

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA YENİ  
BİR OKSİDATİF BELİRTEÇ OLAN TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Özlem (ÖRER) BEĞİNOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU**

**ŞANLIURFA**

**2017**

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA YENİ  
BİR OKSİDATİF BELİRTEÇ OLAN TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Özlem (ÖRER) BEĞİNOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU**

**ŞANLIURFA**

**2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve klinik tecrübelerinden faydalandığım, tez çalıőmam sırasında desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danıőmanım Saygıdeğer Yrd. Doç. Dr. Mehmet Asoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince yetiőmemde katkısı ve emeği olan hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Mahmut KATI'ya,

İstatistiksel değerlendirme sırasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK'e,

Çalışmanın biyokimyasal analiz kısmındaki katkı ve emeklerinden dolayı Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'na,

Birlikte alıőtıđım asistan arkadaşlarıma, kliniğimdeki hemőire ve personel arkadaşlarıma,

Beni yetiőtirmek için gereken her türlü fedakârlığı gösteren, ideallerime ulaőmamdaki en büyük destekçilerim canım annem, babam ve ağabeylerime, bu süreçte beni hiç yalnız bırakmayıp her daim yanımda olan eőim Uzm. Dr. Muhittin BEĞİNOĞLU'na ve varlıklarıyla yaőamımıza anlam katan kızım Defne ve oğlum Kerem'e,

Sonsuz saygı, sevgi ve teőekkürlerimi sunarım.

**Dr. Özlem (ÖRER) BEĞİNOĞLU**

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. MDB Önemi	4
2.2. Depresyon'un Tanımı	4
2.3. Major Depresif Bozukluğun DSM-V Tanı Kriterleri	5
2.4. Major Depresif Bozukluğun Tipleri	7
2.5. Depresyonun Tarihçesi	7
2.6. Depresyonun Epidemiyolojisi	8
2.7. Depresyonun Etiyolojisi	9
2.7.1 Genetik Etkenler	9
2.7.2. Psikososyal Etkenler	11
2.7.3. Biyolojik Etkenler	13
2.8. Depresyonda Ek Tanı	16
2.9. Psikiyatride Biyolojik Belirteçler	17
2.9.1. Biyolojik Belirteç Nedir?	17
2.9.2. Psikiyatride Biyolojik Belirteç Çalışmaları	17
2.9.3. MDB' de Biyolojik Belirteçler	18
2.10. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistemler	18
2.10.1. Serbest Oksijen Radikalleri	19
2.10.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri	23
2.10.2.1. Membranların Lipid Peroksidasyonu	24
2.10.2.2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu	25
2.10.2.3. Karbonhidratlara Etkileri	25
2.10.2.4. Oksidatif Stres ve DNA Lezyonları	25

2.10.3. Serbest Oksijen Radikallerine Karsı Savunma Mekanizmaları	27
2.10.3.1. Antioksidan Sistemler	27
2.10.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar	28
2.10.3.1.2. Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri	31
2.10.4. Tiyol İçeren Antioksidan Etkili Bazı Bileşikler	32
2.10.4.1. Tiyol İçerikli Maddelerin Tanımı	32
2.10.4.2 Tiyol İçerikli Maddeler ve Etki Mekanizmaları	33
2.11. Depresyon ve Oksidatif Stres	37
3. GEREÇ VEYÖNTEM	41
3.1. Araştırmanın Yürütölmesi	41
3.2. Araştırmaya Dalil Edilme Ölçütleri	41
3.3. Araştırmaya Dahil Edilmeme (Hariç Bırakılma) Ölçütleri	41
3.4. Veri Toplama Araçları	42
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu	42
3.4.2. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	42
3.4.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGIÖ)	42
3.5. Yöntem	43
3.6. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	50
5.1. Çalışmadaki Kısıtlılıklar	54
6. SONUÇ	56
KAYNAKLAR	57
7. EKLER	71

<b>Tablo-1:</b> Depresyon grubunun sosyodemografik verileri	44
<b>Tablo-2:</b> Depresyon ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş ve VKİ yönünden Karşılaştırılması	45
<b>Tablo-3:</b> Hastaların klinik özellikleri yönünden incelenmesi	46
<b>Tablo-4:</b> Depresyon ve kontrol grubunun tiyol/disülfid dengesi yönünden Karşılaştırılması	47
<b>Tablo-5:</b> Depresyon şiddeti ile tiyol/disülfid dengesinin korelasyon açısından İncelenmesi	48
<b>Tablo-6:</b> Hastalık süresi ile tiyol/disülfid dengesinin korelasyon açısından incelenmesi	49

<b>Şekil-1:</b> Moleküler oksijenden reaktif ara ürünlerin oluşumu	20
<b>Şekil-2:</b> NOS aracılı NO oluşumu	23
<b>Şekil-3:</b> İndirgenmiş ve yükseltgenmiş glutatyon	34
<b>Şekil-4:</b> Glutatyonun oksidoredüksiyon döngüsü	35



## KISALTMALAR

<b>ADA</b>	: Adenozin Deaminaz
<b>AEA</b>	: Antioksidan enzim aktivitesi
<b>AMP</b>	: Adenozin monofosfat
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>BDNF</b>	: Brain Derivated Neurotrophic Factor
<b>BDÖ</b>	: Beck Depresyon Ölçeği
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>DSM</b>	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>DST</b>	: Deksametazon süpresyon testi
<b>EKT</b>	: Elektrokonvulsif tedavi
<b>GPx</b>	: Glutatyon peroksidaz
<b>GSH</b>	: Glutatyon
<b>GST</b>	: Glutatyon transferaz
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>HOCl</b>	: Hipoklorid
<b>HPA</b>	: Hipotalamik Pitüiter Adrenal
<b>HPT</b>	: Hipotalamik Pitüiter Tiroid
<b>KGIÖ</b>	: Klinik Global İzlenim Ölçeği
<b>LA</b>	: Lipoikasit
<b>LP</b>	: Lipid peroksidasyon
<b>MDA</b>	: Malonildialdehit
<b>MDB</b>	: Major Depresif Bozukluk
<b>MPG</b>	: Merkaptopropinilglisin
<b>NAC</b>	: N-Asetil Sistein
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süperoksit
<b>OH<sup>-</sup></b>	: Hidroksil radikali
<b>ROO</b>	: Peroksil radikali
<b>ROT</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>SH</b>	: Tiyol
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismuta



<b>SS</b>	: Disülfid
<b>TAK</b>	: Toplam antioksidan kapasite
<b>TOD</b>	: Toplam oksidan durumun
<b>ToSH</b>	: Total tiyol
<b>VKI</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>XO</b>	: Ksantin Oksidaz



## ÖZET

### Major Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda Yeni Bir Oksidatif Belirteç Olan Dinamik Thiol Disülfid Dengesi

Dr. Özlem (ÖRER) BEĞİNOĞLU

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Giriş ve Amaç:** MDB en yaygın ruh sağlığı sorunu olmasına ve hayat boyu prevalansı %16 olmasına rağmen depresif bozukluklar halen hekimlerin zorlandığı bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Tanı güçlüklerinin nedenleri arasında diğer birçok psikiyatrik rahatsızlıkta olduğu gibi depresyonda da özgün laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerinin olmaması sayılabilir. Biz bu çalışmamızda oksidatif stresin rol oynadığı bilinen depresyon hastalarında daha önce çalışılmayan bir molekül olan tiyol/disülfid parametrelerini incelemeyi ve klinik pratikte ölçülmesi mümkün olan bu moleküllerin ayırıcı bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğine 15.06.2016-15.12.2016 tarihleri arasında başvuran DSM-V ölçütlerine göre Major Depresyon tanısı almış olup atak döneminde olan 45 hasta, aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Sosyodemografik Veri Formu, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ) uygulandı. Hasta ve gönüllülerden toplanan kan örneklerinde tiyol/disülfid dengesi Erel & Neselioglu tarafından yeni geliştirilen otomatik ölçüm yöntemiyle çalışıldı

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı fark yoktu. Depresyon ve kontrol grupları arasında native tiyol, total tiyol, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol /total tiyol düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmaktadır. Depresyon ve kontrol gruplarında ölçülen disülfid düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların depresyon şiddetiyle (Beck depresyon ölçeği ile değerlendirilen) total tiyol, native tiyol, disülfid, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol /total tiyol düzeyleri arasında anlamlı ilişki

saptanmamıştır. Hastaların semptomlarının süresi ile total tiyol, native tiyol, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol /total tiyol arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Hastaların semptomlarının süresi ile disülfid arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

**Sonuç:** Bu alanda yapılan ilk araştırma olan çalışmamızda depresyonda tiyol/disülfid dengesinin bozulduğunu saptadık. Bu konuda yapılacak daha geniş çalışmaların da ışığında tiyol/disülfid dengesi parametrelerinin depresyonda tanı koydurabilecek biyolojik belirteç olmaya aday olabilecekleri söylenebilir.

**Anahtar kelimeler:** major depresif bozukluk, oksidatif stres, tiyol, disülfid, antioksidan



## ABSTRACT

### Thiol / Disulfide Balance with a New Oxidative Marker in Patients with Major Depressive Disorder

Ozlem (ORER) BEGİNOĞLU, MD

Specialty Thesis, Department of Mental Health and Diseases

**Aim:** Although MDD is the most common mental health problem and its lifetime prevalence is 16%, depressive disorders constitute a disease group which is still challenged by physicians. Among the causes of diagnosis difficulties are many other psychiatric disturbances as well as lack of original laboratory tests and imaging methods in depression. In this study, we aimed to investigate thiol / disulfide parameters, a previously untreated molecule in depressive patients with known oxidative stress, and to investigate whether these molecules, which could be possible to measured in clinical practice, could be used as a differential marker.

**Material and Method:** Forty-five patients with major depression diagnosed according to DSM-V criteria applied between the date 15th June 2016 – 15th December 2016 to the psychiatry outpatient clinic of Harran University Medical Education and Research Hospital were included in the study after their informed consent was obtained. Sociodemographic Data Form, Beck Depression Scale (BDI) and Clinical Global Impression Scale (CGI) were administered. In the blood samples collected from patients and volunteers, the thiol / disulfide balance was studied by Erel & Neselioglu which was a newly developed automated measurement method.

**Findings:** There was no significant difference between the groups in terms of age, gender and BMI. There is a significant difference between depression and control groups in terms of native thiol, total thiol, disulfide / native thiol, disulfide / total thiol, native thiol / total thiol. There was no significant difference between groups in terms of disulfide levels measured in depression and control groups. There was no significant relationship between total thiol, native thiol, disulfide, disulfide / native thiol, disulfide / total thiol, native thiol / total thiol levels of patients with depression severity (utilised by Beck depression scale). There was no correlation between the

duration of the symptoms of the patients and total thiol, native thiol, disulfide / native thiol, disulfide / total thiol, native thiol / total thiol. There was a negative correlation between the duration of the symptoms of the patients and disulfide.

**Conclusion:** In our study, which was the first study in this field, we found that the thiol / disulfide balance in the depression was impaired. It can also be told that the broader studies to be done in this regard may be candidates for biologic markers that can diagnose depression in the light of thiol / disulfide balance parameters.

**Key words:** Major depressive disorder, dynamic thiol / disulfide balance, oxidative stress.



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Major Depresif Bozukluk (MDB) ve depresif spektrum bozuklukları psikiyatrik pratikte çalışan bütün klinisyenlerin en yoğun uğraşı alanlarından birisidir (1). MDB en yaygın ruh sağlığı sorunudur ve hayat boyu prevalansı %16,2'dir, depresif spektrum içindeki bozukluklar da dikkate alınırsa bu rakam daha da yüksek seviyelere ulaşır (2). Her yaşta görülebilen ancak orta yaşlarda ve özellikle de 25-44 yaşları arasında daha sık izlenen bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık rastlanır (3). Yaşam boyu gelişme olasılığı kadınlarda %10-25, erkeklerde %5-12 arasında değişmektedir (3, 4). Kişinin biyolojik ailesinde depresyon geçirmiş diğer kişilerin bulunması, hastalık riskini 1,5-3 kat arttırmaktadır (3, 4).

Depresif bozukluklar, yüksek yaygınlık oranları göstermesi yanında tanı güçlükleri içermesi ve intihar davranışı sıklığının artması, yarattığı yeti yitimi ve ekonomik sonuçlar nedeniyle önemi giderek artmaktadır (5, 6). 2020 yılında, depresyonun dünyayı en çok etkileyecek hastalıklar arasında ikinci sırada yer alacağı öngörülmektedir (7).

MDB tamamlanmış özkıyımlar için en önemli risk faktörüdür (8, 9). Tamamlanmış özkıyımların %90-95'inde bir psikiyatrik bozukluk olduğu bildirilmektedir. Bu bozukluklar içinde MDB birinci sırada gelmekte ve depresyonun başlangıç ve iyileşme dönemlerinde bu risk artmaktadır (10).

Serbest radikaller, reaktif oksijen türleri veya oksijen metabolitleri olarak da adlandırılabilen bir kısım maddelerin ortaya çıkması ile hücre ölümü, doku hasarı ve nekroz sonucunda, organ veya sistemlerde işlev yetersizliği meydana gelmektedir (11). Vücutta, serbest radikal hasarına karşı çeşitli aşamalarda koruyucu olarak görev yapan antioksidan sistemler mevcut olup, bozulan vücut dengesinden ve serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stresten olumsuz yönde etkilenmektedirler(12).Serbest radikallerin hasar verici etkisini önlemeye çalışan antioksidanlar, özellikle de tiyol grupları, bu etkilemeler sırasında plazma ve doku düzeylerini koruyamamaktadır (12).

Tiyoller reaktif oksijen ürünlerinin neden olduğu doku ve hücre hasarlarına karşı koruma sağlamak için serbest radikallerle reaksiyona girebilen ve sülfidril (-SH) grubu içeren organik

bileşiklerdir. Plazmada serbest ya da okside formda bulunurlar (13).

Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmı temel olarak albumin ve diğer proteinlerden oluşurken, küçük bir kısmı da sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve  $\gamma$ -glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır (14).

Proteinlerin tiyol grupları, düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları, sistein rezidüleri ve diğer tiyol grupları, ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenabilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülür (15).

Dinamik tiyol/disülfid denge durumu; antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir(16,17). Anormal tiyol/ disülfid denge düzeyleri; diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson Hastalığı, Alzheimer Hastalığı, Multiple sklerozis ve karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde yer almaktadır (18-26).

Antik dönemlerden bu yana dikkat çekmesine, uğraşmaya değer bir alan oluşturmasına ve en azından 1950'lerden beri ilaç tedavisi yönünden büyük adımlar atılmasına, uzun süredir bu alanda etkili psikoterapi yöntemleri geliştirmesine rağmen depresif bozukluklar halen hekimlerin zorlandığı bir hastalık grubunu oluşturmaktadır (27). Tanı güçlüklerinin nedenleri arasında diğer birçok psikiyatrik rahatsızlıkta olduğu gibi depresyonda da özgün laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerinin olmaması sayılabilir (4). Bu nedenle depresyon patofizyolojisini anlamak için yeni etyolojik modeller geliştirilmeye başlanmıştır (28). Geçmişte, MDB' de biyolojik belirteç tespit edilmesine dönük çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar arasında uyku EEG' si ve deksametazon süpresyon testi gibi biyolojik belirteçler araştırılmıştır(29, 30). Bu testlerle bazı olumlu sonuçlar alınmış olsa da gerek uygulanmalarının zor olması gerekse de maliyetli olmaları bu testlerin rutin klinik pratikte kullanımına engel teşkil etmektedir. Özellikle periferik kandan bakılabilecek depresyon biyomarkırları pratik ve daha düşük maliyetli olabilmesi açısından bu ilginin odağında bulunmaktadır. DSM-5 de depresyon dahil birçok psikiyatrik hastalığın tanısında kolaylık sağlanması bakımından, periferik kandan ölçülebilecek biyomarkırların gerekliliğine vurgu yapmaktadır (31).

Biz de çalışmamızda oksidatif stresin rol oynadığı bilinen depresyon hastalarında daha önce çalışılmayan bir molekül olan tiyol/disülfit parametrelerini incelemeyi ve klinik pratikte ölçülmesi mümkün olan bu moleküllerin ayırıcı bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.





## 2. GENELBİLGİLER

### 2.1. MDB Önemi

MDB toplumda yaklaşık %15 sıklığında görülmektedir(32). Aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü tarafından en fazla yeti yitimine neden olan hastalıklar arasında sayılmaktadır (33). Bu kadar sık görülmesine rağmen hastaların çoğu yeterli dozda ve sürede tedavilere rağmen tam remisyona ulaşmamaktadır (34). Yine kayda değer bir hasta popülasyonunda tedaviye direnç gelişmekte bu da yeti yitiminin artmasına neden olmaktadır (35). Direnç gelişmesindeki önemli nedenlerden birisi MDB' nin yeterince tanınmaması ve buna bağlı olarak tedavi edilememesidir (36).

### 2.2. Depresyon'un Tanımı

Depresyon sözcüğü çökme, kendini kederli hissetme işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Kelimenin kökeni olan “depress” sözcüğü ise, Latince “depressus” tan gelmektedir (37).

Duygulanım (affekt) kişinin uyarılara, olaylara, anılara, düşüncelere duygusal tepkiyle katılabilme yetisidir. Neşe, öfke, üzüntü, nefret, kin gibi duygusal içeriğin dışavurumudur. Duygudurum (mood) ise kişinin içsel, duygusal durumudur. Bireyin bir süre neşeli, üzüntülü, sıkıntılı, taşkın ya da çökkün bir duygulanım içinde bulunmasıdır. Kişinin belli bir süre göreceli olarak değişmez biçimde bulunduğu duygulanım durumuna duygudurum denir (38).

Depresyon, olağan etkinliklerden ve daha önce kişiye zevk veren durumlardan eskisi gibi zevk alamama ve bunlara karşı ilginin kaybolmasıyla kendini gösteren, çökkünlük, karamsarlık, keder ve elem duygularıyla seyreden depresif duygudurumu ile kendini gösterir. Bu gibi duygular, insanlarda olumsuz yaşam olaylarına karşı yaygın olarak verilen bir tepki olarak gözlenebilirse de, tepki olarak ortaya çıkan her benzer duygudurumunu, depresyon hastalığı olarak kabul etmemek gerekir. Gerçek bir depresyonda bu gibi duygular hem süregelen, hem de kişinin günlük yaşamını bozacak düzeyde yoğun olarak izlenir. Zihinsel ve fiziksel alanda enerji azlığı ile kendini gösteren psikomotor yavaşlama ve düşünce içeriği kısıtlılığı ile belirgin bilişsel yavaşlama görülür (39).

Depresyon, oluşma nedenleri, gidişi ve tedavisi açısından oldukça karmaşık bir ruhsal bozukluktur. Depresyon emosyonel alanda; disfori, anhedoni, iritabilite, üzüntü, anksiyete, kognitif alanda; değersizlik, çaresizlik, benlik saygısında azalma, karamsarlık, umutsuzluk, kendini küçük görme, suçluluk duyguları, konuşma ve düşüncede retardasyon, varsanılar, sanrılar, obsesif düşünceler, hipokondriak uğraşlar, ölüm ve intihar düşünceleri, bellek, dikkat ve konsantrasyon bozuklukları, vejetatif alanda; enerji azlığı, yorgunluk, bitkinlik, güçsüzlük, iştah değişiklikleri, kilo kaybı (nadiren kilo alımı), uyku bozuklukları, ajitasyon, cinsel ilgi ve etkinlikte azalma, kabızlık, somatik yakınmalar, kadınlarda adet dzenlikleri, sosyal alanda; toplumdan uzaklaşma, sosyal-mesleki işlevlere karşı ilgi kaybı, intihar girişimler gibi belirtileri içeren sendromdur (40).

Tanı için depresif duygudurumu ya da ilgi/istek azlığı ve alışagelmif etkinliklerden zevk alamama (anhedoni) belirtilerinden birinin bulunması şarttır. Bunlara ilaveten umutsuzluk, kötümser düşünceler, suçluluk düşünceleri, değersizlik duyguları, kendine güvende azalma, yineleyici ölüm düşünceleri, konsantrasyon güçlüğü, uykusuzluk ya da aşırı uyuma, iştahsızlık ve kilo kaybı ya da aşırı iştah ve kilo alımı belirtilerinden birkaçının varlığı gerekmektedir (41).

Majör depresif bozukluk, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, yeniden gözden geirilmif dördüncü baskıda (DSM-IV-TR) duygu durum bozuklukları başlığı altında bulunurken (5), Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı beşinci baskıda (DSM-V) depresif bozukluklar başlığı altına alınmıştır (42).

### **2.3. Major Depresif Bozukluğun DSM-V Tanı Kriterleri**

DSM-V “Ruhsal bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci baskısından alınmıştır”)

**A-** Aynı iki haftalık bir dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerinden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklikolmuştur; bu belirtilerden en az biri ya(1) kkn duygudurum ya da (2) ilgisiniyitirme ya da zevk almamadır.

**Not:** Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.

**1.** kkn duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu

durumu ya kişinin kendisi bildirir(örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür).

**Not:** Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse hergün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).

3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma(örn. Bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.

**Not:** çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil.)

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

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallık 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 işlevsellikte düşmeye neden olur.

**C.** Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojisiyle 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.

