

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DEPRESİF BOZUKLUK TANISI ALAN 13-17 YAŞ ARASI
ERGENLERDE SERUM AGMATİN DÜZEYİ VE AGMATİN
METABOLİTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Şükrü Kaan ÖZTÜRK**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kemal Utku YAZICI**

**ELAZIĞ
2023**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Kemal Utku YAZICI

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Kemal Utku YAZICI _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yalnızca tez sürecim ve akademik alanda değil her konuda beni dinleyen, desteklerini esirgemeyen, yol gösteren, mesleki gelişimime katkıları oldukça büyük olan, gerek mesleki gerek hayati bilgi birikimi ve deneyimiyle kimi zaman tecrübeli bir hoca, kimi zaman bir ağabey tutumuyla çözümler sunan, zor zamanlarımda yanımda olan, pratik zekasına hayran olduğum, her zaman saygıyla ve minnet duygusuyla anacağım, değerli hocam ve aynı zamanda tez danışmanım Doç. Dr. Kemal Utku YAZICI'ya,

Uzmanlık eğitim hayatımın ve tez sürecimin her anında tecrübeleri ve yetkinliğiyle bana çokça şey öğreten, mesleki deneyimimde, birikimimde ve ilerlememde büyük katkıları olan, gerek akademik, gerek günlük yaşamda zorlandığım her alanda kimi zaman deneyimli bir hoca yaklaşımıyla, kimi zaman da bir abla şefkatiyle beni destekleyen, çalışkanlığını ve etik değerlere olan bağlılığını kendime örnek almaya çalıştığım, her zaman sevgiyle ve vefa duygusuyla anacağım pek kıymetli, biricik hocam Doç. Dr. İpek PERÇİNEL YAZICI'ya,

Çalışmamızın biyokimyasal analiz kısmındaki katkılarından ötürü Tıbbi Biyokimya A.D. Öğretim Üyesi Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ, A.D. personeli ve Siirt Üniversitesi Tıbbi Biyokimya A.D. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Naci Ömer ALAYUNT'a,

Kısa bir rotasyon deneyimi olsa da mesleki gelişimime katkılarını asla yadsıyamayacağım, kendilerinden çokça şey öğrendiğim İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. öğretim üyeleri hocalarım, başta Prof. Dr. Özlem ÖZEL ÖZCAN olmak üzere, Doç. Dr. İlknur UCUZ, Doç. Dr. Yunus Emre DÖNMEZ ve Doç. Dr. Arzu ÇALIŞKAN DEMİR, doktor araştırma görevlisi arkadaşlarım, psikolog, hemşire ve diğer personele,

Uzmanlık eğitimim süresince F.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.'de çalışmaktan büyük keyif aldığım doktor araştırma görevlisi arkadaşlarıma, değerli psikoloğumuz Burcu BAYAR'a ve diğer psikologlarımıza,

Rotasyon dönemlerimde katkılarından ötürü Ruh Sağlığı Hastalıkları A.D. öğretim üyesi hocalarım Prof. Dr. Murad ATMACA, Prof. Dr. Osman MERMİ, Prof. Dr. Sevda KORKMAZ, Doç. Dr. Mehmet Gürkan GÜROK ve o dönem aynı

anabilim dalında görev yapan Doç. Dr. Sema BAYKARA'ya ve rotasyonum sırasında Çocuk Sağlığı Hastalıkları A.D. Çocuk Nöroloji bölümünde görev yapan Prof. Dr. Hatice Gamze POYRAZOĞLU'na ve bu A.D.'lerdeki doktor araştırma görevlisi arkadaşlarım, hemşire ve diğer personele,

Pandemi döneminde birlikte canla başla ve dayanışma içinde çalıştığımız, mesleğimi bana bir kez daha sevdiren, karşılıklı birçok şey öğrendiğimiz COVID-19 pandemi ekibi üyelerine,

Çalışmamıza verdikleri destekten dolayı Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve çalışmamıza gönüllü olarak katılmayı kabul eden değerli çocuklar ve ailelerine,

Lise öğrenimim boyunca bana her zaman ilgiyle ve sabırla yaklaşan, bana insan vücudunun işleyişini sevdiren, mesleğimi seçmemde beni yüreklendirmiş çok kıymetli biyoloji hocalarım Gamze Sema ERCAN ve Dilek BERK'e,

Tıp fakültesi hayatımda birbirinden kıymetli hocalarla çalışmış olsam da bende yerleri hep ayrı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Alis ÖZÇAKIR ve Doç. Dr. Özlem SARAYDAROĞLU'na ve ayrıca öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım, uzmanlık alanımı seçmemde önyak olan, varlığıyla beni onurlandıran ve kişiliğiyle her zaman örnek almaya çalıştığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Sait OKAN'a,

Son olarak; desteklerini, emeklerini, özverilerini ve sevgilerini öylece alelaide birkaç satıra asla sığdıramayacağım, her anımda yanımda olan, bana birçok erdemi gerek kendileri örnek olarak, gerekse de sabır ve şefkatle öğreterek bugünlere gelmemi sağlayan en kıymetlilerim annem ve babama, şu dünyadaki en büyük desteklerimden biri olan, hayata karşı omuz omuza olduğumuzda aşamayacağımız hiçbir engel olmadığını her seferinde bana öğreten aslan parçası, kardeşim Noyan'a,

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Şükrü Kaan ÖZTÜRK

Elazığ 2023

ÖZET

Majör depresif bozukluk (MDB), çocuk ve ergenlerde sıklıkla görülen psikiyatrik bozukluklardandır, ancak etiyopatogenezi halen net olarak açıklığa kavuşmamıştır. Mevcut nörokimyasal çalışmaların daha çok monoaminerjik sistem üzerine yoğunlaştığı izlenmektedir. Ancak bozukluğun patofizyolojisi yalnızca monoamin hipotezi ile açıklanamamakta, monoaminler üzerinden etkili ilaçlar her MDB hastasında istenen etkiyi gösterememektedir. L-arginin metabolizması nöropsikiyatrik bozukluklarda araştırmacıların ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada MDB tanılı ergenlerde L-arginin metabolizmasının agmatin üzerinden devam eden poliamin yolağının çalışılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne, depresif belirtilerle başvuran, çalışmanın işleme kriterlerini sağlayan 13-17 yaş arası MDB tanılı 45 olgu (vaka grubu) ve 44 sağlıklı kontrol olgusu (kontrol grubu) olmak üzere toplam 89 gönüllü olgu alınmıştır. Tüm olgulara sosyodemografik veri formu, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Uyarlaması, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Spielberger'in Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri uygulanmıştır. Tüm olgular kan agmatin, putresin, spermidin, spermin düzeyleri açısından değerlendirilmişlerdir.

Vaka grubunda agmatin ve spermin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı yüksek; putresin ve spermidin düzeyleri ise anlamlı düşük saptanmıştır. Vaka grubunda putresin ve spermidin düzeyleri ile depresyon semptom şiddetini değerlendirdiğimiz BDÖ puanları arasında anlamlı negatif korelasyon; spermin düzeyleri ile BDÖ puanları arasında ise anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Agmatin düzeyleri ile BDÖ puanları arasında ise anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda MDB grubunda saptanan agmatin ve poliamin düzeylerindeki bu farklılaşmalar incelenmeye değer bir alan olarak görünmektedir. MDB'de arginin/poliamin metabolizmasının gelecekte daha büyük örneklemli ve uzunlamasına çalışmalarla değerlendirilmesi, bozukluğun daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Majör depresif bozukluk, agmatin, putresin, spermidin, spermin

ABSTRACT

EVALUATION OF THE LEVELS OF SERUM AGMATINE AND ITS METABOLITES IN ADOLESCENTS AGED 13-17 YEARS DIAGNOSED WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Major depressive disorder (MDD) is one of the most common psychiatric disorders of childhood and adolescence, but its etiopathogenesis is still unclear. It is observed that published neurochemical studies mostly focus on the monoaminergic system. However the pathophysiology of the disorder can not be explained by monoamine hypothesis only and the medications that have effect on monoamines can not have effect needed in all MDD patients. In neuropsychiatric disorders, L-arginine metabolism has been continuing the center of interest by researchers. In present study, it is aimed that the investigation of the polyamine pathway of L-arginine metabolism which is proceeding by way of agmatine in adolescents diagnosed with MDD.

Our study involved 45 cases who applied to the Outpatient Clinic of the Department of Child and Adolescent Mental Health and Diseases at Firat University Faculty of Medicine with depressive symptoms, providing inclusion criteria of study and diagnosed MDD between the ages of 13-17 (case group), and involved as well 44 healthy controls (control group) be about total 89 volunteer subjects. Sociodemographic data form, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-DSM-5 Turkish Adaptation, Beck Depression Inventory (BDI), Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory were applied to all subjects. All subjects were evaluated in terms of the levels of serum agmatine, putrescine, spermidine, spermine.

The levels of serum agmatine and spermine are found significantly increased and the levels of serum putrescine and spermidine are found significantly decreased in case group compared with healthy controls. It was found that a significant negative correlation with the levels of serum putrescine and spermidine between BDI scores that evaluated depressive symptom severity, besides found that significant positive

correlation between the levels of serum spermine and BDI scores. There was no significant correlation between the levels of serum agmatine and BDI scores.

In conclusion, the findings of differences that the levels of serum agmatine and polyamine in the MDD group in our study seem to be a field that worth researching. In the future, the evaluation of the arginine/polyamine metabolism in MDD with larger sample and longitudinal studies is going to capable to contribute to a better understanding of the disorder.

Key Words: Major depressive disorder, agmatine, putrescine, spermidine, spermine



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Majör Depresif Bozukluk	2
1.1.1.1. Tanım, Tarihçe, Sınıflama ve Tanı Kriterleri	2
1.1.1.2. Epidemiyoloji	10
1.1.1.3. Etiyoloji	11
1.1.1.3.1. Biyolojik Faktörler	12
1.1.1.3.1.1. Genetik Faktörler	12
1.1.1.3.1.2. Nörotransmitterler	13
1.1.1.3.1.3. Nörobiyolojik Yapılar	15
1.1.1.3.1.4. Nöroendokrin Sistem	16
1.1.1.3.1.5. Nörotrofik Hipotez	17
1.1.1.3.1.6. Sitokinler	18
1.1.1.3.1.7. Sirkadiyen Ritim	18
1.1.1.3.2. Psikolojik Faktörler	19
1.1.1.3.2.1. Bilişsel Yatkınlık	19
1.1.1.3.2.2. Kişiler Arası Yatkınlık	20
1.1.1.3.2.3. Psikodinamik Yaklaşımlar	21
1.1.1.3.2.4. Davranışçı Yaklaşımlar	22
1.1.1.3.2. Psikososyal Faktörler	23
1.1.1.4. Risk Faktörleri	25
1.1.1.4.1. Biyolojik Risk Faktörleri	25

1.1.1.4.2. Psikolojik Risk Faktörleri	26
1.1.1.4.3. Çevresel Risk Faktörleri	27
1.1.1.5. Klinik Özellikler	28
1.1.1.6. Değerlendirme ve Ayırıcı Tanı	33
1.1.1.7. Komorbidite	37
1.1.1.8. Tedavi	38
1.1.1.8.1. Tedavinin Genel Özellikleri ve Tanımlar	38
1.1.1.8.2. Nonfarmakolojik Tedavi	41
1.1.1.8.2. Farmakolojik Tedavi	44
1.1.1.9. Gidiş ve Sonlanım	52
1.1.2. Agmatin	54
1.1.2.1. Agmatin ve Fonksiyonları	54
1.1.2.2. Agmatin ve Psikiyatrik Bozukluklar	63
1.1.2.3. Agmatin ve Majör depresif Bozukluk	65
1.1.3. Putresin, Spermidin, Spermin	66
1.1.3.1. Putresin, Spermidin, Spermin ve Fonksiyonları	66
1.1.3.2. Putresin, Spermidin, Spermin ve Psikiyatrik Bozukluklar	68
1.1.3.3. Putresin, Spermidin, Spermin ve Majör Depresif Bozukluk	72
2. GEREÇ ve YÖNTEM	74
2.1. Araştırmanın Tipi	74
2.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	74
2.3. Araştırmanın Evreni	74
2.4. Araştırmanın Örnekleme	74
2.5. Örneklemin Seçimi ve Uygulama	74
2.6. Değerlendirmede Kullanılan Araçlar	78
2.6.1. Sosyodemografik Veri Formu	78
2.6.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - DSM-5 Kasım 2016 - Türkçe Uyarlaması (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016 - Turkish Adaptation)	79
2.6.3. Beck Depresyon Ölçeği	80
2.6.4. Spielberger'in Durumluk - Sürekli Kaygı Envanteri	80
2.7. Biyokimyasal Değerlendirme	80
2.8. İstatistiksel Analiz	83

3. BULGULAR	84
3.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi	84
3.1.1. Yaş	84
3.1.2. Cinsiyet	84
3.1.3. Beden Kitle İndeksi	85
3.1.4. Âdet Görme	85
3.1.5. Anne-Baba Yaşı	86
3.1.6. Anne-Baba Eğitim Durumu	86
3.1.7. Anne-Baba Mesleki Durumu	88
3.1.8. Aile Tipi	88
3.1.9. Aile Gelir Düzeyi	89
3.1.10. Yaşanılan Yer	89
3.1.11 Öğrenim Durumu	90
3.1.12 Öğrenimine Devam Ettiği Okul	91
3.1.13 Başarı Puanı	91
3.1.14 Sigara Kullanımı	92
3.1.15 İntihar	92
3.1.16. Ailede Psikiyatrik Bozukluk	93
3.2. Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi	93
3.2.1. Beck Depresyon Ölçeği	93
3.2.2. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri	94
3.3. Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi	95
3.3.1. Agmatin, Putresin, Spermidin, Spermin Düzeyleri	95
3.3.2. Majör Depresif Bozukluk Grubunda Kan Parametrelerinin BDÖ Puanı ile İlişkisi	96
4. TARTIŞMA	98
5. KAYNAKLAR	116
6. EKLER	150

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSM-5-TR (2022) Majör Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri	9
Tablo 2. Depresif Duyguduruma Neden Olabilecek Tıbbi Durumlar ve İlaçlar	34
Tablo 3. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Yaşları	84
Tablo 4. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Cinsiyetleri	85
Tablo 5. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Beden Kitle İndeksi	85
Tablo 6. MDB ve Kontrol Grubundaki Kız Olguların Âdet Görme Durumu	86
Tablo 7. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Ebeveynlerinin Yaşı	86
Tablo 8. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Ebeveynlerinin Eğitim Durumu	87
Tablo 9. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Ebeveynlerinin Mesleki Durumu	88
Tablo 10. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Aile Tipi	89
Tablo 11. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Aile Gelir Düzeyi	89
Tablo 12. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Yaşadıkları Yer	90
Tablo 13. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Öğrenim Durumları	90
Tablo 14. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Devam Etmekte Olduğu Okul	91
Tablo 15. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Karne Başarı Puanı	91
Tablo 16. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Sigara Kullanımı	92
Tablo 17. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların İntihar Girişimi	92
Tablo 18. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Ailesinde Psikiyatrik Bozukluk Öyküsü	93
Tablo 19. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların BDÖ Puanları	94
Tablo 20. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların STAI Puanları	94
Tablo 21. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Kan Parametreleri	96
Tablo 22. MDB Grubunda Kan Parametrelerinin BDÖ Puanları ile İlişkisi	97

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Agmatin ve poliaminlerin sentez ve metabolizması	57
Şekil 2. Yöntem	76



KISALTMALAR LİSTESİ

°C	: Santigrat
µL	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre
5-HT	: Serotonin
5-HT _{1A}	: Serotonin 1A reseptörü
5-HT _{1B}	: Serotonin 1B reseptörü
5-HT _{1D}	: Serotonin 1D reseptörü
5-HT _{2A}	: Serotonin 2A reseptörü
5-HT _{2C}	: Serotonin 2C reseptörü
5-HT ₃	: Serotonin 3 reseptörü
5-HTTLPR	: 5-hidroksitriptamin taşıyıcı bağlantılı polimorfik bölge
ACC	: Anterior singulat korteks
ACN	: Asetonitril
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADC	: Arginin dekarboksilaz
AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit
AT	: Aile terapisi
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
BDT	: Bilişsel davranışçı terapi
BPRS	: <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> , Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği
CGI	: <i>Clinical Global Impression Scale</i> , Klinik Global İzlenim Ölçeği-
CH ₃ COONH ₄	: Amonyum asetat
CSH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
CYP	: Sitokrom P450
CAA	: Çeyrekler arası aralık
ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T, K-SADS-PL-DSM-5-T	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - DSM-5 Kasım 2016 - Türkçe Uyarlaması, <i>Schedule for Affective Disorders</i>

*and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5
November 2016 - Turkish Adaptation*

DA	: Dopamin
DALYs	: <i>Disability-adjusted life years</i> , engelliliğe ayarlanmış yaşam yılı
DAO	: Diamin oksidaz
DAT	: Dopamin taşıyıcısı
DEHB	: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
DSM	: <i>The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTI	: Difüzyon tensör inceleme
EKG	: Elektrokardiyografi
eNOS	: Endotelial nitrik oksit sentaz
FA	: Fraksiyonel anizotropi
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i> , Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FST	: <i>Forced swim test</i> , zorla yüzme testi
FÜTF	: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
GABA	: Gama amino-bütirik asit
GDNF	: Glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör
GxE	: Gen-çevre etkileşimi
H₂O	: Dihidrojen monoksit-su
HAM-D	: <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i> , Depresyon için Hamilton Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamik-hipofizer-adrenal
HPLC	: <i>High-performance liquid chromatography</i> , Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HPT	: Hipotalamik-hipofizer-tiroid
I₁	: Tip-1 imidazolin reseptörü
I₂	: Tip-2 imidazolin reseptörü
ICD	: <i>International Classification of Diseases</i> , Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması

IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KAT	: Kişiler arası terapi
M.Ö.	: Milattan önce
M.S.	: Milattan sonra
M	: Molar
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörleri
MDB	: Majör depresif bozukluk
ME	: 2-merkaptoetanol
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mM	: Milimolar
NA	: Noradrenalin
NaOH	: Sodyum hidroksit
NET	: Noradrenalin taşıyıcısı
ng	: Nanogram
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NGİ	: Seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri
nm	: Nanometre
NMDA	: N-metil-D-aspartat
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
Nrf2	: Nukleer faktör-2
NT-3	: Nörotrofin-3
NT-4	: Nörotrofin-4
ODC	: Ornitin dekarboksilaz
OPA	: O-ftalaldehit
OSB	: Otizm spektrum bozukluğu
PAO	: Poliamin oksidaz
PCPA	: Paraklorofenilalanin

PFC	: Prefrontal korteks
PP	: Psikodinamik psikoterapi
ppm	: 1 milyonda bir
PSR	: <i>Polyamine stress response</i> , poliamin stres tepkisi
PTFE	: Politetrafloroetilen
rpm	: Dakikada dönme sayısı
s	: Kısa
SERT	: Serotonin taşıyıcısı
SMO	: Spermin oksidaz
SNGİ	: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> , Sosyal bilimlerde istatistik paket programı
ss	: Kısa-kısa
SS	: Standart sapma
SSAT	: Spermidin/spermin-N1-asetiltransferaz
SSGİ	: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
SSS	: Santral sinir sistemi
STAI Form TX-1, DSKE-1:	Spielberg'in Durumluk Kaygı Ölçeği
STAI Form TX-2, DSKE-2:	Spielberg'in Sürekli Kaygı Ölçeği
TADS	: <i>Treatment for Adolescents With Depression Study</i> , Depresyonu Olan Ergenlerin Tedavi Çalışması
TCA	: Trisiklik antidepressanlar
TORDİA	: <i>Treatment of Resistant Depression in Adolescents</i> , Ergenlerde Dirençli Depresyon Tedavisi
TST	: <i>Tail suspension test</i> , kuyruktan asma testi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YLDs	: <i>Years lived with disability</i> , engellilikle geçirilen yıllar
yy.	: Yüzyıl

1. GİRİŞ

Majör depresif bozukluk (MDB); dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen, yaşam kalitesini önemli düzeyde bozabilen, sağlık harcamalarını arttırmasıyla ekonomiye doğrudan ya da dolaylı olarak ciddi yük oluşturabilen son derece önemli bir hastalıktır. 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dünya çapında hastalık yükünün üçüncü nedeni olarak açıklanmış; 2030 yılına kadar ilk sırada yer alacağının öngörüldüğü belirtilmiştir (1,2).

Majör depresif bozukluk, erişkinlerde olduğu kadar çocuk ve ergen yaş dönemi için de önemli bir ruhsal bozukluktur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada çocuk ve ergenlerde MDB'nin prevalansı bozulma kriteri dikkate alınmadığında %1,7, bozulma kriteri dikkate alındığında ise %1,06 olarak belirlenmiştir (3). Bir meta-analiz çalışmasında ise çocuk ve ergenlerde dünya geneli MDB prevalansı %1,3 olarak saptanmıştır (4).

Majör depresif bozukluğun etiyolojisine yönelik bilgilerimiz her geçen gün ilerlese de; bozukluğun etiyolojisi henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Şu an için tek bir model ya da mekanizma MDB'nin patofizyolojisini tüm yönleriyle açıklayamamaktadır (1).

Biyojenik aminler, temel fizyolojik işlevleri olan ve vücutta pek çok yerde bulunabilen organik bileşiklerdir. Agmatin, biyojenik aminler sınıfına dahil edilen oldukça önemli bir moleküldür. Agmatinin bir biyojenik amin olarak hücre döngüsünün düzenlenmesi, hücre farklılaşması ve çoğalması, DNA/RNA stabilizasyonu, doğal bağışıklığın düzenlemesi, anti-inflamatuar yanıt ve metabolizmanın düzenlenmesi gibi çok çeşitli görevleri bulunmaktadır (5).

Poliaminler; hücre büyümesi ve çoğalması, proteinlerin ve nükleik asitlerin sentezi, immun hücrelerinin farklılaşması ve inflammatuar süreçlerin düzenlenmesi de dahil olmak üzere birçok fizyolojik işlevde yer alırlar. Bu bileşikler düşük moleküler ağırlıklı alifatik aminlerdir ve vücut pH'ında tamamen protonlanmış halde bulunurlar. Poliamin terimi pratikte çoğunlukla putresin, spermidin ve spermini ifade etmek için kullanılan bir tanımdır. Agmatin metabolik yolağında putresine hidrolize olur. Putresin ise daha sonra sırasıyla spermidin ve spermini oluşturur (6).

Agmatinin nörokimyasal özellikleri, santral sinir sistemi (SSS) reseptörleri üzerindeki etkileri ve fonksiyonları nedeniyle bir nörotransmitter olarak kabul edilebileceği (7); putresin, spermidin ve sperminin ise SSS'nin gelişimi ve olgunlaşmasında önemli rolü olduğu ve SSS fonksiyonlarının sürdürülmesinde etkili poliaminler olduğu belirtilmektedir (8).

Agmatin ve metabolitlerinin birçok psikiyatrik bozuklukla ilişkisi olabileceği öne sürülmektedir. MDB de bu moleküllerle ilişkili olabileceği söylenen psikiyatrik bozukluklar arasındadır (9,10). Ancak konuyla ilgili hem net bir mekanizma gösterilememesi hem de mevcut bulguların kanıt düzeyinin yetersiz olması sebebiyle bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatür gözden geçirilebildiği kadarıyla şu an için, ergenlerde görülen MDB'de agmatin ve metabolitlerinin (putresin, spermidin ve spermin) düzeylerini aynı çalışmada eş zamanlı olarak araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu durum göz önüne alınarak planlanan bu araştırmada, MDB tanılı ergenlerde agmatin, putresin, spermidin ve spermin kan düzeylerinin değerlendirilmesi, elde edilen bulguların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Majör Depresif Bozukluk

1.1.1.1. Tanım, Tarihçe, Sınıflama ve Tanı Kriterleri

Depresyon terimi sıklıkla uzun süreli üzüntü ve keyifsizlik deneyimlerini yansıtmak amacıyla kullanılmaktadır (11). Ruh sağlığı açısından ise depresyon; duygudurum, biliş, fizyoloji ve sosyal işlevsellikte önemli bozukluklarla kendini gösteren, akademik işlevsellikteki bozulmalar, iş hayatında problemler, ikili ilişkilerde yetersizlik ve bozulmalarla giden, tekrarlama riski yüksek olan, intihar düşüncesi, intihar girişimi ve tamamlanmış intihar için risk oluşturduğu belirtilen bir zihinsel bozukluktur (11–14).

Majör depresif bozukluğun semptomları arasında; depresif ruh hali ve/veya günlük aktivitelere karşı ilgi kaybının yanı sıra iştah/vücut ağırlığındaki değişiklikler, uyku problemleri, psikomotor değişiklikler, bitkinlik, değersizlik düşünceleri, aşırı

veya uygunsuz suçluluk duyguları, konsantre olma yeteneğinde azalma, tekrarlayan ölüm ve intihar düşünceleri de yer almaktadır (15).

Global hastalık yükü araştırmalarının 2013 yılına ait sistematik analizinde, MDB'nin hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde “engellilikle geçirilen yıllara (*years lived with disability* [YLDs])” sebep olan on neden içerisinde ikinci grubu oluşturduğu belirtilmiştir (16). MDB dünya çapında, ergenlerde de yaygın görülen bir ruh sağlığı sorunudur (17). Yine global hastalık yükü araştırmalarının 2019 yılına ait sistematik analizinde, 10-24 yaş arası genç popülasyonda, “engelliliğe ayarlanmış yaşam yılına (*disability-adjusted life years* [DALYs])” göre oluşturulan tabloda depresyon dördüncü sırada yer almaktadır (18). Bu nedenle ergen yaş döneminde MDB göz ardı edilmemesi gereken oldukça önemli bir klinik durumdur.

Depresyon sözcüğü, antik dönemde konuşulan Latince'deki “*depressare*”, klasik Latince'de ise “*deprimere*” kelimesinden köken almaktadır. “*de*” “aşağı”, “*primere*” ise “bastırmak” kelimelerinin karşılığıdır. Bu açıdan “*deprimere*” kelimesinin tam karşılığı “aşağı bastırmak” anlamına gelmektedir (19).

Antik Yunan Çağlarında insan vücudu için çok önemli olan dört temel salgıdan (kan, balgam, sarı safra ve kara safra) söz edilmektedir. O dönemde bu salgıların uyumlu karışımının/dengesinin kişinin sağlık durumunu koruduğu, dolayısıyla hastalıkların vücuttaki bu dört temel salgıdaki dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmekteydi (20). Bu düşünce “humoral teori” olarak adlandırılmıştır. Depresif nitelikte bir ruhsal bozukluğu tanımlayan melankolinin temelleri de bu teoriye dayandırılmaktadır. Melankoli terimi dört temel salgıdan kara safranın yunanca kelime kökeninden türetilmiştir (“*melas*” “kara, siyah” + “*kholi*” “safra”) (21).

Milattan önce 5. yüzyılda, Hipokrat'ın (M.Ö. 460-370) yazılarında görüldüğü üzere melankolinin bilinen ilk tanımı yapılmıştır. Hipokrat bu durumdan “korku ya da depresyon uzun sürüyorsa bu melankoli anlamına gelir.” şeklinde söz etmektedir (22). Ayrıca yine Hipokrat yazılarında, doğum sonrası hastalanan ve daha sonra ölen kadın bir vakayı tariflerken, yiyeceklerden tiksime, umutsuzluk, uykusuzluk, sinirlilik, huzursuzluk durumlarından melankolinin belirtileri olarak bahseder (23).

Aristo (M.Ö. 384-322) da yazılarında melankoli konusuna değinmiştir. Aristotelyan bakış açısına göre herkesin günlük hayatta karamsarlık yaşamak için bir

risk barındırdığı ve vücutta bir miktar kara safra bulunması nedeniyle bu riskin ortaya çıktığı belirtilmiştir. Dolayısıyla bu karamsarlık durumunun bireylerin yapısal özelliği olabileceği, melankolik mizaçlar ile karamsarlık ve benzeri hislerin birbiriyle birleşmiş olması nedeniyle bu karamsarlık durumuna yatkınlığın meydana gelebileceği ifade edilmiştir. Ek olarak hastalıklarda kara safra miktarının yanı sıra niteliğinin de önemli olduğu belirtilmiştir. Kara safranın niteliksel olarak gereğinden fazla soğuk olmasının, sebepsiz umutsuzluğa neden olmasından ve hatta bu durumun da kişide intihar riski oluşturabileceğinden bahsedilmiştir (24).

Yazılarında patolojik durumları açıklarken humoral teoriden yararlanıp dört bileşenden biri olarak yine kara safra terimini kullanarak Hipokrat'ın izinden giden bir diğer hekim de Galen'dir (M.S. 129-216). Galen, Hipokrat'a benzer bir şekilde uzun süren korku ya da depresyonun melankoli anlamına geldiğini belirtmiştir. Ayrıca melankolinin farklı tipleri olduğunu, bazı hastaların farklı semptomlar gösterdiğini, melankolinin nedeninin yalnızca kara safra dengesizliğinden değil diğer birçok farklı sebepten kaynaklanabileceğini belirterek konuyu biraz daha genişletmiştir (25).

17. yüzyılda (yy.) meydana gelen radikal bir değişimle Hipokrat'ın sezgisel ve ilişkisel yaklaşımının yerini daha tümevarımsal ve gözlemsel yöntemler almıştır. Bununla birlikte hastalığa özgüllük kavramı oluşmuş, hipokrat düşüncesinden farklı olarak her hastalığın farklı bireylerde farklı şekilde ortaya çıkabileceği düşünölmeye başlanmıştır. Humoral dengesizliğin nedensel hakimiyetinin yerini beyin ve sinir sistemi rahatsızlıklarına dayanan yeni bir sistem almaya başlamıştır (26). Bu bağlamda 17. yy. sonlarına doğru humoral teori medikal durumları açıklamadaki öncölüğünü iyice kaybetmeye başlamıştır. Bu dönem melankoli hem etiyolojik hem de patolojik olarak açıklanırken; humoral teori yerini kimyasal, elektriksel ve mekanik açıklamalara bırakmıştır. 18. yy.da da, melankoliden muzdarip kişilerin özelliklerine odaklanmanın yerini daha çok fizyolojik temellere, özellikle düşük enerji ve yavaşlamış dolaşıma yapılan vurgu almıştır (27).

19. ve 20. yy.da alanında etkin psikiyatristlerden biri olan Emil Kraepelin'in, farklı melankoli türlerini tek bir çatı altında birleştirip bunları "depresif durumlar" olarak atfeden ilk kişi olduğu belirtilmektedir (28).

Freud 1917 yılında yayımlanmış “Yas ve Melankoli” isimli yazısında, ölüm ya da romantik bir ayrılık gibi, kişi için çok değerli olan bir ilişkinin kaybedilmesinin nesne kaybı ile sonuçlanacağını, bu nesne kaybının da öznel kayba ilerleyebileceğini öne sürmüştür. Nesne kaybı, ambivalans ve ego içindeki libidoya regresyon, Freud tarafından melankolinin ön koşulları olarak kabul edilir (29). Adolf Meyer ise depresyonu, hastaların benzersizliği üzerinden ve bozukluğun geçmişteki uyumsuzluk ve şu anki strese bir tepki olarak doğduğu düşüncesi üzerinden ele almıştır (28).

Depresif durumlar, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM*)-I’in (1952) yayınlanmasıyla birlikte psikotik bozukluklar bölümünün afektif reaksiyonlar kısmında “depresif reaksiyonlar” olarak sınıflandırılmıştır (30). DSM-II’de (1968) de majör affektif bozukluklar kısmında kendine yer edinmiştir (31). Bu dönemde her ne kadar depresyonun melankolik ya da psikotik formunun ayrı bir bozukluk tipi olduğu görüşü önem kazanmaya başlamışsa da, araştırmacılar bu konuda tam bir fikir birliğine varamamışlardır. Nihayetinde DSM-III (1980) ile birlikte depresyon “majör depresif nöbet” şeklinde ayrı bir kategori olarak sınıflandırılmıştır (32). DSM-IV (1994) ile birlikte tanı duygudurum bozuklukları ana başlığı ve depresif bozukluklar alt başlığı altında “majör depresif bozukluk” olarak sınıflandırılmıştır (33). Yine DSM-IV-TR’de (2000) depresif bozukluklar, duygudurum bozuklukları başlığı altında sınıflandırılmıştır (34). DSM-5’te (2013) ise depresyon bozuklukları ayrı bir başlık olarak ele alınmış ve MDB bu başlık altında kendisine yer bulmuştur (15). DSM’nin en güncel sınıflandırma sistemi olan DSM-5-TR’de (2022) de, DSM-5 (2013) sınıflandırmasında herhangi bir değişiklik yapılmamıştır (35).

Çocuk ve ergenlerde depresyon, DSM’nin ilk dönemlerinde klinisyenler tarafından pek kabul gören bir tanı değildi. 1950’lerde yapılan bir araştırmada inmemiş testisli çocuk ve ergenlerde depresif belirtiler gözlemlenmesi ve sonrasında araştırmanın depresif belirtiler sergileyen çeşitli kronik hastalıkları olan çocukları da kapsayacak şekilde genişletilmesi sonucu herhangi bir fiziksel bozukluğu olmayan çocuklarda da depresif semptomların olabileceğinin belirlenmesiyle ilk kıvılcım çakılmış olsa da (36); DSM-I (1952) ve DSM-II’nin (1968) içerikleri o dönemin psikanalitik ekolleri etkisinde kalmış ve çocuk/ergen depresyonuna yönelik özel bir

vurgu yapılmamıştır. Tersine, çoğu araştırmacı çocuklarda etkin bir inkorporasyon ve süperego mekanizması gelişmediğini belirtip; bu tanının çocuk ve ergen yaş grubuna konulamayacağını belirtmişlerdir (37). DSM sistemine çocukluk depresyonu ilk defa DSM-III (1980) ile birlikte dahil edilmiş, çocuk ve gençlik dönemi için yaşa özgü bir not tanı kriterlerine eklenmiş ve üzgün bir yüz ifadesinin depresif ruh halini ifade edebileceği belirtilmiştir (32). Bu şekilde, sözel ifade becerileri erişkinlere kıyasla daha kısıtlı olan çocukluk çağında, depresif belirtileri daha kolay bir şekilde saptamak amaçlanmıştır (38).

Genel olarak Antik Yunanistan'daki en eski tıbbi metinlerden, şimdiki DSM'ye kadar, derin üzüntü ve bunun değişik biçimlerinden (umutsuzluk, keder, karamsarlık, boşluk hissi, cesaretsizlik gibi) depresyonun temel özellikleri olarak söz edilmekle birlikte; zamanla bu semptomlara iştah/uyku ile ilgili sorunlar, yorgunluk, sinirlilik, huzursuzluk, intihar düşünceleri, hayattan zevk almama/olağan faaliyetlere ilgi duymama ve sosyal soyutlama gibi çeşitli belirtiler de eklenmiştir (39).

En güncel sınıflandırma sistemi olan DSM-5-TR'de (2022) “depresyon bozuklukları” şu şekilde sınıflandırılmaktadır (35);

- Yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu
- Majör depresif bozukluk
- Süregiden depresyon bozukluğu
- Premenstrüel disfori bozukluğu
- Maddenin/ilacın yol açtığı depresyon bozukluğu
- Başka bir sağlık durumuna bağlı depresyon bozukluğu
- Tanımlanmış diğer bir depresyon bozukluğu
- Tanımlanmamış depresyon bozukluğu
- Tanımlanmamış duygudurum bozukluğu

Yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu: İçinde bulunulan duruma göre orantısız, çocuğun gelişim düzeyiyle tutarsız ve haftada üç ya da daha çok kez meydana gelen öfke patlamalarıyla giden, çocuğun bu öfke patlamaları aralarında da başkalarınca fark edilebilen irritabl duygudurumunun olduğu ruhsal bir bozukluktur. Bozukluğun belirtilerinin en az 12 aydır mevcut olması ve belirtisiz ardışık 3 aylık bir dönemin olmaması gerekmektedir. Bulgular en az iki ortamda

görülmeli ve bu ortamların en az birinde ağır bir şekilde kendini göstermelidir. DSM-5-TR'ye (2022) göre yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğunun ilk tanısı, 6-18 yaş arası yapılabilmektedir. Ancak belirtilerin 10 yaşından önce başlaması gerekmektedir.

Süregiden depresyon bozukluğu: Yetişkinler için çökkün duygudurumun en az 2 sene, çocuklarda ise çökkün ya da irritabl duygudurumun en az 1 sene boyunca, çoğu gün ve günün büyük bölümünde mevcut olduğu, çökkün/irritabl duyguduruma birtakım diğer depresif bulguların da eşlik ettiği ruhsal bozukluktur.

Premenstrüel disfori bozukluğu: Birtakım depresif, anksiyöz, irritabl ya da emosyonel labilite belirtilerinin yanı sıra bazı bedensel belirtilerin de görülebildiği, bu belirtilerin menstrüasyonun başlamasından önceki hafta yoğunlaşıp, menstrüasyonla birlikte azalmaya başladığı ve menstrüasyon sonrasındaki hafta azalarak yok olduğu ruhsal bozukluktur.

Maddenin/ilacın yol açtığı depresyon bozukluğu: Madde intoksikasyonu veya yoksunluğu ya da ilaç kullanımı/yoksunluğunun yol açmış olduğu, klinik olarak belirgin ve sürekli çökkün duygudurum, ilgi kaybı ve zevk alamama ile karakterize ruhsal bozukluktur.

Başka bir sağlık durumuna bağlı depresyon bozukluğu: Klinik olarak belirgin ve sürekli çökkün duygudurum, ilgi kaybı ve zevk alamama halinin, başka bir sağlık durumunun doğrudan patofizyolojisi ile ilgili olduğuna ilişkin kanıtların bulunduğu ruhsal bozukluktur.

Tanımlanmış diğer bir depresyon bozukluğu: Klinik ya da bireysel açıdan işlevselliği olumsuz etkileyen, depresyon bozukluğu belirtilerinin baskın olduğu; ancak bu gruba yönelik herhangi bir tanı için ölçütleri tam karşılamayan durumlar için kullanılır. Bu kategori, tanı ölçütlerinin karşılanmamasının nedeninin klinisyenlerce tartışılmak istendiği durumlar için kullanılır.

Tanımlanmamış depresyon bozukluğu: Klinik ya da bireysel açıdan işlevselliği olumsuz etkileyen, depresyon bozukluğu belirtilerinin baskın olduğu; ancak bu gruba yönelik herhangi bir tanı için ölçütleri tam karşılamayan durumlarda tanı ölçütlerinin karşılanmamasının nedeninin klinisyenlerce tartışılmak istenmediği hallerde ya da bunun nedenini belirlemeye yönelik yeterli bilginin olmadığı durumlarda kullanılan kategoridir.

Tanımlanmamış duygudurum bozukluğu: Sosyal, mesleki veya diğer önemli işlevsellik alanlarında klinik olarak belirgin sıkıntıya veya bozulmaya neden olan, duygudurum bozukluğuna özgü semptomların baskın olduğu; ancak değerlendirme sırasında herhangi bir bozukluk için tüm kriterlerin karşılanmadığı bozukluktur. Bipolar bozukluk ya da depresif bozukluğun tanı kategorilerinde ve tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluk ile tanımlanmamış depresyon bozukluğu arasında seçim yapmanın zor olduğu durumlarda (Örn; akut ajitasyon) bu tanı kategorisi kullanılır.

