

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

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA GLİAL
PATOGENEZİN BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. MELİKE ECE ESEN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aybala SARIÇİÇEK AYDOĞAN
İZMİR
AĞUSTOS 2017

TEŞEKKÜRLER

Psikiyatri eğitimim süresince çok değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansım olan tüm klinik hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında emeği ve desteğini gördüğüm Doç. Dr. Aybala Sarıçiçek Aydoğan'a, Uzm. Dr. Nabi Zorlu'ya, Doç.Dr. Saliha Aksun'a, ve yardımları dokunan hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Eğitimimi tamamladığım bu yeri, güzel yapan tanımış olduğum tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma,

Onlarla çok şey biriktirdiğim ve bu süreçte de yanımda olan sevgili Esra'ya, Meltem'e, Selin'e, Mustafa'ya ve Mehmet'e,

Yaşamım boyunca sevgi ve desteklerini hep hissettiğim, ve ilk öğretmenlerim annem Asuman Esen'e, babam Hasan Esen'e,

Her daim bana destek olan ve beni güçlü kılan ablam Mensure Esen Tamdoğan'a ve eniştem Haluk Tamdoğan'a ve varlığı ile hayatı anlamlandıran dünya tatlısı yeğenim Alisa Ela'ya

Her şey için teşekkür ederim...

Dr. Melike Ece Esen

II. İÇİNDEKİLER

I.TEŞEKKÜR.....	ii
II.İÇİNDEKİLER.....	iii
III.ÖZET.....	v
IV.SUMMARY.....	vi
V.KISALTMALAR.....	vii
VI.TABLO LİSTESİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
2.GENEL BİLGİLER.....	12
2.1Major Depresif Bozukluk Tarihçesi.....	12
2.2Major Depresif Bozukluk Tanı ve Sınıflandırma.....	14
2.3Major Depresif Bozukluk Epidemiyolojisi.....	16
2.4Major Depresif Bozukluk Seyri.....	17
2.5Major Depresif Bozukluk Etiyolojisi.....	18
2.5.1Psikososyal Sebepler.....	18
2.5.2Genetik Sebepler.....	19
2.5.3Biyolojik Sebepler.....	20
2.5.3.1Depresyonun Nöroanatomisi-Beyin Görüntüleme Çalışmaları	20
2.5.3.2Depresyonda Endokrin Dizge.....	21
2.5.3.3Depresyon ve Biyokimyasal Etkenler.....	22

2.5.3.3.1 S100 protein ailesi ve S100B.....	25
2.5.3.3.2 Nöron Spesifik Enolaz	27
2.5.3.3.3 Psikiyatrik Hastalıklarda S100B ve NSE ile İlişkili Çalışmalar	28
2.5.3.3.4 Major Depresif Bozuklukta S100B ve NSE ile İlişkili çalışmalar.....	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1 Çalışma Örnekleme.....	37
3.2 Formlar ve Ölçekler.....	38
3.3 İşlemler.....	40
3.4 İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	41
5.TARTIŞMA.....	49
6.KAYNAKLAR.....	57
7.EKLER.....	73

III.ÖZET

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA GLİAL PATOGENEZİN BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ

Son yıllarda major depresif bozukluğun patogenezinde, nöroplastisitede ve glial işlevlerde bozulma olabileceği yönünde yayınlar bulunmaktadır. Major depresif bozuklukta hücre tipine özgül bir patoloji olup olmadığını saptamak amacıyla, glial bir protein olan S100 kalsiyum bağlayıcı proteinin (S100B) ve nöron hasarına spesifik bir gösterge olan Nöron Spesifik Enolaz (NSE)'nin potansiyel bir biyolojik gösterge olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada, major depresif bozukluk tanılı hastalarda serum S100B ve NSE düzeylerini saptamayı ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmada major depresif bozukluk tanısı olan 33 hasta (n:33) ve ruhsal hastalık öyküsü olmayan 27 sağlıklı kontrol (n:27) eşleştirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda serum S100B ve NSE düzeyleri karşılaştırmalı incelenmiştir. Serum S100B ve NSE düzeyleri aynı koşullarda elektrokemiluminesans test yöntemi ile ölçülmüştür.

Major depresif bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla S100B serum seviyeleri düşük bulunmuştur. NSE ise gruplar arasında anlamlı farklı saptanmamıştır. İlk atağını geçiren hastaların serum S100B düzeyleri daha yüksek saptanmış olup, yineleyen ataklarda S100B düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır.

Major depresif bozukluğun patogenezinde yeni bir alan olan glial hipotezle ilgili farklı sonuçlar ve az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatüre bu anlamda katkı sağlamaktadır. Sıcak bir alan olan depresyon ve glial patogenezele ilgili daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

IV. SUMMARY

BIOCHEMICAL MARKERS OF GLIAL PATHOGENESIS IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER PATIENTS

In recent years, there are publications in the pathogenesis of depressive disorder, neuroplasticity and impaired glial function. It has been suggested that a glial protein, S100 calcium binding protein (S100B) and neuron specific enolase (NSE), a specific marker for neuronal damage, may be a potential biological marker to determine if there is a cell type specific pathology in major depressive disorder. In this study, we aimed to determine serum S100B and NSE levels in patients with major depressive disorder and compare them with healthy controls.

In the study, 33 patients with major depressive disorder (n: 33) and 27 healthy controls without psychotic disease trait (n: 27) were matched. Serum S100B and NSE levels were comparatively investigated in the patient and control group. Serum S100B and NSE levels were measured by electrochemiluminescence assay method under the same conditions.

In patients with major depressive disorder, serum levels of S100B were lower than in healthy controls. NSE was not significantly different between the groups. Serum S100B levels were found to be higher in patients who underwent the first attack, and S100B levels were found to decrease in recurrent attacks.

There are different results and few studies on glial hypothesis, a new field in the pathogenesis of major depressive disorder. The results we have obtained in our study contribute to this sense in the literature. There is a need for more studies on hot areas, depression and glial pathogenesis.

V. KISALTMALAR

ACTH	:Adrenokortikotropin Hormon
APUD	:Amin precursor uptake and decarboxylation
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
HVA	:Homo Valinik Asit
MAOI	:Monoamin Gerilim İnhibitörü
MDB	:Major Depresif Bozukluk
MHPG	:3-metoksi 4-hidroksifenilglükol
MR	:Manyetik Rezonans
NNE	:Non Nöronal Enolaz
NSE	:Nöron Spesifik Enolaz
SCID-I	:Structured Clinical Interview for DSM IV; DSM IV için yapılandırılmış klinik görüşme
SSRI	:Seçici serotonin Gerilim İnhibitörü
S100B	:S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein
RAGE	:Receptor for Advanced Glycation End Products
TSA	:Trisiklik Antidepresan
5-HIAA	:5-hidroksi-indol-asetik-asit

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Major depresif bozukluk ile S100B ve NSE ilişkisini İnceleyen literatürdeki klinik çalışmalar.....	32
Tablo 2: Katılımcıların sosyodemografik verileri.....	41
Tablo 3: Major depresif bozukluk tanılı hastalarının klinik özellikleri.....	42
Tablo 4: Gruplar arası S100B ve NSE düzeylerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 5: İlk atak ve yineleyici depresif hastaların genel klinik özellikleri.....	46
Tablo 6: İlk atak, yineleyici depresyon ve kontrol gruplarında S100B ve NSE düzeyleri.....	47
Tablo 7: S100B ve NSE düzeyleri ile klinik değişkenlerin korelasyonu.....	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon şiddetli mutsuzluk, isteksizlik, karamsarlık, umutsuzluk ve suçluluk duyguları, eşlik eden uyku sorunları, konsantrasyon bozukluğu, enerji azlığı ve olası intihar düşünceleri ile karakterize; yinelemelerle giden, yüksek yeti yitimine neden olan bir psikiyatrik hastalıktır. Araştırma yöntemlerindeki farklılıklara bağlı olarak değişken oranlar bildirilse de yaşam boyu sıklığı ile toplumda en sık görülen ve yüksek intihar riski ile hayatı tehdit eden bir psikiyatrik hastalıktır. Depresif bozukluk yaygınlığı, yol açtığı yeti yitimi ve yüksek intihar oranları nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmakta ve birinci basamak sağlık hizmetine başvuran hastalarda tüm hastalıkların arasında en sık rastlanan tanılarının başında gelmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün Hastalıkların Toplam Yükü (The Global Burden of Disease) çalışması kapsamında 2000 yılında çökkünlüklere bağlı yeti yitiminin ilk sırada yer aldığı bildirilmiştir ve dünyada yeti yitimine yol açan dördüncü önemli hastalık olduğu saptanmıştır (2). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, depresyonun 2030 yılında dünya çapında en çok yük getiren bozukluk olacağı tahmin edilmektedir (2). 2020 yılında tüm dünyada en önemli ikinci yeti yitimi nedeni olacağı kabul edilmektedir (2). Ülkemizde de benzer şekilde yapılan çalışmalarda en fazla yeti yitimi yaratan hastalık olarak 'major depresif bozukluk' saptanırken, yineleme ve süregenleşme oranları yüksek olması nedeniyle fiziksel, sosyal, mesleki yeti yitimine yol açan sebepler arasında ilk sırada yer almaktadır (3).

Depresif bozukluklar yaşamın herhangi bir zamanında ve toplumda ortalama altı kişiden birinde gözlenen bozukluklardır. Her yaşta görülebilmesine karşın en sık görüldüğü yaşlar genç erişkinlik dönemleridir. Kadın cinsiyet, aile öyküsü, yaş, stres gibi çeşitli değişkenler depresyon riskini arttırmaktadırlar. Erken yaşta başlangıç yineleme açısından risk taşımakla birlikte, sık yineleme hastalığın süregenleşmesinde rol oynamaktadır. Sık görülen bir psikiyatrik hastalık olmasına rağmen hastaların ancak yarıya yakını tedavi için başvurmaktadır. Hastaların önemli bir kısmı yeterli doz ve süre kullanımına rağmen standart farmakoterapötiklere yeterli cevap vermemektedir ve süregenleşme riskini artmaktadır.

Toplumda yaygın görülmesi, kronik seyirli olması, yeti yitimi ve hayatı tehdit eden intihar girişimleri nedeniyle major depresif bozukluklarla ilgili olarak çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Pek çok kanıt major depresif bozukluğun yatkınlık genleri, biyokimyasal nedenler gibi çeşitli biyolojik ve stresli yaşam olayları gibi çevresel etkenlerin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir. Son yıllarda hastalığın etiyolojisi, risk

faktörleri ve tedavisi yönünde önemli gelişmeler kaydedilmekle birlikte bu karmaşık klinik tablonun nasıl oluştuğu ve kesin tedavisi konusunda henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. Hastalığın oluş sürecinin daha iyi anlaşılması; tanı, tedavi ve başlamadan önlenmesi konusunda yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Bu amaçla son yıllarda major depresif bozuklukta beynin nörokimyası ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Major depresif bozukluğun patofizyolojisi alanında önemli yeri olan glial hücreler çalışılan alanlardan biridir. Son yıllarda giderek artan sayıda prelinik ve klinik çalışma, major depresif bozukluk patogenezinde nöroplastisitede ve glial işlevlerde bozulma olduğunu düşündürmektedir (5). Yapılan postmortem çalışmalarda, duygudurum bozukluğunda beynin prefrontal ve limbik bölgelerinde glial hücre yoğunluğunda ve sayısında azalma ve nöronal atrofi olduğu gösterilmiştir (6,7,8,9,10). Ek olarak, çeşitli beyin görüntüleme çalışmaları, prefrontal ve limbik bölgelerde gri cevher hacminde azalmalar ve metabolizma değişiklikleri olduğunu göstermektedir (11). Son yıllarda, bir NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin tedaviye dirençli depresyon hastalarında, klasik antidepresanlardan farklı olarak saatler içinde ortaya çıkan hızlı antidepresan etkinliği (12,13) ve prelinik çalışmalarda antidepresan etkinin sinaptogenezi tetikleyerek oluştuğunun gösterilmesi bu alandaki çalışmalara hız kazandırmıştır (14).

Major depresif bozuklukta glial patogenezin rolüne ilişkin çalışmalardan yola çıkılarak, glial bir protein olan S100 kalsiyum bağlayıcı proteinin (S100B) ve nöronal bir protein olan Nöron spesifik Enolazın(NSE) depresyonda potansiyel bir biyolojik gösterge olabileceği öne sürülmüştür (15). S100B; beyinde astrositler ve oligodentrositler tarafından salgılanan, hücre büyüklüğünü, enerji metabolizmasını, kontraksiyonunu, hücrelerarası iletişimi, hücre içi sinyal iletimini ve hücre büyümesini düzenleyen, doza bağımlı olarak, nanomolar düzeylerde nöron ve glia için büyüme/ farklılaşma faktörü olarak davranırken, mikromolar düzeylerde proinflamatuvar sitokinlerde artışa neden olarak apoptozu tetikleyebilen nöroplastisite ile ilişkili bir glio/nörotrofin proteindir (16,17,18). Nöron spesifik Enolaz (NSE) ise, esas olarak nöronların ve nöroendokrin hücrelerin sitoplazmasında bulunan, enerji metabolizmasında, nöronal farklılaşmada, nöroplastik yollarda ve hücre yaşamında rol oynayan glikolitik yolak enzimidir (25,26). Depresyonda hücre tipine özgül bir patoloji olup olmadığı ile ilgili glial bir protein olan S100B ve nöron hasarına spesifik bir biyokimyasal gösterge olan NSE'nin birlikte incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, major depresyonda S100B'nin serum düzeylerinde ve BOS düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir

(15,19,20,21,22,23). Bir alışmada, S100B'nin hastalık atak sayısı (ilk atak, yineleyici atak), cinsiyet, aile öyküsü ve kognisyonlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (24). NSE'in hücresel lokalizasyonu ve özėüllüėu, bu proteini çeşitli patolojik durumlardaki nöronal hasarın önemli bir göstergesi yapmaktadır (27). Major depresif bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre NSE düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadığı ve nöronal hasarın olmadığı yönünde yapılan çalışmalar mevcuttur (15,19,20).

Yukarıda bahsedilen görüşler ve çalışmalar doğrultusunda bizim çalışmamız da major depresif bozukluk tanılı hastalarda glial patogenezin biyokimyasal göstergelerini incelemekte ve oldukça sıcak bir araştırma konusuna yönelik önemli ipuçları sağlaması ve son çalışmalara paralel olarak depresyon patofizyolojine katkıda bulunması açısından önem arz etmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Major depresif bozukluk tarihçesi

Depresyon sözcüğü; kökenini Latince ‘depressus’ tan alır. Türkçe’de çöökkünlük, kendini kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Depresyon, daha önce kişiye zevk veren durumlardan eskisi gibi zevk alamama ve bunlara karşı ilginin kaybolması ve karamsarlık, keder, elem duygularıyla seyreden depresif duygudurumu ile kendini gösterir. Bu gibi duygular, olumsuz yaşam olaylarına karşı verilen bir tepki olarak gözlenebilirse de, tepki olarak ortaya çıkan her benzer duygu durumu, depresyon hastalığı olarak kabul etmemek gerekmektedir. Klinikte ruhsal bir hastalık olan ‘depresif bozukluk’, duygusal tepkiden daha şiddetli, kişinin yaşamını olumsuz etkileyen, hatta onun tüm yaşamsal işlevlerinin bozulmasına yol açabilen ve süregelen seyreden belirti kümelerinden oluşan bir sendromdur.

İnsanlık tarihi boyunca, depresif bozukluklara ilişkin gözlemler değişik çağlarda, toplumlarda ve mitolojilerde yer almıştır. M.Ö. 1400-1500 yıllarından beri Hindistan’ da yaygın olan bir inanca göre; depresyonun nedeni şeytandır. Benzer inançlar eski Mısır ve Sümer mitolojilerinde de yer almaktadır. Ruhsal hastalıkların, çağına özgü bilimsel yaklaşımla adlandırma ve sınıflandırma çalışmaları Hipokrat’la birlikte başlamıştır (28). Hipokrat (M.Ö. 460-377), insanın duygudurumu ile beden sıvıları arasında bağlantı kurmuştur. Karasafra anlamına gelen melankoli terimiyle karaciğer ve safra yollarındaki bozukluklardan kaynaklanan ilgisizlik, isteksizlik, karamsarlık, kaygı, uykusuzluk, yetersizlik ve ölüm düşünceleriyle ortaya çıkan bir hastalık tablosu tanımlamıştır. Platon ise ruhsal hastalıkların doğa ve doğaüstü güçlerden kaynaklandığını öne sürmüştür. Aristoteles, ‘Ruh üzerine’ adlı kitabında ruhla ilgili olayları incelemiştir. Celsus, ‘Hekimlik’ adlı kitabında vücuttaki bütün bedensel hastalıkları tanımlamış, melankoliye baş hastalıkları arasında yer vermiş, ilk kez bu hastalıkla beyin ve merkezi sinir sistemi arasında yapısal bir yakınlaşma sağlamıştır. Orta çağ döneminde Razi ve İbni Sina’ nın ‘depresyon’a katkıları olmuştur. İbni Sina ‘Kanun’(Canon) kitabında ruh bozuklukları ve hastalıklarını on beş grup içinde toplamıştır. Robert Burton (M.S. 1557-1640), ‘Melankolinin Anatomisi’ adlı kitabında hastalıkların sınıflamasını ve tanımını yazmıştır (28). Yakın Çağ’da Wilhem Griesinger (M.S. 1817-1868); ruhsal hastalıkların beyin hastalığı olduğu görüşünü ortaya atmıştır (28). Depresyonun ruhsal bir bozukluk olarak tanımlanması Emil Kraepelin (M.S. 1856-1926)

tarafından gerçekleştirilmiştir (28). Eugen Bleuler (M.S. 1857-1937) depresyonda duygudurum değişikliklerini belirtmiştir. Sigmund Freud (M.S. 1865- 1939) 'Yas ve Melankoli' adlı yapıtında ise depresyonlarda sevilen objenin kaybının önemi ile depresyon dinamiği üzerinde durmuştur. Bir yandan depresyonlarda ruhsal yaşantının önemini belirtirken, öte yandan depresyonların oluşmasında kimyasal- fizyolojik bir nedenin de rol oynayabileceğini vurgulamıştır (28).