## 2.4. Major Depresif Bozukluğun Tipleri

- 1- Karma Özellik Gösteren
- 2- Melankoli Özellikleri Gösteren
- 3- Değişik tür (atipik) Özellikleri Gösteren
- 4- Psikoz Özellikleri Gösteren
- 5- Mevsimsel Örüntü Gösteren

## 2.5. Depresyonun Tarihçesi

Depresyon ve benzeri ruhsal hastalıkların tanımlanma ve sınıflandırılma çabaları antik çağlara kadar uzanır. Sümer ve Mısır kaynaklarında bu konuda bazı bilgilere rastlanmıştır. İlk kez eski Yunanda Hipokrat, bu sendromun belirtilerini tanımlamış ve etyolojisi ile ilgili bir açıklama getirmiştir. Hipokrat ekolü, vücutta insanın emosyonları ile ilgili dört sıvının olduğunu (kan, sarı safra, kara safra, lenf) ve bunlardan kara safra ve lenf sıvısının mani, melankoli ve paronaya gelişimine neden olduğunu ileri sürmüştür. Hipokrat'ın 'eğer üzüntü uzun sürerse artık melankolidir' sözü, o zamanlarda depresyonun bir rahatsızlık olarak ele alındığına dair iyi bir fikir vermektedir (37, 43).

Helenistik dönemde Hipokrat'ı takip eden diğer hekimler bu humoral yaklaşımı geliştirerek devam ettirmişlerdir. Galen (M.S. 131-201) melankoliyi korku ve depresyon, hayattan memnun olamama, insanlardan nefret olarak tanımlamış, genetik ve çevresel faktörlerin rolü üzerinde de durmuştur (44).

İbni Sina (M.S. 980-1037) ruhu beynin bir işlevi gibi görmüş, burada oluşan bir bozukluğun hastalığı ortaya çıkardığını söylemiştir. Melankolide farklı duygulanım durumlarını tanımlamış ve farklı depresif görünümünün vücut sıvılarının farklı oranlarda karışımından kaynaklandığı düşüncesi ile modern nörotransmitter varsayımlarının öncüsü olduğu söylenebilir (45).

19.yy'da Pinel'den başlayarak depresyon ve mani kavramları bugünküne benzer şekilde formüle edilmiştir. 19.yy'da Delasiave "depresyon" terimini hastalık tanımlamada kullanan ilk

kişilerdendir (46). Kraepelin, bugün depresyon olarak adlandırdığımız durumu manik depresif hastalık ve involusyonel depresyon adı altında ele almış ve dementia prekoks ile ayrımını açık bir biçimde yapmıştır. Kraepelin depresyonun kişide çoğunlukla doğuştan var olan biyolojik bir zeminle ilgili olduğunu savunmuştur. Kraepelin'in nozolojik çalışmaları bu yüzyıl içinde, gerek ruhsal rahatsızlıkların tanımlanması, gerekse psikiyatrik hastalıkların etiyolojik ve kategorik olarak sınıflandırılma çabalarında yol gösterici olmuştur (39). Kraepelin'e göre klinik olarak depresyonun çekirdek patolojisi, duygudurumda çökme ve fiziksel ve zihinsel süreçlerdeki yavaşlamadır. Bu tablo, DSM-IV' teki "majör depresif bozukluk, melankolik özellikli" tanısına karşılık gelmektedir (46).

Yirminci yüzyılın ikinci yarısında özellikle ABD'de ruhsal bozukluklar ve hastalıklar birer tepki (reaction) olarak tanımlanıp sınıflanmıştır. 1952 yılında ilk kez yayınlanan DSM-I Tanı ve İstatistik El Kitabı'nın (Diagnostic and Statistical Manual) ruhsal bozukluk ve hastalıklara yaklaşımı böyle olmuştur. 1968 yılında yayınlanan DSM-II'de Kraepelin'in yaklaşımı etkili olmuştur. Reaksiyon yaklaşımı bırakılmış, bunun yerine araştırmalara dayanan tanı ölçütleri getirilmiştir. 1980 yılında yayınlanan DSM-III ve 1987'de yayınlanan DSM-III R bu yaklaşımı sürdürmüş ve tanı ölçütlerine dayanan sınıflandırmaya ağırlık verilmiştir. Daha sonra da 1994 de DSM-IV Tanı Ölçütleri geliştirilmiştir. 2013'te ortaya çıkan ülkemizde de yaygın biçimde kullanılan "DSM-V Tanı Ölçütleri" ve ayrıca "ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması" "Duygudurum Bozuklukları" başlığı altında farklı depresyon ve mani tiplerine yer vermiş, bunların tanı ölçütlerini sıralamıştır.

## **2.6. Depresyonun Epidemiyolojisi**

Depresyon, dünya nüfusunun yaklaşık %21'ini etkileyen yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. Dünya Sağlık Örgütü, 2020 yılında depresyonun, stres ve kardiyovasküler sistem ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle, ölüme yol açan hastalıkların arasında ikinci sırada olacağını öngörmektedir. Depresyonun pek çok alt tipi olmakla beraber, majör depresif bozukluk en sık tanı konulan tiptir (48). Genel olarak toplumda major depresyon yaygınlığı %3-5 kadardır. Bazı araştırmalarda bu oran %10'a dek çıkmaktadır. Bir yıllık yaygınlığı %2.6-6.2 olarak verilmektedir. Hayat boyu risk, erkekler için %3-12, kadınlar için %10-26'dır. Bu oranlar değişik etnik gruplarda büyük ölçüde farklılık göstermemektedir (49). Avrupa ülkelerinde yaşayan 21425 kişi üzerinde yapılmış ESEMED (The European Study on the Epidemiology of Mental Disorders) adlı araştırmada

yaşam boyu herhangi bir duygudurum bozukluğunun yaygınlığı % 14 bulunmuştur (50).

Türkiye'de depresyonun yaygınlığı ile ilgili önemli veriler sağlayan araştırmalardan biri Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan, 7479 kişiyi kapsayan, Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi'nin kullanıldığı "Türkiye Ruh Sağlığı Profili" araştırmasıdır. Bu çalışmada depresif nöbet yaygınlığı %4.0 olarak bulunmuştur. Yaygınlık oranları kadınlarda %5.4 erkeklerde ise %2.3'tür (51). Türkiye'de kırsal alanda yapılan başka bir çalışmada ise depresyon yaygınlığı %9.2, yaşam boyu yaygınlığı ise %23.6 bulunmuştur (52,53).

Araştırmacılar "toplumsal yaşamdaki teknoloji kaynaklı değişiklikler, ailesel ve sosyal destek sistemleri ve iletişimindeki değişimler, yaşamın ticarileşmesi, insanın değer sisteminde giderek artan yozlaşma veya yabancılaşma günümüzdeki depresyon ve ruhsal bozukluk epidemisini açıklayabilir" demektedir (54). Irk, etnik köken ve depresyon arasındaki ilişkinin karışık olduğu belirtilmektedir. Bu karışıklık ülkelerdeki farklı etnik yapıların ve kültürel dinamiklerle ilişkili görünmektedir. Kentsel ve kırsal alanlarda yaşama ile depresyon yaygınlığı arasındaki ilişkiye yönelik bulgular da karışıklık içermektedir. Buna rağmen yinelenen bulgu depresyon yaygınlığının kentsel alanlarda yüksek olduğu, kırsal alanlara doğru gidildikçe azaldığıdır. Araştırmaların tarihi günümüze doğru yaklaştıkça bu oran daha da yükselmektedir (5).

## **2.7. Depresyonun Etiyolojisi**

Depresyon etiyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun sebepleri depresyonun belirli bir hastalık olmaktan çok bir sendrom olması, farklı alt gruplarının var oluşu ve oluşumunda çoğul etkenlerin rol alması olabilir. Depresyonun oluş sebeplerini 3 ana başlık altında toplamak mümkündür; genetik, psikososyal ve biyolojik etkenler (55).

### **2.7.1 Genetik Etkenler**

Psikiyatrik hastaların etyopatogenezinde genetik geçişin de rol oynaması, bugün tartışılmaz bir konudur. Özellikle monozigot ikizlerde bu psikiyatrik tabloya daha sık rastlanması; aile prevalansının, popülasyon prevalansından daha yüksek değerler göstermesi bu düşüncüyü desteklemektedir.

Evlat edinme, ikiz ve aile çalışmalarından elde edilen sonuçlar duygudurum

bozukluklarının gelişiminde genetik etkenlerin önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur (39). Duygudurum bozukluğu olan bireylerin birinci dereceden akrabalarında hastalanma riski belirgin ölçüde yüksektir. Ancak bu ailesel geçiş depresyonda bipolar bozukluk kadar belirgin değildir (39). İkiz çalışmalarında ise eş hastalanma oranı monozigotlar için dizigotlardan daha yüksek tespit edilmiştir (37).

Çalışmalar, gen-çevre etkileşiminin önemli olduğunu, bazı bireylerin belli çevresel risklere maruz kaldıklarında depresyon geçirme olasılıklarının arttığını tespit etmiş ve bu da genetik yüklülüğe bağlanmıştır (56-58).

Çalışmalar, MDB'de soyaçekimin bipolar hastalıkta olduğu kadar olmasa bile, önemli oranda kalıtıldığını düşündürmektedir. Dikkati çeken önemli bir nokta da, bipolar hastaların akrabalarında en sık görülen hastalığın bipolar bozukluk değil, MDB olmasıdır (59).

Depresyonla ilişkili olduğu düşünülen gen allellerindeki polimorfik varyasyonları değerlendiren çalışmalar yapılmıştır, fakat depresyona neden olan herhangi bir gen dizisi veya gen tanımlanmamıştır (60).

Genetik belirleyiciler olarak; ABO kan grubu, HLA antijeni, Xg (X'e bağlı dominant marker), trombosit MAO aktivitesi, G-G-PDH, membran transport özelliği ve renk körlüğü çalışılmıştır. X'e bağlı otozomal dominant bir geçişin olabileceği öne sürülmekle birlikte, buna uymayan bulgular da elde edilmiştir (61).

Serotonin transporter geni, majör depresif bozuklukta en çok çalışılan gendir (62). Bu genle ilgilenilmesinin nedeni, 2 farklı alleli (uzun/Long ve kısa/Short) için polimorfizminin olmasıdır. Kısa allel, serotonin transporter sentezini yavaşlatır. Bu yavaşlamanın, serotonin nöronlarının, kendilerini stimüle eden uyarana adaptasyonlarını yavaşlattığı düşünülmektedir (63). Serotonin transporter geninde kısa allel varlığının bireyi depresyona yatkınlaştırdığı ile ilgili veriler tutarsız olmakla birlikte, psikososyal etkenler ve çoklu gen etkileşimleri karşılıklı etkileşerek bireyin depresyona yatkınlığını belirliyor olabilir. Serotonin transporter (SLC6A4) 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 (63).

Genel olarak kabul edilen görüş, depresyonda genetik geçişin tam olmayan bir penetrasyonla poligenetik ve heterojen olduğudur (61).

### 2.7.2. Psikososyal Etkenler

Depresyonun özellikle başlangıç dönemlerine travmatik yaşam olaylarının öncülük ettiğine yönelik klinik gözlemler vardır. Gözlemler sonucu ilk dönemde maruz kalınan stresin beyin biyolojisinde uzun süreli değişikliklere yol açtığı düşünülmüştür. Bu uzun süreli değişiklikler çeşitli nörotransmitterlerin işlevlerinde, intranöronal sinyal sistemlerinin işlev ve yapılarında değişiklikler yaratabilmektedir. Bunun sonucunda ise kişi sonraki yaşamında bir stresör olmasa da depresyon için daha yüksek risk taşıyabilmektedir (64).

Stresörle karşılaşan her bireyde depresyon gelişmemesi, yaşam olaylarının yatkınlığı olanlarda tetikleyici bir rol oynaması, duyarlılığın altında genetik etkenlerin bulunduğu işaret etmektedir (65).

11 yaş öncesi ebeveyn kaybı, daha sonra depresyon gelişebileceğinin öngörülmesini sağlayan en önemli yaşam olayıdır (64). Depresyonun başlamasına neden olabilecek en önemli çevresel stres kaynağı ise eş kaybı olarak kabul edilmektedir (64).

#### • Psikanalitik Yaklaşım

**Saldırganlığın İçe Yönelmesi:** Erken dönemde bağımlılık ve sevgi ihtiyacına yeterli karşılık bulunamaması nedeniyle kaybı önlemek için içe alınmış olan nesne'nin (ki bireyin bu objeye sevgisi gerçekte kendi benliğine sevgi anlamına gelir) kaybı ya da kayıp tehdidi sonucu ambivalan olarak bağlanılan sevgi nesnesine öfke duyulur. Nesne, zaten içe alınmış olduğu için, hasta kendi cezalandırıcı dürtülerinin hedefi haline gelir. Depresyonun temelinde yatan sorun, engelleyici bir ana-baba olduğu kabul edilen içe alınmış bu nesneye karşı hissedilen ambivalan duygulardır (66).

**Nesne Kaybı:** Yaşamın erken dönemlerinde sevgi bağlarının kopması sonucunda depresyona yatkınlık geliştiği ve erişkinlikte yaşanan kayıpların çocukluktaki örseleyici kaybı yeniden canlandırarak depresif dönemleri tetiklediği düşünülmüştür. Freud, "Yas ve Melankoli"



başlığı altında bu iki süreci, benzer kayıp yaşantısına farklı tepkilerin geliştirildiği, birbirleriyle ilişkili durumlar olarak tanımlamıştır (67).

**Benlik Saygısının Kaybı:** Fenichel, depresyonlu bireyin erken çocukluk döneminde yaşadığı narsistik örselenmeyi devam ettirdiğini, böylece benlik saygısı ile sevgiyi aynı şeyler olarak değerlendirdiğini ve depresyonun benliği tamir etme çabası olduğunu ileri sürmüştür (59,68).

- **Bilişsel Yaklaşım**

Bilişsel yaklaşıma göre depresyon kişinin yaşadığı herhangi bir yaşam olayının, kendisinde daha önceden mevcut, ancak işlevsel olmayan olumsuz şemaları harekete geçirmesiyle oluşmaktadır. Bilişsel yanlılıklar, kayıp veya engellenmenin abartılmış, kişiselleştirilmiş ve olumsuz bir tarzda yorumlanmasıyla olumsuz yaşam olaylarına karşı duyarlılığı artırır. Beck'in bilişsel modeli, bilişsel değerlendirmenin birçok düzeyi olduğunu ileri sürer. En yüzeyle olan düzey; kendiliğinden ortaya çıkan, kişiye doğru gelen, sorunlu davranış veya rahatsız edici duygularla ilişkili olan otomatik düşüncelerdir (39, 69).

Bilişsel kurama göre kişinin kendisini, çevresini, geleceğini algılamasıyla, kendisini nasıl duyumsadığı ve kendisine nasıl davrandığı arasında bir etkileşim bulunmaktadır. Depresifler, kendilerini, çevre ve geleceklerini tümüyle olumsuz değerlendirirler. Olumsuz kendilik tasarımları vardır. Yaşam onlar için savaşılan bir engeldir. Kendilerini beceriksiz sorunlarını çözümsüz görürler. Sorunlarının gelecekte de süreceğine inanırlar, bunları çözecek yetilerinin olmadığı kanısındadırlar (70).

- **Davranışçı Yaklaşım**

Martin Seligman'a göre depresyon baş edilemeyen geçmiş yaşantılardan öğrenilen bir davranış kalıbıdır. Deneysel olarak köpeklere rastgele hoş gitmeyen elektrik şoku verilmiş, elektrik şokundan kaçmaları engellenmiş ve sonunda köpekler bu uyarandan kaçmak için hiçbir çaba göstermemeye başlamışlardır (öğrenilmiş çaresizlik kavramı). Bu gözlem insanlara da genişletilerek Seligman'ın kuramında depresyonun, bireyin negatif yaşam olaylarından kaynaklanan kayıpları sonucu gerçek ya da hayali anlamda kontrolü yitirmesiyle oluştuğu ileri sürülmüştür (66-68,71).

### 2.7.3. Biyolojik Etkenler

- **Biojenik Aminler:** Depresyonun ortaya çıkışında, merkezi sinir sistemindeki bazı biyojenikaminlerin azalmasının veya inaktivasyonunun etkili olabileceği düşünülmüştür.

Günümüzde depresyonda hipertansiyon, diyabet, kanser gibi pekçok rahatsızlıkta olduğu varsayılan gen ve çevre etkileşimi modeli üzerinde durulmaktadır. Bu modelin üzerinde durduğu üç temel monoamin ise serotonin, noradrenalin ve dopamindir.

**Serotonin:** Depresyon oluşumunda en çok sözü edilen nörotransmitterdir. Serotonerjik nöronlar beyin sapındaki dorsal raphe çekirdeğinden serebral korteks, hipotalamus, talamus, bazal ganglionlar, septum ve hipokampüse uzanmaktadırlar. Serotoninin işlevleri; uykunun, iştahın, belleğin, nöroendokrin işlevlerin, diüurnal ritmin, duygudurumun düzenlenmesi ve impulsivitenin azaltılmasıdır. Depresyonda genel olarak serotonin yapımı ve metabolizmasıyla ilgili olarak ortaya çıkan serotonerjik işlevlerin yetersizliğinden ve özellikle de limbik alanda serotonin azalmasından söz edilmektedir. İlaç kullanmayan depresif hastalarda PET ile yapılan çalışmalarda orta beyin ve amigdala serotonin taşıyıcı bağlanma alanlarında ve orta beyinde presinaptik, mezotemporal kortekste ise postsinaptik serotonin reseptör alt tiplerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (72). Bunun yanında depresif hastaların serebrospinal sıvılarında serotoninin temel metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) düşük seviyelerde olduğu, serotoninin öncülü olan L-triptofanın depresif hastaların plazmasındaki konsantrasyonlarında azalma olduğu ve depresif hastaların merkezi sinir sisteminde artmış MAO-A aktivitesi saptanmıştır (73).

**Noradrenalin:** Beyindeki noradrenerjik nöronların büyük çoğunluğu beyinsapındaki lokus ceruleusta bulunmaktadır. Buradan hipotalamus, bazal ganglionlar, limbik sistem ve serebral kortekse uzanımlar göstermektedirler. Noradrenalin sistemi prefrontal korteks (PFK) işlevlerini düzenler. Noradrenalin sistemi bozukluğu, çalışma belleği, dikkati yöneltme ve sürdürme gibi birçok PFK işlevinin bozulmasına neden olur. Depresyonu olan veya intihar etmiş bireylerde yapılan postmortem çalışmalarda frontal kortekste ve lokus ceruleusta  $\alpha_2$  reseptör yoğunluğu ve affinitesinde artış bulunmuştur (74). Ön kortikal yapılara giden ana noradrenerjik yolak olan medial önbeyin demetinin kronik strese maruziyeti ile iletimi yavaşlamakta bu da depresyondaki anergi, anhedonia ve azalmış libidoyla ilişkilendirilmektedir. Depresif hastaların merkezi sinir sistemi ve

idrarda düşük seviyede noradrenalin metabolitleri ve merkezi sinir sisteminde artan MAO-A aktivitesi tespit edilmiş olup, noradrenalin geri-alım inhibitörleriyle (NARI) ile tedavi edilen remisyonadaki depresif hastalardaki noradrenalin seviyesindeki düşüşün depresif bulgulardaki relapsı presipite ettiği bildirilmiştir (73).

**Dopamin:** Depresyonda dopaminin rolü iyi bilinmemekle birlikte çalışmalardan elde edilen veriler depresyonda dopamin aktivitesinin azaldığını düşündürmektedir. Beyindeki dört ana dopamin yolağı tuberoinfundibular, nigrostriatal, mezolimbik ve mezokortikal yolaklardır. Dopamin ve depresyon hakkında iki yeni kuram depresyonda mezolimbik dopamin yolağının disfonksiyonel olabileceği ve dopamin D1 reseptöründe depresyonda hipoaktif olabileceğidir (75). Mezolimbik yolaktaki hücre gövdeleri ventral tegmentumdan nükleus accumbens, amigdala, hipokampus, talamus vesingulat girusa uzanımlar göstermektedir. Bu yolak öğrenme, emosyonel ifade ve zevk alma kapasitesiyle ilişkilidir. Mezokortikal yolaktaki hücre gövdeleri de ventral tegmentumdan orbitofrontal korteks ve prefrontal kortekse uzanımlar gösterip motivasyon, konsantrasyon, amaca yönelik hareketin başlatılması ve yürütücü işlevlerde rol almaktadır. Bu iki yolaktaki aktivite azalması depresyonla ilişkili bilişsel, motor ve zevk almayla ilgili bazı bozuklukların ortaya çıkmasıyla bağlantılıdır. Depresyonun temel bir belirtisi olan anhedoni dopamin azalmasıyla ilişkilendirilmekte olup, depresif hastaların serebrospinal sıvılarında dopamin metabolitlerinin azaldığını ve beyin görüntüleme çalışmalarında da dopamin iletiminin azaldığını gösteren bulgular elde edilmiştir (73).

- **Diğer Nörokimyasal Faktörler:** Veriler henüz yeterli düzeyde olmamakla birlikte aminoasit nörotransmitterlerin (özellikle gama-aminobütirik asit, glutamat) ve nöroaktif peptidlerin (özellikle vazopressin ve endojen opiatlar) duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir (75). Depresyon tanısı almış hastalarda ayrıca folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin genel popülasyondan düşük olduğu, düşük folik asit düzeyleri ile tedaviye direnç arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (76).