DSM-5-TR’de (2022) “depresyon bozuklukları” başlığı altında sınıflandırılan bir diğer bozukluk olan majör depresif bozukluğun DSM-5-TR (2022) tanı kriterleri tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. DSM-5-TR (2022) Majör Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri (35)

A. İki haftalık dönem süresince aşağıdaki semptomlardan beşi (veya daha fazlası) mevcuttur ve bu dönemde kişinin önceki işlevsellik düzeyinde değişiklik vardır. Semptomlardan en az biri ya depresif duygudurum ya da ilgide azalma veya keyif alamamadır. Not: Açık bir şekilde başka bir tıbbi duruma dayandırılacak semptomları dahil etmeyiniz.
1. Depresif duygudurum neredeyse her gün ve günün büyük bölümünde mevcuttur. Bu durumu ya kişinin kendisi ifade eder (Örn; üzgün, boşlukta ve umutsuz hisseder.) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (Örn; ağlamaklı görünür.). (Not: Çocuk ve ergenlerde irritabl duygudurum olabilir.)
2. Neredeyse her gün ve günün büyük bölümünde, tüm ya da neredeyse tüm aktivitelere karşı kayda değer bir şekilde ilgide ya da keyif almada azalma mevcuttur (Kişisel beyanla ya da gözlemlle belirlenir.).
3. Diyet yapılmadığı halde belirgin kilo kaybı veya kilo alımı (Örn; bir ay içinde vücut ağırlığının %5'inden fazla bir değişim olması) ya da neredeyse her gün iştahta artış veya azalma söz konusudur. (Not: Çocuklarda beklenen kilo artışının sekteye uğramasını da göz önünde bulundurunuz.)
4. Neredeyse her gün insomnia veya hipersomnia mevcuttur.
5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon veya retardasyon mevcuttur (Başkaları tarafından gözlemlenebilir bir durumdur ve yalnızca huzursuzluk veya ağırlaşma gibi öznel hisler değildir.).
6. Neredeyse her gün yorgunluk, bitkinlik veya enerji kaybı mevcuttur.
7. Neredeyse her gün değersizlik hissi veya aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duyguları (Sanrısallabilir.) mevcuttur (Yalnızca hasta olmakla ilgili kendini suçlama veya vicdan azabı çekme değildir.).
8. Neredeyse her gün düşünme veya konsantre olma yeteneğinde azalma veya kararsızlık mevcuttur (Kişisel olarak beyan edilir veya başkalarınca gözlenir.).
9. Tekrarlayıcı ölüm düşünceleri (Yalnızca ölüm korkusu değildir.), belirli bir plan olmaksızın tekrarlayıcı intihar düşüncesi, intihar girişimi veya intihar etmek için belirli bir plan söz konusudur.
B. Semptomlar klinik olarak belirgin sıkıntıya ya da sosyal, mesleki veya diğer önemli işlevsellik alanlarında bozulmaya yol açar.
C. Mevcut atak açık bir şekilde bir maddenin fizyolojik etkilerine ya da başka bir tıbbi duruma dayandırılmaz. Not: A-C tanı kriterleri bir majör depresif atak ifade etmektedir. Not: Önemli bir kayba verilen tepkiler (Örn; yas, mali iflas, doğal afet kaynaklı kayıplar, ciddi bir medikal hastalık veya engellilik gibi) bir depresif atak andırabilen ve A kriterinde verilen aşırı üzüntü, kayıpla ilgili ruminasyon, insomnia, iştahta azalma ve kilo kaybı gibi durumları içerebilir. Her ne kadar bu tür semptomların anlaşılabilir ya da yaşanan kayba uygun olduğu düşünülebilse de önemli bir kayba verilen normal tepkiye ek olarak bir majör depresif atağın varlığı da dikkatli bir şekilde göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar kaçınılmaz bir şekilde bireyin öyküsüne ve kayıp bağlamında sıkıntının dışavurumuna yönelik kültürel normlara dayalı klinik kanaatin kullanılmasını gerektirmektedir.
D. Majör depresif atakların biri bile şizoaffectif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve bu ataklar şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısall bozukluk, diğer tanımlanmış veya tanımlanmamış şizofreni spektrumu bozukluğu ve diğer psikotik bozukluklarla aynı zamana denk gelmez.
E. Hiçbir zaman bir mani veya hipomani atağı geçirilmemiştir. Not: Bu dışlama kriteri, mani veya hipomani benzeri atakların tamamı maddenin tetiklemesi nedeniyle meydana gelmişse veya başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine dayandırılabilirse geçerli değildir.

Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması da (*International Classification of Diseases - ICD*), hastalıkların sınıflandırılması için kullanılabilen bir diğer uluslararası sınıflama sistemidir. ICD'nin en güncel hali olan ICD-11'de (2022) depresif sendromlar, duygudurum bozuklukları bölümü içerisindeki depresif bozukluklar kısmında şu şekilde sınıflandırılmıştır (40):

1. Tek ataklı depresif bozukluk
2. Tekrarlayıcı depresif bozukluk
3. Distimik bozukluk
4. Karışık depresyon ve anksiyete bozukluğu
5. Premenstrüel disfori bozukluğu
6. Tanımlanmış diğer depresyon bozukluğu
7. Depresyon bozukluğu, tanımlanmamış

1.1.1.2. Epidemiyoloji

Majör depresif bozukluğun çocuk ve ergenlerde oldukça yaygın olduğu belirtilmektedir (41). MDB, eşik altında olsa bile, çocukluk çağında yaşla birlikte görülme riskinin arttığı bildirilmektedir (42). Bu risk, ergenlik döneminde rölatif olarak daha fazladır ve kız ergenlerde prevalans erkeklerle göre yaklaşık iki kat daha fazladır (43). Amerika'da yaşayan çocuk ve ergenlerde 2013-2019 yılları arasındaki veriler toplanarak 114316 örnekleme yapılmış bir çalışmada 3-17 yaş arası çocuk ve ergenlerde MDB'nin nokta prevalansı %3,4 (erkeklerde %3, kızlarda %3,8) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yaş gruplarına göre MDB'nin nokta prevalanslarına bakıldığında ise; 3-5 yaş arası %0,1, 6-11 yaş arası %1,9, 12-17 yaş arası ise %6,5 olarak tespit edilmiştir (41). Amerika'da yapılan bir diğer çalışmada da çocuk ve ergenlerde depresyon prevalansı incelenmiş ve kızlarda depresyon prevalansı %3,3, erkeklerde ise %3 olarak bulunmuştur. Yaş dönemlerine göre bakıldığında ise prevalans oranları; 3-5 yaş arasında %0,08, 6-11 yaş arasında %1,7, 12-17 yaş arasında %6,1 olarak saptanmıştır (44).

Ülkemizde yapılan çalışmalara göz atıldığında, 2018 yılında yayımlanan çok merkezli ve oldukça geniş örneklemlili (n=5842) bir araştırmaya göre, çocuk ve ergenlerde MDB prevalansı bozulma kriteri göz önünde bulundurulmadığında erkeklerde %1,6, kızlarda %1,9 ve toplamda ise %1,7; bozulma kriteri göz önünde

bulundurulduğunda ise bu oranın erkeklerde %1, kızlarda %1,2 ve toplamda %1,06 olarak saptanmıştır (3). İzmir ilinde, yaşları 6-14 arasında değişen 417 ilköğretim öğrencisiyle yapılan başka bir çalışmada ise MDB prevalansı bozulma kriteri dikkate alınmadığında %2,6, alındığında ise %1,4 şeklinde bulunmuştur. Aynı çalışmada erkeklerdeki MDB prevalansı bozulma kriteri dikkate alınmadığında %1,8, alındığında %0,4; kızlardaki MDB prevalansı ise bozulma kriteri dikkate alınmadığında %3,6, alındığında ise %2,6 olarak saptanmıştır (45). Yaşları 9-16 arasında değişen 1482 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada genel MDB prevalansı %1,55 olarak saptanmış; 12 yaş ve altındaki olgularda MDB prevalansı %1,06, 12 yaş üstündeki olgularda ise %2,38 olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada erkeklerdeki MDB prevalansı %1,35, kızlarda ise %1,74 olarak saptanmıştır (46). Yine ülkemizde 13-18 yaş arasındaki lise öğrencilerinde yapılan bir çalışmada depresyon oranı %17,5 olarak bulunmuştur (47). Ancak bu çalışmadaki sonucun sadece ölçek skoru göz önüne alınarak saptandığı, bu bağlamda klinik görüşme yapılmadığı dikkate alınmalıdır.

1.1.1.3. Etiyoloji

Majör depresif bozukluğun yaygın ve işlevselliği olumsuz etkileyebilen ruhsal hastalıklardan biri olmasına ve nörobilimde son yıllarda yapılan büyük atılımlara rağmen bozukluğun nedenselliği hala belirsizliğini korumaktadır. Araştırmalar birçok mekanizmayı içeren bulgular sunsa da; bu mekanizmaların her birinin, her hastada olmaması ve bu mekanizmaları doğrudan hedef alan tedavilerin kısmen araştırılmış olması etiyoloji konusundaki belirsizliği sürdürmektedir. Son yıllarda araştırmacılar MDB'nin sebeplerine yönelik tek bir mekanizmaya odaklanmak yerine birçok mekanizmayı içeren bir teori oluşturmanın çok daha faydalı olacağı görüşündedirler (48).

Majör depresif bozukluk için etiyolojik faktörler genel olarak; biyolojik, psikolojik ve psikososyal faktörler olarak ele alınabilir.

1.1.1.3.1. Biyolojik Faktörler

1.1.1.3.1.1. Genetik Faktörler

Genetik faktörler MDB etiyolojisi açısından oldukça önemli bir yere sahiptir. Yapılan bir meta-analizde genetiğin, ergenlik yaş grubunda MDB için ana risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (49).

Çocuk ve ergenlerde depresyon için genetik yükün, yetişkin başlangıçlı depresyona göre çok daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (50). Aile çalışmalarında, depresyonun birinci derece akrabalarda daha fazla görüldüğü ortaya konulmuştur (51). Otuz yıllık bir izlem çalışmasında depresyonu bulunan ebeveynlerin biyolojik çocuklarında, depresyonu olmayan ebeveynlerin çocuklarına kıyasla üç katın üzerinde depresyon görülme riski olduğu tespit edilmiştir (52). Depresif ebeveynlerin çocuklarında yaşam boyu depresyon riskinin %15-45 aralığında olduğu, eğer her iki ebeveynde de erken başlangıçlı ve nükslerle ilişkili duygudurum bozukluğu mevcutsa bu riskin çok daha yüksek olduğu öne sürülmüştür (50).

İkiz çalışmalarının bulguları, depresyonun ailesel geçişinin çok büyük ölçüde genetik faktörlere bağlı olduğunu ve %40-70 oranında bir kalıtsallığın bulunduğunu göstermektedir (51). Yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinin, çift yumurta ikizlerine göre depresyona daha yatkın oldukları belirtilmiştir (50).

Konuyla ilgili aday gen çalışmalarına yönelik yapılan çalışmalara bakıldığında, sistematik bir gözden geçirme yazısında ergen depresyonuyla en çok ilişkilendirilen genlerin sırasıyla, 5-hidroksitriptamin taşıyıcı bağlantılı polimorfik bölge (5-HTTLPR) polimorfizmi ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) geni kodon 66'da valinin yerine metiyoninin geçtiği bir tek nükleotit polimorfizmi olduğu belirtilmiştir (53). Depresyondaki çocuklarda 5-HTTLPR kısa-kısa (ss) genotipinde ve kısa (s) alelinde fazlalık gözlenmiş ve aile temelli sonuçlarda s-alelin depresif çocuklara aktarıldığı belirtilmiştir (50). 5-HTTLPR'nin s formunun depresyonla anlamlı ilişkisinin birçok bulguyla gösterildiği; ancak ilişki bulunamayan, hatta tam tersi sonuçları gösteren bulguların da olduğu belirtilmiştir. 5-HTTLPR'nin s-aleli ile adolesanlarda depresyon risk artışının ilişkili olduğu belirtilmiş ve elde edilen bulgulara göre 5-HTTLPR polimorfizminin hem erken başlangıçlı hem de geç

başlangıçlı depresyon için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. BDNF polimorfizmi için ise ergen depresyonu ile anlamlı ilişki bulunabileceği; ancak yine de konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (53). Dopamin reseptörü D2 ve D4 genleri, serotonin 1A reseptörü (5-HT_{1A}), serotonin 1D reseptörü (5-HT_{1D}), serotonin 2A reseptörü (5-HT_{2A}), ve serotonin 2C reseptörü (5-HT_{2C}) genleri, katekol-O-metiltransferaz, monoamin oksidaz A, triptofan hidroksilaz 1 ve 2 genleri, takrolimus bağlayıcı protein 5 geni, östrojen reseptörü α ve β genleri, androjen reseptör geni, glikokortikoid reseptör geni, oksitosin reseptör geni, proopiomelanokortin geni, pleksin A2 geni, sirtuin 1 geni, galanin geni, nörotrofik tirozin kinaz reseptör geni, siklik adenosin monofosfat yanıt elemanı bağlayıcı protein-1 geni, G-protein sinyal düzenleyici 2, 4 ve 16 genleri çocuk ve ergen yaş döneminde MDB ile ilişkisi araştırılan diğer önemli aday genlerdir (54–67).

Psikiyatrik bozuklukların epigenetik modifikasyonlara yol açabileceği belirtilmektedir (68). Farklı genotipe sahip kişilerde hastalık riski açısından çevresel maruziyetin farklı etkileri, gen-çevre etkileşimi (GxE) olarak ifade edilmektedir (69). GxE özellikle çevresel strese duyarlılığı artırarak MDB riskini artırmaktadır (70). Bir gözden geçirme yazısında çocuk ve ergenlik dönemindeki MDB'de, GxE'nin etkisini inceleyen çalışmaların yaklaşık %80'inin MDB'de GxE'nin anlamlı bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (71). Çalışmalarda depresyona genetik yatkınlığı veya 5-HTTLPR polimorfizmi olan çocuk ya da ergenlerde olumsuz yaşam olaylarının MDB riskini artırdığı bulunmuştur (60,72). Çalışmalarda kortikotropin salgılatıcı hormon reseptörü tip 1 ve takrolimus bağlayıcı protein 5 genlerinin çocukluk çağı travmalarıyla etkileşimiyle MDB riskini artırdığı belirtilmiştir (51).

1.1.1.3.1.2. Nörotransmitterler

Depresyonun etiyolojisine yönelik ortaya atılan hipotezlerden “monoamin hipotezine” göre; beyinde serotonin (5-HT), noradrenalin (NA) ve dopamin (DA) gibi monoamin seviyelerinin azalması sonucu MDB ortaya çıkmaktadır (73). Bu hipotezden yola çıkıldığında sinaptik aralıktaki monoamin konsantrasyonunu artıran ilaçların antidepresan özellikler göstermesi gerektiği öngörülmüştür. Ancak sonrasında yapılan çalışmalar bu ilaçların farmakolojik olarak hızlı bir biçimde etki göstermeleri ve sinaptik boşluktaki monoaminleri hızlı bir şekilde artırmalarına

rağmen; antidepresan etkilerinin tedaviye başladıktan haftalar sonra olabildiği gözlenmiştir. Ek olarak bu ilaçlar anlamlı farmakolojik etkilere sahip olsa bile, bazı olguların iyileşememesi de görülebilmektedir. Bu açılardan monoamin hipotezinin genişletilmesi gerektiği de öne sürülmektedir (74).

Serotonin depresyondaki rolü; MDB tanısı konan hastalarda 5-HT metabolitlerinin azalması ve trisiklik antidepresanlar (TCA), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörlerinin (SNGİ) beyindeki 5-HT seviyelerini artırdığının gösterilmesiyle desteklenmektedir. Ayrıca kronik antidepresan tedavinin inhibitör presinaptik somatodendritik otoresptörü 5-HT_{1A}'yı aşağı regüle ettiği gösterilmiştir. Bu presinaptik otoresptörler 5-HT salınımını inhibe etmekte ve bu reseptörlerin aşağı regülasyonu ile antidepresan yanıtı ile ilişkili olan 5-HT salınımını artabilmektedir (48).

Seçici noradrenalin geri alım inhibitörlerinin (NGİ) depresyonda etkinliği, eksik NA iletiminin depresyona doğrudan katkısı için güçlü bir kanıttır. Monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) ve seçici olmayan monoamin geri alım inhibitörlerinin antidepresan etkileri de NA'nın MDB nörobiyolojisinde oldukça önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Lokus seruleustaki α_2 -adrenerjik reseptörler negatif *feedback* yoluyla NA salınımını inhibe etmektedir. Bu reseptörlerdeki yüksek NA hassasiyeti MDB'de potansiyel bir patolojik mekanizma olarak değerlendirilmektedir. MDB hastalarının beyin dokularında ve trombositlerinde α_2 -adrenerjik reseptörlerin yüksek yoğunluğu ve artmış aktivitesi de bildirilmiştir (75).

Majör depresif bozukluğun nörobiyolojisinde 5-HT ve NA haricinde DA'nın rolüne de dikkat çekilmektedir. Dopamin geri alım inhibitörleri ve dopamin reseptör agonistlerinin MDB'de antidepresan etkisinin olabileceği ifade edilmektedir. Depresyonda beyin omurilik sıvısı ve juguler ven plazmasındaki DA metabolitlerinin seviyeleri azalmış haldedir. Bu durum, DA döngüsünün azaldığını ortaya koymaktadır (76).

Majör depresif bozukluğun glutamaterjik sistem ile de ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Glutamaterjik sistemi hedefleyen ilaçların, klasik monoaminerjik ilaçlar tarafından oluşturulan davranışsal değişikliklere benzer sonuçlar ortaya çıkarabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca glutamatın beyindeki birçok devrede nöronlar

ve sinapsların büyük çoğunluğu tarafından nörotransmitter olarak kullanılması, glutamaterjik sistemin potansiyel olarak antidepresan ajanların terapötik etkisi için yeni bir ortak son yol olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir (77).

1.1.1.3.1.3. Nörobiyolojik Yapılar

Nörogörüntüleme yöntemleriyle, psikiyatrik bozuklukların altında yatan nörobiyolojik mekanizmalar ve yapılar araştırılabilmektedir. MDB etiolojisine yönelik erişkinlerde birçok nörogörüntüleme çalışması bulunmasına rağmen; çocuk ve ergenlerde görece çok daha az çalışma mevcuttur.

Birçok ülkede yapılan görüntüleme çalışmalarındaki veriler toplanarak yayımlanan bir gözden geçirme yazısında morfometrik analiz bulguları değerlendirilmiş ve ergen MDB olgularında daha düşük hipokampal hacim olduğu saptanmıştır. Ek olarak ergenlerde daha düşük toplam yüzey alanı olduğu da gözlenmiştir. Bu durumun özellikle frontal (medial orbito frontal korteks ve superior frontal girus), görsel, somatosensoriyel ve motor alanlarda elde edilen bulgularla istatistiksel anlamlılık kazandığı belirtilmiştir (78).

Ergenler ve genç erişkin MDB olgularında yapılan difüzyon tensör inceleme (DTI) çalışmalarının güncel bir meta-analizinde, olgu grubunda sağlıklı kontrollere göre korpus kallozumda sol anterior talamik projeksiyonlara ve sol kortikospinal projeksiyona uzanan fraksiyonel anizotropi (FA) azalması ve yine sağ frontal orbito-polar traktusta sağ inferior fronto-okspital fasikülüse uzanan FA azalması tespit edilmiştir (79).

Depresif ergenler ve genç erişkinlerde yapılan nörogörüntüleme çalışmalarının incelendiği bir sistematik gözden geçirmede, yapısal manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri sonucunda MDB tanılı olgularda sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış anterior singulat korteks (ACC) hacmi, artmış ACC kalınlığı ve daha düşük amigdala hacmi olduğu belirtilmiştir. Makaledeki DTI görüntüleme çalışmalarında ise, MDB olgularında sağlıklı kontrollere kıyasla korpus kallozum alanında daha düşük FA saptanmıştır. Olguların korpus kallozumunda ek olarak beyaz cevher bütünlüğünün de daha zayıf olduğu, ortalama difüzivite ve radial difüzivitenin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Ek olarak MDB olgularında unsinat fasikülüste ise daha yüksek FA ile aksiyel difüzivite saptanmış ve yine unsinat

fasikülüste daha düşük radyal difüzyon olduğu ifade edilmiştir. Yazıda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarının sonucunda ise MDB tanılı olgularda amigdalada hiperaktivasyon saptandığı belirtilmiştir (80).

Depresif çocuk, ergen ve genç erişkinlerde fonksiyonel manyetik rezonans çalışmalarının bir meta-analizinde, affektif işleme görevi sırasında sol dorsolateral prefrontal korteks (PFC), bilateral talamus ve sol parahipokampal girus bölgelerinde hiperaktivasyon tespit edilmiştir. Yürütücü işlev görevleri sırasında sağ dorsal singulat korteks, sağ dorsal anterior insula ve sol cuneus bölgelerinde ise hipoaktivasyon saptanmıştır. Tüm deneysel koşullar birleştirildiğinde ise sol dorsolateral PFC, sol subgenual ACC, sağ anterior insula, bilateral talamus, sol parahipokampal girus ve sol superior temporal kortekste hiperaktivasyon saptanmıştır. Yine birleştirilmiş koşullarda sağ kaudat nukleusta ise hipoaktivasyon saptanmıştır (81).

1.1.1.3.1.4. Nöroendokrin Sistem

Nöroendokrin sistemdeki çeşitli bozuklukların farklı patolojik mekanizmalarla depresyona sebep olabileceği belirtilmiştir. Nöroendokrin sistem hipotalamus, hipofiz ve periferden salgılanan birtakım hormonlarla vücuttaki dengeyi sağlamaktadır. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerinden kortikotropin salgılatıcı hormon (CSH) salgılanmaktadır. CSH de, hipotalamik-hipofizer-adrenal (HPA) eksenini düzenlemek ve adrenal korteksten kortizol salınımını uyarmak amacıyla ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını uyarmaktadır. Kortizolün, MDB etiyolojisinde oldukça önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (82).

Depresyon patofizyolojisinde HPA eksenini bozukluğunun söz konusu olabileceği ifade edilmektedir. Depresif çocuk ve ergenlerde HPA ekseninin düzensizliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde, bu olguların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deksametazon supresyon testine düzensiz yanıtı olduğu ve gün boyunca ılımlı derecede yüksek kortizol seviyelerinin görülme eğiliminin bulunduğu belirtilmiştir (83). Depresif çocuk, ergen ve genç erişkinlerde depresyon ile HPA ekseninin bir göstergesi kabul edilen kortizol arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka sistematik gözden geçirme ve meta-analiz çalışmasında ise anlamlılığa ulaşan tek

bulgunun sabah kortizolü olduğu ve sabah kortizolünün yüksek seviyelerinin ergenlikteki MDB'den önce ortaya çıktığı gösterilmiştir (84).

Ergenlerde depresyon etiyojisinde hipotalamik-hipofizer-tiroid (HPT) eksenindeki düzensizliğin de önemli olduğu belirtilmiştir. Depresif ergenlerde HPA eksen ve HPT ekseninin etkileşiminin karşılaştırıldığı kesitsel bir çalışmada, olgu grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek kortizol ve TSH seviyeleriyle ortaya çıkan HPA ve HPT eksen disfonksiyonu bulunduğu gösterilmiştir (85).

Majör depresif bozukluk etiyojisine yönelik hipotalamik-hipofizer-gonadal ve hipotalamik-hipofizer-somatik eksenlerde yapılan çalışmalarda heterojen bulguların ortaya çıkması nedeniyle tutarlı bir sonuca ulaşamadığı ve konuyla ilgili daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (86).

1.1.1.3.1.5. Nörotrofik Hipotez

Depresyonun patofizyolojisinin açıklanabilmesi için öne sürülmüş bir diğer hipotez de nörotrofik hipotezdir. MDB'de birtakım büyüme faktörlerinin düzeylerinin değişmesiyle, amigdala, PFC ve hipokampus dahil olmak üzere duygudurum ve hafıza ile ilgili önemli beyin bölgelerinde nöroplastisitede azalma, nöronal atrofi veya anormal nörogenez meydana gelebileceği belirtilmiştir. BDNF, MDB'nin nörobiyolojisinde yer alan ve etiyojide en çok üzerinde durulan nörotrofik faktördür. Bununla birlikte nörotrofin-3 (NT-3), nörotrofin-4 (NT-4), sinir büyüme faktörü (NGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) ve fibroblast büyüme faktörünün (FGF) de MDB'de rol oynayabileceği belirtilmektedir (87).

Ergenlerde yapılan bir çalışmada, BDNF, NT-3, NGF ve GDNF kan düzeyleri depresyon tanılı grup ve kontrol grubunda karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda depresyonu olan ergenlerde, kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük serum BDNF, NGF ve GDNF seviyeleri saptanmıştır. Serum NT-3 seviyesinin ise kontrol grubuna göre farklılaşmadığı bulunmuştur (88). Bir başka çalışmada ise depresif ergenler ve kontrol grubu karşılaştırılmış ve serum BDNF seviyeleri kontrol grubuna göre depresif grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. Serum NT-3, NGF, GDNF seviyeleri iki grup arasında anlamlı farklılaşmamıştır (89).

1.1.1.3.1.6. Sitokinler

Literatürde sitokinlerin de MDB etiolojisinde rol oynadığını bildiren yayınlar bulunmaktadır. Depresif erişkinlerin serumunda tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin-1, interlökin-6 gibi proinflamatuvar moleküllerde ve C-reaktif proteinde artış bildirilmiştir (90).

Ergenlik çağı MDB'sinde etiolojiye yönelik immün belirteçlerin değerlendirildiği bir sistematik gözden geçirme yazısında ise yetişkin depresyonuna kıyasla bazı farklılıklar olabileceği, ergen depresyonunda sitokinlerin rolünün nörogelişimsel ve hormonal değişikliklerden etkilenebileceği öne sürülmüştür. Bu yazıda ergenlerde depresif bozuklukta C-reaktif protein, interlökin-1 β , interlökin-2, interlökin-6, interlökin-10 ve interferon- γ seviyelerinde artış olabileceği bildirilmişse de; daha tutatlı ve kesin bilgiler elde edilebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir (91). MDB tanılı çocuk ve ergenlerde inflamatuvar moleküllerin değerlendirildiği bir başka meta-analizde de, MDB ile C-reaktif protein ve interlökin-6 yüksekliği arasında anlamlı ilişki olabileceği tespit edilmiş; ek olarak inflamasyonun gelecekteki MDB'yi yordayabileceği de belirtilmiştir (92).

1.1.1.3.1.7. Sirkadiyen Ritim

Sirkadiyen ritimlerdeki anormallikler MDB oluşumunda rol oynayabilir. İnsan davranışlarının ve fizyolojisinin neredeyse tamamını etkileyen ve düzenleyen 24 saatlik içsel salınımlara sirkadiyen ritimler denilmektedir (93). Sirkadiyen ritimler uyku düzeninin düzenlenmesi, beslenme davranışı, hormon salınımı, kan basıncı ve vücut ısısı gibi fizyolojik işlevlerden sorumludur (94).

Sirkadiyen anormallikler gençlerde depresyonu artırmaktadır. Bir çalışmada çocukluk döneminde uyku döngülerindeki düzensizliğin (düşük ritmiklik), ergenlikte başlayan depresyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir (95). Düşük ritmiklik ya da akşam kronotipi (akşam saatlerinde aktif olan ve geç saatlerde uyuyan bireylerin sirkadiyen ritim tipi) gibi durumların sirkadiyen ritim bozulmalarına duyarlılık yaratabileceği belirtilmektedir. Sirkadiyen duyarlılıkların ergenlik dönemindeki normal sirkadiyen değişikliklerle (Örn; uyku-uyanıklık fazı gecikmesi) etkileşime girerek ya da çevresel faktörlerce artırılarak (Örn; okul veya sosyal program değişimi, akşam ışığına maruziyet) depresyona yol açtığı ifade edilmektedir (93). Yapılan bir

çalışmada akşam kronotipi olan ergenlerde, sabah kronotipi olanlara (erken saatlerde yatıp, gündüzleri fiziksel ve zihinsel olarak aktif olan bireyler) göre depresyona yatkınlığın daha fazla olduğu gösterilmiştir (96). Depresyon tanılı ergenlerde 24 saatlik istirahat-aktivite ritimlerinin daha düşük amplitüdü olduğu belirtilmektedir (93).

Depresyon tedavisinde sirkadiyen ritim de hedeflenebilmektedir. Birçok terapi, tedavi ve kronoterapi yönteminin sirkadiyen ritmi etkileyerek depresyonu tedavi ettiği belirtilmektedir (97). MDB'nin sirkadiyen ritmi etkileyen tedavilerle başarılı şekilde tedavi edilmesi, sirkadiyen ritimdeki bozuklukların hastalığın etiolojisinde yer aldığına dair kanıt oluşturmaktadır (98).

1.1.1.3.2. Psikolojik Faktörler

1.1.1.3.2.1. Bilişsel Yatkınlık

Bilişsel yatkınlık genel anlamda; bir kişiyi psikolojik sorunlara yatkın hale getirebilen hatalı inanç, bilişsel önyargı ve/veya düşünce kalıbı şeklinde açıklanmaktadır. Bu yatkınlık, ortaya çıkacak psikiyatrik bozukluğun belirtileri ortaya çıkmadan önce vardır. Bireyin stresli bir deneyimle karşılaşmasıyla, bozukluğun meydana gelme olasılığını artıran uyumsuz bir tepkiyi şekillendirdiği ifade edilmektedir. Bilişsel yatkınlığı olan çocuk ve ergenlerin olumsuz yaşam olayları yaşadıklarında, bu yatkınlığı olmayan bireylere göre depresif belirti ve bozukluk geliştirme olasılıklarının çok daha yüksek olduğu belirtilmektedir (50).

Bilişsel yatkınlık açısından çocuğun duygu ve davranışlarının, düşüncelerdeki uyumsuzluktan etkilendiği savunulur. Depresif bireylerin ön planda üç tür uyumsuz bilişsel işleve sahip olabileceği ifade edilmiştir. Depresif olgular olayları uygunsuz şekilde olumsuz yorumlanmasına yol açabilecek otomatik olumsuz düşünceler üretirler. Örn; “Annem gerçekten sinirli, bu benim hatam galiba”. İkinci olarak, kendileri ve/veya şemaları hakkında aşırı derecede öz eleştirel görüşleri vardır. Son olarak da kendileri, dünya ve gelecek hakkında oldukça olumsuz kanılara (olumsuz bilişsel üçlü) sahip olma eğilimindedirler. Örn; depresyonu olan çocuklar, “Aptal olduğum için okulda iyi değilim” şeklinde kendilerine yönelik olumsuz düşünceler içerisinde olabilirler. Ayrıca “Okuldan nefret ediyorum” şeklinde kendi dünyalarına dair olumsuz bir görüşe de sahip olabilirler. Geleceğe yönelik olumsuz kanı olarak

da “Hiçbir şeyde iyi olmayacağım” gibi negatif düşünceleri olabilir. Ayrıca bilişsel yaklaşımda atfetme davranışının önemine de özellikle vurgu yapılmaktadır. Depresif bireyler olumsuz sonuçları genellikle içsel faktörlere (Örn; “Aptal olduğum için sınavda başarısız oldum”); olumlu sonuçları ise çoğunlukla dışsal faktörlere (Örn; “Sınavda başarılı oldum; çünkü öğretmen kolay sormuştu”) atfederler. MDB’de bu atıfların istikrarlı olduğu ve durumdan duruma çok az değişiklik gösterdiği, depresif bireyin karşılaştığı hemen hemen her durumda bu şekilde atıflar yaptığı öne sürülmektedir (99).

Ergenlik döneminde bilişsel yetenek ve muhakeme kapasitesinde çarpıcı bir artış olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda gelişen benlik ve geleceği düşünme kapasitesinin artışının, depresif ruh hali yaşama olasılığında da yükselmeye neden olabileceği ifade edilmektedir (50). Bu durum, ergenlik dönemindeki MDB için risk artışını da açıklayabilmektedir.

1.1.1.3.2.2. Kişiler Arası Yatkinlik

Majör depresif bozukluğun kişiler arası işlevsellikte önemli ölçüde bozulma ile ilişkili olduğu da ifade edilmektedir. Depresyona yatkınlığı olan bireyde, depresyon gelişmeden önce kişiler arası iletişim tarzında ve ilişkiler hakkındaki bilişlerinde uyumsuz özellikler mevcut olabilmektedir. Bu yüzden bu uyumsuz iletişim tarzı ve olumsuz bilişlerin, stresli çatışma ve kayıp olaylarına kısmen katkılarından dolayı MDB gelişiminde rol alabileceği belirtilmektedir. MDB tanısı bulunan veya depresyon geliştirme riski taşıyan bireylerin sosyal destekle ilgili ciddi sorunlar yaşayabildiği de bildirilmektedir. Diğer bireylerle destekleyici ilişkilerin azalmasına ek olarak içe dönüklük, davranışsal inhibisyon ve zayıf sosyal becerilerin mevcut olması başkalarıyla sürdürülebilir, yararlı ilişkileri sınırlamakta ve sosyal izolasyona yol açabilmektedir. Depresif durumlar, kişinin değerliliği hakkında olumsuz ve çarpık bilişlere ve başkalarından etkili yardım alma olasılığının olmadığına dair algıya da neden olabilmektedir (100).

Kişiler arası yatkinlikte depresyonu olan kişilerin diğerleri tarafından reddedilmeye yol açan, başkaları tarafından sürekli sevildiklerine dair güvence arama gibi, çeşitli kişilerarası davranış ve tutumlara sahip olduğu öne sürülmektedir. Başkaları güvence verdiğinde bile bu kişilerin samimiyeti sorgulanır ve daha fazla

güvence aranır. Bu şekilde depresyonu olan olgunun, tahammül düzeyi azalan diğer kişilerden daha fazla güvence aradığı olumsuz bir etkileşim modeline neden olmaktadır (99).

Kişiler arası yatkınlık perspektifinden bakıldığında yaşanan zorlukların; çözülmemiş yas, kişilerarası anlaşmazlıklar, rol geçişleri ve kişiler arası defisitlerle bağlantılı olduğu öne sürülmektedir. Erken çocukluk dönemindeki patolojik bağlanmanın yetişkinlik döneminde olumlu ilişkileri deneyimleme ve içselleştirme becerileri üzerinde ciddi sonuçları olduğu savunulmaktadır. Ayrıca çocuklar ve ergenlerde depresyonu en iyi yordayan değişkenlerden birinin akran ilişkileri olduğu da vurgulanmaktadır (68).

1.1.1.3.2.3. Psikodinamik Yaklaşımlar

Freud yas tutmayı klinik bir terim olarak kullanmış ve sevilen bir nesnenin kaybı durumunda yasin dört ilkesini tanımlamıştır. Bunlar; derin ve acılı nostaljiler, dış dünyaya olan ilgi kaybı, sevginin yokluğu ve sabit aktivitelerdir. İlk dönem psikodinamik teorilere göre depresyon, saldırgan içgüdünün duygusal ruh haline dönüştürülmesi olarak kabul edilmiştir. Bu teorilerde depresyon, kişinin sevdiği bir kişiyi ya da bir şeyi kaybetmesiyle ortaya çıkmaktadır. Bu eksiklik ebeveynlerin ölümü gibi gerçek bir durum olabilirken, uygunsuz yetiştirilmenin neden olduğu soyutlanma gibi duygusal yoksunluğun sembolik bir sonucu da olabilir. Bir şeye veya sevilen bir kişiye karşı yer değiştiren öfke kişinin kendisine geri dönmektedir. Biri değerli bir şeyi kaybettiğinde acıya karşı koyabilmek için bir tür telafi etme süreci olacaktır. Yas tutan kişi sevdiği birini kaybettiğinde, kaybettiği kişinin özelliklerini kazanabilir. Bu durumda tekbiçimlilik, nesne seçiminin veya nesneye psikolojik yatırımın yerini alır. Yas tutan kişi nesnenin duygusal sermayesini veya libidinalini geri almaya çalışır. Kişi nesnenin özelliklerini edinerek onu egosunda yeniden inşa edecektir. Böylece ego, kaybedilen ya da bırakılan nesne olarak kabul edilmektedir. Kişi aslında nesnenin yüzleşmesi gereken eleştirilerle karşılaşabilir. Bu durumda nesne ilişkisinin yerini tekbiçimlilik alır. Buradaki sorun “Artık canım arkadaşım yok.” değil, “Ben o kişiyim ve onun gidişinden dolayı hissettiğim kızgınlığın ve hayal kırıklığının önüne kendimi koyuyorum.” düşüncesinin hakim olması olarak ifade edilmektedir (101).

Abraham'ın depresyona psikanalitik bakışında hastanın bir nesnenin kaybıyla ilk hayal kırıklığını yaşadığını ve sonrasında bu duruma öznenin içe alınan nesnenin dışsallaştırılması ve yok edilmesiyle tepki verdiğini ifade etmektedir. Nesneyle özdeşleşme onun içe alınmasıyla sonuçlanır. Nesne, öznenin egosunun bir parçasıdır ve nesneye karşı kişinin kendini yok etmesi genellikle intihar düşünceleri olarak kendini gösterir. Öznenin bir yandan da kendi hayatta kalması ve yıkımıyla mücadele ettiği belirtilmiştir. Klein ise daha sonra bir iç dünya kurulduğu ve burada kaybedilen dış nesnenin eski haline getirildiği üzerine değinmektedir. Böylece depresyonda iyi ve kötü kısmi nesnelerin iç dünyadaki bütün nesnelere entegre edilerek daha önceki bir başarısızlığa bir gerilemenin varlığından söz edilmektedir. Depresif birey, sevgi duygularıyla bütünleşmemiş içsel yıkıcılığı nedeniyle, kayıptan tamamen kendisinin sorumlu olduğuna inanır. Klein, özlem, yas, suçluluk, telafi, sanrılı düşünce, her şeye gücü yetme, inkar ve idealleştirmenin depresyonu karakterize ettiğini savunmaktadır (102).

1.1.1.3.2.4. Davranışçı Yaklaşımlar

Bu bakış açısına göre MDB, daha önce pekiştirilen olumlu davranışların pekiştirilmemesi, kaçınma davranışlarının fazla olması veya olumlu pekiştirmenin etkinliğinin kaybolması nedeniyle oluşmaktadır. Depresyonu olan bir çocuk/ergen ağlama, şikayet ya da suçluluk ifadesi takınma gibi davranışları nedeniyle başlangıçta sosyal çevresinden (aile, arkadaşlar vb.) çok fazla ilgi görebilmektedir. Bu nedenle çocuğun uygunsuz davranışları çevresindeki kişiler tarafından pekiştirilir. Çocuğun bu depresif davranışları arttığında çocuğa eşlik eden kişiler onunla birlikte olmaktan kaçınmaya başlarlar. Böylece depresyonunun ağırlaşmasına katkıda bulunulmuş olur. Çocuğun düşük olumlu pekiştirmeler alması, düşük ebeveyn desteği veya sosyal becerilerdeki eksiklikler ile açıklanabilmektedir. Buna göre depresyonun esas olarak birey ve çevresi arasındaki düşük olumlu pekiştirmeler veya tatmin edici olmayan sosyal ilişkiler gibi olumsuz etkileşimlerle ilgili öğrenilmiş bir fenomen olduğu ve bu etkileşimlerin biliş, davranış ve duygulardan etkilendiği ifade edilmektedir (68).

Bir başka açıdan MDB öğrenilmiş çaresizlik modeli ile de açıklanmaya çalışılmaktadır. Bireylerin davranışları ve yaşam sonuçları arasında bir kopukluk

olduğunda çaresizlik hissi yaşadıkları ve depresyona girdikleri varsayılmaktadır (103). Bireyin kontrolünden bağımsız gerçekleşen olaylarla yaşanan deneyim, kişinin gelecekte vereceği hiçbir tepkinin sonuçları kontrol edemeyeceği düşüncesine yol açar. Bu düşünce; motivasyon eksikliklerine (tepki başlatmanın ve sürekliliğin azalması), bilişsel eksikliklere (sonuçları kontrol etmek için mevcut fırsatları algılayamama) ve duygusal eksikliklere (üzüntü ve düşük benlik saygısı) yol açar. Bu eksikliklerin tümü, öğrenilmiş çaresizlik eksiklikleri olarak bilinir. Öğrenilmiş çaresizlik eksiklikleri ile depresyonun benzerlikleri olduğu ifade edilmiştir. Buna göre birey, yapacağı şeylerle önemli sonuçları kontrol edemeyeceği beklentisi oluşturur ve bu durumun da depresif durumların bir kısmına neden olabileceği öne sürülmektedir (104).

Kontrol edilemeyen olumsuz yaşam olaylarına maruz kalan her bireyin çaresizlik yaşayıp depresyona girmediği gözlemlenince bu yaklaşımda yeniden bir modifikasyona ihtiyaç duyulmuştur. Yeni öğrenilmiş çaresizlik modelinde, bireylerin yaşamlarında meydana gelen stres faktörlerini açıklamak için alışılmış yolları kullandıkları ileri sürülmüştür. Stres faktörlerini açıklamaya yönelik bu tutum niteleyici veya açıklayıcı model olarak adlandırılmaktadır. Açıklayıcı modelin ölçülebileceği üç boyut tanımlanmıştır: içsellik, rijitlik ve küresellik. İçsellik, bir olayın nedeninin bireyle ilgili bir şeyden kaynaklanma derecesini ifade etmektedir. Rijitlik ise olayın nedeninin zaman içinde sabit kalacağı düşüncesidir. Küresellik de, olayın nedeninin birçok farklı yaşam alanını veya stresörle en yakından ilişkili olan alanları ne ölçüde etkilediğini belirtmektedir. Birey karamsar bir açıklama modelini benimsediğinde olumsuz yaşam olayları içsel, rijit ve küresel nedenlerle açıklanma eğiliminde olur ve bu durum yeniden formüle edilmiş öğrenilmiş çaresizlik modeline göre, kontrol edilemeyen yaşam olaylarına maruz kalan bireylerde depresyon gelişme riskini doğurmaktadır (103).