Depresif bozukluğun sınıflandırmasında Kraepelin ile başlayan kategorik ve boyutsal ayırım, depresyonun alt gruplarını tanımlama çabaları içinde devam etmiş ve bugüne kadar çok sayıda depresyon sınıflandırması yapılmıştır. Farklı klinisyen ya da araştırmacı gurubu tarafından ortaya atılmış olan farklı tanımlamalar bulunmaktadır. Nörotik depresyon, DSM II sınıflandırmasındaki adıyla depresif nevroz; reaktif kaynaklı, karakterolojik depresyon, kronik depresyon, sekonder depresyon karşılığı olarak da kullanılmıştır. Bu tanı DSM III ' te geçerliliği olmadığı ileri sürülerek kaldırılmıştır (29). Psikotik depresyon, endojen kaynaklı, klinik tablosu ağır olan, psikoza izlendiği tabloları anlatmak için kullanılmıştır. Bugün DSM-V sınıflandırma sisteminde majör depresif bozukluğun klinik belirteçleri arasında yer almaktadır (29). Endojen depresyon diğer adıyla otonomik depresyon, yaşamsal olaylardan bağımsız, biyolojik zemin üzerinde gelişen, ağır depresif duygudurumu, duygulanımda ve tepkisellikte azalma, kilo kaybı, sabah erken uyanma, psikomotor retardasyon ve suçluluk düşüncelerinin izlendiği tabloyu anlatmak için kullanılmıştır (29). Reaktif diğer adıyla durumsal depresyon, stres etkeni olarak kabul edilebilecek yaşantıları takiben ortaya çıkan durumu anlatmak için kullanılmıştır (29). Bu ve benzeri tanımlamalar zaman içerisinde gözden geçirilmiş bazıları bırakılırken bazıları bugünkü 'majör depresif bozukluk' tanısı içinde yer edinmişlerdir.

Majör depresif bozukluk, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskıda (DSM-IV-TR) duygu durum bozuklukları başlığı altında bulunurken (30), Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı beşinci baskıda (DSM-V) depresif bozukluklar başlığı altına alınmıştır (31). Tanı için depresif duygu durumu ya da ilgi/istek azlığı ve alışagelmış etkinliklerden zevk alamama (anhedoni) belirtilerinden birinin bulunması gerekmektedir. İlâveten umutsuzluk, karamsarlık, suçluluk düşünceleri, değersizlik duyguları, kendine güvende azalma, konsantrasyon güçlüğü, iştahsızlık, kilo kaybı ya da iştah artışı, kilo alma, uykusuzluk ya da aşırı uyuma, ölüm düşünceleri belirtilerinden birkaçının olması gerekmektedir (31). Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda, önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur. Bu

durum, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanmaz. Bu depresyon dönemi başka bir psikiyatrik bozukluklarla açıklanamaz (31).

2.2 Major Depresif Bozukluk Tanı ve Sınıflandırma

Yeğin (Majör) Depresyon Bozukluğu DSM-V 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 fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

D. Yeğın 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. (31)

DSM 5'te major depresif bozukluk; tek epizod ve rekkürren(yineleyici) olarak tanımlanmıştır. Ayrıca depresyonda tanı ölçütleri yanı sıra mevcut duruma ait özellikler de DSM 5'te belirleyiciler olarak yer almıştır. Bu belirleyiciler bunaltılı sıkıntılı, karma özellikler gösteren, melankoli özellikleri gösteren, değişik tür (atipik) özellikleri gösteren, psikoz özellikleri gösteren, katatoni ile giden, doğum zamanı (peripartum) başlayan, mevsimsel örüntü gösteren olarak betimlenmişlerdir. Tam olmayan yatışma gösteren ve tam yatışma gösteren yatışma tanı ölçütleri ve ağır olmayan, orta, ağır ağırlık tanı ölçütleri DSM 5'te belirtilmiştir.

2.3 Major Depresif Bozukluk Epidemiyolojisi

Depresyon bütün psikiyatrik hastalıklar içerisinde en yüksek yaşam boyu yaygınlığa sahiptir. Depresyonun yaşam boyu sıklığı kaynaklara göre değişkenlik göstermektedir. Çeşitli kaynaklarda yaşam boyu sıklığı %5-17 (32), %17-21 (33), %5-19 (34) gibi farklı yüzdeler verilmiştir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 yılında yapılan Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'nda unipolar depresif hastalığın cinsiyete göre prevalansı erkeklerde %16; kadınlarda %26,3; toplamda % 21,1 bulunmuştur. Depresyon ülkemizde kadınlarda %10,7 ile birinci sırada, erkeklerde de %6,4 ile ikinci sırada sakatlık yükünü oluşturmaktadır. Ayrıca hastalık yüküne yol açan ilk 10 hastalık arasında dördüncü sırada yer almaktadır (3). Gene Türkiye'de depresyonun yaygınlığı ile ilgili önemli veriler sağlayan diğer bir araştırma Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan, 7479 kişiyi kapsayan "Türkiye Ruh Sağlığı Profili" araştırmasıdır. Bu çalışmada birincil depresyonun yaygınlığı %18,78 (kadınlarda %22,5, erkeklerde %11,6) oranında bulunmuştur (35).

Dünya sağlık örgütü tarafından, dünya çapında sağlık sorunlarını sıraladığı listesinde dördüncü sırada yer alan major depresif bozukluk adolesan ve erişkin kadınlarda, adolesan ve erişkin erkeklere göre 2 ila 3 kat daha yaygındır (29). Erkek ve kadınlarda en yüksek oranlar 25- 44 yaş grubundadır (29). Çocukluk ve yaşlılık dönemlerinde de görülebilir. Yeni çalışmalar depresif bozukluğun 20 yaş altındaki bireylerde giderek arttığını göstermektedir (36). Medeni durum olarak bakıldığında ayrılmış ve boşanmış olanlarda depresyon daha fazla görülmektedir. Gelir seviyesinin düşük olması ve işsizlik depresyon riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda yoksul ve işsiz kişilerde depresyon oranının arttığı görülmüştür. Kırsal bölgelerdeki sosyal sistemin, kent yaşamındaki destek sisteminden daha iyi olduğu ve stresli yaşam olaylarının da kırsal bölgelerde daha az olması nedeniyle kentsel yaşamın depresyon için riski arttırdığı ileri sürülmektedir. Kişinin birinci dereceden biyolojik akrabalarında depresyon öyküsünün varlığı, olmayanlara göre depresyon olasılığını 2-4 kat daha arttırmaktadır. Ebeveynlerden birinde majör depresif bozukluğu olan kişilerde depresyon gelişme riski % 10- 25 olarak verilmekte ve her iki ebeveynde de hastalık varsa bu riskin iki kat arttığı öne sürülmektedir (36). Major depresif bozukluğun başlangıç yaşı önemli olup, ilk depresif epizodun erken yaşta başladığı kişilerde, sosyal ve mesleki işlevsellik daha çok bozulmakta, yaşam kalitesi daha çok düşmekte, eşlik eden fiziksel ve psikiyatrik hastalıklar ile intihar girişimlerinin artışı yanında, daha fazla sayıda yeni depresif epizodlar izlenmekte ve depresif belirtiler de daha şiddetli olmaktadır. Yaşam olayları ve çevresel stres etkenleri,

depresif bozukluklarda özellikle de ilk ataklarda daha etkilidir. Stresörler beyin nörokimyası üzerine etki ederek nörotransmitter düzeylerinde değişikliklere nöron kaybına ve sinaptik bağlantılarda azalmaya neden olabilirler. İşte bu olası biyolojik değişiklikler de, daha sonraki ataklarda stres etkeni olmaksızın depresif bozukluğun ortaya çıkmasına yatkınlık oluşturabilirler (36).

2.4 Major Depresif Bozukluk Seyri

Depresyon dünyada ve ülkemizde ciddi bir sağlık sorunudur. Genellikle erken erişkinlik döneminde başlayan depresyonda belirtiler başlangıçta önemslenilmeyebilir ve hastaların yarıya yakını tedavi için başvurmamaktadırlar. Ancak süreç içerisinde ilerleyen depresyon döneminin gidiş ve sonlanımı sanıldığı kadar iyi değildir (4). Tek depresyon dönemi geçirenlerde %50-60 oranında, ikinci kez depresyon dönemi geçirenlerde %70 oranında ve üçüncü depresyon dönemi sonrası %90 yinelenme olur (37). Sık yineleyen depresyonda kronikleşme yüksektir. Depresyonun etkin tedaviye rağmen bir kısmının klasik tedavilere yanıt vermediği bilinmektedir. İlerleyen depresif belirtiler eşlik eden diğer psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir. Bu durum kişileri daha çaresiz, umutsuz hissettirmekte ve intihar ile ölüme yol açmaktadır. İntihar hayatı tehdit eden ciddi bir komplikasyondur. Depresyona bağlı intihar oranları farklı çalışmalarda farklı oranlarda belirtilmiştir, ancak intihar oranlarının altta yatan depresyon nedeniyle arttığı bilinen bir gerçektir. Depresyonla birlikte ek tıbbi hastalıkların daha ağır gidiş gösterdiği, koroner arter hastalığı, diyabet, artrit gibi kronik hastalıklarda tabloyu olumsuz etkilediği bilinmektedir (38). Erken yaşta başlangıç, tedaviye yanıt sorunu, yinelemelerle seyretmesi, kronikleşmesi ve ciddi komplikasyonları nedeniyle depresyon fiziksel, sosyal, mesleki yeti yitimine yol açan sebepler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün Hastalıkların Toplam Yüğü (The Global Burden of Disease) çalışması kapsamında 2000 yılında çökkünlüklere bağlı yeti yitiminin ilk sırada yer aldığı bildirilmiştir ve dünyada yeti yitimine yol açan dördüncü önemli hastalık olduğu saptanmıştır. Depresyonun 2030 yılında dünya çapında en çok yük getiren bozukluk olacağı tahmin edilmektedir ve 2020 yılında tüm dünyada en önemli ikinci yeti yitimi nedeni olacağı kabul edilmektedir (2).

2.5 Major Depresif Bozukluğun Etiyolojisi

Depresyonun sıklığı, belirgin yeti yitimine sebep olması, yüksek intihar riski gibi nedenlerle etiyojisine yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır. Çalışmaların amacı depresyonun patogenejisini aydınlatmak, klinik belirtilerle aralarında bağ kurmak, depresyonun tedavisi için yeni imkanlar ortaya koymaktır. Ancak depresyonun etyolojisi halen tam olarak aydınlatılmamıştır. Bunun sebepleri depresyonun belirli bir hastalık olmaktan çok bir sendrom olması, farklı alt gruplarının var oluşu ve oluşumunda çoğul etkenlerin rol alması olabilir. Çok değişkenli bir durum olan depresyonun oluş sebeplerini 3 ana başlık altında toplamak uygundur; psikososyal sebepler, genetik ve biyolojik sebepler (39).

9.5.1 Psikososyal Sebepler

Depresyonun risk faktörlerinden biri sosyal stresörlerdir. Farklı tipte sosyal stresörler (akut veya kronik stresörler, çocukluk, erişkinlik yaş dönemleri, olumsuz yaşam olayları) depresif bozukluğa yatkınlık oluşturur. Erken yaşlardaki ayrılık ve kaypların reseptör düzeyinde değişiklikler yaptığı ve ileri yaşlarda depresyona yatkınlık oluşturduğu öne sürülmektedir. Gündelik yaşamdaki ailevi, ekonomik sorunlar, iş yaşamı sorunları, emeklilik, beden sağlığının bozulması, sevgi nesnesinin yitimi, benliği örseleyen durumlarla karşılaşmak gibi nice fiziksel ya da psikososyal olay duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasında ve süregelenleşmesinde önemli rol oynarlar (40). Genellikle herkesi hoşnut etmeye çalışan, kimseyi incitmemeye, iyiliksever olmaya çalışan, aşırı duyarlı, yakınlarına aşırı bağlı ve bağımlı, sorumluluk duygusu güçlü, mükemmeli arayan, kendisinden ve yakınlarından yüksek beklentileri olan, çabuk etkilenen ve üzülen, öfke duygularını dışa vurmeyen kişilerin depresyona eğiliminin daha fazla olduğu düşünülmektedir. (4). Genetik ve biyolojik sebeplerin yanında depresyon oluşumunda farklı psikososyal kuramların üzerinde durulmaktadır. Aşağıda kısaca bu kuramlardan bahsedilecektir.

2.5.1.1 Psikanalitik Görüş: Psikoanalitik görüşe göre depresyonda bir sevgi nesnesi kaybı sözkonusudur. Erken yaşam dönemlerinde bozuk olan anne-çocuk ilişkisi nedeniyle sevgi nesnesine karşı ikili (ambivalan) duygular (sevmek-nefret etmek gibi) gelişmiştir. Bu sevgi nesnesi özsever (narsisistik) desteklerin sağlandığı bir nesnedir. Aynı zamanda bu kişiler acımasız, cezalandırıcı, katı üstbenlikleri (süperego) olan kişilerdir. Herhangi bir

nedenle (bilinçdışı ya da gerçek) bu nesneye karşı kayıp duygusu yaşandığında, kayıp sonucu oluşan gerginliği azaltmak için sevgi nesnesi içe atılır (introjeksiyon). Sevgi nesnesine karşı olan ikili duygular kişinin kendisine yöneltilir. Böylece kişi kendine değersiz, suçlu görmeye başlar, kişinin özsaygısı azalır, depresyon gelişir.(4)

2.5.1.2 Bilişsel Görüş: Beck ve arkadaşlarının geliştirdiği bilişsel görüşe göre depresyon temelde bir duygudurum bozukluğu değil, bilişsel bir bozukluktur. Depresyon bilişsel bozukluğa ikincil gelişir. Depresyona yatkın kişilerde yaşamın ilk dönemlerinden başlayarak yerleşmiş olan kendisine, geleceğe ve dış dünyaya karşı olumsuz 'şemalar' vardır. Bu şemalar giderek olumsuz yargılara, düşüncelere ve tutumlara neden olur. Bu kişiler yaşam olayları karşısında karamsar senaryolar yazarlar. Böylece olumsuz düşünce ve şemalar sonucunda depresyon ortaya çıkar (41).

2.5.1.3 Davranışçı Görüş: Davranışçı görüşte Seligman'ın 'öğrenilmiş çaresizlik' görüşünden bahsetmek gerekir. Köpeklere bir yandan elektrik akımı vererek onları bir kaçınma davranışına sokarken, bir yandan da kaçabilmeleri önlenirse bir süre sonra köpekler kaçma çabalarını bırakırlar, kaçmayı bırakan köpekler, çaresizlik içine düşerler. Bu, insanlardaki depresyona benzemektedir. Bu görüşe göre, depresyon çocukluktan beri acılı uyarılarla karşılaşınca bunlardan kaçmayı, kurtulmayı bilememe ve çaresiz kalma durumudur (4).

