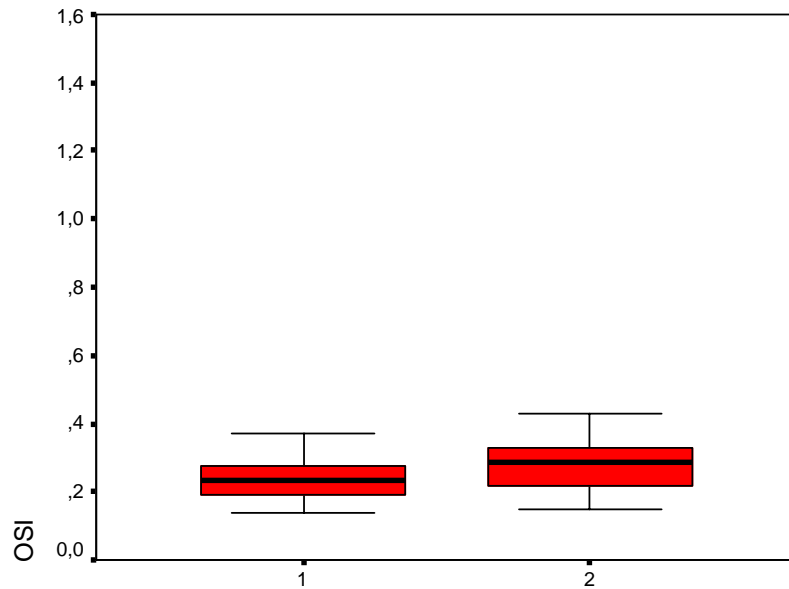
Hasta grubundaki oksidan, antioksidan ve oksidatif stres indeks değerleri Grafik 1, 2, 3'de aşağıda verilmiştir.



Grafik 1. Hasta grubu total antioksidan seviyeleri



Grafik 2. Hasta grubunda total oksidan seviyeleri



Grafik 3. Hasta grubunda OSI degerleri

EKT öncesi hasta grubu ile kontrol grubu arasında TAS değerlerinin kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu artış saptandı ($t=-5.49$, $p<0.001$). EKT sonrası hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında TAS değerleri arasında anlamlı düzeyde farklılık görülmedi ($t=-1.86$, $p>0.05$). EKT sonrası hasta grubu ile kontrol grubu TOS değerleri arasında anlamlı farklılık görülmedi ($t=-1.39$, $p=0.17$, $t=1.40$, $p=0.16$). EKT öncesi ve sonrası hasta grubu karşılaştırıldığında yine TOS'da anlamlı farklılık saptanmadı ($t=-1.86$, $p=0.07$)

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında OSİ değerleri bakımından anlamlı fark yoktu ($t=0.25$, $p=0.48$, $t=2.01$, $p>0.05$). Yine EKT öncesi ve sonrası hasta grubunda OSİ değerleri arasında fark görülmedi ($t=-1.79$, $p=0.08$).

4.4 EKT öncesi ve sonrası depresyon skorları

Depresyon değerlendirme ölçeği olan HDDÖ skorlarının EKT öncesi ve sonrası hasta grubu karşılaştırıldığında, EKT sonrası hasta grubunda anlamlı olarak azaldığı görüldü. HDDÖ EKT öncesi 28.04 ± 5.56 HDDÖ EKT sonrası 8.73 ± 3.96 ($t=17.48$, $p<0.001$)

5.TARTIŞMA

Tartışmanın ilk bölümünde klinik özellikler, ikinci bölümde ise oksidatif veriler tartışılacaktır.

5.1 Klinik Özellikler

Bu çalışmanın ilk bulgusu, 23 kişilik hasta grubunda 15 kadın hasta görülmesi, UD kadınlarda 2 kat fazla görüldüğünü bildiren evrensel gözlemi desteklemiştir. EKT sonrası depresyon skorlarının anlamlı olarak düşmesi EKT'nin antidepresan etkinliğini desteklemektedir.

