

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA GLİAL
PATOGENEZİN BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ: S100B VE
NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYLERİNİN TEDAVİ YANITI İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ESRA ÖZTEKİN

TEZ DANIŞMAN
Doç. Dr. Aybala SARIÇİÇEK AYDOĞAN

İZMİR
AĞUSTOS 2018

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince her daim bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansı bulduğum, emeği geçen tüm değerli klinik hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan, emeği geçen, kendisinden çok şey öğrendiğim danışman hocam Doç. Dr. Aybala Sarıççek Aydoğan'a ve çalışma sürecinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Nabi Zorlu'ya,

Zorlu tez hazırlama sürecinde yardımlarını esirgemeyen Yard. Doç. Dr. Saliha Aksun'a, uzman doktor, hemşire ve tüm yardımcı sağlık personeli çalışma arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince tanıma fırsatı bulduğum, onlardan çok şey öğrendiğim, birçok anı biriktirdiğim, çalışma hayatımı güzelleştiren tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu zorlu süreçte her daim desteğini hissettiğim Melike'ye, Selin'e, Meltem'e,

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hissettiğim annem Gülgün Öztekin'e, babam Caner Öztekin'e, ablam Hatice'ye, kardeşim Ezgi'ye; varlıklarıyla hayatı daha güzel ve anlamlı kılan biricik yeğenlerim Oğuz Kağan'a, Yavuz Kerem'e,

Sonsuz teşekkürler...

Dr.Esra Öztekin

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	i
II. İÇİNDEKİLER.....	ii
III. KISALTMALAR.....	iv
IV. TABLO LİSTESİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Major Depresif Bozukluk Tanım ve Tarihçesi.....	4
2.2 Major Depresif Bozukluk Epidemiyolojisi.....	5
2.3 Major Depresif Bozukluk Tanı ve Sınıflandırılması.....	6
2.4 Major Depresif Bozukluk Klinik Görünümü ve Seyri.....	8
2.4.1 Major Depresif Bozukluk Klinik Görünümü.....	8
2.4.2 Major Depresif Bozukluk Seyri.....	9
2.5 Major Depresif Bozukluk Etiyolojisi.....	10
2.5.1 Genetik Nedenler.....	10
2.5.2 Psikososyal Nedenler.....	11
2.5.3 Biyolojik Nedenler.....	13
2.5.3.1 Depresyonun Nöroanatomisi: Depresyonda Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	13
2.5.3.2 Depresyonda Endokrin Dizge.....	13

2.5.3.3 Depresyon ve İmmun Sistem.....	14
2.5.3.4 Depresyon ve Biyokimyasal Etkenler.....	14
2.2.3.3.1 S100 protein ailesi ve S100B.....	18
2.2.3.3.2 Nöron Spesifik Enolaz.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1 Çalışma Örnekleme.....	31
3.2 Gereçler.....	32
3.3 İşlemler.....	34
3.4 İstatistiksel Yöntem.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	47
6. ÖZET.....	58
7. SUMMARY.....	59
8. KAYNAKÇA.....	60
9. EKLER.....	73

III. KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
BDNF	: Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CRH	: Kortikotropin Salgılatan Hormon
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanımsal ve Sayımsal El Kitabı
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
EKT	: Elektro Konvulzif Tedavi
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HAM-D	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamik Pituitar Adrenal
IL	: İnterlökin
MAOI	: Monoamin Gerilim İnhibitörü
MDB	: Major Depresif Bozukluk
MHPG	: 3-metoksi 4-hidroksifenilglikol
MR	: Manyetik Rezonans
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NNE	: Non Nöronal Enolaz
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
RAGE	: Receptor for Advanced Glycation End Products
SCID-I klinik görüşme	: Structured Clinical Interview for DSM-IV; DSM IV için yapılandırılmış
SSRI	: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü
S100B	: S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TRH	: Tiroid Salıveren Hormon
TSA	: Trisiklik Antidepresan
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
5-HIAA	: 5- Hidroksi indol asetik asit

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Major Depresif Bozuklukta S100B ve NSE ile İlişkili Klinik Çalışmalar

Tablo 2: Katılımcıların Sosyodemografik Verileri

Tablo 3: Major Depresif Bozukluk Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri

Tablo 4: MDB Tanılı Hastalar ve Kontrol Grubunda S100B ve NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 5: İlk Epizod ve Yineleyici Epizod Depresyon Hastalarının Genel Klinik Özellikleri

Tablo 6: İlk Epizod ve Yineleyici Epizod Depresyon Gruplarında S100B ve NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 7: İlk Epizod Depresyon ve Kontrol Gruplarında S100B ve NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 8: Yineleyici Epizod ve Kontrol Gruplarında S100B ve NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 9: MDB Hasta Grubunda S100B ve NSE Düzeyleri ile Klinik Değişkenlerin Korelasyonu

Tablo 10: Hasta Grubunda Antidepresan Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B ve NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 11: Remisyona Giren ve Girmeyen Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Karakteristikleri

Tablo 12: Remisyona Giren ve Girmeyen Hastalarda S100B ve NSE Düzeylerinin Değişiminin Karşılaştırılması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Major Depresif Bozukluk (MDB) ve depresif spektrum bozuklukları psikiyatri pratiğinde çalışan tüm klinisyenlerin en yoğun uğraşı alanlarından birisidir (1). %4-24 yaşam boyu prevalansı ile yaygın bir halk sağlığı sorunudur (2; 3). MDB yoğun mutsuzluk, isteksizlik, karamsarlık ve suçluluk duyguları, eşlik eden uyku sorunları, konsantrasyon bozukluğu, enerji azlığı ve olası intihar düşünceleri ile karakterize; yinelemelerle seyreden, yüksek yeti yitimine neden olan bir psikiyatrik hastalıktır. İntihar riski yaşam boyu ortalama %10-15 oranında olması ile hayatı tehdit eden bir hastalıktır (4). Dünya Sağlık Örgütü'nün Hastalıkların Toplam Yüğü (The Global Burden of Disease) çalışması sonucunda, 2000 yılında depresyonun toplam engelli yaşam süresinin %4,4'ünü oluşturduğu, hastalık yükünün dördüncü önde gelen nedeni olduğu, bunun da tüm dünyadaki engelliliğin neredeyse % 12'sini oluşturduğu bildirilmiştir (5). 2020 yılında en fazla iş gücü kaybına yol açan ikinci hastalığın MDB olacağı ön görülmektedir (2). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, 2004 yılında yayımlanan Sağlık Bakanlığı verilerine göre benzer bulgular elde edilmiş olup, MDB yüksek yineleme ve süregenleşme oranları ile fiziksel, sosyal, mesleki yeti yitimine yol açan sebepler arasında ilk sırada yer almaktadır (6).

Major depresif bozukluk için ortalama başlangıç yaşı 20li yaşların sonları olmakla birlikte her yaşta görülebilmektedir. Araştırmalar genellikle, major depresyonun kadınlarda erkeklerden iki kat fazla görüldüğünü doğrulamaktadır (7).

MDB'nin ortaya çıkışında yatkınlık genleri, biyokimyasal süreçler gibi çeşitli biyolojik nedenler ve stresli yaşam olayları gibi çevresel etmenler birlikte rol oynamaktadır.

Uzun zamandan beri dikkat çeken ve uğraşmaya değer bir alan olarak görülmesine ve en azından 1950'lerden beri çeşitli ilaç tedavileri geliştirilmesine, psikoterapi yöntemleri uygulanmasına karşın, halen birçok açıdan problem alanı oluşturmaktadır (8). Hastalığın oluş sürecinin anlaşılması; tanı, tedavi ve yinelemelerin önlenmesi açısından önem arz etmektedir. Hastalığın altta yatan

nörobiyolojisini aydınlatmaya yönelik çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, hastalığın tanısını koymada, tedavi yanıtını belirlemede kullanılabilecek üzerinde uzlaşılan bir biyolojik gösterge bulunmamaktadır. Buna karşılık, son yıllarda giderek artan sayıda prelinik ve klinik çalışma, major depresyon patogenezinde nöroplastisitede ve glial işlevlerde bozulma olduğunu düşündürmektedir (9). Histopatolojik postmortem çalışmaları, duygudurum bozuklukları olan hastalarda prefrontal beyin bölgelerinde glial hücre yoğunluğunun veya glial hücre sayısının sürekli olarak azaldığını göstermiştir (10,11,12). Bu durum esas olarak astrosit ve oligodendrositlerin değişikliklerine atfedilmiştir (13,14). Ek olarak majör depresif bozuklukta amigdalada (15) ve manik ataklar da dahil olmak üzere bipolar bozuklukta mikroglial değişikliklerde oligodendrositlerin spesifik azalmaları bildirilmiştir (12). Bir NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin tedaviye dirençli depresyon hastalarında, klasik antidepresanlardan farklı olarak saatler içinde ortaya çıkan hızlı antidepresan etkinliği (16,17) ve prelinik çalışmalarda antidepresan etkinin sinaptogenezi tetikleyerek oluştuğunun gösterilmesi bu alandaki çalışmalara hız kazandırmıştır (18).

Tüm bu çalışmalardan yola çıkılarak, son zamanlarda duygudurum bozukluklarının hastalığa özgü glial patoloji ile karakterize olduğu öne sürülmüştür (19). Yapılan çalışmalar depresyonda glial hücrelerde, yani astro- ve oligodendroglia da bulunan fakat insan beynindeki mikroglia da olmayan S100B'nin serumda ve beyin omurilik sıvısında(BOS) değiştiğini göstermiştir (20,21). S100B; beyinde astrositler ve oligodendrositler tarafından salgılanan, hücre şeklini, enerji metabolizmasını, kasılmayı, hücre-hücre iletişimini, hücre içi sinyal iletimini ve hücre büyümesini düzenler (22,23,24). İlginç bir şekilde, hücre dışı S100B'nin etkileri, konsantrasyonuna bağlıdır (25,26). Nanomolar konsantrasyonlar, nöronlar ve astrositler için büyüme ve/veya farklılaşma faktörü olarak hareket ederken, mikromolar konsantrasyonlar apoptosis indükleyebilir. Kronik nörodejenatif süreçlerde, Amyotrofik Lateral Skleroz, Multipl Skleroz(MS) gibi nörolojik hastalıklarda, iskemik inme ilk dönemlerinde BOS'ta ve kanda yüksek düzeylerde saptanmıştır. S100B'nin psikiyatrik hastalıklarla da ilişkisi araştırılmış olup duygudurum bozuklukları ve şizofrenide yapılan çalışmalar yoğunluktadır. Ayrıca S100B gibi S100 proteinlerinin depresyon tedavisinde çok önemli bir rol

oynayabileceği öne sürülmüştür (27,28,29). Bazı çalışmalarda major depresyonda S100B'nin serum ve BOS düzeyleri yüksek saptanırken (20,30-33); Bazı çalışmalarda da anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (30,34). Ayrıca S100B düzeylerinin tedavi yanıtıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (32,34-38). Nöron spesifik Enolaz (NSE) ise, asıl olarak nöronların ve nöroendokrin hücrelerin sitoplazmasında bulunan, nöronal farklılaşmada, enerji metabolizmasında, nöroplastisitede, hücrenin yaşamsal faaliyetlerinde görev alan glikolitik yolak enzimidir (39,40). Çalışmalara bakıldığında, depresyonda hücre tipine özgül bir patoloji olup olmadığıyla ilgili ve tedavilerin bu parametrelerle ilişkisiyle ilgili olarak, glial patolojiyi gösteren S100B ve nöron hasarına özel NSE'nin birlikte bakıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Nöronal hasarın önemli bir göstergesi olan NSE'nin ise, major depresif bozukluk tanılı hastalarda, sağlıklı kontrollere göre serum düzeylerinde anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (31,32,41).

. Yukarıda bahsedildiği gibi, son yıllarda giderek artan sayıda prelinik ve klinik çalışma, major depresyon patogenezinde glial patolojinin rolüne işaret etmektedir. Bu çalışmada major depresif bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum S100B ve NSE düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelenecek, hastalarda 8 haftalık antidepresan tedavi sonrası serum S100B ve NSE düzeylerindeki değişim ile tedavi yanıtı ilişkisi araştırılacaktır. Hipotezimize göre, MDB tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum S100B düzeylerinde anlamlı fark saptanacak, NSE düzeylerinde fark gözlenmeyecektir; tedavi sonrası hastaların serum S100B düzeyleri sağlıklı kontrollerin S100B düzeylerine benzer saptanacaktır. Ek olarak S100B ve NSE düzeylerinin klinik değişkenler ile korelasyonu incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Major Depresif Bozukluk Tanım ve Tarihçesi

Depresyon, derin üzüntülü, bazen de hem üzüntülü hem bunaltılı bir duygudurumla birlikte düşünce, konuşma, devinim ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, durgunlaşma ve bunların yanı sıra değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile belirli bir sendromdur (42). Depresif bozukluklar hem ülkemizde, hem de dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu durumundadır (43). Ruhsal hastalıkların başında gelen hastalıklardan biri olan depresyon, süregelen ve kişinin yaşamını tüm yönleriyle etkileyen, işlevselliğini bozan belirli belirti kümelerinden oluşur.

Depresyon, eski çağlardan beri bilinir. İnsanlık tarihi boyunca eski din kitaplarında, mitolojide çökkünlük belirtileri gösteren kişiler tanımlanmıştır. MÖ 5.yy'da, depresyon ve maniye ait tanımlamalar ilk kez sistematik şekilde Hipokrat ile başlamış, günümüze kadar gelmiştir. Hipokrat çökkünlüğe "melankoli" adını vermiş ve bunu kara safraya bağlamıştır (44). Aynı şekilde ilk çağda Platon, ruhsal hastalıkların doğa ve doğaüstü güçlerden kaynaklandığını öne sürmüştür. Helenistik dönemde Hipokrat'ı takip eden hekimlerden Galen (M.S 131-201) melankoliyi hayattan keyif alamama, çökkünlük ve korku, insanlardan nefret etme gibi özelliklerle tanımlanmış ve sebeplerin genetik ve çevresel olabileceğini düşünmüştür (45).

Ortaçağda ruhsal çökkünlüğü en iyi tanımlayanlardan biri İbni Sina olmuş ve ilginç olgu örnekleri sunmuştur (42).

17.yy sonunda melankolinin oluşum mekanizması ile ilgili var olan yaklaşım değişmeye başlamıştır. Thomas Willis (1621-1675) kimyasal formülasyonlar üzerinde durmuştur. Yakın Çağ'da ruhsal hastalıkların bir beyin hastalığı olduğu görüşünü ortaya atan Wilhem Griesinger(M.S. 1817-1868) dikkat çekmiştir (46).

19.yyda Fransız ve Alman ruh hekimleri mani ve melankolinin değişik türlerini, klinik belirtilerini yazmışlarsa da hepsini "psikoz manyak depresif" başlığı altında

toparlamayı, hastalığın belirtilerinin, gidiş ve sonlanışının tanımlanmasını Alman psikiyatrist Emil Kraepelin(M.S 1856-1926) başarmıştır (42). Kraepelin klinik depresyonda esas patolojinin duygudurumda çökkünlük ve bedensel, zihinsel süreçlerde yavaşlama olduğunu vurgulamıştır.

Yirminci yüzyıla kadar geçen dönemde depresyon hakkında doğaüstü açıklamalardan psikobiyolojik açıklamalara kadar değişen, kategorik boyutsal ayrımın yapıldığı süreçler ilerlemiştir. 1952 yılında ilk kez yayınlanan DSM-1 Tanı ve el kitabında ruhsal hastalıklara reaktif yaklaşım göze çarpmaktadır. 1968'de DSM- II yayınlanmış, Kraepelin'ci yaklaşım hakim olduğu görülmektedir. Daha sonra tanı ölçütlerine dayanan yaklaşım benimsenmiş ve 1980 yılında DSM- III, 1987'de DSM- III-R bu yaklaşım ile ortaya çıkmıştır. 1994'te DSM- IV yazılmıştır. 2013'de yayınlanan DSM- V Tanı Ölçütleri şu anda en yaygın kullanılan tanı el kitabıdır. Ayrıca "ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması" da günümüzde kullanılmaktadır.

2.2 Major Depresif Bozukluk Epidemiyolojisi

Major depresif bozukluk yinelemelerle giden, yüksek yeti yitimine neden olan ve yaygın görülen bir hastalıktır. Araştırma yöntemlerindeki farklılıklara bağlı olarak değişik oranlar bildirilmişse de, sıklığın ve yaygın yüksek olduğu konusunda görüş birliği bulunmaktadır. Türkiye'de depresyonun yaygınlığı ile ilgili önemli veriler sağlayan araştırmalardan biri "Türkiye Ruh Sağlığı Profili" araştırmasıdır. Bu araştırma Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülmüş, 7479 katılımcı ile Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi'nin kullanılarak yapılmıştır. Bu araştırma sonucunda depresif nöbet yaygınlığı %4 olarak bulunmuştur. Kadınlarda %5,4, erkeklerde ise %2,3 olarak bulunmuştur (47). 2004 yılında Sağlık Bakanlığı Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'nda ise unipolar depresif bozukluğun erkeklerde prevalansı %16, kadınlarda ise %26,3; toplamda %21,1 olarak raporlanmıştır (6).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre sağlık sorunları listesinde depresyon dördüncü sırada bulunmaktadır (5). Kadınlarda, erkeklere göre 2 ila 3 kat daha sık görülmesinin yanında, her iki cinsiyette de 25-44 yaş arasında daha yaygındır (48).

Bununla birlikte yapılan çalışmalar 20 yaş altında görülme sıklığının arttığını göstermektedir (48). Ayrıca MDB başlangıç yaşı önemli olup, ilk depresif epizodu daha erken olan kişilerde sosyal ve mesleki işlevsellik alanında düşüş daha fazla olmakta, intihar risk artışı yanında eşanlı fiziksel ve psikiyatrik hastalık artışı olduğu, depresyonun şiddetinin artışı ve daha fazla depresif dönemler olduğu gözlenmektedir (48).

Birçok çalışmada MDB ile gelir düzeyi arasında ilişki bulunmuştur (49,50). Yoksullarda depresyon oranı iki kat fazla bulunmuştur (48). Sağlık bakanlığının yaptığı bir çalışmada depresyon okur-yazar olmayanlarda daha yüksek saptanmıştır (47). Ailede depresyon öyküsü bulunması da riski artıran faktörlerdendir. Ebeveynlerden birinde depresif bozukluk tanısının olması durumunda risk %10-25 olarak verilirken, her iki ebeveynde de bulunması durumunda riskin iki kat arttığı söylenmektedir (49).

2.3 Major Depresif Bozukluk Tanı ve Sınıflandırılması

Major depresif bozukluk için şu anda dünyada en yaygın kullanılan tanı ve sınıflandırma sistemi Amerikan Psikiyatri Birliği'nin yayınladığı DSM-V'dir (51).

Major Depresif Bozukluk DSM-V Tanı Kriterleri

- A.** Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya çökkün duygudurum ya da ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.
1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)

2. Bütün ya da nerdeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).
3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (Örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.
5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu olarak taşıma değil).
6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (Enerji düşüklüğü).
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (Sanrısız olabilir) (Yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (Öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).
9. Yineleyici ölüm düşünceleri (Yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

- B.** Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
- C.** Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojisiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
- D.** Yeğin depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.
- E.** Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir

DSM-V'de tek dönem veya yineleyen dönem olarak kodlama önerilmiştir. Ayrıca ağırlık/psikoz/yatışma belirleyicileri tanımlanmıştır. Ağır olmayan, orta, ağır ve psikoz özellikleri gösteren, tam olmayan yatışma gösteren, tam yatışma gösteren, belirlenmemiş şeklinde belirtilmiştir. Bu belirleyicilerden sonra o sıradaki ya da en son dönem için uygulanabilecek bütün belirleyicilerin kod kullanılmadan belirtilmesi istenmiştir. Bunlar; bunalıtlı sıkıntı, karma özellikler gösteren, melankoli özellikleri gösteren, atipik özellikler gösteren, duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren, duygudurumla uyumlu olmayan psikoz özellikleri gösteren, katatoni ile giden, peripartum başlayan, mevsimsel örüntü gösteren olarak tanımlanmıştır (51).

2.4 Major Depresif Bozukluk Klinik Görünümü ve Seyri

2.4.1. Major Depresif Bozukluk Klinik Görünümü

Depresyon tablosu klinik pratikte geniş belirti kümesine sahiptir. Çökkün duygudurumla birlikte ilgi istek kaybı, hayattan zevk alamama en önemli belirtilerdendir. Hastalar kendilerini sürekli kederli, mutsuz, karamsar hissettiklerini

söyleyebilirler. Bu durum normal bir hüzün halinden farklıdır. Genelde çevresel olaylardan etkilenmez. Kural olmamakla birlikte çökkünlük çoğu zaman hastanın yüz ifadesine, konuşmasına, duruşuna yansır; özbakımı azalmıştır. Hastalar eski hobilerinden keyif aldıkları şeylerden artık zevk almadıklarını, ailesine ve çevresine karşı ilgilerinin azaldığını belirtirler (52,53)

Hastalar genelde fazla aktivite yapmadan kendilerini yorgun hissederler. Enerjisizlik, bitkinlik, unutkanlık yakınmaları olabilir. Yaptıkları işe odaklanmada güçlük yaşadıklarını belirtirler. Uyku sorunu sıklıkla eşlik eder. Uykuya dalmama ya da sık uyanma, sabah çok erken uyanmalar olabilir. Çoğu zaman iştahsızlık, bazen de yeme miktarında artış şikayeti getirebilirler. Hastalarda psikomotor ajitasyon veya retardasyon gözlenebilir. Hareketlerde, düşüncede, konuşmada yavaşlama, konuşma miktarında azalma, ses tonunda alçalma olabilir. Bazı hastalar yerinde duramaz, ellerini ovuşturma, tedirginlik hali gözlenebilir (42). Benlik saygısının azalması, geçmişteki küçük hata ve başarısızlıklar ile ilgili suçluluk duyma, değersizlik duyguları depresyon için tipiktir. İntihar fikirleri eşlik edebileceğinden bu hastalarda mutlaka sorgulanmalıdır (42,53).