1.1.1.3.2. Psikososyal Faktörler

Sosyal ortamın MDB'ye yakınlık açısından oldukça önemli olabileceği vurgulanmaktadır. Depresyona yakınlığın, çocukların güvenlik, rahatlık ve kabul edilme ihtiyaçlarının karşılanmadığı aile ortamlarında daha sık ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Depresif bireylerin ailelerinde bağlanma, iletişim, çatışma, uyum ve

destek sorunlarının yanı sıra zayıf çocuk yetiştirme uygulamaları da söz konusudur (105). Ebeveynlerin boşanmasının ergenlerde depresyonu artırdığı ifade edilmektedir. Evlilikteki ilişki sorunları ve ekonomik zorlukların da çocuk ve ergenlerde daha yüksek depresyon insidansına yol açtığı bilinmektedir (50). Ayrıca bir ebeveynin kaybı ve tek ebeveynlik, bir ebeveynde ruhsal veya fiziksel hastalık bulunması, yaşamın ilk yılında ebeveynlerden uzun süreli ayrılık yaşanması, düşük sosyal statü ve göç etme de MDB gelişimi açısından oldukça kritiktir (106).

Stresli yaşam olayları, özellikle kızlarda olmak üzere, ergenlerde depresif belirtilerin ve atakların başlamasından ve tekrarlanmasından önce mevcuttur; ancak bu tür olayları yaşayan çoğu çocuk ve ergende depresyon gelişmediği de bilinmektedir (70). Bireyin stresli durumlar ile karşılaştığında sosyal desteğinin yeterince güçlü olmaması halinde depresyona yatkın hale gelebildiği belirtilmektedir (107). Ayrıca bu tür maruziyetlerin, özellikle yüksek genetik risk altındakilerde duyarlılık oluşturabileceği de ifade edilmiştir (108). Stresli yaşam olaylarına; kayıp, istismar/ihmal, romantik ayrılık, akran zorbalığı ve ebeveyn-çocuk çatışmalarını içeren olaylar örnek olarak gösterilebilir (70).

Gelişimsel perspektiften bakıldığında ergenlik döneminde MDB'nin daha sık görüldüğü ifade edilmektedir. Ayrıca ergenlik döneminde ortaya çıkan cinsiyet farklılığına katkıda bulunan birtakım faktörler de söz konusudur. Ergen kızlarda depresyonun daha fazla görülmesine katkıda bulunabilecek faktörlere bakıldığında; ergen kızların psikososyal strese daha fazla maruz kalması veya bu strese daha fazla duyarlılık göstermesi, pubertal olgunlaşma ile ilişkili hormonal değişiklikler ve beyin gelişimindeki değişiklikler sayılabilir. Ek olarak bu cinsiyet farklılığında stresli olayların bilişsel işlenmesinde ve başa çıkma tarzlarındaki cinsiyet farklılıklarının da rol oynayabileceği ifade edilmektedir (109).

Akranlar, aile ve öğretmenler tarafından reddedilme algısı da çocuk ve ergenlerde depresif belirtilerde artışı öngörmektedir (105). Akran zorbalığı, akranlar ve öğretmenlerle düşük bağlılık, zayıf akademik başarı gibi sorunlar psikososyal açıdan depresyona yatkınlık oluşturabilmektedir (110).

Sosyal beceri eksikliğinin özellikle ergenlerde MDB gelişiminde önemli rolü olabileceği belirtilmektedir. Bu bağlamda depresif ergenlerin benlik kavramlarının depresif olmayan ergenlere göre daha olumsuz olduğu, depresif bireylerin kendilerini

daha değersiz algıladıkları ve kendilerine güvenlerinin çok daha az olduğu ifade edilmiştir (107). Bu açıdan arkadaşlık problemleri, sosyal izolasyon ve düşük fiziksel çekicilik gibi durumlar da MDB'yi tetikleyebilmektedir (106).

1.1.1.4. Risk Faktörleri

Çocuk ve ergenlerde MDB gelişiminde genel olarak çoklu risk faktörlerinin bir araya gelip karşılıklı etkileşmesi söz konusudur (111). Gelişimsel açıdan bakıldığında; çocukluktan ergenliğe geçiş sırasında MDB riski oldukça belirgin şekilde artmaktadır (105). Çocuk ve ergenlerde gelişebilecek MDB'nin risk etmenleri genel olarak biyolojik, psikolojik ve çevresel olarak sınıflandırılabilir.

1.1.1.4.1. Biyolojik Risk Faktörleri

Ailede depresyon öyküsü çocuk ve ergen depresyonu için oldukça güçlü bir risk faktörüdür (110,112). Özellikle birinci derece akrabalarda depresyon öyküsü, çocuklukta MDB gelişmesi açısından ciddi bir risk oluşturmaktadır. 30 yıllık bir takip çalışmasında, depresyonu olmayan ebeveynlere göre depresif ebeveynlerin biyolojik çocuklarında, depresyon riskinin üç katın üzerinde arttığından söz edilmektedir (52). Özellikle annenin psikopatolojisinin çocuklarda MDB'nin önemli yordayıcısı olduğu düşünülmektedir (113). Maternal depresif atak sayısının fazla olmasının, ergenlerde daha uzun MDB ataklarını öngördüğü de belirtilmektedir (114). Ailede depresyon öyküsünün yanı sıra intihar öyküsü de çocuk ve ergenlerde MDB riskini artırabilmektedir. Ek olarak ailedeki bipolar bozukluk öyküsünün, çocukta MDB riskinde artışa neden olabileceği ifade edilmektedir (112). Ayrıca ailede alkol kullanım bozukluğunun varlığı da çocuk ve ergenlerde daha yüksek depresyon olasılığı ile ilişkilendirilmektedir (112,113).

Kız cinsiyet ve puberte de MDB için öne sürülen diğer biyolojik risk faktörleri arasındadır. Kızlar özellikle ergenlik döneminde MDB açısından yüksek risk altındadır (110,112). Ergenlikten önce MDB erkek ve kız çocuklarında hemen hemen eşit sıklıkta görülürken; ergenliğe geçiş ile beraber kızlarda iki-üç kat daha sık izlenmektedir. Bu artış; hormonal değişikliklerin meydana gelmesine, kişiler arası ilişkilerdeki farklılıklara ve intruzif düşüncelere eğilime atfedilmektedir (113).

Kronik tıbbi rahatsızlıkları olan çocuk ve ergenler de MDB açısından yüksek risk altındadır (112). Örneğin yapılan bir sistematik gözden geçirme ve meta-analiz çalışmasında tip I ve II diyabet tanılı çocuklar değerlendirilmiş ve tip I diyabet tanılı olgularda depresyon görülme sıklığının %22,2, tip II diyabet tanılı olgularda depresyon görülme sıklığının ise %22,7 olduğu ifade edilmiştir (115). Başka bir meta-analizde kronik hastalıklardan; kronik yorgunluk sendromu, kronik ağrı ile karakterize hastalıklar (fibromiyalji, migren veya gerilim tipi baş ağrısı gibi), yarık dudak/damak ve epilepsinin depresif semptomlar için en yüksek riski oluşturduğu belirtilmiştir (116).

Çocukluk çağındaki MDB için erken doğum ve/veya düşük doğum ağırlığının perinatal risk faktörü; anne karnında antidepresanlara maruziyetin de prenatal risk faktörü olduğu belirtilmektedir (114).

1.1.1.4.2. Psikolojik Risk Faktörleri

Mizaç özelliklerinin MDB için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (112). Depresif çocuklarda yüksek düzeyde olumsuz duygulanım ve düşük düzeyde olumlu duygulanımın olduğu belirtilmiştir (105). Olumsuz duygulanım; birtakım davranışsal (sosyal ketlenme ve geri çekilme gibi) ve bilişsel (konsantre olma zorluğu gibi) özelliklerin eşlik ettiği olumsuz duygusal durumları deneyimleme eğilimini ifade etmektedir. Bu duygulanım, olumsuz uyaranlara karşı daha fazla tepkisellik içermekte ve özellikle kızlarda daha yüksek bir duygudurum bozukluğu riski ile ilişkili olmaktadır. Ruminasyon ve olaylar üzerine aşırı düşünme de depresyonun başlangıcı ve devamında oldukça önemlidir (70). Stresli yaşam olayları ile karşılaşıldığında, terk edilme, özsaygı kaybı, düşük benlik saygısı gibi bilişsel özellikler bu olaylarla yüzleşmeyi zorlaştırabilmekte ve MDB gelişme riskini arttırabilmektedir (113).

Olumsuz bilişlerin, genellikle olumsuz yaşam deneyimleriyle etkileşim halinde olmasıyla MDB'yi öngörebileceği belirtilmiştir (112). Gelişim teorisyenleri, olumsuz bilişlerin zamanla ortaya çıktığını ve gelişimle birlikte depresyonla ilişkisinin güçlendiğini öne sürmektedirler. Olumsuz bilişler ve depresyon arasındaki ilişki büyük çocuklar ve ergenlerde küçük çocuklara göre çok daha güçlüdür (105). Psikolojik olarak güçsüzlük duygusu, düşük benlik saygısı, yetersiz problem çözme

becerisi ve bağımlı kişilik özellikleri bulunan çocuk ve ergenlerde MDB için risk artışı olduğu kabul edilmektedir (106). Depresyondaki çocuk ve ergenlerin dikkat yanlılığı ve hafıza yanlılığı da bulunabilmektedir. Ayrıca çocuk ve ergenlerin yeterlilik algısının düşüklüğü ile MDB arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır (70). Ek olarak bağlanma kalitesinin yetersizliği de MDB'yi öngörebilmektedir (111).

Anksiyete bozuklukları, madde kötüye kullanımı, DEHB, yeme bozuklukları gibi komorbid psikiyatrik bozuklukların varlığı gibi diğer faktörler de MDB gelişiminde risk oluşturabilmektedir (112,117). Öğrenme güçlüğü veya davranış bozukluklarından muzdarip olan çocuk ve ergenler de MDB açısından risk altındadır (113). Ayrıca yüksek işlevselliği olan otizm spektrum bozukluğu (OSB) olgularında da MDB açısından artmış risk bulunmaktadır (118).

Fiziksel engellilikten muzdarip olan çocuk ve ergenler de depresyon geliştirme açısından görece daha büyük risk altındadır (113). Ayrıca cinsiyet disforisi olan ve farklı cinsel yönelimi olan ergenlerde de MDB riskinin arttığı belirtilmiştir (119,120).

1.1.1.4.3. Çevresel Risk Faktörleri

Stresin depresyon riskini arttırdığı ve stresle MDB arasındaki ilişkinin ergenlerde, özellikle de kızlarda, oldukça güçlü olduğu belirtilmektedir (105). Stresin depresyonda rol oynayabileceği ifade edilmekteyse de, kişinin bu strese verdiği tepkinin de MDB gelişimi açısından önemli olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, biyolojik/psikolojik faktörler ile stresörlerin etkileşimi sonucu depresyonun ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (105).

Çocuk ve ergenin yaşadığı aile ortamının MDB gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (113). Ailede çatışma ortamının bulunması, reddedilme duygularının varlığı, aile içi duygulanım dışavurumunun az olması, iletişim sorunlarının varlığı çocuk ve ergen depresyonu ile bağdaştırılmıştır. Ebeveynlerin boşanmasının da çocuk ve ergenlerde MDB riskini artırdığı ifade edilmektedir. Ek olarak, uyumsuz ebeveyn çocuk etkileşimleri ve evlilik çatışmaları, çocuk ve ergenlerde depresif belirtilerin daha erken başlaması ve kronikleşmesi ile ilişkilendirilmiştir (50). Biyolojik ebeveynlerden farklı aile ortamında yaşamanın da

MDB riskini artırabileceği belirtilmektedir (113). Taşınma, ebeveyn hastalığı, ebeveynin hastaneye yatması veya ebeveynin ölümü gibi etmenler de çevresel risk faktörleri arasındadır (114).

Çocuk ve ergenlerde kullanılan ilaç tedavileri de depresyona yol açabilmektedir. Kortikosteroidler, izotretinoin, amfetamin ve metilfenidat gibi stimulanların kullanımının depresyonu tetikleyebileceği belirtilmiştir (112). Genel olarak rezerpin, α -metildopa, simetidin, indometazin, fenotiyazin grubu antipsikotikler, sikloserin, vinkristin, vinblastin ve interferon gibi ajanların ilaçla tetiklenen depresyona neden olabileceği ifade edilmektedir (121).

Ergenlerde depresif semptom riskiyle bağlantılı en az bir düşük sosyoekonomik durum göstergesi olduğu belirtilmiştir. Ekonomik sorunlar ergenlerde daha yüksek depresyon insidansına yol açmaktadır. Düşük ebeveyn eğitimi, ebeveynin düşük meslek sınıfı, tek ebeveynli bir evde yaşamak ve/veya işsiz ebeveynlere sahip olmak gibi faktörler güçlü bir refah sistemine sahip toplumlarda bile ergenlerdeki depresif belirti riskini artırmaktadır (50).

Çocuk ve ergenlerin sorunlarını anlatabileceği aileden sonraki en önemli sosyal ortam akran çevresidir. Zayıf akran ilişkileri, erken ergenlik döneminde MDB için önemli bir risk faktörüdür. Arkadaşlarla daha az temas ve arkadaşlar tarafından daha fazla reddedilme deneyimi, depresif duygulanımın zamanla artmasına katkıda bulunmaktadır (50). Akran zorbalığı, hem zorbalığa uğrayanlar hem de zorbalık yapanlar için MDB gelişiminde bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (122).

Olumsuz yaşam olaylarına maruz kalan göçmen çocukların, etnik kökeninden dolayı ayrımcılığa uğrayabilecek çocukların, kalacak evi olmayan, sığınma evlerine kabul edilen ya da suç geçmişi olup özellikle güvenlik kurumlarında bulunan çocuk ve ergenlerin de MDB açısından yüksek riskli olduğu ifade edilmektedir (110,113,122).

Çocukluk çağında istismar ya da ihmale maruz kalma öyküsü de çocuk ve ergenlerde MDB için riski artırmaktadır (114).

1.1.1.5. Klinik Özellikler

Majör depresif bozukluk atağında depresif duygudurum ve anhedoninin temel tanısal özellikler olduğu kabul edilmektedir (123). Duygudurumdaki bu bozulma

yaygın olarak sabah saatlerinde çok daha yoğun olabilmektedir (124). Ayrıca MDB’de hastaların bir çoğunun kendisiyle ilgili olumlu duyguların eksikliği nedeniyle yetersizlik ve değersizlik hisleri yaşadığı belirtilmiştir. Bu yetersizlik ve değersizlik duygusunun suçluluk hissi ile ilişkili olduğu ve ek olarak çaresizlik ve umutsuzluk duygusunu da beraberinde getirdiği belirtilmiştir (125). Depresif olgularda karamsar düşünce tarzının baskın olduğu ve bu düşünce tarzı sonucunda da pişmanlık ve hayal kırıklığı gibi duyguların daha sık izlendiği de bilinmektedir (126). Depresif hastalar kendileri hakkında olumsuz değerlendirme ve aşırı öz eleştiri yapma eğilimindedirler. Bu durumun, olgularda bozulmuş kendilik algısı nedeniyle kendileri hakkında anormal yargılarının olması sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (127).

Depresyonda bilişsel işlevlerde bozukluklar da gözlenebilmektedir. Konsantrasyonda azalma ve hafıza sorunları sıklıkla mevcuttur. Bu durum da daha zayıf mesleki/akademik veya psikososyal işlevsellik ile yakından ilişkilidir (128).

Majör depresif bozukluğun somatik semptomlarla da ilişkisi vardır. Depresif hastaların sıklıkla ağrı, mide bulantısı, kabızlık, kalp çarpıntısı, nefes darlığı, baş dönmesi veya yaygın bir fiziksel rahatsızlık duygusundan muzdarip oldukları belirtilmektedir (129).

Majör depresif bozukluk olgularında azalmış enerji, yorgunluk, bitkinlik, fiziksel işleri yapmada zorlanma da görülmektedir. Olgularda uyku problemleriyle de sık karşılaşmaktadır. Özellikle insomnia sık görülen semptomlardan birisidir. Bunun yanında hipersomninin de görülebileceği bilinmektedir. İştahsızlık ve kilo kaybı veya aşırı yeme ve kilo alma da görülebilmektedir. Bu olgular için cinsel işlev bozukluğu da sorun oluşturabilmektedir. Libidoda, cinsel uyarılmada ya da cinsel ilişki sıklığında azalma veya orgazma ulaşmada gecikme olgularda gözlenebilecek cinsel işlev bozukluklarına örnek olarak verilebilir (130).

Depresif olgular motor fonksiyonların yürütülmesinde de problem yaşamaktadırlar. Psikomotor ajitasyon (elleri ovuşturma, ileri geri yürüme, bir aktiviteyi aniden başlatma ya da durdurma, nesnelerle sebepsiz ilgilenme gibi amaca yönelik olmayan davranışlar, huzursuzluk, hızlı konuşma vb. bulgular) MDB’de sık görülmektedir. Psikomotor ajitasyon dışında psikomotor retardasyon da MDB olgularında görülebilmektedir. Psikomotor retardasyonda hastalarda fiziksel ve

zihinsel bir durağanlık olur. Spontan hareketlerin azlığı, çökkün postür, hüznü bakışlar, konuşmanın akışı ve içeriğinde sadeleşme, sorulara gecikmiş yanıt verme, zamanın yavaş aktığı hatta durduğuna yönelik öznel bir duygu, genelde hoş olmayan konular üzerine tekrarlayıcı şekilde düşünme (sancılı ruminasyon) mevcuttur (131).

Majör depresif bozukluğu olan hastalarda intihar da önemli bir klinik durumdur. MDB’de intihar düşünceleri ve davranışları görülebilmekle birlikte; intihar, MDB’si olan gençlerde önemli mortalite nedenlerinden birisidir (132).

Depresyonun başlangıcı yaşamın belirli bir noktasıyla sınırlı değildir. 1980’lerden beri çocuklukta başlayan MDB için kanıtlar ortaya konulmaktadır. Çocukluk MDB’sinin klinik özellikleri, yetişkinlik MDB’sine belirgin şekilde benzemektedir ancak bazı gelişimsel farklılıkları da mevcuttur (114). DSM-III-R’de (1987) gelişimsel olarak uygun kriterleri kapsamak için MDB’de çocuklar ve ergenler için depresif duygudurumun yerini alabilecek bir semptom olarak “irritabl duygudurum” eklenmiştir (133). Dolayısıyla majör depresif bozukluğun kliniğinde çocuklar ve yetişkinler arasında çeşitli gelişimsel farklılıklar bulunmaktadır. Depresif çocukların duygudurumdaki bozulma veya umutsuzluktan daha çok depresif ve irritabl bir görünümle bulgu vermeleri daha olasıdır. Depresif duygudurum; sık ağlama, eğlenceli aktivitelere karşı ilgi kaybı, dış görünüşte değişiklikler ve artan sosyal geri çekilme gibi durumlarla kendini gösterebilir. Depresif çocukların sergilediği en yaygın tepkiler; sinirlilik, kayıtsızlık, işbirliği eksikliği ve ilgisizliktir (99).

Çocuklarda görülen MDB’de abartılı bedensel tepkilerin de görülebileceği belirtilmektedir. Çocuk ve ergenlerde yaygın görülen somatik belirtiler şunlardır; uykusuzluk, sabah erken uyanma, aşırı uyku gibi uyku güçlükleri, iştah azalması veya artması, kilo değişimi, baş ağrısı, sırt ve/veya göğüste kronik ağrılar, karın ağrısı, gastrointestinal sıkıntılar, azalmış cinsel istek veya ilgi (özellikle ergenlerde), genel olarak “kendini iyi hissetmemekten” şikayet etme, aşırı yorgunluk, baş dönmesi ve sersemlik (99).

Çocukluk ve ergenlik (0-18 yaş) adı verilen çağın oldukça uzun bir dönem olması, birbirinden tamamen farklı özelliklere sahip evrelerden oluşması ve çocuğun sürekli gelişim halinde olması nedeniyle bu dönemde “normal” ile “psikopatolojinin” ayırddedilmesinde ciddi bir güçlük olabilmektedir. Bu nedenle çocukluk ve ergenlik

çağı depresyonunu gelişim evrelerine göre, belirli yaş gruplarında ayrı ayrı ele almak çok daha gerçekçi ve daha pratik bir yaklaşımdır (134).

Genel olarak, çocuklarda MDB pek çok farklı formda görülebilir. Hatta zaman zaman belirli psikopatolojik semptom kümeleriyle ortaya çıkan farklı bozukluklarla maskelenebilir (113). “Maskeli depresyon” olarak ifade edilen bu kavram, çoğunlukla iştah kaybı, uyku problemleri, çocuğun gelişmemesi ve gelişimsel bozukluklarının olması, karın ağrısı gibi somatik semptomlarla karakterizedir (106).

Bebeklerde ve çok küçük çocuklarda psikopatolojik açıdan; bağırma, huzursuzluk, sinirlilik, ağlama atakları, ilgisizlik, pasiflik, apati, ifade etme eksiklikleri, azalmış yaratıcılık ve hayal gücü, ebeveyne yapışkanlık, sersemlik ve kendini uyarıcı davranışlar görülebilir. Somatik olarak ise yetersiz kendi kendini sakinleştirme stratejileri nedeniyle uykuya dalmada güçlük/uykuda bozulmalar, kilo kaybının eşlik ettiği yemeyi reddetme ve yeme bozuklukları gibi durumlar sıklıkla gözlenebilir (106).

Okul öncesi dönemdeki çocukların ebeveynleri veya bakıcıları tarafından, çocuğun fiziksel olarak sağlıklı olmasına rağmen oyun ve aktivitelerle ilgilenmediğinin ve anhedoni halinin fark edilebileceği ifade edilmektedir. Sekiz yaş ve altındaki çocuklarda depresyon hemen fark edilmeyebilir; çünkü bu yaş grubu verbalizasyon becerileri kısıtlı olduğundan dolayı depresyonun duygusal semptomlarını sözel olarak ifade etmekte zorlanırlar. Bu nedenle bu yaş döneminde duygusal semptomlara kıyasla anksiyete semptomlarının ve somatik şikayetlerin görülme olasılığı çok daha yüksektir (114). Bu çocuklarda sık görülen semptom genellikle kaygıdır (113). Ayrıca regresif dil, motor gelişimde gecikme, uyku ve yeme bozuklukları da görülebilmektedir (106). Sinirlilik, öfke nöbetleri, açıklanamayan ağlamalar, olağan oyunlarına ilgi kaybı, aşırı yorgunluk ve apati gösterirler. Ayrıca kronolojik yaşlarına uygun kiloya ulaşmama, psikomotor gerilik veya duygusal gelişimde zorluk sergileyebilirler. Bu çocuklarda MDB, anksiyete bozuklukları, okul fobileri ve dışa atım bozuklukları (enkoprezis ve enürezis) ile de ilişkili olabilmektedir (113). Bu yaş döneminde azalmış jest ve mimikler, genel motor tepki düzeyinde düşüklük, içe dönüklük, ilgisizlik, neşesizlik, düşük frustrasyon toleransı, gecikmiş sosyal ve bilişsel gelişim ve kendini uyarıcı

davranışlar da izlenebilmektedir (106). Olguların intihar veya kendine zarar verme temalı oyunlar oynayabileceği ya da işitsel varsanılar gibi bulgular sergileyebileceği de belirtilmiştir (135).

Okul çağındaki çocuklarda; sinirlilik, psikomotor ajitasyon/retardasyon, asteni, ilgisizlik, üzüntü ve can sıkıntısı, suçluluk duygusu, yineleyen ölüm fikirleri (ciddi ölüm düşüncesi sıklıkla ilk defa bu yaş döneminde ortaya çıkabilmektedir) ve umutsuzluk söz konusu olabilmektedir (106,113,114). Sosyal içe çekilme, ağlama, meydan okuyucu, savunucu ve otoagresif davranışlar, enerji kaybı, endişe hali de görülebilir (106). Bilişsel alan ve okul faaliyetleri söz konusu olduğunda, konsantrasyon eksikliği, okul fobisi, okulda ve akranlarıyla ilişkilerde davranış bozuklukları, okul performansında düşüş ve başarısızlık korkusu ortaya çıkabilir. Somatik bulgu olarak baş ağrısı, karın ağrısı, dışa atım bozuklukları, uyku bozukluğu, kronolojik yaşına göre uygun kiloya ulaşmama ve iştahta azalma veya artma, regresif davranışlar izlenebilir (106,113). Depresif ergenlerle karşılaştırıldığında okul çağı ve okul öncesi çağı MDB'si olan çocuklarda, sanrı görülme ve intihar etmek için ciddi girişimlerde bulunma olasılığının çok daha düşük olduğu ifade edilmektedir (135).

Ergenlerde ise; başarı/performans sorunları, içe kapanma, ilgi ve enerji kaybı, gelecek kaygısı, kendine güven sorunları gibi problemler görülebilir. Sinirlilik, düşük frustrasyon toleransı, aşırı öfke, dışsallaştırma ve histrionik davranış, umutsuzluk, uygunsuz duygulanım, inkar, apati, derin düşüncelere dalma, uyku ve yeme bozuklukları, dinlenememe, huzursuzluk, keyifsizlik, saldırganlık, hırsızlık, evden/okuldan kaçma isteği veya teşebbüsü, kabul edilmeme hissi, aile ile işbirliği eksikliği, kişisel hijyen ve öz bakımı ihmal etme, sosyal geri çekilme, üzüntü, anhedoni ve tipik bilişler (kendini suçlama, bozulmuş benlik imajı ve benlik saygısında azalma) izlenebilir. Zaman zaman intihar düşünceleri/girişimleri olabilir (106,113). Ayrıca yaşa uygun günlük yaşama katılımının olmaması nedeniyle, gelişimsel olarak gerekli uyaranlar ve olgunlaşma eksik kalabilmektedir. Sonuçta bu durum sözel, (psiko)motor, bilişsel ve sosyal yeteneklerde gelişimsel gecikmelere ve bu da benlik saygısı ve kendine güven duygularının daha fazla kaybına yol açmaktadır (106). Bu yaş döneminde MDB sıklıkla, davranım bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), anksiyete bozuklukları, madde kötüye

kullanımına bağılı bozukluklar ve yeme bozuklukları ile yakından ilişkili görünmektedir (113).

Duygudurum değişiklikleri açısından küçük çocuklar daha fazla zamansal değişkenlik göstermektedir. Bu durum nedeniyle bir duygudurum epizodunu karakterize etmek zorlaşabilir. Ergenler ise genellikle duygudurum değişikliklerini gizler ve bunun yerine sıklıkla sosyal izolasyon şeklinde klinik belirti verebilir. Anhedoni, küçük çocuklarda eğlenmede zorluk olarak kendini gösterebilirken; ergenlerde can sıkıntısı olarak kendini ortaya koyabilir. Ergenlerde depresyonun melankolik yönleri (enerji azalması, uyku değişiklikleri ve iştah/kilo bozuklukları), küçük çocuklara göre daha sık görülür. Tersine, somatik şikayetler ise küçük çocuklarda daha sık izlenir; ancak ergenlerde de somatik belirtilerin bulunabileceği unutulmamalıdır (136).

1.1.1.6. Değerlendirme ve Ayırıcı Tanı

Çocuklardaki psikopatolojilerin bir kısmı, hem ebeveynler hem de hekimlerin bir bölümü tarafından gözden kaçırılabilir. Bu açıdan, çocuk ve ergen yaş dönemindeki MDB tanısı da zaman zaman atlanabilmektedir (132). Çocukluk ve ergenlik çağındaki MDB'nin gözden kaçırılabilmesine bağlı olarak, bu yaş döneminde MDB'nin yetersiz tedavi de söz konusu olabilmektedir (132). Bu nedenle çocuk ve ergenlerde psikiyatrik değerlendirme oldukça önemlidir. Çocukluk ve ergenlik çağında klinik olarak neredeyse her yaş grubunda depresif belirtilerin görülebileceği ve MDB'nin 3 yaş civarı küçük çocuklarda bile tanı alabileceği unutulmamalıdır (135).

Majör depresif bozukluk tanısı için klinik pratikte herhangi bir görüntüleme yöntemi ya da biyokimyasal biyobelirteç kullanılmamakta ve kesin tanı klinik olarak konulmaktadır. Laboratuvar testleri, direkt olarak depresyon tanısı konulmasında yardımcı değilken; MDB ile karışabilecek ya da birlikte görülebilecek birtakım tıbbi hastalıkları ekarte etmek için yapılabilmektedir (70). Depresyon tanısı düşünöldüğünde tablo 2'de gösterilen birtakım medikal hastalıklar ve ilaç kullanımı gibi organik nedenlerin de akılda tutulması gerekmektedir (137). DSM-5-TR'de (2022), hastanın duygudurumundaki değişiklik tıbbi nedenlerle daha iyi açıklanıyorsa, MDB tanısının uygun olmadığı belirtilmektedir (35).

Tablo 2. Depresif Duyguduruma Neden Olabilecek Tıbbi Durumlar ve İlaçlar

Hastalıklar	İlaçlar
Anemi	Antipsikotikler
Kanser	Beta blokerler
Kronik yorgunluk sendromu	Kontraseptifler
Hipotiroidizm veya hipertiroidizm	Kortikosteroidler
Bulaşıcı etiyolojiler (Örn; insan immün yetmezlik virüsü, hepatit)	İzotretinoin
Enflamatuvar barsak hastalığı	
Mononükleoz	
İnme, tümör veya diğer merkezi sinir sistemi bozuklukları	
Sistemik lupus eritematozus veya diğer kollajen vasküler hastalıklar	

Majör depresif bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde tanı koymak bazı durumlarda zor olabilmektedir. Birden fazla kaynaktan bilgi alınmadığı takdirde bulguların diğer birçok psikopatolojiyle karışabileceği akılda tutulmalıdır. Tanıya yardımcı olması açısından ebeveynlerden, bakıcılardan ve öğretmenlerden günlük işlevsellik ve ruh hali değişiklikleri hakkında tamamlayıcı bilgiler almak son derece önemlidir. Çocukların semptomlarına ilişkin içgörülerinin zayıf olabileceği unutulmamalıdır (132). MDB tanısı klinik görüşmeyle konulmalı, yalnızca anketlerden/ölçeklerden yola çıkarak tanı konulmamalıdır (113). Hastaların değerlendirilmesi, olguyla ve hastanın ebeveynleri/bakıcıları ile yapılan görüşmeler yoluyla yapılmalı ve farklı alanlardaki işlevsellik bozulmalarının ve diğer mevcut psikiyatrik durumların değerlendirmesini içermelidir (138). Görüşmenin formatı, bebekler ve küçük çocuklarda yapılandırılmamış oyun görüşmelerinden, çocuk-ebeveyn etkileşiminin değerlendirilmesine; okul çağındaki çocuklarda açık uçlu sorulardan, oyun görüşmelerine; ergenlerde ise tartışmaya dayalı görüşmelere kadar değişebilmektedir (139).

Çocuklarda ve ergenlerde MDB tanısı konulurken hem açık uçlu sorular hem de spesifik semptom incelemesi yapılmalıdır. Ayrıca hem çocuk hem de ebeveynle ayrı klinik görüşmeler yapılması atlanmamalıdır (140). Ebeveynlerin sinirlilik gibi dışa vurum semptomlarını bildirme olasılığı daha yüksekken; çocukların depresif ruh hali gibi içe vurum semptomlarını bildirme olasılığı daha yüksektir (137). Klinik görüşme depresif semptomların değerlendirilmesine ek olarak, komorbid durumların (hem genel tıbbi durumlar hem de psikiyatrik hastalıklar) değerlendirilmesini ve bağlamsal faktörlerin (Örn; akran ve aile ilişkileri, okul/iş, stres faktörleri) sorgulanmasını içermelidir (140).

Değerlendirme yapılırken tipik olarak mevcut semptomlar, bu semptomların gelişimi, gelişimsel öykü, ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü, mevcut ve önceki psikososyal işlevsellik seviyelerinin belirlenmesi gerekmektedir. Genel olarak, tanı koyarken tanı görüşmeleri ve ölçeklerden de faydalanılmalıdır (99). Çocuk ve ergenlerde bu amaçla en sık kullanılan ölçekler “Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği” ve “Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)”dir (141,142).

Majör depresif bozukluk genellikle depresyona yatkınlık ve çevresel stres etkenleri arasındaki etkileşimden kaynaklandığından; fiziksel/cinsel istismar, devam eden aile içi/dışı çatışmalar, ihmal, yoksul bir çevrede yaşama ve şiddete maruz kalma gibi mevcut veya geçmiş stres faktörlerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir. Çocuğun ve ailenin güçlü yönleri de ayrıca değerlendirilmelidir. Ek olarak çocuğun ve ebeveynlerin semptomları ifade etmesini, tanımlamasını, yorumlamasını ve tedaviye yaklaşımını etkileyebilecek etnik, kültürel ve dini özelliklere karşı da duyarlı olunmalıdır. Klinisyen, çocuk ve ebeveynlerle birlikte, tedavinin yoğunluk ve sınırlayıcılığını (Örn; hospitalizasyon) değerlendirmelidir. Tedavi düzeyine; olgunun işlevsellik düzeyine, depresyonun şiddetine, suicidal ve/veya homisidal semptomlarının varlığına, psikoz, madde bağımlılığı ve ajitasyon gibi ek durumlara, çocuğun ve ebeveynlerin tedaviye uyumuna, ebeveynlerin psikopatolojisine ve aile ortamı gibi çeşitli parametrelere bakılarak karar verilmelidir (117).

Depresif çocukların ebeveynlerinde mevcut bir psikopatoloji söz konusu olduğunda, çocuk ve ebeveynler arasında semptomların kabulünün ya da semptomlar konusunda aynı fikirde olma durumunun etkilendiği bilindiğinden, bilgi veren aile üyelerinin psikiyatrik durumları da mutlaka dikkate alınmalıdır. Tanı görüşmelerine ek olarak, ebeveyn-çocuk etkileşimlerinin değerlendirilmesi, oyun gözlemi ve yaşa uygun kukla görüşmesi de okul öncesi ve daha büyük çocuklarda değerlendirmenin bir parçası olabilmektedir (111).

Çocuk ve ergenlerde depresyonun ayırıcı tanısında psikiyatrik durumlara da dikkat edilmelidir. Okul öncesi çağıdaki çocuklarda depresif semptomlar gözlemlendiğinde istismar/ihmal, ayrılma anksiyetesi bozukluğu, depresif duygudurumla giden uyum bozukluğu mutlaka ayırt edilmelidir. Ergenler için madde kötüye

kullanımı, anksiyete bozuklukları, erken başlangıçlı şizofreni ekartasyonu önemlidir (143).

Psikiyatrik hastalıklardan özellikle uyum bozukluğu, distimi ve bipolar bozukluğun çocuk ve ergenlerde MDB'ye benzer klinik görünimleri vardır. Uyum bozukluğu tanımlanabilir bir stres etkenine veya stresörlere karşı psikolojik bir tepki ile karakterizedir. Semptomlar stres etkeninden sonraki üç ay içinde gelişir. Semptomlar beklenenden fazladır veya işlevsellikte önemli ölçüde bozulmaya neden olur. Depresif duygudurumla giden uyum bozukluğu MDB ile karıştırılabilir. Her iki durumun belirtileri depresif ruh hali, ağlamaklı hal ve umutsuzluk duygularını içerse de uyum bozukluğunun belirtileri belirli bir olayla ilgilidir ve MDB'nin tüm ölçütlerini karşılamaz (137). Çocuklarda ve ergenlerde distimik bozukluk bir yıl boyunca çoğu gün depresif ruh hali ile karakterizedir. Distimi hastaları MDB kriterlerinin bir alt grubunu karşılar; ancak hastalığın seyri daha uzundur ve semptomlar daha az şiddetlidir (117). Bir çocuk veya ergende ilk depresif atağın değerlendirilmesinde en büyük belirsizliklerden birisi de atağın unipolar ya da bipolar bozukluğun parçası olup olmadığının belirlenmesidir. Bipolar bozukluk için bazı risk faktörleri ayırıcı tanıda yararlı olabilir; ancak hiçbir risk faktörünün bu iki bozukluğu ayırmak için yeterli öngörücülüğe sahip olmadığı unutulmamalıdır. Ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek en önemli risk faktörleri arasında; ailede güçlü bipolar bozukluk veya psikoz öyküsü, farmakolojik olarak indüklenen mani veya hipomani öyküsü bulunmaktadır (136). Bipolar bozukluk, hastalarda artan sinirlilik, enerji, grandiyözite ve/veya yarışan düşüncelerinin olduğu mani veya hipomani ile değişen majör depresyon dönemlerinden oluşur (137).

Şizofreni çocuk ve ergenlik döneminde görülebilen bir başka nadir ama ciddi psikiyatrik tanıdır (136). Bu yüzden şizofreni ile özellikle psikotik özellikli depresyonun ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Psikotik özellikli depresyon, sıklıkla duygudurum ile uyumlu ya da nadiren uyumsuz varsanı veya sanrılar ile kendini gösterebilir. Şizofrenide görülen negatif belirtiler de MDB ile karıştırılabilir. Semptomlardaki bu örtüşme yanlış tanı olasılığını artırabilmektedir. Teşhisin doğruluğunu sağlamak için boylamsal yeniden değerlendirme ve izlemin elzem olduğu belirtilmiştir (144). Psikotik özellikli depresyon ile şizofreni ayırıcı tanısında psikotik özellikli depresyonun ataklar halinde seyretmesi de oldukça önemlidir.

Psikotik özellikli depresyonda psikotik semptomlar olsa bile ataklar sona erdiğinde bu semptomlar ortadan kalkacaktır; ancak bu durum şizofreni ile bağdaşmaz. Ötmi zamanlarında psikotik semptomların varlığı şizofreniyi akla getirmelidir (145).

Tanı ve ayırıcı tanıda bir başka sorunlu alan da, bilişsel gelişimde gerilik olan olgularda depresif belirtilerin değerlendirilmesidir. Bu bireyler genellikle birçok farklı alanda, farklı semptomlar ile başvurmaktadır. Bu nedenle, MDB açısından riskli olabilen bu popülasyonda, duygudurum belirtilerinin tanımlanması için çok daha fazla çaba gerekmektedir (136).

Psikiyatrik bir bozukluk varlığının, intihar için en güçlü risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir. MDB de, intihar davranışı için risk faktörü olan bu bozuklukların başında gelmektedir. Bu nedenle MDB olgularında intihar eğiliminin rutin olarak değerlendirilmesi elzemdir. Bir hastanın intihar düşünceleri varlığı, varsa bu düşüncelerinin sıklığı, spesifik bir planın olup olmadığı, bu planın uygulanabilirliği ya da ölümcüllüğü, sosyal destek gibi koruyucu faktörlerin olup olmadığı, madde kullanımı veya önceki intihar girişimi gibi risk faktörlerinin bulunup bulunmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. Ebeveynler ve aile üyeleri; artan intihar düşüncesi, umutsuzluk, dürtüsellik, sinirlilik, huzursuzluk, basınçlı konuşma veya psikomotor ajitasyon gibi acil takip/tedavi gerektirecek davranışlar hakkında da eğitilmelidir (137).

1.1.1.7. Komorbidite

Majör depresif bozuklukta komorbidite genel olarak bozukluğun tekrarlama riskini, depresif atakların süresini, işlevsellik kaybını, intihar girişimlerini ve tedaviye yanıtı yakından etkilemektedir (146). Ayrıca depresif semptomlarda kalıcılığa ve daha fazla kronikleşme eğilimine, daha yüksek mortaliteye ve ciddi ekonomik yüke neden olmaktadır (113). Bu nedenlerle MDB tanılı çocuk ve ergenlerde komorbidite oldukça önemli bir konudur.