5.2. Oksidatif Veriler

Çalışmamızın en önemli bulgusu EKT uygulaması öncesi hasta grubunda antioksidan seviye kontrol grubuna kıyasla daha az bulunmasıdır. Hasta grubunda EKT uygulaması sonrası antioksidan seviye EKT öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştır. Bu bulgular UD'da antioksidan seviyenin azaldığını gösteren bazı literatür bulgularıyla örtüşmektedir (96). UD'da Cumurcu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada UD tanısı alan hastaların serumlarında TOS ve OSİ düzeylerinin yüksek olduğu, TAS düzeylerinin düşük olduğu 3 aylık antidepresan tedavi sonrasında TAS düzeylerinin arttığı, TOS ve OSİ düzeylerinin azaldığı gösterilmiş (98). Başka bir çalışmada majör depresyon tanısı alan hasta grubunda serum SOD ve MDA düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve serum askorbik asit düzeyinin düşük olduğu, antidepresan tedaviyle biyokimyasal değerlerin tersine döndüğü gösterilmiştir (99). Diğer psikiyatrik bozukluklar ile ilgili çalışmalarda bazı antioksidanlarla ilgili farklı gözlemler yapılmıştır. Örneğin, şizofrenide SOD'un ilaçsız dönemde arttığı, tedaviyle SOD'un düştüğü; iki uçlu bozukluk depresif hecmede SOD'un azalmış olduğu tedaviyle artsa bile normalleşmediği, iki uçlu bozukluk remisyon döneminde SOD'un artmış olduğu bildirilmiştir (6,99–101). Remisyon dönemindeki artmışlığı yazarlar, reaktif bir artış olarak yorumlamışlardır (6). Kliniğimizde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılmış çalışmada SOD'un azaldığı saptanmış (102).

Nitekim oksidatif stresin gösterildiği diğer psikiyatrik hastalıklarda da gözlenen özgül antioksidan etkinliği artışları, oksidatif stresi kompanse etme yönünde reaktif artışlar olarak yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda EKT uygulaması sonrası antioksidan seviye kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı farklılık kalmamıştır. Bu bulgular EKT'nin antioksidan seviye artışına neden olduğunu düşündürmektedir. Barichello ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bir ya da birden fazla EKT uygulamasının ratlarda katalaz ve SOD gibi antioksidan enzimlerin düzeyinin arttığı görülmüştür (12). Buna karşılık ratlarla yapılan başka çalışmalarda EKT uygulamasının rat hipokampus ve striatum gibi beyin dokularında antioksidan düzeyini azalttığını ya da önemli oranda değiştirmedigine dair bulgular elde edilmiştir (13,14). Fakat bizim çalışmamızda EKT uygulamasından en erken 12 saat sonra alınan insan kanında yapıldığı için belirtilen çalışmalarla bire bir karşılaştırılabilir değildir.

Çalışmamızın ikinci bulgusu TOS ve OSİ düzeyleri hasta grubunda (EKT öncesi ve sonrası) ve kontrol grubunda arasında anlamlı farklılık görülmesidir. UD ile ilgili yapılan çalışmalarda TOS ve OSİ düzeylerinin yüksek bulunduğu ve tedaviyle azaldığını gösterilmiştir (99). Benzer biyokimyasal desenli diğer bir çalışmada majör depresyon tanısı alan hastalarda plazma peroksit seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiş (103). Yapılan çalışmalarda majör depresyonlu hastalarda artmış serum SOD aktivitesine ve MDA düzeylerine rastlanmıştır. Diğer başka çalışmalarda ise düşük SOD, katalaz ve GPx aktivitesi ve eritrositlerde NO düzeyleri gösterilmiştir (104,105). Bir başka çalışmada, majör depresif bozuklukta NO'un anlamlı olmasa da yüksek olduğu ve tedavi ile anlamlı olarak düştüğü belirtilmiştir (106). Kliniğimizde iki uçlu depresyon hastaları üzerinde yapılmış bir çalışmada yüksek olan NO düzeyinin tedaviyle normal sınırlara gerilediği saptanmıştır (101). Psikiyatrik bozukluklarda oksidanların arttığına dair pek çok veri bulunmaktadır. Derin ve arkadaşları şizofrenide bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehidin (MDA) yüksek olduğunu bulmuşlardır (107). Psikiyatrik hastalıklarda oksidan düzeyi artışının neden-sonuç ilişkisi net değildir.