2.5.2 Genetik Sebepler

Depresyon genetik heterojenite ve multifaktoriyel kalıtım göstermektedir. Depresyonun ortaya çıkışında psikososyal faktörlerin etkisi nedeniyle gen-çevre etkileşimli modeller üzerinde durulmaktadır (42). Evlat edinme, ikiz ve aile çalışmaları sonuçları, depresyonda ailesel geçiş olduğunu göstermektedir. Ailesinde depresyon öyküsü olan kişilerde depresyonun başlangıç yaşının daha erken olduğu bulunmuştur (43). Depresyon geçiren hastaların birinci derece akrabalarında hastalanma riski genel nüfustaki riske göre iki üç kat yüksektir (4). Literatürdeki çeşitli çalışmaların sonuçlarının bir arada değerlendirildiği bir çalışmada aile üyeleri için risk aralığını %5.1-17.5 olarak bildirmiştir (44). İkiz çalışmalarına dayanarak kalıtımla geçiş oranı %31-42 arası tahmin edilmektedir (4). Tek yumurta ikizleri ile yapılan çalışmalarda, birlikte hastalanma oranı dizigot ikizlerin 3,6 katı olarak bulunmuştur (45). Eş hastalanma oranı tek yumurta ikizlerinde %50, çift yumurta ikizlerinde %10-25

arasında olduğunu belirten yayınlar vardır (46). Yineleyici ve erken başlangıçlı depresyonda kalıtımın rolünün daha fazla olduğu düşünülmektedir(4)

Depresyonda; çok genli ve gen çevre etkileşimine dayanan karmaşık bir patofizyolojisi olması nedeniyle, rol oynadığı düşünülen aday genlerle yapılan çalışmalar mevcuttur. Depresyonda çalışılan aday genler içinde serotonin transporter geni en çok çalışılan genidir. Serotonin transporter geninde kısa allel varlığında bireyin depresyona yatkınlaştığı, erken çocukluk yaşamında olumsuz yaşantıları olmuşsa erişkin yaşamlarında depresyon ve özkiyim riskinin arttığı düşünülmektedir (4). Serotonin transporter (5-HTTLPR) geni dışında, serotonin 2A reseptör (5HTR2A) geni, tirozin hidroksilaz (TH-dopamin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağındaki enzim) geni, triptofan hidroksilaz 1 (TPH 1) (serotonin sentezi) geni ve katekol-o-metiltransferaz (COMT) (dopamin katabolizması) geni ile ilgili de çalışmalar yürütülmüştür (47). Glukokortikoid reseptör geni, monoamin oksidaz A geni, BDNF geni gibi bir çok gendeki polimorfizmlerle bağlantılar gösterilmiştir (48).

2.5.3 Biyolojik Sebepler

Depresyon oluşumunda rol oynayan olası biyolojik sebeplerden aşağıda bahsedilecektir.

2.5.3.1 Depresyonun Nöroanatomisi-Beyin görüntüleme çalışmaları

Depresyonun nöroanatomisine yönelik yapılan çalışmalar beyinde ön singulat korteks, orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, striatum ve orta temporal lob gibi farklı beyin bölgelerinde işlevsel ve yapısal değişiklikler olduğunu göstermektedir. Depresyon hastalarında yapılan postmortem ve nörogörüntüleme çalışmalarında; orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks ve anterior singulat kortekste hipokampus, putamen ve kaudat nükleusta hacim azalmasının olduğu belirtilmektedir (10,49). Olumsuz erken yaşam olaylarına maruz kalan bireylerde daha küçük hipokampus hacimlerine rastlanmaktadır (50). Benzer şekilde depresyon hastalarında yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MR) çalışmalarında hipokampal hacimde azalma olduğu bilinmektedir (48). Bu çalışmalardan edinilen bilgiler; prefrontal korteks, amigdala ve hipokampusü içerecek şekilde bu devrelerde işlev bozukluğuna yol açan bir seri değişikliğin depresyonun patofizyolojisinde yer aldığı ve/veya depresyonun bu beyin bölgelerinde yapısal işlevsel değişikliklere yol açtığı şeklinde yorumlanabilir. 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 (6,7). MR’da hipokampal küçülme sık görülen bir bulgu olmakla birlikte depresyonun hayvan modellerinde gösterilen hipokampus hücre sayısında ve nörogenezde görülen azalmanın depresyonu olan bireylerde de görüldüğüne dair daha kesin kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5.3.2 Depresyonda Endokrin Dizge

Bozulan homeostazı yeniden sağlamak için organizma tarafından ortaya konan biyolojik ve davranışsal doğadaki adaptif yanıtlara ‘stres yanıtı’ denir. Hipokampus, amigdala gibi limbik yapılar ve prefrontal korteks çeşitli etkenlerin değerlendirilerek uygun biyolojik ve psikolojik yanıtların verilmesi sürecinde aktif rol oynamaktadır. Strese bağlı olarak hipotalamustan salınan kortikotropin salgılatan hormon (CRH) hipofizden adrenokortikotropin hormon (ACTH) salınmasına yol açar. ACTH sistemik dolaşıma geçerek adrenal korteksten kortizol salınımını başlatır. Strese karşı başarısız kontrol duygudurum bozukluklarında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle depresyonda hipotalamik pituitar adrenal stres aksı ilgi gören konulardan biri haline gelmiştir. 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(51,52). Depresyonda hiperkortizolemiden bahsedilmektedir. Hipotalamus-pituitar-adrenal akstaki bozukluğu gösteren ‘deksametazon supresyon testi’ (DST) depresif bireylerin %50’ sinde bozular. Yüksek bazal plazma kortizol düzeylerine sahip depresif bireylerin fizyolojik ve psikolojik stresörler karşısında daha fazla kortizol yanıtı vermeyi sürdürdükleri ve stresle tetiklenen kortizol yanıtını sınırlamadaki bu zorluğun bir kısır döngüye yol açarak toplam kortizole maruziyeti arttırdığı düşünülmektedir. Ek olarak depresyon hastalarında hipotalamik CRH hücrelerinin remisyonunda da aktif olduğu, olası genetik/kazanılmış glukokortikoid reseptör rezistansına bağlı olarak hiperkortizolemiye rağmen CRH sekresyonunda artışın devam ettiği gösterilmiştir. CRH ve kortizolün depresyonda serotonerjik ve noradrenerjik reseptör duyarlılığına etki ederek depresif yakınmalara sebebiyet verebileceği öne sürülmektedir (4). Stres verici olumsuz erken yaşam deneyimlerinin, bu aks üzerindeki nöroendokrin stres yanıt duyarlılığı, glukokortikoid rezistansı, artmış CRH aktivitesi gibi etkileri nedeniyle ilerleyen dönemde depresyon için belirgin risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir (53).

2.5.3.3 Depresyon ve Biyokimyasal etkenler

Depresyon oluşumunda merkezi sinir sistemindeki bazı biyolojik aminlerin azalması veya inaktivasyonu bugüne kadarki en temel hipotezlerden biridir. Özellikle 1950'lerde TSA'nın ve MAOI'in depresyon tedavisinde kullanılmaya başlaması ile birlikte 'monomanin hipotezi' ortaya çıkmıştır. Merkezi sinir sisteminde serotonin, noradrenalin ve dopamin üzerinde en çok durulan monoaminlerdir. En çok sözü edilen serotonin olup, depresyonda serotonin yapımı ve metabolizmasıyla ilgili ortaya çıkan serotonerjik işlev yetersizliğinden söz edilmektedir (54). Serotoninin duygudurumunun düzenlenmesi, davranışların inhibisyonu, impulsivitenin azaltılması, nöro-endokrin işlevler, libido, uyku-uyanıklık, iştah, beden ısısı gibi işlevlerde önemli rol oynar (54). Yapılan çalışmalarda serotoninin ana yıkım ürünü olan 5-hidroksi-indol-asetik asit (5-H IAA) düzeylerinin BOS'ta düşük bulunması ile depresyonda serotonerjik etkinlikte bir azalma olabileceği düşünülmüştür. Tedavide yaygın olarak kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler) ile başarılı sonuçlar alınması da dikkati daha çok serotonin üzerinde tutmaktadır. Bir diğer monoamin noradrenalin'dir. Lokus sereleustan çıkan noradrenerjik uzantılar beynin farklı bölgeleri ile bağlantı kurmaktadır. Noradrenalin azalmasıyla enerji azalması, ilgi kaybı, zevk alamama, konsantrasyon güçlüğü gibi depresif şikayetlerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda noradrenalin yıkım ürünü olan 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol (MHPG) idrar ve BOS'ta azaldığı, postmortem çalışmalarda ise kortekste β adrenerjik reseptör yoğunluğunda artış olduğu şeklinde bulgular saptanmıştır (55). Dopamin üzerinde durulan bir diğer monoamindir. Zevk alma ile ilişkili temel nörotransmitter olduğu düşünülen dopaminin temel yıkım ürünü olan homovalinikasinin (HVA) depresyonda BOS'ta azaldığına dair çalışmalar mevcuttur (56).

Major depresif bozukluk hastalarında odak nokta olan 'monoamin hipotezi'ne göre noradrenalin, serotonin, dopamin nörotransmitterlerinin dengelerinin bozulması nedeniyle tablonun ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak antidepresan tedavilerin monoamin düzeylerini akut olarak arttırmasına karşın etkinliklerinin haftalar içinde çıkıyor olması patofizyolojide bu hipotezin yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Bu sebeple depresyonda klasik monoamin hipotezi dışında son yıllarda farklı aminler ve farklı hipotezler üzerinde durulmaktadır. Glutamat ile yapılan çalışmalarda, depresyonda artan glutamat seviyelerinin NMDA reseptörlerini uyararak hücre içine kalsiyum girişini arttırdığı ve artan kalsiyumun toksik etkisi ile yapısal değişiklikler oluştuğu bilinmektedir. Bu değişiklikler depresyonla

ilişkilendirilmektedir (57). Depresyonda hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın işlev bozukluğu bilinmektedir. Bu bozukluk nedeniyle artan kortizol düzeylerinin glukokortikoid reseptörlerinin yoğun bulunduğu hipokampusta hasara yol açtığı yapılan görüntüleme çalışmaları ile desteklenmiştir. Glutamat çalışmaları ve hipokampustaki değişiklikler depresyonda bazı beyin bölgelerinde yapısal değişiklikler oluştuğuna dair sürecin iyi bir kanıtıdır. Bu yapısal değişiklikler özellikle 1990lı yılların ikinci yarısından itibaren üzerinde durulan ‘depresyonda nöroplastiste’ hipotezine öncü olmuştur. Plastiste merkezi sinir sisteminin çevresel değişimlere uyum gösterebilmesi yeteneğidir. Temelde vücudun içinden ve dışından gelen uyarılara bağlı olarak, beyindeki nöronlar ve oluşturdukları sinapsların gösterdikleri yapısal ve işlevsel değişikliklerdir. Depresyonda nöroplastisite hipotezi; 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 yeniden şekillenme beyin nöroplastisitesinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (58). Ruhsal bozuklukların ortaya çıkışı ve tedavinin etkileri sırasındaki nöroplastisitenin, gen ifadesi ve protein sentezinin düzenlenmesi ile oluştuğu düşünülmektedir (59). Beyinde bulunan nörotrofik faktörler nöroplastisitede rol oynarlar. Nörotrofik faktörler, nöronların gelişimi ve korunmasını sağlayan önemli mediatörlerdir. Nöronların büyümesi ve hayatta kalması için gerekli trofik desteği sağlamalarının yanı sıra hücre ölüm döngüleri üzerine inhibitör etkiler de göstermektedirler. Bu işlevlerini hücre zarındaki alıcılarına bağlanıp hücre içi sinyal ileti döngülerini düzenleyerek gerçekleştirmektedirler (60). Trofik faktörler hücre üzerindeki özel reseptörlerine bağlanarak hücre içi ikincil habercileri uyarırlar. İkincil habercilerin uyarımı, ikincil haberci bağımlı kinazları aktive etmekte ve bu aktivasyon sonucunda reseptörler, iyon kanalları, hücre iskeleti proteinleri ve transkripsiyon faktörleri gibi substrat proteinlerinin fosforilasyonu yoluyla regülasyonu gerçekleşmektedir. Böylece nöronal işlevin kısa ve uzun süreli düzenlenmesi gerçekleşmiş olur (61). Sinir sisteminde bir çok trofik faktör bulunmasına karşın en çok beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) üzerine çalışılmıştır. Depresyonun nörotrofik varsayımı, beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) başta olmak üzere nörotrofik faktörlerin düzeylerinin azalması ve hipokampal atrofiyle açıklanmaya çalışılmaktadır (62). Serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin nörotrofik faktörleri modüle edebildiği bilinmektedir (54). Nörotransmitter işlevleriyle ilgili patolojiler; nörotrofik faktörler, ikincil haberciler ve nihayet gen ifadenmesi ve nöral plastisite ile ilgili patolojileri etkileyerek depresyon oluşumuna neden olabilmektedir (63). Nörotrofik hipoteze göre antidepresanların

etkinliğinin, başta BDNF olmak üzere nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu artırmaları ve böylece stresin nörogenез ve nöroplastisite süreçleri üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmaları veya ortadan kaldırmaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (56,62). Son yıllarda giderek artan klinik ve preklinik çalışmalar, major depresif bozukluk patogenezinde nöroplastisitede ve glial işlevlerde bozulma olduğunu düşündürmektedir (5). Rajkowska duygudurum bozukluklarının glial patoloji ile karakterize olduğunu belirtmiştir (7). Major depresif bozukluk tanılı bireylerde yapılan görüntüleme çalışmalarında; orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, hipokampus, putamen ve kaudat nükleusta hacim azalmasının olduğu gösterilmiştir (6,8,9,10,11). Postmortem çalışmalar prefrontal ve limbik beyin bölgelerinde glial hücre yoğunluğunda ve sayısında azalma ve nöronal atrofi olduğunu göstermiştir (10,49,64). Astrosit ve oligodendroistlerde histopatolojik değişikliklerin saptanması ve bu beyin bölgelerinde saptanan yapısal, metabolik ve boyutsal değişiklikler major depresif bozuklukta nöroplastisitenin bozulduğu hipotezine dair kanıtlar olduğu düşünülmektedir (7). Son yıllarda bir NMDA antagonisti olan ketaminin tedaviye dirençli depresyon hastalarında saatler içinde ortaya çıkan antidepresan etkinliği (12,13) ve yapılan preklinik çalışmalarda ketaminin antidepresan etkinliğinin sinaptogenezi tetikleyerek oluştuğunun gösterilmesi depresyon ve glial patogeneз ile ilgili çalışmalara hız kazandırmıştır(14).

Major depresif bozuklukta glial patogenezin rolüne ilişkin kanıtların artmasından yola çıkılarak glial bir protein olan S100 kalsiyum bağlayıcı proteinin (S100B) ve nöronal bir protein olan Nöron spesifik Enolazın(NSE) depresyonda biyolojik bir gösterge olabileceği düşünülmüştür(15). S100B, beyinde astrositler ve oligodentrositler tarafından salgılanan, hücre büyüklüğünü, enerji metabolizmasını, kontraksiyonunu, hücrelerarası iletişimi, hücre içi sinyal iletimini ve hücre büyümesini düzenleyen bir proteindir(16). Nöroplastisite ile ilişkili bir glio/nörotrofin olan S100B, doza bağımlı olarak, nanomolar düzeylerde nöron ve glia için büyüme/ farklılaşma faktörü olarak davranırken, mikromolar düzeylerde proinflamatuvar sitokinlerde artışa neden olarak apoptozu tetikleyebilmektedir (17,18). Nöron spesifik Enolaz (NSE) ise, esas olarak nöronların ve nöroendokrin hücrelerin sitoplazmasında bulunan, enerji metabolizmasında, nöronal farklılaşmada, nöroplastik yollarda ve hücre yaşamında rol oynayan glikolitik yolak enzimidir(25,26). NSE'nin hücresel lokalizasyonu ve özgülüğü , bu proteini çeşitli patolojik durumlardaki nöronal hasarın önemli bir göstergesi yapmaktadır (27,65). Son çalışmalar depresyon dışında bipolar bozukluk ve şizofrenide de patogeneзде glial hasarın rol oynayabileceği üzerinde durmaktadır. Bu hipotez ile psikiyatrik hastalıklar ve

glial patoloji çalışmalarına hız vermiştir. Bu alanda çalışılan glial bir protein olan S100B ve nöronal bir protein olan nöron spesifik enolazla ilgili çalışmalardan bahsetmeden önce S100B ve NSE hakkında bilgi verilecektir.

2.5.3.3.1 S100 Protein Ailesi ve S100B

S100, 1965 yılında Moore tarafından tanımlanan, omurgalılarda bulunan, düşük molekül ağırlıklı, asidik proteinlerdir. Şimdiye kadar saptanan 25 üyesi vardır: S100A1-18, profilagrin, trikohyalin, repetin, S100P, S100Z, S100B ve S100G'dir. Çoğu homodimerik yapı oluştururlar ve dimerizasyon biyolojik aktiviteleri için önemlidirler. Nötral PH'ta %100 doygun amonyum sülfat solüsyonunda eritilebilir olması sebebiyle S100 ailesi olarak isimlendirilir. S100B ve S100A1'in EF-el tipi (helix loop-helix) olan kalsiyum bağlayıcı proteinler olduğu gösterilmiştir. Alfa ve beta olmak üzere iki subüniteden oluşurlar(66). İntrasellüler ve ekstrasellüler birçok düzenleyici aktivitesi vardır (67). Bu protein ailesine ait üyeler enzim aktivitelerini düzenler, sitoskeletin yapısal dinamiklerini etkiler, hücre büyümesini, farklılaşmasını, enerji metabolizmasını, motiliteyi ve hücre döngüsünü düzenler ve kalsiyum homeostazını sağlar (16). Ekstrasellüler S100 proteinleri inflamatuvar hücrelerde, endotelial ve epitelial hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde, mikroglia'da düzenleyici etkilidir. Konsantrasyonlarına bağlı tropik ya da toksik etkileri vardır. S100 ailesinin alt tipi olan S100B inflamatuvar hücrelerde ve nöronlardaki etkisini bir hücre yüzey reseptörü olan Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) ile arttırmaktadır. S100 proteinleri ile etkileşebilen başka hücre yüzey molekülleri de bulunmuştur. Sonuç olarak S100 proteini ailesi üyeleri çeşitli hücresel aktivitenin düzenlenmesinde rolü olan proteinlerdir (67). S100 protein ailesinin, akut inflamatuvar lezyonlar, kardiyomyopati, romatoid artrit, kanser, Alzheimer hastalığı ve nörodejeneratif hastalıkları içeren bazı hastalıklarda, hastaların sağ kalımı, sonuçları ve klinik tedavinin tahmini belirteci olarak, ve bu hastalıkların tanısında önemli oldukları dikkati çekmiştir (66).