Klinik olarak MDB'si bulunan çocuk ve ergenlerin %40-90'ı en az bir psikiyatrik komorbiditeye sahiptir. Olguların %50'sinde ise aynı anda iki veya daha fazla psikiyatrik komorbid tanı bulunmaktadır (136). Çocuk ve ergenlerde MDB ile en sık birliktelik gösteren psikiyatrik bozukluklar arasında; DEHB, anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, enürezis/enkoprezis, karşıt olma karşı

gelme bozukluğu ve davranım bozukluğu yer almaktadır (114,132). MDB ile distimik bozukluğun da zaman zaman birlikte görülebildiği belirtilmekte ve bu duruma çifte depresyon adı verilmektedir (117).

Gelişimsel dönemlere göre komorbidite sıklığına bakıldığında okul öncesi dönemdeki depresif bozuklukta komorbidite oranlarının oldukça yüksek olduğu ve MDB tanısı olan her dört okul öncesi çocuktan üçünün diğer bozukluklara da yatkınlık gösterdiği bildirilmiştir. Okul çağında görülen depresif bozuklukta ise yaklaşık üçte iki oranında en az bir komorbid psikiyatrik bozukluk olduğu, %10'dan fazlasında ise iki veya daha fazla psikiyatrik komorbidite olduğu bildirilmiştir (109). MDB tanılı ergenlerde ise olguların üçte ikisinde en az bir komorbid psikiyatrik bozukluk bulunmaktadır. Bu yaş döneminde iki veya daha fazla psikiyatrik komorbidite bulunma oranı ise %10-15'tir (108).

1.1.1.8. Tedavi

1.1.1.8.1. Tedavinin Genel Özellikleri ve Tanımlar

Çocuk ve ergenlerde MDB tedavisini hem olgulara hem de ailelere yapılandırılmış bir şekilde açıklamak gerekmektedir. Bu amaçla ve buna ek olarak hekimin tedaviyi yönetmesini ve izlemine sağlamak amacıyla birtakım tanımlamalar kullanılabilir. Bu tanımlar şu şekildedir (117);

Yanıt (Response): En az 2 hafta boyunca depresif semptomlarda önemli bir azalma olması veya semptom olmamasıdır.

Düzelme (Remisyon): 2 hafta ile 2 ay arasında depresif semptomların hiç olmaması ya da birkaç semptom ile sınırlı kalmasıdır.

İyileşme (Recovery): 2 ay ve fazla süre boyunca depresif semptomların önemli bir kısmının olmamasıdır (bir veya iki semptomdan fazlasının olmaması).

Nüks (Relaps): Remisyon döneminde DSM kriterlerini karşılayan bir depresif atak meydana gelmesidir.

Tekrarlama (Rekürrens): İyileşme döneminde depresyon belirtilerinin tekrar ortaya çıkmasıdır (yeni bir atak).

Çocukluk çağında başlayan MDB tedavisinde genel amaç; semptomlarda tam remisyon ve işlevsel düzelme sağlamak, ayrıca semptomların tekrarlamasının ve yeni atakların önlenmesidir. MDB tedavisi genel olarak psikoterapi, farmakoterapi veya her iki yöntemin kombinasyonunu içermektedir. Tedavi; depresyonun alt tipi, şiddeti, kronisite, komorbid durumlar, depresyona yönelik risk faktörleri ve koruyucu faktörler, çocuğun yaşı ve gelişim evresi, önceki tedaviye verilen yanıt, ailedeki psikiyatrik öykü, aile desteği, hasta/aile/hekimin tercihi, tedavi seçeneklerinin kullanılabilirliği, sosyal çevre ve kültürel konular gibi birtakım faktörlere göre değişebilmektedir (111,117,138).

Çocuk ve ergenlerde MDB tedavi edilirken genellikle psikoeğitim, bireysel psikoterapi, aile müdahalesi ve farmakolojik tedaviyi içeren multimodal bir yaklaşım tercih edilmektedir (111). Tedavide ilk olarak tedavi stratejisi kapsamlı bir şekilde hem ailelere hem de olgulara açıklanmalıdır. Ek olarak MDB'nin gidişinin yakından takibi, tedavi uyumun sağlanması ve relapsın önlenmesi için hem hastaları hem de aile üyelerini tedaviye dahil etmek kritiktir (138).

Tedavide hangi yöntem tercih edilecek olursa olsun, tedavi şeması mutlaka psikoeğitimi, destekleyici yaklaşımı (138), aile ve okul katılımını (117) içermelidir. MDB'nin kronik ve tekrarlayıcı doğası göz önüne alındığında yalnızca mevcut atağın akut tedavisi için değil; aynı zamanda konsolidasyon, yeni atakları izleme ve önleme aşamaları için de net hedefler belirlenmelidir (136).

Psikoeğitim: Hasta ve aile bireylerinin MDB'nin nedenleri, belirtileri, risk/koruyucu faktörleri, seyri ve mevcut tedavi yöntemleri hakkında eğitilmesidir. Bu aşamada hasta ve aile bireyleriyle işbirlikçi bir ilişki kurulmalıdır. MDB'nin kronik ve tekrarlayıcı doğası nedeniyle, ebeveynlere semptomları sürekli izlemeleri gerektiği de aktarılmalıdır (147). Psikoeğitim ile hasta ve ailesinin, uzun bir iyileşme süresine sahip olabilecek, tekrarlayıcı ve genellikle kronik bir hastalık olma olasılığı olan bir bozukluğa karşı hazırlıklı olmaları sağlanır (117). Psikoeğitimde ebeveyn beklentilerinin de ele alınması önerilir. Ayrıca ebeveynlere ilaç kullanımını denetlemeleri ve ilaç kutularını gözaltında tutmaları da tavsiye edilebilir. (147). Depresyon ve tedavisi hakkında yazılı materyaller ve güvenilir internet siteleri, ebeveynlerin ve çocukların depresyon hakkında bilgi edinmelerine, tedavinin

ilerlemesine ve eğer çocuk ilaç kullanıyorsa ortaya çıkabilecek potansiyel yan etkileri izlemelerine yardımcı olabilmektedir (117).

Destekleyici Yaklaşım: Empatik dinleme, yansıtma, genel problem çözme ve başa çıkma becerilerinin öğretimesini içermektedir. Problem çözme; derslerde yardım ve rehberlik, okuldaki problemler, ilişki sorunları, ebeveyn ve öğretmenlerle olan çatışmaları, uyku hijyeni, yemek yeme ve dinamik olma hakkında önerilerde bulunmayı içerebilir (140,147). Başa çıkma becerilerinin öğretilmesi ise, çatışmalarla başa çıkmanın farklı bilişsel yollarının öğrenilmesi açısından gereklidir (147). Majör depresif bozukluğa özgü spesifik tedavilere başlamadan önce ilk olarak psikoeğitim ve destekleyici tedavi alan olgularda MDB'nin azalabilceği belirtilmiştir. Destekleyici yaklaşım süresinin, bozukluğun ciddiyetine ve uygulanan destekleyici müdahalelere alınan yanıtı bağlı olarak 1-4 arasında hafta sürebileceği ifade edilmektedir (140).

Aile ve Okulun Tedaviye Katılımı: Bir çocuk veya ergen hastayı ebeveynlerin tedaviye yakın katılımı olmadan başarılı bir şekilde tedavi etmek neredeyse imkansızdır. Tedavi motivasyonunun genellikle ebeveynlerden kaynaklandığı, bu nedenle tedaviye katılımlarının gerekli olduğu belirtilmektedir. Ek olarak ebeveynler çocuğun işlevselliğini, semptomlarını, çocuğun farkında olmadığı veya paylaşmak istemediği yönlerini de gözlemleyebilir. Ebeveynlerin gözlemlediği bu bilgiler gerçekçi ve etkili bir tedavi planlaması için hayati önem taşımaktadır. Ayrıca ebeveynler çocuklarının durumunun ilerlemesini izleyebilir ve çocukları için bir güvenlik ağı görevi de görebilir. Ebeveyn çocuk çatışması sadece depresif atakların uzamasıyla değil, aynı zamanda rekürrens ve relaps ile de ilişkili olduğundan; semptomlar hafiflese de aile ile çalışmaya devam edilmesinin önemli olduğu ifade edilmektedir (117).

Okuldaki görevlilerin de, MDB'nin hastalık modelini anlamaları için psikoeğitime ihtiyaçları vardır. Okul görevlilerinin, iyileşme sağlanana kadar aile ile birlikte hastanın mevcut zorluklarına yönelik bazı düzenlemeleri (Örn; program, iş yükü gibi) desteklemeleri gerekmektedir (117).

Çocuk ve ergenlerde majör depresif bozukluğun tedavi seçenekleri genel olarak nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavi olarak sınıflandırılabilir.

1.1.1.8.2. Nonfarmakolojik Tedavi

Psikoterapinin, çocuk ve ergenlerde MDB'nin tedavisinde, tedavinin bir bileşeni olması gerektiği ifade edilmektedir (137). Psikoterapi; hafif-orta şiddetli MDB'de ve ilaç ile ilgili endişeleri olan, medikal tedavi için kontrendikasyonları bulunan, psikoterapinin hedefleyebileceği stres faktörleri olan, diğer yaklaşımlara zayıf yanıt veren çocuk ve ergenlerde tedavinin ilk basamağı olarak düşünülmelidir. Psikoterapinin herhangi bir kontrendikasyonu yoktur; ancak olguda bilişsel gecikme mevcutsa sınırlı bir etkisinin olduğu belirtilmektedir (138).

Kısa destekleyici tedaviden sonra çocuğun/ergenin belirgin depresif semptomları devam ederse, spesifik bir psikoterapi yaklaşımı ana tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Bu aşamada seçilecek psikoterapotik tedavinin yapısı ve yoğunluğu; vakanın klinik özellikleri, mevcut kaynaklar, varsa daha önceki tedaviye yanıt öyküsü, hekimin deneyimi, hasta ve ailesinin tercihi olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Hafif şiddette MDB'si olan vakalarda psikofarmakolojik bir ajan olmadan tek başına psikoterapi uygulanabilir (140). Psikoterapötik tedavi girişimlerinin hafif MDB vakalarının yaklaşık 2/3'ünde etkili olabileceği öne sürülmektedir (132). Orta şiddetli depresyonda da tek başına psikoterapi ya da ilaç ve psikoterapi kombinasyonu kullanılabilir (137,140). Şiddetli depresyonu olan olgularda ise ilaç ve psikoterapi kombinasyonu önerilmektedir (137).

Psikoterapötik yöntemin tipinden bağımsız olarak, tedavinin temel hedefleri; stres faktörlerinin azaltılması, olumlu aktivitelerin artırılması, günlük hayatın yapılandırılması, mevcut olanakların artırılmaya çalışılması ve bu olanaklara farkındalığın artırılması, sosyal yeterlilik eğitimi, problem çözme stratejilerinin öğretilmesi, olumsuz algı ve yorumlama kalıplarının değiştirilmesi, kendine güven ve benlik saygısının artırılmasıdır (106).

Çocuk ve ergen yaş dönemi MDB tedavisinde; bilişsel davranışçı terapi (BDT) ve kişiler arası terapi (KAT)'nin etkili olabileceği belirtilmektedir (138). MDB'nin yönetiminde kullanılabilen diğer psikoterapötik yaklaşımlar ise psikodinamik psikoterapi (PP), aile temelli bağlanma terapileridir (111). Bu terapi yöntemleri dışında *mindfulness* terapi, problem çözme terapisi, oyun terapisi, kabul ve adanmışlık terapisi de çocuk ve ergenlerde MDB tedavisinde kullanılabilir (148–150).

Bilişsel Davranışçı Terapi: BDT, depresyon tedavisinde en yaygın kullanılan psikoterapötik yaklaşımların başında gelmektedir (151). BDT düşünce, duygu ve davranışlar arasındaki ilişkiye dayalı olarak bireysel veya grup halinde uygulanan kısa süreli bir psikoterapi çeşididir (138). BDT hastaya düşüncelerini ve duygularını tanımasının ve tanımlamasının öğretildiği işbirlikçi bir yaklaşımdır (147). BDT depresif ruh hali ile ilişkili bilişsel çarpıtmalara odaklanır. Bununla birlikte davranışsal aktivasyon tekniklerinin, başa çıkma stratejilerinin ve problem çözme becerilerinin geliştirilmesini sağlar (138). Böylece hasta bu düşünceleri test etme ve onları daha uyumlu düşüncelerle değiştirme becerilerini öğrenmiş olur (147). Tedavide, olumsuz düşüncenin değiştirilmesinin (bilişsel yeniden yapılandırma) yanında yapıcı davranışların artırılması da amaçlanmaktadır (152). Çocuk ve ergenlere odaklanmaları ve olumlu bir bakış açısına sahip olmaları öğretilen alanlar; kendileri, genel yaşamları, kişiler arası ilişkileri ve gelecek hakkındaki düşünceleridir. Tedavilerinin son bir parçası olarak, olgulara öğrendikleri stratejileri uygulamaları için yapılandırılmış terapötik ev ödevleri verilmektedir (99).

Bilişsel davranışçı terapinin MDB tanımlı çocuk ve ergenlerin tedavisinde etkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çok merkezli bir randomize kontrollü çalışma olan Depresyonu Olan Ergenlerin Tedavi Çalışması'nda (*Treatment for Adolescents With Depression Study* [TADS]) orta ile şiddetli depresyonu olan 439 ergende fluoksetin, BDT, kombinasyon tedavisi (fluoksetin + BDT) ve plasebo karşılaştırılmıştır. 12 haftalık akut fazın sonunda, kombinasyon tedavisinin fluoksetin monoterapisine ve tek başına BDT'ye üstün olduğu bulunmuştur. Ek olarak fluoksetin monoterapisinin BDT'ye üstün olduğu ifade edilmiştir. Tedaviye yanıt oranları kombinasyon tedavisi için %71, fluoksetin monoterapisi için %60,6, tek başına BDT için %43,2 ve plasebo için %34,8 bulunmuştur. Ek olarak, plaseboya kıyasla kombinasyon tedavisi ve fluoksetin monoterapisinin daha hızlı iyileşme başlangıcı ve stabilizasyon süresi gözlenmiştir (153). Depresif çocuk ve ergenlerde psikoterapilerin etkinliğine yönelik yapılan bir meta-analizde depresyon tedavisinde BDT'nin bu yaş döneminde etkisinin ılımlı olduğu bulunmuştur (154). Bir başka meta-analizde ise BDT'nin depresif çocuk ve ergenlerde etkinliğine yönelik bulgular elde edilmiştir (155).

Kişiler Arası Terapi: Depresif semptomlar ve kişiler arası bağlantılar karşılıklı olumsuz etkiyle birtakım yıkıcı ilişkilere yol açar. KAT ortaya çıkan yıkıcı ilişkilerin depresyonla bağlantılı olduğunu varsaymaktadır. Bu yaklaşım özellikle depresif duruma neden olan net olarak anlaşılmış ilişkisel bir faktör olduğunda yararlı olabilmektedir (138). Bu terapi yöntemi hastaların ilişkilerdeki sorunları, kişiler arası çatışmaları, rollerdeki geçişleri tanımlamasına yardımcı olur. Hastalara kişiler arası problem çözme becerileri öğretilir ve hastaların iletişim kalıpları geliştirilir. Bu terapi şekli ergenlerde oldukça etkilidir; çünkü ergenler aile üyeleri ve arkadaşlarla sık çatışma yaşamaktadırlar ve bu çatışmalar da MDB açısından risk faktörü olarak rol oynamaktadır (147). Ebeveynleriyle yüksek düzeyde kişiler arası çatışması olan, yüksek düzeyde depresif belirtileri ve eşlik eden anksiyetesi olan ergenler için özellikle KAT'ın yararlı olduğu belirtilmiştir (136). Depresif ergenlerde psikoterapilerin etkinliğine yönelik yapılan iki meta-analizde depresyonda KAT'ın etkili olduğu gösterilmiştir (154,156)

Aile Terapisi: Aile terapisi (AT), aile ilişkilerini incelemekte ve aile içi çatışmalara ek olarak diğer işlev bozukluklarını da iyileştirmeye çalışmaktadır (152). Aile içinde güçlü, güvenilir bir ilişkinin kurulması ve çocuğun bakımını üstlenen kişilerin eğitimsel yeterliliklerinin güçlendirilmesi psikolojik stabilizasyon için çok önemli bir ön koşuldur (106). Depresif çocuk ne kadar küçükse aile müdahalelerinin o kadar önemli olduğu belirtilmektedir (106). AT, ayrıca çocuğun mevcut şartlarına ilişkin kritik konulara yaklaşımda da avantaja sahiptir (136).

Psikodinamik Psikoterapi: Bu terapi türü doğrudan danışan ile terapist arasındaki terapötik ilişki üzerinde çalışmaktadır (152). Bireysel PP sosyal yaşam, akran ilişkileri ve akademik işlevsellik için önemli olan gelişimsel, kişiler arası ve içsel faktörlere odaklanmaktadır (117). Bunlara ek olarak, bağlanma paternleri ve yaşam stresörleri üzerine de çalışılmaktadır (152). Ayrıca psikodinamik müdahaleler medikal tedavinin ve semptomatolojinin yakından izlenmesine olanak tanır ve hastaların depresif inançlarını, dünya beklentilerini değiştirmeyi hedefler (117). Ek olarak, PP'nin depresif gençlerde komorbiditelere yönelik de fayda sağlayabileceği öne sürülmektedir (117).

1.1.1.8.2. Farmakolojik Tedavi

Nonfarmakolojik tedavi, çocuk ve ergenlerde MDB tedavisinin önemli bir bileşeni olsa da, farmakolojik tedavi gerektiren durumlar da söz konusu olabilmektedir. MDB'nin orta düzeyde ya da şiddetli olması, hastanın geçmişinde depresif atak öyküsünün olması, önceki dönemde ilaçla etkin bir şekilde tedavi edilen depresyon öyküsü, ailede ilaca belirgin yanıt veren depresyon öyküsü, çevresel stres faktörlerine müdahaleye rağmen duygudurumda bir düzelme olmaması, BDT ve KAT gibi kanıta dayalı psikoterapiler denenmesine rağmen tedaviye cevap alınamaması, yüksek intihar riski ve psikotik özelliklerin varlığı gibi durumlarda psikofarmakolojik tedavi seçeneklerinin kullanılması önerilmektedir (137,147).

Antidepresan ilaçlar; kanıta dayalı olmasına, hastanın özellikleri ve gelişim düzeyine, MDB'nin şiddeti ve kronikliğine, tedavi yanıtına, ailedeki ilaca yanıt öyküsüne, komorbid psikiyatrik ve tıbbi durumlara, hasta ve ailenin beklenti ve tercihlerine göre seçilebilmektedir (147). Ek olarak hastanın duygudurum bozukluğu öyküsü, ailede unipolar ve/veya bipolar bozukluk öyküsü gibi hususlar da mutlaka dikkate alınması gereken önemli unsurlardır (157). İlaç seçiminde diğer bazı faktörler arasında ise; farmakokinetik özellikler, yan etki profili, maliyet, hastanın belirli bir antidepresanı önceden kullanması ve buna yanıtı yer almaktadır (140).

Antidepresan ilaçlar taşıyıcı blokajı yoluyla geri alım inhibisyonu, reseptör modülasyonu veya katabolik enzim inhibisyonu gibi çeşitli etki mekanizmaları yoluyla çoğunlukla noradrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik sistemi etkilemektedirler (158). Antidepresanlar, sitokrom P450 (CYP) sisteminin birçok enzimiyle parçalanabilmektedir. Bu nedenle eş zamanlı başka ilaç kullanımında ve psikofarmakolojik tedaviden net bir etki görülmemesi durumunda terapötik ilaçların serum konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir (106). Antidepresan ilaçların diğer serotonerjik/noradrenerjik ilaçlarla ve MAOI ile etkileşimleri, ajitasyon, konfüzyon ve hipertermi ile belirgin olan serotonin sendromunu indükleyebilmektedir (117). Bu ve benzeri etkileşimler konusunda dikkatli olunmalıdır. İlaç tedavisi söz konusu olduğunda aileye kapsamlı bilgi verilmeli ve hastanın dikkatli şekilde izlenmesi önerilmelidir (106).

Ergenlerde antidepresan kullanımı ile ciddi yan etkiler sıklıkla gözlenmesi de; bazı durumlarda önemli yan etkiler görülebilir (159). Antidepresan kullanımıyla şiddetli ve tedaviyi kısıtlayıcı yan etkiler gelişirse doz azaltımı, yavaş titrasyon, daha düşük yan etki profili olan bir antidepresana geçiş düşünülebilir (147). Ayrıca farmakolojik tedaviye başlamadan önce suisid eğilimi, homisidal düşünce ve bedensel belirtiler de mutlaka değerlendirilmelidir (117).

Antidepresan ilaçlar klasik olarak altı ana sınıfa dahil edilmektedir. Bunlar; TCA, MAOI, SSGİ, SNGİ, noradrenalin dopamin geri alım inhibitörleri ve NGİ'dir (160).

Trisiklik Antidepresanlar: TCA ilk olarak 1960'ların başında çocuk ve ergenlere depresyon tedavisi için reçete edilmeye başlanmıştır. Bu ilaç grubu 1990'lı yıllarda SSGİ'lerin piyasaya sürülmesinden önce çocuk ve ergenlerde MDB için birinci basamak farmakolojik tedavi olarak kullanılmıştır. Ancak 2000'li yılların başından itibaren de TCA'lar yerini yeni nesil antidepresanlara bırakmıştır. Amitriptilin, desipramin, imipramin, klomipramin, nortriptilin gibi ilaçlar TCA sınıfına dahildir (161). Günümüzde TCA yetişkinlerde MDB tedavisinde zaman zaman reçete edilse de çocuk ve ergenlerde kullanılması önerilmemektedir; çünkü bu ilaç grubunda tam etkiyi elde etmek için dozu artırma ihtiyacıyla birlikte görülebilecek kalp aritmileri, taşikardi, idrar sorunları, sedasyon, kilo alımı ve bulanık görme gibi yan etkiler kullanımını sınırlandırmaktadır (99). Bu ilaç sınıfının ek olarak ağız kuruluğu, ortostatik hipotansiyon, titreme ve baş dönmesi gibi yan etkileri de vardır. Elektrokardiyografide (EKG) PR aralığı ile QRS süresini uzatabilir. Ayrıca aşırı dozda oldukça mortaldir. TCA'nın ergenlerde depresyon tedavisinde pek fayda sağlamadığı da belirtilmiştir (138). Bu nedenlerden dolayı eğer TCA'nın kullanımı söz konusuysa mutlaka kardiyak monitörizasyon ve EKG takibi önerilmektedir. Pediatrik hastalarda önerilen TCA dozları; imipramin için 2-5 mg/kg/gün, amitriptilin için 2-5 mg/kg/gün, nortriptilin için 1-3 mg/kg/gün, desipramin için 2-5 mg/kg/gün ve klomipramin için ise 2-3 mg/kg/gün şeklindedir (162).

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri: Yetişkinlerde MDB tedavisi için kullanılabilen; ancak çocuk ve ergenlerde kullanılması önerilmeyen diğer ilaç türü MAOI'dir. MAOI yan etkileri nedeniyle çocuk ve ergenlik yaş döneminde tercih

edilmemektedirler (99). Bu yan etkilerin tiramin metabolizmasının blokajı nedeniyle ortaya çıktığı ve belirgin olarak zararlı yan etkiler olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle bu ilaçların kullanımı sırasında tiramin açısından zengin gıdalardan kaçınılmalıdır. Ancak çocuk ve özellikle ergenlerin büyük çoğunluğunun diyet kısıtlamalarına uymadığı ifade edilmektedir (163). Ayrıca MAOI, monoamin agonist aktivitesine sahip ilaçlarla kombinasyon halinde de alınamazlar; çünkü bu kombinasyon ile ciddi hipertansiyon ve hatta ölüm meydana gelebilir (99).

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri: SSGİ'ler, MDB teşhisi konan çocuk ve ergenler için birinci basamak farmakolojik ajanlardır (132). Genellikle oldukça iyi tolere edilirler (147). SSGİ'ler; fluoksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram, fluvoksamin ve paroksetin olarak sıralanabilir. Genel yan etkileri; ajitasyon, sinirlilik, huzursuzluk, karın ağrısı, ishal, baş ağrısı, mide bulantısı ve uyku düzenindeki değişikliklerdir (138). Bu yan etkiler genellikle tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkarlar (140). Ayrıca yan etkiler doza bağlıdır (138). Daha seyrek görülen yan etkiler arasında uzamış QT aralığı, hiponatremi, kanama riski, epileptik nöbetler, psikoz, intihar eğilimi, manik semptomlar ve serotonin sendromu yer almaktadır. Ayrıca antidepresanlar genellikle tedavinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkan ve hiperaktivite, sinirlilik, uykusuzluk ve disinhibisyon ile karakterize olan davranışsal aktivasyon sendromuna da neden olabilir. Aktivasyonun çocuklarda meydana gelme oranının ergen ve erişkinlere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. İlaçlara düşük dozlarda başlanması ve kademeli olarak yukarı doğru titre edilmesinin aktivasyon olasılığını azalttığı düşünülmektedir. (140). Ayrıca davranışsal aktivasyon semptomlarının bipolar bozukluğu olan veya bu bozukluğu geliştirmeye yatkın olan çocuk ve ergenlerde görülebilen mani veya hipomaniden ayırt edilmesi gerektiği belirtilmektedir (117).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleriyle serotonin taşıyıcısı (SERT) anında bloke edilmesine rağmen antidepresan etki gecikmeli olarak ortaya çıkar. Bu durum, bir dizi adaptif sürecin antidepresan etkiye yol açtığını düşündürmektedir (106). SSGİ'ler terapötik olarak etkili olduğu en düşük dozdan başlandıktan sonra doz artışı veya ilaç değişikliğinin 4 hafta sonra yapılması önerilmektedir. Eğer 12. haftada önemli bir iyileşme elde edilemezse ilacın değiştirilmesi gerekmektedir (147).

Randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği iki meta-analizde SSGİ'lerin çocuk ve ergenlerde depresif bozukluk tedavisinde etkin olduğu bulunmuştur (164,165).

Fluoksetin: Fluoksetin 5-HT geri alım inhibisyonuna ek olarak 5-HT_{2C}'ye antagonist etkileri de vardır. Bu reseptör üzerinden etkisi sayesinde antidepresan etkilerine ek olarak yeme bozuklukları, dikkat ve konsantrasyon üzerine olumlu etkisi olabileceği belirtilmektedir. Fluoksetinin yarılanma ömrü 2-3 gündür (166). Etkinliği, düşük maliyeti ve yan etki profili nedeniyle fluoksetin çocukluk çağı depresyonu için tüm SSGİ'ler arasında ilk tercihtir (147). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration, FDA*), 8 yaşın üzerindeki çocuklar ve ergenler için fluoksetini MDB tedavisinde onaylamıştır (167). Fluoksetinin uzun yarılanma ömrü sayesinde, atlanan dozlarda serum seviyesinin ani düşüşü önlenmekte ve bu nedenle ilaç kesildiğinde ani kesim etkileri gözlenmemektedir (147). Uzun yarılanma ömrünün böyle bir avantajı mevcutken önemli bir etkileşime sebep olabilecek diğer ilaçlara başlanmadan önce dezavantaja da neden olabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Fluoksetin bu etkileşimlere sebep olabilecek ilaçlara başlanmadan önce daha uzun vücuttan atılma süresi (yaklaşık 5 hafta) gerektirmektedir. Fluoksetinin başlangıç dozu 5-10 mg/gün'dür. Efektif doz 10 mg/gün, maksimum doz ise 40 mg/gün'dür (132). Fluoksetine yanıtızsızlık öyküsü, ilaç etkileşimi sorunları veya ailede diğer SSGİ'lerle başarılı şekilde tedavi öyküsünün olması gibi durumlarda fluoksetin yerine diğer SSGİ'ler de seçilebilmektedir (147). Çocuk ve ergenlerdeki depresyonun tedavisi ile ilgili çalışmaları içeren bir meta-analizde depresif semptomları giderme açısından ilaç plasebo farkının sertralinden sonra en yüksek fluoksetin için olduğu belirtilmiştir (165).

Sertralin: 5-HT geri alımı inhibisyonuna ek olarak dopamin taşıyıcısını (DAT) da inhibe eder. Sertralinin DAT inhibisyon etkisinin klinik önemi bilinmemekte; ancak enerji, motivasyon ve konsantrasyonu geliştirme etkisi açısından önemli olabileceği düşünülmektedir (166). Sertralinin başlangıç dozu 25 mg/gün'dür. Efektif doz 50 mg/gün, maksimum doz ise 200 mg/gün'dür (132). Sertralinin yarılanma ömrü 26 saattir. Orta düzeyde CYP etkileşimine sahiptir (140). Yapılan bir sistematik gözden geçirme ve meta-analizde ergen depresyonunda sertralinin etkili olduğu gösterilmiştir (168). Bir başka meta-analiz çalışmasında ise

çocuk ve ergenlerdeki depresif bozuklukta sertralinin plasebodan anlamlı bir üstünlüğünün olmadığı ifade edilmiştir (169).

Sitalopram: SERT inhibisyonu yoluyla 5-HT geri alımını inhibe eder (166). Sitalopram ihmal edilebilir düzeyde CYP inhibisyonuna sahiptir (140). Ancak aritmiye yol açabilecek QT aralığının uzamasını içeren yan etkileri nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır (138). Sitalopramın başlangıç dozu 10 mg/gün'dür. Efektif doz 20 mg/gün, maksimum doz ise 40 mg/gün'dür (132). Sitalopramın yarılanma ömrü 20 saattir (140). İki meta-analiz çalışmasında çocuk ve ergenlerdeki depresif bozuklukta sitalopramın plasebodan anlamlı bir üstünlüğünün olmadığı ifade edilmiştir (169,170).

Essitalopram: Essitalopram, rasemik sitalopramın aktif s-enantiyomeridir ve SERT'i inhibe etme potansiyeli sitalopramın iki katıdır (140). Essitalopram 12 yaş ve üzeri ergen depresyonunun tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (167). Essitalopramın proteinlere %56 gibi düşük düzeyde bağlanması ve sitaloprama benzer şekilde CYP izoenzimleri üzerindeki minimal etkileri nedeniyle ilaç etkileşimlerine neden olma olasılığı düşüktür. Essitalopramın başlangıç dozu 5 mg/gün'dür. Efektif doz 10-20 mg/gün, maksimum doz ise 20 mg/gün'dür (132). Essitalopramın yarılanma ömrü 27-33 saattir (140). Bir meta-analizde çocuk ve ergenlerdeki depresif bozuklukta essitalopramın işlevsellik üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (171). Bir diğer meta-analiz çalışması çocuk ve ergenlerdeki MDB'de essitalopramın birinci basamakta kullanılabileceğini bildirmiştir (165).

Fluvoksamin: Fluvoksamin SERT inhibisyonu yoluyla 5-HT geri alımını inhibe etmektedir (166). Fluvoksaminin çocuk ve ergenlerde depresyondan ziyade anksiyete bozuklukları ve obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde araştırıldığı ve gençlerde antidepresan etkinliğinin net olmadığı belirtilmiştir (140). Fluvoksamin 25 mg/gün şeklinde başlanmaktadır. Efektif doz 150 mg/gün, maksimum doz ise 300 mg/gün'dür (132). Bir meta-analizde fluvoksaminin çocuk ve ergenlerdeki depresyonda etkinliğine yönelik yeterli veri bulunmadığı ve yapılan çalışmaların bazılarının sonuçlarının yayımlanmadığı belirtilmiştir (165).

Paroksetin: Paroksetin SERT inhibisyonu yoluyla 5-HT geri alımını inhibe etmektedir. Buna ek olarak hafif antikolinergik etkileri ve zayıf noradrenalin

taşıyıcısı (NET) inhibitör özelliklerine de sahiptir (166). Depresif gençlerde genellikle birinci basamak tedavi olarak önerilmemektedir. Paroksetinin farmakolojik olarak doğrusal olmayan bir kinetiğe sahiptir ve pediatrik hastalar arasında yarılanma ömründe önemli bireysel farklılıklar gösterir. Paroksetinin yarılanma ömrü 21 saattir (140). Paroksetinin kısa yarılanma ömrü nedeniyle bu yaş dönemi için güvenilir bir tedavi seçeneği olmayabileceği ve ciddi kesilme semptomlarının ortaya çıkmasına neden olabileceği belirtilmiştir (147). Paroksetinin başlangıç dozu 10 mg/gün'dür. Efektif doz 10 mg/gün, maksimum doz ise 20 mg/gün'dür (132). İki meta-analizde paroksetinin çocuk ve ergenlerdeki depresif bozukluk tedavisinde plasebodan anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulunmuştur (169,170). Bir diğer meta-analizde ise çocuk ve ergenlerde depresif bozukluk tedavisinde paroksetinin, yanıt ve remisyon olasılığını plaseboya göre hafif bir şekilde artırabileceği ifade edilmiştir (165).

Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri: Depresif çocuk ve ergenlerde kullanılabilen; ancak çok daha az etkinlik kanıtı olan diğer bir antidepresan sınıfı SNGİ'lerdir (172). Bu ilaç sınıfında venlafaksin, desvenlafaksin, duloksetin, milnasipran ve levomilnasipran bulunmaktadır. SNGİ'lerin, güçlü SERT inhibisyonu etkilerine ek olarak NET üzerine de çeşitli derecelerde inhibitör etkisi vardır. Ayrıca SNGİ'ler beyin genelinde sadece 5-HT ve NA'yı değil, aynı zamanda özellikle de PFC'de DA'yı da artırabilmektedirler (166). SNGİ'lerin yan etki profili genel olarak SSGİ'lerden daha kötüdür. Bu durum çocuk ve ergen yaş döneminde SNGİ kullanımını sınırlamaktadır. Erişkinlerde SNGİ'lerin nöropatik ağrıda faydasının olduğu belirtilmiş; ancak çocuklarda bu etki net bir şekilde gösterilememiştir. Tüm bu sebepler nedeniyle depresif çocuk ve ergenlerde öncelikle yeterli ve uygun SSGİ tedavisine yanıt alınamazsa ve ek olarak olgu komorbid nöropatik ağrıya da sahipse SNGİ kullanımının gündeme gelebileceği ifade edilmektedir (172). Çocuk ve ergenlerdeki depresif bozuklukta özellikle venlafaksin ve duloksetin kullanılabilir.

Venlafaksin: Venlafaksin yüksek dozlarda NA geri alımını ve düşük dozlarda 5-HT geri alımını inhibe eden bir moleküldür (166). Venlafaksin yarı ömrü kısa olduğundan kesilme semptomlarının görülebilme olasılığı artmaktadır (140). Venlafaksin başlangıç dozu 12.5-25 mg/gün'dür. Efektif doz 37.5-75

mg/gün, maksimum doz ise 150-225 mg/gün'dür (132). Depresif çocuk ve ergenlerde venlafaksinin etkisinin sınırlı olduğu belirtilmiştir (152). Ergenlerde Dirençli Depresyon Tedavisi (*Treatment of Resistant Depression in Adolescents*, TORDIA) çalışmasında, SSGİ tedavisine yanıt vermeyen 334 ergende BDT ile birlikte veya BDT olmaksızın ikinci bir SSGİ veya venlafaksin kullanımını incelenmiştir. İkinci bir SSGİ veya venlafaksinin tedavi etkinliğinde fark yaratmadığı bulunmuş; ancak venlafaksinin diyastolik kan basıncı ile nabızda daha fazla artışa ve daha fazla cilt reaksiyonuna neden olduğu belirtilmiştir (173). Bu çalışmanın daha sonraki bir analizinde intihar olayları değerlendirilmiştir. Başlangıçta daha yüksek intihar düşüncesi olan hastalar arasında, venlafaksinin daha yüksek oranda kendine zarar verme olayları ile ilişkili olabileceği bulunmuştur (174). Bir meta-analizde çocuk ve ergenlerde depresif bozukluk tedavisinde venlafaksinin etkinliğine yönelik kanıt bulunamadığı belirtilmiş; ek olarak intihar ile ilişkili olayları artırabileceği bildirilmiştir (165). Bir diğer meta-analizde venlafaksinin depresif çocuk ve ergenlerde iyi tolere edilemediği ve etkinliğinin olmadığı belirtilmiştir (169).

Duloksetin: Duloksetin NET inhibisyonuna göre daha güçlü SERT inhibisyonu yapan bir ajandır (166). Duloksetinin başlangıç dozu 20-30 mg/gün'dür. Efektif doz 30-60 mg/gün, maksimum doz ise 60 mg/gün'dür (132). Duloksetinin ergenlerde özellikle depresyon ve nöropatik ağrı komorbiditesi olduğunda kullanılabileceği belirtilmiştir (138). Duloksetinin yarılanma ömrü 12,5 saat civarındadır. Duloksetin ile venlafaksinde olduğu gibi özellikle yüksek dozlarda kan basıncı izlenmelidir ve kardiyak risk faktörü olan hastalarda EKG takibi önerilmektedir (140). Duloksetinin ergenlerdeki depresyonda kullanımına ilişkin kanıtların sınırlı olduğu belirtilse de, bir meta-analizde birinci basamak tedavi olarak kullanılabileceğine dair kanıtların olduğu belirtilmiştir (165). Tersine bir diğer meta-analizde ise duloksetinin depresif çocuk ve ergenlerde iyi tolere edilemediği ve etkinliğinin olmadığı belirtilmiştir (169).

Noradrenalin Dopamin Geri Alım İnhibitörleri: Bu grup içinde antidepresan ajan olarak kullanılan ilaç bupropiondur. Bupropion zayıf DA (DAT inhibisyonu ile) ve NA (NET inhibisyonu ile) geri alım inhibisyon özelliği olan bir moleküldür (166). Bupropionun ergenlerdeki depresyonda kullanımına ilişkin kanıtların sınırlı olduğu belirtilmiştir. Bupropionun, aşırı kilolu hastaların veya

sigarayı bırakmayı düşünenlerin tedavisinde faydalı olabileceği ifade edilmiştir (138). Ayrıca depresif bozukluğa komorbid DEHB varlığında da bupropionun kullanılabileceği belirtilmektedir. Bupropionun yarılanma ömrü 14 saat civarındandır (140). Başlıca yan etkileri uykusuzluk, ajitasyon ve epileptik nöbetlerdir. Bupropion yeme bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (138). Bupropionun başlangıç dozu 75 mg/gün, etkin dozu 75-150 mg/gün'dür. Maksimum doz ise 150-300 mg/gün'dür (132).

Seçici Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri: Bu gruptaki ilaçlar seçici NET inhibisyonu etkisiyle NA'yı nöradrenerjik nöronal projeksiyonlarda artırmanın yanında PFC'de DA düzeylerini de artırmaktadır. Bu grupta bulunan ilaçlar reboksetin ve atomoksetindir.

Reboksetin: Reboksetin Avrupa'da erişkinlerde depresyon tedavisi için onaylanmış, ancak çocuk ve ergenlerde depresyon tedavisi için onaylanmamıştır (175,176). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise antidepresan etkinliğine yönelik tutarsız bulgular olması sebebiyle herhangi bir yaş döneminde depresyon tedavisinde kullanım onayı bulunmamaktadır (167,176). Çocuk ve ergenlerde depresif bozukluk tedavisinde reboksetinin etkinliğini araştıran bir takip çalışmasında reboksetinin 1-6 mg/gün dozlarında iyi tolere edildiği ve yetersizlik hissi gibi bazı depresif semptomlara iyi geldiği; ancak tüm depresif semptomları düzeltmediği bulunmuştur (177). Yine açık etiketli randomize kontrollü bir çalışmada depresif çocuk ve ergenler fluoksetin (20 mg/gün) ve reboksetin (4 mg/gün) tedavisi alan ayrı iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmada reboksetinin depresif çocuk ve ergenlerde iyi tolere edildiği ve etkili olabileceği belirtilmiş; ancak bu bulgunun plasebo-kontrollü uzun dönem takip çalışmalarıyla desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (178).

Diğer Antidepresanlar: Bu ilaç grupları haricinde diğer antidepresanlar, bazı durumlar söz konusu olduğunda çocuk ve ergenlerdeki MDB tedavisinde kullanılabilmektedir.