Oksidanların mı psikiyatrik bozukluğa neden olduğu ya da psikiyatrik bozuklukların mı oksidan düzeyi arttırdığı kesin olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın üçüncü bulgusu ise OSİ'nin hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemesidir. OSİ, TOS'un TAS'a bölünmesiyle elde edilen bir indekstir. Oksidatif stresle ilgili genel bir değerlendirme ölçeği olarak kullanılmaktadır (108). OSİ ile oksidatif metabolizmanın her iki yönünü de değerlendirilebilmek mümkündür. Antioksidanların oksidanları karşılama durumu görülebilir. Yanık ve arkadaşlarının (109) majör depresyonda hastalarında yaptıkları benzer biyokimyasal bir çalışmada antioksidan ve oksidanların azalmış olduğu, OSİ'nin hastalarda arttığı görülmüştür. Çalışmamızda OSİ'nin hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemesi Yanık ve arkadaşlarının çalışması ile örtüşmemektedir.

6.SONUÇ

Bu araştırmanın sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. UD' da toplam antioksidan düzey azalmıştır.
2. UD hastalarındaki azalmış TAS değerleri EKT uygulaması sonucunda artmıştır.
3. UD hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında TOS ve OSİ yönünden anlamlı bir farklılık yoktur.

7. KAYNAKLAR

1. Küey L. Birinci Basamakta Depresyon: Tanıma, Ele Alma, Yönlendirme. Psikiyatri Dünyası. 1998;1:5-12.
2. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı: Major Depresyon. Hekimler Yayın Birliği Ankara 2007,243.
3. Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. Biochem Soc Symp. 1995;61:1–31.
4. Valko M, Rhodes C J, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact. 2006;160:1–40.
5. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. In Vivo. 2004;18:377-90.
6. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. World J Biol Psychiatry. 2006;7:51-5.
7. Guemouri L, Artur Y, Herberth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. Clin Chem. 1991;37:1932-1937.
8. Galecki P, Florkowski A, Mrowicka M, Pietras T, Galecka E: Calcium ions, glutamate acid, hypothalamic- pituitary- adrenal axis, calcium dependent ATP- ase as causes of oxidative damage in depression patients – Part I. Pol Mercuri Lekarski. 1992;24(139):72-5.
9. Michel TM, Camara S, Tatschner T, Frangau S, Sheldrick AJ, Riederer P, et al. Increased xanthine oxidase in the thalamus and putamen in depression. World J Biol Psychiatry 2008;12:1-7.

10. Michel TM, Frangau S, Thiemeyer D, Camara S, Jecel J, Nara K, et al. Evidence for oxidative stress in the frontal cortex in patients with recurrent depressive disorder- a postmortem study. *Psychiatry Res.* 2007;30;151(1-2):145-50.
11. Khalid N, Atkins M, Tredget J, Giles M, Champney-Smith K, Kirov G. The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment resistant depression: a naturalistic study. *J ECT* 2008; 24(2): 141-5.
12. Barichello T, Bonatto F, Feier G, Vitali A M, Reinke A, Elaine C. et al. No evidence for oxidative damage in the hippocampus after acute and chronic electroshock in rats. *Brain Res.* 2004;1014:177-83.
13. Jornada LK, Feier G, Barichello T, Vitali A M, Reinke A, Elaine C. et al. Effects of maintenance electroshock on the oxidative damage parameters in the rat brain. *Neurochem Res.* 2007;32:389-94.
14. Feier G, Jornada LK, Barichello T, Vitali A M, Bonatto F, José Cláudio F et al. Long lasting effects of electroconvulsive seizures on brain oxidative parameters. *Neurochem Res.* 2006;31:665-70.
15. Eraković V, Zupan G, Varljen J et al. Electroconvulsive shock in rats: changes in superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity. *Brain Res Mol Brain Res.* 2000;76:266-74.
16. Çifter İ. Depresyon Kavramının Gelişim. *Depresyon Monografaları Serisi 1. Hekimler Yayın Birliği*;1993. p.5-18.
17. Granger E. *Mitoloji, Türkçesi: Ataç N. 2. Baskı, İstanbul: 1983, Cem Yayınevi. p.97-107.*
18. Ceylan E, Oral T. Tarihçe, Mani ve Depresyon Kavramlarının Oluşumu, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, 4. Cilt, Duygudurum Bozuklukları, İstanbul:2001. P.1-10.
19. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times; conception, birth and rebirth. *J Affect Disord.* 2001;67;3-19.