2.4.2.Major Depresif Bozukluk Seyri

Çökkünlük dönemleri genellikle sinsi başlar (42). Belirtiler başlangıçta hafif olduğundan, rahatsızlık belli olmayabilir. Bedensel yakınmalar olduğunda öncelikle iç hastalıkları veya aile hekimlerine başvurular olabilir. Başlangıçta hastalar çevrenin de desteklemesiyle kendileri başa çıkmaya çalışırlar. Başaramadıkça çaresizlik, güçsüzlük, karamsarlık duyguları artar. Ağır depresyonda ise başlangıçta intihar planları girişimleri olabilir, belirtiler daha ağırdır, dolayısıyla psikiyatriye başvurma oranı daha yüksektir. Depresyonun seyri sanıldığı kadar iyi değildir. Tek bir depresyon dönemi geçiren hastaların %50-60'ı ikinci kez, iki depresyon dönemi geçirenlerin %70'i üçüncü kez depresyon dönemi geçirmektedir. Üç kez çökkünlük dönemi geçirenlerin %90'ı yinelemektedir (54). Sık yineleyen hastalarda kronikleşme olasılığı yüksektir. Kural olmamakla birlikte genç yaşta geçirilen depresyondan sonra iyilik döneminin yıllarca sürebileceği ve yinelemenin daha seyrek olduğu

söylenbilir. İleri yaştaki çökkünlüklerde yineleme olasılığı fazladır (42). Psikotik belirtili ise yineleme riski daha fazladır. Psikiyatrik ektanı var ise ve depresyondan önce başladıysa yineleme riski artmaktadır (54). Koroner arter hastalığı, artrit, diyabet gibi ek tıbbi hastalığı olanlarda depresyon eşlik ettiğinde daha ağır gidiş olduğu ve depresyonun klinik tabloyu oldukça olumsuz etkilediği belirtilmektedir (55). Depresyonda ölüm düşünceleri eşlik ettiğinden intihar önemli bir komplikasyondur. Çalışmalarda çeşitli oranlar bildirilmiş olmakla birlikte riskin arttığı bilinen bir gerçektir (56,57)

2.5.Major Depresif Bozukluk Etiyolojisi

Major depresyonun sıklığı, yeti yitimine neden olması, yinelemelerle seyretmesi ve intihar riski gibi nedenlerden dolayı etiyojisine yönelik artan sayıda çalışma yapılmaktadır. Etiyolojiye yönelik çalışmalar patogenezi aydınlatarak tedavi etkinliğini artırmayı amaçlamaktadır. Depresyonun meydana geliş sebeplerini esas olarak 3 ana başlıkta inceleyebiliriz; genetik, psikososyal ve biyolojik sebepler.

2.5.1.Genetik Nedenler

Depresyon geçiren hastaların birinci derece akrabalarında hastalanma riski genel nüfustaki riske göre iki üç kat yüksektir (42). Evlat edinme, ikiz ve aile çalışmaları depresyonun ailesel geçiş gösterdiğini desteklemektedir. İkiz çalışmalarına bakıldığında kalıtımla geçiş oranı %31-42 olarak tahmin edilmektedir (42). Tek yumurta ikizleri ile yapılan çalışmalarda, hastalanma oranı dizigot ikizlerde 3,6 kat olarak bulunmuştur (58). Kalıtım, erken başlangıçlı ve yineleyici depresyonda daha büyük öneme sahip gibi görünmektedir (42). Depresyonun çok genli ve gen çevre etkileşimine dayanan karmaşık bir patofizyolojisi olup bu durumda rolü olduğu düşünülen genlerle (aday gen) yapılan çalışmalar bulunmaktadır (42). Bu aday genlerden ön planda olanlarından biri "Serotonin taşıyıcı geni"dir. Bu genin uzun ve kısa olmak üzere iki aleli vardır. Kısa allele sahip bireylerin çocukluk çağı travmaları var ise erişkinlikte depresyon ve intihar riski artmaktadır (42). Olumsuz yaşantının

şiddeti ve iki kısa alelin olması depresyon riskini artırmaktadır. Glukokortikoid reseptör geni, BDNF geni, monoamin oksidaz A geni gibi birçok gendeki polimorfizmlerle bağlantı gösterilmiştir (59).

2.5.2.Psikososyal Nedenler

Duygudurum bozukluklarında ruhsal-toplumsal etkenlerin yeri küçümsenemez. Farklı tipte sosyal stresörler(çocukluk ve erişkinlikte, akut veya kronik stresörler, olumlu-olumsuz yaşam olayları) yatkın kişilerde depresyonu tetikleyebilir. Gündelik hayattaki ekonomik sorunlar, aile içi sorunlar, iş yaşamındaki çatışmalar, iş kaybı, emeklilik, beden sağlığının bozulması, benliği örseleyici durumlarla karşılaşmak gibi daha birçok psikososyal olay duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasında rol oynayabilir (60) Çocukluğun erken dönemlerinde anne yitiminin depresyona yatkınlığı artırabileceği bilinmektedir (42). İlk çocukluk yıllarında karşılaşılan anne-babadan uzun süreli ayrılma durumlarında çocuğun strese karşı hipotalamus-hipofiz-böbreküstü bezi aksının etkinliğini artırarak hem nöroendokrin dizgenin, hem beynin gelişiminde önemli izler bırakabileceği düşünülebilir. Genellikle kimseyi incitmemeye, herkesi hoşnut etmeye çalışan, olaylardan fazla etkilenen, kuruntulu, yakınlarına aşırı bağlı ve bağımlı, beklentisi yüksek olan, mükemmelliyetçi, öfkesini dışa vuramayan kişilerin depresyona eğiliminin daha fazla olduğu düşünülmektedir (42).

Psikanalitik Görüş: Psikanalitik görüşe göre depresyonda bir sevgi nesnesi kaybı söz konusudur. Yaşamın erken dönemlerinde sağlıklı olmayan anne-çocuk ilişkisi sebebiyle sevgi nesnesine karşı ambivalan duygular gelişmiştir(sevmek-nefret etmek gibi). Bu sevgi nesnesi narsisistik desteklerin sağlandığı bir nesnedir. Aynı zamanda bu kişiler katı, cezalandırıcı, acımasız üstbenlikleri (süperego) olan kişilerdir. Gerçek ya da hayali sevgi nesnesi kaybıyla ortaya çıkan sıkıntıyla baş etmek için kişi, kayıp nesnenin içe atımı (introjeksiyon) olarak adlandırılan bir savunma mekanizmasını kullanır. Bu yolla kayıp nesneye ilişkin sevgi ve nefret duygularının karışımı, öfke hissi bireyin kendine yönelir ve böylece depresyon gelişir (42).

Bilişsel Görüş: Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan bilişsel görüşe göre depresyon temelde bir bilişsel bir bozukluktur. Depresyona yatkın kişilerde yaşamın ilk dönemlerinden başlayarak yerleşmiş olan kendisine, geleceğe ve dış dünyaya karşı olumsuz kavramlar (Beck'e göre şemalar) vardır. Bu olumsuz şemalar ilerleyen süreçte olumsuz yargılara, düşüncelere ve tutumlara neden olur. Bu kişiler yaşam olayları karşısında olumsuz ve karamsar senaryolar yazarlar. Böylece olumsuz düşünce ve kavramlardan duygudurum bozukluğu ortaya çıkar (61).

Davranışçı Görüş: Davranışçı görüş daha çok anksiyete ve fobik bozukluklarla ilgilenmekle birlikte, Seligman'ın "öğrenilmiş çaresizlik" görüşüne kısaca değinmek faydalı olur. Köpeklere bir yandan elektrik akımı vererek onları bir kaçınma davranışına sokarken, bir yandan da kaçabilmeleri önlenirse bir süre sonra köpekler kaçma çabalarını bırakırlar, teslim olurlar; üzüntülü ve durgun bir çaresizlik içine düşerler. Bu durum insanlardaki depresyona benzemektedir. Bu görüşe göre, depresyon çocukluktan beri acılı uyarılarla karşılaşınca bunlardan kaçmayı, kurtulmayı bilememe ve çaresiz kalma durumudur (42)

2.5.3 Biyolojik Nedenler

2.5.3.1 Depresyonun Nöroanatomi: Depresyonda Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Depresyonun nöroanatomisine yönelik yapılan çok sayıda yapısal ve işlevsel nörogörüntüleme çalışmaları beynin birçok farklı bölgesinde, çeşitli değişiklikler olduğunu göstermektedir. Amigdala, ön singulat korteks, medyal prefrontal korteksi içeren medyal prefrontal limbik ağ serotonin nörotaşınımla; ventral striatum ve bağlantılı orbitofrontal ve medyal prefrontal korteksi içeren ödül ağı ise dopaminle düzenlenmektedir (42).

Depresyonda manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile yapılan ölçümlerde hipokampus hacminde azalma olduğu bilinmektedir. Bu durumun bellek yakınmaları ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Bu değişikliklerin antidepresan ilaçlarla tersine

dödürülebildiği gösterilmiştir. İşlevsel MR'la yapılan görüntüleme incelemelerinde ön singulat, orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, striatum ve orta temporal lob gibi beyin bölgelerinde işlevsel ve yapısal değişiklikler dikkati çekmektedir. Son yıllarda üzerinde durulan glial patogenezi çalışmalarında bilgisayar destekli üç boyutlu hücre sayım çalışmaları sonucu, glial hücrelerin büyüklük ve sayılarında azalma olduğu, nöron hücrelerinin büyüklüklerinin ise azaldığı ancak sayılarının değişmediği gösterilmiştir (62). Postmortem çalışmalarda, duygudurum bozukluğunda beynin prefrontal ve limbik bölgelerinde glial hücre yoğunluğunda ve sayısında azalma ve nöronal atrofi olduğu tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (19,63,64).

2.5.3.2 Depresyonda Endokrin Dizge

Günümüzde, depresyonda oluşan nörotransmitter anomalilerinin limbik sistem yoluyla hipotalamusu etkilemeleri sonucu, nöroendokrinolojik bozuklukların ortaya çıktığı yaklaşımı mevcuttur. Endokrin dizgeler içinde en fazla Hipotalamus-Hipofiz-Böbreküstü Bezi Aksı (HPA aksı) önem kazanmıştır. Depresyonda beyin omurilik sıvısında CRH düzeyinin yüksek olması, postmortem çalışmalarda frontal korteksde reseptör sayısının düşük olması gibi, depresyonda HPA aksının hiperaktif olduğunu düşündüren çok sayıda bulguya rastlanmıştır (65). HPA aksının ürünü olan glukokortikoidler organizmanın stres karşısında verdiği yanıtta çok önemli rol oynar. Hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatan hormon (CRH) hipofizden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salgılanmasına yol açar. ACTH sistemik dolaşıma karışarak böbreküstü bezinden kortizol salınımını uyarır. Hipotalamus-pituiter-adrenal eksenindeki bozukluğu gösteren 'deksametazon supresyon testi' (DST) depresif bireylerin %50' sinde bozulur. DST'si bozuk olan hastaların çoğunda sağaltım sonrasında depresyon düzeline DST'nin de düzeldiği görülür. Düzelmenin olmaması ise kısa süre içinde hastalığın depreşeceği anlamına gelebilir (2,66). CRH ve kortizolün depresyonda serotonerjik ve noradrenerjik reseptör duyarlılığına etki ederek depresif yakınmalara sebebiyet verebileceği öne sürülmektedir (42). Nöroendokrin dizge ile ilgili çalışma alanlarından biri de Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Bezi Eksenidir (HHT aksı). Depresyonda bu açıdan en önemli bulgu tiroid salıveren hormona (TRH) tiroid uyarıcı hormon(TSH) yanıtının azalması ve serum

tiroksin (T4) düzeyinin yükselmesidir. Antidepresanlara dirençli çökkünlüklerde T3 eklenmesi ile kimi olgularda olumlu sonuç alındığı gösterilmiştir (2). Son yıllarda ayrıca BDNF gibi başka periferik hormon benzeri faktörlerin depresyon patofizyolojisinde rol oynadığı anlaşılmıştır (42).

2.5.3.3 Depresyon ve İmmun Sistem

Duygudurum bozuklukları ile periferik immün sistem ve artmış pro-inflamatuar sitokin aktivasyonunun ilişkisi uzun zamandan beri bilinmektedir (67,68). Ek olarak, çeşitli kanser formları, sistemik enfeksiyon veya otoimmün hastalıkların yol açtığı periferik bağışıklık sisteminin sürekli aktivasyonu, hassas kişilerde majör depresyon gelişimini destekleyebileceği belirtilmektedir (69). İnterlökin 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin, depresyon benzeri davranışların ve duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olan sinaptik plastisiteyi etkilediği öne sürülmektedir (70). Yapılan çalışmalarda, ratlarda stresle indüklenen depresyon benzeri davranışlar, yüksek pro-inflamatuar IL-1 β , IL-6 ve TNF α seviyeleri ile korele edilmiştir (71,72). Bunun aksine, anti-inflamatuar IL-10'un, kronik kısıtlama stresini takiben sıçan korteksinde ve hipokampusünde azaldığı ve depresyon benzeri davranışların, rekombinant IL-10'un uygulanmasıyla tersine çevrilebileceği gösterilmiştir (73). Bağışıklık sisteminin aktivasyonunun ve yüksek pro-inflamatuar sitokin üretiminin, hücre proliferasyonu, nörojenez, gliogenez ve apoptoz dahil olmak üzere depresyonla ilişkili çoklu biyolojik hedefleri etkilediği gösterilmiştir (74). Depresyon ve immün sistem ilişkisi araştırmaya açık, sıcak bir alan gibi durmaktadır.

2.5.3.4 Depresyon ve Biyokimyasal etkenler

Depresyonun ortaya çıkışında merkezi sinir sistemindeki bazı biyolojik aminlerin azalması veya inaktivasyonu bugüne kadar bilinen en temel hipotezlerden biridir. Özellikle 1950'lerde MAOI'nin ve TSA'nın depresyonun tedavisinde kullanılmaya başlanması ile birlikte '*monomanin hipotezi*' ortaya çıkmıştır. Merkezi

sinir sisteminde üç ana monoaminerjik nörotransmitter serotonin, dopamin ve noradrenalindir. En çok üzerinde durulan serotonin olup, depresyonda serotonerjik işlev yetersizliğinden söz edilmektedir (48). Serotonin duygudurumunun düzenlenmesi, davranışların inhibisyonu ile impulsivitenin azaltılması, bellek, uyku-uyanıklık, yeme isteği, cinsel istek, beden ısısı gibi işlevlerde önemli bir düzenleyicidir. Serotoninin beyindeki ana yıkım ürünü olan 5-hidroksi-indol-asetik-asitin (5-HIAA) beyin omurilik sıvısındaki düzeyi depresyonda düşük bulunmaktadır (42). Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) tedavi de yaygın olarak kullanılması ve başarılı sonuçlar alınması da serotoninin önemini göstermektedir. Diğer bir önemli monoamin noradrenalindir. Beyin sapındaki lokus seruleustan çıkan noradrenerjik uzantılar beyin farklı bölgeleriyle bağlantı kurarlar. Noradrenalin azalmasıyla enerji azalması, ilgi kaybı, zevk alamama, konsantrasyon güçlüğü gibi depresif şikayetlerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Kimi araştırmalarda depresyon geçiren hastaların önemli bir bölümünde, noradrenalinin temel yıkım ürünü 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeylerinin idrarda ve beyin omurilik sıvısında çok azaldığı görülmüştür (66). Depresyonda noradrenalin dizgesinde görülen başlıca değişiklikler; monoaminlerin yıkımında rol oynayan MAO-A enziminin etkinliğinin artması, özkıyım sonucu ölen kişilerin beyin incelemelerinde kortekste β adrenerjik reseptör yoğunluğunda artış saptanması, zorlanmaların depresyona yatkın kişilerin beyinlerinde noradrenalin döngülerinin (turnover) etkinliğini artırması ve noradrenalin geri alımını önleyen ilaçlarla düzelen hastalarda noradrenalin düzeyini düşüren girişimler yapılmıca depresyon belirtilerinin ortaya çıkmasıdır (66). Üzerinde durulan bir diğer monoamin olan ve zevk alma yetisini düzenleyen ana nörotransmitter olan dopaminin depresyon hastalarında beyin görüntüleme çalışmalarında ve post-mortem çalışmalarda taşınımının azaldığını gösteren bulgular ve temel yıkım ürünü olan homovalinikasinin (HVA) BOS'ta azaldığına dair bulgular bulunmaktadır (66).

Klasik "monoamin hipotezi"nin dışında, farklı aminler ve farklı hipotezler üzerinde de durulmaktadır. Örneğin, depresyonda plazmada yüksek glutamat seviyeleri izlenmektedir. Stresle glukokortikoid artışı glutamat etkinliğini artırmakta ve bu da NMDA reseptörlerini uyararak hücre içine kalsiyum girişini artırmaktadır. Bu olay sonucunda hipokampus nöronlarında dendrit atrofisi, sinapslarda yapısal

değişiklikler ve harabiyet oluşmaktadır; bu değişiklikler de depresyonla ilişkilendirilmektedir (75). Glutamat çalışmaları ve hipokampustaki değişiklikler, depresyonda yapısal değişikliklik olduğuna dair önemli bir kanıttır. 1990'lardan itibaren "*Depresyonda Nöroplastisite Hipotezi*" öne sürülmüştür. Bu hipotez, depresyonu sinaptik aralığa salıverilen kimyasal ileticilerin miktarı, metabolizması ve sinaps sonrası bölgeyi alıcılar aracılığıyla veya başka yollarla etkilemelerinden daha çok, beyindeki bazı yapısal değişikliklerle ve bu yapısal değişiklikler sonucu hipokampus gibi bazı kritik bölgelerde yeniden şekillenmenin oluşması ile açıklar. Bu şekillenme beyin nöroplastisitesinin bir sonucudur (76). Gelişim, hatıraların oluşumu, ruhsal bozuklukların ortaya çıkışı, tedavinin etkileri sırasındaki nöroplastisitenin, gen ifadesi ve protein sentezinin düzenlenmesi ile oluştuğu öne sürülmektedir (77). Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir.

Nörotrofik faktörler, nöronların gelişimi ve korunması için bilinen en önemli mediatörlerdir. Büyüme için gereken trofik desteği sağlayarak hücrelerin hayatta kalmasını artırmanın yanı sıra hücre ölüm döngüleri üzerine inhibitör etkiler de göstermektedirler. Bu işlevleri reseptörlerine bağlanıp hücre içi sinyal ileti yollarını düzenleyerek gerçekleştirdikleri düşünülmektedir (78). Nörotrofik faktörlerin düzeylerinin azalması ve hipokampal atrofi "*Depresyonun Nörotrofik Hipotezini*" açıklamaya çalışmaktadır (79). Nörotrofik faktörler hücre üzerindeki özgül reseptörlerine bağlanarak hücre içi ikincil habercileri uyarırlar. Bu uyarılan ikincil haberciler de çeşitli protein kinazları (protein kinaz –A, protein kinaz-B, vb.) aktive ederler ve bu aktivasyon sonucunda reseptörler, iyon kanalları, hücre iskeleti proteinleri ve transkripsiyon faktörleri gibi substrat proteinlerinin fosforilasyonu yoluyla regülasyonu gerçekleşmektedir. Bu yolla nöronal işlevin kısa ve uzun süreli düzenlenmesi gerçekleşmiş olur (80). Üzerinde en çok çalışılan nörotrofik faktörler; BDNF ve Sinir Büyüme Faktör (NGF) ailesidir. Nörotransmitter işlevleriyle ilgili patolojiler; örneğin protein kinazlar, cAMP, BDNF ve G proteini ve nihayet gen ifadenmesi ve nöral plastisite ile ilgili patolojileri etkileyerek depresyon oluşumuna neden olabilmektedir. Nörotrofik hipoteze göre, antidepresanların nörotrofik faktörlerin(özellikle BDNF) ekspresyonunu artırmaları, böylece stresin nöroplastisite

ve nörogenez üzerindeki olumsuz etkilerini azalttıkları veya yok ettikleri düşünülmektedir (66,79). Son yıllarda yapılan klinik ve pre-klinik çalışmalar sonucu major depresif bozukluk patogenezinde glial işlevlerde ve nöroplastisitede bozukluk olduğu düşünülmektedir (9). MDB hastalarında yapılan postmortem ve nörogörüntüleme çalışmalarında; orbitofrontal korteks (OFK), dorsolateral prefrontal korteks (DLPK) ve anterior singulat kortekste (ACC) büyük oranda; hipokampus, putamen ve kaudat nükleusta ise daha az oranda hacim azalmasının olduğu belirtilmektedir. Bilgisayar destekli üç boyutlu hücre sayım çalışmalarında, glial hücrelerin büyüklük ve sayılarında azalma olduğu, nöron hücrelerinin büyüklüklerinin ise azaldığı ancak sayılarının değişmediği gösterilmiştir (62). Oligodendrositler ve astrositlerde de değişiklikler gösterilmiş; özellikle MDB'da oligodendrositlerin, bipolar bozuklukta astrositlerin azaldığı gösterilmiştir (81).

Major depresif bozukluk tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda prefrontal kortekste doku örneklerinde glial fibriler asidik protein (GFAP) gibi astrositik gen ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (82). Kronik stresin yapısal atrofiye yol açan GFAP + astrositik ağını (işleme uzunluğu, dallanma ve hacim) bozduğu, ancak S100 β ve Nissl boyaması ile değerlendirilen astrositlerin kendilerinin kaybolmadığı görülmektedir (83). Sitokinler ve inflamasyon mediyatörleri, davranış ve sinaptik fonksiyonu düzenleyen hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla astrosit sinyalinin modüle eder (84). Astrositik transkriptome profilleri, sitokinler ve / veya inflamatuvar mediyatörler ile stimülasyona cevaben dramatik olarak değişir ve yukarı regüle edilen genlerin çoğu, kemokinler, sitokinler ve ilgili büyüme faktörleridir (85). Yetişkin sıçanlarda, prefrontal kortekste toksin aracılı glial kayıp, depresif davranışları indüklemek için yeterlidir (79). Farelerde, ventral striatumdaki glial hücreden türetilmiş nörotrofik faktör (Gdnf) geninin epigenetik modifikasyonları, kronik hafif strese duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir (86). Antidepresan tedavinin astrositler üzerinde, intraselüler yolları, yapısal proteinleri regüle etmesi ve reseptör ekspresyonunu değiştirmesi gibi yollarla birçok etkisi olduğu gösterilmiştir (87).