- **Nöroendokrin Sistem**

- **Hipotalamik Pitüiter Adrenal (HPA) Eksen İşlev Bozukluğu:** Depresif hastaların yaklaşık %50'sinin HPA eksen bozukluğu gösterdiği ve kortizol seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. HPA eksen aktivasyonu strese verilen primer fizyolojik cevaplardandır. Hipokampus,

içerdiği yüksek orandaglukokortikoid alıcılarına bağlı olarak strese duyarlı bir alandır. Hipokampus aynı zamanda HPA eksen aktivitesinde düzenleyici bir role de sahiptir. Dolayısıyla, MDB atakları yüksek glukokortikoid seviyelerine ve hipokampusta stresle indüklenen morfolojik hasara yol açmakta; bu da HPA eksen aktivite artışı ve hipokampal atrofi ile sonuçlanabilmektedir. Son zamanlardaki veriler erişkinde hipokampal nörogenezin HPA ekseninden etkilendiğini; hipokampal hacim, morfoloji ve nörogenezde stresle indüklenen azalmaların glukokortikoid bağımlı olduğunu göstermektedir. Tehdit algıları uyum yanıtını düzenleyen hipotalamik-pitüiter-adrenal eksenini (HPA) aktive eder. Merkezi sinir sisteminden hipofizden kortikotropin salınımını içeren ve metabolizma, çoğalma, inflamasyon ve bağışıklığın yanında hipokampal nörogenez ve apoptozisi de düzenleyen glukokortikoidlerin adrenalden salınımı ile sonuçlanan bir kaskad başlar. Bu aktivasyon ayrıca bilişsel süreçleri, ağrı ve uykuyu da düzenler.

Majör depresif bozukluk hastalarında plazma, BOS ve idrar kortizol düzeyleri kontrollere göre yüksektir; deksametazona yanıt olarak görülen normal kortizol ve kortikotropin salgılanmasındaki baskılanmaya direnç gösterirler; depresif hastalarda BOS kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) düzeyi yüksektir ve adrenal bez hipertrofisi ve kortikotropine duyarlılıkta artış görülmektedir (77, 78). Deksametazon süpresyon testi (DST): 1980'lerin başlangıcında çökkünlüklerin tanısı için DST önemli bir test olarak bildirilmiştir. Test yapılırken hastaya akşam saat 23:30'da 1 mg deksametazon verilir. Ertesi gün farklı saatlerde plazma kortizol düzeylerine bakılır. Normallerin %98'inde kortizol düzeyinde bir düşme (baskılama-süpresyon) görülür. Depresif hastaların %50'sinde ise bu baskılama olmamaktadır. Serum kortizol düzeylerinin 4,5-5 mg/dl'den yüksek bulunması baskılanma olmadığını yani anormalliği gösterir. Anormal DST' nin, daha çok terminal insomnia, kilo kaybı ve duygudurumun diüurnal değişimi gibi depresyonun negatif semptomlarıyla birlikte olduğu bildirilmiştir. Şiddetli ve psikotik depresyonlarda, ciddi intihar girişimi olan depresif hastalarda, yatan hastalarda ve ailesinde duygudurum bozukluğu hikayesi olanlarda bu oran %80-90'a yükselir (79).

HPA aktivitesi yüksek olan hastalar, plasebo ve psikoterapiye daha az yanıt verirler. Bu nedenle, hiper-kortizolemisi olan depresif hastaların daha etkin bir farmakoterapi ya da EKT'ye gereksinimleri vardır ve etkin tedavi ile hiper-kortizolemi de düzelir. Etkin tedaviye karşın HPA aktivitesinin uzun süre yüksek kalması, yüksek tekrarlama riski ile ilişkilidir (77). CRH salgınımındaki artışın bunaltı, çevresel koşullara tepki vermeme, sabah kötüleşmesi, uyku düzeninin bozulması, psikomotor devinimlerde değişiklik, iştah azalması, cinsel istekte azalma ve bilişsel bozulmaya yol açması nedeniyle melankolik özellikli çökkünlüklerle bağlantılı olduğunu öne

sürmektedir. CRH ve kortizol salınımındaki azalma ile de atipik depresyon arasında ilişki kurulmaktadır (80). Stres ve özellikle de kronik stresler, serotonin taşıyıcı genin işlevsel genetik varyantı ve stres hormonu kortizol disregülasyonu ile birlikte depresyon oluşumunda rol oynar (81).

- **Hipotalamik Pitüiter Tiroid (HPT) Eksen İşlev Bozukluğu:** Depresif hastaların önemli bir alt grubu (%20-30) TRH uyarımına körelmiş TSH yanıtı verir (77). Unipolar depresyonu olanlarda kontrol grubuna oranla ancak çok hafif düzeyde bir TSH artışından söz edilebilir (82). 69-87 yaşları arasındaki yaşlı kişilerde yapılan bir çalışmada depresyon ile serbest tiroksin (fT4) ve TSH düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (83). Hipotiroidili hastaların yarısında, hipertiroidili hastaların ise ortalama %25’inde depresif belirtiler görülmekte olup, daha çok “atipik depresyon” tablolarına rastlanmaktadır (84).

- **Diğer Hormon Eksen İşlev Bozuklukları:** Hipogonadizmi olan erkeklerde depresyon benzeri belirtilerin sık görüldüğü ve “testosteron yerine koyma” tedavisinin bunları da olumlu etkileyip duygudurumunu yükselttiği pek çok çalışmada vurgulanmıştır. Yine hipogonadizmi olan ve depresyonları tedaviye direnç gösteren erkek hastalarda antidepresan tedaviye testosteron eklenmesinin olumlu sonuçlarından söz eden çalışmalar vardır (85). Büyüme hormonu için depresyonda en tutarlı bulgu, bir a2 reseptör agonisti olan klonidine, körelmiş büyüme hormonu yanıtıdır. Depresyonda aynı zamanda, uykunun başlamasının ardından, ya da desipramin gibi seçici olmayan bir agonistin uygulaması ile de büyüme hormonu sekresyonu yanıtında körelme oluşur. Somatostatin büyüme hormonunun salınımını baskılaması yanında, CRH, GABA ve TSH’nın salınımını da baskılar, ya da etkilerini antagonize eder. Depresyonda beyin omurilik sıvısında somatostatinin azaldığı, manide ise arttığı gösterilmiştir (77).

Bunların dışında görülebilecek nöroendokrin anormallikler, azalmış nokturnal melatonin sekresyonu, azalmış bazal follikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve erkeklerde azalmış testosteron düzeyleridir (39, 86). Çalışmalarda, depresyonda bazal prolaktin ya da sirkadiyen salınımında herhangi bir bozukluk gösterilmemiş, ancak çeşitli 5-HT agonistlerine körelmiş prolaktin yanıtı saptanmıştır (77).

## 2.8. Depresyonda Ek Tanı

Majör depresif bozukluğa çoğunlukla (%79) diğer psikiyatrik bozukluklar eşlik etmektedir.

Olguların %57'sinde anksiyete bozuklukları, %25'inde alkol kullanım bozukluğu ve %44'ünde kişilik bozukluklarının görüldüğü çalışmalar vardır(87). Bazı çalışmalarda depresyonu olan hastaların %75'inden fazlasında anksiyete bozukluğu ek tanısı bulunmuştur(88). Panik bozukluk ile depresyon ek tanısı bazı çalışmalarda %37-54 arasında bildirilmiştir(89). Obsesif kompulsif bozukluk ile çok sık birlikteliği vardır(90). Depresif hastaların %30-70 kadarına kişilik bozuklukları eşlik etmektedir. En sık kaçınan, obsesif kompulsif, sınır ve paranoid kişilik bozukluğu tanlarına depresyon eşlik etmektedir (91). Bir çalışmada majör depresyonlu hastaların %16,5'inde alkol kullanım bozukluğu ve %18 inde diğer maddelerin kullanımını olduğu saptanmıştır (92). Depresyon hastalarının %75'inde ölme isteği ve intihar düşüncesi izlenir. Hastaların 1/3'ü intihar girişiminde bulunurken, bunların da %10'u ölümlerle sonlanır. Kadınlarda intihar girişimi daha fazla, ölüm oranı daha azken; erkeklerde girişim sayısı daha az, ancak ölüm oranı daha fazladır (39, 93).

## **2.9. Psikiyatride Biyolojik Belirteçler**

### **2.9.1. Biyolojik Belirteç Nedir?**

Biyolojik belirteç bireylerde tespit edilip ölçülebilen, hastalığın kendisini, sonuçlarını ve tedavinin etkilerini belirleme kapasitesine sahip ve sıklıkla biyolojik bir özelliği bulunan belirteçlerdir (94). Gen ekspresyon değişiklikleri, proteinler ve mikroRNA' lar gibi değişik biyolojik belirteç çalışmaları yapılmıştır. Dünyada MDB' de hastalığı ve tedavi yanıtını değerlendirmeye yarayacak bir biyolojik belirteç henüz bulunmamıştır.

### **2.9.2. Psikiyatride Biyolojik Belirteç Çalışmaları**

Psikiyatrik hastalıkların tanıları, sıklıkla hastaların subjektif hissedişlerine dayanmaktadır. Biyolojik belirteçler hastaların subjektif şikayetleri yerine bize daha objektif bir tanı, tedavi ve takip imkanı sunabilirler (95). Öte yandan biyolojik belirteç çalışmaları, psikiyatrik hastalıkların patofizyolojilerini anlama ve tedavi için yeni ilaçlar geliştirme konusunda da yön gösterebilirler. Son zamanlarda periferik kanda mRNA transkripsiyon ölçümlerini, beyindeki transkripsiyon düzeyleriyle ilişkilendiren çalışmalar ilgi uyandırmaktadır. Bu sayede periferik kan örneklerinin hastalığın tanısında ve prognoz takibinde kullanılabilmesi mümkün görünmektedir (96).

### 2.9.3. MDB' de Biyolojik Belirteçler

MDB' de uyku EEG' si biyolojik belirteç olarak çalışılmıştır. Bu çalışmaları değerlendiren bir metaanalizde MDB tanısı olan bireylerin REM uyku yoğunluğunun arttığı ve yavaş uyku dalgasının ise kısaldığı tespit edilmiştir (29).

Deksametazon baskılanma testi ile kortikotropin salıverici hormon testlerinin bir arada kullanımının, MDB' de biyolojik belirteç olup olamayacağına dönük çalışmalarda bu testlerin tedavi cevabını göstermede etkin oldukları gösterilmiştir (30). Gerek uygulanmasının nispeten zor olması gerekse de maliyetinin yüksek olması, bu testlerin biyolojik belirteç olarak rutin kullanımında zorluklar teşkil etmektedir.

MDB' de bu güne kadar en çok çalışılmış biyolojik belirteçlerden birisi de BDNF' dir. Plazma BDNF düzeylerinin MDB hastalarında azaldığını ve antidepresan tedaviyi takiben sağlıklı kontrollerin düzeyine ulaştığını bildiren çalışmalar vardır (97). Öte yandan interlökin 6, C-reaktif protein, TNF-alfa düzeylerinin depresif hastaların plazmalarında daha yüksek olduğu gösterilmiştir (98).

Ayrıca MDB' de, oksidatif stresin ve bunun antidepresan tedaviyle ilişkisinin araştırılan çalışmalar yapılmış olup, oksidatif stresin tedavi yanıtının bir prediktörü olabileceği ve tedavi etkinliğini izlemede yararlı olabileceği belirtilmiştir (99).

### 2.10. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistemler

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede belirli enerji düzeylerinde, birbirine zıt momentli çiftler halinde bulunurlar (100). Serbest radikaller; radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkması veya ilavesi sonucu elektron çiftinin dengesinin bozulmasıyla oluşan, dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron taşıyan, organik ve inorganik moleküller ile reaksiyona girebilme yeteneğine sahip, yüksek oranda reaktif kısa ömürlü bileşiklerdir (101). Normal metabolizma sırasında ya da patolojik intra ve ekstraselüler olaylarla ortaya çıkan serbest radikallerin etkileri oksidatif stres olarak adlandırılır. Bu radikaller ortamdan uzaklaştırılmadığı takdirde, enzim ve proteinleri inaktive ederek veya serbest radikalın kendisi primer olarak hücre

hasarına veya ölümüne neden olabilir (101). Sonuçta serbest radikaller erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın etyopatogenezinde suçlanmaktadır (102,103,104).

### 2.10.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Oksijen birçok metabolik aktivite için gereklidir. Aerobik canlıların enerjimetabolizmasındaki rolü nedeniyle hayati öneme sahip oksijen, yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde gerçekleşen enzim inhibisyonları ve oluşan oksijen radikalleri ile toksik etki yapabilmektedir (100, 102, 105, 106). Oksijen radikalleri, biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisidir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir (102, 105-107).

Vücutta üretilen radikaller her zaman zararlı olarak görülmemelidir. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılması için reaktif formlara çevrilmesi zorunludur.

En önemli serbest oksijen radikalleri  $O_2^-$  (süperoksit) radikali,  $H_2O_2$  (hidrojen peroksit),  $OH^-$  (hidroksil radikali) ve singlet oksijendir. Bunların dışında  $HOCl$  (hipoklorid),  $ROO$  (peroksil radikali),  $RCOO$  (organik peroksit radikali),  $H_2O_2$  (perhidroksil radikali),  $RO$  (alfoksil radikali) gibi reaktif oksijen türevleri sayılabilir.

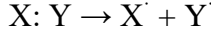
Santral Sinir Sistemi, vücuttaki diğer organlara nazaran oksidatif hasara daha duyarlıdır. Bunun olası nedenleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Beyin vücuttaki oksijenin % 20'sini kullanır. Oksijen ürünleri toksik olduklarından dolayı nöral dokular diğer organlara nazaran oksidatif hasara daha açıktır.
2. Beyinde oksidatif metabolik aktivite hızı yüksektir.
3. Beyinde oksidatif hasara karşı koyma yeteneği kısıtlıdır. Bu, önemli antioksidan enzim seviyelerinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır.
4. Nöral membran fosfolipidleri, kolayca okside olabilen linoleik asit ve araşidonik asit gibi poliansatüre yağ asitlerini yüksek konsantrasyonlarda içerirler (154, 155).

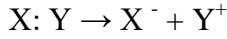


Bir serbest radikal 3 yolla ortaya çıkabilir (156,157).

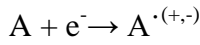
- Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşurlar (Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır).



- Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır

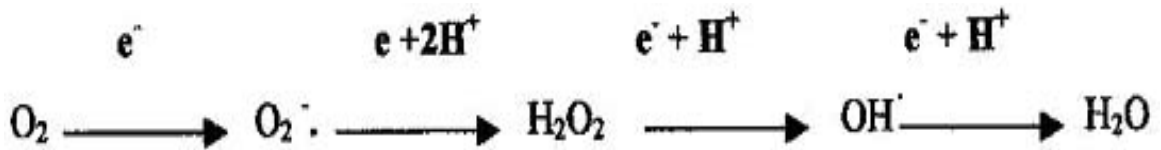


- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar.



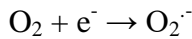
Bu reaksiyonlardan herhangi biri oluştuğunda, radikal olmayan türler radikal olurlar. Serbest radikaller ile serbest radikal olmayanların reaksiyonları sonucu sırasıyla ile serbest radikallere dönüşen reaksiyona giren moleküller, hasar zincirini ilerleterek yayarlar (158, 159).

Organizmada bulunan serbest radikallerin önemli ve büyük kısmı  $O_2$  kaynaklı radikallerdir.  $O_2$  toksik değildir, ama aerobik metabolizmasıyla serbest oksijen radikallerine dönüşür.  $O_2$ 'in kısmen indirgenmesiyle, ROT içinde yer alan hidroksil( $OH^{\cdot}$ ) ve süperoksit ( $O_2^{\cdot -}$ ) oluşmaktadır. Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve singlet oksijen( $^1O_2$ ) molekülleri de radikal olmayan reaktif oksijen türevleridir (160, 161).

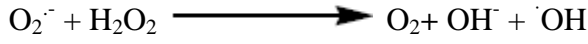


**Şekil-1:** Moleküler oksijenden reaktif ara ürünlerin oluşumu (155).

• **Süperoksit Radikali:** Moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile kararsız bir yapı olan  $O_2^{\cdot -}$  radikali oluşur.



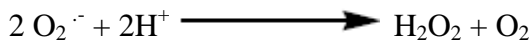
Haber-Weiss reaksiyonu sonucunda hidroksil radikalinin oluşması, süperoksit anyon radikallerinin doku hasarına yol açmasında esas tehlikeli mekanizmadır.



H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynağı olup canlılarda oluştuğu ilk gösterilen serbest radikal türevidir. Hücre dışı ortamda endotel hücreler, lenfositler, trombositler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından normal hücrel reaksiyonlar sonrası ortaya çıkan zayıf bir oksidan olan O<sub>2</sub><sup>-</sup> 'nin kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir (100).

Ancak süperoksit radikalleri oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkileri ile oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilerek, fagozom içine ve buldukları ortama verilebilir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatabilmektedir (102, 105, 107, 108).

• **Hidrojen Peroksit:** O<sub>2</sub><sup>-</sup> 'ye bir elektron eklenirse veya oksijenin direkt olarak indirgenmesiyle hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) oluşur. Dismutasyon spontan olarak veya süperoksit dismutaz enzimi aracılığıyla olabilir. Metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olmasından dolayı radikal olmamakla birlikte reaktif oksijen kategorisine sokulur (101, 109).



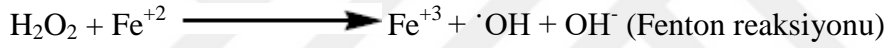
Zar fosfolipitleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri sitoplazmaya göre daha asidiktir ve süperoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidrojen peroksit radikalini oluşturabilmektedir.

Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturabilmektedir. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipit peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (101, 105, 107).

• **Hidroksil Radikali:** En tehlikeli reaktif oksijen radikalidir. Normal biyolojik

fonksiyonlarda da kullanılmaktadır. Fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilmektedir (105, 107, 110). Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilmekte ve radyasyon, oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağa neden olmaktadır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin UV ışığına maruz kalması ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir. Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle hücum ederek hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşebilmektedir (101). Özellikle, araşidonik asitler gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden hidrojen atomunu çıkartmakta ve sonuçta su oluşumunu sağlamaktadır. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, "lipit peroksidasyonu" olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (105, 107).

Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları önemli iki kaynağıdır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Fenton reaksiyonunda Fe<sup>+2</sup> ile, Haber-Weiss reaksiyonunda ise Fe<sup>+2</sup> varlığında O<sub>2</sub><sup>-</sup> ile etkileşerek ·OH radikalinin oluşumuna neden olur. Serbest demirin eser miktarı Fenton/Haber-Weiss Reaksiyonlarını katalizleyebilir (162, 163).

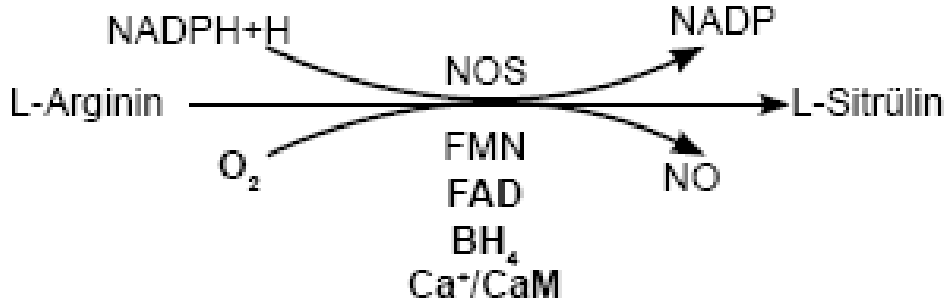


- **Singlet Oksijen** Oksijenin uyarılmış sekline "singlet oksijen" denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipit peroksidasyonunu başlatabilmektedir.

Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin basında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol, NADPH, triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (107).

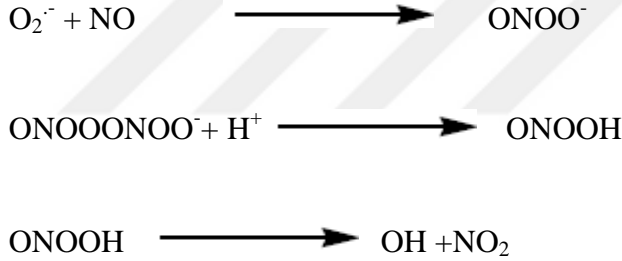
- **Nitrik Oksit:** Nitrik oksit (NO) inorganik bir serbest radikaldir ve tek sayıda elektrona sahiptir ve renksiz gaz şeklindedir. NO, nitrik oksit sentaz (NOS) olarak adlandırılan enzimlerce enzimatik olarak oluşturulur. NO, NOS tarafından L-argininin L-sitrüline dönüşümü esnasında

meydana gelir.



**Şekil-2:** NOS aracılı NO oluşumu (9).

Beyinde nörotransmitter olarak etki gösteren NO çok önemli bir moleküldür. Öğrenme, bellek, sinaptik plastisite, görme, koklama ve ağrı algılanmasında rolü vardır. Aşırı NO sentezi nöronlarda hasar oluşturur. Bu NO kaynaklı toksisiteden asıl sorumlu olan O<sub>2</sub><sup>-</sup>'nin NO ile reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrit anyonu (ONOO<sup>-</sup>) olabilir (164).