S100B: S100 protein ailesinin bir üyesi olan iki beta subüniteden oluşan homodimer yapıda asidik bir proteindir. Esas olarak kalsiyum(Ca²⁺) bağlar, bakır ve çinko ile de bağlanarak kalsiyum bağlama kapasitesi değişebilmektedir. İnsanlarda 21nci kromozom uzun kolunda lokalizedir. İntrasellüler ve ekstrasellüler bir çok fonksiyonu vardır. Hücre içi MARCKS, MARCKS-benzeri retinal fosforotein p80, anneksin2, nöromodulin, nörogranin, caldesmon, GFAP, vimentin, p53 gibi proteinlerin fosforilasyonunu engellediği bilinmektedir ancak bu proteinlerin birbirleriyle olan fonksiyonel ilişkileri henüz bilinmemektedir.

S100B'nin sinyal iletimindeki rolünün, hedef proteinlerin fosforilasyonu sırasında intraselüler kalsiyum miktarını arttırmasına bağlı olabileceği tahmin edilmektedir. Ayrıca , fruktoz 1-6 bifosfataz, aldolaz, fosfoglukomutaz enzim aktivitelerini stimüle ederek hücre enerji metabolizmasında rol aldığı bilinmektedir (67). S100B esas merkezi sinir sisteminde astrositler tarafından üretilir ve glia, mikroglia ve nöronlar üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir. Hücre içi olayların düzenlenmesinin yanında glial hücreler ile nöronlar arasındaki etkileşimi düzenleyen sitokin benzeri aktiviteler gösteren bir proteindir. S100B inflamatuvar hücrelerde ve nöronlardaki etkisini ileri glikasyon son ürünleri için hücre yüzey reseptörü olan Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) ile arttırır. Son yıllarda nörotrofik sitokin olarak bahsedilen S100B'in; beyin hücresinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde, nöronların ve glianın çoğalmasında ve farklılaşmasında, beyin birçok immünolojik fonksiyonunda rol oynamasının yanında öğrenme ve hafızada rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (68). S100B hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki yaratır. Ancak konsantrasyonlarına bağlı tropik ya da toksik etkileri vardır. Nanomolar konsantrasyonlarda nöron büyümesi ve astrosit proliferasyonunu uyararak sinir koruyucu, mikromolar konsantrasyonlarda apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır (17,18). S100B yaklaşık iki saatlik bir yarı ömre sahip olup, serum ve beyin omurilik sıvısında ölçülebilmektedir. Serum S100B böbrekler tarafından metabolize edilmekte ve idrarla atılmaktadır. Normal koşullarda sağlıklı insanlarda kanda çok düşük düzeylerde saptanabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda S100B'in, akut beyin hasarı ve kronik nörodejenaratif süreçlerde BOS ve serumda artmış düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Alzheimer hastalığı ve Down sendromunda yapılan postmortem çalışmalarda nörotik plaklar çevresindeki reaktif astrositlerin S100B ile immünohistokimyasal boyandığının saptandığı bilinmektedir.(69,70) Kronik nörodejenartif süreçlerde, Amyotrofik Lateral Skleroz, Multipl Skleroz gibi nörolojik hastalıklarda BOS ve serumda yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Yanı sıra travmatik beyin hasarı(71,72)meningoensefalit, inme gibi akut nörolojik hadiselerde arttığı bilindiğinden son yıllarda bu grup hastalarda yoğun çalışılan bir biyolojik göstergedir. Akut ve kronik nörolojik hadiselerin yanı sıra, merkezi sinir sistemi dışında da S100B içeren hücre tipleri bulunmaktadır. Adiposit doku, melanositler, kondrosit, myokardiyum, schwann hücreleri diğer ekstrakranial kaynaklardır (16, 67). Merkezi sinir sistemi dışındaki kaynaklar nedeniyle bazı fizyolojik uyarılarda da serum seviyelerinin arttığı bilinmektedir. Egzersiz (73), stress (74,75), uzun süreli açlık (76), kritik derecede hasta olmak (77), kardiyak arrest (78) ve beyin hasarı olmayan ekstrakranial yaralanmalar (17,79,80) bu durumlara örnekler arasında

sayılabilir. Psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi de değerlendirilen S100B'in duygudurum bozuklukları ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda da yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek BOS ve serum düzeyleri saptandığı çalışmalar mevcuttur (81,82). Bu bilgiler ile S100B'nin sinirsel gelişim, farklılaşma ve onarımda önemli bir faktör olduğu ve çeşitli hastalıklarda ekstrasellüler konsantrasyonundaki artışlardan kaynaklanan ek hücre hasarlarının da nörodejeneratif oluşum patofizyolojisinde rol oynadığı öne sürmektedir.

2.5.3.3.2 Nöron spsesifik Enolaz (NSE)

1965 yılında Moore ve ark. iki asidik protein olan S-100 ve 14-3-2 proteini izole etmiştir. Daha sonra 14-3-2 proteinin yapısal, fonksiyonel ve immünolojik kriterlere göre nöron spesifik enolaz olduğu gösterilmiştir. Enolaz α , β , γ alt birimlerinden oluşan dimerik bir enzimdir. $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$ şeklinde beş dimerik izoenzim ayırt edilmiştir. Enolazın $\alpha\alpha$ izoenzimi glial hücrelerde saptandığından non-nöronal enolaz(NNE) şeklinde isimlendirilmiştir. En az asidik form NNE'dir. En asidik form NSE'dir. NSE ısı, klorür ve üreye karşı belirgin direnç göstermektedir. Bu ortamlarda NNE'ye göre daha uzun sürede inaktive olur. NSE beyin için özgül proteinlerden biri olup, magnezyum varlığında glikolitik yolda 2- fosfogliseratın fosfoenolpurivata dönüşümünü katalize eden enolaz enziminin bir izoenzimidir. NSE'nin en yüksek düzeyleri beyinde bulunur. Periferik sinir sistemi ve çeşitli nöroendokrin bezlerde de orta düzeylerde görülür. Karaciğer ve kas gibi dokularda eser oranlarda bulunmaktadır. Bununla birlikte pineal bez, adrenal bez, hipofiz, tiroid ve pankreas'ta, APUD (amin precursor uptake and decarboxylation) hücreleri, trombosit ve eritrositlerde de NSE bulunmaktadır. Çeşitli nöroendokrin kanserler ve APUD'omalardaki değişmiş nöroendokrin hücrelerin NSE'den çok zengin olması bu hastalıklarda diagnostik ve prognostik indeks olarak kullanım alanı sağlamıştır (83,84). NSE merkezi sinir sisteminde sadece nöronlarda sitoplazmada bulunan ancak nükleusta bulunmayan bir proteindir. Sitoplazma içinde poliribozomların, mikrotübüllerin, mitokondrilerin dış membranlarının ve granüllü endoplazmik retikulumun çevresinde immunpresipitatu gösterilmiştir (25,26).Merkezi sinir sisteminde rolü tam açıklanamamakla birlikte nöroprotektif rol aldığı düşünülmektedir. Merkezi sinir sistemi oluşumunda hücre zarı yapılarının formasyonunda ve tüm enerji bağımlı hücre işlevlerinde rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca nöronal membran uyarılmasında da rol almaktadır. Merkezi sinir sistemi hücrelerinde eriyebilen proteinlerde ortalama 1.5 kat yüksek oranlarda bulunduğundan, iskemik ve nekrotik hasarlarda en önce ve hasarla orantılı olarak salındığı bilinmektedir (84). NSE'nin hücresel lokalizasyonu ve özgülüğü, bu proteinin çeşitli patolojik durumlardaki nöronal hasarın önemli bir göstergesi

yapmaktadır (27,65,85). Travmatik ve iskemik beyin hasarı sonrası BOS' da önemli oranda artışlar gösterdiği bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda da; merkezi sinir sistemini ilgilendiren pek çok durumda (kafa travması, inme, multipl skleroz, epilepsi, Alzheimer hastalığı, bakteriyel menenjit, ensefalit vb.) ve periferik sinir sistemini ilgilendiren hücre hasarlarında BOS' daki NSE düzeylerinde artışlar saptanmıştır (86,87,88).

2.5.3.3 Psikiyatrik Hastalıklarda S100B ve NSE ile İlişkili Çalışmalar

S100B'nin glial hasarın önemli bir göstergesi olduğu ve birçok akut ve kronik nörodejeneratif süreçte klinik kullanımda önemli bir biyolojik belirteç olarak kullanıldığı bilinmektedir (89,90). Birçok psikiyatrik hastalıkta son yıllarda glial patogenezin etiolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Psikiyatrinin temel hastalıkları olan şizofreni ve duygudurum bozukluklarında S100B'nin serum ve BOS'taki düzeyleri çalışılmıştır. Gattaz ve ark yaptıkları bir çalışmada şizofrenlerde S100B değerlerini düşük bulmuşlardır (91). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar şizofrenide serum ve BOS S100B düzeylerinde artış olduğunu göstermektedirler (82,92,93). Yüksek örneklemlili bir meta-analiz çalışmasında şizofrenide serum S100B düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek saptandığı gösterilmiştir(94). Benzer şekilde yayınlanan başka bir meta-analiz çalışmasında şizofrenili hastada serum S100B düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu saptanmıştır (95). Literatürde, şizofrenide antipsikotik tedavi, yaş, etnik köken, hastalık süresi, pozitif ve negatif semptomlar, kognisyonlar gibi farklı değişkenler ile S100B ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (92,95,96,97,98).

Bipolar bozukluk ile S100B ilişkisini araştıran çalışmalarda; bipolar bozuklukta ve mani döneminde serum S100B düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (15,20,81,99). Ratlarda mani benzeri bulgular oluşturulduğunda BOS S100B düzeylerinde artış saptanmıştır (100). Bir meta-analiz çalışmasında bipolar bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek serum S100B düzeyleri bulunmuştur (101). Yeni yayınlanan bir çalışmada mani tedavisi ile S100B düzeylerinde düşme saptanmıştır (102).

Psikiyatrik hastalıklar ve NSE ilişkisini araştıran literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Burbaeva ve ark. ve Egan ve ark. şizofreni hastalarında NSE ilişkisini araştırmışlardır (103,104). 2006 yılında Liu ve ark. ilk epizod şizofreni hastalığında BOS'ta NSE düzeylerini yüksek bulmuştur (105). Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan

EKTnin beyin hasarı oluşturup oluşturmadığı ile ilgili yaptıkları çalışmalarda EKT sonrası NSE düzeylerinde artma olmadığı ve EKTnin nöronal hasar oluşturmadığını saptanan çalışmalar mevcuttur(106,107,108,109). Şizofrenide yapılan bir meta-analiz çalışmasında S100B düzeylerinde artış saptanmasına karşın NSE düzeylerinde artış olmadığı gösterilmiştir (110). Yine şizofrenide yapılan bir çalışmada serum ve BOS'ta NSE düzeylerinde artış olmadığı gösterilmiştir (111). Major depresif bozukluk tanılı hastalar ile yapılan bir çalışmada depresyon ve anksiyete semptomlarının şiddeti, suicidal düşünce, geçirilen epizod sayısı, hastalık süresi ve ilk epizod yaşı gibi depresyonun klinik özellikleri ile NSE arasında anlamlı ilişki saptanmadığı görülmüştür (112).

2.5.3.3.4 Major Depresif Bozuklukta S100B ve NSE ile İlişkili Çalışmalar

Yakın zamanda yapılan çeşitli psikiyatrik çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında nörodejenerasyonun major psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde patojenik faktör olabileceği düşünülmektedir. Glial bir protein olan S100B'nin major depresif bozuklukta potansiyel bir biyolojik gösterge olabileceği öne sürülmüştür (15). S100B ile ilgili yapılan çeşitli hayvan çalışmaları ve postmortem çalışmalar, S100Bnin depresyon patogenezinde ve antidepresan etkinlik açısından da önemli olduğunu düşündürmektedir. Antidepresan ilaçların serotonerjik etkileri ile astrositlerden S100B salınımını arttırdığı düşünülmektedir. Akhisaroglu ve ark. 2003 yılında yayınladıkları çalışmada fluoksetin tedavisi alan ratların hipokampal S100B ölçümlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (113). Benzer şekilde yayınlanan iki çalışma da fluoksetin ile ratların hipokampal S100B düzeylerinde ve RAGE reseptörlerinde artış saptamıştır (114,115). Kronik stres ve depresyonun ratların hipokampal S100B ve RAGE ekspresyonunu azalttığı, antidepresan(fluoksetin) tedavinin ekspresyonda ve S100B/RAGE etkileşiminde rol oynadığı gösterilmiştir (116). Literatürde antidepresan tedavinin astrositlerden S100B salınımını arttırdığına dair sonuçlar vardır (117,118). Luo ve ark. 2010 yılında yayınladıkları ve S100B nin depresyondaki rolünü açıklamayı amaçladıkları çalışmada depresyon modelleri oluşturulan ratlarda S100B düzeylerinin artmış olduğunu saptamışlardır (119). 2016 yılında ülkemizde Doğan ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada, suicidal nedeniyle ölen 32 depresyon tanılı hastanın postmortem S100B düzeyleri BOS'ta yüksek saptanmış olup S100B düzeyleri yaş, cinsiyet, postmortem interval, ölüm sebebi gibi değişkenlerle ilişkili saptanmamıştır (120).

Son yıllarda yapılan, major depresif bozukluk tanılı hastalarda S100B düzeylerinin serum ve BOS'ta saptanması ile ilişkili çalışmalar mevcuttur. Grabe ve ark. depresyon ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları eski bir çalışmada S100B değerlerini BOS'ta depresyon grubunda yüksek bulmuşlardır (22). Düşük örneklemlile yapılan iki kontrollü çalışmada major depresif bozukluk tanılı hastalarda serum S100B düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (121,122). Renal yetmezlik hastalarının ve antiviral tedavi kullanan hastalarının alındığı iki ayrı çalışmada, depresif bulgular geliştiren hastalarda S100B düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (123,124). 2016 yılında ülkemizde Gülen ve ark. yaptığı bir çalışmada acil serviste çalışan personelde depresyon ve tükenmişlik düzeyleri bakılmış ve S100B seviyeleri depresyon ve tükenmişlikle ilişkili bulunmuştur (125). Yang ve ark. yayınladıkları çalışmada S100B'nin serum seviyelerini depresyonda yüksek bulmuşlardır ek olarak hastalık atak sayısı (ilk atak, yineleyici atak), cinsiyet, aile öyküsü ve kognisyonlar ile S100B'nin ilişkili olduğunu ve yineleyici depresyonda S100B seviyelerinin yükseldiğini saptanmışlardır (24). Rothermund ve ark. ise yaptıkları çalışmada melankolik depresyonda S100B düzeylerinin arttığını, nonmelankolik depresyonda S100B düzeylerinde artış olmadığını bildirmişlerdir (126). Jang ve ark. depresyonda S100B düzeylerinde yükselme olmadığını göstermişler, antidepresan tedavi ile S100B ilişkisini açıklaması açısından literatüre katkı sağlamışlardır (127). Depresyon tanılı hastalarda antidepresan tedavi ve S100B ilişkisi az sayıda çalışma ile araştırılmıştır. Antidepresan tedavi ile S100B değerlerinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte (15,20), S100B düzeylerinin antidepresan tedavi için yordayıcı olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (128,129).

Nöron spesifik enolaz ve depresyon ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Depresyonda EKT tedavisi ile nöronal hasar oluşup oluşmadığı ile ilgili bir çalışmada, EKT ile NSE düzeylerinde artma olmadığı ve EKT'nin nöronal hasar oluşturmadığı bulunmuştur (109). Major depresif bozukluk tanılı genç hastalar ile yapılan bir çalışmada depresyon ve anksiyete semptomlarının şiddeti, suicidal düşünce, geçirilen epizod sayısı, hastalık süresi ve ilk epizod yaşı gibi depresyonun klinik özellikleri ile NSE arasında anlamlı ilişki saptanmadığı görülmüştür (112). Aynı yazarın yaptığı başka bir çalışmada depresyonda azalmış periferik NSE düzeyleri saptanmıştır (130). Çalışmalarda genellikle NSE, S100B ile birlikte değerlendirilen bir parametre olmuştur, aşağıda NSE ve S100B nin beraber değerlendirildiği depresyon çalışmalarından bahsedilecektir.