Depresyonun glial patogenezi ile ilgili elde edilen yukarıdaki bilgiler doğrultusunda, depresif semptomları olan hastaların serumunda yükseldiğinin saptanması üzerine glial bir protein olan S100B'nin depresyon için bir biyobelirteç

olabileceği önerilmiştir (88,89). İdeal biyobelirteç, normal bir biyolojik sürecin, bir hastalığın, tedaviye yanıtın veya bir klinik gidişatın öngörülmesinin bir göstergesi olarak kolayca ölçülebilen ve değerlendirilebilen fiziksel özelliklere sahiptir (81).Ek olarak potansiyel biyobelirteçler, klinik ortamlarda spesifik, hassas ve kolayca değerlendirilebilen, sağlam, tercihen düşük maliyetli ve uygulanması kolay olmalıdır. Affektif bozukluklarda umut veren bir biyobelirteç olan S100B'den (31,81) ve bir diğer üzerinde çalışılan, nöronal bir protein olan Nöron spesifik Enolaz(NSE)'dan ayrıntılı bahsedilecektir.

Tüm bu gelişmeler ve son çalışmalar major depresif bozukluk dışında, şizofreni ve bipolar bozukluk patogenezinde de glial hasarın rol oynayabileceği üzerinde durmaktadır. Glial hasarın göstergesi olan S100B düzeylerinin tedavi yanıtı ile ilişkisi araştırılmaktadır. Bu hipotezlerden yola çıkılarak, psikiyatrik hastalıklarda bu alanda yapılan çalışmalardan bahsetmeden önce, S100B ve NSE ile ilgili daha geniş bilgi vermek faydalı olacaktır.

2.5.3.4.1 S100 Protein Ailesi ve S100B

1965'te Moore sığır beyninden sinir sistemine spesifik olduğunu düşündüğü proteini izole etmiş ve bu fraksiyon nötral pH'ta satüre amonyum sülfata %100 çözüldüğünden S100 olarak isimlendirilmiştir (22,90). Kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. S100 proteini pleotropik kalsiyum bağımlı hücresel olaylarda rol oynar. 1978 yılında bu faktörün aslında iki farklı protein olduğu bulunmuştur; S100β ve S100α (91). S-100 αα izoformu böbrek, iskelet kası, kalpte; S-100 αβ izoformu melanositler ve glial hücrelerde; S-100 ββ izoformu schwan hücreleri, gliyal hücreler, Langerhans hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (92,93). S100 proteinlerinin kromozomsal lokalizasyonu 1995'de belirlendikten sonra isimlendirme S100β' dan S100B' ye, S100α' dan S100A1' e değiştirilmiştir (94). S100B ve S100A1'in EF-el tipi(helix loop-helix) olan kalsiyum bağlayıcı proteinler olduğu gösterilmiştir. Alfa ve beta olmak üzere iki subünitden oluşurlar (95). Tam olarak bilinmemekle birlikte, hücre içi yerleşimi nedeniyle S-100 proteininin büyük çoğunlukla Ca² reseptör proteini olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir.

Zimmer ve ark. S-100'ün hücre içi iletişim, büyüme, hücre yapısı, enerji metabolizması gibi çeşitli süreçleri düzenlediğini öne sürmüşlerdir (22). Son yıllarda S-100'den nörotropik sitokin olarak bahsedilmektedir. S-100 proteini glial proliferasyon, aksonal büyüme ve Ca² homeostazisi ile ilişkili bulunmuştur (96,97). S100 protein ailesinin bir alt tipi olan S100B, inflamatuvar hücrelerde ve nöronlardaki etkisini, bir hücre yüzey reseptörü olan olan Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) ile gösterir. Sonuç olarak, S100 protein ailesi, çeşitli işlevleri olan, hücresel aktivitenin düzenlenmesinde önemli olan proteinlerdir. S100 protein ailesinin, akut inflamatuvar lezyonlar, romatoid artrit, kardiyomyopati, Alzheimer hastalığı, kanser ve nörodejeneratif hastalıkları içeren bazı hastalıklarda, hastaların sağ kalımı, sonuçları ve gelişmiş klinik tedavinin tahmini belirteci olarak, ve bu hastalıkların tanısında önemli oldukları dikkati çekmiştir (95).

S100B: S100 ailesinin bir üyesidir. Alfa-beta ile beta-beta heterodimerleri S100B proteini olarak tanımlanır ve alfa-beta izoformu glial hücrelerde, beta-beta izoformu beyin astrosit ve Schwann hücrelerinde bulunur. Kalsiyum, bakır ve çinko bağlayıcı bir protein olup özellikle sinir sisteminde yoğunlukla bulunur (23,98). Protein ağırlıklı olarak astrositlerin sitoplazmasında ve çekirdeğinde, ayrıca oligodendrositler, ependimal, koroid pleksus epitel hücreleri ve birkaç nöronda bulunur (99). İnsanlarda 21nci kromozom uzun kolunda lokalizedir. Intraselüler ve ekstraselüler bir çok işlevi bulunmaktadır. S100B'nin Sgt1 ile etkileşime girerek protein übikinasyonunu ve mikrotübüller, glial fibriller asidik protein (GFAP) veya vimentin gibi hücre iskeletinin yapıtaşlarının birleşmesini düzenlediği saptanmıştır (23,100). Ayrıca enerji metabolizmasında rol alan bu protein, fruktoz 1-6 bifosfataz, aldolaz, fosfoglukomutaz enzim aktivitelerini stimüle eder (101). Sitokin benzeri aktiviteler bu protein, hücre içi olayların yanında, glial hücreler ve glial hücrelerle nöronlar arasındaki etkileşimi düzenleyen sekreteruar bir proteindir. Bu etkileri ileri glikasyon son ürünleri için reseptörler (RAGE) aracılığıyla indüklenir. S100B'nin, öğrenme ve hafızanın modülasyonunda görev aldığı öne sürülmüştür (102). S100B doza bağlı olarak tropik ya da toksik etki eder. Nanomolar düzeylerde nöron büyümesini ve sağkalımını artırırken; mikromolar düzeylerde tam tersi etkiler oluşarak nöronal apoptozu bile uyurabilir. Bu olumsuz etkileri interlökin 1 β (IL-1 β) veya tümör nekroze edici faktör α (TNF- α) gibi pro-enflamatuvar sitokinleri ve

indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi enflamatuvar stres ile ilişkili enzimleri indükleme yoluyla gerçekleşir (23,103,104). S100B'nin yaklaşık iki saatlik yarı ömrü olup kanda veya BOS'ta ölçülebilmektedir. Böbrekler tarafından metabolize edilmekte, idrarla atılmaktadır. Hemolizden etkilenmez ve hemen santrifügasyon ve dondurmaya gerek olmadan saatlerce sabit kalabilmektedir.

S100B, sağlıklı insanların kanlarında çok düşük düzeylerde bulunabilmektedir. BOS ve serumda yüksek S100B düzeyleri kronik nörodejeneratif hastalıklarda ve beyin hasarında saptanmaktadır. Alzheimer hastalığı ve Down sendromunda yapılmış bazı postmortem çalışmalarda nörotik plaklar çevresindeki reaktif astrositlerin S100-B ile immünohistokimyasal olarak boyanmadığı gösterilmiştir (105,106). Kronik nörodejenartif süreçlerde, Amyotrofik Lateral Skleroz, Multipl Skleroz(MS) gibi nörolojik hastalıklarda BOS'ta ve kanda yüksek düzeylerde saptanmıştır. Bir çalışmada, MS hastalarında S100B inhibisyonunun terapötik hedef olabileceği vurgulanmıştır (107). Bunun yanında, travmatik beyin hasarı (108), meningoensefalit olgularında genel olarak yüksek bulunduğu görülmektedir. Kleindienst, A ve ark. yaptığı analizlerde nörotopik protein S100B'nin beyin hasarının bir belirteci olarak değeri ve terapötik etkileri üzerinde durulmuştur (108,109). Birçok çalışmada iskemik inmede (92), kardiyak arrest sonrası gelişen hipoksik beyin hasarında ilk dönemde yüksek düzeylerde olduğu belirtilmiştir ve son yıllarda yoğun çalışılan bir biyolojik belirteçtir. Epilepsi hastalarında kimi çalışmalarda fark bulunmamış, kimi çalışmalarda postiktal dönemde yüksek bulunmuş; bazı çalışmalarda da temporal lob epilepsisinde yüksek, ekstra temporal lob epilepsisinde fark bulunmadığı gösterilmiş (110,111). Ülkemizde Çelikkilek ve ark. migren hastalarıyla yaptığı bir çalışmada ise zıt olarak migren hasta grubunda serum S100B düzeyi anlamlı düşük bulunmuştur (112) Merkezi sinir sisitemi(MSS) dışında S100B içeren hücre tipleri; adiposit doku, melanositler, kondrosit, myokardiyum, schwann hücreleridir (22,101). Bu MSS dışındaki kaynaklar nedeniyle S100B'nin fizyolojik uyarılarda da serum seviyeleri yüksek bulunabilir. Egzersiz, uzun süreli açlık, stres, kritik derecede hasta olmak, kardiyak arrest, beyin hasarı olmayan ekstrakraniyal yaralanmalar bu durumlara örneklerdir (113-117).

S100B'nin psikiyatrik hastalıklar ile de ilişkisi araştırılmış olup duygudurum bozuklukları ve şizofrenide yapılan çalışmalar yoğunluktadır. BOS ve serum düzeylerine bakılmış olup birçok çalışmada yüksek bulunmuştur (21,118,119). Yayınlanan bazı çalışmalarda S100B'nin yüksekliğinin tedavi yanıtını etkilediği, antidepresan tedavi sonrası S100B düzeyinin düştüğü gösterilmiştir (36,120). Birçok çalışmada şizofreni tanılı hastalarda, serumda S100B düzeyi sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (119,121-126). Literatürde, şizofreni hastalarında yaş, etnik köken, hastalık süresi, pozitif ve negatif semptomlar, kognisyonlar, antipsikotik tedavi gibi farklı değişkenler ile S100B düzeyinin ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (122,123,125,126). Antipsikotik tedavi sonrası S100B düzeylerinde düşme saptanan çalışmalar bulunmaktadır (124,126). Bunun yanında Rothermundt M ve arkadaşlarının 26 ilaçsız şizofreni hastasıyla yaptıkları bir çalışmada, 6 haftalık nöroleptik tedavi sonrası S100B düzeylerini ölçülmüş ve 11 hastada olağan düzeyler, 15 hastada ise artan düzeyler bulunmuş; bu hastalarda da negatif semptomlarla korelasyon saptanmıştır (123). Rothermundt M ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada, 98 şizofreni hastası alınmış, başlangıçta, 12. ve 24. haftalarda S100B düzeyleri ölçülmüş; üç durumda da yüksek bulunmuş, ayrıca negatif semptomlarla korelasyon saptanmıştır (122). Yayınlanan bazı çalışmalarda, şizofreni tanılı hastalarda S100B düzeyleri ilaçlı hastalarda yüksek bulunup ilaçsız hastalarda bulunmadığı saptanmış; yüksek düzeylerde ilacın etkisinin olabileceği yorumu yapılmıştır (127,128). Gattaz WF ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise, 23 şizofreni hastasında S100B düzeyleri bakılmış ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük bulunmuştur (129).

Literatürde postmortem çalışmalarda, duygudurum bozukluğunda beynin prefrontal ve limbik bölgelerinde glial hücre yoğunluğunda ve sayısında azalma ve nöronal atrofi olduğu tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (19,62-64,130). Streitbürger DP ve ark. yaptığı bir çalışmada, insan korpus kallozumunda beyaz madde yollarında çok yüksek bir S100B ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir (131). Glial hipotezden yola çıkılarak, glial bir protein olan S100B düzeyi ile duygudurum bozuklukları ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Serum S100B düzeyi ile bipolar bozukluk arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, mani döneminde yüksek düzeyler bildirilmiştir (31,32,118). da Rosa MI ve ark. yayınladıkları, 52 hastadan oluşan, ilaç

kullanımının dikkate alınmadığı bir meta-analizde manik hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek serum S100B düzeyleri bulunmuştur (132). Andrezza ve ark. yaptıkları bir çalışmada manik ve depresif epizodda S100B düzeyinin arttığı, ötimiklerde fark olmadığı belirtilmiştir (118). Tsai MC ve ark. yaptığı bir çalışmada 17 manik hasta alınmış, hastalardaki S100B düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde yüksek bulunmuş, tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde S100B düzeylerinde düşme saptanmıştır (133).

Major Depresif Bozukluk tanılı hastalarda yapılan prelinik ve klinik çalışmalardan ayrıca bahsetmek yararlı olacaktır.

Prelinik Çalışmalar: Literatürde depresyonda nöroplastisite ve gliaların rolüne ilişkin hayvan çalışmaları bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda S100B'nin depresyon patogeneğinde rol oynadığı, antidepresan etkinlik açısından da önemli bir role sahip olduğu yorumlanmaktadır. Whitaker-Azmitia PM ve ark. yaptıkları bir çalışmada astroglial 5HT-1A reseptörünün uyarılmasıyla salgılanan, serotonerjik nöronların büyümesini uyarıcı faktörlerden birinin S100B olduğu gösterilmiştir (134). Bu ve başka çalışmalarda 5HT-1A reseptörünü etkileyen antidepresan ilaçların S100B'yi artırma yoluyla da etki gösterebileceği belirtilmiştir (134,135). Literatürde fluoksetin ile ratların hipokampal S100B düzeylerinde ve RAGE reseptörlerinde artış saptanan çalışmalar bulunmaktadır (136,137,138). Luo ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada, depresyon modeli oluşturulan ratlarda serum S100B düzeyinin yüksek olduğu, prefrontal kortekste ise S100B düzeyinin düşük olduğu ancak aralarında bir korelasyon saptanmadığı gösterilmiştir (139). Rong ve ark yaptığı çalışmada ratlarda kronik stresin BOS'ta S100B ve RAGE'yi azalttığı, fluoksetinin bu düşüşü önlediği gösterilmiştir (140). Ayrıca kronik stresin ratların hipokampusünde de S100B ve RAGE'yi azalttığı ölçülmüş, fluoksetinin bu azalmayı önlediği gösterilmiş olup kronik stresi olmayan ratların da hipokampusünde fluoksetinin S100B ve RAGE'yi artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.

Klinik Çalışmalar: Son yıllarda depresyon hastalarında serumda ve BOS'ta glial patolojinin göstergesi olarak düşünülen S100B düzeyi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. 2001 yılında Grabe ve ark. yaptığı bir çalışmada, depresyon hastalarında BOS'ta S100B düzeyi sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (20).

2016 yılında ülkemizde Doğan KH ve arkadaşlarının 32 suisid ile ölüm ve 56 suisid dışı ölüm olgularında yaptığı post-mortem incelemede, suisid ile ölüm olgularında BOS'ta S100B düzeyi diğer gruba göre anlamlı yüksek bulunmuş; S100B düzeyleri yaş, cinsiyet, postmortem interval, ölüm sebebi gibi değişkenlerle ilişkili saptanmamıştır (141). Schroeter ve ark. yaptıkları birçok çalışmada depresyon hastalarında serum S100B düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur; bu çalışmaların 3'ü izlem çalışması olup etkin antidepresan tedavi ile serum S100B seviyelerinde düşme saptanmıştır (31,32,36,88). Bu çalışmalara baktığımızda, 2002 yılında aynı kişinin yaptığı çalışmada 11 manik, 9 major depresif bozukluk tanılı 20 hasta ve 12 sağlıklı kontrol alınmış, ilaç kullanımları dışlanmamıştır (36). Hastaların bazalde ve 4 hafta antidepresan tedavi sonrası serum S100B düzeyleri ölçülmüş; başlangıçta hastalarda kontrollere göre yüksek, tedavi sonrası düşme saptanmıştır. Ayrıca serum S100B düzeyi hastalık şiddetiyle korele, toplam hastalık süresi ve yaşla negatif korelasyon bulunmuştur (36). Aynı grubun 2008 yılında yaptıkları küçük örneklemlili (n: 10) çalışmada ise HAM-D skorları ile serum S100B düzeyi arasında korelasyon bulunmamıştır (88). Schroeter ve ark. 2011 yılında yayınladıkları meta-analizde 174 major depresif bozukluk tanılı hasta ve 102 sağlıklı kontrol alınmış, depresyon hastalarında serum S100B düzeyinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu, yaşlı hastalarda ise genç hastalara göre daha yüksek olduğu, serum S100B düzeylerinin hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresiyle ilişkili olmadığı bulunmuştur (33). Rothermundt ve ark. yaptığı bir çalışmada serum S100B düzeyinin sağlıklı kontrollere göre melankolik depresyonda anlamlı yüksek saptanmış, melankolik olmayan depresyonda ise anlamlı yükseklik bulunmamıştır (30). Hetzel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarda serum S100B düzeyi sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş olup 4 haftalık antidepresan tedavi sonrası düşmekle birlikte anlamlı olmadığı bulunmuştur. Aynı çalışmada ilk gün HAM-D skorlarıyla serum S100B düzeyi arasında korelasyon bulunmuş olup tedavi sonrası aynı değişkenler arasında korelasyon bulunmamıştır (37). Renal yetmezliği olup hemodiyaliz alan hastaların alındığı bir çalışmada, depresif bulgular gelişen hastaların S100B düzeylerinin arttığı saptanmıştır (89). 2014 yılında ülkemizde Çiçek ve ark. yaptığı, interferon tedavisi alan hastaların alındığı prospektif bir çalışmada, tedavinin 2.haftasında depresif bulgular gelişen

hastaların serum S100B düzeylerinde düşme saptanmıştır (142). Tsai MC ve ark. yayınladığı bir çalışmada, hastaların serum S100B düzeyi sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmakla birlikte anlamlı bulunmamış; depresyon skorları S100B düzeyi ile korele bulunmuştur (143). Literatürde S100B düzeylerinin tedavi yanıtı için yordayıcı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (34,35,120). Arolt ve ark. yaptığı çalışmada melankolik özellikli depresyon hastalarında (n:14) serum S100B düzeylerinin kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu, melankolik olmayan depresyon hastalarında (n:11) anlamlı artış olmadığı saptanmış olup dört haftalık antidepresan tedavi sonrası S100B düzeyi yüksek olanlarda tedavi yanıtının daha iyi olduğu, ilk epizod ve yineleyici depresif atakları olan hastalarda fark olmadığı bulunmuştur (35). Jang ve ark. yaptığı çalışmada serum S100B düzeyi major depresif bozukluk tanılı hastalarda (n:59) sağlıklı kontrollere göre düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada başta S100B düzeyi yüksek olan hastaların tedavi yanıtının daha iyi olduğu saptanmıştır (34). Ambree O ve ark. yaptığı izlem çalışmasında da bazal S100B düzeyleri yüksek olan depresif hastalarda tedavi yanıtı daha iyi bulunmuştur (120).

Tüm bu bilgilere dayanarak S100B'nin sinirsel gelişim, farklılaşma, nöroplastisite, beynin onarımında önemli bir faktör olduğu ve çeşitli hastalıklarda ekstrasellüler konsantrasyonundaki artışlardan kaynaklanan ek hücre hasarlarının da nörodejeneratif süreçte rol aldığı söylenebilir.

2.5.3.4.2 Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Enolaz yaygın olarak bulunan glikolitik enzim 2- fosfo-D- Gliserat hidrolaz' ın bir izomeridir. Enolaz, 2- fosfogliseratı fosfoenol pruvata çeviren glikolitik bir enzimdir. Üç immünolojik subünitesi bulunur (α , β , γ). α izoenzimi dokularda en yaygın olarak bulunmaktadır. Dimerik $\alpha\alpha$ formu glial hücreler için spesifiktir. 1965 yılında Moore ve ark. iki asidik protein olan S-100 ve 14-3-2 proteini izole etmiştir. Daha sonraki yıllarda 14-3-2 proteinin yapısal, fonksiyonel ve immünolojik kriterlere göre NSE ile aynı olduğu gösterilmiştir. Enolazın $\alpha\alpha$ izoenzimi gliyal hücrelerde saptandığından nonnöronal enolaz (NNE) şeklinde isimlendirilmiştir. En asidik form

NSE, en az asidik form NNE şeklinde gösterilmiştir. NSE ve NNE magnezyum varlığında 2 fosfoglisereta yüksek affinite göstermektedir. NNE üre, klorür ve ısıya oldukça duyarlı olmasına karşın NSE ısı klorür ve üreye belirgin direnç göstermektedir. NSE periferik santral nöroendokrin hücrelerde ve nöronların sitoplazmasında lokalizedir. Beyin dokusunda önemli miktarda bulunmaktadır. Kas ve karaciğerdeki çok düşük NSE düzeyleri periferik sinirlerin katkıda bulunduğu NSE düzeylerini göstermektedir. Nonnöronal dokularda az miktarda bulunan NSE, henle kulpunun epitel hücreleri, böbrekte makula densa, hücreleri, akciğerlerde bronş epitel hücreleri, kalpte iletim sistemi ve tip 2 pnömositlerde saptanmıştır (144). Nöronlarda sitoplazmada bulunan, nukleusta bulunmayan NSE'nin sitoplazma içinde poliribozomların, mikrotübüllerin, mitokondrilerin dış membranlarının ve granüllü endoplazmik retikulumun çevresinde immunpresipitatu gösterilmiştir (39). NSE immünoradyometrik ve ELISA yöntemlerle ölçülebilmektedir. Düzeyini hiperbilirubinemi ve hiperlipidemi etkilemektedir. MSS'de nöroprotektif rol aldığı düşünülmektedir. MSS oluşumunda hücre zarı yapılarının formasyonunda, nöronal membran uyarılmasında ve tüm enerji bağımlı hücre işlevlerinde rol aldığı ileri sürülmüştür. MSS hücrelerinde eriyebilen proteinlerde ortalama 1.5 kat yüksek oranlarda bulunduğundan, nekrotik ve iskemik hasarlarda en önce ve hasarla orantılı olarak salındığı bilinmektedir (98). Tüm bu özellikler, NSE'nin özgülüğü, konumu bu proteini önemli bir nöronal hasar göstergesi yapmaktadır (145,146). Deneysel çalışmalarda, travmatik ve iskemik beyin hasarından sonra BOS' da önemli oranda artışlar gösterdiği öne sürülmüştür. Klinik çalışmalarda da; SSS' ni ilgilendiren pek çok durumda (inme, kafa travması, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı ve epileptik nöbetler) BOS'daki NSE düzeylerinde benzer şekilde artışlar gösterilmiştir (147,148). Literatürde psikiyatrik hastalıklar ve NSE ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Li S ve ark. yaptıkları bir çalışmada, ilk epizod şizofreni hastalarında BOS'ta NSE düzeyleri yüksek bulunmuştur (149). Bunun yanında Schroeter ML ve ark. yayınladıkları 380 şizofreni tanılı hastayı kapsayan bir meta-analiz çalışmasında ve Steiner J ve ark. yaptıkları bir çalışmada, NSE düzeylerinde sağlıklı kontrollerle anlamlı fark bulunmamış (150,151). Tsai MC ve ark. yaptıkları bir çalışmada, manik epizodda olan hastalarda NSE düzeyi bakılmış ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark bulunmamış (133). Literatürde EKT sonrası NSE

düzeylerinin bakıldığı ve nöronal hasarın olmadığını gösterildiği çalışmalar da mevcuttur (152,153).