ONOO<sup>-</sup> fizyolojik pH'da hemen OH ve nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>) parçalanır. ONOO<sup>-</sup> çok güçlü bir prooksidandır ve SOD enzimi ile reaksiyona girerek güçlü bir nitratlayıcı ajan oluşturur. Böylelikle hücrel proteinlerin tirozin kısımlarının nitratlanması, hücrel disfonksiyon ve ölüme neden olabilir (164, 165). PC 12 hücrelerinde Cu/Zn-SOD aktivitesindeki azalma, NO-ONOO<sup>-</sup> aracılığı ile apoptotik hücre ölümüne neden olmaktadır (166).

### 2.10.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri

Serbest radikaller hücrel lipid, protein ve DNA'da çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir. Oksijen endoplazmik retikulumda, mitokondride, plazma membranında, peroksizomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler tarafından süperoksit anyonuna dönüştürülmektedir. Oluşan süperoksit anyonları, SOD enzimi ile hidrojen peroksit

dönüştürülmektedir.  $Cu^{+2}/Fe^{+2}$  ile katalize olan Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikalleri oluşmaktadır. Burada ayrıca süperoksit anyonları,  $Fe^{+3}$ 'ün  $Fe^{+2}$ 'ye indirgenmesini katalize eder ve Fenton reaksiyonu sayesinde hidroksil oluşumuna katkıda bulunurlar (100).

### 2.10.2.1. Membranların Lipid Peroksidasyonu

Serbest oksijen radikalleri, hücre ve organel zarlarında lipid peroksidasyonuna neden olabilmektedir. Hücre zarlarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedirler (101).

Lipit peroksidasyonu, serbest radikallerin yağ asitlerinden hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlamakta ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Hidroksil radikali, fosfolipaz A2'yi stimüle ederek araşidonik asit salınımına yol açmaktadır. Araşidonik asitten de bir hidrojen atomu çıkararak lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Başlangıçta serbest radikaller, bir lipid karbon merkezli radikalden üretilmiş olan karbon zincirinden, hidrojen atomunu açığa çıkarmaktadır. Sonuçta karbon merkezli radikal oluşmaktadır. Bu lipid radikal, moleküler oksijen ile reaksiyona girer, linoleik asit peroksil radikali oluşmasını sağlar ve oksidasyon zincirini başlatabilir. Üretilen peroksil radikali, elektronları ve diğer duyarlı yağ asitlerini alarak lipid radikal ve lipid hidroperoksitleri oluşturur. Bunun yanında süperoksit lipid peroksidasyonunu bitirici etki de gösterebilir. Membran fosfolipitlerinin peroksidasyonu, permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal  $Ca^{+2}$  girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açabilmektedir. Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu (demyelinizasyon) nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir.

Peroksil radikali, poliansatüre yağ asidi moleküllerini okside edebilmekte, radikallerin ve aldehitlerin ortaya çıkmasına neden olan hidroperoksitlerin meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Aldehitler ise bu maddelerin yıkılması sırasında oluşmakta ve uzun ömürlü olduklarından hücre hasarının yayılmasına neden olabilmektedirler. Bu aldehitler arasında en iyi bilinenleri malonildialdehit (MDA) ve 4 hidroksi alkenal'dir. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Malondialdehit (MDA) poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonuna yol açan temel zincir reaksiyonlarının yıkım ürünüdür ve oksidatif stres

için güvenilir bir belirteçtir (111). MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olmaktadır. Bunun sonucunda da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmektedir (12, 107).

#### **2.10.2.2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu**

Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküllerdir. Serbest radikallerin etkisi ile bu moleküllerin sülfühidril gruplarında hasar meydana gelebilmektedir. Protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedir (112, 113).

#### **2.10.2.3. Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir (91). İnflamatuvar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositlerden ekstrasellüler sıvıya salınan  $H_2O_2$  ve  $O_2^-$  buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamaktadır. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunmasının oksidatif hasar yoluyla katarakt oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (107, 114).

#### **2.10.2.4. Oksidatif Stres ve DNA Lezyonları**

Proteinler, lipitler ve karbonhidratlar gibi DNA da kimyasal oksidatif hasara uğrayabilmektedir. İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 103 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür (102). DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle sağlıklı bireylerde de çok düşük düzeylerde hasar saptanabilmektedir. Antioksidan enzim düzeylerindeki azalma, DNA onarım mekanizmalarında defekt olması oksidatif DNA hasarının artmasına yol açmaktadır. DNA'da tek ve çift dal kırıkları, kontrolsüz baz dizilimi, baz modifikasyonları, DNA-protein arasında çapraz bağlanma oksidatif hasarla olabilir (102, 115, 116).

Serbest radikaller, DNA'da mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açabilirler. DNA'da

oksidatif hasar oluşturan radikaller  $\text{OH}^-$  ve  $\text{O}_2^-$  radikalleridir.  $\text{OH}^-$  radikali, DNA'daki dört bazın herhangi birine saldırı yapabilirken,  $\text{O}_2^-$  dal kırığından ziyade, guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur (102, 117).

DNA çok sayıda negatif yüklü fosfat grupları içeren ve çeşitli kationları bağlama yeteneğine sahip büyük bir anyondur. Fe ve Cu iyonları; negatif yüklü DNA'ya sürekli bağlı oldukları gibi oksidatif stres altında hücre içinde bulunan proteinlerden serbestleşerek de DNA'ya bağlanabilmektedir. Metal iyonlarının bağlanmaları DNA molekülünü  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin hedefi haline getirmektedir. Doğrudan DNA'da hasar yapmayan  $\text{H}_2\text{O}_2$  membranı kolayca geçerek, nükleusta Fe-Cu iyonları ile reaksiyonlaşarak (Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları) reaktivitesi çok yüksek olan  $\text{OH}^-$ 'lerini oluşturarak DNA'da hasara neden olur. Dolayısıyla  $\text{OH}^-$ 'inin hücre içinde diffüz olarak nükleusa, DNA'ya geçme olasılıkları az olduğu halde reaksiyonlarla hasara neden olabilmektedir. Oluşan  $\text{OH}^-$  radikal temizleyicileri tarafından uzaklaştırılmamaktadır. Yine  $\text{OH}^-$  temizleyicilerinin oluşturduğu radikallerde DNA'ya hasar verebilmektedir. Doku kültür ortamının  $\text{Fe}^{+2}$  ve  $\text{Cu}^{+2}$  iyon konsantrasyonunun arttırılması ile oksidatif DNA baz hasarının arttığı ve  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'ye maruz bırakılan hücrelerde  $\text{Cu}^{2+}$ ve/veya  $\text{Fe}^{2+}$  şelatörlerinin kullanımının DNA'daki oksidatif hasarı önlediği belirtilmiştir (118).

Yine oksidatif stres hücrede, sitozolik  $\text{Ca}^{+2}$  iyon konsantrasyonunda büyük bir artışa neden olarak nükleustaki Ca bağımlı endonükleazları aktive etmekte ve DNA'nın fragmantasyonuna neden olmaktadır. (Nükleaz Aktivasyonu Hipotezi). Ca şelatörlerinin kullanımı ile DNA hasarının engellenebildiğini gösteren araştırmalar bulunmaktadır (119).

DNA'da oksidatif hasar ile başlangıçta dal kırıkları oluşur. Tek dal kırıklarında, karşı daldaki bilgi doğru okunarak 'hasarlı dal onarıcı enzimlerle' onarılabilir. Bu yüzden çift dal kırıkları daha önemlidir (116).

Organizmada normal şartlarda oluşan düşük düzeylerde oksidatif DNA hasarı, DNA onarım enzimleri sayesinde minimal hata riski ile etkin bir şekilde onarılabilir. Ancak DNA onarım enzimleri ve DNA polimerazın oksidatif stres altında hasarlanmaları doğru replikasyon ve transkripsiyon olasılığını azaltmaktadır. Onarım tamamlanıncaya kadar hücreler bölünmelerini genellikle durdurarak kendilerini korumaktadırlar (102, 119).

DNA'daki oksidatif hasar yüksek düzeylere ulaştığında h¼ce ¼l¼m¼ ger¼ekleřmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda oksidatif DNA hasar g¼stergesi olarak sıklıkla baz hasarları analizlenmiştir. Bakır iyonları DNA'da guanin-sitozin'den zengin b¼lgelerde yüksek oranda bulunduğundan oksidatif hasara en fazla maruz kalan baz 'guanin' dir. Bu nedenle en yaygın olarak ¼l¼¼len baz hasarı 8-hidroksideoksiguanozin'dir. 8- hidroksideoksiguanozin, oksidatif DNA baz hasarının bir g¼stergesi olarak kabul edilmektedir (102, 115, 116, 119).

### **2.10.3. Serbest Oksijen Radikallerine Karsı Savunma Mekanizmaları**

#### **2.10.3.1. Antioksidan Sistemler**

V¼cutta reaktif oksijen t¼rlerinin d¼zeylerini kontrol altında tutmak veoluşturabilecekleri hasarları engellemek i¼in bir¼ok savunma mekanizmaları bulunmaktadır (120, 121). Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu ¼nleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddelere "antioksidan" maddeler denilmektedir.

Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek yada reaktif oksijen t¼rlerini toplayarak lipit peroksidasyonunu inhibe etmektedirler. Aerobik h¼crelerde pek ¼ok antioksidan sistem bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (107, 110, 120).

Endojen antioksidanlar, enzim olarak g¼rev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir.

Enzim olan antioksidanlar, s¼peroksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon red¼ktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ¼rik asit, alfa tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karsı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar. Ekzojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, B<sub>12</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>5</sub>, C vitamini, E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ila¼lar ve demir řelat¼rleri sayılabilir (102,107, 120, 122).

Antioksidanlar ayrıca primer, sekonder ve tersiyer olarak da sınıflandırılmaktadır. Yeni



serbest radikal formasyonunu önleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GPx, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin oluşumunu önlemektedirler. Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, beta karoten, ürik asit ve albümin gibi maddeler bu sınıfta yer almaktadırlar. Lipit peroksidasyon zincirini kıran bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre zarında bulunmaktadır. Askorbik asit suda erimekte ve radikal toplayıcı olarak rol almakta, E vitamininin etkisini arttırmaktadır. Ürik asit ksantin oksidazı inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltmaktadır. Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimler de bu grupta yer almaktadırlar.

#### **2.10.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar**

- **Süperoksit Dismutaz (SOD):** SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerini kullanan ve süperoksiti hidrojen peroksit'e çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon "oksidatif strese karşı ilk savunma" olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müsküler distrofi, respiratuar distres sendromu, böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda SOD, lipit peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SOD'nin ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (107).

- **Katalaz (CAT):** Katalaz peroksizomlarda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksiti su ve oksijene ayrıştırmaktadır. Katalaz yapısında protoporfirin-IX, Fe (Hem) grubu içerir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (102, 120).

- **Glutatyon Peroksidaz (GPx):** GPx, pek çok hücrede sitozollerde bulunan bir enzimdir. Sitozol ve mitokondrielerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Ancak kapasitesi sınırlıdır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır. Kofaktör olarak selenyum elementini kullanır. Hidrojen peroksit

ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenen glutatyon, glutatyon redüktaz enzimi ve başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar (107). Glutatyon peroksidaz fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (107). Yapılan çalışmalarda kord kanı glutatyon peroksidaz ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı ifade edilmiştir (12, 107,).

- **Glutatyon-S-Transferazlar (GST):** Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Basta arasidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipit hidroperoksidlere karşı glutatyon-S-transferazlar “Selenyum” bağımsız aktivite göstermektedirler. Antioksidan aktivitelerine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadırlar (107, 112).

- **Glutatyon Redüktaz (GR):** Glutatyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutatyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutatyon redüktazdır (107).

- **Mitokondrial Sitokrom Oksidaz:** Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir.

- **Adenozin Deaminaz (ADA):** ADA, adenozin ve deoksiadenozinin, inozin ve deoksiinozine hidrolitikdeaminasyonunu katalize eden bir pürin metabolizması enzimidir. T lenfomonosit gelişimi ve işlevlerinde rol almaktadır (167, 168). Enzim düzeyi esas olarak lenfositlerin mitojenik ve antijenik cevapları sırasında artmaktadır ve diğer taraftan ADA inhibitörleri lenfosit blastogenezini inhibe etmektedir. Bu nedenle ADA düzeyi T hücrelerde B lenfositlerden daha yüksek bulunmaktadır (167, 169). Daha önceler isitozolik bir enzim olarak bilinirken son zamanlarda başta T lenfositlerde olmak üzere hücre yüzeylerinde bulunduğu ve CD26/DPP IV'ün de içinde olduğu bazı membran proteinleriyle etkileştiği bilinmekte ve bir ekto enzim olarak da değerlendirilmektedir. T hücrelerinde (dipeptidil peptidaz) IV DPP IV/CD26 ve ADA'nın bu

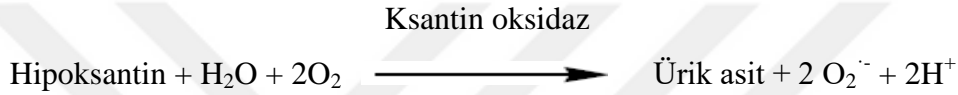
lokalizasyonu T hücre aktivasyonu için önemlidir, çünkü ADA/CD26 etkileşimi T hücrelerde T hücre reseptör aktivasyonuna yol açan kostimulator sinyallerle sonuçlanmaktadır (167,170).

Hücre adenoziyi sentezlemek için çeşitli yollar kullanır. En önemli adenzin kaynağı hücre içinde devamlı kullanılan adenzin trifosfat (ATP) ve döngüsel (siklik:c) adenzin monofosfat (CAMP)'dir (170). Bu iki nükleotid hücre içinde önce AMP'a yıkılır ve oluşan AMP hücrenel 5'-nükleotidaz enziminin katalizlediği biyokimyasal reaksiyon ile adenzine çevrilir. Organizmada diğer önemli bir adenzin kaynağı da katekolaminlerin ve histaminin katabolizması sırasında ortaya çıkan ve adenzine hidrolize edilebilen S-adenozil homosistein dir. Hücre dışında üretilen adenzinin de en önemli kaynağı ATP'dir. ATP presinaptik sinir uçlarındaki veziküllerde dopamin, asetilkolin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterler ile birlikte bulunur ve bu nörotransmitterler salıverilirken hücre dışına çıkar. Hücre dışında önce AMP'ye sonra da ekto-5'-nükleotidaz enzimi aracılığı ile adenzine çevrilir. Hücre içinde ve dışında üretilen adenzin hücre membranında bulunan kendine özgü taşıyıcı moleküller aracılığıyla membranın içine ve dışına doğru iki yönlü olarak hareket edebilir. Üretilen ve salıverilen adenzinin katabolizmasında iki enzim rol oynar: Bunlar sadece hücre içinde bulunan "adenzin kinaz" ile hücrenin hem içinde ve hem de dışında bulunan "adenzin deaminaz"dır. Hipoksi ve iskemi gibi patolojik koşullarda ise, muhtemelen adenzin taşıyıcıların işlev görememesi ve adenzin kinaz aktivitesinin baskılanması nedeniyle adenzin deaminaz aktivitesi önem kazanmaktadır (171). Santral sinir sisteminde adenzin salınımını arttıran fizyolojik koşullar; enerji kullanımının artması, eksitator aminoasitler, uykusuzluk, hipoglisemi, serbest radikallerin artması, patolojik durumlar; hipoksi, anoksi, iskemi, ateş, serbest radikaller, hipoglisemi, nöbet geçirme ve farmakolojik koşullar; adenzin kinaz inhibitörleri, lipopolisakkaritler, vazoaktif intestinal peptid ve opioid, glutamat serotonin, muskarinik M1, nikotinik, alfa ve beta adrenerjik reseptörlerinin aktive olmasıdır (171).

- **Ksantin Oksidaz (XO):** Canlı sistemde ROT oluşturan başlıca enzimatik kaynaklardan biridir. XO, pürin katabolizmasında bir ara bileşik olan hipoksantini önce ksantine daha sonra da ürik aside okside ederken NAD'ye elektron transferini gerçekleştiren bir dehidrogenaz enzimi olmasına karşın, dokuda belli stres koşulları altında tiyol gruplarını okside eden ve proteolizise neden olan bir oksidaz enzimine dönüşür. XO'ın faaliyeti sonucunda süperoksit anyonu ve hidroperoksit radikalleri oluşmaktadır. Ksantin oksidazın beyinde ödem, iskemi, damar geçirgenliğinde değişkenlik gibi oksidatif hasarlara neden olduğu ayrıca hepatit ve beyin tümörü vakalarında da XO'nun serum düzeylerinin arttığı aktarılmaktadır (172).

XO enziminin çok araştırıldığı konulardan biri iskemi–reperfüzyon (iskemik dokunun yeniden kanlanması) hasarıdır. Dokular oksijensiz kaldığında hasara uğrar ve belli bir periyottan sonra hasar geri dönüşümsüz hale gelir. İskemi nedeniyle ortamın asitleşmesi, hasarlı hücrelerden demir iyonlarının salınımı, mitokondrial solunum zincirlerindeki aksamalar, ksantin oksidaz enziminin etkisi ile dokularda reaktif oksijen partiküllerinin sentezi uyarılır. Kan akımı tekrar sağlandığında ortama oksijenin ulaşmasıyla hasar daha da artar.

Reperfüzyon ile moleküler oksijenin ani ve fazla miktarda dokuya girmesisonucu ksantin oksidaz reaksiyonu ile ürik asit, yan ürün olarak da süperoksitradikali ( $O_2^{\cdot-}$ ) oluşmaktadır. Oluşan süperoksit radikali  $H_2O_2$  ve  $OH^{\cdot}$ ni oluşturmaktadır (173).



#### 2.10.3.1.2. Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri

- **Glutasyon (GSH):** Glutasyon, sistein içeren bir tripeptid olup glutamat, sistein ve glisinden sentezlenir. İn vivo sentezlenebilen ve ince barsaktan kısmen emilebilen GSH, önemli bir intraselüler antioksidandır ve ekstraselüler mesafede çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Glutasyon,  $OH^{\cdot}$ ,  $O_2^{\cdot-}$ , gibi reaktif oksijen türevlerinin temizleyicisidir. Serbest radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur.

N-asetil sistein hücre membranını geçip hücre içinde sisteine dönüşerek GSH üretimini artırır. GSH'ya antioksidan özelliğini sisteinin tiyol grubu kazandırır. Hücrelerde en çok bulunan glutasyon, protein dışı endojen tiyoldür.

Doku GSH düzeyi sadece senteze katılan enzimler tarafından düzenlenmez, tiol içeren aminoasitlerin yeterince olması da çok önemlidir. Glutasyonun oksidasyonu ile GSH-radikali ( $GS^{\cdot}$ ) oluşur.  $GS$  diğer bir  $GS$  ile birleşir ve okside GSH ( $GSSG$ ) oluşur, bu da NADPH bağımlı GSH-redüktazla GSH'ya indirgenir. Glutasyon, GSH transferaz ve peroksidazlar için substrat olup ksenobiyotik ve reaktif oksijen türevlerinin detoksifikasyonuna katılır. Ayrıca, antioksidan etkili C ve E vitaminleri üzerinde orta düzeyde koruyucu etkiye sahiptir (123, 124, 125, 126).

- **Vitamin C (Askorbik Asit):** Çok güçlü bir indirgeyici ajan olan C vitamini süperoksit ve hidoksil radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. C vitamininin antioksidan etkisinin yanında pro-oksidan etkisi de söz konusudur (112,127).

- **Vitamin E (Tokoferol):** Alfa tokoferol yağda çözünen lipit zincirini kıran bir antioksidandır. Mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi membrandan zengin hücre kısımlarında vitamin E konsantrasyonu artmıştır. Çok güçlü bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal ataklarına karşı korur, oluşan radikalleri temizler, lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Askorbik asit E vitaminin etkisini artırır. E vitamini ve GPx serbest radikal etkisine karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. E vitamini, sentezlerini engeller iken GPx, oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır (122).

- **Vitamin A (Beta Karoten):** A vitaminin metabolik bir ön maddesi olan ve yağda çözünen bir antioksidan olan beta karoten son derece güçlü singlet oksijen temizleyicisidir. Serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyona girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu engeller (112, 127).

- **Seruloplazmin:** Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı, bakır içeren ve taşıyan akut faz proteini seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın ferrooksidaz aktivitesi göstererek demiri okside eder. Böylece Fenton reaksiyonunu ve serbest radikal oluşumunu inhibe eder (100).

#### **2.10.4. Tiyol İçeren Antioksidan Etkili Bazı Bileşikler**

##### **2.10.4.1. Tiyol içerikli maddelerin tanımı**

Tiyol terimi kükürt içeren bileşikleri ifade eder. Kükürt, aminoasit, protein, enzim, vitamin ve diğer biyomoleküllerin biyolojik yapıları için gerekli olan önemli bir inorganik elementtir. İnsan ve tek mideli hayvanların aksine, bitkiler inorganik sülfürü kullanabilir, metionin ve sistein gibi tiyol (sülfür) içeren aminoasitleri sentezleyebilir (128).

Tiyol içeren aminoasitler; Sistein, metionin, taurin, glutatyon (GSH), lipoikasit (LA), N-Asetil Sistein (NAC), merkaptopropinilglisin (MPG) ve sarımsak yağında bulunan dialilsülfid (DAS), dialildisülfid (DADS) ve dialiltrisülfid (DATS) 'dir (128).