Major depresif bozuklukta , hücre tipine özgül bir patoloji olup olmadığı ile ilgili, glial bir protein olan S100B ve nöron hasarına spesifik bir biyokimyasal gösterge olan NSE'nin

birlikte incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Major depresif bozukluk tanılı 10 hastada serum S100B düzeyleri hem ilk başvuruda hem taburculuk sırasında kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, NSE düzeyleri açısından gruplar arası fark saptanmamıştır (19). Yüksek örneklemlili bir metaanaliz çalışmasında S100B başlangıç yaşı ve hastalık süresinden bağımsız olarak sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuş, S100B düzeyleri yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (21). Yaşla birlikte S100B düzeylerini daha yüksek bulan başka bir çalışmada, S100B major depresif bozuklukta yüksek iken, NSE farklı bulunmamıştır (15). Polyakova ve ark. ise minör depresyonu olanlarda S100B ve NSE düzeylerini sağlıklı kontrollerden yüksek bulmuşlar ancak istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamamışlardır (131). Son yayınlarda Schmidt ve ark. 31 depresyon tanılı hasta ve 32 sağlıklı kontrolle yaptığı bir çalışmada BOS'ta S100B düzeylerinin major depresif bozukluk tanılı hastalarda anlamlı farklı olmadığı, NSE düzeylerinin anlamlı yüksek çıktığı saptanmış olup, NSE bir biyolojik gösterge olabileceği ama S100Bnin biyolojik gösterge olamayacağı yönünde diğer çalışmalara zıt sonuçlar elde etmiştir (132). Bahsedilen çalışmalar son 20 yılın sıcak konularıdır. Literatürde psikiyatrik hastalıklar ve major depresif bozukluk ile glial patolojinin öngördürücüsü olabileceği düşünülen biyokimyasal göstregelerin birlikte değerlendirildiği az çalışma bulunmaktadır. Yeni bir alan olan psikiyatrik hastalıklar ve glial patogenezele ilgili yapılan az sayıda çalışmaya paralel bizim çalışmamızın da depresyon ve glial patoloji konusunda literatüre önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Tablo.1: Major depresif bozukluk ile S100B ve NSE ilişkisini inceleyen literatürdeki klinik çalışmalar

Çalışma	Örneklem	Parametre	Sonuç
Grabe ve ark., 2001	H:11 K:11	S100B	Depresyonda BOS'ta artmış
Rothermundt ve ark., 2001	H:25 K:25	S100B	Melankolik depresyonda artış var, nonmelankolik depresyonda artış yok
Schroeter ve ark., 2002	H:20 K:12	S100B	Depresyonda artmış serum düzeyleri mevcut
Arolt ve ark., 2003	H:25 K:25	S100B	Depresyonda serumda artmış Yüksek S100B seviyelerinde tedavi yanıtı iyi Melankolik depresyonla ilişkili bulunmuş

Hetzel ve ark., 2005	H:18 K:18	S100B	Depresyonda artmış serum düzeyleri mevcut Tedavi ile azalma olmasına karşın tedavinin 4.haftasında da yüksek seviyeler mevcut
Schroeter ve ark., 2008	H:10 K:10	S100B NSE	Depresyonda artmış serum S100B düzeyleri mevcut, NSE düzeylerinde artış yok Tedavi ile S100B seviyelerinde azalma mevcut
Jang ve ark., 2008	H:59 K:59	S100B	MDB ve SK arasında anlamlı farklı değil S100b düzeyleri yüksek hastaların tedavi yanıtı iyi
Yang ve ark., 2008	H:54 K:35	S100B	Depresyona serumda artmış düzeyler Depresif kadınlarda depresif erkeklere göre yüksek S100B depresif atak sayısı, aile öyküsü ve kognisyonlarla ilişkili saptanmış

Schroeter ve ark., 2010	H:86 K:132	S100B NSE	Depresyonda S100B serumda artmış, NSE düzeylerinde fark yok Tedavi ile S100B düzeyleri azalıyor
Schroeter ve ark., 2011	H:89 K:70	S100B	Depresyonda yüksek serum düzeyleri S100B hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresinden bağımsız, MDB tanılı yaşlılarda gençlere göre yüksek, yaşla ilişkili bulunmuş
Kim ve ark., 2012	H:78	S100B	Depresif bulgu gelişen hemodiyaliz hastalarında artmış S100B düzeyleri mevcut
Schroeter ve ark., 2013		S100B NSE	S100B serumda artmış, ileri yaşta S100B seviyeleri daha fazla bulunmuş, tedavi ile S100B seviyelerinde düşme mevcut

Wiener ve ark., 2013	H:36 K:36	NSE	MDB'ta azalmış serum NSE düzeyleri mevcut
Çiçek ve ark., 2014	H:64	S100B	Depresif bulgu gelişen hastalarda artmış S100B düzeyleri mevcut
Pearlman ve ark., 2014	H:50	S100B	Serum S100B depresif semptom şiddeti ile ilişkili bulunmuş
Ambrée ve ark., 2015	H:40	S100B	Melankolik depresyonda yüksek S100B düzeylerinde tedavi yanıtı iyi S100B depresif semptom şiddeti ile ilişkili bulunmamış
Polyakova ve ark., 2015	H:27 K:82	S100B NSE	Minor depresyonu olan 60 yaş üstü erkeklerde SK'e göre S100B artmış, Minör depresyon ile SK arasında S100 farkı anlamlı değil NSE farklı bulunmamış

Schmidt ve ark., 2015	H:31 K:32	S100B NSE	Depresyoda BOS'ta S100B artışı yok, NSE düzeyleri artmış
Gülen ve ark, 2016	H:48	S100B	S100B düzeyleri tükenmişlikle ilişkili artmış
Wiener ve ark., 2016	H:112	NSE	NSE MDB klinik özellikleri ile ilişkili bulunmamış

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Örneklemi

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ilk atak veya yineleyici özellik gösteren Major Depresif Bozukluk tanılı hastalarla yapılan yüz yüze görüşme ile çalışma hakkında temel bilgiler verilmiş ve aşağıda belirtilen çalışmaya alınma kriterlerine uyan 33 hasta (n:33) çalışmaya alınmıştır. Benzer şekilde çalışmaya alınma ölçütlerine uyan 27 kişi de sağlıklı kontrol (n:27) grubuna dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzatarak ayrıntılı psikiyatrik muayene yapıldıktan sonra SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM IV; DSM IV için yapılandırılmış klinik görüşme), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) uygulanmıştır. Çalışmanın yürütülmesi için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Bkz. Ek-1).

Gruplar için çalışmaya dahil edilme ve dahil edilmeme ölçütleri aşağıda sıralanmıştır

Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

- Çalışmaya katılmayı kabul ediyor olmak
- 18-55 yaş arasında olmak
- DSM-V-TR tanı ölçütlerine göre Major Depresif Bozukluk tanısı almak (hasta grubu için)
- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği skorunun 15 ve üzerinde olması (hasta grubu için)
- Geçmişte ya da şimdi Eksen 1'de herhangi bir psikiyatrik hastalığın bulunmaması (kontrol grubu için)

Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri

- Okur yazar olmama
- Bilgilendirilmiş onam verme yetisinin bulunmaması
- Daha önce geçirilmiş kafa travması ve/veya nörolojik hastalığın olması
- Klinik açıdan anlamlı renal, hepatik, endokrin hastalığın ve/veya malignitenin olması
- Son 2 ay içinde psikotrop ilaç kullanmış olması (bazal ölçümlemeden önce)
- Steroid ya da nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanması
- Gebelik ve laktasyon döneminde olması
- Major Depresif Bozukluk dışında başka aktif Eksen I psikiyatrik bozukluk tanısının bulunması (hasta grubu için)
- Geçmişte ya da şimdi Eksen 1'de herhangi bir psikiyatrik hastalığın bulunması (kontrol grubu için)

3.2 Formlar ve Ölçekler

3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu ve Katılımcı Veri Formu

Katılımcı veri formunda çalışmanın içleme ve dışlama kriterlerine uygun olarak (geçirilmiş tıbbi ve psikiyatrik hastalıklar, alkol, madde, ilaç kullanımı, gebelik emzirme gibi) hastaların çalışmaya uygun olup olmadığına dair bilgiler edinilmiştir (*Bkz.* Ek-2).

Sosyodemografik Veri Formunda genel bilgiler (yaş, cinsiyet, medeni durum, öğretim süresi) yanında depresyon belirtilerinin başlama yaşı, şimdiki depresyon belirtilerinin süresi ve özellikleri, depresyon belirtileri ile geçen süre, aile öyküsü, geçmiş psikotrop kullanım bilgisi, boy, kilo, beden kitle oranı sigara kullanımı ve ek tıbbi hastalık ve ek tıbbi ilaç kullanımı gibi bilgiler edinilmiştir. (*Bkz.* Ek-3).

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

Major DSM-IV Eksen I tanılarının konması için geliştirilmiş, yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanması, tanının güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için

First ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilen ölçeğin türkçe çevirisi, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (133).

3.2.3 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (Bkz. Ek-4) 1960 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiştir ve amacı depresyonun şiddetini ölçmektir (134). Şu anda kullanılan şekli 17 maddelidir ve maddeler 0 – 2 veya 0 – 4 arasında değerlendirilir. 0(sıfır), o belirti için en hafif durumu veya o belirtinin yokluğunu gösterirken, 2(iki) veya 4(dört) puan o belirti için en şiddetli durumu gösterir. Türkçe'ye uyarlanan ve geçerlilik güvenilirlik çalışması (135) yapılan bu ölçekte en fazla 53 puan alınabilmektedir. Ölçekten elde edilen 25 ve üzeri puan şiddetli, 17–24 puan orta şiddetli, 7–16 puan hafif şiddetli depresyonu gösterirken, 0 – 6 arası puanlar depresyonun olmadığını gösterir.

3.2.4 Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A)

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) (Bkz. Ek-5) 1959 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiştir (136). Son 72 saat içindeki anksiyete düzeylerini ölçer. 14 maddeden oluşan bu ölçekte her bir madde 0–4 arasında (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli, 4 = çok şiddetli) puanlanır. Somatik ve psişik anksiyeteyi ölçen ayrı maddeleri vardır. Türkçe'ye uyarlanan ve geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılan ölçekte en fazla 56 puan alınır. 15 puan ve üzeri şiddetli anksiyeteyi, 6– 4 puan hafif anksiyeteyi gösterirken, 5 puan ve altındaki değerler anksiyete olmadığını gösterir (137).

3.2.5 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Katılımcıların olurlarının alınması için hazırlanan bu formda, araştırmanın amacı, kullanılan tekniklerle ilgili kısa bilgilendirme, olası yan etkiler ve zararlar, araştırmacıların iletişim bilgileri bulunmaktadır. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun önerdiği şablona göre hazırlanmıştır. (Bkz. Ek-6)

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 poliklinik koşullarında yapıldı. Gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılardan yazılı onam alındı. Dahil edilme ve dahil edilmeme ölçütleri değerlendirilen katılımcılara SCID-yarı yapılandırılmış görüşme formu uygulandı. Sosyodemografik veri formu ile bilgileri kaydedildi. Katılımcıların Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) ile değerlendirmeleri yapıldı.

3.3.2 Kan Alma ve Transfer İşlemi

Kan örneği alma işlemleri prosedüre uygun koşullarda İzmir Katip Çelebi Üniveristesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğinde yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme ölçütlerine uyan katılımcılardan sabah saat 08.00 ve 10.00 arasında antekübital venden antkoagülsüz tüplere 5 ml kan alınmıştır. Alınan kanlar soğuk zincir kuralları bozulmadan İzmir Katip Çelebi Üniveristesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniğine nakledilmiştir. Kan örnekleri en az 20 dakika bekledikten sonra santrifüj edilerek serum ayrılmış, ayrılan serum örnekleri saklanmış ve -80 derecede öalışma gününe kadar bekletilmiştir. Tüm örnekler toplandıktan sonra çalışmanın tamamı aynı gün ve aynı saatte, aynı koşullarda gerçekleştirilmiştir. S100B ve nöron spesifik enolaz(NSE) testleri Cobas e411(Roche, Almanya) cihazı ile elektrokemiluminesans yöntemi ile çalışılmıştır.

3.4 İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS-16 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 araştırılmasında Spearson's korelasyon analizi uygulanmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p 0,05 den küçük olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve beden kitle indeksi açısından iyi eşleştirilmiş major depresif bozukluk tanısı olan 33 hasta (n:33) ve psikiyatrik hastalık tanısı olmayan 27 sağlıklı kontrol (n:27) alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunda S100B ve nöron spesifik enolaz (NSE) düzeyleri karşılaştırılmıştır. S100B ve NSE düzeylerinin karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

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

Tablo 2: Katılımcıların sosyodemografik verileri

	Hasta	Kontrol	t	χ^2	p
Yaş (ort,SS)	39,9±8,0	39,7±6,8	0,10		0,91
Cinsiyet (ort,SS)	K=23 E=10	K=19 E=8		0,003	0,95
Eğitim süresi(yıl) (ort,SS)	8,3±3,1	8,7±3,4	0,43		0,67
Beden kitle indeksi (ort,SS)	24,4±3,7	24,7±2,8	0,27		0,78
Sigara kullanımı	Var:15(%45,5) Yok:18(%54,5)	Var:12(%44,0) Yok:15(%56,0)			0,93

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma

4.2. Major Depresif Bozukluk Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınan 33 major depresif bozukluk tanılı hastanın ortalama yaşı $39,9\pm 8$ olarak saptandı. Hasta grubu %69'ı (kadın:18, erkek:15) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hasta grubunda ortalama eğitim süresi $8,3\pm 3,1$ olarak hesaplandı. Beden kitle indeksi $24,4\pm 3,7$ olarak hesaplandı.(Bu veriler tablo 2'de gösterilmiştir.) Hasta grubunda HAM-D skorları $19,6\pm 2,0$ ve HAM-A skorları $7,6\pm 2,0$ olarak hesaplandı. 33 hastadan 18 hasta (%54,5) ilk atak depresif bozukluk iken 15 hasta (%45,5) yineleyici depresif bozukluk tanılıydı. Hastaların ilk atak yaşı minimum 20 yaş, maksimum 50 yaş olup ortalama $36,8\pm 8,4$ olarak belirlendi. Atak sayısı minimum 1, maksimum 4 olmak üzere ortalama $1,6\pm 0,7$ olarak belirlendi. Son ataktaki hastalık süresi ortalama $3,5\pm 2,1$ ay olarak hesaplandı. Hasta grubunda sigara kullanım oranı %45,5 (15 hastada sigara kullanımı var) olarak hesaplandı. Bu sonuçlar Tablo 2 ve tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3: Major depresif bozukluk tanılı hastalarının klinik özellikleri

HAM-D (ort,SS)	19,6±2,0
HAM-A (ort,SS)	7,6±2,0
İlk atak depresyon	%54,5
Yineleyici depresyon	%45,5
İlk atak yaşı (ort,SS)	36,8±8,4
Atak sayısı (ort,SS)	1,6± 0,7
Son atak için hastalık süresi (ort,SS)	3,5±2,1

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma

4.3 Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri

Psikiyatrik hastalık tanısı olmayan 27 sağlıklı kontrol için ortalama yaş $39,7\pm 6,8$ olarak hesaplandı. Sağlıklı grupta %70 kadın (kadın:19, erkek:8) çoğunluğu bulunmaktaydı. Ortalama eğitim süresi $8,7\pm 3,4$ olarak hesaplandı. Sağlıklı kontroller için beden kitle indeksi $24,7\pm 2,8$ saptandı. Sigara içenlerin oranı %44 (12 kişide sigara kullanımı mevcut) olarak hesaplandı. Bu sonuçlar Tablo 2’de gösterilmektedir



4.4 Gruplar Arası S100B ve NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması

Depresyon ve sağlıklı kontrollerde S100B ve NSE düzeylerini hesaplamak için Mann-Whitney U testi uygulandı. Depresyon tanılı hastalarda S100B düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük bulundu ($p:0,011$). Nöron spesifik enolaz (NSE) düzeyleri ise depresyon hasta grubunda düşük bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p:0,128$). Her iki grup için istatistiksel sonuçlar tablo 4’de gösterilmiştir. Depresyon tanılı hastalarda S100B ve NSE değerleri; hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim yılı, beden kitle indeksi, HAM-A ve HAM-D skorları, sigara kullanımı gibi değişkenler ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 4: Gruplar arası S100B ve NSE düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	u	P
S100B(mcg/L) (ort,SS)	0,06±0,03	0,09±0,06	274.000	0,011
NSE(ng/ml) (ort,SS)	5,8±2,6	9,4±7,9	343.000	0,128

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

4.5 İlk Atak, Yineleyici Depresyon ve Kontrol Gruplarında S100B ve NSE Düzeylerinin Karşılaştırılması

Depresyon hasta grubunda S100B ve NSE, ilk ve yineleyen atak alt grupları açısından Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İlk atak ve yineleyici depresif bozukluk tanılı hastalar yaş, eğitim yılı, beden kitle indeksi ve ölçekler açısından homojen dağılım göstermekteydi ve istatistiksel farklılık saptanmadı. Bu gruplar arası dağılım tablo 5’de gösterilmektedir.