Major depresif bozuklukta NSE ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hücre tipine özgül bir patoloji olup olmadığını araştırmak adına, glial bir protein olan S100B ve nöronal hasarın göstergesi kabul edilen NSE birlikte çalışılmıştır. Depresyon hastalarında EKT tedavisi ile nöronal hasar olup olmadığıyla ilgili yapılan bir çalışmada, NSE düzeylerinde artış saptanmamış olup nöronal hasar olmadığı gösterilmiştir (153). Wiener ve ark. depresyonu olan genç hastalar ile yaptığı bir çalışmada, serum NSE düzeyinin hastalık süresi, suicidal düşünce veya depresyon ve anksiyete şiddetiyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (154). Aynı yazarın bir başka çalışmasında, depresyon hastalarında serum NSE düzeyi sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur (155). Schroeter ve ark. 2008 yılında yaptığı küçük örneklemlerle bir çalışmada depresyon hastalarında S100B düzeyinin yüksek, NSE'nin ise sağlıklı kontrollerden farksız olduğu bulunmuştur (88). Aynı yazarın 2013 yılında yayınladığı bir gözden geçirmede hastalarda serum S100B düzeyi yüksekken NSE düzeylerinde anlamlı fark olmadığı vurgulanmıştır (31). Polyakowa ve ark. 60 yaş üstü minor depresyonu olan hastalar ile yaptığı bir çalışmada, serum S100B düzeyi erkek hastalarda erkek sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuş, NSE düzeyinde hastalar ve kontroller arasında fark bulunmamıştır. Bu çalışmada, ayrıca NSE düzeyi ile beyaz cevher hiperintensitesi arasında korelasyon saptanmıştır (41). Schmidt ve ark. 2015 yılında yaptığı bir çalışmada, major depresif bozukluk tanılı hastalarda BOS'ta S100B ve NSE düzeyleri bakılmış ve S100B hastalar grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark göstermemiş, NSE düzeyi ise hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (156).

Yukarıda bahsedilen çalışmaları genel olarak ele aldığımızda, duygudurum bozukluklarında S100B ve NSE ile ilişkili çalışmalarda bir çalışma dışında örneklemin küçük olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda melankolik ve melankolik olmayan depresif epizod alt tiplerinde sonuçların farklı bulunduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda birçoğunda ilaç kullanımının dışlanmaması, serum S100B düzeyini etkilediği bilinen beden kitle indeksinin dikkate alınmaması, ek hastalıkların dışlanmaması önemli kısıtlılıklardır. Dikkati çeken bir diğer faktör

ise ileri yaşlarda hastaların alınması olup genç hastalarda yapılan çalışmalara gereksinim vardır.

Tablo 1: Major Depresif Bozuklukta S100B ve NSE ile İlişkili Klinik Çalışmalar

Yazar ve Yılı	Katılımcı Sayısı	Parametre	Yöntem	Sonuçlar	Yorum
Grabe ve ark. 2001	H:11 K:11	S100B	Kesitsel	Hastalarda BOS'ta artmış	Küçük örneklem
Rothermundt ve ark. 2001	H:28 K:28	S100B	Kesitsel	Melankolik depresyonda artış var, nonmelankolik depresyonda artış yok	İlaçlı hastalar alınmış
Schroeter ve ark. 2002	H:20 K:12	S100B	4 haftalık izlem	Depresyonda artmış serum düzeyleri ve antidepresan tedaviyle seviyeleri düşmüş.	Küçük örneklem, İlaçlı ve yatan hastalar Hem BPB hem MDB hastaları alınmış
Arolt ve ark. 2003	H:25 K:25	S100B	4 haftalık izlem	Melankolik depresyonda anlamlı artış, S100B yüksek olanlarda tedavi yanıtı daha iyi	Tüm hastalar ilaçsız alınmamış. Yatan hastalar alınmış
Hetzel ve ark. 2005	H:18 K:18	S100B	4 haftalık izlem	Depresyonda artmış serum düzeyleri ve antidepresan tedaviyle seviyeleri düşse de ist. Olarak anlamlı değil.	Küçük örneklem. Yatan hastalar alınmış İleri yaş hastalar alınmış

Schroeter ve ark., 2008	H:10 K:10	S100B NSE	4 haftalık izlem	Depresyonda artmış serum S100B düzeyleri mevcut, NSE düzeylerinde artış yok Tedavi ile S100B seviyelerinde azalma mevcut	Küçük örneklem, İlaç kullanımı dışlanmamış Yatan hastalar Sedim, CRP bakılmış
Jang ve ark 2008	H:59 K:35	S100B	6 haftalık izlem	MDB ve SK arasında anlamlı fark yok. 6 hafta sonraki kontrolde S100B düzeyi artmış, bu artış tedaviye cevap vermeyenlerde daha belirgin. Tedaviye yanıt verenlerin başlangıç S100 düzeyi vermeyenlere göre anlamlı yüksek	Ayaktan hastalar alınmış, ilaç kullanımı ve ek hastalıklar dışlanmıştır. Örneklem geniş
Yang ve ark 2008	H:54 K:35	S100B	Kesitsel	Depresyonda serumda artmış düzeyler Depresif kadınlarda depresif erkeklere göre yüksek S100B atak sayısı, aile öyküsü ve kognisyonlarla ilişkili saptanmıştır	İlaçsız hastalar. Ayaktan ve yatan hastalar Örneklem geniş.
Schroeter ve ark 2010. Review	H:86 K:132	S100B NSE	4 haftalık izlem	Depresyonda serumda S100B artmış, NSE düzeylerinde fark yok Tedavi ile S100B düzeyleri düşüyor	Derlenen çalışmalarda ilaç kullanımı dışlanmamış, yatan hastalar alınmıştır
Schroeter ve ark 2011 Meta-analiz	H:174 K:102	S100B	Kesitsel	Hastalarda yüksek. Yaşlı hastalarda gençlere göre yüksek	İlaç kullanımı dışlanmamış

Kim ve ark 2012	H:87	S100B	Haftalık izlem	Depresif bulgu gelişen hemodiyaliz(HD) hastalarında yüksek S100B seviyeleri bulunmuş	Son dönem bbörek yetmezliği olan hastalar. İleri yaş hastalar da alınmış
Schroeter ve ark 2013 Review		S100B NSE	Kesitsel ve izlem çalışmaları	Hastalarda S100B serumda artmış, ileri yaşta S100B düzeyleri daha fazla bulunmuş, tedavi ile S100B düzeylerinde düşme mevcut. NSE düzeylerinde fark yok	Derlenen çalışmalarda ilaç kullanımı dışlanmamış, yatan hastalar alınmış
Wiener ve ark 2013	H:36 K:36	NSE	Kesitsel	MDB'ta azalmış serum NSE seviyeleri mevcut	
Çiçek ve ark 2014	H:64	S100B	6 haftalık izlem	İnterferon tedavisi alan hastalarda 2.haftada S100B düzeyleri düşmüş.Depresyo n gelişenlerde 6.haftada S100B düzeyleri artmış	Hepatit tanısı olan hastalarda bakılmış, ek hastalıklar var
Pearlman ve ark., 2014	H:50	S100B	Taburculuk sonrası ve 6 aylık izlem	Post-op depresyon şiddetiyle S100B ilişkili bulunmuş.	İleri yaş hastalar alınmış, ek hastalıklar var
Schmidt ve ark 2015	H:31 K:32	S100B NSE	Kesitsel	MDB'da SK'e göre BOSTa NSE anlamlı yüksek bulunurken S100B'de anlamlı fark yok	BOS'ta bakılmış. Zıt sonuç bulunmuş
Ambrée ve ark., 2015	H:40	S100B	7 haftalık ve 6 aylık izlem	Melankolik depresyonda yüksek S100B seviyelerinde tedavi yanıtı iyi S100B depresif semtom şiddeti ile ilişkili bulunmamış	1 hafta ilaçsız hastalar alınmış Ort. yaş 52

Polyakova ve ark., 2015	H:27 K:82	S100B NSE	Kesitsel	S100B düzeyleri minor depresyonu olan erkeklerde Sk göre anlamlı yüksek NSE'de anlamlı fark yok	60 yaş üstü minor depresyonda bakılmış
Tsai ve ark 2016	H:21 K:40	S100B	İzlem. Başlangıçta ve Antidepresan tedavi sonrası serum S100B düzeyleri bakılmış	Hastalar ve SK arasında S100B düzeyleri arasında anlamlı fark yok. S100B düzeyleri depresif semptom şiddetiyle korele. Tedaviden sonra S100B düzeyleri değişiminde anlamlı fark yok	İlaçsız, ek hastalıklar dışlanmış, BKI dikkate alınmış
Fang ce ark 2016	H: 45 ilaçsız H: 32 citalopram kullanan K: 32	S100B	6 haftalık izlem	Hastalarda (hem ilaçlı, hem ilaçsız) kontrollere göre yüksek S100B düzeyleri. İlaçsız hastaların 14'ünde 6 hafta citalopram tedavisi sonrası S100Bde anlamlı değişiklik yok	İlaçlı ve ilaçsız hastalar karşılaştırılmış

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Örnekleme

Çalışmamıza İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ilk atak veya yineleyici tipte olan Major Depresif Bozukluk tanılı hastalarla yapılan yüz yüze görüşme ile çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve aşağıda yazılan çalışmaya alınma kriterlerine uyan 42 hasta (n=42) alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna da benzer şekilde çalışmaya alınma kriterlerine uyan, yaş, cinsiyet, eğitim süresi açısından eşleştirilmiş 41 kişi (n=41) dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır. Çalışmanın sürdürülmesi amacıyla İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Katılımcılara ayrıntılı psikiyatrik muayene yapılmış olup, SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM IV; DSM IV için yapılandırılmış klinik görüşme), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) uygulanmıştır.

Gruplar için çalışmaya dâhil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-55 yaş arasında olmak
- Çalışmaya katılmaya onay veriyor olmak
- DSM-V tanı ölçütlerine göre Major Depresif Bozukluk tanısı almış olmak (hasta grubu için)
- Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği total puanınının 15 ve üzerinde olması (hasta grubu için)
- Geçmişte ya da şu anda Eksen 1'de herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı almaması (kontrol grubu için)

Tüm gönüllüler için dışlama kriterleri:

- Çalışmaya katılmak için gönüllü onam formunu imzalama yetkisinin bulunmaması
- Okur yazar olmama
- Klinik açıdan anlamlı karaciğer, böbrek, endokrin hastalığın veya malignitenin olması
- Haftada 5 standart birimden fazla alkol alması, herhangi bir uyuşturucu madde kullanımının olması
- Orta veya ciddi kafa travması öyküsü olması ve/veya ek bir nörolojik hastalığı olması (özellikle epilepsi)
- Son 2 ay içinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olması
- Son 2 hafta içinde steroid ya da nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanması
- Gebelik veya laktasyon döneminde olması
- Major Depresif Bozukluk dışında başka aktif Eksen I psikiyatrik hastalık tanısının bulunması (hasta grubu için)
- Geçmişte ya da şu anda Eksen 1'de herhangi bir psikiyatrik hastalığın bulunması (kontrol grubu için)

3.2 Gereçler

3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu:

Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni hali, boy, kilo, beden kitle indeksi, sigara kullanımı, ek tıbbi hastalık, herhangi bir ilaç kullanımı, geçmişte psikotrop kullanıp kullanmadığı bilgisi sorularak kayıt edilmiştir. Ek olarak şimdiki depresyon epizodunun süresi, geçirilen epizod sayısı, depresyon belirtilerinin başlama yaşı, bu belirtilerle geçen toplam süre, aile öyküsü sorulmuş ve kayıt edilmiştir.

3.2.2 Katılımcı Bilgi Formu:

Çalışmanın işleme ve dışlama kriterlerine göre (geçirilmiş tıbbi veya psikiyatrik hastalıklar, alkol, madde, ilaç kullanımı, gebelik emzirme gibi)

hastaların çalışmaya uygun olup olmadığına dair bilgiler edinilmiş ve kaydedilmiştir.

3.2.3 SCID-I (Structured Clinical Interview for the DSM- IV Axis Disorders)

Tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanması, tanının güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması ve DSM-IV tanılarının konabilmesi için geliştirilmiş, yapılandırılmış klinik görüşme ölçeğidir. 1997 yılında First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması da yapılmıştır (157).

3.2.4 Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A)

Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilmiş olup 14 maddeden oluşan bir ölçektir (158). Son 72 saat içindeki anksiyete düzeyini ölçmesi hedeflenir. Her bir madde 0–4 arasında (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli, 4 = çok şiddetli) puanlanır. Somatik ve psişik anksiyeteyi ölçer. En fazla 56 puan alınan bu ölçekte, 15 puan ve üstü şiddetli anksiyeteyi, 6-14 puan hafif anksiyeteyi gösterirken, 5 puan ve altı anksiyete olmadığını gösterir. Türkçe'ye uyarlanmış ve geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (159).

3.2.3 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiştir. Depresyonun şiddetini ölçmek ve seyrini izlemek amacıyla kullanılan ölçeğin 21 ve 17 maddeden oluşan iki farklı versiyonu vardır, şu anda daha çok kullanılan şekli 17 maddeden oluşmaktadır ve maddeler 0-4 arasında puanlandırılmaktadır. Amacı depresyonun şiddetini ölçmektir. En fazla 53 puan alınan bu ölçekte, 25 puan ve üzeri şiddetli depresyonu, 17-24 puan orta şiddetli, 7-16 puan hafif şiddette depresyonu göstermekte; 0 – 6 arası puanlar depresyonun olmadığını göstermektedir. Türkçeye uyarlanmış olup geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (160).

3.3 İşlemler

3.3.1 Veri işlemleri

Çalışmaya dahil edilecek tüm Major Depresif Bozukluk tanılı hastaların ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların klinik değerlendirmeleri ve muayeneleri psikiyatri polikliniğinde yapıldı. İşleme ve dışlama kriterleri değerlendirilen katılımcılara "SCID-I yarı yapılandırılmış görüşme formu" uygulandı. Sosyodemografik veri formu dolduruldu. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamaları istendi. Tüm katılımcıların boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları ölçülerek beden-kitle indeksleri hesaplandı. Tüm katılımcıların ilk görüşmede ve 8 haftalık antidepresan tedavi sonrası yapılan kontrollerinde HAM-D ve HAM-A ile değerlendirmeleri yapıldı. İlk başvuruda henüz ilaçsız iken serum S100B ve NSE düzeyleri ölçümü yapıldı. Hasta grubu aylık kontrollerle aynı araştırmacı tarafından takip edildi. HAM-D skoru 7 ve altına düştüyse remisyona girmiş kabul edildi. HAM-D skoru %50 ve daha fazla düşenler tedaviye yanıt vermiş kabul edildi. Hasta grubunda 8 haftalık antidepresan tedavi sonrası S100B ve NSE düzeyleri tekrar ölçüldü ve ilk değerler ile karşılaştırıldı. Antidepresan olarak 29 hasta (%69) SSRI grubu kullanmış (15 hasta sertralin, 7 hasta essitalopram, 3 hasta fluoksetin, 3 hasta paroksetin, 1 hasta sitalopram), 7 hasta (%16) SNRI grubu kullanmış (4 hasta duloksetin, 3 hasta venlafaksin), 6 hasta (%12) da vortiksetin kullanmıştır.

3.3.2 Kan Alma ve Transfer İşlemi

Kan örneği alma işlemleri prosedüre uygun koşullarda İzmir Katip Çelebi Üniveritesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğinde yapılmıştır. Katılımcılardan sabah saat 08.00 ve 10.00 arasında antekübital venden antkoagülsüz tüpe 5 ml kan alınmıştır. Alınan kanlar soğuk zincir kurallarına dikkat edilerek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği'ne nakledilmiştir. Bu örnekler 20 dakika bekletildikten sonra santrifüj edilerek -80 derecede çalışılacağı güne kadar bekletilmiştir. Tüm örnekler

aynı koşullarda çalışılmıştır. S100B ve NSE testleri, elektrokemiluminesans yöntemi ile Cobas E411(Roche) cihazı ile çalışılmıştır.

3.4 İstatistiksel Yöntem

Çalışmadaki istatistiksel analizler SPSS 16.0 sürümü paket programı ile yapılmıştır. Gruplara ait kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi, sayısal değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağıma uygun değişkenler için bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Spearson's korelasyon analizi kullanılmıştır. Bir değişkenin iki farklı durumda gözlemlenen değerlerinin karşılaştırılmasında Paired Sample t-Test kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ den küçük olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada major depresif bozukluk tanısı olan, herhangi bir ilaç kullanmayan 42 hastada (n=42) ve yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, beden kitle indeksi açısından eşleştirilmiş, birinci derece akrabalarında ve kendisinde ruhsal hastalık öyküsü olmayan 41 sağlıklı kontrolde (n=41) S100B ve NSE düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelendi.

4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Hasta grubu ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, beden kitle indeksi ve sigara kullanımı Tablo 2'de gösterilmektedir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, beden kitle indeksi ve sigara kullanımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 2: Katılımcıların Sosyodemografik Verileri

	Hasta N:42	Kontrol N:41	t	χ^2	p
Yaş (ort,SS)	40,9±7,8	39,6±7,5	0,769		0,444
Cinsiyet (ort,SS)	K=32 E=10	K=32 E=9		0,041	0,840
Eğitim yılı (ort,SS)	7,9±3,1	8,8±3,2	-1.337		0,185
Beden kitle indeksi (ort,SS)	24,8±4,1	25,0±3,0	0,27		0,78
Sigara kullanımı (paket yılı; ort,SS)	5,4±9,37	4,6±8,13	0,41		0,682

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma

4.2 Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınan major depresif bozukluk tanılı 42 hastanın ortalama yaşı 40,9±7,8 olarak (en küçüğü 18 yaş, en büyüğü 53 yaş) saptandı. Hastaların %76'sı (K:32, E:10) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hasta grubunun ortalama eğitim süresi 7,9±3,1 yıl idi. Beden kitle indeksi ortalaması 24,8±4,1 (Bu veriler Tablo 2'de gösterilmiştir). Hasta grubunun HAM-D skor ortalaması 20,07±2,87, HAM-A 7,47±2,69 olarak saptandı. Hastaların 22'si ilk epizod, 20'si yineleyici epizodu olan depresif hastalardı. Hastaların ilk epizod yaşı minimum 17 yaş, maksimum 53 yaş olup ortalama 37,02±9,21 olarak belirlendi. Epizod sayısı minimum 1, maksimum 6 olmak üzere ortalama 1,8±1,2 olarak belirlendi. Son epizoddaki hastalık süresi ortalama 3,97±3,08 ay olarak hesaplandı. Aile öyküsü 15 hastada pozitifti. Hasta

grubunda sigara kullanımını $5,4\pm9,37$ paket yılı olarak hesaplandı. Bu sonuçlar Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3: Major Depresif Bozukluk Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri

HAM-D (ort,SS)	20,07 \pm 2,87
HAM-A (ort,SS)	7,47 \pm 2,69
İlk atak depresyon	%52,3
Yineleyici depresyon	%47,7
İlk atak yaşı (ort,SS)	37,02 \pm 9,21
Atak sayısı (ort,SS)	1,8 \pm 1,2
Son atak için hastalık süresi (ay; ort,SS)	3,97 \pm 3,08

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma

4.3 Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri

Birinci derece akrabalarında ve kendisinde ruhsal hastalık öyküsü olmayan 41 sağlıklı kontrol için ortalama yaş $39,6\pm7,5$ olarak hesaplandı. Sağlıklı grupta 32 kadın (kadın:32, erkek:9) katılımcı bulunmaktaydı. Ortalama eğitim süresi $8,8\pm3,2$ olarak hesaplandı. Sağlıklı kontroller için beden kitle indeksi ortalaması $25,0\pm3,0$ saptandı. Sigara kullanım ortalaması $4,6\pm8,13$ paket yılı olarak hesaplandı. Bu sonuçlar Tablo 2'de gösterilmektedir.

4.4 Gruplar Arası ve Alt Gruplarda S100B ve NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastalarda ve sağlıklı kontrollerde S100B ve NSE düzeylerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta grubunda S100B düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük bulundu ($p=0,010$). Nöron spesifik enolaz (NSE) düzeylerinde ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,299$) (Tablo 4). Hastalarda S100B ve NSE değerleri; hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim süresi, beden kitle indeksi, HAM-D ve HAM-A skorları, aile öyküsü, sigara kullanımı gibi değişkenler ile korele edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Hasta grubunda S100B ve NSE düzeyleri, ilk ve yineleyen epizod alt grupları açısından Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İlk epizod ve yineleyici depresif epizod hastalar yaş, eğitim süresi, beden kitle indeksi ve hastalık şiddeti açısından homojen dağılım göstermekteydi ve istatistiksel farklılık saptanmadı. Alt gruplar arası dağılım Tablo 5’de gösterilmiştir.