20. Akiskal HS. Mood Disorders: Historical Introduction and Conceptual Overview. In: Sadock VA, eds. Kaplan an Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 2005. p.1559-75.
21. Yetkin S, Özgen F. Tarihsel Bakış İçinde Depresyon. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007,3(47):1-5.
22. Işık E, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Görsel Sanatlar Matbaaılık, 2003,Ankara, s:17-18.
23. Marneros A Mood disorders: epidemiology and natural history, Psychiatry 2006, 5(4):119-122.
24. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C Kılıçkap Z, Özbek H, Akyüz G ve ark. (1995) Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi. Dilek Matbaası, Sivas.
25. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M Şimşek Z. (1998) Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara.
26. American Psychiatric Association Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. Text Revision (DSM-IV-TR) Washington DC: American Psychiatric Association. Türkçe'ye çevirisi: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Baskı. Çeviri editörü: E. Köroğlu, çevirenler: Ö. Aydemir, E. Köroğlu, L. Seviçok, Ş. Şener, Ş. Şenol, N. Yüksel, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2000.
27. The American Psychiatric Publishing textbook of mood disorders/ edited by Dan J Stein, David Kupfer ve Alan F. Schatzberg. 1 st ed. Türkçe'ye çevirisi :Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı.1. baskı. Çeviri editörü T. Oral. 2007;69-95.
28. Işık E. Taner E. Işık U. Güncel Klinik Psikiyatri. Golden Print Matbaası 2. Baskı 2008; 146.
29. Melartin TK, Rytsala HJ, Leskela US, Lestela-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsa ET. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patient in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. J Clin Psychiatry 2002;63:126-34.

30. Wittchen HU, Lieb R, Wunderlich U, Schuster P. Comorbidity in Primary care: Presentation and consequences. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 7):29-36.
31. Akiskal HS. Mood Disorders: Introduction and Overview. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7. Baskı. In Kaplan HI, Sadock BJ, eds Baltimore: Williams&Wilkins;2000. p. 1284-98.
32. Stahl SM. basic psychopharmacology of antidepressant, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanism of action. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (Suppl 4):5-14.
33. Aşkın R, Depresyon El Kitabı. Konya: Atlas Kitabevi;1999.
34. Nemeroff CB. Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull* 2002;36 (Suppl 2):6-23.
35. Ceylan E, Abay E. Nörotransmitterler ve Depresyon. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi;1998.
36. Tarhan N, Çetin M. Depresyonda biyolojik göstergeler. Depresyon monografı serisi 4. Köroğlu E, ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği;1993. s. 175-200.
37. Kırılı S. Depresyonun Biyolojik Oluşumu ve Farmakolojik Tedavisi. F. İstanbul:Özsan Matbaacılık;2000
38. Ceran A. Major depresyonun endojen ve reaktif alt tiplerinin hormonal ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması. Ankara: Yayınlanmış Uzmanlık Tezi;1999.
39. Kendler KS, Kessler RC, Ellen E. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry* 1995;152:833-45.
40. Aydın H, Bozkurt A, Özgen F. Duygudurum Bozukluklarının Genetik Yönü, Depresyon İlgili Nörofizyolojik ve Nöroanatomik Çalışmalar. Depresyon Monografı Serisi 3. E Köroğlu. Ankara: Hekimler Yayın Birliği;1993. s. 135-52.
41. Kulak W, Sobaniec W. Molecular mechanisms of brain plasticity: neurophysiologic and neuroimaging studies in the developing patients. *Rocz Akad Med Białymst.* 2004;49:227-23.
42. Yasui T, Fujisawa S, Tsukamoto M, Matsuki N, Ikegaya Y. Dynamic synapses as archives of synaptic history: state-dependent redistribution of synaptic efficacy in the rat hippocampal CA1. *J Physiol.* 2005;566:143-160.