İlk atak depresif bozukluk tanılı hastalarda ölçülen S100B değeri yineleyen atağını geçiren hastalara göre daha yüksek saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,013$). NSE düzeyleri ise iki grup arasında farklı bulunmadı ($p:0,219$). Sonuçlar tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 5: İlk atak ve yineleyici depresif hastaların genel klinik özellikleri

	İlkatak depresyon	Yineleyici depresyon	t	p
Yaş (ort,SS)	40±7,7	39,8±8,5	0,70	0,94
Eğitim süresi (ort,SS)	8,2±3,1	8,4±3,3	-0,10	0,91
BKI (ort,SS)	24,6±4,0	24,2±3,3	0,25	0,80
HAM-D (ort,SS)	19±2,1	19,8±2,0	-0,25	0,79
HAM-A (ort,SS)	7,5±3,0	7,7±2,1	-0,19	0,85

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

Tablo 6: İlk atak, yineleyici depresyon ve kontrol gruplarında S100B ve NSE düzeyleri

	İlkatak depresyon	Yineleyici depresyon	u	P
S100B(mcg/l) (ort,SS)	0,07±0,04	0,04±0,01	66.000	0,013
NSE(ng/ml) (ort,SS)	6,2±2,3	5,3±2,8	101.000	0,219

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

	İlkatak depresyon	Kontrol	u	P
S100B(mcg/l) (ort,SS)	0,07±0,04	0,09±0,06	198.500	0,302
NSE(ng/ml) (ort,SS)	6,2±2,3	9,4±7,9	213.000	0,487

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

4.6 S100B ve NSE Düzeyleri ile Klinik Değişkenlerin Korelasyonu

Hastaların ilk atak yaşı, son atak süresi, atak sayısı, HAM-A ve HAM-D skorları ile S100B ve NSE düzeyleri arasında Spearman's korelasyon testi uygulandı. S100B, ilk atak yaşı, son atak süresi, HAM-A ve HAM-D skorları ile korele bulunmadı. Atak sayısı ile S100B düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (p:0,015). NSE ile klinik değişkenler arasında korelasyon saptanmadı. Sonuçlar tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: S100B ve NSE düzeyleri ile klinik değişkenlerin korelasyonu

	HAM-D	HAM-A	İlk atak yaşı	Sonatak süresi	Atak sayısı
S100B(mcg/l) (ort,SS)	rho: -0,007 p: 0,969	rho:0,025 p:0,892	rho:-0,017 p:0,924	rho:-0,231 p:0,197	rho:-0,418 p:0,015
NSE(ng/ml) (ort,SS)	rho:0,199 p:0,266	rho:-0,158 p:0,381	rho:0,126 p:0,484	rho:-0,159 p:0,378	rho:-0,202 p:0,259

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

5.TARTIŞMA

Major depresif bozukluk ve glial patoloji üzerine yaptığımız bu çalışmamızda, 33 major depresif tanılı hasta ile 27 psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı kişide serumda glial bir nörotrofin olan S100B ve nöronal hasarın göstergesi olan nöron spesifik enolaz (NSE) düzeyleri karşılaştırılmalı incelenmiştir. Depresyon tanılı hastalarda serum S100B düzeyi sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. NSE ise depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre azalmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Depresyon hastalarında serum S100B değerlerinin atak sayısı ile negatif korele olduğu, ilk atakta daha yüksek serum düzeyleri saptandığı bulunmuştur.

S100B (S100-kalsiyum bağlayıcı protein) beyinde astrositlerde ve oligodendroistlerde bulunan nörorofik bir proteindir. Hücre çoğalması ve farklılaşması, enerji metabolizması, hücreler arası etkileşim, immünolojik etkiler gibi farklı rolleri bulunmaktadır. Fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu etki yarattığı bilinmektedir (16,67). Glial patolojinin biyolojik bir göstergesi olabileceği öne sürülen S100B ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da bu ilişki depresyonda serum S100B seviyelerinde azalma olduğu şeklinde sonuçlanmıştır. Serum S100B düzeylerinin depresyon ile ilişkisini araştıran ilk çalışmalardan olan Schroeter ve ark. 2002 de yaptıkları ve esasında tedavi ile S100B düzeylerini araştıran çalışmada S100B düzeylerini, duygudurum bozukluğu(depresyon ve bipolar bozukluk depresif ve manik dönem) olan 20hastada artmış bulmuşlardır, ancak bu çalışma sadece depresyon hastalarında çalışılmaması, küçük örneklem grubu ve tedaviyle ilgili kısıtlayıcı faktörler bulunmaktadır (121). Benzer şekilde Arolt ve ark. 2003’de antidepressan tedavi ile S100B ilişkisini araştırdığı çalışmada S100B düzeyleri depresyonda artmış bulunmuş, ancak bu çalışmada hastalar tedaviye dirençli ve bir kısmı melankolik depresyon grubundan seçilmiştir (128). Benzer şekilde Rothermundt ve ark. S100B’nin melankolik depresyon hastalarında arttığı, nonmelankolik depresyonda artış olmadığını saptamışlardır (126). Ambree ve ark. ise sadece melankolik depresyon grubunu aldıkları bir çalışmada S100B düzeylerini sağlıklı kontrollere göre yüksek bulmuşlardır, ancak bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı diğer depresyon türlerinin çalışmaya alınmamış olmasıdır (129). Bu çalışmaların sonuçları daha ‘biyolojik’ olan depresyonların S100B düzeylerinde artışa neden olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Her üç çalışmada da şiddetli depresyon bulguları olan ve yüksek HAM-D skorları olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Literatürde az

sayıda ilaç kullanımını dışlayan çalışmalardan biri olan Hetzel ve ark. yaptığı çalışmada S100B düzeyleri depresyonda yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışma 18 depresif hasta gibi küçük bir örneklem grubunda çalışılmıştır (122). Schroeter ve ark. 2008de metaanaliz çalışmalarının da yer aldığı ve yatan hasta grubunda 10 hastalık küçük örneklem grubu ile yaptığı çalışmada S100B düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre yükseklik bulmuştur. Bu çalışma ilk defa ilk atak (n:5) ve yineleyici atak (n:5) depresyon grubunu karşılaştırması açısından da önem arz etmektedir. Bu çalışmanın hasta grubunun da önceki çalışmalar gibi hasta grubunun küçük olması ve yüksek HAM-D skorları olan hasta grubunda çalışılması bizim çalışmamızla farklı olabilecek noktalarıdır. Bu çalışmanın güçlü yanları ise hasta ve kontrol grubunda sistemik hastalıkların dışlanması ve C-reaktif protein, sedimentasyon hızı, vucut sıcaklığı ölçümü ve detaylı öykü ile diğer sistemik olayların dışlanmasıdır (19). Yine Schroeter ve ark. bu konudaki gözden geçirmesinde duygudurum bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmaların sonucu değerlendirilmiş, ancak bu gözden geçirmede dikkati çeken sadece depresif hastalar değil, bipolar hasta grubunun da değerlendirilmesi ve 2 çalışma hariç(1 tanesi depresif hasta grubu için) çeşitli psikotrop kullanımı olan hastaların değerlendirilmesidir (20). Aynı yazar 2011 yılında yayınladığı bir metaanaliz çalışmasında duygudurum bozukluklarında S100B düzeylerini sağlıklı kontrollere göre yüksek bulmuştur. S100B düzeylerini yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha yüksek bulan bu çalışma duygudurum bozukluğu tanılı hastalarda çalışılmıştır. Ayrıca bu çalışmada araştırılan çalışmaların neredeyse yarısının dışlanması nedeniyle sonuçlarda bias olabilir, neredeyse tüm çalışmalarda psikotrop kullanımı nedeniyle psikotropların etkinliği ile kısıtlılıklar mevcuttur. Glial patolojinin her yaş ve her hastadaki etkinliği farklı seyrediyor olabilir. Bu kısıtlılıklar sonuçları etkiliyor olabilir (21).

Bahsedilen çalışmaların bizim çalışmamızdan farkları açısından dikkat çeken noktalardan biri, çalışma gruplarının sadece depresyon hastaları olamamasıdır. Sadece depresyon hastaları ile yapılan çalışmalarda da önemli farklar dikkat çekmektedir. Bizim hasta grubumuz polikliniğe ayaktan başvuran hasta grubudur. Diğer çalışmalar genellikle yatan hasta grubunda, yapılan değerlendirmelerdir. Çalışmamızda hasta grubumuzun ortalama HAM-D skorları 19 olarak saptanmıştır. Depresyon hastaları ile yapılan bahsedilen çalışmalar HAM-D skorları 26 ve üzeri olan hasta grubunda yapılmıştır. Depresyon şiddeti ile S100B arasındaki bu ilişkiyi değerlendiren daha önceki çalışmalar (126,128,129) de göz önüne alındığında bizim çalışmamızda S100B düzeylerinin depresyon hasta grubunda düşük bulunmasının nedenlerinden biri bu olabilir. Bizim çalışmamızı bu noktada destekleyen en önemli çalışma

Jang ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmadır (127). Jang ve ark. antidepresan tedavi ile S100B ilişkisini saptamayı amaçladıkları bu çalışmada 59 depresyon tanılı hastada S100B değerlerini sağlıklı kontrollere göre düşük saptamışlardır. Örneklem grubunun büyüklüğü ve katılımcıların dışlama kriterlerinin güçlü olması bu çalışmanın güçlü yanlarından. Jang ve ark. 18 yaş üstü katılımcı grubunda, yaş, cinsiyet, BKİ gibi değişkenler eşlenmiş homojen bir grupta çalışmışlar, diğer nörolojik, sistemik hastalıkları dışlamışlar, şizofreni ve diğer psikotik bozukluk, bipolar bozukluk, alkol madde kullanımı ve öyküsü olan hastaları çalışmaya dahil etmemişlerdir. Ortalama HAM-D skorları 19 olan bu çalışmada ayaktan tedaviye başvuran hastalar çalışmaya alınmıştır ve hastaların psikotrop kullanmadan önce S100B kan düzeyi ölçümleri yapılmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde hasta grubumuz ayaktan tedavi için başvuran hastalardır. Benzer şekilde ortalama HAM-D skorlarımız 19'dur. Hasta grubumuz yaşı cinsiyet, beden kitle indeksi, eğitim durumu gibi değişkenler açısından iyi eşleştirilmiş homojen bir gruptur. Hasta grubumuzda ek psikiyatrik hastalık, sistemik ve nörolojik hastalıklar iyi bir öykü ile dışlanmıştır. Hastalarımızın hepsi en az 2 aydır psikotrop kullanımı olmayan hastalardır. Çalışmamızda bu kadar homojen bir gruptan oluşan katılımcılarla çalışmak S100B düzeylerini etkilemiş olabilir. Jang ve ark. hariç yapılan çoğu çalışmada hastaların sistemik ve nörolojik hastalıkları dışında psikiyatrik ek hastalıkları dışlanmamıştır. Diğer psikiyatrik hastalıkların S100B üzerindeki etkisini gösteren farklı çalışmalar olmakla birlikte bu ek hastalıkların mevcut S100B düzeylerine etkisi önemli bir karıştırıcı faktör sayılabilir. Jang ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamızı destekleyen bir diğer önemli nokta, her hastada depresyonun neden olduğu nörodejeneratif süreçlerin farklı işliyor olabileceğidir. Depresyonda nöroplastisitede bozulma olduğu bilinmektedir. Ancak depresyonda nörotrofik aktivite heterojenitesi de bulunmaktadır. Depresyonda kompensatuvar mekanizmalar kişiden kişiye değişebilir. Bu durum kimi hastalarda S100B yüksekliğine sebep oluyor iken kimi hastalarda S100B düşüklüğüne sebep oluyor olabilir (127,128). Dahası nörotrofik aktivite bozulan nöroplastisitede kompensatuvar mekanizma olarak işlerken antidepresan tedaviden de etkileniyor olabilir. Antidepresan tedavinin astrositlerden serotenerjik sistem üzerinden S100B salınımını etkilediği bilinmektedir (16). S100B ile ilgili yapılan çeşitli hayvan çalışmaları S100Bnin depresyon patogenezinde ve antidepresan etkinlik açısından da önemli olduğunu düşündürmektedir. Akhisaroğlu ve ark. 2003 yılında yayınladıkları çalışmada fluoksetin tedavisi alan ratların hipokampal S100B ölçümlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (113). Benzer şekilde yayınlanan iki çalışma da fluoksetin ile ratların hipokampal S100B düzeylerinde ve RAGE reseptörlerinde artış saptamıştır (114,115). Kronik stres ve depresyonun ratların hipokampal S100B ve RAGE ekspresyonunu

azalttığı, antidepresan (fluoksetin) tedavinin ekspresyonda ve S100B/RAGE etkileşiminde rol oynadığı gösterilmiştir (116). Literatürde antidepresan tedavinin astrositlerden S100B salınımını arttırdığına dair yayınlar vardır (117,118). Bu noktada çalışmamız diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. Diğer çalışmalarda 1 çalışma hariç tüm hastalar çeşitli psikotrop ilaçlar kullanmaktadır. Özellikle antidepresan tedavinin bu anlamda karıştırıcılığı ve depresyon hastalarındaki artmış S100B düzeylerine etkisini bilmemekteyiz. Hetzel ve ark. ilaç kullanımı olmayan hasta grubunda saptadıkları yüksek serum S100B düzeyleri ise küçük örneklem (n:18) grubu nedeniyle bizim çalışmamız yanında zayıf kalmaktadır.

Çalışmamızda bulunan bir diğer önemli sonuç S100B düzeylerinin atak sayısı ile negatif korele olmasıdır. İlk atak depresyon hastalarında S100B düzeyleri daha yüksek saptanmış olup, atak sayısı arttıkça S100B düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme bulunmuştur. Depresyon atak sayısı ile S100B ilişkisini değerlendiren çok az çalışma vardır. İlk 2003 yılında Arolt ve ark. yayınladıkları çalışmadır (128). Bu çalışmada 25 depresyon hastasının 14ü yineleyici atak, 11i ilk atak hasta olup, S100B düzeyleri ilk atak depresyon geçiren hastalarda daha yüksek bulunmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bir diğer çalışma Schroeter ve ark. 2008 yılında yayınladıkları küçük örneklemli ancak metaanaliz sonuçları da içeren çalışmasıdır (19). Bu çalışmada S100B düzeyleri atak sayısından bağımsız bulunmuştur. Bu çalışmalara zıt sonuçlar Yang ve ark. yaptığı ve çalışmadan gelmiştir. Yang ve ark. S100B'yi depresyon hasta grubunda değerlendirdikleri çalışmada S100B düzeylerinin, ilk atak depresyon ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı, yineleyici depresyonda ilk atağa göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandığını belirtmişlerdir (24). Bu üç çalışma dışında şuan literatürde ilk atak ve yineleyici depresyonda S100B değerlerini karşılaştıran detaylı çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da S100B düzeyleri ile atak sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bu alanda elimizdeki verilerin kısıtlı olması ve farklı sonuçlar saptanmış olması, S100B ile depresif atak ilişkisini değerlendirmeyi mümkün kılmayı engellemektedir.

Bu iki önemli sonuç dışında çalışmamızda S100B düzeyleri ile yaş, cinsiyet, eğitim yılı, beden kitle indeksi, HAM-D ve HAM-A skorları, hastalık süresi ve başlangıç yaşı gibi değişkenler ile korele bulunmamıştır.

Rajkowska depresyonun glial değişiklikler ile başladığını ve değişikliklerin yaşla arttığını gözlemlemiştir (138). Schroeter 2011 yılında yayınladığı metaanaliz çalışmasında duygudurum bozukluğu tanısı olan hastalarda S100B'nin yaşla birlikte arttığını belirtmiştir (21). Ancak bu metanalizde duygudurum bozukluğu olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Polyakova ve

ark. ise 60 yaş üstü minör depresyon tanılı hasta grubunda S100B'yi yaşla ilişkili bulmamış, ancak sağlıklı kontrollerde yaşla korele bulmuştur (131). Bu çalışmada hastalık şiddeti sonuçları etkilemiş olabilir. Arolt ve ark. ise dirençli depresyon grubundan seçtiği hastalarda yaş ile S100B düzeyleri arasında ilişki bulmamıştır (128). Benzer şekilde Yang ve ark. yaş ile S100B düzeylerini korele bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde S100B düzeyleri ve yaş arasında korelasyon saptanmamıştır. Farklı grupların çalışmaya alınması, farklı depresyon türlerinin değerlendirilmesi, farklı etiyolojik faktörlerin(vasküler değişiklikler vb) depresyon oluşumunda rol oynaması gibi karıştırıcı faktörler nedeniyle bu çalışmalardan yaş ve S100B ilişkisi hakkında yorum yapmak zorlaşmaktadır. Bu noktada bizim çalışmamızda 55 yaş üstü kişilerin çalışmaya alınmamış olması, yaşın sonuçlara olan karıştırıcı etkisini dışlamak açısından önemlidir. Yine de farklı literatür sonuçları nedeniyle bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Cinsiyet ve S100B düzeyleri arasında yapılan çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Arolt ve ark. cinsiyet ile S100B arasında ilişki bulmazken (128), Yang ve ark. depresif kadınlarda depresif erkeklere göre S100B düzeylerini anlamlı yüksek bulmuştur. Nygaard ve ark. yaptıkları eski bir çalışmada BOS'ta S100B seviyeleri erkeklerde kadınlara göre yüksek saptanmıştır (139). Polyakova ve ark ise minör depresyonu olan erkeklerde kadınlara göre anlamlı yüksek S100B seviyeleri saptamışlardır (131). Bizim çalışmamızda Arolt ve ark. yaptıkları çalışmaya benzer şekilde S100B ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Cinsiyet ile S100B ilişkisine ilişkin endokrin nedenler, sosyal roller, kognisyonlar gibi farklı biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel faktörler bulmaya çalışılsa da (24) görüldüğü üzere literatür bu konuda fikir birliği sağlamış değildir. Bu alanda yapılacak olan çalışmalar belki bu konuya açıklık getirebilecektir.