Tiyol grubu içeren bileşikler indirgeyici özellikleri ile oksidatif strese karşı savunmada önemli görevi olan organik maddelerdir. Plazmada bulunan başlıca tiyoller albümin tiyolleri, protein tiyolleri ve sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve  $\gamma$ -glutamil sisteinin yer aldığı düşük molekül ağırlıklı tiyollerdir (14, 129, 130).

Organizmada oluşan reaktif oksijen türleri gibi oksidatif ürünler fazla elektronlarını tiyol içeren bileşiklere aktararak indirgenirken (131) tiyol grupları okside olur. Tiyol gruplarının okside olması disülfid bağlarının oluşmasına neden olur. Ancak bu geri dönüşümlü bir reaksiyondur ve oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Böylece dinamik tiyol-disülfid homeostazı sağlanmış olur. Dinamik tiyol-disülfid homeostazı antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi ve hücrel sinyal iletiminde kritik rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu homeostazın bozulmasının KBY, DM, kalp damar hastalıkları, kanser, kronik inflamatuvar eklem hastalıkları ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir. Dinamik tiyol-disülfid homeostazının ölçülmesi ile normal veya anormal pek çok biyokimyasal sürece ilişkin bilgiler elde edilebilir (129).

Plazmada bulunan antioksidanlar içerisinde, tiyol gruplarının en yüksek konsantrasyona sahip olması, erişkinlerde plazma protein seviyelerinin yüksek olmasıyla açıklanmaktadır. Çünkü plazmada bulunan tiyol gruplarının başlıca kaynağı, redükte glutatyon (GSH)'un yanı sıra, başta albümin olmak üzere protein yapılarında bulunan sistein ve metiyonin amino asitleridir (132).

#### **2.10.4.2 Tiyol içerikli Maddeler ve Etki Mekanizmaları**

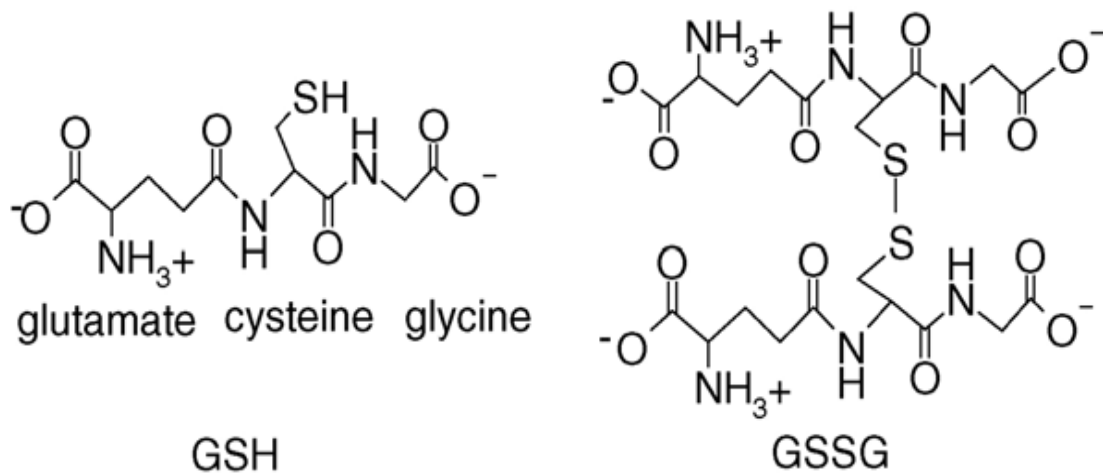
- **Sistein:** Tiyol içeren aminoasitlerden biri olan sistein, GSH sentezinde temel rol oynar. Sistein, GSH sentezi için hız belirleyici bir enzim olan gama-glutamat sistein ligaz enzimini onarır. Sistein, protein sentezi için kritik bir substrat, GSH ve taurin sentezi için hız belirleyici bir aminoasittir. Sisteinin antioksidan işlevinin yanında, nörotransmitterler için karakteristik olan bazı işlevlere sahiptir (123, 124, 133, 134).

- **Metionin:** Metionin, önemli bir metil vericisi olup, proteinlerin sentezi için gereklidir ve vücuttaki sülfürün temel kaynaklarından biridir. Metionin hayvanlar tarafından sentezlenemez. Metionin, toksik olan asetaldehitin düzeyini düşürerek alkolün zararlı etkilerini azaltabilir. Ayrıca metaboliti olan S-adenozil metioninin, etanolla beslenen maymunlarda (babunlar), GSH düzeyindeki düşüşü önlediği ve mitokondrial enzimleri normale çevirdiği gösterilmiştir. Metionin, peroksinitritle oluşan DNA nitrasyonunu önlemede pek etkili değildir. Moleküldeki primer amino grubu sayesinde metioninden daha etkin bir antioksidan olan N-asetil –L-metionin bu olayda daha etkindir (123-125, 136).

- **Glutatyon:** Tiyol yapısına sahip, suda çözünebilen, glutamat, glisin ve sisteinden sentezlenen bir tripeptiddir (136). Çok fonksiyonlu ve intrasellüler bir antioksidandır.

Hücrede sitozolde, çekirdekte ve mitokondride bol miktarda bulunmaktadır (137). İndirgenmiş formuna glutatyon, yükseltgenmiş formuna ise glutatyon disülfid (GSSG) denmektedir (138) (Şekil 3).

Glutatyonun indirgenme ve yükseltgenme döngüsü Şekil 3'te gösterilmektedir.

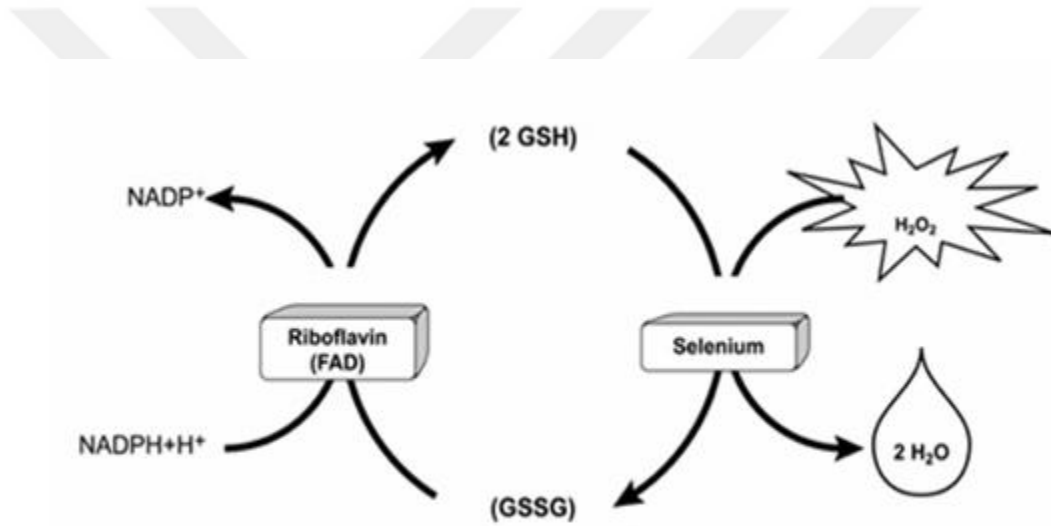


**Şekil-3:** İndirgenmiş ve yükseltgenmiş glutatyon

Çekirdekteki GSH, DNA onarımında görevli önemli proteinlerin sülfidril gruplarının redoks dengesini korumaktadır. Hücrede oksidatif stresin meydana gelmesiyle proteinlerin sülfidril grupları (protein-SH), önce sülfenik aside (protein-SOH), daha sonra da til radikallerine (protein-S.)

oksidlenmektedir (139). Kısmen oksitlenmiş bu ürünler GSH ile reaksiyona girerek S-glutatyolize proteinleri (protein-SSG) oluşturmaktadırlar. Oluşan bu proteinler, daha sonra glutatyon döngüsünde glutatyon redüktaz enzimi ve tiyoredoksin, glutaredoksin gibi proteinler tarafından indirgenerek protein sülfidrilere (protein-SH) dönüştürülmektedir. Eğer sülfidril gruplarının oksidasyonu GSH tarafından durdurulmazsa oksidasyon devam etmekte ve sülfirik asit(protein-SO<sub>2</sub>H), sülfonik asit(protein-SO<sub>3</sub>H) gibi geri dönüşümsüz oksidasyon ürünleri oluşabilmektedir (138).

Glutatyon disülfid oluşuktan sonra hücre içinde birikmektedir ve GSH/GSSG oranı organizmadaki oksidatif stresin ölçümü için iyi bir göstergedir (138, 140).



**Şekil-4:** Glutatyonun oksidoredüksiyon döngüsü

Tiyol bileşiklerinin antioksidan kapasitesi genellikle bileşikte bulunan sülfür atomuna bağlıdır. Ayrıca sülfidril gruplarının oksidasyonu ile oluşan sülfür radikallerinin ömrü oksidatif stres esnasında oluşan diğer pek çok radikalden daha uzundur (138). Glutatyonun oksidatif strese karşı çeşitli koruyucu etkileri mevcuttur. Glutatyon; glutatyon peroksidaz ve glutatyon transferaz gibi oksidatif strese önleyici bazı enzimlerin kofaktörüdür. Ayrıca plazma membranından aminoasit transportunda rolü bulunmaktadır. Glutatyon, hidroksil radikali ve singlet oksijeni direkt olarak yakalamakta, glutatyon peroksidazın katalizörlüğünde hidrojenperoksit ve lipid peroksitleri detoksifiye etmektedir. Bunların dışında, E ve C vitamini gibi önemli bazı antioksidanları aktif formlarına dönüşecek şekilde rejenere etmektedir (137). Glutatyon ksenobiyotik metabolizmasında



da önemli bir rol oynamaktadır. Organizma yüksek miktarda ksenobiyotiğe maruz kalınca, bu ksenobiyotiğin detoksifikasyonunda yer alan konjugasyon reaksiyonları için de glutatyon kullanılmakta, bu da GSH'ın antioksidan olarak kullanımını azaltmaktadır (136).

- **Lipoik asit (tioktik):** Lipoik asit (tioktik), tiol içeren bir kofaktördür, antioksidan ve metal şelatör etkiye sahiptir. Hem LA hem de redükte formu dihidrolipoik asidin (DHHLA) her molekülünde iki tiyol grubu bulunur. Lipoik asit insanlarda denovo sentezlenebilir ve normal bir diyetle yeterince alınabilir. Lipoik asit barsaklardan hızla emildikten sonra başta karaciğer olmak üzere çeşitli dokularda metabolize olur ve daha sonra atılır. Lipoik asit çeşitli dokuların hücrelerinde DHHLA'ya indirgenir. Bu olayda NADH veya NADPH'ın yanı sıra, dihidrolipoil dehidrogenaz ve GSH-redüktaz enzim aktivitesi de önemlidir. Lipoik asit, radikali ve hipokloröz asidi temizler; ancak süperoksit ve peroksil radikaline pek etkili değildir. Dihidrolipoik asit ise, peroksil ve hidroksil radikallerini temizleyerek lipid peroksidasyonunu önler. Hem LA hem de DHHLA, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve singlet oksijene de etki eder. Orta düzeyde bir antioksidan olarak kabul edilen LA ve en iyi antioksidan olarak kabul edilen DHHLA, mangan, bakır, çinko ve kurşun gibi geçişli (transition) metallere stabil kompleksler yaparak biyolojik sistemlerdeki ağır metalleri yok ederler. Lipoik asit/DHHLA redoks çifti iyi bir antioksidan olarak kabul edilir (123, 141-146).

- **N-Asetil sistein:** Sisteinin türevi olan N-asetil sistein (NAC), sisteinin GSH'ya çevrilmesinde bir ara üründür. Endojen olarak yapılabilen ve besinlerde bulunan NAC, serbest radikalleri temizleyebilen sülfidril gruplarına sahiptir. Ayrıca hücresel redükte GSH konsantrasyonunu artırarak doğal antioksidan savunmayı güçlendirir. Bu nedenle, NAC plazma GSH düzeyinin yüksek, ama T-hücre GSH düzeyinin düşük olduğu Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS) tedavisinde kullanılabilir (28, 123, 147, 148).

- **MPG (Merkaptopropionilglisin):** Tiolaktik asit ve glisinden oluşan bir detoksikan olan merkaptopropionilglisin (MPG), vücutta sülfür gruplarını serbestleştirir, radyasyon hasarında koruyucudur ve kardiyoprotektif özellikler gösterir. Merkaptopropionilglisinin izole reperfüze sıçan kalbinde reperfüzyon sırasında mitokondrial oksidatif fosforilasyonu düzelterek yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin artışına neden olduğu bildirilmiştir. Düşük ve toksik olmayan konsantrasyonlarda, akciğer iskemi perfüzyon hasarı ile ilişkili olan doku sülfidrilinin eriyebilir protein ve lipidlerin oksidasyonunu belirgin biçimde inhibe edebilir, iskemik akciğerlerde MPG tedavisi sülfidril düzeyini normal seviyede tutabilir (123, 146, 149-151).

- **Taurin:** Taurin, vücuttaki serbest aminoasitlerden en bol bulunanıdır, çeşitli biyolojik olaylarda önemli rol oynar. B6 vitamini varlığında, in vivo metionin ve sistein metabolizmasından elde edilen taurin, besinlerden kolayca emilebilir. Taurin, özellikle polimorfonükleer lökositler ve retina başta olmak üzere birçok dokuda yoğun olarak bulunur. Safra asidi konjugasyonu, detoksifikasyon, membran stabilizasyonu, osmoregülatör ve nörotransmitter işlevlerinin yanında vücuttaki birçok dokuda antioksidan işlevi vardır. Epilepsi ve diğer konvulsif bozukluklar kardiyovasküler hastalıklar, maküler dejenerasyon, hiperkolesterolemi ve alkolizm gibi değişik sorunların tedavisinde kullanılır. Retina ve diğer membranlı dokularda milimolar yoğunlukta bulunan taurinin hipokloröz asitle doğrudan reaksiyonu sonucu oluşan klorotaurin, taurinle birlikte hipokloröz asidi nötralize ederek antioksidan etki gösterir (123,125, 152, 153).

## 2.11. Depresyon ve Oksidatif Stres

Reaktif oksijen radikallerinin oluşumu temel biyokimyasal reaksiyonlarının normal bir sonucudur. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemlerindeki bozukluklar, major depresyonu da kapsayan değişik nöropsikiyatrik hastalıkların patogenezinde suçlanmaktadır (183).

Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının en önemli mekanizması, hücre zarlarında bulunan lipidlerin peroksidasyonudur (174). Lipid peroksidasyonunun son ürünü malondialdehid (MDA). Serumda MDA düzeyinin ölçümü, in vivo olarak serbest oksijen radikallerinin aracılık ettiği doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir (174,175).

Beyin dokusu; oksijen tüketiminin fazla olması, kolaylıkla peroksitlenebilen fosfolipidlerin yüksek oranda bulunması ve nöronların yenilenememesi gibi sebeplerle serbest radikallerin yol açtığı hasara özellikle duyarlıdır. Beyinde, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde de önemli yeri olan bazal ganglionların serbest radikal hasarına maruz kaldığı bildirilmiştir (176). Çünkü bu bölgelerde katekolamin miktarı daha fazladır ve vücutta serbest radikal üreten başlıca kaynaklardan biri ise katekolamin metabolizmasıdır (177-179).

Beyinde bazı spesifik nörokimyasal reaksiyonlarla aşırı endojen reaktif oksijen türleri üretildiği belirtilmektedir. Beyinde reaktif oksijen türleri; katekolaminlerin ve özellikle dopaminin monoamin oksidaz tarafından katalizlenen oksidasyonu, prostoglandin metabolizması, fenton

reaksiyonu ile demir tarafından serbest radikallerin oluşması, makrofaj fonksiyonu gören mikroglial hücrelerin aktivasyonu, beyin endoteli ve nöronlarda nitrik oksit üretimi sırasında oluşabilmektedir. İnsan beyninin bazı bölgeleri demir elementinden zengindir. Beyaz ve gri cevherde ise askorbik asit konsantrasyonu oldukça yüksek oranda bulunmaktadır. Buna rağmen katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin spesifik aktiviteleri vücudun diğer doku ve organlarından daha düşük düzeydedir. Bütün bu nedenlerden dolayı merkezi sinir sistemi reaktif oksijen türleri hasarına vücudun diğer doku ve organlarından daha duyarlıdır (184).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar; oksidatif ve antioksidatif sistemler arasındaki dengenin bozulması sonucu reaktif oksijen radikallerinin nöronal hasar oluşturarak depresyonun patofizyolojisinde rolü olduğuna işaret etmektedirler (180-182). Reaktif oksijen türlerinin (ROT) artışının depresyonun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu konusu yeterince açıklığa kavuşmamıştır.

Yapılan birçok çalışma, reaktif oksijen radikallerinin nöronal hasar oluşturarak depresyon patofizyolojisinde rolü olduğunu göstermiştir. Membran omega 3 poliansatüre yağ asitleri (PUFAs) patolojisi, glutatyon redüktaz, glutatyonperoksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz aktivitesinde ve E vitamininde azalma oksidatif hasarı desteklemektedir. Reaktif oksijen radikallerinin hedefi olan poliansatüre yağ asitlerinin varlığı beyni oksidatif hasara karşı daha hassas kılmaktadır. Beyinde reaktif oksijen radikallerinin zararlı etkilerini nötralize eden değişik antioksidan mekanizmalar vardır, bununla birlikte depresyonda antioksidan mekanizmaların kaybı ve proinflamatuvar sitokin sistemindeki değişiklik sonucunda fagositik hücrelerin aktivasyonu aracılığıyla serbest radikal formasyonu artar.

Proinflamatuvar sitokinler ve sitokinler aracılığıyla indüklenen reaktif oksijen radikalleri lipid peroksidasyonunu arttırabilir (185).

Depresyon prositokinlerin üretiminin arttığı inflamatuvar yanıt sisteminin aktivasyonu ile karakterizedir. Polimorfonükleer hücrelerle beraber (PMNs), bu hücrelerden salınan ROT ile beraber oksidan-antioksidan sistem incelendiğinde; depresyon hasta grubunda PMNs den daha fazla ROT salındığı ve serumda SOD ve katalaz aktivitesinde artış olduğu görülmüştür. Aşırı süperoksit anyon oluşumunun PMNs apoptozu ile korelasyon gösterdiği görülmüştür (157, 186).

Depresif bozukluğa sahip bireylerde hipokampüste gözlenen patolojik bozuklukların

altında farklı hücrel mekanizmaların yattığı ileri sürülmüştür. Sapolsky ve ark. stres ve glukokortikoid artışıyla; glutamat eksitotoksitesisi, kalsiyum homeostazında bozulma ve glukoz transportunun inhibisyonu ile oksijen radikali üretiminde artışla sonuçlanan bir mekanizmayı öne sürmüşlerdir. Oksidatif stres ve kalsiyum homeostazındaki bozukluğa bağlı hasarlardan sonra oluşan hipokampal nöron ölümü; klasik olarak nöronların şişmesi, hücre membran bütünlüğünün bozulması ve hücre içeriğinin hücre dışı boşluğa salınması yoluyla nöronların öldüğü nekrotik bir süreç olarak düşünülmüştür (187).

Bilici ve ark. da serbest radikal aracılı nöronal hasarın depresyon patofizyolojisinde rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir (188). Dopamin ve norepinefrin gibi katekolaminlerin mono aminoksidaz (MAO) enzimleri tarafından oksidasyonu artmış radikal yükü sonuçlanabilir. Yapılan kontrollü çalışmalarda depresyonda özellikle platelet MAO enziminin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Major depresyon hastalarının bazılarının MAO inhibisyon tedavisine yanıt verdiği bilinmektedir. Monoamin oksidasyonundaki artış ve reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimi arasında ilişki olduğu akla gelmektedir. MAO aktivitesinin inhibisyonun nöroprotektif etkisi olduğu görülmektedir. Bilici ve arkadaşları aynı zamanda antioksidatif enzim aktivitesinin antidepresan tedavi takibinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (188,189).

Major depresif bozukluklu hastalarda ADA ve XO enzimleri daha yüksek olduğu bulunmuştur (189). Depresyonu olan kadınlarda azalmış GSH-Px aktivitesive azalmış glutatyon konsantrasyonu ve artmış glutatyon redüktaz (GR), süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri ve artmış konjuge dien (CD) konsantrasyonu olduğu bulunmuştur (190, 203).

Yapılan bir çalışmada depresif hastaların antioksidan enzim aktivitelerine (AEA) ve lipid peroksidasyon (LP) seviyelerine bakılmış ve major depresif bozukluğu olan hastalarda, özellikle melankolik hastalarda AEA ve LP seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir (188). Başka bir çalışmada depresyon modeli oluşturulan ratların korteks Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi ve Vit-Ckonsantrasyonu ve medulla Glutatyon (GSH) aktivitesinin anlamlı derecede azaldığı gözlemlenmiş ve bu üç dokunun LP seviyeleri ve korteksin NO değerleri yüksek olarak bulunmuştur (185). Yine başka bir çalışmada major depresif bozukluk ile toplam antioksidan kapasite (TAK) ve toplam oksidan durumun (TOD) arasındaki ilişkiye bakılmış ve depresyon hastalarında TOD ve oksidatif stres indeksinin (OSI)yüksek ve TAK'ın düşük olduğu bulunmuştur (191).