İlk epizod grubunda S100B düzeyleri, yineleyici depresif epizod grubunda ölçülen S100B düzeylerinden yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $ort\pm ss$ $0,10\pm 0,09$; $0,05\pm 0,05$ $p=0,016$). NSE düzeyleri ise gruplar arasında farklı değildi (Tablo 6). Kontrol grubunda S100B düzeyi, ilk epizod depresyon hastalarından daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,466$) (Tablo 7). Kontrol grubu S100B düzeyi, yineleyici epizodu olan depresyon hastalarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $ort\pm ss$ $0,11\pm 0,11$; $0,05\pm 0,05$ $p= 0,001$) (Tablo8).

Tablo 4: MDB Tanılı Hastalar ve Kontrol Grubunda S100B ve NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Hasta N: 42	Kontrol N: 41	U	P
S100B(mcg/L) (ort,SS)	0,08±0,08	0,11±0,11	576	0,010
NSE(ng/ml) (ort,SS)	5,5±3,0	4,8±2,6	747	0,299

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma, u: Mann-Whitney U testi, p:istatistiksel anlamlılık değeri

Tablo 5: İlk Epizod ve Yineleyici Epizod Depresyon Hastalarının Genel Klinik Özellikleri

	İlk Epizod N: 22	Yineleyici Epizod N: 20	T	p
Yaş (ort,SS)	40,9±8,4	40,9±7,3	-0,015	0,988
Eğitim yıl (ort,SS)	8,04±2,7	7,8±3,6	0,304	0,762
BKI (ort,SS)	24,0±4,2	25,8±3,7	-1,451	0,155
HAM-D (ort,SS)	19,6±2,6	20,6±3,2	-1,140	0,261
HAM-A (ort,SS)	7±3,1	8±2,2	-1,206	0,235

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma, t: t testi, p:istatistiksel anlamlılık değeri

Tablo 6: İlk Epizod ve Yineleyici Epizod Depresyon Gruplarında S100B ve NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması

	İlk Epizod N: 22	Yineleyici Epizod N: 20	U	p
S100B(mcg/l) (ort,SS)	0,10±0,09	0,05±0,05	124.000	0,016
NSE(ng/ml) (ort,SS)	6,1±3,1	4,8±2,7	157.000	0,113

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma, u: Mann-Whitney U testi, p:istatistiksel anlamlılık değeri

Tablo 7: İlk Epizod Depresyon ve Kontrol Gruplarında S100B ve NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması

	İlk epizod N:22	Kontrol N:41	U	p
S100B(mcg/l) (ort,SS)	0,10±0,09	0,11±0,11	400.500	0,466
NSE(ng/ml) (ort,SS)	6,1±3,1	4,8±2,5	332.000	0,086

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma u: Mann-Whitney U testi, p:istatistiksel anlamlılık değeri

Tablo 8: Yineleyici Epizod ve Kontrol Gruplarında S100B ve NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Yineleyici Epizod N: 20	Kontrol N: 41	U	P
S100B(mcg/l) (ort,SS)	0,05±0,05	0,11±0,11	176.000	0,001
NSE(ng/ml) (ort,SS)	4,8±2,7	4,8±2,5	405.000	0,939

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma u: Mann-Whitney U testi, p:istatistiksel anlamlılık değeri

4.5 S100B ve NSE Düzeyleri ile Klinik Değişkenlerin Korelasyonu

Hastaların ilk epizod yaşı, son epizod süresi, epizod sayısı, HAM-D ve HAM-A skorları ile S100B ve NSE düzeyleri arasında Spearman's korelasyon testi uygulandı. Epizod sayısı ve S100B düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (p=0,030). S100B düzeyi ve ilk epizod yaşı, son epizod süresi, HAM-D ve HAM-A skorları arasında korelasyon bulunmadı. NSE ile klinik değişkenler arasında korelasyon bulunmadı. Sonuçlar Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9: MDB Hasta Grubunda S100B ve NSE Düzeyleri ile Klinik Değişkenlerin Korelasyonu

	HAM-D	HAM-A	İlk epizod yaşı	Son epizod süresi	Epizod sayısı
S100B(mcg/l) (ort,SS)	r: -0,094 p: 0,552	r:0,001 p: 0,994	r:-0,002 p: 0,990	r:-0,049 p: 0,756	r:-0,335 p:0,030
NSE(ng/ml) (ort,SS)	r:-0,179 p:0,256	r:-0,181 p:0,250	r:0,029 p:0,856	r:-0,011 p:0,945	r:-0,249 p:0,112

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma, rho: Spearman's korelasyon testi, p:istatistiksel anlamlılık değeri

4.6 Antidepresan Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B ve NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Klinik Değişkenler ile Korelasyonu

Hasta grubunda tedavi öncesi S100B ve NSE düzeyleri ile tedavi sonrası S100B ve NSE düzeyleri Paired sample t-test kullanılarak karşılaştırıldı. S100B düzeylerinde 8 hafta antidepresan tedavi sonrası yükselme olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; $0,08 \pm 0,08$; $0,12 \pm 0,23$ p:0,101). İlk epizod grubunda S100B düzeyinin yineleyici epizod grubuna göre daha fazla yükseldiği saptansa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubunda NSE değerlerinde 8 hafta antidepresan tedavi sonrası anlamlı değişiklik bulunmadı. Alt gruplarda da anlamlı değişiklik yoktu. Sonuçlar Tablo-10'da gösterilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi S100B düzeyi ile HAM-D skorlarının değişimi arasında korelasyon saptanmadı (r: -0,033, p= 0,835). Hasta grubunda S100B ve NSE düzeylerindeki değişim ile HAM-D skorlarındaki değişim arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. S100B değişim yüzdesinin hesaplanması için $[(S100B2 - S100B1) / S100B1] \times 100$ formülü kullanıldı. NSE düzeylerindeki değişim için de benzer formül kullanıldı. S100B düzeyindeki değişim ile HAM-D skorlarındaki değişim arasında korelasyon saptanmadı (r: -0,252, p: 0,108). NSE düzeylerindeki

değişim ile HAM-D skorlarındaki değişim arasında da korelasyon saptanmadı (r: -0,215, p: 0,172).

Tablo 10: Hasta Grubunda Antidepresan Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B ve NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	t	p
S100B(mcg/l) (ort,SS)	0,08±0,08	0,12±0,23	-1,678	0,101
NSE(ng/ml) (ort,SS)	5,5±3,0	5,8±3,4	-0,527	0,601

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma, t: Paired sample t-test, p: istatistiksel anlamlılık değeri

Hastaların %90'ı (n=38) antidepresan tedaviye yanıt vermişti. Hastaların 19'u remisyona girmişti. Remisyona giren ve girmeyen hastaların demografik verileri Tablo 11'de gösterilmiş olup aralarında demografik özellikler bakımından anlamlı fark bulunmadı. Remisyona giren ve girmeyen hastalar arasındaki S100B ve NSE düzeylerinin değişim yüzdesi Mann-Whitney U-Test kullanılarak karşılaştırılmıştır. Remisyona giren hastalarda S100B düzeyinin remisyona girmeyen hastalara göre daha fazla yükseldiği saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlılığa meyilliydi (p=0,067). Remisyona giren ve girmeyen hastalar arasında NSE düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 12).

Tablo 11: Remisyona Giren ve Girmeyen Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Karakteristikleri

	Remisyona Girenler N:19	Remisyona Girmeyenler N:23	Kontrol N:41	İstatistik değeri	p
Yaş (ort,SS)	40.7 ± 9.4	41.0 ± 6.4	39.6 ± 7.5	F = 0.298	0.743
Cinsiyet (ort,SS)	K=14 E=5	K=19 E=4	K=32 E=9	$\chi^2 = 0.491$	0.782
Eğitim süresi (ort,SS)	7.8 ± 2.5	8.0 ± 3.5	8.8 ± 3.2	F = 0.906	0.408
Beden kitle indeksi (ort,SS)	25.5 ± 4.1	24.3 ± 4.1	25.0 ± 3.6	F = 0.564	0.571
Sigara kullanımı (pkt yıl;ort,SS)	3.8 ± 8.5	6.6 ± 10.0	4.6 ± 8.7	F = 0.617	0.542
HAM-D Bazal	19.7 ± 3.3	20.4 ± 2.5		t = -0.790	0.434
HAM-D Tedavi sonrası	3.5 ± 1.3	9.4 ± 3.8		t = -6.460	0.001
Hastalık başlangıç yaşı (ort,SS)	36.7 ± 10.1	37.3 ± 8.6		t = -0.214	0.831
Epizod sayısı (ort,SS)	1.7 ± 1.0	1.9 ± 1.4		t = -0.576	0.568
Son epizod süresi(ay;ort, SS)	4.1 ± 3.9	3.9 ± 2.3		t = 0.144	0.886
NSE(ng/ml) (ort,SS)	5,5±3,0	5,8±3,4	-0,527		0,601

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma, t: Paired sample t-test, p: istatistiksel anlamlılık değeri

Tablo 12: Remisyona Giren ve Girmeyen Hastalarda S100B ve NSE Düzeylerinin Değişiminin Karşılaştırılması

	Remisyona Giren	Remisyona Girmeyen	u	p
%S100B değişimi (ort;SS)	%84,6±%138,3	%26,7±%64,9	146.000	0,067
%NSE değişimi (ort; SS)	%41,2±%70	%15,2±%71,5	169.000	0,211

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma, u: Mann-Whitney U testi, p:istatistiksel anlamlılık değeri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada major depresif bozukluk tanılı hastalar ile kendisinde ve ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan sağlıklı kontrollerde serumda glial bir protein olan S100B ve nöronal hasarın göstergesi olarak bilinen Nöron spesifik enolaz (NSE) düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelenmiş; ayrıca hastalarda 8 haftalık antidepresan tedavi sonrası S100B ve NSE düzeyleri tedavi öncesiyle karşılaştırılmıştır. S100B ve NSE düzeyleri ile klinik değişkenler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hasta grubunda tedavi öncesi serum S100B düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. S100B düzeyi major depresif bozukluk tanılı hastalarda epizod sayısı ile negatif korelasyon göstermekte olup; ilk epizod hasta grubunda yineleyici epizod hasta grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuş, epizod sayısı arttıkça düştüğü saptanmıştır. Antidepresan tedavi sonrası serum S100B düzeylerinde artma saptanmış olup bu artış istatistiksel olarak anlamlılığa meyillidir. Remisyona giren ve girmeyen hastalarda bazal S100B değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır.

S100 kalsiyum bağlayıcı proteinin (S100B), beyinde astrositler ve oligodentrositler tarafından salgılanan, hücre büyüklüğünü, enerji metabolizmasını, kontraksiyonunu, hücrelerarası iletişimi, hücre içi sinyal iletimini ve hücre büyümesini düzenleyen glial bir proteindir (22). Fizyolojik düzeylerde koruyucu olduğu bilinmektedir (22,101). Bu çalışmada ilaç kullanmayan major depresif bozukluk tanılı hastalarda S100B düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İlk klinik çalışmalardan biri olan Schroeter ve ark. 2002 yılında yayınladığı çalışmada duygudurum bozukluğu tanısı olan 20 hastada serum S100B düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (36). Bu çalışmada sadece MDB tanılı hastaların alınmaması, örneklemin küçük olması ve tedavi ile ilgili karıştırıcı faktörlerin bulunması çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Rothermundt ve ark. 2001'de 28 MDB tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada serum S100B düzeyini kontrol grubuna göre melankolik depresyonda yüksek bulmuşlar, melankolik olmayan depresyonda fark bulmamışlardır (30). Bu çalışmada ilaç kullanımı karıştırıcı

faktördür. Benzer şekilde Arolt ve ark. 2003'de yaptığı 25 hastadan oluşan çalışmada melankolik depresyonda artış bulunup melankolik olmayan depresyonda anlamlı fark bulunmamıştır (35). Benzer şekilde, Hetzel ve ark.'nın 18 MDB tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada da S100B düzeyi kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (37). Bu çalışmada da örneklemin küçüklüğü dikkat çekmektedir. Bu çalışmaya HAM-D skorları 26'nın üzerinde olan yatan hastalar alınmıştır. Ambree ve ark 2015 yılında yaptığı çalışmada sadece melankolik depresyon hastaları alınmış, sağlıklı kontrollere göre serum S100B düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (120). Bu çalışmanın en dikkat çeken tarafı diğer depresyon türlerinin alınmamış olmasıdır. Bahsedilen çalışmalarda genel olarak yüksek HAM-D skorları (≥ 26) olan hastalar alınmış, genel olarak yatan hastalar alınmış ve bir kısmında da ilaç kullanımı karıştırıcı faktör olarak bulunmaktadır. Genel olarak çalışma örneklemelerinin küçüklüğü de dikkat çekmektedir. Schroeter ve ark.'nın 2008 yılında yaptığı çalışmada yine küçük örneklem grubu kullanılmış olup (n:10); önceki çalışmalardan farklı olarak sedimentasyon, CRP, vücut sıcaklığı ölçümü yapılmış ve sistemik hastalıklar dışlanmıştır (88). Örneklem grubu, HAM-D skorlarının yüksek olması bizim çalışmamızdan farklı yanlarıdır. Çalışmalarda antidepresan kullanımı çoğu zaman dışlanmamış olup, farklı tanı gruplarındaki hastaların birlikte değerlendirilmesi, ek tanıların dışlanmaması sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Fang ve ark.'nın 2016 yılında yaptığı çalışmada depresyon hasta grubunda kontrollere göre serum S100B düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (161). Bu çalışmada hem ilaçsız (n:45) hem de 6 haftadır citalopram kullanan (n:32) hasta grubu alınmış ve gruplar karşılaştırılmıştır. Hem ilaçsız hem de citalopram kullanan hasta grubunda kontrollere göre serum S100B düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İlaçsız hastalardan 14'ünün 6 hafta citalopram tedavisi sonrası serum S100B düzeylerinde anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Bahsedilen çalışmalardan farklı olarak, Jang ve ark.'nın 2008 yılında yayınladığı MDB tanılı 59 hastanın alındığı çalışmada çalışmamızdakine benzer şekilde hasta grubunda serum S100B düzeyi kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük bulunmuştur (34). Çalışmanın örnekleminin diğer çalışmalara göre büyük olması, ayaktan hasta grubunun alınması, ortalama HAM-D skorlarının çalışmamıza benzer olması; kontrol grubunun BMI, yaş, cinsiyet açısından eşleştirilmesi, sistemik hastalıkların ve diğer

psikiyatrik hastalıkların dışlanması bu çalışmanın güçlü yönleridir. Çalışmaların tamamı değerlendirildiğinde hasta grubunda serum S100B düzeyinin yüksek saptandığı çalışmalarda hastalık şiddetinin daha fazla olduğu ve genel olarak yatan hastaların alındığı göze çarpmaktadır. Çalışmamızda S100B düzeyinin hasta grubunda düşük çıkmasının nedenlerinden biri bu olabilir. Literatürde matematiksel modellere göre S100B'nin 350 ng/L'nin üzerinde beyin hasarının göstergesi olarak tanımlandığı, bu değer altındaki değerlerde fonksiyonel sekresyonu yansıtabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında S100B değerleri de 350 ng/L'nin altındadır. Buna göre, depresyon grubunda S100B ölçümü ile belirlenen nörotrofik aktivitenin kontrol grubuna göre azalmış olduğu söylenebilir. Buna ek olarak, çalışmamıza orta düzey depresyonu olan, ilaç kullanmayan, ayaktan poliklinik izlemi yapılan, eşlik eden belirgin psikiyatrik ya da organik hastalığı bulunmayan, tedavi yanıtı yüksek bir hasta grubu dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçların farklı olması depresyon şiddetinin daha fazla olduğu, hastane yatışını gerektiren, melankolik özelliklerin söz konusu olduğu hastalarda nörotrofik ve nöroplastik aktivitenin değişkenlik göstermesine bağlı olabilir. NSE düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasında farklı bulunmaması, depresyonda glial patogenezin daha ön planda olduğu varsayımını destekler nitelikte bir bulgudur.

Çalışmamızda saptadığımız bir diğer önemli sonuç hasta grubunda serum S100B düzeyinin epizod sayısı ile negatif korele olmasıdır. Serum S100B düzeyi yineleyen depresif epizodları olan hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmış olup, ilk epizod depresif hastalarda yineleyen epizodları olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Literatüre baktığımızda, ilk olarak 2003 yılında Arolt ve ark. yaptığı çalışmada ilk epizod ve yineleyici epizod grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (35). Bu çalışmada yatan hastalar alınmış ve hastaların çoğunda ilaç kullanımı dışlanmamıştır. Schroeter ve ark.'nın 2008 yılında yayınladığı meta-analiz sonuçlarını da içeren küçük örneklemlilerde (n:10) çalışmada ilk epizod ve yineleyici epizod grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (88). Bu çalışmanın örnekleminin küçük olması ve ilaç kullanımının dışlanmaması kısıtlılığdır. Bu çalışmalardan farklı olarak 2008 yılında Yang ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, ilk epizod depresif hastalar ile kontroller arasında fark bulunmamış, ancak yineleyici epizodları olan hasta grubunda serum S100B düzeyleri anlamlı olarak

yüksek bulunmuştur (38). Serum S100B düzeyinin depresif hastalarda atak sayısı arttıkça azalması, epizodlar yinedikçe S100B'nin fonksiyonel sekresyonunun azalması, yineleyen epizodlarla birlikte nörotrofik işlevlerin daha da bozulması şeklinde yorumlanabilir. Rong ve ark yaptığı çalışmada ratlarda kronik stresin BOS'ta S100B ve RAGE'yi azalttığı, fluoksetinin bu düşüşü önlediği gösterilmiştir (140). Ayrıca kronik stresin ratların hipokampusünde de S100B ve RAGE'yi azalttığı ölçülmüştür. Yazarlar kronik streste hipokampüste nörogenezin bozulduğu yorumunu yapmış ve tüm bu sonuçların depresyonda nöral plastisite ve nörogenezde belirli mekanizmaların bozulmuş olabileceğinin kanıtı olan nöroprotektif aktiviteyi işaret edebileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda tedavi öncesi S100B düzeyi ile yaş, cinsiyet, BMI, HAM-D skorları, son epizod süresi ve aile öyküsü arasında bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde yaşın serum S100B düzeylerine etkisini inceleyen çalışmalardan Schroeter ve ark. 2011 yılında yaptığı metaanalizde yaş arttıkça serum S100B düzeyinin arttığı belirtilmiştir (33). Bu çalışmada tüm affektif bozukluk tanılarının dahil edildiği göze çarpmaktadır. Polyakova ve ark. 2015'de yayınladığı çalışmada da S100B serum düzeyi ve yaş arasında korelasyon bulunmuştur (41). Bunun yanında birçok çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi yaş ile korelasyon bulunmamıştır (34,35,37,38). Cinsiyet ve S100B ilişkisine baktığımızda, bizim çalışmamızda kadın ve erkekler arasında fark bulunmamaktadır. Yang ve ark.'nın yaptığı çalışmada depresif kadınlarda depresif erkeklere göre S100B düzeyi yüksek bulunmuştur (38). Polyakova ve ark ise minör depresyon hastalarının alındığı çalışmada erkeklerde serum S100B düzeyini daha yüksek bulmuşlardır (41). Çalışmamızda olduğu gibi Hetzel ve ark.'nın yaptığı (37) ve Arolt ve ark.'nın yaptığı iki ayrı çalışmada cinsiyetler arasında serum S100B düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (35). Bu konuda literatürdeki çalışma sayısı az olup geniş örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Depresyon hastalarıyla yapılan ve beden kitle indeksiyle serum S100B düzeyi ilişkisini araştıran az sayıda çalışma olup (41,120) çalışmamızda korelasyon bulunmamıştır. Beden kitle indeksi ve S100B ilişkisini araştıran bir çalışmada BKİ 30 ve üzeri olan hastalarda serum S100B düzeyinin arttığı bulunmuştur (162). Bu çalışmada beden kitle indeksinin nöropsikiyatrik çalışmalarda karıştırıcı faktör olacağı vurgulanmıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu BKİ

yönünden de eşleştirilmiş olup BKI 30'un altında olan katılımcılar alınmıştır, ek hastalıklar dışlanmıştır. Korelasyon bulunmaması bunun sonucu olabilir.