Mirtazapin beş temel etki mekanizmasına sahip atipik bir antidepresandır. 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, α_2 -adrenerjik ve H₁ reseptörleri üzerinde antagonist etkiye sahiptir (166). Mirtazapin özellikle uyku bozukluğu olan hastalarda faydalıdır; ancak metabolik yan etkileri (iştah artışı, kilo alımı ve hiperlipidemi) olabilmektedir. Kilo

alımına da neden olabilmesi, özellikle bazı ergenler için ilaç uyumunu negatif etkileyebilmektedir (132,152). Ayrıca mirtazapinin sedasyona da yol açabileceği belirtilmektedir. Yarılanma ömrü 20-40 saattir (140). Mirtazapinin başlangıç dozu 15 mg/akşam, efektif dozu ise 15-30 mg/akşam şeklindedir. Maksimum dozu ise 15-45 mg/akşam'dır (132). Bir meta-analizde çocuk ve ergenlerde depresif bozukluk tedavisinde mirtazapinin etkinliğine yönelik yeterli kanıt bulunamadığı belirtilmiştir (165). Yine bir diğer meta-analizde mirtazapin depresif çocuk ve ergenlerin tedavisinde plasebodan anlamlı farklılaşmamıştır (170).

Sonuç olarak çocuk ve ergen yaş döneminde MDB tedavisi için hangi yöntem seçilirse seçilsin, stratejilerin her biri sistematik bir şekilde uygulanmalıdır. Ek olarak hasta ve ailesinin eğitimi ve desteklenmesi de tedavide son derece kritiktir.

1.1.1.9. Gidiş ve Sonlanım

Majör depresif bozukluk kronik ve tekrarlayıcı bir bozukluktur. Ayrıca çocuk ve ergenlerdeki depresif duygudurum, ileriki yaşlardaki MDB gelişimi için de risk taşımaktadır. Bir yazıda 6 yaşındaki çocukların öğretmenlerinin depresif semptom bildirimlerinin ve 9 yaşındaki çocukların kendi depresif semptom bildirimlerinin; 21 yaşındaki MDB'nin oluşumunu öngördüğü belirtilmiştir (179).

Çocukluk ya da yetişkinlikte başlayan MDB olgularında bozukluğun seyri farklılık gösterebilmektedir. Bu açıdan karşılaştırıldığında, çocukluk başlangıçlı MDB'de daha uzun depresif atak süresi, daha fazla intihar eğilimi ve daha sık hastaneye yatış oranları mevcuttur. Ergenlik döneminde başlayan MDB ise bu parametreler açısından çocukluk ve yetişkinlik dönemindeki depresif bozukluğun arasında yer almaktadır. Ek olarak çocukluk başlangıçlı MDB'de tedavi gecikme süresi erişkin başlangıçlı MDB'den çok daha uzun olabilmektedir (114).

Çocuk ve ergenlik döneminde görülen majör depresif bozukluğun atak süresine yönelik çeşitli görüşler bulunmaktadır. Bir gözden geçirme yazısında çocuklukta başlayan MDB ile ergenlikte başlayan MDB'nin benzer atak süresine (ortalama 17 ay) sahip olduğu belirtilmiştir (114). Yine depresif atak süresine değinilen bir başka yazıda, lise öğrencileri örnekleminde majör depresif atak süresinin 2-250 hafta arası gibi oldukça geniş bir çerçeveye dağıldığı belirtilmiştir. Çalışmada ortalama atak süresinin 26 hafta olduğu ifade edilmiştir. Ek olarak

hastaların yaklaşık %5-10'unda da 2 yıldan uzun süren uzamış bir atak olduğu belirtilmiştir (105). Atak sürelerine, klinik ve toplumsal örneklem ayrımıyla değinilen bir yazıda ise, kliniklerden yönlendirilen gençler için bir majör depresif atağın süresinin yaklaşık 8 ay; toplum örneklemini içinse bu sürenin 1-2 ay olduğu saptanmıştır (117).

Çocuk ve ergenlerde görülen depresif bozukluğun remisyona girme süresi de örneklem durumuna göre farklılık gösterebilmektedir. Bir yazıda çocuk ve ergenlerdeki depresif bozukluğun remisyona girme süresi, lise öğrencilerinin dahil edildiği bir örneklemin %25'inde 3 hafta, %50'sinde 8 hafta ve %75'inde ise 24 hafta olarak bulunmuştur. Klinik hasta örneklerinde ise bu sürenin ortalama 6-9 ay gibi daha uzun bir süreye ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (105).

Literatürdeki bir yazıda depresyonun şiddetini ve iyileşme yüzdesini öngörmekte en önemli faktörün, tedavisiz geçen depresyonun süresi olduğu belirtilmiştir (70). Bir diğer yazıda ise iyileşmeyi tutarlı bir şekilde öngörebilen temel demografik veya klinik bir değişken olmadığı; ancak başlangıç yaşının, şiddetli atak mevcudiyetinin, komorbid bozukluk varlığının ve ebeveynde depresyon öyküsünün potansiyel olarak iyileşme süresini etkileyebileceği ifade edilmiştir (105).

Majör depresif bozukluğu olan çocuk ve ergenlerin tekrarlayan ataklara eğilimi olduğu da bilinmektedir. Bir majör depresif atağın iyileşmesini takiben tekrarlama olasılığının yaklaşık olarak 2 yılda %40, 5 yılda ise %70 olduğu bildirilmektedir (105). Rekürrenslerin yaşam boyu olabileceği ve depresyondaki çocuk ve ergenlerin önemli bir kısmının yetişkinlik döneminde de depresyondan muzdarip olmaya devam edebilecekleri ifade edilmektedir (117). Çocuklukta başlayan MDB, ergenlikte başlayan MDB ile benzer tekrarlama riskine sahiptir. Bununla birlikte, kızların erkeklerden daha fazla tekrarlayan depresif dönemleri olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca kız olguların daha uzun atak geçirmeleri yönünde de bir eğilimleri vardır (114).

Çocukluk ve ergenlik çağı depresyonunun erişkin başlangıçlı depresyona göre görünüm ve gidişat açısından daha heterojen olduğu belirtilmektedir (117). Tekrarlayıcı majör depresif ataklar çocuk ve ergenlerdeki gidişatta primer sorun olmasına rağmen; diğer psikiyatrik bozuklukların gelişimi de söz konusu olabilmektedir (105). Ayrıca bazı çocukların ailelerinde güçlü bir duygudurum

bozukluğu öyküsü olması nedeniyle yüksek rekürrens riski ya da bipolar bozukluk riski de söz konusu olmaktadır (117). Ek olarak çocukluk çağı depresyonun erişkin başlangıçlı depresyondan daha sık bipolar bozukluğa geçiş yaptığı bilinmektedir (114). MDB tanısı bulunan çocuk ve ergenlerin %20-40'ının 5 yıllık bir süre içinde bipolar bozukluk geliştirebileceği bildirilmektedir. MDB'si olan çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk riskinin artmasıyla ilişkili klinik özellikler arasında; erken yaşta başlangıç, duygudurum değişkenliği, psikomotor retardasyon, psikotik özelliklerin eşlik ettiği depresif atak, atipik depresyon, uzamış depresif atak süresi, ailede bipolar bozukluk öyküsü ve farmakolojik olarak indüklenen mani/hipomani sayılabilir (105). Depresif çocuk ve ergenlerin bir kısmında da tekrarlayıcı depresyon ve bipolarite dışında, davranış sorunları ve madde kötüye kullanımı gibi problemlerin gelişme olasılığının daha yüksek olabileceği belirtilmektedir (117).

Genel bir çerçeveden bakıldığında; kronisite, daha şiddetli veya çoklu tekrarlayıcı ataklar, komorbidite, umutsuzluk hissi, rezidüel subsendromal semptomların varlığı, negatif bilişsel tutum, ailesel sorunlar, düşük sosyoekonomik durum ve devam eden olumsuz olaylara (istismar, aile çatışması) maruz kalma kötü prognoz ile yakından ilişkilendirilmektedir (117).

1.1.2. Agmatin

1.1.2.1. Agmatin ve Fonksiyonları

Agmatin (4-[aminobütil]guanidin), 1910 yılında Albrecht Kossel tarafından ringa balığı sperminden izole edilerek keşfedilmiştir (180). Agmatin günümüzdeki ismini almadan önce, reseptörlere bağlı klonidini bu reseptörlerden uzaklaştırdığı için sıklıkla “klonidini yerinden eden madde” olarak anılmıştır (181).

Agmatinin keşfinden sonra etkilerine yönelik araştırmalar yaklaşık 1990'lı yıllara kadar seyrek bir biçimde devam etmiştir. 1910 yılında Kossel agmatinin keşfini gerçekleştirse de, bilim dünyasında yarattığı ilk heyecan çok kısa sürede yatışmıştır. 1920 yılında araştırmalar yeniden hız kazanmaya ve agmatin toksik olmayan potansiyel bir antidiyabetik aminoguanidin analogu olarak araştırılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte agmatinin kimyasal türevlerinin daha potent olduğu keşfedilmiş ve antidiyabetik ilaç çalışmaları günümüz modern biguanidlere yönelmiştir. Bunların sonucunda ilk basamak tip-2 diyabet tedavisi için metforminin

de geliştirilmesiyle, birkaç izole çalışma haricinde agmatin ile ilgili çalışmalar 1990'lara kadar bir nevi nadasa bırakılmıştır. 1990'lara kadar konuyla ilgili devam eden bazı kısıtlı çalışmalar, 1960'larda agmatinin timosit ve lenfositlerde proliferasyonu uyarabildiğini, 1970 ve 1980'lerde ise glukoprotektif etkilerinin mekanizmalarını, 1980'lerin sonlarında ise nöronal nikotinik reseptörler üzerinde antagonist gibi davrandığını öne sürmüştür. Fakat ne yazık ki bu araştırmalar bilimsel camiada pek dikkati çekmemiştir. Agmatin ile ilgili araştırmaların 20. yy'ın büyük bölümünde yetersiz kalmasındaki en önemli nedenin, memelilerde arginin dekarboksilaz (ADC) aktivitesinin gösterilmesinin zor olması nedeniyle, çoğu araştırmacının diğer canlılara kıyasla memelilerde agmatin sentezlenmediğini varsayması olduğu ifade edilmektedir (182).

Agmatin ile alakalı esas yankı uyandıran ve dönüm noktası olarak kabul edilen araştırma ise, 1994 yılında Donald J. Reis ve ekibi tarafından agmatinin memelilerde endojen olarak bulunabildiğinin keşfi olmuştur (181). Bu keşif sonrası agmatine olan ilgi yeniden alevlenerek yeni yayın ve bulgulara çok ciddi bir artış meydana getirmiştir. Bu buluş aslında tesadüfen, tip-1 imidazolin reseptörünün (I₁) ligandını ortaya çıkarmaya yönelik araştırmalarda “klonidini yerinden eden madde” olarak agmatinin aday gösterilmesiyle olmuştur (183). Bununla birlikte agmatinin reseptörler bazında spesifik bağlanmasının ve fonksiyonel seçiciliğinin olmadığı gösterilmesi ve agmatinin I₁, tip-2 imidazolin reseptörü (I₂) ve α_2 -adrenerjik reseptörü üzerinden karmaşık fizyolojik etkilere neden olabilmesi, klonidini yerinden eden madde olarak aday gösterilmesi konusunda tartışma yaratmıştır (184,185). Bu tartışmalar, devam eden çalışmalarla birlikte agmatinin aslında birçok nörotransmitter reseptörü üzerine etkili bir nöromodülatör ve yeni bir kotransmitter olduğunun gösterilmesiyle yatışmıştır (7,186,187).

Agmatinin nöroprotektif etkisi 1995 yılında açığa çıkarılmıştır (188). Takip eden çalışmalarla birlikte agmatinin bu nöroprotektif etkisinin yanı sıra, nefroprotektif, kardiyoprotektif ve sitoprotektif özellikleri de gün yüzüne çıkarılmış; nöromodülatör olarak opiat maddelerin etkilerinde, psikiyatrik bozukluklarda, bilişsel işlevlerde ve kanserin durdurulması amacıyla hücre proliferasyonunun modülasyonunda rol oynadığı öne sürülmüştür (7,187). Konuyla ilgili bir diğer

önemli keşif de 2010'da yapılan klinik deneylerde ortaya çıkmıştır. Oral agmatinin nöropatik ağrıyı hafifletmede etkili olabileceği gösterilmiştir (189).

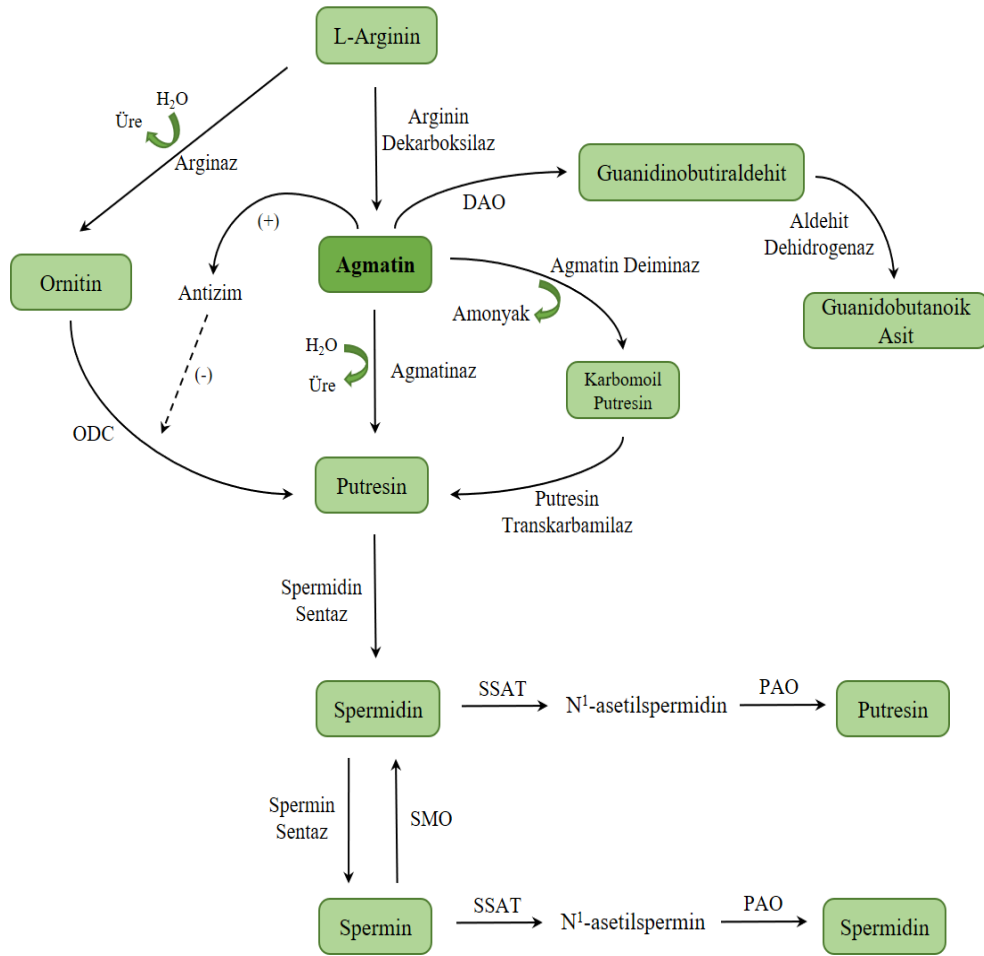
Sonraki araştırmalarda memelilerde agmatin sentez ve metabolizmasının düzenleyici mekanizmaları ortaya çıkarılmıştır. Agmatinin etki göstermesinde; ana nörotransmitter reseptörleri, membran taşıyıcıları, nitrik oksit (NO) sentezi ve poliamin metabolizması gibi çok sayıda hayati moleküler düzenleyicinin yeri olduğu bildirilmiştir (182).

Agmatin, L-argininin dekarboksilasyonu sonucu oluşan ve biyojenik amin sınıfına dahil edilen bir moleküldür (187). Agmatinin molekül ağırlığı 130 daltondur ve alifatik yapıdadır (190). Fizyolojik pH'a yakın ortamda diprotonlu halde bulunmaktadır (191). Agmatin yapısındaki bir ya da iki pozitif yük nedeniyle plazma membranından serbest olarak geçememekte ve birtakım taşıyıcı proteinlere ihtiyaç duymaktadır (192). Ekstranöronal monoamin taşıyıcı ve organik katyon taşıyıcı-2 taşıyıcılarının benzer miktarda agmatini taşıyabildiği, organik katyon taşıyıcı-1 isimli taşıyıcının ise, diğer bahsi geçen taşıyıcılardan yaklaşık 9 kat daha az etkinlik gösterdiği belirtilmektedir (192). Agmatinin yapısındaki hidrojen bağı sayısının fazla ve polar yüzey alanının yüksek olması nedeniyle, biyoyararlanımının genel olarak düşük olduğu ifade edilmektedir (193).

Arginin dekarboksilaz enzimi, L-argininin agmatine biyosentezinde görev alan kilit enzimdir (194). ADC'nin ekspresyonu, agmatinin doğal olarak biriktiği vücut alanlarına göre önemli farklılık gösterebilmektedir (194–196). Agmatin beyinde ve omurilikte sinaptik veziküller halinde paketlenmektedir. Depolarizasyonla indüklenen salınımla transmembran reseptörleri üzerinde etki gösterdiği ifade edilmektedir (197).

Agmatin, mitokondrial lokalizasyonlu olduğu gösterilen, agmatinaz isimli enzim tarafından putresin ve üreye hidrolize edilir. Ayrıca bu yolakla birlikte alternatif poliamin sentezi de sağlanmış olur (187,198). Agmatin, inaktivasyonu için bir diğer metabolik yolakta ise diamin oksidaz (DAO) isimli enzimle reaksiyona girer ve guanidinobutiraldehit oluşur. Guanidinobutiraldehit ise aldehit dehidrogenaz ile son ürün olarak guanidobutanoik asidi oluşturur (199,200). Agmatin farklı bir diğer yolakta ise agmatin deiminaz enzimiyle katalize olup, yan ürün olarak amonyak açığa çıkararak karbamoil putresine dönüşür. Bu ürün de daha

sonra putresin transkarbamilaz enzimiyle putresine dönüşür. Bir diğer alternatif poliamin sentezinin de bu yolak olduğu belirtilmektedir (201). Ek olarak agmatinin, antizim olarak bilinen bir proteinin aktivitesini artırdığı; bu proteinin hücre içi poliamin birikimini (202) ve ornitin dekarboksilazın (ODC) inhibisyonu yoluyla ornitinden poliamin sentezini baskılayabildiği de belirtilmektedir (203). Agmatin ve poliaminlerin sentez ve metabolizması şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Agmatin ve poliaminlerin sentez ve metabolizması, DAO: Diamin oksidaz, H₂O: Dihidrojen monoksit-su, ODC: Ornitin dekarboksilaz, PAO: Poliamin oksidaz, SMO: Spermin oksidaz, SSAT: Spermidin/spermin-N¹-asetiltransferaz

Hayvan çalışmalarında agmatinin intraperitoneal verilmesiyle kan beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçebildiği; ancak kısa süre içinde ya metabolize edildiği

ya da başka şekilde temizlendiği ve plazma seviyesindeki yükselmenin, beyin konsantrasyonundaki yükselme seviyesinin yaklaşık 6,25 katı olduğu gösterilmiştir (204). Bir başka hayvan çalışmasında ise agmatinin intratekal olarak verildiğinde beyinde 24-72 saat gibi oldukça uzun bir eliminasyon aşamasına uğradığı görülmüştür (205).

Agmatin imidazolin reseptörleri için ligand işlevi görmektedir. En çok I_1 ve ardından I_{2b} reseptörüne afinitesi bulunmaktadır (185). Bu afinitenin, endotelial hücrelerdeki imidazolin reseptörlerinden, α_2 -adrenerjik reseptör ve I_2 antagonisti idazoksanı uzaklaştırarak NO oluşumunu indükleyip hipotansiyon oluşumunu sağlayacak kadar fazla olduğu belirtilmiştir (206). Monoamin oksidaz enzimleri yapısal olarak imidazolin reseptörlerine benzer olduğundan, agmatinin bu enzimlerle etkileşime girdiği ve bu enzimlerin aktivitesinde azalma yapabildiği bildirilmiştir (207).

Agmatinin α_2 -adrenerjik reseptörlere yüksek afinite ile bağlandığı; ancak α_1 ve β reseptörlere bağlanmadığı belirtilmektedir. Agmatinin, hayvan modellerinde arterlerde presinaptik α_2 -adrenerjik reseptörlere agonist etkiyle NA salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (186). Bir hayvan deneyinde agmatin uygulamasının, α_2 -adrenerjik reseptörleri içeren bir mekanizma yoluyla morfinin ödül etkisini artırdığı bulunmuştur (208). Yine hayvan modellerinde, intraperitoneal olarak uygulanan agmatinin α_2 -adrenerjik reseptörleri aracılığıyla olduğu tahmin edilen bir mekanizmayla hiperaljeziyi azaltabileceği ve nosiseptif eşiği yükseltebileceği de belirtilmiştir (197). Ek olarak agmatinin α_2 -adrenerjik reseptörlere agonistik etkiyle serebral hasara karşı nöroprotektif etkisinin de olabileceği öne sürülmektedir (7).

Agmatinin N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine de afinitesi mevcuttur (209). Bu etkisini, yapısındaki guanidin grubunun, NMDA kanal poru ile etkileşime girmesi ile gerçekleştirmektedir (210). Ayrıca agmatinin, NMDA reseptöründeki dizosilpin bağlanma bölgesi ve poliamin bağlanma bölgesine de bağlandığı; ancak glutamat ve glisin bağlanma bölgeleriyle direkt etkileşime girmediği belirtilmiştir (209,211,212). Agmatinin NMDA reseptörünü bloke ederek bu reseptör sinyalizasyonu aracılığı ile meydana gelen nörotoksik etkilerden koruyucu rolü olduğu ifade edilmektedir (213). Agmatin ϵ/ζ heterodimerik NMDA reseptörlerinin dördünü de benzer sensitivitede bloke etmesine rağmen; alfa-amino-3-hidroksi-5-

metilizoksazol-4-propiyonik asit (AMPA) ve kainat reseptörleri bu blokajdan etkilenmemektedir (209,210). Ayrıca agmatinin poliamin bağlanma bölgesine bağlanmasıyla, spermidin gibi diğer poliaminlerin reseptör aracılı NMDA sinyalizasyonu da kompetitif olarak inhibe edilmiş olmaktadır (212). Agmatin, bu NMDA inhibitör etkisi sayesinde de glutamat ve NMDA eksitotoksitesine karşı koruyucu etki gösterebilmektedir (214). Yapılan bir çalışmada endojen spinal agmatinin, glutamat bağımlı nöroplastite üzerine düzenleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (215). Agmatinin NMDA reseptörleri ile etkileşmesinin, alkol ve kokain gibi bağımlılıklar üzerine etkisi olabileceği ve bu gibi durumların tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmektedir (216–218).

Agmatinin, nöronal nitrik oksit sentazın (nNOS) nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz alt biriminin aktivitesini sekonder olarak artırması suretiyle bu enzimin inaktivasyonuna neden olduğu; L-argininin ise bu alt birimin aktivitesini azaltarak agmatin aracılı nNOS inaktivasyonunu azalttığı ifade edilmektedir (219).

N-metil-D-aspartat antagonistleri ve nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörlerinin opiat toleransının azaltılmasında önemli rolü bulunmaktadır. Agmatinin, hem bir NMDA antagonisti hem de bir NOS inhibitörü olarak opiat toleransının azaltılmasında rolü olabileceği öne sürülmektedir (220).

Agmatin ile yapılan hayvan çalışmalarında, agmatinin yüksek konsantrasyonlarda nöronal nikotinik reseptörlere zayıf inhibitör etkisi olduğu bulunmuştur (221). Agmatin nikotinik asetilkolin reseptörlerini bloke ederek kromafin hücrelerde ekzositozu inhibe etmektedir (222). Agmatinin bu inhibitör etkisinden $\alpha 3\beta 4$ ve $\alpha 7$ nöronal asetilkolin reseptörlerinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Böylece kromafin hücrelerde ekzositozla katekolamin salınımının bloke edildiği ve agmatin memelilerin sinir sisteminde de bulunduğundan bu modülatör mekanizmanın merkezi nöronal nikotinik asetilkolin reseptörlerinde de uygulanabileceği belirtilmiştir. Böylece bu mekanizmanın kolinerjik nörotransmisyonun önemli olduğu nörodejeneratif hastalıklarda (Örn; Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı) fizyolojik, fizyopatolojik ve farmako-terapötik öneme sahip olabileceği ifade edilmektedir (223). Agmatinin nikotinik asetilkolin reseptör blokajının nikotin, morfin ve etanol yoksunluğu gibi durumlar üzerine de olumlu etkileri olabileceği belirtilmektedir (222). Agmatinin, kromafin hücrelerinden

konsantrasyona bağılı olarak adrenalin ve NA salınımına pozitif şekilde regülasyon etkisi de bulunmaktadır (181). Bu hücreler, imidazolin reseptörlerini eksprese eder; ancak α_2 -adrenerjik reseptörleri barındırmaz (224). Bu nedenle agmatinin bu etkisinin, katekolamin sentezini indükleyen imidazolin reseptörleri üzerinden olduğu düşünülmektedir (225).

Agmatinin direkt olarak 5-HT ile etkileşime geçmemekte ve 5-HT'nin salınımını direkt olarak etkilememektedir (213). Ayrıca 5-HT ortamda tükendiğinde bile agmatinin antidepresan etkilerinin etkilenmediği belirtilmiştir (226). Agmatinin antidepresan benzeri etkilerinin 5-HT ile direkt etkileşim yerine; 5-HT_{1B} ve 5-HT_{2A}'ya agonist, 5-HT_{1A}'ya parsiyel agonist olarak etki göstermesiyle oluşabileceği öne sürülmüştür (227). Ek olarak agmatinin, 5-HT₃ inhibisyonu yoluyla da ağrı kesici etki gösterdiği belirtilmiştir (228).

Agmatin aracılığıyla imidazolin reseptörlerinde sinyalizasyon oluşmasıyla, kannabinoid reseptörü tip 1 reseptörünün aktivitesinin artabileceği ifade edilmektedir. Agmatinin imidazolin reseptörüne etki ederek kannabinoiderjik ilaçların ağrı kesici etkinliğini sinerjik olarak artırdığı; fakat bu etkinin kannabinoid reseptörü tip 1 antagonistleri kullanıldığında ortadan kalktığı belirtilmiştir (229).

Agmatin tarafından adrenal bezlerdeki imidazolin reseptörlerinin (özellikle I₂'nin) aktivasyonunun, merkezi ve periferik etkileri olan β -endorfin (doğal olarak üretilen bir opioiderjik ağrı kesici) salınımını indüklediği gösterilmiştir (230). Bir çalışmada NMDA antagonistlerinin morfin toleransını azaltmada etkili olduğu belirtilmişken; diğer bir çalışmada bu toleransın önlenmesi agmatinin imidazolin reseptörlerini aktive etmesine bağlanmıştır (231,232).

Nörotransmitterlerin birtakım genel özellikleri bulunmaktadır. Bunlar arasında; nöronlarda sentezlenme, presinaptik salınma, spesifik özelliklerini inhibe edebilecek moleküllerin mevcudiyeti, reseptörler üzerine etki etmesi, spesifik nöron grupları ve sinaptozomlarda bulunma ve spesifik bir mekanizma ile inaktivasyon bulunmaktadır. Agmatin bahsedildiği gibi beyin ve omurilikte sinaptik veziküller halinde paketlenildiği ve kalsiyum bağımlı depolarizasyonla indüklenen bir salınımla transmembran reseptörleri üzerinde etki gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca agmatin beyinde lokal olarak da sentezlenebilmektedir. Örn; hipotalamus ve hippocampus nöronları gibi çeşitli nöronlar agmatin içermektedir. Ayrıca I₁, α_2 -adrenerjik, NMDA,

nikotinik asetilkolin ve 5-HT₃ gibi çeşitli reseptörler için ligand görevi gördüğü ve I₁ antagonistleriyle etkisinin inhibe edilebileceği belirtilmektedir. Agmatin kendisine özgü spesifik enzim olan agmatinazla yıkılmaktadır. Tüm bu özelliklere ek olarak nNOS ve indüklenabilir NOS inhibisyonu ve glutamat ile NA salınımı inhibisyonu agmatinin bir nörotransmitter ve/veya bir nöromodülatör olarak işlev gördüğünü göstermektedir (197).

Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında agmatinin birçok önemli etkisinin olabileceği gösterilmiştir. Örn; hayvan modellerinde agmatinin ekzojen olarak verilmesinin, morfinin analjezik etkilerini artırdığı, morfinin analjezik etkilerine toleransı inhibe ettiği ve morfin yoksunluk sendromunu azalttığı saptanmıştır (233,234). Agmatinin; glutamat eksitotoksitesisi, oksidatif hasar, glukokortikoid kaynaklı nörotoksitesite, iskemik, hipoksik veya oksijen glikoz yoksunluğu toksitesisi, spinal kord yaralanması ve travmatik beyin hasarına karşı çeşitli nöroprotektif etkilerinin de olabileceği belirtilmektedir. Bu nöroprotektif etkiler sayesinde agmatinin nöronal hasarlarda ve Parkinson hastalığı ile Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda terapötik bir ajan olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (235).

Agmatinin NOS inhibitörü ile NMDA antagonistik özellikleri ve hasarlı beyin üzerindeki nöroprotektif etkileri ile, çeşitli konvülsiyonları önlemede yararlı olabileceği düşünülmektedir (7). Agmatinin antikonvülsan etkilerinin olabileceğini bildiren hayvan deneylerinde, intraperitoneal uygulanan agmatinin nöbet eşiğini önemli ölçüde artırdığı belirtilmektedir. Agmatinin bu antikonvülsan etkisinin, α_2 -adrenerjik reseptörleri ve L-arginin/NO yolağıyla etkileşimlerinden kaynaklandığı da düşünülmektedir. Agmatinin antikonvülsan etkisine ek olarak hayvan modellerinde fenobarbital, valproat ve lityumun antikonvülsan etkisini, bu ilaçların farmakokinetik profilini etkilemeden artırdığı ifade edilmiştir (187). Bunun tersine vigabatrinin ise antikonvülsan etkinliğini azalttığı ve agmatinin bu etkisinin daha net ortaya koyulabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu söylenmiştir (7).

Hipokampus ve PFC'deki endojen agmatin konsantrasyonlarının hayvan modellerinde öğrenme ve hafıza derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiği ve agmatin tedavisinin hayvan deneylerinde öğrenme ve hafıza paradigmalarındaki performansı iyileştirdiği bulunmuştur. Agmatinin bu etkilerinin NOS aktivitesi inhibisyonu veya

anksiyolitik etkileri ile alakalı olabileceği düşünülmektedir. Agmatinin, Alzheimer demansı olan veya diyabetik hayvan modellerinde hafıza problemlerine faydalı olabileceği ve bilişsel güçlendirmeye katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (182).

Agmatinin kardiyovasküler etkileri de önem arz etmektedir. Agmatin intravasküler olarak uygulandığında kan basıncı ve nabızı düşürdüğü gösterilmiştir (236,237). Agmatinin bu etkisinin birçok moleküler hedefin modülasyonu sonucu hem merkezi hem de periferik kontrol sistemlerini aktive etmesinin bir sonucu olabileceği belirtilmiştir. Agmatinin terapötik değere sahip olabilecek kardiyoprotektif etkileri de söz konusudur. İskemi öncesi veya sonrası agmatin verildiğinde hemodinamik iyileşmenin artabileceği ifade edilmektedir. Ek olarak hemorajik şokta agmatinin, kan basıncını eski haline getirerek sağkalımı artırdığı da gösterilmiştir (182).

Agmatinin; ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunu engellediği, diyabetik nöropatide sinir rejenerasyonunu artırdığı, metforminin taşınmasını inhibe ederek metforminin etkisini artırdığı belirtilmiştir. Bu etkiler sayesinde agmatinin diyabetle ilişkili sistemik bozuklukları hafifletmede rol oynayabileceği düşünülmektedir. Agmatinin hipoglisemik etkileri de mevcuttur. Uç organlar üzerinde doğrudan insülin benzeri etkileri de vardır. Ayrıca insülin salınımını artırmak için pankreas β hücre adacıklarıyla etkileşime girmektedir. Bunlara ek olarak imidazolin reseptörlerinin aktivasyonu ile artan adrenal endorfin, hücresel glikoz alımını artırmaktadır (182).

Agmatinin yağ metabolizmasında da etkili olduğu düşünülmektedir. Hücre içi siklik adenosin monofosfat düzeyini artırarak peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gen ailesini uyarmakta ve karnitin biyosentezini desteklemektedir. Karnitin, β -oksidasyon için uzun zincirli yağ asitlerinin sitozolden mitokondriyal matrikse translokasyonunu kolaylaştırmaktadır. Bu açıdan agmatin, yağ asidi oksidasyonunu artırıcı işlev görüyor gibi görünmektedir (238). Ek olarak ekzojen agmatinin hayvan modellerinde, kan yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolünün yükselmesi ve aterosklerozun inhibisyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (239). Plazma agmatin düzeyinin metabolik sendromda önemli ölçüde azaldığı da bildirilmiştir (240).

Agmatinin glomerüler filtrasyon hızını artırdığı da gösterilmiştir. Endotelyal NOS'un indüklenmesine yol açan riyanodin reseptörü aracılı kalsiyum salımının aktivasyonu ile NO düzeylerinin yükselmesi ve bu durumun vazodilatasyonla sonuçlanması muhtemel mekanizma olarak görülmektedir. Bu mekanizmayla agmatinin nefroprotektif özellik de gösterebileceği düşünülmektedir (182).

Agmatinin malign hücre çoğalmasını azalttığı ve agmatin dengesindeki bozulmaların tümör hücre proliferasyonunun artmasına neden olduğunu da öne sürülmektedir (182).

Hayvan deneylerinde agmatinin antidepresan etki oluşturabildiği gösterilmiştir. Bu etkinin; NO sentezi modülasyonu, potasyum kanallarının inhibisyonu ve birtakım nörotransmitter reseptörlerinin modülasyonu (özellikle NMDA, α_2 -adrenerjik reseptörler, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} ve 5-HT₂, δ - ve μ -opioid reseptörleri, I₁ ve I₂) dahil olmak üzere çok çeşitli moleküler mekanizmalarla meydana gelebileceği ifade edilmektedir. Agmatinin antidepresan benzeri etkisinin 5-HT yerine çoğunlukla imidazolin reseptörleriyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Anksiyolitik etkiler açısından bakıldığında ise, stresli uyarıların endojen agmatin sentezini ve metabolizmasını artırdığı ifade edilmiştir. Buna paralel olarak agmatinin beyin yapısal plastisitesini değiştirme eğiliminde olduğu ve böylece stres tepkilerinin doğal bir modülatörü olduğu öne sürülmektedir (182).

Özetlenecek olursa, yapılan çalışmalar sonucunda agmatinin; analjezik, nöroprotektif, antikonvülsan, öğrenme ve hafıza performansını iyileştirici, antihipertansif ve kardiyoprotektif, hipoglisemik, malign hücre proliferasyonunu azaltıcı, antidepresan ve anksiyolitik etkilerinin olabileceği öne sürülmektedir (7,182,187,233,235).

1.1.2.2. Agmatin ve Psikiyatrik Bozukluklar

Literatür incelendiğinde agmatin ile şizofreni, bipolar bozukluk, DEHB, OSB gibi psikiyatrik bozuklukların ilişkili olabileceğine yönelik çalışmaların olduğu izlenmektedir (241–244).

Şizofreni ile ilgili hayvan deneylerine bakıldığında bir hayvan çalışmasında şizofreni için risk faktörü kabul edilen maternal immün aktivasyona maruz kalmış yetişkin sıçanlarda çeşitli beyin bölgelerindeki arginin metabolitleri

değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda hipokampus ve PFC’de azalmış agmatin seviyeleri tespit edilmiştir (245). Bir diğer hayvan çalışmasında da şizofreni araştırmalarında kullanılan hayvan davranış modellerinde agmatinin etkisi incelenmiştir. Agmatinin, deney farelerinin beynindeki dopaminerjik sistemlerle etkileşime girerek antipsikotiklerin şizofreni davranış modellerindeki davranışları inhibe edici etkilerini artırdığı bulunmuştur. Böylece agmatinin şizofreni tedavisinde etkisinin olabileceği öne sürülmüştür (246). Yine bir başka hayvan çalışmasında, agmatinin şizofreni sıçan modelindeki akustik irkilme refleksinin ön uyarın aracılı inhibisyonunu bozduğu gösterilmiştir. Ek olarak dışarıdan gelen uyarıların işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilişkili filtre edici mekanizmalardan biri olan duyuşal kapılamanın da bozulduğu bulunmuş ve bu bulgulara dayanarak agmatinin şizofreni patofizyolojisinde önemli rolü olabileceği belirtilmiştir (247). İnsanlarda yapılan şizofreni çalışmalarına bakıldığında ise, erişkinlerde yapılan bir çalışmada 18 şizofreni olgusu ile 19 sağlıklı kontrol değerlendirmeye alınmış ve plazma agmatin seviyesinin şizofreni hastalarında önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Araştırmacılar plazma agmatin seviyesinin şizofreni için potansiyel bir biyolojik belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (248). Bir diğer erişkin çalışmasında ilk atak psikoza olan ve ilaç kullanmamış 40 hasta ile 35 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış; tedavi öncesi agmatin seviyesi vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 10 haftalık antipsikotik tedavi sonrası ise kontrol grubuna kıyasla vaka grubunda agmatin seviyesinde anlamlı azalma tespit edilmiştir. Araştırmacılar agmatinin şizofreni patofizyolojisinde rol oynayabileceğini ifade etmişlerdir (241). Literatürde görebildiğimiz kadarıyla şizofreni ile ergenlerde yapılan tek çalışmada, ilk atak psikoza olan ve tedavi almamış 18 şizofreni olgusu, 12 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda şizofreni tanılı ergenlerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde azalmış plazma agmatin seviyesi tespit edilmiş ve agmatinin şizofreni patogeneğinde önemli olabileceği vurgulanmıştır (249).

Bipolar bozukluk ve agmatin ile ilgili yayınlara bakıldığında literatürde görülebildiği kadarıyla bir erişkin çalışmasına rastlanmaktadır. Bu çalışmada bipolar bozukluğu olan 30 olgunun manik dönem ve remisyon dönemlerinde plazma agmatin seviyesi, 30 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Agmatin düzeyi manik dönemde, kontrol grubuna ve remisyon dönemine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Kontrol grubu ve remisyon dönemindeki olgular agmatin düzeyi açısından farklılaşmamıştır. Çalışmada yüksek agmatin düzeyi ile manik atak etiyolojisinin ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (242). Literatürü tarayabildiğimiz kadarıyla çocuk ve ergen yaş döneminde agmatin ve bipolar bozukluk ile ilgili yayın bulunmamaktadır.

Agmatin ile DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında, bir hayvan çalışmasında agmatinin intraperitoneal uygulanmasıyla DEHB hayvan modelinde gözlenen koku alma bozukluğu ve bilişsel bozuklukları iyileştirdiğine dair bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmada agmatinin DEHB tedavisinde rolü olabileceğine yönelik vurgu yapılmıştır (250). Konuyla ilgili çocuk ve ergenlerde yapılan bir çalışma, DEHB tanısı olan ve tedavi görmemiş 35 olgu ve 35 sağlıklı kontrol ile yapılmıştır. Çalışma sonucunda kontrol grubuna göre vaka grubunda serum agmatin seviyelerinin anlamlı olarak yükseldiği bulunmuş; bu yükselmenin yürütücü işlevleri iyileştirmek için bir kompensasyon olabileceği öne sürülmüştür (243).

Otizm spektrum bozukluğu ve agmatin ilişkisine bakılacak olursa bir otizm hayvan modelinde agmatin tedavisi ile, bozulmuş sosyal davranışlar ve tekrarlayıcı hareketlerde iyileşme olduğu gözlenmiştir. Çalışmadaki bu sonuçla agmatinin OSB’de terapötik bir etkisinin olabileceği ifade edilmiştir (251). Çocuk ve ergen yaş dönemindeki konuyla ilgili literatür tarandığında, OSB tanılı çocuklarda yapılmış, 34 OSB tanılı olgu ile 28 sağlıklı kontrol olgusunun karşılaştırıldığı bir çalışma bulunduğu izlenmektedir. Bu çalışmada, plazma agmatin seviyesinin vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar OSB’de agmatinin patofizyoloji ve tedavide rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (244).