43. Sala M, Perez J, Soloff P, Ucelli di Nemi S, Caverzasi E, Soares JC, et al. Stress and hippocampus abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:393-405.
44. Duman RS. Intraduction: theories f depression –fron monoamines to neuroplasticity. In:OliéJP, Costa E, Silva JA, Macher JP (eds.) *Neuroplasticity: A New Approach to the Pathophysiology of Depression*. London: Current Medicine Group, 2005;6-10.
45. Fuchs E, Czeh B, Flugge G. Examining novel concepts of the pathophysiology of depression in the chronic psychosocial stress paradigm in tree shrews. *Behav Pharmacol* 2004;15:315-325.
46. Uzbay İT. Nöroplastisite ve Depresyon. Ankara: Çizgi Yayınevi 2005;37-38.
47. Mineka D, Clark LA. Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annu Rev Psychol*. 1998;49:377-412.
48. MacLeod AK, Bryne A. Anxiety, depression and the anticipation of future positive and negative experience. *J Abnorm Psychol* 1993;102:238-247.
49. Videbach P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101;11-20.
50. Işık E, Taner E, Işık U. *Güncel Klinik Psikiyatri*. Golden Print Matbaası 2. Baskı 2008;134.
51. Gershon ES. Genetics. In: Goodwin FK, Jamison KR (eds.) *Manic Depressive Illness*. New York: Oxford University Press 2000;272.
52. Jones I, Kent L, Kraddock N. Genetics of affective disorders. In: McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II, eds. *Psychiatric Genetics and Genomics*. Updated ed. New York: Oxford University Press 2004.p.211-47.
53. Gershon ES, Homovit J, Guroff I. A familial study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* .1982;39:1157-1167.
54. Weissman MM, Prusoff BA, Gammon GD. Psychopathology in the children (ages 6-18) off depressed and normal parents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1984;23:78-84.
55. Sourey D, Lipp O, Matieu B, Mendlewics J. Advances in the genetics of depression. In: Honig A, van Praag (eds.). *Depression : Neurobiological, Psychopathological and Therapeutic Advances*. Chichester: John Wiley 1997;297-309.

56. Hamet P, Tremblay J. Genetics and genomics of depression. *Metabolism* 2005; 54(Suppl 1):10-5.
57. Işık E, Taner E, Işık U. Güncel Klinik Psikiyatri. Golden Print Matbaası 2. Baskı 2008;s. 135.
58. Nemeroff CB. Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull.* 2002;36 (Suppl 2):6-23.
59. Işık E, Taner E, Işık U. Güncel Klinik Psikiyatri. Golden Print Matbaası 2. Baskı 2008; s.136.
60. Prescorn SH. Outpatient Management of Depression. Wichita: Professional Communications, 28.
61. Olfson M, Marcus S, Sackeim HA, Thompson J, Pincus HA. Use of ECT for the inpatient treatment of recurrent major depression. *Am J Psychiatry.* 1998;155:1;22-8.
62. George MS, Nasah Z, Li X , et al. Depression Treatment Strategies. In: Greden JF, eds. *Treatment Recurrent Depression.* 1. Ed. London: American Psychiatric Publishing; 2001.p. 103-42.
63. The UK ECT Review. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorder. *Lancet.* 2003;361:799-807.
64. Lam RW, Bartley S, Yatham LN, Tam EM, Zis AP. Clinical predictors of short term outcome in electroconvulsive therapy. *Can J Psychiatry.* 1999;44:158-63.
65. Zeren T, Tamam L, Evlice YE. Elektrokonvulzif Terapi.12 yıllık Uygulamannın Değerlendirilmesi. *Yeni Symposium* 2003;41:54-63.
66. Başgöl E, Çeliker V. Elektrokonvulzif Tedavide Anestezi Yaklaşımı. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2004;15:225-35.
67. Nobler MS, Sackeim HA. Electroconvulsive Therapy and Transcranial Magnetic Stimulation. In: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzber AF, eds. *Textbook of Mood Disorder.* Washington: American Psychiatric Publishing, Inc;2006.p. 317-35.
68. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 10. Basım. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004.s.667-85.