Adenozinerjik sistemin depresyondaki rolü ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Trisiklik antidepresanların adenozin gerialımını bloke ettiği ve adenozinin inhibitör etkilerini artırdığı bilinmektedir. Major depresyonlu hastalarda serum adenozin deaminaz aktivitesinin de azaldığı gösterilmiştir. Adenozin, farelerde zorlu yüzme ve kuyruktan asma testlerinde antidepresan etki göstermekte, bu etki A1 ve A2A reseptör antagonistleri ile ortadan kalkmaktadır. Adenozinin depresyonda olumlu etkileri olduğunu gösteren bu bulguların yanı sıra çeşitli hayvan modellerinde depresyona benzer etki oluşturduğuna ve A2A reseptörlerine özgül antagonistlerin antidepresan etkisi olduğuna işaret eden çalışmaları da mevcuttur (171)



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Yürütülmesi**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine 15.06.2016-15.12.2016 tarihleri arasında başvuran DSM-V ölçütlerine göre Major Depresyon tanısı almış olup atak döneminde olan 45 hasta, aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir.

#### **3.2. Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri**

-18-65 yaş aralığında olup, (DSM-V tanı ölçütlerine) göre Major Depresif Bozukluk tanı ölçütlerini karşılaması,

- Onay verebilecek yeterlilikte olması,
- Son 3 ayda herhangi bir psikiyatrik tedavi almamış olması,
- Son 1 hafta içinde herhangi bir ilaç tedavisi almamış olması,
- Hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmesi,
- Hastada komorbid psikiyatrik ikinci bir bozukluk olmaması,
- Hastada ciddi tıbbi ve/veya nörolojik hastalık olmaması

Çalışma, 18-65 yaşları arasında DSM-V ölçütlerine göre MDB tanısı almış, hastalığın atak döneminde olan 45 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmıştır. Kontrol grubu olarak kullanılacak olan sağlıklı gönüllüler, hasta yakınları ve hastane personeli arasından seçilmiş olup; psikiyatrik veya organik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayıp sigara/alkol/madde kullanımı bulunmayan ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet, VKİ gibi değişkenlerle eşleştirilip uygun bulunan kişilere gönüllü olur formu okutularak onay verenler çalışmaya dahil edilmiştir.

#### **3.3. Araştırmaya Dahil Edilmeme (Hariç Bırakılma) Ölçütleri**

- Komorbid psikiyatrik rahatsızlığı olanlar,
- Üç aydan kısa bir süre içinde antidepresan ilaç alanlar,
- Son 1 hafta içinde herhangi bir ilaç tedavisi alanlar
- Herhangi başka bir kronik hastalığı olanlar
- Gebe ve emzirenler
- Sigara, madde ya da alkol kullanımı olanlar

### **3.4. Veri Toplama Araçları**

#### **3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu**

Hastaların hastalıkları ile ilgili bilgilerini ve sosyodemografik özelliklerini elde etme amacıyla araştırmacı tarafından oluşturulmuş formdur. Olguların yaş, cinsiyet, medeni durumu, öğrenimi, çalışma durumu, boy-kilo durumu, ailede ruhsal hastalık varlığı, önceki psikiyatrik tedavi öyküsü, hastaneye yatış, intihar ve EKT uygulamasını belirlemek için bu çalışmada kullanılmak üzere geliştirilmiş 15 maddelik yarı yapılandırılmış soru formudur.

#### **3.4.2. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)**

Araştırmalar ve kliniklerde en sık kullanılan öz bildirim araçlarından biridir. Ölçeğin temel amacı depresyon belirtilerini kapsamlı bir biçimde değerlendirmektir. Aynı zamanda bilişsel içeriğin de değerlendirilmesini sağlamaktadır (192).

Her yanıtta elde edilen 0-3 arasındaki puanların toplanması ile değerlendirilen, toplam 21 sorudan oluşan bir depresyon derecelendirme ölçeğidir. Denk düşen puan aralıkları doğrultusunda ölçek, 1-10 arası normal, 11-16 arası hafif depresyon, 17-29 arası orta düzeyde depresyon; 30- 63 arası ağır depresyon biçiminde değerlendirilmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli tarafından yapılmıştır (193).

#### **3.4.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ)**

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ), her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik

araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (194). Hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmelerin genel olarak değerlendirildiği 3 itemli bir ölçektir. Yarı yapılandırılmış bir ölçek olup görüşmesirasında doldurulur. İlk iki item (hastalığın şiddeti ve genel düzelme) yedili, son item (etkinlik endeksi) ise dörtlü likert tipindedir. Görüşmeci, hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmelerin derecesini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir. 1- normal, hasta değil, 2- sınırdahasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileriderecede hasta, 7- en ileri derecede hasta.

### **3.5. Yöntem**

Hastalara rutin psikiyatrik muayene yapıldı, Beck ve KGIÖ ölçekleri uygulandı Hastaların ön kol venlerinden 10 cc kan örnekleri alındı. kanlar EDTA'lı biyokimya tüplerine alınarak 4000 devirde 4 dakika santrifüj edildi, elde edilen serumlar 1.5 ml'lik Ependorf tüplerine alınarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya laboratuvarında -80 derecelik dolapta muhafaza edildi. Numunelerin toplanması tamamlandıktan sonra soğuk zincirde Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarına yollanarak tiyol/disülfid dengesi Erel & Neselioglu tarafından yeni geliştirilen otomatik ölçüm yöntemiyle çalışıldı (195).

### **3.6. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi**

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 programı kullanılmıştır. Shapiro-wilk ile normallik testi yapıldı. Normal dağılım gösteren veriler için Student's t-testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir



#### 4. BULGULAR

Araştırma gruplarımız 18-70 yaşları arasında 45 hasta ve 40 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır.

Çalışmaya alınan depresyon hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo-1’de belirtilmiştir.

**Tablo-1:** Depresyon grubunun sosyodemografik verileri

<b>Maddeler</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Yaş</b> Ort (min-max)	30 (18-62)	
<b>Cinsiyet</b> Kadın Erkek	34 11	75.5 24.5
<b>Medeni durum</b> Bekar Evli Boşanmış Dul	16 24 4 1	35.6 53.3 8.9 2.2
<b>Mesleği</b> Yok-ev hanımı Serbest meslek Memur İşçi Öğrenci	27 7 3 1 7	60 15.6 6.7 2.2 15.6
<b>Eğitim düzeyi</b> Eğitimsiz İlkokul Ortaokul Lise Yüksekokul-fakülte	12 9 7 8 9	26.7 20 15.6 17.8 20

Hasta grubunun yaş ortalaması 30 olup, çalışmaya dahil edilen hastalar 18-62 yaş

aralığındadır. Depresyon grubundaki kişilerin 34'ü kadın (%75.5), 11'i erkektir (%24.5). Hastaların medeni durumuna baktığımızda; 16'sı bekar (%35.6), 24'ü evli (%53.3), 4'ü boşanmış (%8.9) ve 1'i de dul (%2.2) olduğu anlaşılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar incelendiğinde 27'sinin işsiz/ev hanımı (%60), 7'sinin serbest meslekle uğraştığı (%15.6), 3'ünün memur (%6.7), 1'inin işçi (%2.2), 7'sinin ise öğrenci (%15.6) olduğu görülmüştür. Hastaların 12'si eğitimsiz (%26.7), 9'u ilkokul (%20), 7'si ortaokul (%15.6), 8'i lise (%17.8), 9'u ise yüksekokul-fakülte(%20) mezunudur.

**Tablo-2:** Depresyon ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş ve VKİ yönünden karşılaştırılması

	<b>Depresyon</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P değeri</b>
<b>Cinsiyet</b> (Kadın/Erkek)	34/11	25/15	0,192
<b>Yaş (ort)</b> (min-max)	30 (18-62)	37.5 (18-70)	0.176
<b>BMI</b>	23.9±3.20	25.04±3.80	0.170

Çalışmaya alınan depresyon grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet ( $p=0,192$ ), yaş ( $p=0,176$ ), VKİ ( $p=0,170$ ) açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Depresyon grubunun 34'ü kadın (%75.5), 11'i erkektir (%24.5); kontrol grubunda ise 25 kadın (%62.5), 15 erkek (%37.5) bulunmaktadır. Hasta grubunun yaş ortalaması 30 olup, çalışmaya dahil edilen hastalar 18-62 yaş aralığındadır, sağlıklı kontrol grubunda ise yaş ortalaması 37.5 olarak bulunmuş olup kişiler 18-70 yaş aralığındadır.

Hastaların bazı klinik özellikleri Tablo-3'te gösterilmiştir.

**Tablo-3:** Hastaların klinik özellikleri yönünden incelenmesi

<b>Maddeler</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Önceki tedavi öyküsü</b>		
Var	8	17.8
Yok	37	82.2
<b>Yatarak tedavi</b>		
Evet	1(1-3 kez)	97.8
Hayır	44	2.2
<b>Aile öyküsü</b>		
Yok	38	84.4
Depresyon	4	8.9
Bipolar bozukluk	1	2.2
Anksiyete bozukluğu	1	2.2
Psikotik bozukluk	1	2.2
<b>Suicid girişimi</b>		
Var	1	2.2
Yok	44	97.8
<b>Hastalık süresi</b>		
1 ay	6	13.3
1-3 ay	6	13.3
4-6 ay	12	26.7
7-12 ay	6	13.3
1 yıldan uzun	15	33.3
<b>Depresyon şiddeti</b>		
Hafif	5	11.1
Orta	29	64.4
Ağır	11	24.4

Hastalar önceki tedavi öyküsü, yatarak tedavi, aile öyküsü, suicid girişimi, hastalık süresi, depresyon şiddeti açısından incelendiğinde; 8 hastanın (%17.8) daha önce tedavi aldığı, 37 hastanın (%82.2) ise daha önce tedavi öykününün olmadığı görüldü. Daha önce tedavi alan hastalardan birinin

ise yatarak tedavi gördüğü öğrenildi. Hastaların soy geçmişine bakıldığında 38'inin (%84.4) ailesinde herhangi bir psikiyatrik bozukluk olmamasına karşın; 4'ünün (%8.9) ailesinde depresyon, 1'inin (%2.2) ailesinde bipolar bozukluk, 1'inin (%2.2) ailesinde anksiyete bozukluğu 1'inde (%2.2) ise psikotik bozukluk bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yalnızca 1'inde (%2.2) daha suicid girişimi olduğu belirlendi. Hastaların hastalık süresi ele alındığında 6 hastanın (%13.3) şikayetinin 1 aydan beri olduğu, 6'sının (%13.3) 1-3 ay arasında, 12'sinin (%26.7) 4-6 aydan beridir, 6'sının (%13.3) 7-12 aydır, 15 hastanın (%33.3) ise bir yıldan uzun süredir olduğu saptandı. Hastalara uygulanan Beck depresyon ölçeğine göre 5 hastanın (%11.1) depresyonunu hafif düzey, 29 hastanın (%64.4) orta düzey, 11 hastanın (%24.4) ise ağır düzey olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hasta daha önce EKT tedavisi almamıştır.

Depresyon ve sağlıklı kontrol gruplarının total tiyol, native tiyol, disülfit, disülfit/native tiyol, disülfit/total tiyol, native tiyol /total tiyol düzeylerinin karşılaştırılması Tablo-4'te gösterilmiştir.

**Tablo-4:** Depresyon ve kontrol grubunun tiyol/disülfit dengesi yönünden karşılaştırılması

	HASTA	KONTROL	P değeri
<b>Native tiyol*</b>	333.6±107.5	402.9±62.8	0.016
<b>Total tiyol**</b>	420.2 (105-686.5)	441.2 (303.6-614.9)	<0.001
<b>Disülfit*</b>	21.5±7.08	19.1±5.44	0.171
<b>Disülfit/native tiyol**</b>	6.31 (2.31-35.5)	4.40 (2.62-9.85)	0.002
<b>Disülfit/total tiyol**</b>	5.60 (2.20-20.7)	4.04 (2.49-8.23)	0.002
<b>Native tiyol /total tiyol**</b>	88.7 (58.4-95.5)	91.9 (83.5-95.0)	0.002

\* Mean±SD

\*\* Median(min-max)

Depresyon ve kontrol grubu native tiyol düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.016).

Depresyon grubu total tiyol düzeyi ile kontrol grubu total tiyol düzeyi kıyaslandığında anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001)

Depresyon ve kontrol gruplarında ölçülen disülfid düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.171)

Depresyon ve kontrol grubu disülfid/native tiyol oranı açısından incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmiştir (p=0.002).

Depresyon ve kontrol grupları arasında disülfid/total tiyol oranı açısından anlamlı fark bulunmaktadır (p=0.002).

Gruplar native tiyol /total tiyol oranı açısından incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0.002)

Hastaların depresyon şiddetiyle (Beck depresyon ölçeği ile değerlendirilen) total tiyol, native tiyol, disülfid, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol /total tiyol arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05)

**Tablo-5:** Depresyon şiddeti ile tiyol/disülfid dengesinin korelasyon açısından incelenmesi

	<b>Beck puan</b>	<b>Native tiyol</b>	<b>Total tiyol</b>	<b>Disülfid</b>	<b>Disülfid/native tiyol</b>	<b>Disülfid/total tiyol</b>	<b>Native tiyol /total tiyol</b>
<b>Beck puan</b>							
rho	1	0.192	0.172	-0.023	-0.052	-0.052	-0.052
p değeri		0.196	0.246	0.876	0.730	0.730	0.730

Hastaların semptomlarının süresi ile total tiyol, native tiyol, disülfid/native tiyol,

disülfit/total tiyol, native tiyol /total tiyol arasında korelasyon saptanmamıştır( $p>0.05$ ). Hastaların semptomlarının süresi ile disülfit arasında negatif korelasyon saptanmıştır ( $p=0.034$ ) (Tablo-6).

**Tablo-6:** Hastalık süresi ile tiyol/disülfit dengesinin korelasyon açısından incelenmesi

	Beck puan	Native tiyol	Total tiyol	Disülfit	Disülfit/native tiyol	Disülfit/total tiyol	Native tiyol /total tiyol
<b>Hastalık Süresi</b>							
rho	1	0.045	-0.018	-0.310	-0.237	-0.237	-0.237
p değeri		0.762	0.762	0.903	0.034	0.034	0.034

## 5. TARTIŞMA

Psikiyatride biyolojik belirteç araştırmaları oldukça ilgi çeken bir konudur. Yapılan çalışmalarda polisomnografik çalışmalar, deksametazon süpresyon testi gibi testler nispeten olumlu sonuçlar vermiş olsa da gerek uygulanmasının zahmetli olması gerekse de maliyetlerinin yüksek olması açısından uygulanabilirliği düşük yöntemlerdir (29, 30). İnflamatuvar belirteçlerle tedavi cevabını araştıran çalışmalar yapılmış fakat belirgin bir belirteç saptanamamıştır (196).

Yapılan başka bir çalışmada prefrontal korteks ve periferik kanda benzer düzeyde ekprese olduğu gösterilmiş olan genlerle ilişkili iki adet mikroRNA' nın (mir320a ve mir451a), MDB için biyolojik belirteç olabileceği belirtilmiş olmakla birlikte pratikte kullanım alanı henüz olmamıştır (197).

Biz de oksidatif stresin majör rol oynadığı bilinen depresyon hastalarını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığımız çalışmamızda, ruhsal bozuklukların nörobiyolojisinde son yıllarda gündeme yeni girmiş moleküllerden olan tiyol/disülfid dengesini ele aldık.

Çalışmaya 11'i erkek ve 34'ü kadın olmak üzere toplam 47 dahil edildi. Hastaların yaşları 18-62 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 30'du. Denekler arasında kadın ağırlığı, işsiz olmak ve gözlenen yaş ortalaması depresyonun evrensel doğasıyla oldukça uyumluluk göstermektedir. Sosyodemografik özelliklere bakıldığında; kadın, evli, çalışmayan, eğitimsiz olma öne çıkan özelliklerdi. Bu özellikler düşük sosyoekonomik düzeyde olmakla ilişkilendirilebilir. Evli olmanın koruyucu olabileceğini belirten çalışmalar vardır. Ancak depresyonun en yoğun ortaya çıkma yaşı olan 30 yaş sonrasında kadınların önemli kısmı evli olduğu için bu zamansal kesişme kesin yorum yapmayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların yaşadığı bölge itibariyle boşanmaya sıcak bakılmaması ve kadınların stres faktörlerine rağmen evliliklerini devam etmek zorunda olmalarının da bu sonucu doğurabileceği düşünölmektedir. (37).

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, beden kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Tiyol biyokimyası temel ve uygulamalı biyobilimlerde son yıllarda hızla büyüyen bir alan olmasına rağmen 1979 da Ellman'ın -SH gruplarını DTNB kullanarak ölçen bir yöntem

geliştirmesinin dışında bu alanda kayda değer bir kolorimetrik ölçüm yöntemi geliştirilememiştir. Tiyol-Disülfid Homeostazisi yaşamsal bir öneme sahiptir. Bu çift taraflı dengenin 1979 yılından beri ancak tek tarafı ölçülebilenirken, Erel & Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni yöntemle her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir.

Literatürde oksidatif stresin ve antioksidan sistemin depresyonla ilişkisini araştıran ve bu alanda tiyol/disülfid dengesinin bazı psikiyatrik hastalıklarla ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur ancak depresyonda tiyol/disülfid dengesini araştıran bir çalışmaya rastlanmamış olup çalışmamız bu alandaki ilk rapordur.

Çalışmamızda depresyon ve kontrol grubu native tiyol düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0.016$ ). Depresyon grubu total tiyol düzeyi ile kontrol grubu total tiyol düzeyi kıyaslandığında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Depresyon ve kontrol gruplarında ölçülen disülfid düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.171$ ). Depresyon ve kontrol grubu disülfid/native tiyol oranı açısından incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmiştir ( $p=0.002$ ). Depresyon ve kontrol grupları arasında disülfid/total tiyol oranı açısından anlamlı fark bulunmaktadır ( $p=0.002$ ). Gruplar native tiyol /total tiyol oranı açısından incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.002$ ).

Majör depresif bozukluğu olan hastaların semptomlarının süresi ile total tiyol, native tiyol, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol /total tiyol arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Hastaların semptomlarının süresi ile disülfid arasında negatif korelasyon saptanmıştır ( $p=0.034$ ) (Tablo6).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların depresyon şiddetiyle (Beck depresyon ölçeği ile değerlendirilen) total tiyol, native tiyol, disülfid, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol /total tiyol arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ )

Depresyonda tiyol/disülfid dengesi daha önce araştırılmadığından literatürden bu konuda örnek verilememekle beraber yapılan çalışmalar majör depresyonda oksidatif stres belirleyicilerinin düzeylerinde olası bir artışa ve ağır depresif belirtilerle antioksidan statüsünde azalmaya işaret etmektedir (198)



Son yıllarda yapılan çalışmalar; oksidatif ve antioksidatif sistemler arasındaki dengenin bozulması sonucu reaktif oksijen radikallerinin nöronal hasar oluşturarak depresyonun patofizyolojisinde rolü olduğuna işaret etmektedirler (180-182). Reaktif oksijen türlerinin (ROT) artışının depresyonda bir nedeni mi yoksa sonuç mu olduğu konusu yeterince açıklığa kavuşmamıştır.

Yapılan bir çalışmada depresif hastaların antioksidan enzim aktivitelerine (AEA) ve lipid peroksidasyon (LP) seviyelerine bakılmış ve major depresif bozukluğu olan hastalarda, özellikle melankolik hastalarda AEA ve LP seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir (188).

Başka çalışmalar da majör depresyonda oksidatif stres belirleyicilerinin düzeylerinde olası bir artışa ve ağır depresif belirtilerle antioksidan statüsünde azalmaya işaret etmektedir (198).

Başka bir çalışmada depresyon modeli oluşturulan ratların korteks Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi ve Vit-C konsantrasyonu ve medulla Glutasyon (GSH) aktivitesinin anlamlı derecede azaldığı gözlemlenmiş ve bu üç dokunun LP seviyeleri ve korteksin NO değerleri yüksek olarak bulunmuştur (185). Yine başka bir çalışmada major depresif bozukluk ile toplam antioksidan kapasite (TAK) ve toplam oksidan durumun (TOD) arasındaki ilişkiye bakılmış ve depresyon hastalarında TOD ve oksidatif stres indeksinin (OSI) yüksek ve TAK'ın düşük olduğu bulunmuştur (191).

Galecki ve arkadaşları, depresif hastalarda toplam plazma antioksidan durumunun azalmış olduğunu ve üç aylık fluoksetin tedavisiyle de düzelmediğini tespit etmişlerdir (199). Daha yeni bir çalışmalarında ise, fluoksetin ile asetilsalisilik asit üç ay süreyle birlikte kullanıldığında, MDA düzeylerinde düşme, serbest radikal süreçte azalma, enzimatik olmayan antioksidatif savunma sisteminde artış tespit etmişlerdir (182). Sarandol ve arkadaşları, depresyon tanılı hastalarda MDA düzeylerinin, kontrol grubuna göre arttığını saptamışlardır (180).

Can ve arkadaşlarının bir çalışmasında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanıları olan bir hasta grubunda serum malondialdehit seviyeleri yüksek bulunurken, süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz enzim aktiviteleri azalmış olarak bulunmuştur (200).