Çalışmamızda serum S100B düzeyi ile hastalık şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır. Hastalık şiddetini ölçmek için 17 maddelik HAM-D ölçeği kullanılmıştır. Literatürdeki çalışmalara baktığımızda çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. Schroeter ve ark.'nın 2002 yılında yaptığı çalışmada serum S100B düzeyi hastalık şiddetiyle korele bulunmuştur (36). Ancak bu çalışmaya hem manik hem depresif hastalar alınmıştır ve örnekleme küçüktür. Hetzel ve ark.'nın yaptığı çalışmada da serum S100B düzeyi ile depresyon şiddeti arasında korelasyon saptandığı belirtilmiştir (37). Çalışmaya alınan hastaların HAM-D skorlarının ortalaması 26'nın üzerinde olduğu görülmektedir. Schroeter ve ark.'nın 2008 yılında yaptığı çalışmada ise serum S100B düzeyi ile HAM-D skorları arasında korelasyon bulunmamıştır (88). Ambree ve ark.'nın yaptığı çalışmada da serum S100B düzeyi ile HAM-D skorları arasında ilişki olmadığı görülmektedir. Bu çalışmanın örneklem sayısı çalışmamıza yakın olup HAM-D skorları bizim çalışmamızda olduğu gibi 26'nın altındadır. Aynı şekilde Fang ve ark.'nın yaptığı çalışmada da hastalık şiddetiyle ilişki bulunmamıştır (161). Rothermundt ve ark.'nın ve Arolt ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda melankolik depresyonda serum S100B düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olup melankolik olmayan depresyonda serum S100B düzeyinde hasta grubu ve kontroller arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (30,35). Tüm bu çalışmalara baktığımızda, S100B düzeyleri hastalık şiddetinin fazla olduğu melankolik alt tiplerle ilişkili görünmektedir. Ayrıca korelasyon saptanan çalışmaların bir kısmında hem unipolar hem bipolar depresyon hastalarının, manik hastaların alındığı görülmektedir. Çalışmamızda melankolik olmayan, direnç öyküsü olmayan, tedavi yanıtı yüksek, orta şiddetteki unipolar depresyon hastalarının alınmış olması nedeniyle, bu hasta grubunda korelasyon saptanmamış olabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda tedavi öncesi nöronal hasarın belirteci olarak bilinen serum NSE düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır. NSE, periferik santral nöroendokrin hücrelerde ve nöronların sitoplazmasında lokalizedir. Beyin dokusunda önemli miktarda bulunmaktadır. Kas ve karaciğerdeki çok düşük NSE düzeyleri periferik sinirlerin katkıda bulunduğu NSE düzeylerini

göstermektedir. Nonnöronal dokularda az miktarda bulunur (144). Nöronlarda sitoplazmada bulunan, nukleusta bulunmayan NSE'nin MSS'de nöroprotektif rol aldığı düşünülmektedir. MSS oluşumunda hücre zarı yapılarının formasyonunda, nöronal membran uyarılmasında ve tüm enerji bağımlı hücre işlevlerinde rol aldığı ileri sürülmüştür. MSS hücrelerinde eriyebilen proteinlerde ortalama 1.5 kat yüksek oranlarda bulunduğundan, nekrotik ve iskemik hasarlarda en önce ve hasarla orantılı olarak salındığı bilinmektedir (39). Tüm bu özellikler, NSE'nin özgüllüğü, konumu bu proteini önemli bir nöronal hasar göstergesi yapmaktadır (145,146). Depresyon hastalarında EKT tedavisinin nöronal hasara yol açıp açmadığıyla ilgili Kranaster ve ark.'nın yaptığı çalışmada, EKT sonrası NSE düzeyinin artmadığı bulunmuş olup nöronal hasara yol açmadığı yorumu yapılmıştır (153). Wiener ve ark.'nın yaptığı depresyon ve bipolar hasta grubunun alındığı çalışmada ise serum NSE düzeyleri hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur (155). Çalışmaya ilaç kullanımı olmayan genç hastalar alınmış olup, bir glikolitik yolak enzimi olan nöron spesifik enolazın duygudurum bozukluğu olan hastalarda enerji metabolizma değişikliklerinden etkilenmiş olabileceği, sinaptik bağlantılarda bozulma, yapısal plastisite bozulması sonucu nöronal değişikliklerin oluşabileceği yorumu yapılmıştır. Literatüre baktığımızda depresyonda serum S100B ve NSE düzeylerini birlikte değerlendiren az sayıda çalışma bulunmakta olup çalışmamıza benzer sonuçlar bulunmaktadır (31,41,88). Bu çalışmalarda depresyonun nöronal patoloji olmadığı yorumu yapılmış olup kısıtlı veri olduğu da vurgulanmıştır. Bunlardan farklı olarak Schmidt ve ark 2015'de yaptığı çalışmada depresyon hastalarında BOS'ta NSE ve S100B düzeyleri incelenmiş olup kontrollere göre NSE düzeyi anlamlı yüksek olarak bulunurken, S100B düzeyinde anlamlı fark saptanmamıştır (156). Bu çalışmada hastaların yaş ortalamasının yüksek olması, ek psikiyatrik hastalıkların dışlanmaması, hastalık başlangıç yaşının yüksek olması ve BOS düzeylerinin ölçülmesi sonuçların farklılığını açıklayabilir. Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bulunması, homojen hasta grubunun az olması, çalışma sayısının azlığı göz önünde bulundurularak ilerleyen çalışmalarla bu konu daha iyi aydınlatılabilecek gibi durmaktadır.

Çalışmamızda hastalarda 8 haftalık antidepresan tedavi sonrası serum S100B değerlerinde sayısal olarak yükselme saptandı ancak bu bulgu istatistiksel olarak

anlamli değildi ($p=0,101$). Hastaların %90'ı tedaviye yanıt vermiş olup HAM-D skorları %50'nin üstünde düşmüştür. Remisyona giren ve girmeyen hastaların S100B düzeylerindeki değişim yüzdesi karşılaştırıldığında; remisyona giren hastaların S100B düzeylerinin daha fazla arttığı saptanmış olup bu artış istatistiksel olarak anlamlılığa meyilliydi ($p=0,067$). Hastaların bazal S100B değerleri ile HAM-D skorlarının değişimi karşılaştırıldığında bir korelasyon bulunamadı ($p=0,108$).

Literatüre baktığımızda depresyon hastalarında antidepresan tedavi öncesi ve sonrası serum S100B düzeylerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Arolt ve ark.'nın 2003 yılında yaptığı çalışmada 4 hafta antidepresan tedavi sonrası bazal S100B düzeyleri yüksek olanların tedavi yanıtının daha iyi olduğu, HAM-D skorları yükseğe de yanıtın daha iyi olduğu bulunmuştur (35). Melankolik depresyon alt tipinde bazal S100B düzeyleri kontrollere göre yüksek, melankolik olmayan depresif hastalarda bazal S100B düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (35). Bizim çalışmamız da melankolik olmayan depresyon hasta grubu olması yönünden bu çalışmanın sonuçlarıyla tutarlıdır. Schroeter ve ark.'nın 2002 yılında yaptığı çalışmada 4 haftalık antidepresan tedavi sonrası bazal S100B düzeylerinde düşme saptanmıştır (36). Çalışmaya hem bipolar hem major depresyon hastaları alınmış olması ve küçük örneklem grubu olması kısıtlılıklarıdır. Yine aynı araştırmacının bir başka çalışmasında depresif hasta grubunda yatan hastalarda 4 haftalık antidepresan tedavi sonrası S100B düzeylerinde düşme saptanmıştır (88). Bu çalışmada da HAM-D ortalaması 26'nın üzerindedir. Benzer şekilde, Hetzel ve ark.'nın yaptığı çalışmada 4 haftalık antidepresan tedavi sonrası başta yüksek olan S100B düzeylerinde düşme gözlene de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (37). Bu çalışmaya yatan hastalar alınmış olup HAM-D ortalaması 26'nın üzerindedir. Bahsedilen çalışmalarda genel olarak yatan hastaların ve HAM-D skoru yüksek olan hastaların alındığı dikkati çekmekte olup, kliniğin daha ağır seyrettiği hasta gruplarında hem hastalık patogeneğinde, hem tedaviye yanıtta farklı nörotrofik mekanizmalar rol oynayabilir. Tsai ve ark yaptığı çalışmada antidepresan tedavi sonrası (tedavi süresi belirtilmemiş) serum S100B değerlerinde anlamlı değişiklik bulunmamıştır (143). Literatürde bazal S100B düzeyleri ile antidepresan yanıt ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (34,35,120). Ambree ve ark.'nın yaptığı çalışma bu çalışmalardan biri olup sadece melankolik depresyonu olan hasta

grubunun çalışmaya alınması sonuçların genellenmesini zorlaştırmaktadır. Bizim çalışmamıza örneklem sayısı, homojenitesi, ayaktan başvuran hastaların alınması ve HAM-D ortalamasınının 19 olması açısından oldukça benzeyen Jang ve ark.'nın yaptığı çalışmada bazal S100B düzeyleri yüksek olanlarının tedaviye daha iyi yanıt verdiği saptanmıştır (34). Çalışmalardaki yöntem farklılıkları ve çalışma sayısının azlığı bu konuda yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Yapılan bazı çalışmalar kronik stresin hipokampuste astrogliaları azaltıcı etkisi olduğunu ve antidepresanların hipokampus hacim azalmasını önlediğini, yeni hücre yapımını artırdığını, nöroplastisite üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (9,163,164). Bu bulgulardan yola çıkılarak, 1990'lardan itibaren "Depresyonda Nöroplastisite Hipotezi" öne sürülmüştür. Bu hipotez, depresyonu sinaptik aralığa salıverilen kimyasal ileticilerin miktarı, metabolizması ve sinaps sonrası bölgeyi alıcılar aracılığıyla veya başka yollarla etkilemelerinden daha çok, beyindeki bazı yapısal değişikliklerle ve bu yapısal değişiklikler sonucu hipokampus gibi bazı kritik bölgelerde yeniden şekillenmenin oluşması ile açıklar. Bu şekillenme beyin nöroplastisitesinin bir sonucudur (76). Gelişim, hatıraların oluşumu, ruhsal bozuklukların ortaya çıkışı, tedavinin etkileri sırasındaki nöroplastisitenin, gen ifadesi ve protein sentezinin düzenlenmesi ile oluştuğu öne sürülmektedir (77). Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Preklinik çalışmalar, antidepresan etkisi gösterilen bir NMDA antagonisti olan ketaminin hızla sinaptogenezi indüklediğini ve kronik stresin neden olduğu sinaptik bozuklukları tersine çevirdiğini göstermektedir. Bu bulgular duygudurum devresi bağlantılarının homeostatik kontrolünün merkezi önemini vurgulamakta ve sinaptojenik depresyon ve tedavi yanıtı hipotezinin temelini oluşturmaktadır (9).

Yapılan çalışmalarda S100B'nin, antidepresan etkinlik açısından da önemli bir role sahip olduğu yorumlanmaktadır. Özellikle preklinik çalışmalar önem arz etmektedir. Whitaker-Azmitia ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada astroglial 5HT-1A reseptörünün uyarılmasıyla salgılanan, serotonerjik nöronların büyümesini uyaran faktörlerden birinin S100B olduğu gösterilmiştir (134). Bu ve başka çalışmalarda

5HT-1A reseptörünü etkileyen antidepresan ilaçların S100B'yi artırma yoluyla da etki gösterebileceği belirtilmiştir (134,135). Literatürde fluoksetin ile ratların hipokampal S100B düzeylerinde ve RAGE reseptörlerinde artış saptanan çalışmalar bulunmaktadır (136-138). Rong ve ark yaptığı çalışmada ratlarda kronik stresin BOS'ta S100B ve RAGE'yi azalttığı, fluoksetinin bu düşüşü önlediği gösterilmiştir (140). Ayrıca kronik stresin ratların hipokampüsünde de S100B ve RAGE'yi azalttığı ölçülmüş, fluoksetinin bu azalmayı önlediği gösterilmiş olup kronik stresi olmayan ratların da hipokampüsünde fluoksetinin S100B ve RAGE'yi artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Yazarlar kronik streste hipokampüste nörogenezin bozulduğu yorumunu yapmış ve tüm bu sonuçların depresyonda nöral plastisite ve nörogenezde belirli mekanizmaların bozulmuş olabileceğini belirtmişlerdir. Czeh ve ark.'nın fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada fluoksetin tedavisinin, astrositlerin sayısında strese bağlı azalmayı önlediğini ancak soma boyutunun küçülmesine herhangi bir etki göstermediğini bulmuşlardır (164). Bu çalışmada strese maruz bırakılmamış hayvanlarda, fluoksetin tedavisinin astrositlerin sayısı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı saptanmıştır. Yazarlar strese ve antidepresan tedavisine yanıt olarak astroglialardaki yapısal plastisitenin bu önemli değişikliklerinin, glial değişikliklerin, afektif bozuklukların patofizyolojisine ve aynı zamanda antidepresanların hücresel etkilerine katkıda bulunabileceği yorumunu yapmışlardır. Luo ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada, olfaktor bulbektomi (OBX) ve kronik öngörülemez stres (CUS) depresyon modeli oluşturulan ratlarda serum S100B düzeyinin yüksek olduğu, prefrontal kortekste ise S100B düzeyinin düşük olduğu ancak aralarında bir korelasyon saptanmadığı gösterilmiştir (139). Yazarlar bu sonuç için ratlarda depresif hastalardakine benzer biçimde serum S100B düzeyinin değiştiği, bu hayvan depresyon modellerinin, temel depresyonun altta yatan S100B rolünü araştırmak için geçerli bir model olarak kullanılabileceğini gösterdiğini belirtmiştir. Ayrıca serum S100B seviyelerinin beyindeki seviyelerini yansıtmadığını ve nöropsikiyatrik hastalıkları olan hastalarda düzeylerindeki değişikliklerin dikkatlice yorumlanması gerektiğini belirtmişlerdir. Michetti ve ark 2012 yılında yayınladığı derlemede, Alzheimer hastalarıyla yapılan bir çalışmada (165) ve ALS hastalarıyla yapılan bir çalışmada (166), BOS'ta S100B düzeyinin yüksek, serumda düşük bulunmasını S100B'nin beyin bölmelerine ayrılmış olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (167).

Bizim çalışmamızda da serum S100B düzeylerinin düşük çıkması bu yoruma bağlanabilir. Bu olgunun anlaşılabilmesi için serum ve BOS S100B düzeylerini bir arada değerlendiren daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bahsedilen tüm bu preklinik ve klinik çalışmalara baktığımızda, çalışmamızda 8 haftalık antidepressan tedavi sonrası serum S100B düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yükselmiş olması antidepressan tedavi ile nörotrofik aktivitenin artmasından kaynaklanabilir. Bazal S100B değerlerinin aslında iki katına çıkması, buna rağmen istatistiksel olarak anlamlılık olmaması örneklemin genişletilmesi gerektiğini göstermektedir. Remisyona giren hastaların serum S100B düzeylerinin girmeyenlere göre daha fazla yükselmesinin S100B düzeylerinin astrogliaların tamir kapasitesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda yineleyici depresyonda ilk atak depresyona göre S100B düzeyi anlamlı düşük saptanması, atak sayısı arttıkça S100B düzeylerinin düşmesi bu görüşle uyumludur. Yineleyici depresyonda nörotrofik aktivitenin daha fazla bozulması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızın sonuçları astroglial glial hücrelerin depresyonda nöroplastisitede, nöroenezde etkin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda antidepressan tedavi sonrası NSE düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Remisyona giren ve girmeyen hastaların NSE düzeyleri arasında da anlamlı fark bulunmadı. NSE düzeyindeki değişim ile HAM-D skorlarındaki değişim ile de korelasyon saptanmadı. Bu bulgularımız literatürü destekler niteliktedir (32,88).

Çalışmamızın kısıtlılıklarına baktığımızda, iyi bir öykü ile sistemik hastalıklar dışlanmış olsa CRP, sedimentasyon, vücut sıcaklığı gibi ölçümlerin yapılmamış olmasını söyleyebiliriz. Her ne kadar birçok çalışmaya göre örnekleminiz geniş olsa da, halen küçük bir örneklem grubu sayılabilir. Çalışmamızda çoğunluğu SSRI grubu antidepressanlar oluştursa da farklı antidepressan ajanlar kullanılmıştır.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun yaş, cinsiyet, eğitim durumu, BKI, sigara kullanımı yönünden iyi eşleştirilmiş olması ve sistemik hastalığı, ilaç kullanımı, kafa travması olmayan, ek psikiyatrik tanısı olmayan katılımcıların alınarak karıştırıcı faktörlerin büyük oranda ortadan kaldırılması sağlanmış olup son derece homojen bir

grupta çalışılmış olması; ayrıca sağlıklı kontrollerin kendisinde ve ailelerinde ruhsal hastalık öyküsü olmaması çalışmamızın gcl yanlarıdır.

Sonuç olarak S100B major depresif bozukluk tanılı hastalarda hastalık durumu ile ilişkili bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. S100B düzeyleri atak sayısı ve remisyon ile ilişkili görünmektedir. S100B ile depresyon hastalarında tedavi yanıtı ilişkisini araştıran, daha geniş rneklemliler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. ÖZET

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA GLİAL PATOGENEZİN BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ: S100B ve NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYLERİNİN TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİ

Son yıllarda major depresif bozukluk patogenezinde glial patoloji ve nöroplastisite üzerine araştırmaların yoğunlaştığı görülmektedir. Hastalığın tanısında, prognozunda, tedavi yanıtını öngörmeye biyobelirteçlerin kullanılabilmesi düşünülmektedir. Bu sebeple MDB'a özgü olarak S100B ve nöron spesifik enolazın biyobelirteç olup olamayacağı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Ayrıca S100B düzeylerinin tedavi yanıtını öngörebileceği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, MDB tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum S100B ve NSE düzeylerini karşılaştırmayı, ayrıca başlangıç serum S100B düzeyleri ile tedavi yanıtı arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada major depresif bozukluk tanısı olan 42 hasta (n=42) ile ruhsal hastalık öyküsü olmayan 41 sağlıklı kontrol (n=41) arasında serum S100B ve NSE düzeyleri karşılaştırılmış; ayrıca hastaların başlangıç S100B düzeylerindeki değişim ölçülmüş ve tedavi yanıtı ile ilişkisi araştırılmıştır. Serum S100B ve NSE düzeyleri aynı koşullarda elektrokemiluminesans test yöntemi ile ölçülmüştür.

Hastaların serum S100B düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük bulunmuş olup yineleyen ataklarda azalma olduğu saptandı. Serum NSE düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. Antidepresan tedavi sonrası hastaların S100B düzeylerinde yükselme olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. NSE düzeylerinde anlamlı değişiklik yoktu. Remisyona giren hastaların S100B düzeyleri daha fazla yükselmiş olup bu artış istatistiksel olarak anlamlılığa meyilliydi.

Depresyonda glial hücrelerin nöroplastisitede önemli rol oynadığıyla ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Literatürde S100B düzeyleri ve antidepresan tedavi yanıtı ile ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda farklı sonuçlar bulunması ve az sayıda çalışma olması nedeniyle çalışmamızın literatüre katkı sağladığını düşünmekteyiz. Bu alanda mekanizmaların tam olarak aydınlatılması için geniş örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. SUMMARY

GLIAL PATHOGENESIS BIOCHEMICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: RELATIONSHIP BETWEEN S100B AND NEURON SPECIFIC ENOLAZ LEVELS

In recent years, research on glial pathology and neuroplasticity has been intensified in the pathogenesis of major depressive disorder. It is thought that biomarkers can be used to diagnose the disease, to predict the prognosis, and to anticipate the response of the treatment. For this reason, studies are being conducted on whether serum S100B and neuron-specific enolase levels can be biomarkers. It is also suggested that S100B levels may predict treatment response. In this study, we aimed to compare serum S100B and NSE levels between patients with major depressive disorder and healthy controls, and to investigate whether there is a correlation between initial serum S100B levels and treatment response.

In this study, serum S100B and NSE levels were compared between 42 patients with major depressive disorder (n = 42) and 41 healthy controls with no history of mental illness (n = 41); the change in baseline S100B levels of patients was also measured and the relationship with treatment response was investigated. Serum S100B and NSE levels were measured by electrochemiluminescence assay method under the same conditions.

Serum S100B levels of the patients were significantly lower than those of healthy controls and it was found that there was a decrease in recurrent attacks. Serum NSE levels were not significantly different. Serum S100B levels were elevated in patients after antidepressant treatment and this increase was not statistically significant. There was no significant change in NSE levels. The S100B levels of the patients entering the remission increased more and this increase tended to be statistically significant.

There are studies in the literature that glial cells play an important role in neuroplasticity in depression. We think that our study has contributed significantly to the literature because of the different results and few studies in clinical trials. Broader sampled studies are needed to fully illuminate these field devices.

Kaynakça

1. **Kesler, RC, Berglung, P ve Demler, O.** *The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Result From The NAtional Comorbidity Survey Replication(NCS-R).* JAMA 2003; 289: 3095-3105.
2. **Sadock B., & Sadock V.** *Kaplan& Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* : ., 2007.
3. **Wong, M.L. ve Licinio, J.** *Research and treatment approaches to depression, USA :* Nature Reviews. Neuroscience, 2001; 343–351.
4. **Young, M., et al.** *Interactions of risk factors in predicting suicide.* American Journal of Psychiatry 1994; Mar;151(3):434-5
5. **Üstün, T.B, Ayuso-Mateos, J.L. ve Chatterji, S.** *Global burden of depressive disorders in the year 2000.* 184, BRITI SH JOURNA L O F P SYCHIATRY BRITI SH JOURNAL O F P SYCHIATRY, 2004; 386-392. ..
6. **Sağlık, Bakanlığı.** *Türkiye hastalık yükü çalışması 2004.* Ankara : Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, 2006.
7. **Yazıcı, O., Oral, E.T. ve Vahip, S.** *Depresyon Sağaltım Klavuzu Kaynak Kitabı.,* 2008. s.13.
8. **Fava, G.A., Fabbri, S. ve Sonini, N.** *"Residual Symptoms in Depression: An emerging therapeutic target"* 2002; 26 Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1019-27. ..
9. **Duman RS1, Aghajanian GK.** *Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets.* Science. 2012 Oct 5;338(6103):68-72.
10. **Cotter, D., Pariante, C.M. ve Everall, I.P.** *Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications.* Brain Res. Bull. 2001b; 585-595.
11. **Harrison, P.J.** *The neuropathology of primary mood disorders,* 2002. 1428-1449.
12. **Manji, H.K., et al.** *Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders.* Mol. Psychiatry. 2000; 5: 578-593.
13. **Uranova, N.A., et al.** *Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium.* Schizophr. Res. 2004; 67: 269-275.
14. **Vostrikov, V.M., Uranova, N.A. ve Orlovskaya, D.D.** *Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders.* Schizophr. Res. 2007; 94: 273-280.
15. **Hamidi, M., Drevets, W.C. ve Price, J.L.** *Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes.*2004;55: 563-569.