Çalışmamızda S100B'nin HAM-D skorları, mevcut hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, eğitim süresi gibi değişkenlerle korele bulunmadığı saptanmıştır. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmaların çoğu ile uyumludur. Arolt ve ark., Schroeter ve ark., Yang ve ark. yaptıkları çalışmalarda benzer şekilde S100B düzeylerini HAM-D skorları, hastalık başlangıç yaşı, mevcut hastalık süresi ve eğitim süresi gibi değişkenlerden bağımsız bulmuşlardır (21,24,128). Aksine Schroeter ve ark. 2010 yılında yayınladıkları gözden geçirme çalışmasında duygudurum bozukluğu olan hastalarda HAM-D skorları ile S100B arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (20). Ancak bu çalışma bipolar depresif bozukluk tanılı hastaları da kapsamaktadır. Çalışmamızda diğer çalışmalara göre düşük HAM-D skorları olan hasta grubunda çalıştık ve bu durumun depresyonda S100B düzeylerinde düşmesine neden olabilecek önemli bir faktör olabileceğini belirttik. Ancak buradaki ilişki

depresyon şiddeti ile ilişkiden çok depresyon alt türleri nedeniyle açıklanabilir. Yüksek HAM-D skorları olan hastalardaki yüksek S100B değerleri depresyon şiddetinden çok depresyon alt türleri ile ilişkili olabilir. Çalışmalarda melankolik depresyon, bipolar depresyonu gibi çeşitli depresyon türleri olan hastaların dahil edilmiş olması, sonuçlar üzerinde depresyon şiddetinden çok depresyon türü üzerinden farklılıklara neden oluyor olabilir. Bizim çalışma grubumuzda ise depresif hastalar tedavisiz, direnç öyküsü olmayan, melankoli özellikleri göstermeyen ve unipolar depresyon hastalarıdır. Şuan ki bilgilerimiz bu değişkenlerin S100B ile korele olmadığı yönünde olup, ilerleyen çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Beden kitle indeksi ile S100B arasındaki korelasyonu araştıran az sayıda depresyon çalışmasına ek (129,131) bizim çalışmamızda anlamlı korelasyon bulunmamıştır. S100B'nin adiposit, kondrosit, Schwann hücreleri, melanoist gibi ekstrakranial dokulardan salındığı bilinmektedir (16,67). Psikiyatrik hastalarda komorbid kalp hastalığı, obezite, metabolik sendrom gibi ek tıbbi durumlarda S100B düzeylerinin arttığı bilinmektedir (78,111, 140, 141). Beden kitle indeksi 30 ve üzeri olan hastalarda S100B düzeylerinin yüksek saptandığını gösteren bir çalışma bulunmaktadır (140). Ancak bizim çalışmamızda katılımcı grupta BKİ'nin 24 saptanması ve gruplar arası fark olmaması, ek diğer tıbbi durumların bulunmaması korelasyonun çıkmamasını sağlamış olabilir. Bu noktada çalışmamızın bir kısıtlılığına değinmiş bulunmaktayız. Her ne kadar iyi bir öykü ile S100B yüksekliğine neden olabilecek ekstrakranial dokuların hastalıklarını dışlamış olsak da, ekstrakraniyal kaynaklarından salınan S100B'nin katılımcı gruptaki etkilerini bilememekteyiz. Bilindiği kadarı ile bugüne kadar yapılan hiçbir araştırmada bu olasılık dışlanmamıştır. Ayrıca katılımcılarda ekstrakraniyal S100B salımına neden olabilecek immunolojik hadiseleri de herhangi bir laboratuvar yöntemi ile ölçmedik. Bu anlamda Arolt ve ark. ve Hetzel ve ark. yaptıkları iki önemli çalışmada katılımcıların sistemik hastalıklarını dışlamak adına C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve vücut sıcaklığı gibi laboratuvar ölçümleri ile çalışmayı güçlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda laboratuvar ölçümleri ile katılımcı grupta olası sistemik hastalıkların dışlanmaması bir kısıtlılık olabilir. Bir diğer kısıtlılık çalışmamızda bir çok çalışmadan daha fazla katılımcı sayısı olmasına rağmen, hala küçük bir örneklem grubu sayılabilir. Daha büyük örneklem grupları ile daha geniş çalışmalar yapılması sonuçların güvenilirliği ve genellenebilirliği açısından gerekmektedir.

Nöron spesifik enolaz (NSE) ise merkezi sinir sisteminde sadece nöronlarda bulunan ve nöroprotektif rol aldığı düşünülen bir proteindir. Merkezi sinir sistemi oluşumunda hücre zarı

yapılarının formasyonunda ve tüm enerji bağımlı hücre işlevlerinde rol oynadığı bildirilmiştir. Merkezi sinir sistemi hücrelerinde eriyebilen proteinlerde ortalama 1.5 kat yüksek oranlarda bulunduğundan, iskemik ve nekrotik hasarlarda en önce ve hasarla orantılı olarak salındığı bilinmektedir (84). NSE'in hücresel lokalizasyonu ve özgülüğü, bu proteinin çeşitli patolojik durumlardaki nöronal hasarın önemli bir göstergesi yapmaktadır (27,65,85). NSE'in beyin dışında periferik sinir sistemi ve pineal bez, adrenal bez, hipofiz, tiroid ve pankreas'ta, APUD (amin precursor uptake and decarboxylation) hücreleri, trombosit ve eritrositlerde de bulunduğu bilinmektedir. Klinik çalışmalarda da; merkezi sinir sistemini ilgilendiren pek çok durumda, periferik sinir sistemini ilgilendiren hücre hasarlarında, nöroendokrin hastalıkların diagnostik ve prognostik göstergesi olarak kullanıldığı bilinmektedir (83,84,85).

Bizim çalışmamızda depresyon tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerde ölçülen serum NSE düzeyleri sağlıklı kontrollerde yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu konuda literatürde az sayıda çalışmada farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bu konuda fikir veren ilk çalışmalardan biri depresyonda uygulanan EKT tedavisi ile nöronal hasar oluşup oluşmadığı ile ilgili bir çalışmadır, EKT ile NSE düzeylerinde artma olmadığı ve EKT'nin nöronal hasar oluşturmadığı bulunmuştur (109). 2008 yılında Schroeter yayınladığı küçük örneklemlerle çalışmasında major depresif bozukluk tanılı hastalarda NSE düzeylerini sağlıklı kontrollerden farklı bulmamıştır (19). Bir başka gözden geçirmesinde ise duygudurum bozukluğu olan hastalarda NSE düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını belirtmiştir (20). Aynı yazarın 2013 yayınında ise duygudurum bozukluk tanısı alan hastalarda NSE düzeylerinin sağlıklı kontroller ile farklı olmadığı ve duygudurum bozukluklarında nöronal hasar oluşmadığı belirtilmiştir (15). Benzer şekilde Polyakova ve ark. minör depresyonu olan hastalarda NSE düzeylerini sağlıklı kontrollerden farklı bulmamışlardır (131). Ancak bu çalışmaların tatışmaları kısıtlı veriler nedeniyle zayıftır. Wiener ve ark. tarafından yayınlanan, depresyon ve bipolar tanısı olan genç yaş ve ilaç kullanımı olmayan hasta grubunda yapılan bir çalışmada, NSE düzeyleri major depresif bozukluk ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkmıştır (130). NSE glikolitik enolazdan zengin ve hücre enerji metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. Psikiyatrik hastalıklarda oluşan enerji metabolizma değişiklikleri zamanla sinaptik bağlantılarda bozulma, yapısal plastisitede bozulma ve akabinde nöronal değişiklikler oluşturuyor olabilir (130). Görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalarda beyin bazı bölgelerinde nöronal hasar ve hücre azalması olduğu gösterilmiştir (142,143). Benzer şekilde Yuan ve ark. bipolar ve major depresif bozukluk hastalarının postmortem çalışmalarında azalmış NSE düzeyleri göstermişlerdir

(144). Bizim çalışmamızda da anlamlı olmasa bile depresyon hastalarında sağlıklı kişiler göre azalmış NSE düzeyleri benzer mekanizmalar ile açıklanabilir. Schmidt ve ark. ise 2015 yılında yayınladıkları bir çalışma major depresif bozukluk tanısı olan hastalarda BOS'ta NSE düzeylerini anlamlı yüksek saptayarak NSE'nin biyolojik bir gösterge olabileceğini belirtmiştir (132). Sonuçlar depresyonda oluşan hücre hasarı ve hücre ölümü ile açıklanmıştır. Bu çalışmada yaş ortalamasının yüksek olması, hastalık başlangıç yaşının yüksek olması, ilaç kullanımı, ek psikiyatrik hastalıkların dışlanmaması ve BOS'ta ölçüm yapılması bizim çalışmamızdan önemli farklardır. Belki de genç hasta populasyonunda ve ilaç kullanımı olmayan hastalarda ortaya çıkan psikiyatrik hastalıklar glikolitik enolaz ve enerji metabolizma değişiklikleri ile NSE düzeylerinde azalmaya, zamanla nöronal hasarın ilerlemesi ve nöronal ölüm ile NSE düzeylerinin artmasına yol açıyor olabilir. Ancak farklı literatür sonuçları, bu konuda fikir birliği oluşmadığı göstermektedir. Bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda NSE ile yaş, cinsiyet, eğitim süresi, beden kitle indeksi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, HAM-D, HAM-A gibi değişkenler ile korelasyon saptanmamıştır. Bu konuda son yıllarda yapılan tek bir çalışmada depresyon tanısı alan genç hastalarda ölçülen NSE düzeylerinin hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, atak sayısı, depresyon ve anksiyete semptom şiddeti, suicidal düşünce gibi değişkenler ile korele olmadığı yönündedir. Bu alanda yeterli veri olmaması sonuçlarımızı değerlendirmede önemli kısıtlılıklardandır. İlerleyen çalışmalar bu konuda daha çok fikir sahibi olmamızı sağlayabilir.

Sonuç olarak çalışmamız, S100B ve NSE ile major depresif bozukluk ilişkisini araştıran güncel çalışmalara ek önemli veriler sunmuştur. Depresyon hasta grubunda S100B anlamlı düşük bulunmuştur, yineleyen ataklar ile negatif korelasyon saptanmıştır. NSE düzeyleri istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da depresyon hastalarında azalmış olarak saptanmıştır. Yapılacak çalışmaların bu konuyu daha da aydınlatacağını düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Tezcan A.E, Depresyon nedir?, 2012
2. Ustun T.B., ve ark., Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Pscyhiatry*, 2004. 184: 386-92
3. Sağlık Bakanlığı. Türkiye hastalık yükü çalışması 2004. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Ankara 2006.
4. Öztürk, O. (2015). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Yenilenmiş. 13. Baskı. Ankara: Tuna Matbaacılık. 261-333.
5. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets. *Science (New York, NY)*. 2012; 338(6103):68-72.
6. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1085–98.
7. Rajkowska G. Dysfunction of neural circuits involved in the pathophysiology of mood disorders: Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*. 2000; 48:766–77
8. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007; 6:219–33.
9. Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal volume in major de-pression in the anterior cingulate cortex. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58:545–53.
10. Öngür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*.1998; 95:13290–95
11. Sacher J, Neumann J, Fünfstück T, Soliman A, Villringer A, Schroeter ML. Mapping the depressed brain: A meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2012; 140(2):142-8.

12. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000; 47(4):351-4.
13. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(8):856-64.
14. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010; 329(5994):959-64.
15. Schroeter ML, Sacher J, Steiner J, Schoenknecht P, Mueller K. Serum S100B represents a new biomarker for mood disorders. 2013; 14(11):1237-48.
16. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull*. 1995; 37(4):417-29
17. Steiner J, Bernstein HG, Biela H, Berndt A, Brisch R, et al. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neurosci* 2007; 8: 2.
18. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech* 2003; 60:614–632
19. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE. Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression. *J Affect Disord*. 2008; 111:271–80.
20. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Sacher J, Steiner J, Blasig IE, Mueller K. Mood disorders are glial disorders evidence from in vivo studies. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2010;780645.
21. Schroeter ML, Steiner J, Mueller K. Glial pathology is modified by age in mood disorders – A systematic meta-analysis of serum S100B in vivo studies. *J Affect Disord*. 2011;134:32–8.

22. Grabe HJ, Ahrens N, Rose HJ, Kessler C, Freyberger HJ. Neurotrophic factor S100beta in major depression. *Neuropsychobiology*. 2001; 44:88–90.
23. Rong H, 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; 11:5310–22.
24. Yang K, 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. *Neural transm*. 2008, 115:1687-94
25. Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, Burghuber O, Worofka W. Clinical biochemistry of neuron specific enolase. *Clin Chim Acta* 1989; 183: 13–31.
26. Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M. Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 1978; 276: 834–836
27. Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci* 1987; 10:269–295.
28. Köknel, Özcan. "Duygudurum Bozukluklarının Tarihçesi. *Duygudurum Dizisi* 1 (2000): 5-1.
29. Işık.E. *Duygu Durumu Bozukluklarının Tarihçesi, Sınıflandırılması ve Prevelansı*, Işık E. *Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar*, 6, 2013
30. Köroğlu E. *DSM-IV-TR Tanı ölçütleri başvuru el kitabı*. Hekimler Yayın Birliği Yayıncılık, Ankara 2007.
31. Köroğlu E. *DSM-5 tanı ölçütleri başvuru el kitabı*. HYB Yayıncılık, Ankara 2013

32. Akiskal,H.S.,Mood dşsoerders:clinical features.Kaplan Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry'de,B.J.Sadock ve V.A. Sadock,Ed.2009 Philadelphia:Lippincott Williams.s.1693-733
33. Tedavileri, Güçlendirme. "Depresyon Tedavisinde Yetersiz Yanıt Durumunda."Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 20.1 (2010): 4-14.
34. Camkurt, Mehmet Akif. "Majör Depresyonun Tedavisinde ve Etyolojisinde Yeni Umutlar, Yeni Ufuklar: MikroRNA'lar. Journal of Mood Disorders 5.1 (2015): 23-30.
35. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C, ve ark. Ruhsal bozuklukların epidemiyolojisi. Dilek Matbaası, Sivas 1995.
36. Horwath,E., ve ark.,Epidemiology of depression and anxiety disorders.Textbook in Psychiatric Epidemiology'de,M.T. Tsuang,M.Tohen ve G.E.P.Zahner,Ed.1995,Wilwy-Liss:New York
37. Segal, Z.V., ark., Challenges 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; 77:97-108.
38. Moussavi, S., ve ark., Depression, chronic diseases, and decrements in health;results from the World Health Surveys. Lancet 2007; 370:851-58
39. Balcıoğlu. İ. İ.Ü. Cerrahpafla Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu 2-3 Aralık 1999, istanbul,19-28
40. Köroğlu, E. Güleç C. (2007.). Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliğı Yayınevi.
41. Beck, AT., Rush, AJ., Shaw, BF., Emery, G., (1979), 'Cognitive Therapy of Depression', Guilford Pres, New York, 28-36

42. Souery D, Blair S, Mendlewicz J. Genetic and social aetiology of mood disorders. In: Gelder M, Lopez-Ibor J, Andreasen N (eds), New Oxford textbook of psychiatry Oxford University Press Inc, New York 2000; 701-711.
43. Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M, et al. Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: a STAR*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *J Psychiatr Res* 2007; 41:214-21.
44. Gershon E, Hamovit J, Guroff J, et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:1157-67.
45. Aşkın R. Depresyonun genetiği. *Depresyon El Kitabı*. 2nd ed. Konya; 1999; 71.
46. Sadock B, Sadock V, Grebb J. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry (7th ed). Williams & Wilkins, New York 1994.
47. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry*. 2006; 60:84-92.
48. Kupfer, D.J., ark., Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*, 2012; 379:1045-55
49. Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure & Function*, 213(1-2), 93–118.
50. Vythilingam, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A. H., Anderson, E., Bronen, R., Bremner, J. D. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in