1.1.2.3. Agmatin ve Majör depresif Bozukluk

Literatür gözden geçirildiğinde agmatin ile MDB’nin ilişkili olabileceğini ifade eden kısıtlı sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Depresyonu olan yetişkin olgularda yapılan bir çalışmada, 77 MDB tanılı olgu, 27 sağlıklı kontrol olgusu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda kontrol grubuna göre vaka grubunda plazma agmatin seviyesinin anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmada ek

olarak agmatin düzeyleri ile Algılanan Stres Ölçeği 14 (*Perceived Stress Scale 14*) skorları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Araştırmacılar agmatin gibi arginin yolu metabolitlerinin MDB patofizyolojisinde önemli olabileceğini vurgulamışlardır (252). Yine erişkinlerde konuyla ilgili yapılan başka bir başka çalışmada, 12 MDB tanılı olgu ve 8 sağlıklı kontrol olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Vaka grubunda kontrollere göre plazmada anlamlı düzeyde yüksek agmatin seviyesi tespit edilmiştir. Ek olarak artmış agmatin düzeyinin, bupropion ile 8 haftalık tedaviden sonra normalize olduğu gösterilmiştir (253). Bir başka erişkin çalışmasında da 22 MDB olgusu ve 17 sağlıklı kontrol olgusu karşılaştırılmıştır. MDB olgularına venlafaksin ile 4 ve 8 haftalık tedavi verilmiştir. Tedavi öncesinde yapılan değerlendirmede plazma agmatin seviyesi vaka grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Tedavinin 4. haftasında plazma agmatin seviyeleri anlamlı bir şekilde düşüş göstermiş ve tedavinin 8. haftasında da düşüklük devam etmiştir (254).

Literatür gözden geçirilebildiği kadarıyla MDB tanılı çocuk ve ergenlerde agmatin ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürdeki bu boşluk göz önüne alındığında bu durumu gidermeye yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

1.1.3. Putresin, Spermidin, Spermin

1.1.3.1. Putresin, Spermidin, Spermin ve Fonksiyonları

Putresin, spermidin ve spermin memelilerde bulunan önemli poliaminlerdendir. Bu bileşikler hücresel yaşam fonksiyonları için oldukça önemlidir. Poliaminler yapısal olarak alifatik ve polikasyon sınıfına dahil edilen küçük moleküllerdir (255).

Poliaminlerin keşfi 1678 yılına kadar uzanmakta olup o dönem bilim insanlarından Antonie van Leeuwenhoek, insan sperminden üç kenarlı kristaller izole etmiştir; ancak bu kristallerin kimyasal sentezi ve ampirik formüllerinin oluşturulması uzun yıllar boyunca yapılamamıştır. Spermidin ve spermin isimlerini esasında orijinal olarak keşif hikayelerinden almaktadır. Putresin ise ilk olarak *Vibrio cholerae* isimli bakteriden izole edilmiştir. İsmi, çürüyen ette yüksek miktarlarda bulunmasından dolayı almıştır (*putrefying flesh*) (256).

Poliaminler; prokaryot ve ökaryot hücrelerde bulunan, normal hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşması için gerekli olan moleküllerdir (10). Bu nedenle aktif hücre proliferasyonu olan dokularda (saç folikülleri, mukozal epitel, omurilik, tümör hücreleri vb.) en yüksek konsantrasyonda bulunduğu belirtilmektedir. Hücre dışı alanda ise poliaminlerin seviyesinin görece düşük olduğu ifade edilmektedir (257).

Poliaminler farklı dokularda, farklı konsantrasyonlarda bulunabilmektedir. SSS de putresin, spermidin ve sperminin bulunabileceği yerler arasındadır (10). Putresin, spermidin ve sperminin, kan-beyin bariyerinden geçişi büyük ölçüde kısıtlı olsa da (258), SSS’de yüksek konsantrasyonlarda bulunmasının sebebinin lokal olarak sentezlenebilmelerinden kaynaklandığı öne sürülmektedir (9).

Poliaminlerin SSS’de, büyük oranda astrositlerde ve sinaptik veziküllerde depolandığının gösterilmesiyle birlikte, bu moleküllerin glia ve nöronların yüzeyinde bulunan çeşitli reseptörlerde düzenleyici olarak rol oynayabilecekleri öne sürülmüştür. Örn; sperminin depolarizasyon ile sinaptik veziküllerden salındığı ve nöromodülatör fonksiyonunun olabileceği belirtilmektedir (259). Poliaminlerin NMDA, AMPA ve gama amino-bütirik asit (GABA) reseptörleri üzerine de modülatör etkileri olduğu ifade edilmektedir (260).

Poliaminlerin özellikle NMDA reseptörleri ile yakın etkileşim içinde olması, merkezi sinir sisteminde çeşitli fizyolojik süreçlerde rol almalarını sağlamaktadır. Poliaminlerin, NMDA reseptörleri üzerine etkisi ile; nöronal gelişim, hücre proliferasyonu, sinaptogenez ve aksonogeneze katkı yaparak sinir sisteminin gelişim sürecinde, ayrıca öğrenme ile belleği de kapsayan çeşitli sinaptik plastisite süreçlerinde rol oynayabileceği belirtilmektedir (261,262).

Poliaminler; hücre bölünmesi, diferansiyasyonu ve hücre proliferasyonuna ek olarak, apoptozis, DNA stabilizasyonu, protein sentezi, gen ekspresyonu, homeostazis, sinyal iletimi ve immün mekanizmalar da dahil olmak üzere çoklu hücresel süreçlerde düzenleyici olarak rol almaktadır (262). Ek olarak; G proteinleri, protein kinazlar, nükleotid siklazlar ve bunların reseptörleri üzerine olan etkileri ve bu işlemlerde yer alan proteinlerin ekspresyonunu düzenlemeleri yoluyla da birçok sinyal yolunda etkileri bulunmaktadır (263).

Hayvan modellerinde de poliaminlerin etkilerinin bir kısmı gözlenmiştir. Spermidinin amigdala içine uygulanmasıyla öğrenme ve hafıza modülasyonu üzerine etki gösterebileceği bulunmuştur. Yine intraperitoneal putresin ve intratekal sperminin antinosiseptif etkilerinin olabileceği belirtilmiştir. Poliaminlerden özellikle sperminin hipoksik iskemi sonrası nöroprotektif etkilerinin olabileceği saptanmış ve spermidin ve özellikle sperminin antioksidan özelliklerinin olabileceği belirtilmiştir (264–267).

Putresin, ODC aracından katalize edilen bir reaksiyonla ornitinden dönüşür. Putresin, propilamin donörü olarak dekarboksillenmiş S-adenosil metiyonini kullanan spermidin sentaz ile spermidine dönüştürülür. Oluşan spermidin daha sonra yine dekarboksillenmiş S-adenosil metiyonini kullanan spermin sentaz ile spermine dönüştürülür. Bu yolağın hız kısıtlayıcı enzimi ODC'dir. Putresin ve dolayısıyla diğer poliaminler esas olarak ornitinden, ODC enziminin katalizlediği yolak üzerinden sentezlenmektedir (268).

Putresinden, spermidin ve spermin oluşum reaksiyonları geri dönüşümlü bir yoldur. Spermin oluşuktan sonra spermidin/spermin-N¹-asetiltransferaz (SSAT) isimli enzim ile önce N¹-asetilspermine, sonrasında ise poliamin oksidaz (PAO) ile spermidine geri dönüştürülür (10). Spermin aynı zamanda spermin oksidaz (SMO) isimli enzim ile de spermidine dönüştürülebilir. Spermidin ise SSAT isimli enzim ile önce N¹-asetilspermidine, sonrasında ise PAO ile putresine geri dönüştürülür (269).

Putresin, aynı zamanda agmatinaz isimli enzim tarafından agmatinin hidrolizasyonu yoluyla da oluşur ve bu şekilde alternatif poliamin sentezi de sağlanmış olur (187). Ayrıca agmatin, agmatin deiminaz enzimiyle reaksiyona girip yan ürün olarak amonyak açığa çıkararak karbamoil putresine, sonrasında da putresin transkarbamilaz enzimiyle putresine dönüşerek dolaylı başka bir yoldan da putresin sentezi gerçekleşebilir (201). Poliaminlerin sentez ve metabolizması şekil 1'de gösterilmiştir.

1.1.3.2. Putresin, Spermidin, Spermin ve Psikiyatrik Bozukluklar

Poliaminlerin, ruhsal hastalıklarda önemli rol oynayan katekolaminler, GABA, glutamat ve NO gibi çeşitli nörotransmitter yollarını etkileyebildiği bilinmektedir (9). Bu açıdan poliaminlerin şizofreni, intihar, bipolar bozukluk,

şizoaffektif bozukluk, OSB gibi psikiyatrik durumların patofizyolojisiyle ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar literatürde bulunmaktadır (260,270–272).

Şizofreni ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarına bakılacak olursa, bir çalışmada maternal immün aktivasyon durumunun şizofreni için bir risk faktörü olduğu belirtilmiş; maternal immün aktivasyonu olan sıçan yavrularında frontal korteks, hipokampus ve serebellumda putresin, spermidin ve spermin düzeylerinin arttığı bulunmuştur (273). İnsanlarda konuyla ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, küçük örneklemli bir erişkin çalışmasında 4 şizofreni tanılı olgu ve 6 sağlıklı kontrol olgusundan deri fibroblastları alınmış ve bu fibroblastlar besiyerinde çoğaltılmıştır. Şizofreni olgularından alınan fibroblastlarda kontrol grubuna göre spermidin ve toplam poliamin seviyelerinde anlamlı bir yükselme olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucuna göre araştırmacılar, şizofreni olgularında poliamin metabolizmasında bir kusur olabileceğini öne sürmüşlerdir (274). Konuyla ilgili yapılan başka iki erişkin çalışmasında, farmakolojik tedavi almamış ilk atak psikoza olan olgularda serum spermin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve antipsikotik tedaviden sonra spermin düzeyinin normale döndüğü bildirilmiştir. Çalışmayı yürüten araştırmacılar sperminin şizofrenide biyobelirteç olarak ya da klinik seyir ile tedaviye yanıt açısından kullanılabileceğini; ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir (270,275). Yine bir erişkin vaka-kontrol çalışmasında ilk atağı olan ve ilaç kullanmamış 30 şizofreni tanılı olgu ile 60 sağlıklı kontrol olgusu araştırmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubuna göre vaka grubu serumunda putresin seviyelerinin anlamlı derecede yüksek bulunduğu ve putresinin şizofreni başlangıcı için bir prediktör olarak kabul edilebileceği ifade edilmiştir (276). Bir erişkin postmortem çalışmada ise 8 paranoid şizofreni hastasının frontal loblarında putresin, spermidin ve spermin düzeylerinin; hipotalamus ve temporal loblarında spermidin ve spermin düzeylerinin; talamuslarında ise spermin düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (277). Literatür gözden geçirilebildiği kadarıyla çocuk ve ergenlerde şizofreni ve poliaminler ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

İntihar ile ilgili literatürde ise bir portmortem çalışmada 16 intihar eden depresyon tanılı olgu, 13 depresyon tanısı olmayan intihar olgusu ve 13 kontrol olgusunda beyinde putresin ve spermidin seviyesi karşılaştırılmıştır. Putresin ve

spermidin seviyesi, orbital girusta intihar eden depresyon tanılı olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (260). Literatür gözden geçirilebildiği kadarıyla çocuk ve ergenlerde intihar ile poliaminleri değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Eş zamanlı olarak, birkaç farklı psikiyatrik bozuklukta poliamin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalara bakıldığında, erişkinlerde yapılan bir postmortem araştırmada şizofreni, depresyon, bipolar bozukluk ve intihar vakalarında frontal korteks ve hipokampusta kontrollere göre poliamin seviyeleri açısından anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (278). Bir başka erişkin çalışmasında da 22 şizofreni/şizoaffektif bozukluk, 25 bipolar bozukluk ve 23 sağlıklı kontrol plazma spermin düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Tüm vaka gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek plazma spermin düzeyleri bulunduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar tarafından bu yüksek spermin seviyesinin, bozulmuş nörotransmisyonu yönelik bir kompensasyon mekanizması olabileceği belirtilmiştir (271). Literatür gözden geçirilebildiği kadarıyla çocuk ve ergenlerde şizoaffektif bozukluk ya da bipolar bozukluk ile poliaminleri değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Konuyla ilgili anksiyete bozukluğu tanılı olgularda yapılan çalışmalara bakıldığında, bir hayvan modelinde farelere günlük kronik aralıklı kısıtlama stresi uygulanmıştır. Bu uygulama sonrası kobayların hipokampusundaki poliamin konsantrasyonları incelenmiş, ilk kısıtlama stresi döneminden itibaren putresin konsantrasyonlarının arttığı gözlenmiştir. Devam eden stres dönemleri ile de spermidin ve spermin konsantrasyonlarının yükseldiği gözlenmiştir (279). Bir diğer hayvan modelinde hipertansif sıçanlarda stres kaynaklı poliamin seviyesi değişikliklerinin normotansif sıçanlardan daha fazla olduğu hipotezi araştırılmıştır. Akut kısıtlama testi için sıçanlar iki gün hareketsiz; kronik kısıtlama testi için ise sıçanlar on beş gün boyunca hareketsiz bırakılmıştır. Kısıtlama stres testleriyle poliamin stres reaksiyonunun tetiklenmesi amaçlanmıştır. Deneyde kobayların frontal korteks ve hipokampusunda strese maruz kalmadan önce bazal poliamin seviyeleri ve stres sonrası poliamin seviyeleri karşılaştırılmıştır. Bazal poliamin seviyeleri açısından hipertansif kobayların normotansiflere göre putresin seviyesi yüksek bulunmuş, spermidin ve spermin seviyesi ise anlamlı farklılaşmamıştır. Akut

stresten sonra hem hipertansif hem de normotansif grupta frontal korteks ve hipokampustaki putresin seviyelerinin bazal ölçüme kıyasla arttığı, kronik stres sonrasında ise akut stres dönemine kıyasla putresin seviyelerin azaldığı bulunmuştur. Spermidin ve spermin seviyeleri her iki kobay grubunda da akut ve kronik stres ile farklılaşmamıştır (280). Bir başka hayvan deneyinde de farklı yoğunluktaki iki ayrı stres modeli olan, kısıtlama stresi ve suya daldırma kısıtlama stresi ile poliaminler arasındaki ilişki araştırılmış; frontal korteks, hipokampus, hipotalamus ve plazma poliamin seviyeleri değerlendirilmiştir. Suya daldırma kısıtlama stresinden 24 saat sonra frontal korteks ve hipokampusta putresin seviyelerinde kontrol grubundaki farelere göre anlamlı yükselme tespit edilmiştir. Suya daldırma kısıtlama stresinden 6 saat sonra frontal korteks ve hipokampusta spermin seviyelerinde kontrol grubundaki farelere göre anlamlı düşüş tespit edilmiş, sadece hipotalamusta ise 24 saat sonra bu düşüşün kontrol grubundaki farelere kıyasla anlamlı şekilde devam ettiği bulunmuştur. Spermidin seviyelerinde kontrol grubundaki farelere kıyasla herhangi bir farklılaşmaya rastlanmamıştır. Suya daldırma kısıtlama stresinden sonra plazma poliamin seviyelerinde kontrol grubundaki farelere göre anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Stres yoğunluğuna göre yapılan kıyaslamada ise, kısıtlama stresinde yalnızca frontal kortekste kontrol grubundaki farelere kıyasla putresin seviyelerinde anlamlı artış tespit edilirken; suya daldırma kısıtlama stresinden sonra frontal korteks, hipokampus ve hipotalamusta putresin seviyelerinde anlamlı yükselme saptanmıştır. Çalışmanın bir sonraki kısmında bir anksiyolitik olan diazepamın beyinde stres kaynaklı putresin artışları üzerindeki etkileri incelenmiş ve diazepam ile suya daldırma kısıtlama stresi uygulamasından 24 saat sonraki frontal korteks ve hipokampustaki putresin artışı tamamen önlenmiştir. Bu gözlem, araştırmacıların stres modelindeki putresin artışını psikolojik strese bağlamalarını sağlamıştır (281). İnsanlarda yapılan çalışmalara bakıldığında bir erişkin çalışmasında anksiyete bozukluğu bulunan olgularda, anksiyete bozukluğu harici psikiyatrik tanısı bulunan olgulara ve sağlıklı kontrol grubuna göre, SSAT enzimini kodlayan gende anlamlı olarak farklı genotip dağılımının olduğu belirtilmiştir (282). Bu çalışma haricinde anksiyete bozukluğu açısından literatürde erişkin, çocuk ve ergenlerde poliaminleri değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Konuyla ilgili OSB tanılı olgularda yapılan çalışmalara bakıldığında, bir çalışmada 15 OSB tanılı çocuğa tıbbi kannabinoid tedavisi verilmiştir. Tedavi öncesi ve en az 1 yıllık tedavi sonrası tükürük örneklerinden 65 esrara duyarlı biyobelirteç düzeyi değerlendirilmiştir. Normal gelişim gösteren 9 çocuğun da tükürük örneklerinden bu biyobelirteçlere bakılmıştır. Bu belirteçlerden sperminin düzeyinin vaka grubunda tedavi öncesi yüksek bulunduğu, tedavi sonrası azalarak normal gelişim gösteren çocuklardaki seviyelere yaklaştığı; ancak istatistiksel olarak bu azalmanın tedavi öncesine göre farklılaşmadığı bulunmuştur. Araştırma sonucunda ağrı indükleyici etkisi olabilecek sperminin tükürük düzeylerinin yüksek bulunması nedeniyle, çalışmacılar tarafından ağrı yaşayıp verbal olarak bunu ifade edemeyebilecek OSB'li çocuklarda sperminin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği şeklinde yorumlanmıştır (272).

1.1.3.3. Putresin, Spermidin, Spermin ve Majör Depresif Bozukluk

Poliaminlerin, özellikle de putresinin MDB patofizyolojisinde önemli olabileceği ifade edilmektedir (252,283).

Bir hayvan depresyon modelinde, hipokampusta putresin, spermidin ve spermin düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı; nucleus accumbens'te ise yalnızca putresin düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir. Sonrasında antidepresan etkileri olan s-adenosil-l-metionin ile intramusküler tedaviden sonra, nucleus accumbens'teki putresin seviyesinin tamamen eski haline geldiği; hipokampustaki spermidin ve spermin seviyelerinin ise kısmen eski haline geldiği gözlenmiştir (283).

Literatürde bu konu ile ilgili tek erişkin vaka-kontrol çalışmasında, MDB tanısı alan 77 olgu ile 27 sağlıklı kontrol olgusu karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuna göre vaka grubunda putresin seviyesinin anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada MDB şiddeti ile putresin seviyesi arasında negatif bir ilişki olduğu; daha düşük putresin seviyelerinin, depresyon tanısı ve şiddetini öngörebildiği belirtilmiştir. Dolayısıyla putresinin MDB tanısı ya da şiddetini belirlemede bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür (252).

Literatürü gözden geçirebildiğimiz kadarıyla, şu an için çocuk ve ergen yaş grubunda, MDB tanılı olgularda poliaminlerin düzeylerini ayrı ayrı ya da aynı çalışmada eş zamanlı olarak inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu durum göz

önüne alındığında, bu konuda yapılabilecek çalışmalara ihtiyaç olduğu öngörülmektedir.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız, MDB tanılı olguların agmatin, putresin, spermidin ve spermin düzeyleri bakımından araştırılmasını amaçlayan bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışmamız, Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20/04/2020 tarih ve 389943 sayısı ile onaylanmıştır. Ek olarak çalışmamız, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi TF.20.17 proje numarasıyla maddi olarak desteklenmiştir.

2.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırmamız, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Nisan 2020 - Nisan 2022 tarihleri arasında yapılmıştır.

2.3. Araştırmanın Evreni

Araştırmamızın evrenini, FÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 13-17 yaş arası MDB tanılı olgular ile sağlıklı kontrol olguları oluşturmaktadır.

2.4. Araştırmanın Örneklemi

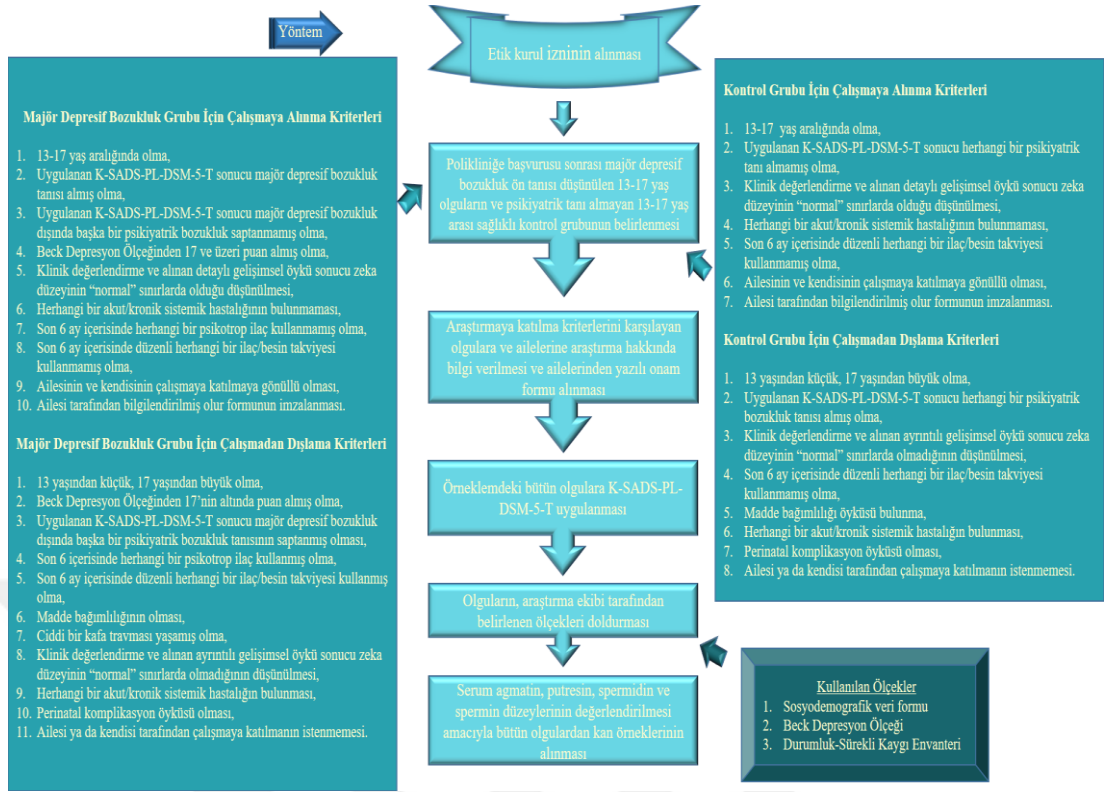
Araştırmamızın örneklemini, FÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 13-17 yaş arası, 45 MDB tanılı olgu ve 44 sağlıklı kontrol olgusu oluşturmaktadır.

2.5. Örneklemenin Seçimi ve Uygulama

Araştırmamızın örneklemini, FÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne, depresif belirtilerle başvuran 13-17 yaş arası olgular oluşturmuştur. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve araştırma kriterlerini karşılayan ailelerin çocukları tanılama aşaması için değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan olguların zeka düzeyleri klinik olarak değerlendirilmiştir. Alınan ayrıntılı öyküye ve klinik değerlendirmeye göre; akademik başarı, öğrenme, anlama/kavrama, problem çözme, ilişkilendirme, akıl

yürütme, soyut düşünme, planlama gibi temel uyum becerilerinde ve nöromotor gelişiminde yaşına göre problemi olmayan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Değerlendirme öncesinde bütün olguların ebeveynlerinden yazılı onam formu alınmıştır. Daha sonra yapılan tanı değerlendirilmesinde tüm olgulara, MDB ve diğer komorbid tanılarının konması amacıyla Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - DSM-5 Kasım 2016 - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) [Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016 - Turkish Adaptation, K-SADS-PL-DSM-5-T] uygulanmıştır. Sonraki aşamada, daha önce araştırma ekibi tarafından belirlenmiş formlar tüm olgulara verilmiştir. Olguların depresif semptom şiddetlerinin belirlenebilmesi için “BDÖ”, anksiyete düzeylerini belirlenebilmesi amacıyla da “Spielberger’in Durumluk - Sürekli Kaygı Envanteri [STAI Form TX-1, Durumluk Kaygı Ölçeği, DSKE-1 ve STAI Form TX-2, Sürekli Kaygı Ölçeği, DSKE-2]” uygulanmıştır. Ek olarak, tüm olgular için araştırmacılar tarafından geliştirilmiş sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Kontrol grubu ise vaka grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri göz önüne alınarak seçilmiş; vaka grubuna uygulanan işlemlerin aynısı kontrol grubu için de uygulanmıştır. Son aşamada ise, yapılan değerlendirmeler sonrasında oluşturulan vaka ve kontrol gruplarında serum agmatin, putresin, spermidin ve spermin düzeyleri çalışılmıştır.

Araştırmamızın ayrıntılı yöntemi Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Yöntem

Majör Depresif Bozukluk Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 13-17 yaş aralığında bulunma,
- Uygulanan K-SADS-PL-DSM-5-T sonucu majör depresif bozukluk tanısı almış olma,
- Uygulanan K-SADS-PL-DSM-5-T sonucu majör depresif bozukluk dışında başka bir psikiyatrik bozukluk almamış olma,
- Beck Depresyon Ölçeğinden 17 ve üzeri puan almış olma,
- Klinik değerlendirme ve alınan detaylı gelişimsel öykü sonucunda zeka düzeyinin "normal" sınırlarda olduğunun düşünülmese,
- Herhangi bir akut/kronik sistemik hastalığının bulunmaması,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanmamış olma,
- Son 6 ay içerisinde düzenli herhangi bir ilaç/besin takviyesi kullanmamış olma,

9. Ailesinin ve kendisinin çalışmaya katılmaya gönüllü olması,
10. Ailesinin bilgilendirilmiş olur formunun imzalanması.

Majör Depresif Bozukluk Grubu İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

1. 13 yaşından küçük, 17 yaşından büyük olma,
2. Beck Depresyon Ölçeğinden 17 puanın altında almış olma,
3. Uygulanan K-SADS-PL-DSM-5-T sonucu majör depresif bozukluk dışında başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olma,
4. Son 6 içerisinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olma,
5. Son 6 ay içerisinde düzenli herhangi bir ilaç/besin takviyesi kullanmış olma,
6. Madde bağımlılığının olması,
7. Ciddi bir kafa travması yaşamış olma,
8. Klinik değerlendirme ve alınan detaylı gelişimsel öykü sonucunda zeka düzeyinin “normal” sınırlarda olmadığı düşünülmesi,
9. Herhangi bir akut/kronik sistemik hastalığın bulunması,
10. Perinatal komplikasyon öyküsü olması,
11. Ailesi ya da kendisinin çalışmaya katılmayı istenmemesi.

Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. 13-17 yaş aralığında olma,
2. Uygulanan K-SADS-PL-DSM-5-T sonucu herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamış olma,
3. Klinik değerlendirme ve alınan detaylı gelişimsel öykü sonucu zeka düzeyinin “normal” sınırlarda olduğu düşünülmesi,
4. Herhangi bir akut/kronik sistemik hastalığının bulunmaması,
5. Son 6 ay içerisinde düzenli herhangi bir ilaç/besin takviyesi kullanmamış olma,

6. Ailesinin ve kendisinin çalışmaya katılmaya gönüllü olması,
7. Ailesinin bilgilendirilmiş olur formunun imzalanması.

Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

1. 13 yaşından küçük, 17 yaşından büyük olma,
2. Uygulanan K-SADS-PL-DSM-5-T sonucu herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olma,
3. Klinik değerlendirme ve alınan ayrıntılı gelişimsel öykü sonucu zeka düzeyinin “normal” sınırlarda olmadığı düşünülmesi,
4. Son 6 ay içerisinde düzenli herhangi bir ilaç/besin takviyesi kullanmış olma,
5. Madde bağımlılığı öyküsü bulunması,
6. Herhangi bir akut/kronik sistemik hastalığın bulunması,
7. Perinatal komplikasyon öyküsü olması,
8. Ailesi ya da kendisinin çalışmaya katılmayı istenmemesi.

2.6. Değerlendirmede Kullanılan Araçlar

2.6.1. Sosyodemografik Veri Formu

Araştırma ekibi tarafından tasarlanan sosyodemografik veri formunda, grupların sosyodemografik nitelikleri değerlendirilmiştir. Bu formda; çocuğun, yaşı, doğum tarihi, cinsiyeti, boyu-kilosu, beden kitle indeksi, kız çocukların adet görüp görmediği, yaşanılan yer, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, öğrenim durumu, akademik başarı puanı, kaçınıcı sınıf olduğu, okuma-yazmayı öğrenme zamanı, sigara-alkol-madde kullanımı ve intihar girişimi öyküsü gibi çeşitli bilgiler değerlendirilmiştir. Formda ek olarak; anne/baba yaşı, ailenin aylık gelir düzeyi, yaşanılan aile tipi, ebeveynlerin eğitim durumu, mesleği, sigara-alkol kullanımı ve geniş ailedeki psikiyatrik hastalık öyküsü gibi bilgiler de sorgulanmıştır.

2.6.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - DSM-5 Kasım 2016 - Türkçe Uyarlaması (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016 - Turkish Adaptation)

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli, DSM tanı kriterleri göz önünde bulundurularak çocuk ve ergenlerin önceki ve şu andaki psikopatoloji varlığını tespit etmek amacıyla geliştirilmiş ve DSM-5 kriterlerine uyarlaması da Kaufman ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (284,285). Form üç bölümden oluşmaktadır ve format olarak yarı yapılandırılmış bir görüşme aracıdır. Formun Türkçe uyarlaması için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (286).

Görüşme çizelgesinin ilk bölümünde yapılandırılmamış bir görüşme uygulanır. Burada çocuğun yakınmaları, gelişim öyküsü, sağlık durumu, genel olarak okuldaki ve evdeki işlevselliği ve çocuk ile ailesinin sosyodemografik özellikleri ile ilgili bilgiler sorgulanır. Sonraki bölümde hem şu an hem de geçmişteki semptomları değerlendiren 200'den fazla tarama sorusu mevcuttur. Burada psikiyatrik bozuklukların belirtileri taranır ve 0-3 puan arasında derecelendirilir. Belirtilerin birinden 3 puan alınrsa o bozukluğu daha iyi değerlendirmek amacıyla ek sorular sorulmaktadır. Klinisyen olgudan ve ebeveynlerinden aldığı bilgiler, kendi gözlemleri ve belirtilerin şiddetine göre psikopatoloji mevcudiyetine karar vermektedir. Son kısımda ise tanı doğrulama ve işlevsellik düzeyi belirleme amacıyla yapılan değerlendirme ile gözlem sonuçları bulunmaktadır.

Görüşme anne, baba ve çocukla yapılır. Görüşme yapılacak çocuk eğer ergenlik öncesi dönemdeyse görüşme önce anne ve baba ile yapılır. Çocuk eğer ergenlik çağındaysa önce ergen ile görüşme yapılır. Bilgi kaynaklarının her birinden alınan bilgiler ayrı ayrı değerlendirilip birleştirilir. Görüşme sonunda klinisyenin gözlemleriyle de birlikte puanlanır. Farklı bilgi kaynaklarından alınan bilgilerde tutarsızlık söz konusu olduğunda klinisyen kendi klinik kanaatini kullanır (286).

2.6.3. Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği; depresyon hastalarında rastlanan bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. Depresyon semptomlarının şiddetini nesnel olarak saptayan bu ölçekte 21 madde mevcut olup; bu maddelerin tamamı dört şıklıdır. Her maddeye 0-3 arası puan verilip, tüm maddelerin puanlarının toplanması ile toplam depresyon puanı elde edilir. Puan yükseldikçe depresyon şiddeti artmaktadır. Ölçekten alınabilecek toplam puan en az 0, en fazla da 63 puandır. Ölçek toplamından alınan puana göre; minimal (0-9 puan), hafif (10-16 puan), orta (17-29 puan) ya da şiddetli (30-63 puan) depresyon şeklinde değerlendirilir. Beck ve ark. (141) tarafından geliştirilen ölçeğin Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli tarafından yapılmıştır (287).

2.6.4. Spielberger’in Durumluk - Sürekli Kaygı Envanteri

Durumluk - Sürekli Kaygı Envanteri Spielberger ve ark. (288) tarafından, kişilerin durumluk ve sürekli kaygı seviyelerinin belirlenmesi amacıyla geliştirilmiştir. Bu envanter araştırmamıza, olgularının anksiyete düzeylerini tespit edebilmek amacıyla eklenmiştir. Envanter, durumluk ve sürekli kaygı seviyelerini ayrı bir şekilde ölçen ve 20’şer soru içeren likert tipi bir ölçektir. Durumluk Kaygı Envanterinde “Hiç, Biraz, Çok, Tamamıyla” seçenekleri varken; Sürekli Kaygı Envanterinde “Hemen Hiçbir Zaman, Bazen, Çoğu Zaman, Her zaman” seçenekleri bulunmaktadır. Her bir soru 1, 2, 3, 4 şeklinde puanlanmaktadır. Her iki envanterden alınabilecek puan toplamda 20-80 arasında değişmektedir. Toplam puan arttıkça anksiyede seviyeleri de artmaktadır. DSKE-1 10 madde, DSKE-2’de ise 7 madde tersine dönmüş ifadelerden oluşmaktadır. Türkçe’ye Öner ve Le Compte tarafından uyarlanmıştır (289).

2.7. Biyokimyasal Değerlendirme

Çalışmamıza alınan vaka ve kontrol grubundaki bütün olgular, klinik değerlendirilmeleri bittikten sonra kan alma işlemi için Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı’na yönlendirilmiştir. En az 12 saatlik açlığı takiben jelli düz biyokimya tüplerine 5 mililitre (mL) venöz kan örnekleri alınarak 15 dakika pıhtılaşması beklenmiştir. Alınan kan örnekleri daha sonra 4000 dakikada dönme

sayısı (rpm) hızında 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrılmıştır. Sonrasında eppendorf tüplere alınarak çalışma gününe kadar uygun şartlarda yaklaşık -80 derece santigratta (°C) muhafaza edilmiştir.

Agmatin İçin Türevlendirme ve Ön Hazırlıklar

Ayrılan 1 mL serum örneğinde ortamda bulunan proteinler, metanol içinde 0,1 Molar (M) hidroklorik asit ve 0,6 M perklorik asit ilave edilerek çöktürüldü. Daha sonra 4 °C'de 15 dakika inkübasyon sonrasında numune 6000 gravite-göreceli santrifüj kuvvetinde 5 dakika santrifüj edilerek süpernatant kısımdan 1 mL alındı ve üzerine 5 M sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisinden 200 mikrolitre (µL) eklenerek karışım nötralize edildi. Nötralize edilen süpernatant 750 µL türevlendirme reaktifi ile muamele edildi. Agmatin standardı kalibrasyon eğrisi aralıkları 0,1-1 milyonda bir (ppm) (100, 300, 500, 800 ve 1000 nanogram[ng]/mL) olacak şekilde saf su kullanılarak sodyum agmatin sülfat ile farklı konsantrasyonda sağlıklı insan serum örneğine eklenerek yapıldı. Standart türevlendirilmesi, numunelerin türevlendirilmesi ile aynı prosedüre uyularak yapıldı. Serum örnekleri, taze hazırlanan türevlendirme reaktifi ile karıştırıldıktan hemen sonra vialer alınarak (100 µL) yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazına verildi.

Türevlendirme Reaktifi

O-ftalaldehit (OPA) ve 2-merkaptoetanol (ME) çözeltisi hazırlandı. Günlük olarak hazırlanan çözeltiye; 9 mL %3 potasyum hidroksit ve %3 borik asit çözeltisi içine 53 µL ME eklendi ve 50 mg OPA, 1 mL metanol içinde çözüldü (pH 9.5). OPA ile reaksiyona girebilen serumda bulunabilecek farklı maddeler olabileceğinden, standart ve numuneler enjeksiyondan önce 0,45 mikron politetrafloroetilen (PTFE) filtreden geçirildi.

Agmatin İçin HPLC Analizi

Daha önce yapılan HPLC analiz ve türevlendirme işlemlerinde bazı küçük modifikasyonlar yapıp metot optimize edildi (248). Serum agmatin seviyesi, HPLC sistemi (Shimadzu 1700 brand, Japan, (SPD-M20A, RID-20A) pompa (LC 20 AD) ve UV-Floresan absorbans kullanılarak uyarma ve emisyon dalga boyları sırasıyla 350 ve 450 nanometre (nm) bandına ve HPLC çalışma süresi 15 dakikaya ayarlandı.

Kromatografi kolonu, C18 (VertiSep™ GES C18 HPLC column) 150 milimetre (mm) x 4,6 mm, 5 mikrometre (µm) paslanmaz çelik kolonu ve kolon sıcaklığı 40 °C'ye ayarlandı. Mobil faz, 10 milimolar (mM) potasyum dihidrojen fosfat (%46), asetonitril (ACN) (%34), metanol (%20) ve 4,5 mM oktil sülfat sodyum tuzu (pH = 7.0) karışımından oluşuyordu ve mobil faz akış hızı, izokratik koşullarda dakikada 1 mL'ye ayarlandı (248). Serum örneklerinin kromatogramlarına paralel ve yürütülen standartlarla karşılaştırılarak agmatin seviyeleri ng/mL cinsinden hesaplandı.

Putresin, Spermidin, Spermin İçin Türevlendirme ve Ön Hazırlıklar

1 mL serum örneğinde ortamda bulunan proteinler, metanol içinde 0,1 M hidroklorik asit ve 0,6 M perklorik asit ilave edilerek çöktürüldü. Daha sonra 4 °C'de 15 dakika inkübasyon sonrasında numune 6000 g'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant kısımdan 1 mL alındı ve 0,45 mikron PTFE filtreden geçirildi. Putresin, spermidin ve spermin standardı kalibrasyon eğrisi aralıkları 0,1-1 ppm (100, 300, 500, 800 ve 1000 ng/mL) olacak şekilde suda çözülerek hazırlandı. Kalibrasyon eğrileri için seyreltmeler su ile yapıldı. Kalibrasyon eğrisi aralıkları 0,1-1 ppm'dir. Cihaza 100 µL enjeksiyon verilmiştir. Standart türevlendirilmesi numunelerin türevlendirilmesi ile aynı prosedüre uyularak yapıldı.

Dansil Klorür Hazırlama Metodu (10 mg/1 mL aseton)

200 mg dansil klorür 20 mL aseton içerisinde çözüldü. Vorteksleme işleminden sonra 30 dakika ultrasonik su banyosunda dansil klorürün iyice çözünmesi sağlandı.

Türevlendirme Reaktifi

Süzülmüş örnekten 1 mL alındı ve üzerine 2 Normal NaOH çözeltisinden 200 µL, doymuş sodyum bikarbonat çözeltisinden 300 µL eklendi ve karıştırıldı. Karışım, dansil klorür çözeltisine (aseton içinde 10 mg/ml) ilave edilerek 40 °C'de 45 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Etüvden çıkarılan karışımın oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Daha sonra üzerine %25 amonyum hidroksit çözeltisinden 100 µL eklenerek 30 dakika daha bekletildi. (1/1) olarak hazırlanan ACN/amonyum asetat (CH₃COONH₄) çözeltisi ile son hacim 5 mL'ye tamamlandı. 10 dakika, 4000 rpm'de

santrifüj edildi. Süpernatant kısmı 0,45 mikron PTFE filtreden geçirildi. Viale alınarak cihaza 100 µL enjeksiyon şeklinde verildi.

Putresin, Spermidin, Spermin İçin HPLC Analizi

Daha önce yapılan HPLC analiz ve türevlendirme işlemlerinde bazı küçük modifikasyonlar yapıp metot optimize edildi (290). Serum putresin, spermidin ve spermin seviyesi, HPLC sistemi (Shimadzu 1700 brand, Japan, (SPD-M20A, RID-20A) pompa (LC 20 AD) ve UV-Floresan absorbans kullanılarak 254 nm bandına ve HPLC çalışma süresi 35 dakikaya ayarlandı. Kromatografi kolonu, C18 (VertiSep™ GES C18 HPLC column) 150 mm x 4,6 mm, 5 µm paslanmaz çelik kolonu ve kolon sıcaklığı 40 °C'ye ayarlandı. Mobil faz, solvent A (0,1 M; CH₃COONH₄) ve solvent B'nin (ACN) bir karışımıydı. Enjeksiyon hacmi 100 µL idi. Akış hızı, gradyan elüsyon programı ile 35 dakika boyunca 1 mL/dakikada sabit tutuldu. Eluent 254 nm'de izlendi (290). Mobil faz akış hızı, izokratik koşullarda dakikada 1 mL'ye ayarlandı. Serum örneklerinin kromatogramlarına paralel ve yürütülen standartlarla karşılaştırılarak putresin, spermidin ve spermin seviyeleri ng/mL cinsinden hesaplandı.