Shibata ve arkadaşları, erkek depresif hastalarda E vitamini düzeylerini düşük bulmuşlardır

(201). Teiemer ve arkadaşları, MDB hastalarında E vitamini düzeylerinde düşüklük tespit etmediklerini bildirmişler, Sarandol ve arkadaşları ise, literatürün tersine, serum E vitamini düzeylerini bu hasta grubunda daha yüksek bulmuşlardır (201, 180). Literatürde konuyla ilgili çalışmaların sonuçları çelişkili görünmektedir.

Metaanaliz sonuçları, oksidatif stresin depresyonda rol oynadığını ve antidepresan aktivitenin oksidatif stres / antioksidan fonksiyonunun iyileştirilmesiyle aracılık edebileceğini göstermektedir (202).

Antidepresan tedavi ile oksidatif stresin araştırıldığı bir çalışmada majör depresyon tanısı alan hastaların serumlarında TOS ve OSİ düzeylerinin yüksek olduğu, TAS düzeylerinin düşük olduğu 3 aylık antidepresan tedavi sonrasında TAS düzeylerinin arttığı, TOS ve OSİ düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (203).

Çalışmamız da bu çalışmaları destekler nitelikte depresyonda antioksidan düzeylerinin azaldığını oksidan/antioksidan dengenin bozulduğunu göstermektedir.

Diğer psikiyatrik bozukluklar ile ilgili çalışmalara bakıldığında da verilerin hepsi, oksidatif stres ile yüksek kaygıya bağlı davranış arasında bir bağ olduğunu kanıtlarken, neden-sonuç ilişkisi henüz tam olarak ortaya konmamıştır (204). Ayrıca bipolar bozukluk ve şizofrenide de oksidatif stres parametrelerinin yükseldiği gözlenmiştir (205, 206).

Tiyol grubu içeren bileşikler indirgeyici özellikleri ile oksidatif strese karşı savunmada önemli görevi olan organik maddelerdir. Anormal tiyol/ disülfid denge düzeyleri; diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson Hastalığı, Alzheimer Hastalığı, Multiple sklerozis ve karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır (18-26).

Bu alanda literatür incelendiğinde; şizofreni tanılı 87 hasta ile yapılan bir araştırmada hasta grubu ile kontrol grubu arasında tiyol/disülfid dengesi açısından anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu çalışmada native tiyol ve total tiyol düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük, disülfid düzeylerinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (207).

Yapılan başka bir çalışmada ise 40 panik atak hastası kontrol grubu ile kıyaslandığında

tiyol düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük; disülfid/total tiyol düzeylerinin ise kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır (208).

Başka bir çalışmada dinamik tiyol/disülfid dengesi ve çocukluk çağı DEHB'si arasında anlamlı bir ilişki bulunamadığı görülmüştür (209).

Eroin bağımlılığında dinamik SH/SS homeostazını incelemeyi amaçlayan otuz bir eroin bağımlısı erkeğin katıldığı bir çalışmada, serum SH ve ToSH düzeylerinin eroin bağımlısı erkeklerde azalmış olduğu ve SH/SS homeostazının disülfid bağı oluşumu yönünde bozulduğu gösterilmiştir (210).

Başka bir çalışmada Epilepsi hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında total tiyol, nativ tiyol miktarları, dinamik disülfid bağı düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (211).

### **5.1. Çalışmadaki Kısıtlılıklar**

Bu çalışma Major Depresif Bozukluk ve tiyol/disülfid dengesi hakkında değerli bilgiler vermektedir ancak sonuçlar değerlendirilirken çalışmanın bazı kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

Çok sayıdaki dışlayıcı ölçütler nedeniyle çalışmanın örnekleminin az sayıda kişiden oluşması çalışmanın en büyük kısıtlılığıdır. Çalışma sonuçlarından genel çıkarımlar yaparken bu durum göz önüne alınmalıdır.

Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalarda suicid girişim oranının az olması, hiçbir hastanın daha önce EKT tedavisi almamış olması da MDB olan hastalarda EKT tedavisi ve suicid girişimi ile tiyol/disülfid dengesi arasında bir ilişki olup olmaması hakkında yorum yapılmasını olanaksız kılmıştır.

En önemlisi hastalar çağrılmalarına rağmen kontrollerine düzenli bir şekilde gelmedikleri ve tedavi uyumu göstermedikleri için MDB olan hastalarda antidepresan tedavi sonrası tiyol/disülfid dengesinde değişme olup olmadığı açıklığa kavuşturulamamıştır.

Yine hastaneye depresyon Şikayetleri ile başvuran hastaların çoğunun kadın olması araştırmanın örneklem grubunun da çoğunun kadın olmasına yol aŐmıŐtır. Cinsiyet deęiŐkeninin kontrol edilememesi, sonuçlarda bu yönde bir yanlılığa neden olmuştur ancak sonuçları değerlendirdiğimizde kadın olguların fazla oluşu literatür bulgularını destekler niteliktedir.



## 6. SONUÇ

Major depresif bozuklukta biyolojik faktörlerin rol oynadığı, bilinen bir gerçektir. Bu alanda çok önemli gelişmeler sağlanmış olmasına rağmen hala tanı koymamıza doğrudan katkısı olabilecek biyolojik belirteçler bulunmamaktadır.

Tiyol/disülfid dengesi bazı psikiyatrik bozukluklarda araştırılmasına rağmen depresyonda henüz böyle bir yayına rastlanmamıştır.

Bu alanda yapılan ilk araştırma olan çalışmamızda depresyonda tiyol/disülfid dengesinin bozulduğunu saptadık. Belirti süresi ve şiddeti ile tiyol/disülfid dengesi arasında ise korelasyon olmadığını bulduk.

Sonuç olarak bu konuda yapılacak daha geniş çalışmaların da ışığında tiyol/disülfid dengesi parametrelerinin depresyonda tanı koydurabilecek biyolojik marker olmaya aday olabilecekleri söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Kesler, RC., Berglund, P., Demler, O., ve ark., ‘‘ The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Result From The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)’’ JAMA, 2003; 289: 3095-105.
2. Kırılı, S. Depresyon Üzerine Düşünceler. 1. Baskı. İstanbul: Ekspres Basımevi, 2013; 19-20.
3. Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı Baskı 2 Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2007: 240-64.
4. Akiskal HS. Mood Disorders: Introduction and overview. Compher. Textbook of Psychiatry, 1th ed. Kaplan HI, Sadock BJ. PA: Williams and Wilkins 1995;1067-79.
5. Goodwin RD, Jacobi F, Bittner A, Wittchen HU. Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. (Çev: Oral T), (The American Psychiatric Publishing) Sigma Publishing, İstanbul, 2007; 33-54.
6. Küey L. Birinci Basamakta Depresyon: Tanıma, Ele Alma, Yönlendirme. Psikiyatri Dünyası 1998; 1:5-12.
7. Chapman DP, PhD, MSc, Perry GS, DrPH. Depression as a major component of Public Health for older adults. Preventing Chronic Dis. 2008; 5: 1-9.
8. Conwell, Y., Duberstein, PR., Caine, ED., ‘‘Risk Factors For Suicide in Later Life’’, Biol Psychiatry, 2002; 52:193-204.
9. Monk, M. ‘‘Epidemiology of suicide’’, Epidemiol Rev, 1987; 9:51-69.
10. Litman, RE., Jacobs, D., Brown, HN., Madison, CT., ‘‘Suicides: What do They Have in Mind? Suicide: Understanding and Responding’’ International Universities Press, 1989; 143-54.
11. Dilek O.N. Serbest Radikaller ve Cerrahi. Serbest Radiakaller ve Antioksidanlar Araştırma Derneği III. Ulusal Kongresi. Afyon, Mart 2003; 6:23-30.
12. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant / antioxidant balance. Clin Biochem 1993; 25: 354-7.
13. M. Atmaca, E. Tezcan, M. Kuloglu, B. Ustundag, H. Tunckol Antioxidant enzyme and malondialdehyde values in social phobia before and after citalopram treatment Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci., 2004; 254: 231-5.
14. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. Free Radic Biol Med 2013;65:244-53.
15. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. Free Radic Biol Med 15, 2009;47(10):1329-38.

16. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 28, 2006;71(5):551–64.
17. Circu ML, AwTY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2010;48(6):749–62.
18. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2011;50(4):495–509.
19. Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, Yuan Z, Johnson JJ, Adam KP, et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res* 2014; 74(3):787–96.
20. Tetik S, Ahmad S, Alturfan AA, Fresko I, Disbudak M, Sahin Y, et al. Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys* 2010;47(6):353–8.
21. Rodrigues SD, Batista GB, Ingberman M, Pecoits-Filho R, Nakao LS. Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2012;34(3–4):231–7.
22. Sbrana E, Paladini A, Bramanti E, Spinetti MC, Raspi G. Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Electrophoresis* 2004;25(10–11):1522–9.
23. Calabrese V, Lodi R, Tonon C, D'Agata V, Sapienza M, Scapagnini G, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci* 2005;233(1–2):145–62.
24. Smeyne M, Smeyne RJ. Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 2013;62:13–25.
25. Steele ML, Fuller S, Maczurek AE, Kersaitis C, Ooi L, Münch G. Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells. *Cell Mol Neurobiol* 2013;33(1):19–30.
26. Kuo LM, Kuo CY, Lin CY, Hung MF, Shen JJ, Hwang TL. Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells. *Molecules* 2014; 19(3):3327–44.
27. Fava, GA., Fabbri, S., Sonini, N., ‘Residual Symptoms in Depression: An emerging therapeutic target’, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002; 26: 1019-27.
28. Charney DS Substance P antagonist: mechanism of action and clinical implications. Program and abstracts of the 153rd annual meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, Chicago, American Psychiatric Press:132-145, 2000.
29. Pillai V, Kalmbach DA, Ciesla JA. A meta-analysis of electroencephalographic sleep in

- depression: evidence for genetic biomarkers. *Biol Psychiatry*. 2011;70(10):912–9.
30. Ising M, Horstmann S, Kloiber S, et al. Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker? *Biol Psychiatry*. 2007;62(1):47–54.
31. Phillips ML, Vieta E. Identifying Functional Neuroimaging Biomarkers of Bipolar Disorder: Toward DSM-V. *Schizophrenia Bulletin* 2007; 33 (4): 893-904.
32. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996;(30):17–30.
33. WHO | The world health report Reducing Risks, Promoting Healthy Life. 2002; 40-1.
34. Trivedi MH, Kleiber BA. Using treatment algorithms for the effective management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 1: 25–9.
35. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19(2):179–200.
36. Parker GB, Malhi GS, Crawford JG, Thase ME. Identifying “paradigm failures” contributing to treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2005;87(2):185–91.
37. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan and Saddock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry Çeviri Editörleri: Aydın H, Bozkurt A. Sekizinci Baskı İstanbul: Güneş Kitabevleri; 2007; 1559-800.
38. Işık E. Duygulanım bozuklukları/Depresyon ve Mani, İstanbul: Boğaziçi Matbaası; 1991;15-55.
39. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Görsel sanatlar Matbaacılık, Ankara 2003 ;1: 5-11.
40. Tezcan AE. Depresyonu Anlamak. 1. Basım, s.2, Sigma Publishing, İstanbul, 2013;
41. Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı, yeniden gözden geçirilmiş (DSM-IV-TR), APA Washington DC, 2000’den çeviren Köroğlu E, 2001; 4: sayfa no
42. Köroğlu E. DSM-5 tanı ölçütleri başvuru el kitabı. HYB Yayıncılık, Ankara 2013;
43. Öztürk M, Uluşahin O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11.Basım, Ankara, 2008; 1: 337-427.
44. Yetken, S., Özgen, F., “Tarihsel Bakış İçinde Depresyon” Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2007; 3(47) :1-5.
45. Köknel, Ö., “Duygudurum Bozukluklarının Tarihçesi”, *Duygudurum Dizisi* 2000; 1:5-1.
46. Berrios GA. Depressive and Manic States During the Nineteenth Century. In: Georgotas A, Cancro R, editors. *Depression and Mania* New York: Elsevier Science Publishing Co, Inc; 1988;



47. Babaoğlu A. Psikiyatri Tarihi. İstanbul: Okuyan Us Yayın; 2002; 56(95): 188-9.
48. Schechter LE, Ring RH, Beyer CE, et al. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: Current and future strategies. *NeuroTherapeutics*. 2005; 2: 590-611.
49. Yüksel N. Paroksetin ve Depresyon. *Klinik Psikiyatri*. 2007; 10(Ek 1):3-8.
50. Marneros A. Mood disorders: Epidemiology and natural history, *Psychiatry* 2006; 4:119-22.
51. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M ve ark. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanım sonuçları. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu Ankara 1998; 1:
52. Güleç C. Affektif Bozuklukların Yaygınlığı Ve Bu Konudaki Tutumlar Üzerine Sağlık Örgütlenişinin Etkisini Araştıran Bir Çalışma Yayımlanmamış Doçentlik Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara. 1981;
53. Kaya B, Kaya M. 1960'lardan Günümüze Depresyonun Epidemiyolojisi, Tarihsel Bir Bakış. *Klinik Psikiyatri*. 2007; 10(Ek 6):3-10.
54. Bruntland, GH., '2 Mental Health in The 21st Century'', *Bulletin of The World Health Organization*, 2000; 78 (4): 411-2.
55. Yemez B, Alptekin K. Depresyon Etiyolojisi. *Psikiyatri dünyası* 1998; 1:215-6.
56. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301(5631):386-89.
57. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(49):17316-21.
58. Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Volzke H, Lucht M, Freyberger HJ. Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Mol Psychiatry* 2005;10(2):220-4.
59. Aşkın R. Depresyonun genetiği. *Depresyon El Kitabı Atlas Kitabevi*, Konya 1999; 2:71-2.
60. Wurtman RJ. Genes, stress, and depression. *Metabolism* 2005; 54:16-9.
61. Tarhan N, Çetin M. Depresyonda Biyolojik Göstergeler. *Depresyon Monografiler Serisi Basım Hekimler Yayın Birliği*, Ankara, 1993; 4:175-200.
62. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry* 2006; 60:84-92.
63. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274:1527-31.
64. Kaplan&Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Türkçe 2007; 8(1): 60-71.
65. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC. Stressful life

- events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry* 1995;152(6):833-42.
- 66.** Lusen PT, Beyer JL, Selis SR, Gwirtsman HE, Shelton RC, Bird RP, Nash JL. Duygudurum Bozuklukları. Güneş Kitabevi; 2003; 290-327.
- 67.** Haddad S, Reiss D, Spotts E, et al. Depression and internally directed aggression: genetic and environmental contributions. *J Am Psychoanal Assoc* 2008; 56:515-550.
- 68.** Akiskal HS. Mood Disorders: Introduction and Overview. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2000;1284-98.
- 69.** Lealiy RL 2003, Bilissel Terapi Yöntemleri (Çeviri editörleri: Türkçapar H, Köroğlu E.). Ankara: HYB Yayıncılık; 2007;
- 70.** Odağ C. Nevrozlar-2. Halime Odağ Psikanaliz ve Psikoterapi Vakfı Yayınları 2001; 43-44.
- 71.** Özmen M. Depresyonda Dinamik Nedenler. *Duygudurum Dizisi* 2001; 6: 283-7.
- 72.** Drevets WC, Frank E, Price JC. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biological Psychiatry*. 1999; 46: 1375–87.
- 73.** Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: Genetic and environmental factors. *Psychiatric Clinics of North America*. 2012; 35: 51–71.
- 74.** Pedro L, Delgado MD, Francisco A. *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*. İstanbul: Sigma Publishing. 2007; 101-16
- 75.** Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri Özet Kitabı. (Aydın H, Bozkurt A. Çeviri ed.) Ankara; Güneş Kitabevi 2005; 8: 109-10
- 76.** Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 1997; 154(3):426-8.
- 77.** Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Sadock, Benjamin J, Sadock Virginia A. Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 84-97.
- 78.** Seidman, SN. (2005), *The Neuroendocrinology of Mood Disorders*: In Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF (editors). *The American Psychiatry Publishing Textbook of Mood Disorders*, 117-30.
- 79.** Nelson JC, Davis JM. DST Studies in Psychotic Depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154: 1497-1503.
- 80.** Antonijevic, IA., "Depressive Disorders-Is it Time to Endorse Different Pathophysiologies?", *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31:1-15.
- 81.** Liston, BS., McEwen, BJ., Casey, C., "Psychosocial Stress Reversibly Disrupts Prefrontal Processing and Attentional Control", *Proceeding of the National Academy of Science* 2009; 912-17.

82. Brouwer, JP., Appelhof, BC., Hoogendijk, WJ., *European Journal of Endocrinology*, 2005; 152:185-91.
83. Almeida, OP., Alfonso, H., Flicker, L., ve ark., ‘‘Thyroid Hormones and Depression: The Health in Men Study’’, *Am J Geriatr psychiatry*, 2011; 19 (9): 763- 70.
84. Işık, E. *Biyolojik Psikiyatri. Has Matbaacılık. İstanbul* 2012; 1: 423-27
85. Seidman, SN., Rabkin, JG., ‘‘Testosteron Replacement Therapy For Hypogonadal Men with SSRI-refractory Depression’’, *Journal of affective disorders*, 1998; 48 (2): 157-61.
86. Eşel E.; *Depresyondaki Nöroendokrinolojik Bulgular; Klinik Psikiyatri* 2002;Ek 4:35-50.
87. Melartin TK, Rytsala HJ, Leskela US, Lestela-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsa ET. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:126-34.
88. Olfson M, Fireman B, Weissman MM, Leon AC, Sheehan DV, Kathol RG, Hoven C, Farber L. Mental disorders and disability among patients in a primary care group practice. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1734-40.
89. Andrade L, Eaton WW, Chilcoat H. Lifetime comorbidity of panic attacks and major depression in a population-based study. Symptom profiles. *Br J Psychiatry*. 1994;165(3):363-9.
90. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder *J Clin Psychiatry*. 1992;53 Suppl:4-10.
91. Shea MT, Widiger TA, Klein MH. Comorbidity of personality disorders and depression: implications for treatment *J Consult Clin Psychol*. 1992 Dec;60(6):857-8.
92. Nunes EV, Rounsaville BJ. Comorbidity of substance use with depression and other mental disorders: from diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition (DSM-IV) to DSM-V. *Addiction* 2006;101 (Suppl) 1: 89-96.
93. Dzamalala Cp, Milner Ad, Liomba Gn. Suicide İn Blantyre, Malawi (2000–2003). *Journal Of Clinical Forensic Medicine*. 2006; 13: 65–69;
94. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2375–94.
95. Le-Niculescu H, Kurian SM, Yehyaw N, et al. Identifying blood biomarkers for mood disorders using convergent functional genomics. *Mol Psychiatry*. 2009;14(2):156–74.
96. Paez-pereda M. Biomarkers for Psychiatric Disorders. Turck C, ed. 2009; 299–315.
97. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(8):1169–80.