16. **Berman RM1, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR et al.** *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients.* Biol Psychiatry. 2000 Feb 15;47(4):351-4.
17. **Zarate CA Jr1, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, et al.** *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression.* Arch Gen Psychiatry. 2006 Aug;63(8):856-64.
18. **Li N1, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM.** *mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists.* Science. 2010 Aug 20;329(5994):959-64.
19. **Rajkowska, G.** *Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells.* 48, Biol Psychiatry. 2000 Oct 15;48(8):766-77.
20. **Grabe, H.J., et al.** *Neurotrophic factor S100beta in major depression.* Neuropsychobiology. 44, 2001, s. 88-90.
21. **Machado-Vieira, R., et al.** *Increased cerebrospinal fluid levels of S100B protein in rat model of mania induced by ouabain.* 76, 2004, Life Sci., s. 805-811.
22. **Zimmer, D.B., et al.** *The S100 protein family: history, function, and expression.* 37(4), Brain Res. Bull., 1995;417-29.
23. **Steiner, J., et al.** *Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain.* BMC Neuroscience. 2007; 8:2
24. **Rothermundt, M., et al.** *S100B in brain damage and neurodegeneration.* Microsc. Res. Tech., 2003;60:614-632.
25. **Schafer, B. ve Heizmann, C.** *The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: function and pathology.* Trends Biochem. Sci. 1996;21:134-140.
26. **Schmitt, K.R., et al.** *S100B modulates IL-6 release and cytotoxicity from hypothermic brain cells and inhibits hypothermia-induced axonal outgrowth.* Neurosci. Res. 2007;59:68-73.
27. **Manev, H., Uz, T. ve Manev, R.** *Glia as a putative target for antidepressant treatments.* J. Affect. Disorder 2003;75:59-64.
28. **Svenningsson, P., et al.** *Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states.* Science. 2006;311:77-80.
29. **Azmitia, E.C ve Whitaker-Azmitia, P.M.** *Anatomy, cell biology and plasticity of the serotonergic system: neuropsychopharmacological implications for the action of psychotropic drugs.* In: Kupfer, D., Bloom, F. (Eds.), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress.* Raven Press. New York : s.n., 1995. s. 443-450.

30. **Rothermundt, M., et al.** *S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression.* *Affect. Disorder* 2001; 66(1): 89-93.
31. **Schroeter, ML., et al.** *Serum S100B represents a new biomarker for mood disorders.* *Current Drugs Target* 2013;14(11):1237-48.
32. **Schroeter, ML., et al.** *Mood disorders are glial disorders evidence from in vivo studies.* *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2010;2010:780645
33. **Schroeter, ML., Steiner, J. ve Mueller, K.** *Glial pathology is modified by age in mood disorders – A systematic meta-analysis of serum S100B in vivo studies.* *Affec. Disorder.* 2011;34(1-3):32-8
34. **Jang BS, Kim H, Lim SW, Jang KW, Kim DK.** *Serum S100B Levels and Major Depressive Disorder: Its Characteristics and Role in Antidepressant Response.* *Psychiatry Investig.* 2008 Sep;5(3): 193-8.
35. **Arolt V¹, Peters M, Erfurth A, Wiesmann M, Missler U, Rudolf S et al.** *S 100B and response to treatment in major depression: a pilot study.* *Eur Neuropsychopharmacol.*, 2013 Aug;13(4): 235-9.
36. **Schroeter, ML, et al.** *S100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressive treatment.* *Neuroreport.* 2002 Sep 16;13(13):1675-8.
37. **Hetzel G, Moeller O, Evers S, Erfurth A, Ponath G, Arolt V et al.** *The astroglial protein S100B and visually evoked event-related potentials before and after antidepressant treatment.* *Psychopharmacology (Berl)* 2005 Mar;178(2-3),161-6.
38. **Yang K¹, Xie GR, Hu YQ, Mao FQ, Su LY.** *The effects of gender and numbers of depressive episodes on serum S100B levels in patients with major depression.* *J Neural Transm (Vienna)* 2008 Dec;115(12) 1687-94.
39. **Kaiser, E., et al.** *Clinical biochemistry of neuron specific enolase.* *Clin Chim Acta* 1989;183:13-31.
40. **Schmechel, D., Marangos, PJ. ve Brightman, M.** *Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells.* *Nature* 1978;276:834-83.
41. **Polyakova M, Sander C, Arelin K, Lampe L, Luck T, Lippa M et al.** *First evidence for glial pathology in late life minor depression; S100B is increased males with minor depression.* *Front Cell Neurosci.* 2015 Oct 9;9:406
42. **Öztürk, O.** *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Yenilenmiş. 13. Baskı.* Ankara : Tuna Matbaacılık, 2015. s. 261-333.
43. **Küey, L.** *“Birinci Basamakta Depresyon: Tanıma, Ele Alma, Yönlendirme”* *Psikiyatri Dünyası*, 1998;1:5-12.

44. **Kulaksızoğlu I, Tükel R, Üçok A, Yargıç , Yazıcı O.** *Psikiyatri.* İstanbul : İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi, 2009; 92-128.
45. **Yetken, S. ve Özgen, F.** “*Tarihsel Bakış İçinde Depresyon*” Türkiye Klinikleri J İnt Med Sci. 2007; 3(47): 1-5.
46. **Özcan, Köknel.** “*Duygudurum Bozukluklarının Tarihçesi*” Duygudurum Dizisi 2000; 1:1-5.
47. **Kaya, B ve Kaya, M.** “*1960'lardan Günümüze Depresyonun Epidemiyolojisi, Tarihsel Bir Bakış*” Klinik Psikiyatri 2007; 10:3-10.
48. **Işık, E.** *Duygu Durumu Bozukluklarının Tarihçesi, Sınıflandırılması ve Prevelansı, Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar.* s.l. : Rota Tıp Kitabevi, 2013. 6.
49. **Horwath, E., Cohen, R.S. ve Wiessman, M.M.** *Epidemiology of depressive and anxiety disorders. Textbook in Psychiatric epidemiology.* 2002. s. 389-426.
50. **McIntosh, E., Gillanders, D. ve Rodgers, S.** *Rumination, goal linking, daily hassles and life events in major depression.* Clinical Psychology&Psychotherapy 2010; 17(1):33-43
51. **Köroğlu, E.** *Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı(DSM-V), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan.* Ankara : Hekimler Yayın Birliği, 2013.
52. **Uluşahin, A.** *Depresyona Genel Yaklaşım* Türkiye Tıp Dergisi 2003; 10(2):7988.
53. **Tamam, L, Namlı, Z ve Karaytuğ, MO.** *Depresyon Kliniği.* Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2012; 5(2):34-38.
54. **Segal, Z.V ve ark.** *Challnges in preventing relapse in major depression. Report of National İnstitute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression.* J Affect Disord. 2003 Nov;77(2):97-108.
55. **Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B.** *Depression, chronic diseases, and decrements in health;results from the World Health Surveys.* Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):851-8.
56. **Bostwick JM, Pankratz VS.** *Affective disorders and suicide risk: a reexamination.* Am J Psychiatry. 2000 Dec;157(12):1925-32.
57. **W, Thomson.** *Long term follow up of suicide in a clinically depressed community sample.* J Affect Disord. 2012 Jun;139(1):52-5.
58. **Aşkın, R.** *Depresyonun Genetiği.* Depresyon El Kitabı. 2nd ed. Konya; 1999; 71.
59. **Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML.** *Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives.* Lancet. 2012 Mar 17;379(9820):1045-55.

60. **Köroğlu, E. Güleç C.** *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2007. 2. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği Yayınevi.
61. **Beck, AT., Rush, AJ., Shaw, BF., Emery, G.,.** *"Cognitive Therapy of Depression"*. Guilford Pres, New York, 28-36.
62. **Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J. J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S. D., Meltzer, H. Y.** *Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression.*. 1999, *Biological Psychiatry*, 45(9), 1085–1098.
63. **Cotter D1, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP.** *Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder.* *Cereb Cortex*. 2002 Apr;12(4):386-94.
64. **Ongür D1, Drevets WC, Price JL.** *Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders.* *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Oct 27;95(22):13290-5.
65. **Bhagwagar, Z, Hafizi, S ve Cowen, P.J.** *Increased salivary cortisol after waking in depression.* *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Oct;182(1):54-7.
66. **Saveanu RV, Nemeroff CB.** *Etiology of depression: genetic and environmental factors.* *Psychiatr Clin North Am*. 2012 Mar;35(1):51-71.
67. **Capuron L1, Miller AH.** *Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications.* *Pharmacol Ther*. 2011 May;130(2):226-38.
68. **Maes M1, Kubera M, Obuchowiczwa E, Goehler L, Brzeszcz J.** *Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways.* *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(1):7-24.
69. **Dantzer R1, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW.** *From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain.* *Nat Rev Neurosci*. 2008 Jan;9(1):46-56.
70. **Khairova RA1, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK.** *A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder.* *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009 May;12(4):561-78.
71. **Grippe AJ1, Francis J, Beltz TG, Felder RB, Johnson AK.** *Neuroendocrine and cytokine profile of chronic mild stress-induced anhedonia.* *Physiol Behav*. 2005 Apr 13;84(5):697-706.
72. **Hodes GE1, Pfau ML1, Leboeuf M2, Golden SA1, Christoffel DJ1, Bregman D1 et al.** *Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress.* *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Nov 11;111(45):16136-41.
73. **Voorhees JL1, Tarr AJ, Wohleb ES, Godbout JP, Mo X.** *Prolonged restraint stress increases IL-6, reduces IL-10, and causes persistent depressive-like behavior that is reversed by recombinant IL-10.* *PLoS One*. 2013;8(3):e58488.

74. **Kubera M1, Obuchowicz E, Goehler L, Brzeszcz J, Maes M.** *In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011 Apr 29;35(3):744-59.
75. **Sharpley, CF.** *Pathways to depression; A review of the evidence.* 2009 Libertas Article wiew, 6:213, 411.
76. **Fuchs E1, Czéh B, Kole MH, Michaelis T, Lucassen PJ.** *Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond.* Eur Neuropsychopharmacol. 2004 Dec;14 Suppl 5:S481-90.
77. **Lamprcht, A., Ledoux, J.** ' *Structural Plasticity and Memory*'. Nat Neurosci. 2004; 5: 45-54.
78. **Gürpınar, D., Erol, A., Mete, L.** *Depresyon ve Nöroplastisite.* Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2007;17: 100 – 10
79. **Duman, RS., Monteggia, LM.** *A Neurotropic Model For Stres-Related Mood Disorders.* Biol Psychiatry 2006; 59:1116-1127.
80. **Gould, TD., Gow, ER., O'Donnel, KC., ve ark.** *Targeting Signal Transduction Pathways in The Treatment of Mood Disorders: Recent Insight into The Relevance of The WNT Pathway.* CNS Neurol Disor Drug Targets, 2007; 6: 193-204.
81. **Kroksmark H1, Vinberg M1.** *Does S100B have a potential role in affective disorders? A literature review.* Nord J Psychiatry. 2018 May 15:1-9.
82. **Nagy C1, Suderman M2, Yang J3, Szyf M4, Mechawar N5, Ernst C6 et al.** *Astrocytic abnormalities and global DNA methylation patterns in depression and suicide.* Mol Psychiatry. 2015 Mar;20(3):320-8.
83. **Tynan RJ1, Beynon SB, Hinwood M, Johnson SJ, Nilsson M, Woods JJ, et al.** *Chronic stress-induced disruption of the astrocyte network is driven by structural atrophy and not loss of astrocytes.* Acta Neuropathol. 2013 Jul;126(1):75-91.
84. **MV1., Sofroniew.** *Multiple roles for astrocytes as effectors of cytokines and inflammatory mediators.* Neuroscientist. 2014 Apr;20(2):160-72.
85. **Pang Y1, Cai Z, Rhodes PG.** *Analysis of genes differentially expressed in astrocytes stimulated with lipopolysaccharide using cDNA arrays.* Brain Res. 2001 Sep 28;914(1-2):15-22.
86. **Uchida S1, Hara K, Kobayashi A, Otsuki K, Yamagata H, Hobara T et al.** *Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events.* Neuron. 2011 Jan 27;69(2):359-72.

87. **Czéh B1, Di Benedetto B.** *Antidepressants act directly on astrocytes: evidences and functional consequences.* Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Mar;23(3):171-85.
88. **Schroeter ML1, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE.** *Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression..* J Affect Disord. 2008 Dec;111(2-3):271-80.
89. **Kim JK1, Kim SG, Kim HJ, Song YR.** *Serum S100B protein is associated with depressive symptoms in patients with end-stage renal disease. .* Clin Biochem. 2012 Dec;45(18):1573-7.
90. **Shaaban AM, Harmer M, Vaughan R.** *Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery.* Br J Anaesth 2000; 85: 287-298.
91. **Isobe, T, A. Tsugita, and T. Okuyama.** *The amino acid sequence and the subunit structure of bovine brain S-100 protein (PAP I-b).* J Neurochem, 1978. 30(4): p. 9213.
92. **Büttner T, Weyers S, Postert T.** *S-100 Protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction.* Stroke 1997; 28: 1961-1965.
93. **Kaskel Peter MD, Berking C, Sander S, Volkenandt M, Ralf UP, Krahn G.** *S100 protein in periferal blood: a marker for melanoma metastases.* J Am Acad Derm 1999; 41: 962-969.
94. **Schafer BW, Wicki R, Engelkamp D, Mattei MG, Heizmann CW.** *Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family.* Genomics, 1995. 25(3): p. 638-43.
95. **Heizmann CW1, Fritz G, Schäfer BW.** *S100 proteins: structure, functions and pathology.* Front Biosci. 2002 May 1;7:d1356-68.
96. **Fano G, Mariggio M, Angelella P, Antonica N, Fulle S, Callissano P.** *The S-100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC cells.* Neuroscience 1993; 53: 919-925.
97. **Hunter M J, Walter J C.** *High level expression and dimer characterization of the S100 EF-hand proteins.* J Biol Chem 1998; 273: 12427-12435.
98. **Moore, B.W.** *A soluble protein characteristic of the nervous system.* Biochem Biophys Res Commun, 1965. 19(6): p. 739-44.
99. **Yelmo-Cruz S, Morera-Fumero AL, Abreu GP.** *S100B and schizophrenia.* Psychiatry Clin Neurosci. 2013;67:67–75.
100. **Bianchi R, I. Giambanco and R. Donato.** *S-100 protein, but not calmodulin, binds to the glial fibrillary acidic protein and inhibits its polymerization in a Ca(2+)dependent manner.* J Biol Chem, 1993. 268(17): p. 12669-74.
101. **Donato, R.** *Intracellular and extracellular roles of S100 proteins.* Microsc Res Tech. 2003 Apr 15;60(6):540-51.

102. **O'Dowd BS1, Zhao WQ, Ng KT, Robinson SR.** *Chicks injected with antisera to either S100a or S100b protein develop amnesia for a passive avoidance task.* Neurobiol Learn Mem. 1997 May;67(3):197-206.
103. **Hu J, Ferreira A and Van Eldik LJ.** *S100beta induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes.* J Neurochem, 1997. 69(6): p. 2294-301.
104. **Koppal T, Lam AGM, Guo L, Van Eldik LJ.** *S100B proteins that lack one or both cysteine residues can induce inflammatory responses in astrocytes and microglia.* Neurochem Int, 2001. 39(5-6): p. 401-7.
105. **Griffin WS, Stanley LC, Ling C, et al.** *Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. 86(19): p. 7611-5.
106. **Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS.** *S100 beta protein expression in Alzheimer disease: potential role in the pathogenesis of neuritic plaques.* J Neurosci Res, 1994. 39(4): p. 398-404.
107. **Barateiro A1, Afonso V1, Santos G1, Cerqueira JJ2,3, Brites D1,4, van Horsen J5, Fernandes A6,7.** *S100B as a Potential Biomarker and Therapeutic Target in Multiple Sclerosis.* . Mol Neurobiol. 2016 Aug;53(6):3976-3991.
108. **Kleindienst A1, Ross Bullock M.** *A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S100B in acute brain injury.* J Neurotrauma. 2006 Aug;23(8):1185-200.
109. **Kleindienst A1, Hesse F, Bullock MR, Buchfelder M.** *The neurotrophic protein S100B: value as a marker of brain damage and possible therapeutic implications.* Prog Brain Res. 2007;161:317-25.
110. **Büttner T, Lack B, Jäger M, Wünsche W, Kuhn W, Müller T, et al.** *Serum levels of neuron-specific enolase and s-100 protein after single tonic-clonic seizures.* J Neurol 1999; 246: 459–461.
111. **Palmio J, Keranen T, Alapirtti T, Hulkkonen J, Makinen R, Holm P, et al.** *Elevated serum neuron-specific enolase in patients with temporal lobe epilepsy: A video—EEG study.* Epilepsy Research 2008; 81, 155—160.
112. **Celikbilek A1, Sabah S, Tanik N, Ak H, Atalay T, Yilmaz N.** *Is serum S100B protein an useful biomarker in migraine?* Neurol Sci. 2014 Aug;35(8):1197-201.
113. **Dietrich MO1, Tort AB, Schaf DV, Farina M, Gonçalves CA et al.** *Increase in serum S100B protein level after a swimming race.* Can J Appl Physiol. 2003 Oct;28(5):710-6.
114. **Scaccianoce S1, Del Bianco P, Pannitteri G, Passarelli F.** *Relationship between stress and circulating levels of S100B protein.* Brain Res. 2004 Apr 9;1004(1-2):208-11.

115. **Netto CB1, Conte S, Leite MC, Pires C, Martins TL et al.** *Serum S100B protein is increased in fasting rats.* Arch Med Res. 2006 Jul;37(5):683-6.
116. **Routsi C1, Stamataki E, Nanas S, Psachoulia C, Stathopoulos A et al.** *Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury.* Shock. 2006 Jul;26(1):20-4.
117. **Piazza O1, Cotena S, Esposito G, De Robertis E, Tufano R.** *S100B is a sensitive but not specific prognostic index in comatose patients after cardiac arrest.* Minerva Chir. 2005 Dec;60(6):477-80.
118. **Andreazza AC1, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM et al.** *Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients.* J Psychiatr Res. 2007 Sep;41(6):523-9.
119. **Rothermundt M1, Ohrmann P, Abel S, Siegmund A, Pedersen A et al.** *Glial cell activation in a subgroup of patients with schizophrenia indicated by increased S100B serum concentrations and elevated myo-inositol.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Mar 30;31(2):361-4.
120. **Ambrée O1, Bergink V2, Grosse L2, Alferink J2, Drexhage HA2 et al.** *S100B Serum Levels Predict Treatment Response in Patients with Melancholic Depression.* Int J Neuropsychopharmacol. 2015 Sep 12;19(3):pyv103.
121. **Lara DR1, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LV, Gonçalves CA et al.** *Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients.* J Psychiatr Res. 2001 Jan-Feb;35(1):11-4.
122. **Rothermundt M1, Ponath G, Glaser T, Hetzel G, Arolt V.** *S100B serum levels and long-term improvement of negative symptoms in patients with schizophrenia.* Neuropsychopharmacology. 2004 May;29(5):1004-11.
123. **Rothermundt M1, Missler U, Arolt V, Peters M, Leadbeater J, et al.** *Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology.* Mol Psychiatry. 2001 Jul;6(4):445-9.
124. **Steiner J1, Walter M, Wunderlich MT, Bernstein HG, Panteli B, et al.** *A new pathophysiological aspect of S100B in schizophrenia: potential regulation of S100B by its scavenger soluble RAGE.* Biol Psychiatry. 2009 Jun 15;65(12):1107-10.
125. **Deng H1, 2, Kahlon RS3, Mohite S1,2, Amin PA1, Zunta-Soares G2 et al.** *Elevated Plasma S100B, Psychotic Symptoms, and Cognition in Schizophrenia.* Psychiatr Q. 2018 Mar;89(1):53-60.
126. **Morera-Fumero AL1, Díaz-Mesa E2, Abreu-Gonzalez P3, Fernandez-Lopez L4, Cejas-Mendez MDR2.** *Day/night changes in serum S100B protein concentrations in acute paranoid schizophrenia.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017 Apr 3;75:207-212.

127. **Ryoun Kim H, Kyung Lee M, Park DB.** *Increased serum S100B protein in chronic schizophrenic patients in Korea.* Clin Chem Lab Med. 2007;45(11):1561-3.
128. **Schroeter ML1, Abdul-Khaliq H, Frühauf S, Höhne R, Schick G et al.** *Serum S100B is increased during early treatment with antipsychotics and in deficit schizophrenia.* Schizophr Res. 2003 Aug 1;62(3):231-6.
129. **Gattaz WF1, Lara DR, Elkis H, Portela LV, Gonçalves CA et al.** *Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence.* Schizophr Res. 2000 Jun 16;43(2-3):91-5.
130. **Price JL1, Drevets WC.** *Neurocircuitry of mood disorders.* Neuropsychopharmacology. 2010 Jan;35(1):192-216.
131. **Streitbürger DP1, Arelin K, Kratzsch J, Thiery J, Steiner J et al.** *Validating serum S100B and neuron-specific enolase as biomarkers for the human brain - a combined serum, gene expression and MRI study.* PLoS One. 2012;7(8):e43284.
132. **da Rosa MI1, Simon C2, Grande AJ3, Barichello T4 et al.** *Serum S100B in manic bipolar disorder patients: Systematic review and meta-analysis.* J Affect Disord. 2016 Dec;206:210-215.
133. **Tsai MC1, Huang TL2.** *Decreased S100B serum levels after treatment in bipolar patients in a manic phase.* Compr Psychiatry. 2017 Apr;74:27-34.
134. **Whitaker-Azmitia PM1, Murphy R, Azmitia EC.** *Stimulation of astroglial 5-HT1A receptors releases the serotonergic growth factor, protein S-100, and alters astroglial morphology.* Brain Res. 1990 Sep 24;528(1):155-8.
135. **Whitaker-Azmitia PM1, Clarke C, Azmitia EC.** *Localization of 5-HT1A receptors to astroglial cells in adult rats: implications for neuronal-glia interactions and psychoactive drug mechanism of action.* Synapse. 1993 Jul;14(3):201-5.
136. **Akhisaroglu M1, Manev R, Akhisaroglu E, Uz T, Manev H.** *Both aging and chronic fluoxetine increase S100B content in the mouse hippocampus.* Neuroreport. 2003 Aug 6;14(11):1471-3.
137. **Manev H1, Uz T, Manev R.** *Glia as a putative target for antidepressant treatments.* J Affect Disord. 2003 Jun;75(1):59-64.
138. **Manev H, Manev R.** *Olanzapine and S100 proteins.* Neuropsychopharmacology. 2006 Nov;31(11):2567.
139. **Luo KR1, Hong CJ, Liou YJ, Hou SJ, Huang YH.** *Differential regulation of neurotrophin S100B and BDNF in two rat models of depression.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Dec 1;34(8):1433-9.