- women with major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 2002; 159(12), 2072–80. Retrieved from
51. Bhagwagar, Z. Increase in Concentration of Waking Salivary Cortisol in Recovered Patients With Depression. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160(10), 1890–91.
 52. Bhagwagar, Z. Hafizi, S. & Cowen, P. J. Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology* 2005; 182(1):54–7.
 53. Meaney, M. Epigenetics and the biological definition of gene \times environment interactions. *Child Development* 2010; 81(1):41–79.
 54. Işık, E. *Biyolojik Psikiyatri*. 1. Baskı. Has Matbaacılık. İstanbul. 2012
 55. Leonard, BE. "The Role of Noradrenalin In Depression", A Review, *J Psychopharmacology*, 1997; 11(4):39-47.
 56. Saveanu, R.V. ve Nemeroff, C.B., Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clinic North Am* 2012. 35:51-71
 57. Sharpley, CF., "Pathways to depression; A review of the evidence", *Libertas Article wiew* 2009; 6:213- 411.
 58. Fuchs, E., Czeh, B., Kole, MHP., Michaelis, T., Lucassen, PL. "Alterations of Neuroplasticity in Depression: The Hippocampus and Beyond", *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:481 – 90.
 59. Lamprcht, A., Ledoux, J. "Structural Plasticity and Memory" *Nat Neurosci* 2004; 5:45-54.
 60. Gürpınar, D., Erol, A., Mete, L. "Depresyon ve Nöroplastisite", *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007; 17:100 – 10

61. 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.
62. Duman, RS. Monteggia, LM. 'A Neurotropic Model For Stres-Related Mood Disorders'', *Biol Psychiatry* 2006; 59:1116-27.
63. Duman, RS. Neurochemical Theories of Depression: Preclinical studies. In *Neurobiology of Mental Illnes Third Edition*. Charney DS, Nestler EJ (eds) Oxford University pres New York, 2009; 413-34.
64. Cotter, D., Landau, S., Beasley, C., Stevenson, R., Chana, G., MacMillan, L., & Everall, I. The density and spatial distribution of GABAergic neurons, labelled using calcium binding proteins, in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2002; 51(5):377–86.
65. Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21:171–76.
66. Heizmann CW, Fritz G, Schafer B. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Frontiers in Bioscience*. 2002; 7:1356-68
67. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech*. 2003; 60:540-51
68. Shaaban AM, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85:287-98.
69. 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):7611-15.
70. Sheng JG, Mrazek RE, Griffin WS. S100 beta protein expression in Alzheimer disease: potential role in the pathogenesis of neuritic plaques. *J Neurosci Res*, 1994; 39(4):398-404.
71. Kleindienst A and Bullock MR. A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S100B in acute brain injury. *J Neurotrauma*, 2006; 23(8):1185-200.
72. Delgado, P., et al., Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2006; 37(11):2837-39.
73. Dietrich, M.O., et al., Increase in serum S100B protein level after a swimming race. *Can J Appl Physiol*, 2003; 28(5):710-16.
74. Scaccianoce, S., et al., Relationship between stress and circulating levels of S100B protein. *Brain Res*, 2004; 1004(1-2):208-11.
75. Margis, R., et al., Changes in S100B cerebrospinal fluid levels of rats subjected to predator stress. *Brain Res*, 2004; 1028(2):213-18.
76. Netto, C.B., et al., Serum S100B protein is increased in fasting rats. *Arch Med Res*, 2006; 37(5):683-86.
77. Routsis, C., et al., Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock*, 2006; 26(1):20-4.
78. Piazza, O., et al., S100B is a sensitive but not specific prognostic index in comatose patients after cardiac arrest. *Minerva Chir*, 2005; 60(6):477-80.
79. Savola, O., et al., Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J Trauma*, 2004; 56(6):1229-34.

80. Uden, J., et al., Raised serum S100B levels after acute bone fractures without cerebral injury. *J Trauma*, 2005; 58(1):59-61.
81. Andrezza AC, Cassini C, Rosa AR, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res*, 2007; 41(6):523-29.
82. Rothermundt M, Ohrmann P, Abel S, Siegmund A, Pedersen A, Ponath G, 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; 31(2):361-64.
83. Reiter RJ, Tan DX, Poeggeler B. Melatonin as a free radical scavenger: implications for aging and age-related diseases. *Ann NY Acad Sci* 1994; 719.
84. Moore BW, McGregor D. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. *J Biol Chem* 1965; 240:1647-53.
85. Kruijck JR, Leffers P, Menheere PPCA, Meerhoff S, Twijnstra A. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients - A comparison with healthy controls. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2001; 103: 175-79.
86. Garcia-Alix A, Cabanas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics* 1994; 93: 234-240.
87. DeGiorgio CM, Correale JD, Gott PS, Ginsburg DL, Bracht KA, Smith T, et al. Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology* 1995; 45: 1134-37
88. Janice AR., Gaelwyn BDJ, Norman AL, et al.; Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J. Neurol*

- Neurosurg Psychiatry. 1983,46:1031-36.
89. Steiner J, Bogerts B, Schroeter ML, Bernstein HG,. S100B protein in neurodegenerative disorders. Clin Chem Lab Med. 2011; 49(3):409-24
 90. Chong ZZ, Changyakelet B, Xu H, Dull RO, Schwartz DE. Identifying S100B as a Biomarker and a Therapeutic Target For Brain Injury and Multiple Diseases. Curr Med Chem. 2016; 23(15):1571-96.
 91. Gattaz WF, Lara DR, Elkis H, Portela LV, Gonçalves CA, Tort AB, Henna J, Souza DO. Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence. Schizophr Res. 2000; 43(2-3):91-5.
 92. Zhang XY, Xiu MH, Song C, Chen DC, Wu GY, Haile CN, Kosten TA, Kosten TR. Increased serum S100B in never-medicated and medicated schizophrenic patients. J Psychiatry Res. 2010; 44(16):1236-40.
 93. Yelmo-Cruz S, Morera-Fumero AI, Abreu-Gonzalez P. S100B and schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2013; 67(2):67-75.
 94. Aleksovska K, Leoncini E, Bonassi S, Caserio A, Boccia S, Frustaci A. Systematic review and meta-analysis of circulating S100B blood levels in schizophrenia. Plos One 2014; 9(9):106342
 95. Schümborg K, Polyakova M, Steiner J, Schroeter ML Serum S100B Is Related to Illness Duration and Clinical Symptoms in Schizophrenia-A Meta-Regression Analysis. Front Cell Neurosci. 2016; 25;10:46
 96. Steiner J, Schroeter ML, Schiltz K, Bernstein HG, Müller UJ, Richter- Landsberg C, Müller WE, Walter M, Gos T, Bogerts B, Keilhoff G. Haloperidol and clozapine decrease S100B release from glial cells. Neuroscience. 2010; 167(4):1025-31.

97. Deng H, Kahlon RS, Mohite S, Amin PA, Zunta Soares G, Colpo GD, Stertz L, Fries GR, Wall Bass C, Soares JC, Okusaga OO. Elevated Plasma S100B, Psychotic Symptoms, and Cognition in Schizophrenia. *Psychiatr Q* 2017; 24
98. Hendouei N, Hosseini SH, Panahi A, Khazaepipour Z, Barari F, Sahebnaqash A, Ala S. Negative Correlation between Serum S100B and Leptin Levels in Schizophrenic Patients During Treatment with Clozapine and Risperidone: Preliminary Evidence. *Iran J Pharm Res*, 2016; 15(1):323-30.
99. Machado-Vieira R, Lara DR, Portela LV, Gonçalves CA, Soares JC, Kapczinski F, Souza DO. Elevated serum S100B protein in drug-free bipolar patients during first manic episode: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2002; 12(3):269-72
100. Machado-Vieira R, Schmidt AP, Avila TT, Kapczinski F, Soares JC, Souza DO, Portela LV. Increased cerebrospinal fluid levels of S100B protein in rat model of mania induced by ouabain. *Life Sci*, 2004; 76:805-11
101. da Rosa MI, Simon C, Grande AJ, Barichello T, Oses JP, Quevedo J. Serum S100B in manic bipolar disorder patients: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016; 206:210-15.
102. Tsai MC, Huang TL. Decreased S100B serum levels after treatment in bipolar patients in a manic phase. *Compr. Psychiatry* 2017; 74:27-34.
103. Burbaeva GS, Zaiko SD, Concentration of neuron- and non-neuron-specific enolase isoenzymes in different structures of the brains of mentally healthy subjects and schizophrenic patients *Psychiatry Res*. 1987; 87(1):104-9.
104. Egan MF, el-Mallakh RS, Suddath RL, Lohr JB, Bracha HS, Wyatt RJ. Cerebrospinal fluid and serum levels of neuron-specific enolase in patients with schizophrenia. *J Huazhong Univ. Sci. Technology Med. Sci.* 1992; 43(2):187-

105. Li S, Wu H, Guo H, Zhao Z. Neuron-specific Enolase and myelin basic protein in cerebrospinal fluid of patients with first episode schizophrenia. 2006; 26(2):228-30
106. Palmio J, Huuhka M, Laine S, Huhtala H, Peltola J, Leinonen E, Suhonen J, Keranen T, Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein. *Psychiatry Res.* 2010; 177(1-2):97-100.
107. Agelik MW, Andrich J, Postert T, Würzinger u, Zeit T, Klotz P, Przuntek H. Relation between electroconvulsive therapy, cognitive side effects, neuron specific enolase, and protein S-100. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(3):394-96.
108. Berrouschot J, Rolle K, Kühn HJ, Schneider D. Serum neuron-specific enolase levels do not increase after electroconvulsive therapy. *J Neurol Sci.* 1997; 150(2):173-76.
109. Kranaster L, 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* 2014; 121(11):1411-15
110. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasin IE. Neuron-specific enolase is unaltered whereas S100B is elevated in serum of patients with schizophrenia-original research and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2009;167:66-72
111. Steiner J, Biela 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; 77(11):1284-87

112. Wiener C, Molina MN, Pasos M, Moreira FP, Bittencourt G, de Mattos Souza LD, Silva RA, Jansen K, Oses JP.. Neuron-specific enolase levels in drug-naïve young adults with major depressive disorder. *Neurosci Lett.* 2016; 620:93-6
113. Akhisaroglu M, Manev R, Akhisaroglu E, Uz T, Manev H. Both aging and chronic fluoxetine increase S100B content in the mouse hippocampus. *Neuroreport.* 2003; 14:1471–73.
114. Manev H, Uz T, Manev R. Glia as a putative target for antidepressant treatments. *J Affect Disord.* 2003; 75:59–64.
115. Manev H, Manev R. Olanzapine and S100 proteins. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31:2567.
116. Rong H, 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; 11:5310–22.
117. Whitaker-Azmitia PM, Murphy R, Azmitia EC. Stimulation of astroglial 5-HT1A receptors releases the sero-tonergic growth factor. protein S-100 and alters astroglial morphology. *Brain Res.* 1990; 528:155–58.
118. Whitaker-Azmitia PM, Clarke C, Azmitia EC. Localization of 5-HT1A receptors to astroglial cells in adult rats: Implications for neuronal-glia interactions and psychoactive drug mechanisms of action. *Synapse.* 1993; 14:201–15.
119. Luo KR, Hong CJ, Liou YJ, Hou SJ, Huang YH, Tsai SJ. Differential regulation of neurotrophin S100B and BDNF in two rat models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010; 34:1433–39.
120. Dogan H., Unaldı M. Demirci S., Evaluation of postmortem cerebrospinal fluid S100B protein and serotonin levels: comparison of suicidal versus nonsuicidal deaths in Konya, Turkey. *Forensic Sci.* 2016; 61(5):1285-91

121. Schroeter ML, Abdul- Khaliq H, Diefenbacher A, Blasig IE. 100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressive treatment. *Neuroreport* 2002; 13(13):1675-78
122. Hetzel G, Moeller O, Evers S, Erfurth A, Ponath G, Arolt V, Rothermundt M. The astroglial protein S100B and visually evoked event-related potentials before and after antidepressant treatment. 2005; 178:161-66
123. Ki JK, Kim SG, Kim HJ, Song YR. Serum S100B protein is associated with depressive symptoms in patients with end-stage renal disease. *Clin. Biochem.* 2012; 45:1573-77
124. Cicek IE, Cicek E, Kayhan F, Uguz F, Erayman I, Kurban S, Yerlikaya FH, Kaya N. 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; 76(3):227-32
125. Gulen B, Serinken M, Eken C, Karcioğlu Ö, Küçükdağlı OT, Kılıç E, Akpınar G, Nogay S, Kuh M. Serum S100B as a surrogate biomarker in the diagnoses of burnout and depression in emergency medicine residents. *Acad Emerg Med* 2016; 23(7):786-89
126. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord.* 2001; 66:89–93.
127. 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; 5:193-98
128. Arolt V, Peters M, Erfurth A, Wiesmann M, Missler U, Rudolf S, Kirchner H, Rothermundt M S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *European neuropsychopharmacology.* 2003; 13:235-39

129. Ambree O, Bergink V, Grosse L, Alferink J, Drexhage HA, Rothermundt M, Arolt V, Birkenhager TK. S100B Serum Levels Predict Treatment Response in Patients with Melancholic Depression. *Int Neuropsychopharmacol* 2016; 19(3):1-9
130. Wiener CD, Jansen K, Ghisleni G, Kaster MP, Souza LD, Lara DR, Portela LV, da Silva RA, Oses JP. Reduced serum levels of neuron specific enolase (NSE) in drug-naïve subjects with major depression and bipolar disorder. *Neurochem Res.* 2013, 38:1394-98
131. Polyakova M, Sander C, Arelin K, Lampe L, Luck T, Lupp M, Kratzsch J, Hoffman KT, Riedel-Heller S, Villringer A, Schoenknecht P, Schroeter ML. First evidence for glial pathology in late life minor depression: S100B is increased in males with minor depression. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9:9:406
132. Schmidt FM, 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; 16:106-13
133. Çorapçıoğlu, A., Aydemir, Ö., & Yıldız, M. Eksen 1 bozuklukları (SCID-1) için yapılandırılmış klinik görüşme, Klinik versiyon. 1999
134. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 1960; 23:56-62.
135. 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):251-59.
136. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *The British journal of medical psychology.* 1959; 32(1):50-5.

137. 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.
138. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Bio. Psychiatry* 48:766-77
139. Nygaard O., Langbakk B., Rommer B., Age and sex related changes of S100 protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder, *Clin.Chem.* 43:541-43
140. Steiner J, Schiltz K, Walter M, Wunderlich MT, Keilhoff G, Brisch R, Bielau H, Bernstein HG, Bogerts B, Schroeter ML, Westphal S. S100B serum levels are closely correlated with body mass index: an important caveat in neuropsychiatric research. *Psychoneuroendocrinology* 35:321-24
141. Mazzini GS, Schaf DV, Vinade ER, Horowitz E, Bruch RS, Brunm LM, Gonçalves CA, Bacal F, Souza DO, Portela LV, Bordignon S. Increased S100B levels in dilated cardiomyopathy patients. *J Card Fail* 13:850-54
142. Sheline YI, 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 2000; 48:791-800
143. Sala M, Pelez J, Soloff P, di Nemi SU, Caverzasi E, Soares JC, Brambilla P. Stress and hippocampal abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:393-405
144. Yuan P, Zhou R, Wang Y, Li X, Li J, Chen G, Guitart X, Manji HK. Altered levels of extracellular signal-regulated kinase signaling proteins in postmortem frontal cortex of individuals with mood disorders and schizophrenia. *J Affect Disord* 2010; 124:164-169

7.EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı



İZMİR KATİP 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	-

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	etik@izmir.ac.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADU/SOYADI	Doç. Dr. Aybula SARIÇİÇEK AYDOĞAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADU/SOYADI	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADU/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Doç. Dr. Aybula 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"/>	COK 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:

**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU**

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

DEĞERLEN DİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	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"/>
DEĞERLENDİRİL EN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA HİTÇESİ	<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 gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöneticileri 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, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN 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. Nilal 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	İKÇÜTUAH	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/ Romatoloji	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. Abdi SAĞCAN	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 TÖRE	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 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	-

Yrd. Doç. Dr. Ütku 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: Katılımcı Veri 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 kullanımını 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:

HAM-A ölçeği skoru:

1. Değerlendirme:

Çalışmaya katılım için gönüllü onam alındı mı? evet hayır

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

SCID uygulandı mı? evet hayır

İletişim Bilgileri:

Adres:

Telefon1:

Telefon2:

Ek-3: Sosyodemografik Veri Formu

MAJOR DEPRESYONDA GLİAL PATOGENEZİN YAPISAL VE BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ

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-4: Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)

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 anlatılıyor.
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 üzdüğünü 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 varsanılar 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 gecedeki en az birinde uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.
2- Son üç gecedeki üçünde de uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

5. GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0- Yok.
1- Son üç gecedeki 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- Yataktan 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. Karında 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 tükenmiştir 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 yapılır).

- 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 personelinin yapılması)
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-5:Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A)

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 bekleyiş, 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: İlgı yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar.	0	1	2	3	4
7. BEDENSEL: (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, 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. KARDİYOVASKÜLER 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 SİRASINDAKİ 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, egzoftalmus.	0	1	2	3	4

TOPLAM:

PSİŞİK:

(1,2,3,5,6)

SOMATİK

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

Değerlendiren Dr:

Ek-6: Bilgilendirilmiş 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 göstergelyi 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 SAKINCA OLDUĞU BİLİNER 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.

DIĞER 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 kaldığınızda aşağıdaki doktor ile irtibat kurabilirsiniz.

Doç .Dr. .Aybala Sarıççek Aydoğan

1.Telefon:.. 0232 244 44 44 – 1484

As.Dr.Melike Ece Esen

1.Telefon: 0232244 44 44- 2620

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 ulaşlamayacaktır.

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		