98. Levine J, Barak Y, Chengappa KN, Rapoport A, Rebeck M, Barak V. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology*. 1999;40(4):171–6.
99. Nemeroff CB. Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36.
100. Cavdar C, Sifil A, Camsarı T, Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi* 1997; 3-4:92-95.
101. Baykal Y, Gök F, Erikçi S. Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. *Sendrom* 2002; 14(1):94-100.
102. Minnet C. Çocukluk çağında B12 vitanin eksikliğinin oksidan antioksidan sistem ve DNA hasarı ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, 2006;
103. Bayir H, Kagan VE, Tyurina YY et al. Assesment of antioxidant reserves and oxidative stres in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatric Research* 2002; 51: 571-8.
104. Cirak B, Dnci S, Palaoğlu S et al. Lipit peroxidation in cerebral tumors. *Clinica Chimica Acta* 2003; 327: 103-7.
105. Kılınç K, Kılınç A, Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002; 33: 110-8.
106. Jensen SJK, Oxidative stres and free radicals. *Journal of Molecular Structure*. 2003;666:387-392.
107. Akkus I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya; Mimoza yayınları, 1995; 42-5.
108. Yamamoto Y. Role of active oxygen species ant antioxidants in photoaging. *Journal of Dermatological Science* 2001; 27: 1-4
109. Stadtman ER. Metal ion catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radic Biol Med* 1990; 9: 315-25.
110. Yiğit A, Yurdakök M, yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1997; 39: 749-65.
111. Wasowics W, Neve S, Peretz A (1993) Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem*, 39: 2522-2526.
112. Çelik H. Malarya hastalarında oksidatif stres ve mononükleer lenfosit DNA hasarının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, 2005;
113. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stres in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stres Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:341-57.
114. Bowry VW, Mohr D, Cleary J et al. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in

- ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1995; 270: 5663-5796.
- 115.** Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *Faseb J*, 2003; 17: 1195-214.
- 116.** Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays*, 2004; 26: 533-42.
- 117.** Cadet J, Douki T, Gasparutto D, Ravanat J-L. Oxidative damage to DNA: Formation, measurement and biochemical features. *Mutat Res*, 2003; 531: 5-23.
- 118.** Zastawny TH, Altman SA, Randers-Eichhom L, Madurawe R, Lumpkin JA, Dizdaroglu M, Rao G. DNA base modifications and membrane damage in cultured mammalian cells treated with iron ions. *Free Rad Biol Med*, 1995; 18: 1013-22.
- 119.** Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letters*, 1991; 281: 9-19.
- 120.** Scandalios JG. The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences*, 2002; 27: 483- 6.
- 121.** Yesilkaya A, Altinayak R and Korgun DK. The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *Gen Pharmacol*, 2000; 35: 17- 20.
- 122.** Makarov VG, Makarova M, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Vopr Pitan*, 2005; 74:103-4.
- 123.** Atmaca G. Sarımsağın ve tiol içeren bazı bileşiklerin antioksidatif etkileri *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;20: 1-3.
- 124.** Kim Y.G., Kim S.K., Kwon J.W., Park O.J., Kim S.G., Kim Y.C. Effects of cysteine on amino acid concentrations and transsulfuration enzyme activities in rat liver with protein-calorie malnutrition. *Life Sci* 2003; 72:1171-81.
- 125.** Parcell S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Altern Med Rev* 2002; 7: 22-44.
- 126.** Fang Y.Z., Yang S., Wu G. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition* 2002; 18: 872-9.
- 127.** Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J. Nutr* 1989;119:109- 11.
- 128.** Abdo E.E., Cunha J.E., Deluca P., Coelho A.M., Bacchella T., Machado MC. Protective effect of N2-mercapto-propionylglycine on rats and dogs liver during ischemia/reperfusion process. *Arq Gastroenterol* 2003; 40: 177-80.
- 129.** Ozcan E, Salim N. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014; 47: 326-332.
- 130.** Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* 13 2013;288(37):26489–96.
- 131.** Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress

- marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol–disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr* 2016; 4: 1-6
132. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82: 291-5.
  133. Varela-Moreiras G. Nutritional regulation of homo-cysteine: effects of drugs. *Biomed Pharmacother* 2001; 5 (5): 448-53.
  134. Puka-Sundvall M., Sandberg M., Hagberg H. Brain injury after neonatal hypoxia-ischemia in rats: a role of cysteine? *Brain Res* 1998; 797:328-32.
  135. Alvarez B., Ferrer-Sueta G., Freeman BA., Radi R. Kinetics of peroxynitrite reaction with amino acids and serum albumin. *J Biol Chem* 1999; 274: 842-8.
  136. Percival, M. Antioxidants. *nut031* 1/96 rev. 10/98 *Clinical nutrition insights* 1998;
  137. Masella R., Di Benedetto R., Vari R., Filesi C., Giovannini C., Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes, *J. Nutr. Biochem* 2005; 16: 577–86.
  138. Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* Mar. Epub 2006 Jan 23. 2006; 10-160(1):1-40.
  139. Ji, Y.B., Akerboom, T.P.M., Sies, H., Thomas, J.A., S-nitrosylation and S-glutathiolation of protein sulfhydryls by S-nitroso glutathione, *Arch. Biochem. Biophys.* 1999; 362: 67–78.
  140. Hwang, C., A.J. Sinskey, H.F. Lodish, Oxidized redox state of glutathione in the endoplasmic-reticulum, *Science* 1992; 57:1496–502.
  141. Navari-Izzo F., Quartacci M.F., Sgherri C. Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol Biochem* 2002; 40:463-70.
  142. Marangon K., Devaraj S., Tirosh O., Packer L., Jialal I. Comparison of the effect of alpha-lipoic acid and alpha-tocopherol supplementation on measures of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1999; 27:1114–21.
  143. Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. *Arch Biochem Biophys* 1993; 300:535-43.
  144. Garcia-Estrada J., Gonzalez-Perez O., Gonzalez-Castaneda R.E., Martinez-Contreras A., Luquin S., dela Mora P.G. An alpha-lipoic acid-vitamin E mixture reduces post-embolism lipid peroxidation, cerebral infarction, and neurological deficit in rats. *Neurosci Res* 2003; 47: 219-24.
  145. Bustamante J., Lodge J.K., Marcocci L., Tritschler H.J., Packer L., Rihn BH. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 1023-39.
  146. Fuchs J., Zimmer G., (1986) <sup>31</sup>P-NMR spectroscopic investigations and mitochondrial studies on the cardio protective efficiency of 2-mercFailli P., Palmieri L., D'Alfonso C.,

- Giovannelli L., Generini S., Rosso AD., Effect of n-acetyl - l-cysteine on peroxynitrite and superoxide anion production of lung alveolar macrophages in systemic sclerosis. *Nitric Oxide* 2002; 7: 277-82.
147. Han D., Sen C.K., Roy S., Kobayashi M.S., Tritschler H.J., Packer L. Protection against glutamate-induced cytotoxicity in C6 glial cells by thiol antioxidants. *Am J Physiol* 1997; 273: 1771-8.
  148. Bulut H., Sayar GH., N-Acetylcysteine in Treatment of Trichotillomania; *The Journal of Neurobehavioral Sciences*; 2015;2(3):110-113
  149. Tanonaka K., Iwai T., Motegi K., Takeo S. Effects of N-(2-mercaptopropionyl)-glycine on mitochondrial function in ischemic-reperfused heart. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 416-25.
  150. Ayene I.S., Al-Mehdi A.B., Fisher A.B. Inhibition of lung tissue oxidation during ischemia/reperfusion by 2-mercaptopropionylglycine. *Arch Biochem Biophys* 1993; 303: 307-12.
  151. Lourenco R., Camilo M.E. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp* 2002;17: 262-70.
  152. Aerts L., Van Assche F.A. Taurine and taurine-deficiency in the perinatal period. *J Perinat Med* 2002; 30: 281-6.
  153. Reiter RJ. Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue damage induced by free radicals. *European Journal of Endocrinology*. 1996; 134:412-20.
  154. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. baskı, Konya: Mimosayayınları, 1995; 1-132.
  155. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2006; 31 (2): 51–6.
  156. Halliwell B, Gutteridge JMC *Free Radicals in Biology and Medicine*, Third Edition, Oxford Science Publications, 2001; 22-4.
  157. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925-35.
  158. Seifried HE, Anderson DE, Sorkin BC, Costello RB. Free radicals: the pros and cons of antioxidants. Executive summary report. *J Nutr* 2004;134(11):3143-63.
  159. Russell RC, Roth AC, Kucan JO, Zook EG. Reperfusion injury and oxygen free radicals: a review. *J Reconstr Microsurg* 1989; 5(1): 79-84.
  160. Van Wijk R, Van Wijk EP, Wiegant FA, Ives J. Free radicals and low-level photon emission in human pathogenesis: state of the art. *Indian J Exp Biol*. 2008; 46(5): 273- 309.
  161. Zhang Q, Huang X. Induction of interleukin-6 by coal containing bioavailable iron through both hydroxyl radical and ferryl species. *J Biosci* 2003; 28(1): 95-100.

- 162.** Kruszewski M. Labile iron pool: the main determinant of cellular response to oxidative stress. *Mutat Res.* 2003; 531(1–2): 81-92.
- 163.** Hue RT, Padmaja S. The reaction of NO with superoxide. *Free Radic. Res. Commun.* 1993; 18: 1620-24. Beckman JS, Carson M, Smith CD, Koppenol WH. ALS, SOD and peroxyntirite *Nature.* 1993; 18: 195-9.
- 164.** Patel RK, McAndrew J, Sellak H, White CR, Jo H, Freeman BA, Darley-Usmar. Biological aspects of reactive nitrogen series. *Biochym Biophys Acta.* 1999; 1411: 385-400.
- 165.** Lipton SA, Choi YB, Pan ZH, Lei SZ, Chen HS, Sucher NJ, et al. A redox based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature.* 1993; 364:626-32.
- 166.** Yolaç Yarpuz, A., A. Yılmaz, A. Soykan, S. Elgün ve H. Kumbasar, “Panik Bozukluğunda Adenozin Deaminaz ve Dipeptidil Peptidaz IV Enzim Düzeyleri,” *TürkPsikiyatri Derg.* 2008; 19: 149-56.
- 167.** Da Cunha JG. Adenosine deaminase. A pluridisciplinary enzyme. *Acta Med Port,* 1991; 4: 315-23.
- 168.** Herken H, Akyol O, Yılmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME, et al. Nitric oxide, Adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment, *Hum Psychopharmacol.* 2006; 21: 53–9.
- 169.** Elgün S, Keskiner A, Kumbasar H. Dipeptidyl peptidase IV and adenosine deaminase activity, decrease in depression. *Psychoneuroendocrinology.* 1999; 24: 823-32.
- 170.** Kayır H, Uzbay İT. Santral adenozinerjik sistem ve klinik önemi *KlinikPsikofarmakoloji Bülteni,* 2004; 14(3):159-67.
- 171.** Koca N, Karadeniz F. Serbest Radikal Oluşum Mekanizmaları Ve Vücuttaki Antioksidan Savunma Sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi* 2003; 16: 32-7.
- 172.** Gökpınar E. Maraş Otunun (Ağız Otu) Tükürük Adenozin Deaminaz, Ksantin Oksidaz Aktiviteleri İle Total Sialik Asit Ve Malondialdehit Düzeylerine Etkisinin Araştırılması. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi Temmuz–2008;
- 173.** Torun M, Yardım S, Gönenç A, Sargın H. Çeşitli kanser vakalarında serum MDA düzeyleri. *Biyokimya Dergisi* 1995; 20: 1-7.
- 174.** Draper H, McGirr LG, Hadley M. The metabolism of malondialdehyde. *Lipids* 1986; 21: 305-7.
- 175.** Rigucci S, Serafini G, Pompili M, Kotzalidis GD, Tatarelli R. Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: The contribution of neuroimaging studies. *World J*



BiolPsychiatry 2010; 11: 165-80.

- 176.** Lohr JB. Oxygen radicals and neuropsychiatric illnesses. Somespeculations. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 1097-104.
- 177.** Jesperger JA. Oxygen free radicals and brain function. Int JNeurosci 1991; 57:1-17.
- 178.** Weber GF. The pathopsysiology of reactive oxygen intermediatesin the central nervous system. Med Hypothesis 1994; 43:223-30.
- 179.** Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdiñç S, Vatansever E, Kırılı S.Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress:short-term antidepressant treatment does not alter oxidativeantioxidativesystems. HumPsychopharmacol 2007; 22:67-73.
- 180.** Özcan E, Güleç M, Özerol E, Polat R, Akyol Ö. Antioxidantenzyme activities and oxidative stress in affective disorders. IntClin Psychopharmacol 2004; 19:89-95.
- 181.** Galecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Zboralski K, GaleckaE. Oxidatif stress parameters after combined fluoxetineand acetylsalisilic acid herapy in depressive patients. HumPsychopharmacol 2009; 24: 277-86.
- 182.** Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin reuptakeinhibitors. Redox Rep. 2003; 8(6): 365-70.
- 183.** Üzümlüoğlu Coşkun M. Şizofreni Etyopatogenezinde Oksidatif Stresin Rolü. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve SinirHastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 12. Psikiyatri Birimi, 2008;
- 184.** Eren I, Nazıroğlu M, Demirdas, A, Çelik Ö, Uğuz AC, Altunbaşak A, Özmen I, Uz E.Venlafaxine modulates depression-induced oxidative stress in brain and medulla of rat. Neurochem Res. 2007; 32: 497–505
- 185.** Gümüştaş M.K. ve ark. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi. No:62 Mart 2008;329-40.
- 186.** Bal N., Acar Ş. T., Yazıcı A., Yazıcı K., Tamer L.; Majör Depresif Bozukluk ve Yaygın Anksiyete Bozukluğunda Malondialdehid ve E Vitamini Düzeyleri; Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 2012;25:206-211.
- 187.** Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzymeactivities and lipid peroxidation in major depression: alterations byantidepressanttreatments. J Affect Disord. 2001; 64:43-51
- 188.** Herken H, Gurel A, Selek S et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxidedismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: Impact ofantidepressant treatment. Arch. Med. Res. 2007; 38: 247–52.

- 189.** Kodydkova J, Vavrova L, Zeman M, Jirak R, Macasek J, Stankova B, Tvrzicka E, Zak A. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clinical Biochemistry*. 2009; 42: 1368–74.
- 190.** Özcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:89-95.
- 191.** Sorias O *Psikiyatrik Derecelendirme Ölçekleri*. *Psikiyatri Temel Kitabı*, cilt 1, Ed: C. Güleç, E. Köroğlu. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1997; 87-91.
- 192.** Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7: 3-13.
- 193.** Guy, W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication (ADM): 1976; 218–22.
- 194.** Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulfide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014; 326-32
- 195.** Başterzi AD, Yazici K, Aslan E, et al. Effects of fluoxetine and venlafaxine on serum brain derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(2):281–5.
- 196.** Camkurt MA. ‘Major depresif bozukluk’ ta mikrona düzeyleri’ Uzmanlık Tezi 2014;38-9.
- 197.** Palta P, Samuel LJ, Miller ER, Szanton SL. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosom Med*. 2014;76:12-9.
- 198.** Galecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Florkowski A, Galecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetin treatment. *Pharmacol Rep* 2009; 61:436-47.
- 199.** Can M, Güven B, Atik L, Konuk N. Lipid peroxidation and serum antioxidant enzymes activity in patients with bipolar and major depressive disorders. *Journal of Mood Disorders* 2011; 1:14-8.
- 200.** Shibata H, Kumagai S, Watanabe S, Suzuki T. Relationship of serum cholestrols and vitamin E to depressive status in the elderly. *J Epidemiol* 1999; 9:261-7.
- 201.** Tiemeier H, Hofman A, Kiliaan AJ, Meijer J, Breteler MM. Vitamin E and depressive symptoms are not related: The Rotterdam Study. *J Affect Disord* 2002; 72:79-83.
- 202.** Jimenez-Fernandez S, Gurpegui M, Diaz-Atienza F, Perez-Costillas L, Gerstenberg M, Correll CU. Oxidative stress and antioxidant parameters in patients with major depressive disorder compared to healthy controls before and after antidepressant treatment: results from a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:1658-67.
- 203.** Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S, Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patient with major depression: Impact of antidepressant treatment.

- Psychiatry Clin Neurosci. 2009;63:639-45.
- 204.** Bouayed J, Rammal H, Soulimani R. Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2:63-7.
- 205.** Andreatza AC, Kauer-Santanna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2008;111:135-44.
- 206.** Kartalci S, Karabulut AB, Ozcan AC, Porgali E, Unal S. Acute and chronic effects of electroconvulsive treatment on oxidative parameters in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;15;35:1689-94.
- 207.** Topçuoğlu C. ve ark. Thiol/disulfide homeostasis in untrated schizophrenia patients; In psychiatry Research, Volume 251, 2017, Pages 212-216
- 208.** Kulaksızoğlu B. ve ark. Thiol/disulfide homeostasis in patients with panic disorder; *International Journal of Clinical Medicine,* 2017; 8: 34-41
- 209.** Görmez ve ark. Thiol/Disulphide Homeostasis and Oxidative Stress Parameters in Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder *Anadolu Kliniği,* Eylül 2016; 21(3): 179-86
- 210.** Kotan VO ve ark. Thiol/disulphide homeostasis in men with heroin addiction *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences,* Volume 30, Number 2, June 2017
- 211.** Gümüşyayla Ş ve ark. Evaluation of Dynamic Thiol-Disulphide Homeostasis in Patients with Epilepsy. *Epilepsi* 2016; 22(3): 86-92.

## 7. EKLER

### HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

**ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI:** Major Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda Yeni Bir Oksidatif Belirteç Olan Tiyol/Disülfit Dengesi

HASTA ADI: \_\_\_\_\_

Bu çalışmada major depresif bozukluğu olan hastalarda yeni bir oksidatif belirteç olan tiyol/disülfit dengesinin değerlendirilmesinin amaçlandığının bilincindeyim.

Bu çalışmada benden küçük bir enjektör ile 5 cc kadar venöz kan alınacak. Bana herhangi bir deney uygulanmayacak. Tetkikler kanda yapılacak. Çalışmanın tahmin edilen süresi 1 yıl, çalışmaya katılması beklenen hasta sayısı 45 hasta ve 40 kontroldür. Kan alınmasına bağlı korku, kan alıma yerinde morarma, kanamanın uzun sürebileceği bize anlatıldı.

Bu çalışmanın kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve diğer tıbbi bakım için benden hiç bir ücret talep edilmeyecektir. Ayrıca, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Eğer bu çalışmaya katılmazsam, kabul görmüş tedavileri alma hakkına sahip olduğumun bilincindeyim.

Etik kurul onayından itibaren bir yıl içinde çalışmanın tamamlanması öngörülmektedir benimle beraber 45 hasta 40 kontrol grubu toplam 95 olgu katılacağını biliyorum.

Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu doktor veya destekleyen kuruluş, almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla veya çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir hasta (yasal) sahibi olarak haklarım konusunda kafamda sorular belirlediğinde aşağıda belirtilen kişilerle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Yrd. Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU, Telefon:

Dr. Özlem BEĞİNOĞLU, Telefon:

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gereğinde Dr. Özlem BEĞİNOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU ve yöneticilerine ulaştırılacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler testin kullanımının onaylanması için veriye ihtiyaç duyan diğer ülke hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir, ancak bu durumda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için zarar görürsem, ihtiyaç duyacağım tıbbi bakım, sorumlu

doktor ve bu hastane tarafından yerine getirilecektir. Masraflarım Dr. Özlem BEĞİNOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU tarafından karşılanacaktır. Bu formu imzalayarak yasal haklarımın hiçbirinden vazgeçmediğimin bilincindeyim.

Sorumlu doktora haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte ihtiyacım olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim.

Bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularıma tatminkar cevaplar aldım. Bu çalışmaya katılmadığımda ya da katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu çalışmada yer almayı gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım.

Hastanın Adı-İmzası Tarih

(Veli veya vasisinin)

Sorumlu Doktorun Adı-İmzası Tarih

Özlem BEĞİNOĞLU

Tanığın Adı-İmzası Tarih

## Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:..... Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

### 1.

- (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
- (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
- (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

### 2.

- (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
- (1) Gelecek için karamsarım.
- (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
- (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

### 3.

- (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
- (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
- (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
- (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

### 4.

- (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
- (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
- (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
- (3) Her şeyden sıkılıyorum.

### 5.

- (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
- (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

### 6.

- (0) Kendimden memnunum.
- (1) Kendimden pek memnun değilim.

(2) Kendime kızgımın.

(3) Kendimden nefrete ediyorum.

**7.**

(0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.

(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.

(3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimde kabahat buluyorum.

**8.**

(0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.

(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.

(2) Kendimi öldürmek isterdim.

(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

**9.**

(0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.

(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.

(2) Çoğu zaman ağlıyorum.

(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

**10.**

(0) Şimdi her zaman olduğumdan sinirli değilim.

(1)Eskisine kıyasla daha kolay kızıyorum.

(2) Şimdi hep sinirliyim.

(3)Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

**11.**

(0)Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

(1)Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.

(2)Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim.

(3)Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum.

**12.**

(0)Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.

(1)Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.

(2) Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.

(3)Artık hiç karar veremiyorum.

**13.**

(0)Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.

- (1) Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
- (2)Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
- (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

**14.**

- (0) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
- (1)Birşeyleryapamak için gayret göstermek gerekiyor.
- (2)Herhangi birşeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
- (3) Hiçbir şey yapamıyorum.

**15.**

- (0) Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
- (1)Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
- (2)Her zamankinden bir-iki saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
- (3) Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.

**16.**

- (0) Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
- (1) Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
- (2)Yaptığım hemen herşey beni yoruyor.
- (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

**17.**

- (0)İştahım her zamanki gibi
- (1) İştahım eskisi kadar iyi değil
- (2)İştahım çok azaldı.
- (3)Artık hiç iştahım yok.

**18.**

- (0)Son zamanlarda kilo vermedim.
- (1) İki kilodan fazla kilo verdim.
- (2)Dört kilodan fazla kilo verdim.
- (3)Altı kilodan fazla kilo verdim.

**19.**

- (0)Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
- (1)Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
- (2)Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zorlaşıyor.
- (3)Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

**20.**

- (0)Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim.



- (1) Cinsel konularda eskisinden daha az ilgiliyim.
- (2) Cinsel konularda Şimdi çok daha az ilgiliyim.
- (3) Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

**21.**

- (0) Bana cezalandırılmıŐım gibi gelmiyor.
- (1) Cezalandırılabilceğimi seziyorum.
- (2) Cezalandırılmayı bekliyorum.
- (3) Cezalandırıldığımı hissediyorum.



**Psikiyatri A.B.D Depresyon Sosyodemografik Özellikler Formu**

**1-Hastanın Adı-Soyadı:**

**2- Cinsiyeti:** a-Erkek b-Kadın

**3-Yaşı:**

**4-Telefon numarası :**

**5-Medeni durumu:**

a-Bekar b-Evli c-Boşanmış d-Dul

**6- Boy: Kilo : VKİ:**

**7-Mesleği:**

a-Yok/ev hanımı b-Serbest meslek c-Memur d-işçi f- Öğrenci

**8- Eğitim düzeyi:**

a-Eğitimsiz b-İlk c-Orta d-Lise e-Yüksekokul-Fakulte

**9-Hasta kaç kez yatarak tedavi görmüş?**

a.Hiç b. 1-3 c. 4-5 d. 6 ve daha fazlası

**10- Hastalık süresi**

a.1 ay b.1-3 ay c.3-6 ay d.6-12 ay e.1 yıl ve üzeri

**10-Daha önce psikiyatrik tedavi almış mı?**

a)evet b)hayır

**11- Aile ve yakınlarında psikiyatrik hastalık öyküsü**

a)Yok b) Depresyon c) Bipolar d) Anksiyete boz. e) Psikotik Boz. f) Diğer

**12 -Suisid girişimi var mı?**

a) Var b) Yok

**13- EKT almış mı?**

a) Evet b) Hayır

**14- HAM-D : CGI:**