2.8. İstatistiksel Analiz

Araştırmamızdaki analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programından yararlanılmıştır. Gruplar arası kategorik karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) kullanılmıştır. Beklenen değerlerin %20'den fazlasının 5'ten küçük olması halinde Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında Independent Samples t testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Pearson Korelasyon testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman Korelasyon testi yapılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmamıza 45 MDB tanılı ve 44 sağlıklı kontrol olgusu olmak üzere toplam 89 olgu dahil edilmiştir.

3.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi

3.1.1. Yaş

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun yaşa göre karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubunun yaş ortancası 16,00 (ÇAA:3,00), kontrol grubunun yaş ortancası ise 16,00 (ÇAA:3,00) olarak saptanmış olup; iki grup arasında yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,936$).

Tablo 3. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Yaşları

	MDB (n=45)		Kontrol (n=44)		Toplam (n=89)		z	MWU	p
	Medyan	ÇAA	Medyan	ÇAA	Medyan	ÇAA			
Yaş*	16,00	3,00	16,00	3,00	16,00	3,00	-,080	980,5	0,936

* Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$.

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.2. Cinsiyet

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubunun %77,8'i (n=35) kız, %22,2'si (n=10) erkek; kontrol grubunun %72,7'si (n=32) kız, %27,3'ü (n=12) erkek olarak dağılmıştır. İki grup arasında cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,581$).

Tablo 4. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Cinsiyetleri

		MDB		Kontrol		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Cinsiyet*	Kız	35	77,8	32	72,7	67	75,3
	Erkek	10	22,2	12	27,3	22	24,7
$\chi^2=0,305$, $df=1$, $p=0,581$							

* χ^2 testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$.

MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.3. Beden Kitle İndeksi

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun BKİ'ye göre karşılaştırılması Tablo 5'de verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubunun BKİ ortancası 19,81 (ÇAA:5,17), kontrol grubunun BKİ ortancası ise 19,07 (ÇAA:3,29) olarak saptanmış olup; iki grup arasında BKİ'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,504$).

Tablo 5. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Beden Kitle İndeksi

	MDB (n=45)		Kontrol (n=44)		Toplam (n=89)		z	MWU	p
	Medyan	ÇAA	Medyan	ÇAA	Medyan	ÇAA			
BKİ*	19,81	5,17	19,07	3,29	19,23	4,06	-0,669	908,5	0,504

* Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$.

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.4. Âdet Görme

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunda bulunan kız olguların âdet görme durumuna göre karşılaştırılması Tablo 6'da verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm kız olguların %94,0'ı ($n=63$) âdet görmeye başlamıştı. Majör depresif bozukluk grubunda bulunan kız olguların %94,3'ü ($n=33$); kontrol grubunda bulunan kız olguların ise %93,8'i ($n=30$) âdet görmekteydi. İki grup arasında âdet görme durumu göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=1,000$).

Tablo 6. MDB ve Kontrol Grubundaki Kız Olguların Âdet Görme Durumu

		MDB		Kontrol		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Âdet Görme Durumu*	Evet	33	94,3	30	93,8	63	94,0
	Hayır	2	5,7	2	6,2	4	6,0
$\chi^2=0,009, p=1,000$							

* Fisher Exact testi kullanılmıştır, İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$.

MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.5. Anne-Baba Yaşı

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun ebeveyn yaşlarına göre karşılaştırılması Tablo 7’de verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubunun anne yaşı ortancası 43,00 (ÇAA:9,00), kontrol grubunun anne yaşı ortancası ise 41,00 (ÇAA:6,00) olarak saptanmış olup; iki grup arasında anne yaşına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,695$).

Majör depresif bozukluk grubunun baba yaşı ortancası 46,00 (ÇAA:8,00), kontrol grubunun baba yaşı ortancası ise 46,00 (ÇAA:8,00) olarak saptanmış olup; iki grup arasında baba yaşına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,663$).

Tablo 7. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Ebeveynlerinin Yaşı

	MDB (n=45)		Kontrol (n=44)		Toplam (n=89)		z	MWU	p
	Medyan	ÇAA	Medyan	ÇAA	Medyan	ÇAA			
Anne Yaşı*	43,00	9,00	41,00	6,00	42,00	7,00	-0,392	899,0	0,695
Baba Yaşı*	46,00	8,00	46,00	8,00	46,00	8,00	-0,436	831,5	0,663

* Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$.

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.6. Anne-Baba Eğitim Durumu

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun ebeveyn eğitim durumuna göre karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubundaki annelerin %13,3’ü (n=6) okur-yazar değil, %57,8’i (n=26) ilkokul mezunu, %6,7’si (n=3) ortaokul mezunu, %17,8’i (n=8) lise mezunu, %4,4’ü (n=2) üniversite/yüksekokul mezunu; kontrol grubundaki

annelerin %11,4'ü (n=5) okur-yazar değil, %52,3'ü (n=23) ilkokul mezunu, %9,1'i (n=4) ortaokul mezunu, %18,2'si (n=8) lise mezunu, %9,1'i (n=4) üniversite/yüksekokul mezunu olarak dağılmıştır. İki grup arasında anne eğitim düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,927).

Majör depresif bozukluk grubundaki babaların %6,7'si (n=3) okur-yazar değil, %35,6'sı (n=16) ilkokul mezunu, %22,2'si (n=10) ortaokul mezunu, %22,2'si (n=10) lise mezunu, %13,3'ü (n=6) üniversite/yüksekokul mezunu; kontrol grubundaki babaların %4,5'i (n=2) okur-yazar değil, %18,2'si (n=8) ilkokul mezunu, %20,5'i (n=9) ortaokul mezunu, %29,5'i (n=13) lise mezunu, %27,3'ü (n=12) üniversite/yüksekokul mezunu olarak dağılmıştır. İki grup arasında baba eğitim düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,260).

Tablo 8. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Ebeveynlerinin Eğitim Durumu

		MDB		Kontrol		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Anne Eğitim Durumu*	Okur-Yazar Değil	6	13,3	5	11,4	11	12,4
	İlkokul Mezunu	26	57,8	23	52,3	49	55,1
	Ortaokul Mezunu	3	6,7	4	9,1	7	7,9
	Lise Mezunu	8	17,8	8	18,2	16	18,0
	Üniversite/Yüksekokul Mezunu	2	4,4	4	9,1	6	6,7
$\chi^2=1,188, p=0,927$							
Baba Eğitim Durumu*	Okur-Yazar Değil	3	6,7	2	4,5	5	5,6
	İlkokul Mezunu	16	35,6	8	18,2	24	27,0
	Ortaokul Mezunu	10	22,2	9	20,5	19	21,3
	Lise Mezunu	10	22,2	13	29,5	23	25,8
	Üniversite/Yüksekokul Mezunu	6	13,3	12	27,3	18	20,2
$\chi^2=5,301, p=0,260$							

* Fisher Exact testi kullanılmıştır, İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$.

MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.7. Anne-Baba Mesleki Durumu

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun ebeveyn eğitim durumuna göre karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubundaki annelerin %15,6'sı (n=7) çalışıyor, %84,4'ü (n=38) çalışmıyor; kontrol grubundaki annelerin %9,5'i (n=4) çalışıyor, %90,5'i (n=38) çalışmıyor olarak dağılmıştır. İki grup arasında anne meslek durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,398).

Majör depresif bozukluk grubundaki babaların %87,2'si (n=34) çalışıyor, %10,3'ü (n=4) çalışmıyor, %2,6'sı (n=1) emekli; kontrol grubundaki babaların %90,9'su (n=40) çalışıyor, %6,8'i (n=3), %2,3'ü (n=1) emekli olarak dağılmıştır. İki grup arasında baba meslek durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,849).

Tablo 9. MDB ve Kontrol Grubundaki Olgularının Ebeveynlerinin Mesleki Durumu

		MDB		Kontrol		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Anne Mesleki Durum*	Çalışıyor	7	15,6	4	9,5	11	12,6
	Çalışmıyor	38	84,4	38	90,5	76	87,4
	Emekli	-	-	-	-	-	-
$\chi^2=0,716$, df=1, p=0,398							
Baba Mesleki Durum**	Çalışıyor	34	87,2	40	90,9	74	89,2
	Çalışmıyor	4	10,3	3	6,8	7	8,4
	Emekli	1	2,6	1	2,3	2	2,4
$\chi^2=0,628$, p=0,849							

* χ^2 testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık p<0,05.

** Fisher Exact testi kullanılmıştır, İstatistiksel anlamlılık p<0,05.

MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.8. Aile Tipi

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun aile tipi durumuna göre karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubundaki olguların yaşadıkları aile tipi %64,4'ü (n=29) çekirdek aile, %6,7'si (n=3) geniş aile, %15,6'sı (n=7) parçalanmış aile, %13,3'ü (n=6) tek ebeveynli aile; kontrol grubunda %79,5'i (n=35) çekirdek aile, %9,1'i (n=4) geniş aile, %6,8'i (n=3) parçalanmış aile, %4,5'i (n=2) tek ebeveynli

aile olarak dağılmıştır. İki grup arasında aile tipi durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,251$).

Tablo 10. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Aile Tipi

		MDB		Kontrol		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Aile Tipi*	Çekirdek Aile	29	64,4	35	79,5	64	71,9
	Geniş Aile	3	6,7	4	9,1	7	7,9
	Parçalanmış Aile	7	15,6	3	6,8	10	11,2
	Tek Ebeveyn	6	13,3	2	4,5	8	9,0
$\chi^2=4,171, p=0,251$							

* Fisher Exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$.

MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.9. Aile Gelir Düzeyi

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun aile gelir düzeyi durumuna göre karşılaştırılması Tablo 11’de verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubundaki olguların aile gelir düzeyleri %15,6’sı ($n=7$) 2000 TL altı, %28,9’u ($n=13$) 2001-3000 TL arası, %26,7’si ($n=12$) 3001-4000 TL arası, %28,9’u ($n=13$) 4001 TL’den fazla; kontrol grubunda %13,6’sı ($n=6$) 2000 TL altı, %25,0’ı ($n=11$) 2001-3000 TL arası, %25,0’ı ($n=11$) 3001-4000 TL arası, %36,4’ü ($n=16$) 4001 TL’den fazla olarak dağılmıştır. İki grup arasında aile gelir düzeyi durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,900$).

Tablo 11. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Aile Gelir Düzeyi

		MDB		Kontrol		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Ailenin Aylık Geliri*	<2000 TL	7	15,6	6	13,6	13	14,6
	2001-3000 TL	13	28,9	11	25,0	24	27,0
	3001-4000 TL	12	26,7	11	25,0	23	25,8
	>4001 TL	13	28,9	16	36,4	29	32,6
$\chi^2=0,586, df=3, p=0,900$							

* χ^2 testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$.

MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.10. Yaşanılan Yer

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun yaşanılan yer durumuna göre karşılaştırılması Tablo 12’de verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubundaki olguların yaşadıkları yer %73,3'ü (n=33) il merkezi, %15,6'sı (n=7) ilçe merkezi, %11,1'i (n=5) köy; kontrol grubunda %88,6'sı (n=39) il merkezi, %2,3'ü (n=1) ilçe merkezi, %9,1'i (n=4) köy olarak dağılmıştır. İki grup arasında yaşanan yer durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,088).

Tablo 12. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Yaşadıkları Yer

		MDB		Kontrol		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Ailenin Yaşadığı Yer*	İl Merkezi	33	73,3	39	88,6	72	80,9
	İlçe Merkezi	7	15,6	1	2,3	8	9,0
	Köy	5	11,1	4	9,1	9	10,1
$\chi^2=5,040, p=0,088$							

* Fisher Exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$.

MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.11 Öğrenim Durumu

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun öğrenim durumuna göre karşılaştırılması Tablo 13'te verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubundaki olguların %91,1'i (n=41) öğrenime devam ediyor, %8,9'u (n=4) öğrenime devam etmiyor; kontrol grubunda %95,5'i (n=42) öğrenimine devam ediyor, %4,5'i (n=2) öğrenime devam etmiyor olarak dağılmıştır. İki grup arasında öğrenim durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,677).

Tablo 13. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Öğrenim Durumları

		MDB		Kontrol		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Öğrenim Durumu*	Öğrenime Devam Ediyor	41	91,1	42	95,5	83	93,3
	Öğrenime Devam Etmiyor	4	8,9	2	4,5	6	6,7
$\chi^2=0,668, p=0,677$							

* Fisher Exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$.

MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.12 Öğrenimine Devam Ettiği Okul

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun öğrenimine devam etmekte olduğu okul durumuna göre karşılaştırılması Tablo 14'te verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubundaki olguların %14,6'sı (n=6) ortaokul, %85,4'ü (n=35) lise; kontrol grubunda %14,3'ü (n=6) ortaokul, %85,7'si (n=36) lise olarak dağılmıştır. İki grup arasında öğrenimine devam etmekte olduğu okul durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,964).

Tablo 14. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Devam Etmekte Olduğu Okul

		MDB		Kontrol		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Devam Ettiği Okul*	Ortaokul	6	14,6	6	14,3	12	14,5
	Lise	35	85,4	36	85,7	71	85,5
$\chi^2=0,002$, df=1, p=0,964							

* χ^2 testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık p<0,05.

MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.13 Başarı Puanı

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun son dönem karne başarı puanına göre karşılaştırılması Tablo 15'te verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubunun son dönem karne başarı puanı ortalaması 77,05 (SS:14,01), kontrol grubunun son dönem karne başarı puanı ortalaması 83,36 (SS:12,80) olarak saptanmış olup; MDB grubunun son dönem karne başarı puanı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (**p=0,035**).

Tablo 15. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Karne Başarı Puanı

	MDB (n=45)		Kontrol (n=44)		Toplam (n=89)		t	p
	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS		
Başarı Puanı*	77,05	14,01	83,36	12,80	80,24	13,70	-2,143	0,035

* Independent Samples T testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık p<0,05.

SS: Standart sapma, MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.14 Sigara Kullanımı

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun düzenli sigara kullanım durumuna göre karşılaştırılması Tablo 16’da verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubundaki olguların %88,9’u (n=40) sigara kullanmıyor, %11,1’i (n=5) sigara kullanıyor; kontrol grubunda %95,5’i (n=42) sigara kullanmıyor, %4,5’i (n=2) sigara kullanıyor olarak dağılmıştır. İki grup arasında düzenli sigara kullanım durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,434).

Tablo 16. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Sigara Kullanımı

		MDB		Kontrol		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Sigara*	Kullanmıyor	40	88,9	42	95,5	82	92,1
	Kullanıyor	5	11,1	2	4,5	7	7,9
$\chi^2=1,323$, p=0,434							

* Fisher Exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık p<0,05.

MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.15 İntihar

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun intihar girişimi durumuna göre karşılaştırılması Tablo 17’de verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubundaki olguların %17,8’inde (n=8) intihar girişimi öyküsü bulunurken; kontrol grubunda intihar girişimi olan bir olgu bulunmamaktaydı. Bu açıdan MDB grubunda intihar girişimi öyküsü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fazla bulunmuştur (**p=0,006**).

Tablo 17. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların İntihar Girişimi

		MDB		Kontrol		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
İntihar*	Hayır	37	82,2	44	100	81	91,0
	Evet	8	17,8	0	0	8	9,0
$\chi^2=8,595$, p=0,006							

* Fisher Exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık p<0,05.

MDB: Majör depresif bozukluk

3.1.16. Ailede Psikiyatrik Bozukluk

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun geniş ailede bilinen ve tanı almış psikiyatrik bozukluk durumuna göre karşılaştırılması Tablo 18’de verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubundaki olguların %73,3’ü (n=33) ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü yok, %26,7’si (n=12) ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü var; kontrol grubunda %79,5’i (n=35) ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü yok, %20,5’i (n=9) ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü var olarak dağılmıştır. İki grup arasında ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü bulunma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,490).

Tablo 18. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Ailesinde Psikiyatrik Bozukluk Öyküsü

		MDB		Kontrol		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Ailede Psikiyatrik Bozukluk Öyküsü*	Yok	33	73,3	35	79,5	68	76,4
	Var	12	26,7	9	20,5	21	23,6
$\chi^2=0,476$, df=1, p=0,490							

* χ^2 testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık p<0,05.

MDB: Majör depresif bozukluk

3.2. Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

3.2.1. Beck Depresyon Ölçeği

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun BDÖ puanına göre karşılaştırılması Tablo 19’da verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubunun BDÖ ortancası 24,00 (ÇAA:19,00), kontrol grubunun BDÖ ortancası ise 7,50 (ÇAA:6,00) olarak saptanmış olup; MDB grubunun BDÖ toplam puanı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (**p< 0,001**).

Tablo 19. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların BDÖ Puanları

	MDB (n=45)		Kontrol (n=44)		Toplam (n=89)		z	MWU	p
	Medyan	CAA	Medyan	CAA	Medyan	CAA			
BDÖ*	24,00	19,00	7,50	6,00	17,00	17,00	-8,132	0,0	<0,001

* Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$.

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, CAA: Çeyrekler arası aralık, MDB: Majör depresif bozukluk

3.2.2. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun STAI Form TX-1 ve STAI Form TX-2 puanına göre karşılaştırılması Tablo 20’de verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubunun STAI Form TX-1 ortancası 47,00 (CAA:17,00), kontrol grubunun STAI Form TX-1 ortancası ise 29,00 (CAA:8,00) olarak saptanmış olup; MDB grubunun STAI Form TX-1 toplam puanı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p< 0,001$).

Majör depresif bozukluk grubunun STAI Form TX-2 ortancası 55,00 (CAA:19,00), kontrol grubunun STAI Form TX-2 ortancası ise 34,00 (CAA:11,00) olarak saptanmış olup; MDB grubunun STAI Form TX-2 toplam puanı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p< 0,001$).

Tablo 20. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların STAI Puanları

	MDB (n=45)		Kontrol (n=44)		Toplam (n=89)		z	MWU	p
	Medyan	CAA	Medyan	CAA	Medyan	CAA			
STAI Form TX-1*	47,00	17,00	29,00	8,00	37,00	19,00	-6,827	158,5	<0,001
STAI Form TX-2*	55,00	19,00	34,00	11,00	44,00	23,00	-7,040	132,5	<0,001

* Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$.

CAA: Çeyrekler arası aralık, MDB: Majör depresif bozukluk,

STAI Form TX-1: Durumluk Kaygı Ölçeği, STAI Form TX-2: Sürekli Kaygı Ölçeği

3.3. Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

3.3.1. Agmatin, Putresin, Spermidin, Spermin Düzeyleri

Majör depresif bozukluk grubu ile kontrol grubunun serum kan parametrelerine göre karşılaştırılması Tablo 21’de verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubunun agmatin düzeyi (ng/mL) ortancası 7,88 (ÇAA:3,96), kontrol grubunun agmatin düzeyi ortancası ise 4,85 (ÇAA:3,63) olarak saptanmış olup; MDB grubunun agmatin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Majör depresif bozukluk grubunun putresin düzeyi (ng/mL) ortancası 634,05 (ÇAA:129,32), kontrol grubunun putresin düzeyi ortancası ise 752,53 (ÇAA:170,18) olarak saptanmış olup; MDB grubunun putresin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Majör depresif bozukluk grubunun spermidin düzeyi (ng/mL) ortalaması 497,99 (SS:65,07), kontrol grubunun spermidin düzeyi ortalaması ise 525,53 (SS:55,04) olarak saptanmış olup; MDB grubunun spermidin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,034$).

Majör depresif bozukluk grubunun spermin düzeyi (ng/mL) ortancası 35,64 (ÇAA:11,73), kontrol grubunun spermin düzeyi ortancası ise 26,36 (ÇAA:7,04) olarak saptanmış olup; MDB grubunun spermin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Tablo 21. MDB ve Kontrol Grubundaki Olguların Kan Parametreleri

	MDB (n=45)		Kontrol (n=44)		Toplam (n=89)		z	MWU	p
	Medyan	ÇAA	Medyan	ÇAA	Medyan	ÇAA			
Agmatin* (ng/mL)	7,88	3,96	4,85	3,63	6,36	4,76	-4,247	472,5	<0,001
Putresin* (ng/mL)	634,05	129,32	752,53	170,18	688,11	187,24	-4,530	438,0	<0,001
Spermin* (ng/mL)	35,64	11,73	26,36	7,04	30,99	11,12	-4,567	433,5	<0,001
	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS		t	p
Spermidin** (ng/mL)	497,99	65,07	525,53	55,04	511,60	61,55		-2,153	0,034

* Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$. ÇAA: Çeyrekler arası aralık

** Independent Samples T testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$. SS: Standart sapma
MDB: Majör depresif bozukluk

3.3.2. Majör Depresif Bozukluk Grubunda Kan Parametrelerinin BDÖ Puanı ile İlişkisi

Majör depresif bozukluk grubundaki olguların kan parametrelerinin BDÖ puanı ile ilişkisi Tablo 22’de verilmiştir.

Majör depresif bozukluk grubunda agmatin düzeyleri ile BDÖ puanları arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p=0,442$).

Majör depresif bozukluk grubunda putresin düzeyleri ile BDÖ puanları arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (**$p=0,048$**).

Majör depresif bozukluk grubunda spermidin düzeyleri ile BDÖ puanları arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (**$p=0,007$**).

Majör depresif bozukluk grubunda spermin düzeyleri ile BDÖ puanları arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (**$p=0,022$**).

Tablo 22. MDB Grubunda Kan Parametrelerinin BDÖ Puanları ile İlişkisi

		Agmatin*	Putresin*	Spermidin**	Spermin*
BDÖ	r	0,117	-0,296	-0,398	0,340
	p	0,442	0,048	0,007	0,022

* Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$.

** Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$.

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, MDB: Majör Depresif Bozukluk, r= Korelasyon katsayısı

4. TARTIŞMA

L-arginin yolağı ve metabolitleri, pek çok nöropsikiyatrik bozuklukta araştırmacıların ilgisini çekmeye devam etmektedir. Literatür incelendiğinde başka psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi depresif bozukluklarda da L-arginin yolağının çeşitli metabolitlerinin çalışıldığı, konu ile ilgili araştırmaların halen devam ettiği, ancak mevcut bulguların henüz netlik kazanmadığı görülmektedir.

Bu çalışmada MDB tanılı ergenlerde L-arginin metabolizmasının agmatin üzerinden devam eden poliamin yolağının çalışılması amaçlanmıştır. Çalışmaya MDB tanılı 45 olgu (vaka grubu) ve 44 sağlıklı kontrol olgusu (kontrol grubu) olmak üzere 13-17 yaş arası toplam 89 olgu dahil edilmiştir. Vaka grubunun kan agmatin, putresin, spermidin, spermin düzeylerinin incelenmesi, bulguların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve güncel literatür bilgileri ile birlikte tartışılması planlanmıştır.

Çalışmamızda sosyodemografik özellikler bakımından grupların benzer oldukları görülmüştür. Vaka grubu ile kontrol grubundaki olgular arasında; yaş, cinsiyet, BKİ, anne-baba yaşı, anne-baba eğitimi ve meslek durumları, aile tipi, aile gelir düzeyi, yaşanan yer, olguların öğrenim durumu, olguların sigara kullanımları açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Kız olguların adet görme durumları açısından da grupların benzer oldukları izlenmiştir. Vaka ve kontrol olgularının sayılan sosyodemografik özellikler bakımından birbirlerinden anlamlı olarak farklılaşmamasının gruplar arasındaki homojenitenin mümkün olduğunca sağlanabilmesi ve bulguların daha sağlıklı yorumlanabilmesi açısından önemli olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda vaka grubundaki olguların son dönem karne başarı puanları kontrol olgularından anlamlı düşük saptanmıştır. Ek olarak vaka grubu, kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla intihar girişiminde bulunmuşlardır. MDB'nin neden olduğu stresörler ve klinik özellikler göz önüne alındığında, grupların anlamlı farklılık gösterdikleri bu iki verinin şaşırtıcı bir durum olmadığı, MDB'de beklenebilecek özellikler olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda MDB tanılı olguların BDÖ skorları sağlıklı kontrol olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. BDÖ hem klinik ortamda hem de bilimsel çalışmalarda depresif bozuklukların değerlendirilmesinde ve izleminde

sıklıkla ve güvenilir şekilde kullanılan bir ölçektir. Ölçek, bizim çalışmamızda da ayrıntılı klinik değerlendirme ile konulan tanının desteklenmesi ve depresyon semptom şiddetinin ölçülmesi amacıyla uygulanmıştır. Çalışmamızda MDB grubu için çalışmaya alınma kriterlerinden biri de BDÖ puanının 17 ve üzeri olmasıdır. Bu bağlamda BDÖ puanları açısından MDB ve kontrol grupları arasında saptanan istatistiksel farklılık, beklediğimiz bir bulgu olup, bu bulgu ile klinik tanımımızın desteklendiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda MDB'ye eşlik eden anksiyete bozuklukları komorbiditesi dışlanmış olsa da MDB tanılı olguların durumluk/sürekli kaygı düzeylerini değerlendiren STAI Form TX-1/DSKE-1 ve STAI Form TX-2/DSKE-2 puanları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, MDB grubunda anksiyete bozukluğu için tanı ölçütlerini karşılamayacak düzeyde eşik altı anksiyete belirtilerinin sağlıklı kontrol olgularına göre anlamlı yüksek olduğuna işaret etmektedir. Literatür incelendiğinde, depresyon ve anksiyete arasındaki yakın ilişkinin iyi bilindiği görülmektedir (291). Bu bağlamda değerlendirildiğinde, MDB tanılı olgularda eşik altı anksiyete belirtilerinin saptanması beklenmedik ve şaşırtıcı bir bulgu değildir.

Çalışmamızda MDB olgularının kan agmatin düzeyleri sağlıklı kontrol olgularından anlamlı yüksek bulunmuştur. Görebildiğimiz kadarıyla literatürde MDB tanılı çocuk ve ergen yaş grubu olgularda agmatin düzeylerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Erişkin olgularla yapılan oldukça kısıtlı sayıda klinik çalışma olduğu izlenmektedir. Bir çalışmada MDB'nin kardiyovasküler hastalık için belirlenmiş bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmesinden yola çıkılarak, arginin metabolizmasının vasküler homeostaz ile ilişkili olan NO yolu incelenmiş ve bu amaçla MDB tanılı 22 erişkin olgu ile 17 sağlıklı kontrol olgusu değerlendirilmiştir. Çalışma sırasında MDB'li olgulara venlafaksin tedavisi planlanmış; sekiz haftalık venlafaksin tedavisini tamamlayan MDB'li olgular (n=13) ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesinde 13 MDB'li olgunun plazma agmatin düzeylerinin, kontrol grubundan daha yüksek olmaya eğilimli olduğu ancak bu farklılığın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı bildirilmiştir. Venlafaksin tedavisi sonrasında ise agmatin düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı düşme gösterdiği saptanmıştır (254). Halaris ve ark. (253) tarafından yapılan bir çalışmada depresyonu

olan 16 erişkin olgu ile 8 sağlıklı kontrol olgusu değerlendirilmiş; çalışma sonucunda depresyonu olan olgularda plazma agmatin konsantrasyonları sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada yüksek agmatin düzeylerinin sekiz haftalık bupropion tedavisinden sonra düştüğü bildirilmiştir. Ozden ve ark. (252) tarafından yapılan başka bir çalışmada da MDB tanılı erişkin yaş olgularla çalışılmış (77 MDB olgusu ve 27 sağlıklı kontrol); MDB'li olgularda agmatin düzeyleri kontrollerden anlamlı yüksek bulunmuştur. Bulgularımız, depresyonu olan erişkin yaş grubu olgularla yapılmış bu çalışmaların ikisi ile uyumlu görünmektedir. Bilebildiğimiz kadarıyla çalışmamız, çocuk ve ergen yaş grubu MDB tanılı olgularda kan agmatin düzeyini değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızda MDB grubunda putresin düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düşük saptanmıştır. Literatürde görebildiğimiz kadarıyla MDB'de putresin düzeylerini değerlendiren yalnızca bir klinik çalışmaya rastlanmıştır. Ozden ve ark.'nın (252) bu çalışmasında erişkin yaş depresif olgularda kan putresin düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı düşük saptanmıştır. Bulgularımız erişkin örnekleme yapılan bu çalışmanın bulgularıyla uyumludur. Literatür incelenemediği kadarıyla çocuk ve ergen yaş grubu MDB'de kan putresin düzeylerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda MDB tanılı olguların spermidin düzeyleri sağlıklı kontrol olgularından anlamlı düşük; spermin düzeyleri ise sağlıklı kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanmıştır. Literatürde görülebildiği kadarıyla MDB tanılı herhangi bir yaş grubu olgularda kan spermidin ya da spermin düzeylerinin değerlendirildiği klinik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın bu açıdan da literatürdeki ilk çalışma olduğu izlenmektedir.

L-arginin metabolizmasının ürünlerinden biri olan NO, birçok nöral süreçte mediatör etkili bir molekül olup, NOS enzimi tarafından L-argininden üretilir. Agmatin, NO sentezini NOS inhibisyonu yaparak azaltır (187). Literatür incelendiğinde, NO yollarındaki disregülasyonun majör depresyonun patofizyolojisinde rol oynayabileceğine işaret eden çalışmalara rastlanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda NO'nun dual (ikili) bir role sahip olabileceği, düşük NO konsantrasyonlarının nöroprotektif etkili bulunduğu, fizyolojik nörotransmisyon sinyalizasyonuna aracılık ettiği ve gelişen depresif somptomlara karşı dayanıklılığı

artırabileceği; buna karşılık yüksek NO konsantrasyonlarının ise nörotoksik olabileceği ve duygudurum üzerine olumsuz etki yapabileceği bildirilmiştir (292–295). MDB tanılı olgularda NO düzeylerini değerlendiren çalışmaların sonuçları henüz netlik kazanmamıştır. Literatürdeki bazı çalışmalarda depresyonu bulunan olgularda NO düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek saptanmıştır (296–298). Sürekli NO yüksekliği peroksinitrit oluşumuna, proteinlerin oksidasyonuna, nitrasyonuna ve nitrolizasyonuna neden olarak nitrozatif/oksidatif stres ve hücrel hasar oluşturarak depresyonun patofizyolojisine katkıda bulunuyor olabilir (299). Bu bilgilerden yola çıkılarak, çalışmamızda MDB tanılı olgularda saptadığımız yüksek agmatin düzeylerinin NO sentezini azaltmaya yönelik kompensatuar bir mekanizmaya işaret ediyor olabileceği düşünülebilir. Bununla birlikte literatürde depresyonlu olgularda NO düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre benzer ya da daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (300,301). Konuyla ilgili daha net bulgulara ulaşabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Literatürde MDB'nin nörobiyolojisi ile ilgili yapılmış çalışmalara bakıldığında, beyinde glutamaterjik sinyal sistemi ile ilgili anormalliklerin de bozukluğun etiyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmektedir (302,303). MDB'de glutamaterjik nörotransmisyonadaki işlev bozukluğunun, glutamat reseptörlerinin anormal ekspresyonu ile ilişkili olabileceği (304), özellikle NMDA reseptörleri aracılığı ile ortaya çıkan disfonksiyonun MDB'nin nörobiyolojisine katkıda bulunuyor olabileceği ifade edilmiştir (77,305). Akut ya da kronik stres maruziyeti ile ilişkili olarak da beyindeki glukokortikoid fazlalığının NMDA reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla oksidatif imbalansa neden olduğu ve bunun da beyin bölgelerinde çeşitli yapısal bozulmalara yol açtığını bildiren çalışmalara rastlanmaktadır (77,306,307). Aşırı glutamat salınımının neden olduğu NMDA reseptör hiperaktivasyonunun nöronal toksisiteye ve sinaptik atrofiye yol açtığı öne sürülmüş; buradan yola çıkılarak bir NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin, etkisi hızlı başlayan antiglutamaterjik ajan olarak depresyon tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir (308). Agmatinin NMDA reseptörlerine bağlandığı ve bu reseptörlerde antagonist etki gösterdiği bilinmektedir (309). Bir hipokampal hücre kültüründe agmatinin antiapoptotik ya da NMDA reseptör blokaj özelliği aracılığıyla hipokampal nöronları NMDA/glutamat kaynaklı eksitotoksisteden koruyabileceği

gösterilmiştir (310). Bu bilgilerden yola çıkılarak, çalışmamızda MDB'li olgularda saptadığımız yüksek agmatin düzeylerinin, NMDA/glutamat aracılı hücre hasarına yönelik ortaya çıkan bir koruyucu mekanizmaya da işaret ediyor olabileceğini düşünmek yanlış olmayacaktır.

Depresif bozuklukların nörobiyolojisinde rolü olabileceği öne sürülen bir başka sistem noradrenerjik nörotransmisyon sistemidir. Bu bağlamda noradrenerjik sistemin düzenlenmesinde oldukça önemli rol oynadığı bilinen α_2 -adrenerjik reseptör ailesi de MDB'nin patofizyolojik araştırmalarında yer bulmuştur. Bir literatür gözden geçirme yazısında, depresif hastalarda, yüksek afiniteli α_2 -adrenerjik reseptör dansitesinde selektif bir artış olabileceği ifade edilmiş; α_2 -adrenerjik reseptör duyarlılığı ve reseptör cevaplılığındaki bu artışın, depresyonda mevcut olduğu düşünülen noradrenerjik işlev bozukluğunun fizyolojik temelini temsil edebileceği öne sürülmüştür. Dahası noradrenerjik aktivite üzerinden etki gösteren antidepresan ilaçların (Örn; TCA, mirtazapin, SNGİ gibi) ya da ilaç dışı tedavilerin (Örn; elektrokonvulzif tedavi gibi) etkinlikleri genellikle α_2 -adrenerjik reseptör dansitesindeki değişimlerle (*down-regulation*) ilişkilendirilmiştir (311). Agmatinin de α_2 -adrenerjik reseptörlere yüksek afinite ile bağlandığı bilinmektedir. Ek olarak agmatin, imidazolin reseptörleri için de endojen bir ligand olarak kabul edilir (181). İmidazolin reseptörleri beyinde limbik bölgelerde ve trombositlerde lokalizedir. Bu reseptörlerin kan basıncının merkezi kontrolünde ve muhtemelen depresyon gibi bazı afektif durumların modülasyonunda rol oynayabileceği ifade edilmiştir (7,312). İmidazolin bağlanma bölgesinin, depresyon gelişiminde olası bir patofizyolojik rolü olduğunu gösteren bulgulara rastlanmaktadır (253,309,312). Çalışmamızda vaka grubunda saptadığımız agmatin yüksekliği, olası bir noradrenerjik transmisyon disfonksiyonuna yönelik ortaya çıkan endojen bir kompensatuar değişikliğe de işaret ediyor olabilir.

Bilindiği gibi agmatin, ADC enziminin katalizlediği bir reaksiyonla, L-argininin dekarboksillenmesi sonucunda oluşan bir katyonik amindir (187). Literatürdeki mevcut veriler incelendiğinde agmatinin, mental stresin endojen bir nöromodülatörü olabileceği ve depresyon, anksiyete gibi stres-ilişkili bozukluklarda rolünün bulunabileceğinin ifade edildiği görülmektedir. Bazı araştırmacılara göre, endojen agmatin, stres/inflamasyona yanıt olarak indüklenmektedir (197). Literatür

gözden geçirildiğinde depresyonun patofizyolojisinde de “bozulmuş stres yanıtı” ile ilişkili varsayımlardan söz edildiği izlenmektedir. Stresli yaşam olayları ile depresif epizodlar arasındaki yakın ilişki MDB’nin patofizyolojisi açısından iyi çalışılmış konulardan biridir (306). Depresif hastalarda saptanan artmış kortizol düzeyleri, deksametazon supresyon testi pozitifliği gibi HPA eksenini ile ilişkili anormallikler MDB’de stresin rolü olabileceğini destekleyen önemli biyolojik bulgulardır (313–315). Depresyon ve stresin yakın ilişkisi ile ilgili bu kanıtlar göz önüne alındığında, çalışmamızda MDB grubunda saptadığımız agmatin yüksekliği, agmatinin stres yanıtının bir parçası olarak indüklenebileceği hipotezini destekler görünmektedir.

Stres/travma zamanlarında agmatinin bir “sarkaç” görevi gördüğü ve arginin metabolizması ile birlikte homeostazın yeniden sağlanmasında rol oynadığı öne sürülmüş; bu varsayım “sarkaç hipotezi (*pendulum hypothesis*)” olarak isimlendirilmiştir (316). Sarkaç hipotezine göre, travma anında normal sağlıklı dokuda ADC düzeyleri düşüktür ki bu durum düşük agmatin düzeylerine yol açarak travmadan hemen sonra iNOS aktivasyonu yoluyla NO üretiminde hızlı bir artışa neden olur. Bu sayede vazodilatasyon ile birlikte savunma mekanizmalarında aktivasyon meydana gelir. Ancak yüksek NO düzeyi sürekli olduğunda NMDA kanalları uzun süre açık kaldığı için hücre içine sürekli kalsiyum akışı olur ve nörotoksik bir süreç oluşur. Bu açıdan NO düzeylerindeki bu artış, dokunun savunmasını sağlayabilecek; ancak nörotoksisiteye izin vermeyecek düzeyde ve sürede tutulmalıdır. Toksisiteyi önlemek ve NO düzeylerini kontrol etmek için stresin/inflamasyonun başlamasından bir süre sonra ADC/agmatin sentezinin indüklenebileceği ileri sürülmüş; bu sayede artan agmatin sentezinin hem NOS’u inhibe ederek NO düzeylerinin azalması yoluyla hem de NMDA reseptörlerini bloke ederek glutamat salınımının azalması yoluyla bir koruyucu mekanizma oluşturabileceği ifade edilmiştir (197). Arıcıoğlu ve ark. (317) tarafından yapılan bir rat modelinde, dört saat boyunca soğuk tutma şeklinde strese maruz bırakılan farelerde kortikal ve plazma agmatin düzeylerinde belirgin bir artış olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda MDB’li olgularda saptadığımız yüksek agmatin düzeyleri strese yanıt olarak ortaya çıkabileceği ifade edilen bu koruyucu mekanizma ile ilişkili olabilir.