140. **Rong H1, Wang G, Liu T, Wang H, Wan Q, Weng S.** *Chronic mild stress induces fluoxetine-reversible decreases in hippocampal and cerebrospinal fluid levels of the neurotrophic factor S100B and its specific receptor.* Int J Mol Sci. 2010;11(12):5310-22.
141. **Dogan KH1, Unaldi M2, Demirci S3.** *Evaluation of Postmortem Cerebrospinal Fluid S100B Protein and Serotonin Levels: Comparison of Suicidal Versus Nonsuicidal Deaths in Konya, Turkey.* J Forensic Sci. 2016 Sep;61(5):1285-91.
142. **Cicek IE1, Cicek E2, Kayhan F2, Uguz F3, Erayman I et al.** *The roles of BDNF, S100B, and oxidative stress in interferon-induced depression and the effect of antidepressant treatment in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study.* J Psychosom Res. 2014 Mar;76(3):227-32.
143. **Tsai MC1, Huang TL2.** *Increased activities of both superoxide dismutase and catalase were indicators of acute depressive episodes in patients with major depressive disorder.* Psychiatry Res. 2016 Jan 30;235:38-42.
144. **Batandier C, Brambilla E, Jacrot M.** *Isoenzyme pattern of enolase in the diagnosis of neuroendocrine bronchopulmonary tumors.* Cancer 1987; 60: 838-843.
145. **Marangos PJ, Schmechel DE.** *Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells.* Annu Rev Neurosci. 1987;10:269-95.
146. **Ingebrigtsen T1, Romner B.** *Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury.* Restor Neurol Neurosci. 2003;21(3-4):171-6.
147. **Donald S, Marangos P J, Athanasios P Z, Brightman M, Goodwin F K.** *Brain enolases as specific markers of neuronal and glial cells.* Science,1978;199:313-314.
148. **Murty Ven M R, Viallard J L, Dastugue B.** *Rapid electrophoretic determination of NSE isoenzymes.* Clin Chem,1986; 32:593-596. .
149. **Li S1, Wu H, Guo H, Zhao Z.** *Neuron-specific Enolase and myelin basic protein in cerebrospinal fluid of patients with first episode schizophrenia.* J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2006;26(2):228-30.
150. **Schroeter ML1, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE.** *Neuron-specific enolase is unaltered whereas S100B is elevated in serum of patients with schizophrenia--original research and meta-analysis.* Psychiatry Res. 2009 May 15;167(1-2):66-72.
151. **Steiner J1, Bielau H, Bernstein HG, Bogerts B, Wunderlich MT.** *Increased cerebrospinal fluid and serum levels of S100B in first-onset schizophrenia are not related to a degenerative release of glial fibrillar acidic protein, myelin basic protein and neurone-specific enolase from glia or neurones.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Nov;77(11):1284-7.

152. **Agelink MW1, Andrich J, Postert T, Würzinger U et al.** *Relation between electroconvulsive therapy, cognitive side effects, neuron specific enolase, and protein S-100.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Sep;71(3):394-6.
153. **Kranaster L1, Janke C, Mindt S, Neumaier M, Sartorius A.** *Protein S-100 and neuron-specific enolase serum levels remain unaffected by electroconvulsive therapy in patients with depression.* J Neural Transm (Vienna). 2014 Nov;121(11):1411-5.
154. **Wiener CD1, Molina ML2, Passos M2, Moreira FP2, Bittencourt G2 et al.** *Neuron-specific enolase levels in drug-naïve young adults with major depressive disorder.* Neurosci Lett. 2016 May 4;620:93-6.
155. **Wiener CD1, Jansen K, Ghisleni G, Kaster MP, Souza LD et al.** *Reduced serum levels of neuron specific enolase (NSE) in drug-naïve subjects with major depression and bipolar disorder.* Neurochem Res. 2013 Jul;38(7):1394-8.
156. **Schmidt FM1, Mergl R, Stach B, Jahn I, Schönknecht P.** *Elevated levels of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase (NSE), but not S100B in major depressive disorder.* World J Biol Psychiatry. 2015 Feb;16(2):106-13.
157. **Çorapçoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark.** *DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyon (SCID-I).* 1999. Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
158. **M., Hamilton.** *The assessment of anxiety states by rating.* Br J Med Psychol. 1959;32(1):50-5.
159. **Yazıcı M, Demir B, Tanrıverdi, Karaağaoğlu E, Yolaç P.** *Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması.* Türk Psikiyatri Dergisi. 1998;9(2):114-7.
160. **Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar M, İşcan N, Özbay M.** *Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliliği - güvenilirliği ve klinikte kullanımı.* 3P Dergisi. 1996;4(4):251-9.
161. **Fang Y1, Xiao SF1, Zhang SY.** *Increased Plasma S100B Level in Patients with Major Depressive Disorder.* CNS Neurosci Ther. 2016 Mar;22(3):248-50.
162. **Steiner J1, Schiltz K, Walter M, Wunderlich MT, Keilhoff G, Brisch R et al.** *S100B serum levels are closely correlated with body mass index: an important caveat in neuropsychiatric research.* Psychoneuroendocrinology. 2010 Feb;35(2):321-4.
163. **Duman RS, Malberg J.** *Neural plasticity to stress and antidepressant treatment.* Biol Psychiatry 1999; 46: 1181-1191
164. **Czéh B1, Simon M, Schmelting B, Hiemke C, Fuchs E.** *Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment.* Neuropsychopharmacology. 2006 Aug;31(8):1616-26.

165. **Chaves ML1, Camozzato AL, Ferreira ED, Piazenski I, Kochhann R, Dall'Igna O et al.** *Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients.* J Neuroinflammation. 2010 Jan 27;7:6.
166. **Migheli A., Cordera S., Bendotti C., Atzori C., Piva R. and Schiffer D.** *S-100beta protein is upregulated in astrocytes and motor neurons in the spinal cord of patients with amyotrophic lateral sclerosis.* Neurosci. Lett. 1999 261, 25–28.
167. **Michetti F1, Corvino V, Geloso MC, Lattanzi W, Bernardini C, Serpero L, Gazzolo D.** *The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress.* J Neurochem. 2012 Mar;120(5):644-59.



8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı



İZMİR KÁTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Majör Depresyonda Glia Patogeninin Yapısal ve Biyokimyasal Göstergeleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR
	TELEFON	0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234
	FAKS	0 232 245 04 38
	E-POSTA	ikoetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADU/SOYADI	Doç. Dr. Aybala SARIÇİÇEK AYDOĞAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADU/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADU/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Doç. Dr. Aybala SARIÇİÇEK AYDOĞAN			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
DİĞER İSE BELİRTİNİZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ
İmza:



IZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Majör Depresyonda Glial Patogenezin Yapısal ve Biyokimyasal Göstergeleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLEN DİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLEN DİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.12.2016	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	02.12.2016	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	02.12.2016	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	02.12.2016	1
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER	<input type="checkbox"/>		
	KARAR BELGELERİ	Karar No:166	Tarih: 22.12.2016	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereğiyle, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyileştirici Klinik Uygulamaların Kalitesi
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili	Katılım *	İmza
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Başkan	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nihal OLGUÇ DÜNDAR / Başkan Yardımcısı	Çocuk Nörolojisi	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	İKÇÜTEAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Servet AKAR	İç Hastalıkları/ Reumatoloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Abdül SAGCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Korhan Barış BAYRAM	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	İzmir Atatürk EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hatice Sabiha TÜRE	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

İZMİR KÁTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Major Depresyonda Glial Patogenezin Yapısal ve Biyokimyasal Göstergeleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

Yrd. Doç. Dr. Ülku Kürşat ERCAN	Biyomedikal Mühendisliği	İKÇÜMMF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN	Halk Sağlığı	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Hukuk	İKÇÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Meral MEHREKULA	Sivil	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ
İmza:



Ek-2: Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı Soyadı:

Tarih:

Cinsiyet:

Yaş:

Klinik tanı (M. Depresyon, Yineleyici tip/ İlk Atak):

Medeni durum:

Eğitim süresi (yıl):

Kilo:

Boy:

BMI:

Aktif Sigara İçicisi mi?: evet hayır

Günlük sigara kullanımı (adet- yıl):

Geçmişte sigara kullanımı var mı? evet hayır

Sigaraya başlama yaşı:

Şu anda kullandığı ilaçlar (isim, doz, süre):

Geçmişte psikotrop ilaç kullanımı (isim, doz, süre-- tarih)

***Ek bedensel hastalık (klinik açıdan stabil olan):

Depresif hastalar için:

- İlk major depresif epizodun yaşı:
- Geçirmiş olduğu toplam major depresif epizod sayısı:
- Psikotik bulgu hiç olmuş mu (şimdiki epizod dahil)? evet hayır
- İntihar girişimi olmuş mu? evet hayır
- Psikiyatrik nedenle hastaneye yatış var mı? evet hayır
- Şimdiki epizodun süresi (hafta):
- Hastalıkla geçen toplam süre (hafta):
- Ailede depresyon öyküsü var mı?: Anne Baba Kardeş Çocuk
- Ailede diğer psikiyatrik hastalık var mı?:
- Ek psikiyatrik hastalık tanısı (geçmişte) var mı?:
- Başlanan antidepresan tedavi:

Başlama tarihi:

Etken madde:

Doz:

İlk kontrol tarihi:

Ek-3: Katılımcı Bilgi Formu

İsim:

Tarih:

Katılımcı kodu:

- GRUP: 1. İLK ATAK DEPRESYON
2. YİNELEYİCİ DEPRESYON
3. KONTROL

Araştırmaya dahil etme kriterleri

55 yaşın üzerinde veya 18 yaşın altında mı?	Evet	Hayır
Baskın olarak SOL elini mi kullanıyor?	Evet	Hayır
Geçmişte/ Şimdi diğer psikiyatrik bozukluk var mı? (Hasta grubu için <u>psikotik bozukluk VEYA bipolar bozukluk</u>) (Kontrol grubu için <u>herhangi bir Eksen I psikiyatrik bozukluk</u>)	Evet	Hayır
Görme Bozukluğu var mı? (testleri almasına engel olacak düzeyde)	Var	Yok
Bilinç kaybına yol açan kafa travması öyküsü	Var	Yok
Epilepsi veya başka nörolojik hastalık	Var	Yok
Ciddi/kontROLSÜZ tıbbi hastalık	Var	Yok
Kronik ya da akut herhangi bir inflamatuvar hastalık	Var	Yok
Ailede psikotik bozukluk VEYA Bipolar bozukluk öyküsü	Var	Yok
Son 2 ayda psikotrop ilaç kullanımı var mı?	Evet	Hayır
Geçmişte psikotrop ilaç kullanımı var mı? (kontrol grubu için cevaplanacak)	Var	Yok

Son 2 haftada kortizon ya da NSAİ kullanımı var mı?	Evet	Hayır
Gebelik ya da emzirme döneminde mi?	Evet	Hayır
Alkol ve madde kullanım bozukluğu var mı?	Var	Yok

Görüşmecinin adı, soyadı:

Yukarıdaki sorulara “yok” veya “hayır” yanıtını verdiyseniz devam ediniz.

HAM-D ölçeği skoru:

1. Değerlendirme:
2. Değerlendirme:

HAM-A ölçeği skoru:

1. Değerlendirme:
2. Değerlendirme:

Çalışmaya katılım için gönüllü onam alındı mı? evet hayır

Kan örnekleri alındı mı? 1. Biyokimya: evet (Tarih:_____) hayır

2. Biyokimya: evet (Tarih:_____) hayır

SCID uygulandı mı? evet hayır

İletişim Bilgileri:

Adres:

Telefon1:

Telefon2:

Ek-4: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0. Yok
1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)
2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)
3. Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)
4. Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirici)

Birini İşaretleyin

1. ANKSİYETELİ MIZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleme, irritabilite.	0	1	2	3	4
2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe.	0	1	2	3	4
3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan.	0	1	2	3	4
4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları.	0	1	2	3	4
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.	0	1	2	3	4
6. DEPRESİF MIZAÇ: İlgisi yitimi, hobilere zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar.	0	1	2	3	4
7. BEDENSEL: (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sızramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu.	0	1	2	3	4
8. SOMATİK: (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu.	0	1	2	3	4
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.	0	1	2	3	4

10.	SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.	0	1	2	3	4
11.	GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.	0	1	2	3	4
12.	GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.	0	1	2	3	4
13.	OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.	0	1	2	3	4
14.	GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzozfalmus.	0	1	2	3	4

TOPLAM:

PSİŞİK:

SOMATİK

(1,2,3,5,6)

(4,7,8,9,10,11,12,13)

Değerlendiren Dr:

Ek-5: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hastanın adı - soyadı : _____

Test tarihi (gün-ay-yıl) : _____

Testi uygulayan hekim : _____

1. DEPRESİF DUYGUDURUM (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0- Yok.
- 1- Sadece soruları yanıtlarken anlaşıyor.
- 2- Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor.
- 3- Depresyonun sözel olmayan belirtilerini açıkça gösteriyor (postür, yüz ifadesi, ses, ağlama).
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, sözel ve sözel olmayan yolla açıkça belirtiyor.

2. SUÇLULUK DUYGUSU

- 0- Yok.
- 1- Kendini suçlu bularak, insanları üzdiğünü hissediyor.
- 2- Geçmişteki hatalar veya günahlara ilişkin suçluluk düşünceleri var.
- 3- O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor, suçluluk sanrıları var.
- 4- Suçlayıcı veya itham edici sesler duyuyor ve/veya tehdit edici görsel varsanlar görüyor.

3. İNTİHAR

- 0- Yok.
- 1- Hayatın yaşamaya değmeyeceğini hissediyor.
- 2- Ölmüş olmayı arzuluyor veya kendisi için olası her türlü ölümü düşünüyor.
- 3- İntihar düşünceleri veya davranışı var.
- 4- İntihar girişimi (herhangi bir ciddi girişim 4 puan olarak değerlendirilir).

4. UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0- Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.
- 1- Son üç gecedен en az birinde uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.
- 2- Son üç gecedен üçünde de uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

5. GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0- Yok.
- 1- Son üç gecedен en az birinde, gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor.
- 2- Her gece uyanıyor (tuvalet gereksinimi dışında her yataktan kalkış 2 puan olarak değerlendirilir).

6. SABAH ERKEN UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0- Yok.
- 1- Sabahın erken saatlerinde uyanıyor, fakat tekrar uyuyor.
- 2- Yarıktan kalktıktan sonra tekrar uyuyamıyor.

7. İŞ VE AKTİVİTELER

- 0- Sorun yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da hobileriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivite, hobiler veya işe duyulan ilginin kaybolması - hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir.
- 3- Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma - Hastane değerlendirmesinde, eğer hasta en az üç saatini aktivitelere (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verir.
- 4- O anki hastalığı nedeniyle çalışmayı bırakmış. Hastanede, hasta servis işleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa veya yardım almadan servis işlerini yapamıyorsa, 4 puan ile değerlendirilir.

8. RETARDASYON

(Düşünme ve konuşmada yavaşlama, konsantrasyon olma yeteneğinin bozulması; motor aktivitenin azalması).

- 0- Normal konuşma ve düşünme.
- 1- Görüşme sırasında hafif retardasyon gözleniyor.
- 2- Görüşme sırasında açıkça retardasyon gözleniyor.
- 3- Görüşme yapmakta güçlük çekiyor.
- 4- Tam stupor.

9. AJİTASYON

- 0- Yok
1- Şüpheli veya hafif ajitasyon.
2- Eller, saçlar vb. ile oynama.
3- Ayakta dolaşma, sakin oturmama.
4- Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. PSİŞİK ANKSİYETE

- 0- Yok.
1- Subjektif gerilim ve iritabilite.
2- Küçük şeylerden kaygı duyma.
3- Yüzde veya konuşmada belirgin endişe ifadesi.
4- Yaşamını belirgin olarak etkileyen sıkıntı ve korkularını anlatıyor.

11. SOMATİK ANKSİYETE

(Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler:

- Gastrointestinal - ağız kuruluğu, gaz çıkarma, hazımsızlık, diyare, kramplar, geğirme
- Kardiyovasküler - palpasyonlar, baş ağrıları
- Solunumla ilgili - hiperventilasyon, iç çekme
- Sık idrara çıkma
- Terleme.)

- 0- Yok. 1- Hafif. 2- Orta. 3- Şiddetli. 4- Çok şiddetli.

12. SOMATİK SEMPTOMLAR - GASTROİNTESTİNAL

- 0- Yok.
1- İştahsız, ancak hastane personelinin teşvikiyle yiyor. Kanında şişkinlik.
2- Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gıda alımı azalmıştır. Kabızlıktan yakınıyor.

13. SOMATİK SEMPTOMLAR - GENEL

- 0- Yok.
1- Ekstremitelerde, sırtta veya başta ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrıları ve kas ağrıları. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.
2- Açıkça ve sürekli yorgun ve tükenmiş veya belirgin bir yakınması vardır.

14. GENİTAL SEMPTOMLAR

(Libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar).

- 0- Yok. (Cinsel ilgi ve aktivite her zamanki gibidir)
1- Hafif. (Cinsel istek ve zevk orta derecede azalmıştır)
2- Şiddetli. (Cinsel istek ve zevk açıkça yoktur)

15. HIPOKONDRIASIS

- 0- Yok.
1- Vücut semptom ve işlevleriyle her zamankinden biraz daha fazla meşguldür.
2- Fiziksel sağlığından belirgin olarak kaygılanmaktadır.
3- Bütün semptomlarını açıklayabilecek bir fiziksel hastalığı olduğundan emindir (örneğin beyin tümörü, kanser vb). Ancak sanısal düzeyde değildir, ikna edilebilir.
4- Hipokondriak düşünceler sanısal düzeydedir.

16. KİLO KAYBI

(A veya B değerlendirilmesi yapın).

- A. Anamneze göre değerlendirirken:
0- Kilo kaybı yok.
1- Mevcut hastalığa bağlı olası kilo kaybı.
2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.
B. Haftalık ölçümlerde (doktor veya sağlık personeline yapılan). Gerçek vücut ağırlığı değişiklikleri ölçülürken.
0- Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.
1- Haftada 0.5 kg'dan fazla kilo kaybı.
2- Haftada 1 kg'dan fazla kilo kaybı.

17. İÇGÖRÜ

- 0- Depresif ve hasta olduğunun farkında.
1- Hastalığın farkında, fakat bunu kötü gıdalar, iklim, aşırı çalışma, virüs, dinlenme ihtiyacı gibi nedenlere bağlıyor.
2- Hasta olduğunu tümüyle reddediyor.

TOPLAM PUAN

0-7= Depresyon yok 8-15= Hafif depresyon 16 ve üstü= Majör depresyon

Ek-6: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Çalışmamızın amacı kanda beyin hücrelerine özgü iki biyokimyasal göstereyi Depresyon tanısı bulunmayan sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmalı olarak incelemektir.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya hasta olarak dahil edilebilmeniz için Depresyon tanısı almış olmanız ve ilaç kullanmıyor olmanız gerekmektedir.

Sağlıklı kontrol grubu olarak dahil edilebilmeniz için herhangi bir psikiyatrik tanınızın olmaması gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışmaya Depresyon tanısı alan, tedavi almayan hastalar ile geçmişte ve/veya şimdi herhangi bir psikiyatrik hastalığı bulunmayan sağlıklı kontroller alınacaktır. Katılımcılara, çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapıldıktan sonra, gönüllü olmaları halinde bilgilendirilmiş onam alınacaktır. Gönüllülere aynı gün SCID-I isimli, Depresyon tanısı koymaya yarayan bir test uygulanacak ve iki anket yapılacaktır. Tüm katılımcılardan ilk değerlendirme için kan örneği alınacaktır.

Kan örneğinin alınması: Sizden sabah aç karnına, saat 08.00 ile 09.00 arasında kol ön yüzünden yaklaşık 5 cc (1 kaşık) kan alınacaktır. Alınan kan örneklerinde biyokimya laboratuvarında kan S100B ve NSE denilen iki proteinin düzeyine bakılacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmanın klinik durumunuza doğrudan olumlu etkisi olmamakla birlikte Major Depresif Bozukluğun nedenleri, tanısı ve tedavisi ile ilgili bilgi edinmemizi sağlayarak bu durumdan olumsuz etkilenen birçok insana katkıda bulunacaksınız. Çalışmanın hasta gönüllünün tedavisine / tedavi planlamasına etkisi olmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında ağrı ve/veya morarma, nadiren bayılma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin bulunduğu yerde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler araştırmacılar tarafımızca alınacaktır.

GEBELİK

Gebeliği olan kadın gönüllüler araştırmaya alınmayacaktır

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Hasta grubunun kan değerleri açısından sakınca oluşturabilecek olan psikotrop ilaçlar (psikiyatri ve nöroloji ilaçlarının bir kısmı) kullanmıyor olması gerekmektedir. Bazı ağrı kesiciler, kortizon kullanımı kan değerlerini etkileyebilir. Çalışma sırasında alınacak ilaçların kayıt altına alınması için araştırma ekibi bilgilendirilmelidir. Çalışmayı etkileyecek sakıncalı besinler bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya bir yan etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Şiddetli depresyon tanılı gönüllüler başvurdukları psikiyatri uzmanının başlamış olduğu rutin antidepresan tedavilerine devam edeceklerdir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı / doktor tarafından yerine getirileceği, çalışma ilacı ya da uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın araştırmacılar karşılanacağı bana bildirildi.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için ya da araştırma dışı bir ilaç almak durumunda kaldığımızda aşağıdaki doktor ile irtibat kurabilirsiniz.

Doç .Dr. .Aybala Sarıçiçek Aydoğan

1.Telefon:. 0232 244 44 44 – 1484

As. Dr. Esra Öztekin

1.Telefon: 0232244 44 44- 1321

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Herhangi bir yan etkisi ya da hastaya zararı bulunmayan bu işlemler için gerekli masraflar size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum İzmir Katip Çelebi Üniversitesi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŐTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırıcı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşamayacaktır.

ÇOCUKLARA YÖNELİK BİLGİLENDİRME

Çalışmaya 18 yaş üstü gönüllüler kabul edilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm

açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Benden bu çalışmada alınmış kanın saklanarak daha sonra başka araştırmalar ve başka testler için de kullanılmasını onaylıyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI ve SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI ve SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