69. Prien RF. Somatic Treatment of Unipolar Depressive Disorder. In: Frances AJ, Hales RE, eds. American Psychiatric Press Review of Psychiatry. Washington: American Psychiatric Press Inc, 1988.p. 213-35.
70. Karasu BT, Gelenberg E, Merriam A, Wang P. Practice Guideline for The Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. 2. ed. In APA Practice Guideline for The Treatment of Psychiatric Disorders Compendium; 2006; p.769-840.
71. Kho KH, Zwinderman AH, Blansjaar BA. Predictors for the efficacy of electroconvulsive therapy: Chart review of naturalistic study. J Clin Psychiatry. 2005;66: 894-9.
72. Nelsen MR, Dunner DL. Treatment Resistance in Unipolar Depression and Other Disorders. In: Dunner DL, eds. The Psychiatric Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993. p. 541-56.
73. Yazıcıoğlu O. Dirençli Depresyon. Yazıcıoğlu O, eds. Duygudurum Bozuklukları. İstanbul: Format Matbaacılık;1998. p. 3-36.
74. Şimşek F. Serbest Oksijen Radikaller, Antioksidanlar ve Lipit Peroksidasyonu. T Klin Pediatr. 1999;8:42-47.
75. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals and antioxidants in the year 2000: A historical look to the future. Ann N Y Acad Sci. 2000;899:136-47.
76. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007 ;39:44-84.
77. Carroll E. Cross. Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med. 1987;107:526 - 545.
78. Southorn P. Free radicals in medicine II. Involvement in human disease. Mayo Clin Proc. 1988;63:390 - 408.
79. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Hastalıkların Patogenez ve Tedavisindeki Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidanlar Türk Nefroloji Dializ ve Transplantasyon Dergisi. 1997;3-4:96-101.

80. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7:51-5.
81. 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.
82. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res*. 2007; 38: 247-52.
83. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, et al. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21:53-9.
84. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H, et al. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology*. 2003;47:61-5.
85. Sogut S, Zoroglu SS, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozugurlu F, Sivasli E, et al. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta*. 2003;331:111-7.
86. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46:27-32.
87. Selek S. Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Metabolizmanın Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi 2007,s:23
88. Guy W: *Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised*. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976;218-222.
89. Snaith P. What do depression rating scales measure? *Br J Psychiatry* 1993; 163:293-298.

90. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, Işcan N, Özbay H Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996, 4:251-259.
91. Williams BW. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;45:742-7.
92. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37:112– 9.
93. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004;37:277– 85.
94. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38:1103-11.
95. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased Oxidative stres in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*. 2005;100:61-4.
96. Maes M, De Vos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H et al. Lower seum vitamin E concentrations in major depression Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *Journal of Affective Disorder* 2000;58:241-246.
97. Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S, Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patient with major depression: Impact of antidepressant treatment. *Psychiatry Clin Neurosci*.2009,10.
98. Khanzode S.D, Dakhale G.N, Khanzode S.S, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Red Report*, Volume 8, Number 6, December 2003;365-376.
99. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1998;32:385-91.
100. Khan MM, Evans DR, Gunna V, Scheffer RE, Parikh VV, Mahadik SP. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res*. 2002;58:1-10.

101. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord* 2008;107:89-94.
102. Bulut M, Gergerlioglu HS, Savas HA, Selek S, Yilmaz HR. Erişkin DikkatEksikliği /Hiperaktivite Bozukluğu'nda oksidatif Stresin Rolü. 10. Gazi Psikiyatri Günleri, 9-12 Nisan 2006 G. Magosa, Kıbrıs.
103. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica* 2004; 16: 200-3.
104. Ozcan, ME, Gulec, M., Ozerol, E., Polat, R., Akyol, O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19, 89–95.
105. Ciesiaelska AS, Slotwinska M, Stachura A, Michalowska H, Slemp HD, Junak AB, et al. Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Neuroscience Letters*. 1982;288, 13–16.
106. Yu YW, Chen TJ, Wang YC, Liou YJ, Hong CJ, Tsai SJ. Association analysis for neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with major depression and fluoxetine response, *Neuropsychobiology*. 2003; 47:137-40.
107. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2001;11:174-82.
108. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatr Int* 2005;47:635-9.
109. Frey BN, Andrezza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, Goncalves CA et al. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder. A twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:283-5.