Bazı araştırmacılar tarafından agmatinin, MDB'nin geleneksel tedavisine yardımcı olabilecek potansiyel bir ilaç olabileceği düşünülmektedir (318). Çeşitli prelinik çalışmalarda agmatinin antidepresan etkili endojen bir molekül olabileceği gösterilmiştir. Zomkowski ve ark. (319) farelerde, FST (*forced swim test*-zorla yüzme testi) ve TST (*tail suspension test*-kuyruktan asma testi) gibi davranış testlerinde agmatinin antidepresan-benzeri etkileri olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar agmatinin bu antidepresan-benzeri etkisinin, NMDA reseptörleri, arginin-NO yolağı ve α_2 -adrenerjik reseptörler ile etkileşimini içeriyor gibi görünen bir mekanizma ile ortaya çıktığını ifade etmişlerdir. Aynı grup tarafından yapılan başka bir prelinik çalışmada, agmatinin antidepresan-benzeri etkilerine kısmen de olsa 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} ve 5-HT₂ reseptörleri ile etkileşimin de aracılık ettiği ileri sürülmüştür (227). Benzer bulgular Jiang ve ark. (320) tarafından yapılan çalışmada da saptanmıştır. Agmatinin antidepresan-benzeri etkisi, sonrasında yapılan başka araştırmalarda da desteklenmiştir. Zomkowski ve ark. (321) tarafından 2005 yılında yayımlanmış bir araştırmada, agmatinin FST'deki antidepresan-benzeri etkilerine, kısmen δ ve μ opioid reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla opioid sistem ile olan bir etkileşimin de aracılık ettiği belirtilmiştir. Zeidan ve ark. (322) tarafından yapılan başka bir prelinik çalışmada, agmatinin antidepresan-benzeri etkisine, I₁ ve I₂ reseptörlerinin modülasyonu yoluyla olan bir ilişkinin de katkıda bulunuyor olabileceği öne sürülmüştür. Kortikosterona kronik maruziyet ile oluşturulmuş bir diğer fare modelinde ise, agmatin tarafından hipokampal hücre proliferasyonunda indüklenme olduğu ve bu hipokampal proliferasyonun agmatinin antidepresan-benzeri etkisine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (323). Bunların dışında, literatürde agmatinin antidepresan-benzeri etkilerine aracılık edebileceği gösterilen başka mekanizmaları işaret eden çalışmalar da bulunmaktadır. Bu mekanizmalar arasında; potasyum kanallarının inhibisyonu (324), GABA reseptörlerinin modülasyonu (325), AMPA ve tropomiyozin reseptör kinaz B reseptör aktivasyonu (326), BDNF düzeylerinin modülasyonu (327) gibi mekanizmalar sayılabilir. Literatürde görülebildiği kadarıyla, ekzojen agmatinin deprese hastalarda antidepresan etkinliğini değerlendiren yalnızca bir klinik çalışmaya rastlanmıştır. Shopsisin (2013) tarafından yapılan bu pilot çalışmada, MDB tanılı 29-52 yaş arası erişkin deprese olgulara 2-3 mg/gün dozunda ekzojen agmatin verilmiş ve olgular

HAM-D (*Hamilton Rating Scale for Depression*-Depresyon için Hamilton Derecelendirme Ölçeği), CGI (*Clinical Global Impression Scale*-Klinik Global İzlenim Ölçeği) ve BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*-Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği) ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda agmatinin gösterdiği antidepresan etkinin, hem psikomotor ajitasyonda hem de psikomotor retardasyonda etkili olduğu, önemli bir fiziksel ya da davranışsal yan etki saptanmadığı, yalnızca bir hastada gastrointestinal rahatsızlık ve gevşek dışkılama olduğu, bunların da günler içinde kendiliğinden gerilediği saptanmıştır. Aynı çalışmada araştırmacılar agmatinin antidepresan etkisine serotonerjik mekanizmaların aracılık edip etmediğini de değerlendirmişler ve bu amaçla bir triptofan hidroksilaz inhibitörü olan PCPA (paraklorofenilalanin) kullanmışlardır. Ekzojen agmatin kullanımı sonrasında, agmatine yanıt veren olgular arasından gönüllü olanlara 250 mg/gün dozunda PCPA başlamışlar, dozunu relaps belirtileri görülene veya yan etki ortaya çıkana kadar artırmışlardır. Relaps ya da yan etki gözlenmese de PCPA dozu max 1250 mg/gün'de tutulmuştur. Çalışma sonucunda yazarlar agmatin tarafından oluşturulan antidepresan terapötik yanıtı serotonerjik mekanizmaların aracılık etmediğini, bulguların daha çok depresyon-glutamat-NMDA ilişkisini desteklediğini belirtmişlerdir (328). Agmatinin antidepresan etkinliği olabileceğine işaret eden mevcut bu bulgular, molekülün, depresyon patofizyolojisine çok yönlü ve karmaşık mekanizmalarla aracılık ediyor olabileceğini düşündürmektedir.

Beyinde sentezlenmesi; geri alım yoluyla presinaptik akson terminaline alınması; sinaptik veziküllerde depolanıp gerektiğinde salınması; bir enzim tarafından inaktive edilmesi; diğer nörotransmitterlerle birlikte lokalize olması (nöronlarda ve sinaptik terminallerde özellikle glutamat ile birlikte); α_2 -adrenerjik reseptörler, imidazolin reseptörleri, 5-HT reseptörleri gibi çeşitli membran reseptörlerini aktive edebilmesi; membrana bağlı kalsiyum kanallarını, beyinde bulunan tüm NOS izoformlarını ve NMDA reseptörlerini bloke edebilmesi gibi çeşitli özelliklerinden dolayı agmatin merkezi sinir sisteminde bir nörotransmitter/nöromodülatör olarak kabul edilmektedir (182,318,329,330). Agmatinin nöroprotektif etkinliği ilk olarak Gilad ve ark. (331) tarafından tanımlanmış, sonrasında bu bulgu deneysel modellerle yapılan çeşitli araştırma

sonuçlarıyla da desteklenmiştir. Kortikosteron ile indüklenmiş bir toksisite modelinde, agmatinin, nöroprotektif etkiler gösterdiği, oksidatif stresi ve apoptosisi azalttığı saptanmıştır. Ancak modele yohimbin (α_2 -adrenerjik reseptör antagonisti) veya ketanserin (5-HT_{2A} reseptör antagonisti) eklendiğinde, agmatinin nöroprotektif etkisinin ortadan kalktığı gözlenmiştir. Araştırmacılar bu bulguyu, agmatinin sitoprotektif etkisinin, α_2 -adrenerjik reseptör ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Çalışmada ayrıca agmatin ile fluoksetin veya imipraminin sub-effektif dozlarının sinerjik bir nöroprotektif etki oluşturduğu saptanmış; araştırmacılar noradrenerjik ve serotonerjik nörotransmisyonun agmatinin nöroprotektif etkisinde önemli hedefler olabileceğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, agmatinin nöroprotektif etkilerinin, antioksidan savunmanın önemli bir düzenleyicisi olan Nrf2 (nukleer faktör-2) transkripsiyon faktörünün indüksiyonu ile de ilişkili olabileceği ve bu etkilere α_2 -adrenerjik reseptör ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin aracılık ediyor olabileceği ifade edilmiştir (318).

Literatürde mevcut tüm bu veriler göz önüne alındığında, çalışmamızda MDB grubunda saptadığımız agmatin yüksekliğinin, stres-ilişkili hasara yanıt olarak ortaya çıkabilen nöromodülatör/nöroprotektif bir mekanizmayı temsil ediyor olabileceğini söylemek yanlış olmayacaktır. Mekanizmanın temelini, hangi reseptörlerin aracılık ettiğini, neden-sonuç ilişkisi açığa çıkarmak ve bulguları sağlıklı yorumlayabilmek için konuyla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yukarıda bahsedilen “agmatin-stres ilişkisi” varsayımına benzer şekilde, literatürdeki bazı yayınlarda, “poliamin stres tepkisi (*polyamine stress response*, PSR)” adı verilen bir mekanizmadan da söz edildiği görülmektedir. PSR’ye göre stresli uyarılarla karşılaşıldığında poliamin sentezinde bir irregülasyon ortaya çıkmaktadır. PSR adaptif ve/veya maladaptif olabilmektedir (331–333). Duygusal, fiziksel ya da hormonal birtakım stresörlere maruz kalındığında, stresin yoğunluğu ve büyüklüğü ile ilişkili şekilde, bazı ikincil haberci mekanizmalar PSR’yi aktive eder ve putresin, spermidin ve spermin gibi poliaminlerin düzeylerinde geçici değişiklikler meydana gelir. Şiddetli sürekli stres, beyin poliaminlerinin birikmesine yol açarken uzun vadede poliamin sentezi inhibe olur, beyin poliaminleri tükenir ve bu durum nihayetinde stresörlere karşı değişen emosyonel reaktivite ile sonuçlanabilir (197,334). PSR’nin stresli olaylara karşı verilen adaptif ve/veya

maladaptif beyin yanıtlarını içeren moleküler bir mekanizma olduğu, bu bağlamda poliamin metabolizmasının uygun şekilde regüle edilmesinin, stresörlere uygun yanıt verilebilmesi için kritik olabileceği belirtilmiştir (332). Bununla birlikte literatür incelendiğinde, PSR regülasyonunun dokuya özgü olduğu; yetişkin beyni ve karaciğerinde *up*-regülasyon meydana gelirken, adrenal bez ve timusta *down*-regülasyon oluştuğunu bildiren yayınlar olduğu görülmektedir (332,335,336). PSR'nin, HPA aksının stres kaynaklı aktivasyonu ile ilişkili olduğu ve bu durumun da depresyon patofizyolojisinde yer aldığı ifade edilmiştir (252,337). Değişmiş stresle-başa çıkma mekanizmaları, stres yanıtında ve emosyonların kontrolünde yer alan beyin bölgelerindeki nöronal iletişimi etkileyerek MDB'nin etiyolojisinde rol oynayabilir. Strese homeostatik yanıtta ve MDB'nin etiyolojisinde merkezi bir faktör olarak poliamin sistemindeki disregülasyona işaret eden literatür bulgularını inceleyen bir gözden geçirme yazısında, depresyonla ilişkili beyin bölgelerinde gözlenen stres-aracılı hiperaktivitenin, poliamin metabolizmasında değişikliklere neden olabileceği; bunun sonucunda değişmiş poliamin düzeylerinin ise sinaptik transmisyonun modülasyonu aracılığıyla çeşitli hasar verici etkilere yol açabileceği belirtilmiştir (338). Çalışmamızda MDB grubunda putresin ve spermidin düzeyleri kontrollerden anlamlı düşük saptanırken, spermin düzeyleri anlamlı yüksek saptanmıştır. Depresyonun stresle ilişkisine işaret eden literatür bulguları da göz önüne alındığında, çalışmamızın MDB grubunda saptanan poliamin düzeylerindeki anlamlı farklılaşmaların, literatürdeki PSR ile ilişkili varsayımı ve poliamin metabolizmasındaki disregülasyonu destekliyor olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Ancak daha sağlıklı yorumlama yapabilmek için farklı dokulardaki poliamin düzeylerinin eş zamanlı incelendiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu da açıktır.

Bilindiği gibi vertebralılarda poliaminlerin başlıca sentez yolağı, arginaz enzimi aracılığıyla L-argininden ornitin oluşmasıyla başlayan ve ornitinden ODC enziminin kataliziyle putresinin meydana geldiği yolaktır (339). ODC, poliamin biyosentezinin bu yolağında hız kısıtlayıcı enzimlerden biridir (309). ODC enziminin degradasyonu "antizim" isimli endojen bir protein tarafından düzenlenir. Antizim proteininin, ODC'ye bağlanarak enzimin degradasyonunu hızlandırdığı ve aktivitesini inhibe ettiği belirtilmiştir (340,341). Antizim proteini, aynı zamanda

poliamin taşıyıcısı üzerinden poliaminlerin transportunu da düzenlemektedir (309). Agmatin, poliamin yolağında yer alan farklı basamaklar üzerine etki ederek poliamin metabolizmasını regüle etmektedir (309). Yapılan prelinik bir çalışmada agmatinin, antizim proteini indüklediği gösterilmiştir (202). Çalışmamızda MDB tanılı olgularda saptadığımız yüksek agmatin düzeylerinin, antizim proteinini indükleyerek ODC enziminin inhibisyonuna, poliaminlerin esas sentez yolağının baskılanmasına ve dolayısıyla ornitinden putresin oluşumunun azalmasına yol açmış olabileceği düşünülebilir. Bu durum da çalışmamızda MDB tanılı olgularda daha düşük putresin düzeyleri bulunmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Poliamin sentezinin yukarıda belirtilen başlıca sentez yolu dışında, agmatinin agmatinaz enzimi aracılığıyla hidrolize olduğu ve bu reaksiyon sonucunda da putresinin meydana geldiği bir yolak daha bulunmaktadır ki bu yolak literatürde "alternatif yolak" olarak bilinmektedir. Çalışmamızda MDB tanılı olgularda saptadığımız yüksek agmatin düzeylerine karşılık düşük putresin düzeyleri, bu alternatif yolakta agmatinin putresine dönüşümünü katalizleyen agmatinaz enziminin işleyişi ile ilgili bir problem olabileceğini akla getirmektedir. Ancak literatür incelenemediği kadarıyla MDB’de agmatinaz enzim aktivitesini değerlendiren çok kısıtlı veri bulunmaktadır ve bu durum bulguların net olarak yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bir çalışmada, duygudurum bozukluğu olup intiharla ölen olguların postmortem beyin dokularından analiz yapılmış; çalışma sonucunda bireylerin hipokampal internöronlarında agmatinaz ekspresyonunun arttığına dair bulgular saptandığı bildirilmiştir (342). Bu bulguya göre artmış agmatinaz ekspresyonu sonucunda agmatinin daha etkin ve daha fazla düzeyde putresine dönüşmesi ve sonucunda çalışmamızdan farklı olarak agmatin düzeylerinin düşüp putresin düzeylerinin artmış olması beklenecektir. Ancak, -yazarların çalışmanın kısıtlılıkları bölümünde de bahsettikleri gibi-, artmış agmatinaz ekspresyonunun mutlak suretle enzimin katalitik aktivitesinde de artma anlamına gelmeyeceği konusu, bulguları yorumlarken düşünülmesi gereken bir gerçektir. Belki de agmatinaz protein ekspresyonunun artması, enzimin, agmatini degrade etme işlevinde bozulma meydana getiriyor, dolayısıyla enzimi normal işlevini yapamayacak şekilde bozuyor olabilir ki böyle bir durumda bizim çalışmamızın bulgularının (yüksek agmatin düzeylerine karşılık düşük putresin düzeyleri)

desteklenir hale geldiği görülmektedir. Dolayısıyla bahsedilen çalışmada (342) enzimin histokimyasal olarak katalitik işlevselliği değerlendirilmemiş olduğundan bu konuda net yorum yapabilmek mümkün görünmemektedir. Konuyla ilgili çok daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Putresinin antidepresan etkileri olduğu bazı preklinik çalışmalarda gösterilmiştir. Zomkowski ve ark. (343), farelerde putresinin, NMDA reseptörleri aracılığıyla olabileceği düşünülen antidepresan-benzeri bir etki ortaya çıkardığını ifade etmişler; memeli beyinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir poliamin olan putresinin depresyonun modülasyonunda rol oynuyor olabileceğini belirtmişlerdir. Dolayısıyla çalışmamızda MDB grubunda saptadığımız yüksek agmatin düzeyleri, putresin düzeylerini alternatif poliamin sentez yolu aracılığıyla artırmaya çalışan kompensatuar bir durumun yansıması da olabilir.

Literatür gözden geçirildiğinde MDB tanılı herhangi bir yaş grubu olgularda kan spermidin veya spermin düzeylerini değerlendiren klinik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Stresle indüklenmiş çeşitli deneysel hayvan modellerinde yapılmış çalışmalar olduğu göze çarpmakta olup, sonuçlar çelişkilidir. Gilad ve Gilad (2002) tarafından yapılmış bir çalışmada, çeşitli şekillerde strese maruz bırakılan (kronik aralıklı kısıtlama stresi ya da günlük intraperitoneal deksametazon enjeksiyonu) yetişkin erkek farelerin hipokampus poliamin düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, i) her kısıtlama stres epizodu sonrasında hipokampusta putresin konsantrasyonlarının arttığı, spermidin ve spermin konsantrasyonlarının ise gecikmeli ve geçici olarak yükseldiği; ii) kronik deksametazon enjeksiyonlarının ise tüm poliamin düzeylerinde sürekli bir artışa yol açabileceği; iii) kronik alfa-difluorometilornitin (irreversibl ODC inhibitörü) verilmesinin beyin poliamin konsantrasyonlarını düşürebileceği bildirilmiştir. Araştırmacılar beyin poliamin stres yanıtının, strese verilen tepkide adaptif bir mekanizma oluşturduğunu ve bu yanıtın stresli uyarının türü, yoğunluğu ve süresine göre değişen dinamik bir süreç olduğunu öne sürmüşlerdir (279). Bir başka deneysel depresyon modelinde, erişkin ratlarda uygulanan üç haftalık stres sonrasında çeşitli beyin bölgelerinde putresin, spermidin ve spermin düzeyleri ölçülmüş; hipokampusta her üç poliaminin düzeylerinde anlamlı düşme saptanırken, nukleus accumbenste ise stres sonrası yalnızca putresin düzeylerinde anlamlı azalma olduğu görülmüştür (283). Wosko ve ark. (344)

tarafından yapılan bir başka preklinik çalışmada ise sperminin antidepresan etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada, santral olarak uygulanan sperminin, FST ile oluşturulmuş fare depresyon modelinde anti-immobilite etkisi gösterdiği, bu etkinin mekanizmasının büyük olasılıkla NMDA reseptör kompleksindeki poliamin tanıma bölgesi ile olan etkileşime atfedilebileceği ifade edilmiştir.

Bununla birlikte yazında, MDB'nin eşlik ettiği ya da etmediği tamamlanmış suisid girişimi olan olguların beyin dokularındaki poliamin seviyelerini inceleyen birtakım postmortem çalışmaların da olduğu görülmektedir. Chen ve ark. (260) tarafından yapılan bir çalışmada tamamlanmış suisid girişimi olan olguların postmortem beyin dokularında poliamin düzeyleri değerlendirilmiş; bu amaçla tamamlanmış suisidi olan MDB'li 16 erkek olgu, tamamlanmış suisidi olan non-deprese 13 erkek olgu ve 13 kontrol olgusu (kaza ya da doğal sebeplerle ölmüş olan erkek olgular) karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda MDB'li grupta beyin putresin ve spermidin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanırken, non-deprese grupta anlamlı farklılaşmamıştır. Chen ve ark. (345) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise suisidle ölen ve MDB kriterlerini karşılayan 14 erkek olgu, suisidle ölen ancak MDB kriterlerini karşılamayan 13 erkek olgu, 13 kontrol olgusunun (kaza ya da doğal sebeplerle ölmüş olan erkek olgular) serebral korteks agmatin düzeyleri postmortem olarak değerlendirilmiş ve çalışma sonucunda MDB varlığından bağımsız olarak her iki suisid grubunda agmatin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düşük saptanmıştır. Bahsedilen bu araştırmaların bulguları bizim çalışmamızın bulguları ile uyumlu görünmemektedir. Ancak sözü edilen çalışmaların postmortem çalışmalar olması, postmortem doku örneklerinin alınması ve üzerinde çalışılmasının oldukça hassas uygulama ve zaman gerektirmesi, poliaminlerin kan düzeyleri ile beyin düzeyleri arasındaki yansımanın henüz net olarak bilinmemesi nedeniyle çalışma sonuçları sağlıklı bir şekilde karşılaştırılamamaktadır; dolayısıyla farklı dokuların bir arada çalışıldığı daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Dahel ve ark. (346) tarafından yapılan bir çalışmada, şizofreni olguları, şiddetli depresyonu olan olgular ve normal kişilerin serum PAO enzim aktiviteleri karşılaştırılmış; çalışma sonucunda hem şizofreni olan grupta hem de depresyonu olan grupta normallere göre PAO aktivitesi anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Araştırmacılar aynı olguları EKT sonrası da değerlendirmişler; EKT sonrası yapılan

ölçümlerde hem şizofreni hem de depresif olguların PAO enzim aktivitelerinin EKT öncesine göre anlamlı düşme gösterdiğini, her iki grupta da EKT sonrası düzeylerin normal olgulardan anlamlı farklılaşmadığını bildirmişlerdir. Bilindiği gibi PAO enzimi poliaminlerin katabolizmasında yer alan hız kısıtlayıcı enzimlerden biridir; asetillenmiş spermidin ve asetillenmiş spermini substrat olarak kullanarak asetillenmiş spermidinden putresin, asetillenmiş sperminden ise spermidin oluşumunu katalize eder (10). Buna göre Dahel ve ark.'nın çalışmasında depresif olgularda saptanan yüksek PAO aktivitesinin hastalardaki putresin ve spermidin düzeylerinde artışa yol açması beklenecektir. Bizim çalışmamızda ise MDB'li ergenlerde hem putresin hem de spermidin düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı düşük saptanmıştır. Ancak bulguları karşılaştırmak ve sağlıklı yorum yapmak çok doğru olmayabilecektir. Söz konusu çalışmada deprese hastaların serumunda saptanan artmış PAO aktivite düzeyi (346), belki de herhangi bir sebepten dolayı normal işlevselliği bozulmuş/azalmış bir PAO enzim işlevini kompanse etmek için gelişen bir durumun yansıması olabilir. Eğer işlevselliği bozulmuş ya da azalmış PAO aktivitesi varlığı söz konusu ise bizim çalışmamızın bulguları (düşük putresin ve düşük spermidin düzeyleri) daha olası hale gelecektir.

Poliaminlerin katabolizmasındaki bir diğer hız kısıtlayıcı enzim SSAT enzimidir. İndüklenebilir bir enzim olan SSAT, asetil-koenzim A'dan aldığı bir asetil grubunu spermidin ve sperminin N¹ pozisyonuna aktarır. Böylece asetil-spermidin ve asetil-spermin oluşur (10,337). Literatür incelendiğinde bazı çalışmalarda SSAT enziminin depresyon ve intiharla ilişkilendirildiği görülmektedir. Sequeira ve ark. (347) tarafından yapılan bir çalışmada majör depresyonu olan ve olmayan tamamlanmış intihar olguları değerlendirilmiş; bu amaçla majör depresyonu olan ve majör depresif epizod sırasındaki suisid girişimi sonucu ölen 16 olgu, hayatının hiçbir döneminde majör depresyon öyküsü olmayan ancak tamamlanmış intihar sonucu ölen 18 olgu ve suisidal davranış ya da majör psikiyatrik tanısı olmayan 12 kontrol olgusu karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda SSAT enzimi gen ekspresyonunun majör depresyonu olan suisid hastalarının farklı beyin bölgelerinde farklı şekilde eksprese edildiği, özellikle promotor bölgedeki varyasyonun ekspresyon düzeylerini etkilediği ve bunun da suisid ve depresyona predispozisyonunda bir rol oynuyor olabileceği ifade edilmiştir. Bir başka çalışmada da

SSAT enziminin promotor bölgesindeki genetik varyasyonların, gen ekspresyon düzeylerinin belirlenmesinde rol oynayabileceği ve bu varyasyonların tamamlanmış intihar nedeniyle ölen kişilerde gözlenen SSAT ekspresyonunun azalması için bir mekanizma sağlayabileceği ileri sürülmüştür (348). Guipponi ve ark. (349) tarafından yapılan çalışmada ise, intihar sonucu ölen kişilerin bazı beyin bölgelerinde SSAT gen ekspresyonlarında *down-regulasyon* olduğu bulgusu desteklenmiş, ancak SSAT gen ekspresyonundaki değişikliğin bir genetik varyasyonla ilişkisine dair bir kanıt saptanmamıştır. Literatür gözden geçirildiğinde SSAT ile ilgili farklı çalışmalara da rastlanmaktadır. Agmatinin, SSAT enzimini indüklediği ve poliamin metabolizmasında bu yolla da regülator rol oynayabileceği bildirilmiştir (309). Agmatinin, SSAT enzimlerinin *up-regülasyonu* aracılığıyla poliamin havuzlarını tükettiği bildirilmiştir (339). Çalışmamızda MDB tanılı olgularda saptanan poliamin düzeylerindeki değişiklikler, SSAT enzim aktivitesinde ya da işlevselliğinde bir bozulma ile de ilişkili olabilir. SSAT enzimi ile yapılan çalışmalar çoğunlukla duyudurum ya da stresle ilişkili bulunmasına rağmen (334) bu disregülasyonun altında yatan biyolojik mekanizmaların ne olduğu ile ilgili bilinmezlikler halen devam etmektedir ve konu ile ilgili daha ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Literatürdeki bazı yayınlarda, SSAT gen ekspresyonunda gösterilen azalmanın, uygunsuz bir PSR'nin neden olduğu putresin yükselmesine karşı koyabilmek için telafi edici bir mekanizma görevi görebileceği ifade edilmiştir (334). Çalışmamızda MDB tanılı olgularda saptanan düşük spermidin düzeyleri ile yüksek spermin düzeyleri, SSAT ekspresyonunda ortaya çıktığı ileri sürülen bu telafi edici mekanizmanın bir yansıması da olabilir. Yukarıda da bahsedildiği gibi SSAT enzimi spermidin ve spermini asetiller. Sonrasında PAO enzimi tarafından, asetillenmiş spermidin putresine, asetillenmiş spermin ise spermidine dönüştürülür (10). SSAT enzim ekspresyonunun kompensatuar azalması varsayımı göz önüne alındığında, bu durumda sperminin asetillenmesi ve dolayısıyla spermidine dönüşmesi azalacaktır. Böyle bir durumda çalışmamızla uyumlu olarak, spermidin düzeylerinin azalmış, spermin düzeylerinin artmış olması beklenebilecek bir bulgudur. Benzer şekilde yine SSAT enzim ekspresyonunun telafi edici azalması varsayımı göz önüne alındığında, spermidinin de asetillenmesi ve dolayısıyla putresine dönüşmesi azalacaktır. Bu durumda putresin düzeylerinde azalma olması beklenir ki bu da bizim çalışmamızda

saptadığımız bir bulgudur. Dahası, eğer spermidin sentaz enzim işlevselliğinde bir bozulma yoksa, spermidin sentaz aracılığı ile putresinden spermidin dönüşümü devam ediyor olacaktır ve bu durum da putresin düzeylerinde azalmaya katkıda bulunacaktır. Ek olarak, spermin sentaz enzim işlevselliğinde de bir bozulma yoksa, spermidinin spermin sentaz aracılığıyla sürekli spermine dönüşümü devam ettiği için spermidin düzeylerinde birikme ya da artış olmayacağını hatta poliamin *turnover* hızına bağlı olarak azalma da meydana gelebileceğini söylemek çok da yanlış olmayacaktır. Tüm bu reaksiyonların sonucunda spermin birikimi olabileceği makul gibi görünmektedir ki bu da bizim çalışmamızın sonucunu desteklemektedir. Elbette çalışmamızın metodolojisi ve mevcut bulguları ile bahsedilen bu ilişkiler hakkında net bir kanaate varmak mümkün değildir, ancak çalışmamızın bulgularının, literatürde mevcut olan bazı varsayımların yansımaları temsil ediyor olabileceğini düşünmek akla yatkın gibi görünmektedir.

Poliaminler sinir sisteminin temel işlevinin sürdürülmesinde önemli görevlere sahip moleküllerdir. İşlevleri ve rol aldıkları süreçler göz önüne alındığında, MDB’de poliaminlerin incelenmesinin, hastalığın etiyopatogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlayabileceği görülmektedir. Poliamin metabolizması, çeşitli süreçler aracılığı ile MDB etiyopatogenezi ile ilişkili olabilir: Poliaminler nikotinik reseptörler, GABA reseptörleri, NMDA reseptörleri gibi çeşitli iyonotropik membran reseptör modülatörleri olarak işlev görebilirler, böylece iyon kanallarını modüle ederek iyon akışını regüle eder ve bazı hücre içi sinyal iletişim yollarını modüle edebilirler (263,279). Poliaminlerin, glutamat reseptörlerinin önemli moderatörü oldukları; NMDA reseptörlerinin işleyişini değiştirebildikleri, bu reseptörlerin ligandı olarak aktivatör ya da inhibitör özellik gösterebildikleri belirtilmiştir. Bir yandan iyon kanallarının açılmasında rol oynayarak NMDA reseptör aktivitesini artırabilirken, bir yandan da (özellikle spermin) açık olan NMDA kanallarını bloke edebilirler. Sperminin ayrıca, NMDA reseptör subunitlerinde glutamata karşı olan duyarlılığı ve affiniteyi azaltarak da inhibitör etki gösterebildiği ifade edilmiştir (8,350,351). Poliaminler iyonotropik kainat ve AMPA glutamat reseptörleri ile de etkileşime girerek membran uyarılabilirliğindeki değişikliklere katkıda bulunabilirler (352). Poliaminler tarafından glutamat sinyalinin modülasyonu beyinde nöronal ve glial eksitabilitenin düzenlenmesinden bellek ve

yaşlanmaya kadar çok çeşitli fonksiyonel süreçleri etkiler (353). Poliaminler nükleik asitler ve proteinlerle de etkileşirler. DNA'ya bağlanarak DNA'nın hem yapısını hem de kararlılığını etkilerler (262). Spermidin ve sperminin, DNA'ya ya da endoplazmik retikulumla doğrudan bağlanarak beyin hücrelerinin protein sentezini kontrol ettikleri ve hücre büyüme hızını artırdıkları bildirilmiştir (8). Tüm bu literatür verileri, poliamin metabolizmasındaki olası bir disregülasyonun çok yönlü ve kompleks mekanizmalar yolu ile MDB'de rol alabileceğini düşündürmekte, konuyla ilgili daha ileri araştırmaların yapılmasına duyulan ihtiyaca işaret etmektedir.

Çalışmamızda yapılan korelasyon analizlerinde, MDB tanılı grupta kan putresin ve spermidin düzeyleri ile depresyonun şiddetini değerlendirdiğimiz BDÖ puanları arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte MDB grubunda kan spermin düzeyleri ile BDÖ puanları arasında ise anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Bu bulgulara göre putresin ve/veya spermidin düzeyleri azaldıkça depresyon şiddeti artmakta iken; kan spermin düzeyleri arttıkça depresyon şiddeti artmaktadır. Ancak saptadığımız korelasyon katsayıları, değişkenler arasında zayıf bir ilişkinin olduğuna işaret etmektedir. BDÖ puanları ile agmatin düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. İncelenebildiği kadarıyla konuyla ilgili literatürün oldukça kısıtlı olduğu görülmektedir. Ozden ve ark. (252) tarafından erişkin yaş grubu MDB olgularıyla yapılmış çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak kan putresin düzeyleri ile depresyon semptom şiddeti arasında negatif korelasyon saptanmış olup, agmatin düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde Piletz ve ark. (254) tarafından yapılan çalışmada da agmatin düzeyleri ile HAM-D ölçek puanları arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu uyumlu bulgular, ileride yapılabilecek daha büyük örneklemli uzunlamasına çalışmalara ilişkin heyecan vermektedir.

Çalışmamız güçlü yönleri ve kısıtlılıkları ile birlikte yorumlanmalıdır. Literatürde görülebildiği kadarıyla MDB'li ergenlerde kan agmatin, putresin, spermidin ve spermin düzeylerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu özelliği ile çalışmamızın, alanyazında konu ile ilgili boşluğa dikkat çekmek ve yeni çalışmalara fikir oluşturabilmek açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda tüm olguların tanılanmasında yarı yapılanmış bir görüşme olan K-

SADS-PL-DSM-5-T kullanılmıştır. Çalışmanın örneklemini oluşturulurken olguların yaşları olabildiğince dar aralıkta tutulmuş, işleme ve dışlama kriterleri çalışmanın bulgularını etkileyebileceği düşünülen karıştırıcı olabilecek etmenler mümkün olduğunca göz önünde bulundurularak belirlenmiştir. Ek olarak çalışmada sağlıklı kontrol grubu da kullanılmıştır. Tüm bu özelliklerin, metodolojik olarak çalışmanın gücünü artırdığı düşünülmektedir. Çalışmamızda arginin metabolizmasının agmatin yolağı çalışılmış, diğer yolaklar değerlendirilememiştir. Bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Arginin metabolizmasına dahil olan tüm yolakların eş zamanlı değerlendirileceği çalışmalar çok daha bütüncül sonuçlar verecektir. Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması ve örneklem sayımızın görece küçüklüğü diğer bir sınırlılıktır. Çalışmamızda agmatin, putresin, spermidin ve sperminin yalnızca kan düzeyleri ölçülmüştür. Bu parametrelerin beyindeki değişiminin de sağlıklı bir şekilde doğrulanabilmesi açısından başta BOS olmak üzere diğer beyin dokularında da ölçüm yapılması önemlidir. Bunlara ek olarak, poliamin yolağında görevli olan enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi de mevcut bulguların daha sağlıklı yorumlanmasına olanak sağlayacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda MDB tanılı ergenlerde kan agmatin ve spermin düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek, kan putresin ve spermidin düzeyleri ise anlamlı düşük saptanmıştır. Vaka grubunda kan putresin ve spermidin düzeyleri ile depresyon semptom şiddetini değerlendirdiğimiz BDÖ puanları arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu; kan spermin düzeyleri ile BDÖ puanları arasında ise anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Agmatin düzeyleri ile BDÖ puanları arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızın bulguları, MDB’de arginin/poliamin metabolizmasının gelecekte daha büyük örneklemli ve uzunlamasına çalışmalarla değerlendirilmesinin bozukluğun daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* 2018; 392: 2299–2312.
2. Pérez-Sola V, Roca M, Alonso J, Gabilondo A, Hernando T, Sicras-Mainar A, et al. Economic impact of treatment-resistant depression: a retrospective observational study. *J Affect Disord* 2021; 295: 578–586.
3. Karacetin G, Arman AR, Fis NP, Demirci E, Ozmen S, Hesapcioglu ST, et al. Prevalence of childhood affective disorders in Turkey: an epidemiological study. *J Affect Disord* 2018; 238: 513–521.
4. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2015; 56: 345–365.
5. Luengo JM, Olivera ER. Catabolism of biogenic amines in pseudomonas species. *Environ Microbiol* 2020; 22: 1174–1192.
6. Moinard C, Cynober L, de Bandt JP. Polyamines: metabolism and implications in human diseases. *Clin Nutr* 2005; 24: 184–197.
7. Uzbay TI. The pharmacological importance of agmatine in the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 502–519.
8. Bernstein HG, Keilhoff G, Laube G, Dobrowolny H, Steiner J. Polyamines and polyamine-metabolizing enzymes in schizophrenia: current knowledge and concepts of therapy. *World J Psychiatry* 2021; 11: 1177.
9. Fiori LM, Turecki G. Implication of the polyamine system in mental disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33: 102.
10. Baroli G, Sanchez JR, Agostinelli E, Mariottini P, Cervelli M. Polyamines: the possible missing link between mental disorders and epilepsy (review). *Int J Mol Med* 2020; 45: 3–9.
11. Clack S, Ward T. The classification and explanation of depression. *Behav Chang* 2019; 36: 41–55.

12. Clayborne ZM, Varin M, Colman I. Systematic review and meta-analysis: adolescent depression and long-term psychosocial outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019; 58: 72–79.
13. Weissman MM, Wolk S, Goldstein RB, Moreau D, Adams P, Greenwald S, et al. Depressed adolescents grown up. *JAMA* 1999; 281: 1707–1713.
14. Ribeiro JD, Huang X, Fox KR, Franklin JC. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of longitudinal studies. *Br J Psychiatry* 2018; 212: 279–286.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2013.
16. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743–800.
17. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–1757.
18. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the globalburden of disease study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204–1222.
19. Stevenson A. *Oxford Dictionary of English*. 3rd ed. Oxford University Press, 2010.
20. Hippocrates, Heracleitus. *Humours*. Jones WHS (editor). *Hippocrates Volume IV* Loeb Classical Library 150. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1931: 61–95.
21. Jackson SW. Melancholia and the waning of the humoral theory. *J Hist Med Allied Sci* 1978; 33: 367–376.

22. Hippocrates, Heracleitus. Aphorisms, sixth section. Jones WHS (editor). Hippocrates Volume IV Loeb Classical Library 150. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1931: 185.
23. Hippocrates. Epidemics III, case II. Jones WHS (editor). Hippocrates Volume I Loeb Classical Library 147. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1923: 261–263.
24. Jackson SW. Aristotle, melancholia in ancient greece and rome. In: Melancholia and Depression: From Hippocratic Times to Modern Times. Yale University Press, 1986: 31–32.
25. Galen. Book III. function and diseases of brain and spinal cord. Siegel RE (editor). Galen On The Affected Parts. Buffalo, NY: S. Karger, 1976: 89–94.
26. Porter R. Medical practice. In: The Greatest Benefit To Mankind A Medical History Of Humanity. New York, NY: W. W. Norton & Company Ltd., 1997: 229–231.
27. Jackson SW. Melancholia and mechanical explanation in eighteenth-century medicine. J Hist Med Allied Sci 1983; 38: 298–319.
28. Davison K. Historical aspects of mood disorders. Psychiatry 2006;5: 115–118.
29. Freud S. Mourning and melancholia. 1917; 1957–1961.
30. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1952: 5.
31. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1968: 8.
32. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1980: 210.
33. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994: 323–326.
34. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. tr. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.

35. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th tr ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2022.
36. Cytryn L. Recognition of childhood depression: personal reminiscences. *J Affect Disord* 2003; 77: 1–9.
37. Mayes R, Horwitz AV. DSM-III and the revolution in the classification of mental illness. *J Hist Behav Sci* 2005; 41: 249–267.
38. Powell AK, Ocean SE, Stanick CF. Depressive disorders. Goldstein S, DeVries M (editors). In: *Handbook of DSM-5 Disorders in Children and Adolescents*. 1st ed. Salt Lake City, UT, USA: Springer International Publishing, 2017: 151–172.
39. Horwitz AV, Wakefield JC, Lorenzo-Luaces L. History of depression. *Oxford Handb Mood Disord* 2015; 11–23.
40. World Health Organization (WHO). ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) [Internet]. Erişim tarihi: 25 Nisan 2023. (Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>).
41. Bitsko RH, Claussen AH, Lichstein J, Black LI, Jones SE, Danielson ML, et al. Mental health surveillance among Children — United States, 2013–2019. *MMWR Suppl* 2022; 71: 1.
42. Wesseihoft R, Sørensen MJ, Heiervang ER, Bilenberg N. Subthreshold depression in children and adolescents - a systematic review. *J Affect Disord* 2013; 151: 7–22.
43. Avenevoli S, Swendsen J, He JP, Burstein M, Merikangas KR. Major depression in the national comorbidity survey–adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 37–44.
44. Ghandour RM, Sherman LJ, Vladutiu CJ, Ali MM, Lynch SE, Bitsko RH, et al. Prevalence and treatment of depression, anxiety, and conduct problems in US children. *J Pediatr* 2019; 206: 256–267.
45. Bilaç Ö, Ercan ES, Uysal T, Aydın C. Prevalence of anxiety and mood disorders and demographic characteristics of elementary school students. *Turkish J Psychiatry* 2014; 25: 171–180.

46. Demir T, Karacetin G, Demir DE, Uysal O. Epidemiology of depression in an urban population of Turkish children and adolescents. *J Affect Disord* 2011; 134: 168–176.
47. Eskin M, Ertekin K, Harlak H, Dereboy C. Prevalence of and factors related to depression in high school students. *Turkish J Psychiatry* 2008; 19: 382–389.
48. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: an integrated view. *Asian J Psychiatr* 2017; 27: 101–111.
49. Bergen SE, Gardner CO, Kendler KS. Age-related changes in heritability of behavioral phenotypes over adolescence and young adulthood: a meta-analysis. *Twin Res Hum Genet* 2007; 10: 423–433.
50. Malhotra S, Sahoo S. Antecedents of depression in children and adolescents. *Ind Psychiatry J* 2018; 27: 11.
51. Smoller JW. The genetics of stress-related disorders: PTSD, depression, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2015; 41: 297–319.
52. Weissman MM, Wickramaratne P, Gameroff MJ, Warner V, Pilowsky D, Kohad RG, et al. Offspring of depressed parents: 30 years later. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 1024–1032.
53. Xia L, Yao S. The involvement of genes in adolescent depression: a systematic review. *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 329.
54. Guo G, Tillman KH. Trajectories of depressive symptoms, dopamine D2 and D4 receptors, family socioeconomic status and social support in adolescence and young adulthood. *Psychiatr Genet* 2009; 19: 14–26.
55. Stavrakakis N, Oldehinkel AJ, Nederhof E, Oude Voshaar RC, Voshaar FC, Ormel J, et al. Plasticity genes do not modify associations between physical activity and depressive symptoms. *Health Psychol* 2013; 32: 785–792.
56. Thompson RJ, Parker KJ, Hallmayer JF, Waugh CE, Gotlib IH. Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 144–147.

57. Middeldorp CM, Slof-Op't Landt MCT, Medland SE, Van Beijsterveldt CEM, Bartels M, Willemsen G, et al. Anxiety and depression in children and adults: influence of serotonergic and neurotrophic genes? *Genes Brain Behav* 2010; 9: 808–816.
58. Wang L, Zheng D, Liu L, Zhong G, Bi X, Hu S, et al. Relationship between SIRT1 gene and adolescent depressive disorder with nonsuicidal self-injury behavior: based on gene methylation and mRNA expression. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: 1–5.
59. Da Conceição Machado F, de Souza LV, Rangel M, Jara ZP, do Carmo Franco M. Implication of galanin gene rs948854 polymorphism in depressive symptoms in adolescents. *Horm Behav* 2018; 97: 14–17.
60. Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P, et al. Gene–environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 908–915.
61. Li W, Wang W, Lai W, Li X, Zhu L, Shi J, et al. The association of FKBP5 gene methylation, adolescents' sex, and depressive symptoms among Chinese adolescents: a nested case-control study. *BMC Psychiatry* 2022; 22: 749.
62. Geng YG, Su QR, Su LY, Chen Q, Ren GY, Shen SQ, et al. Comparison of the polymorphisms of androgen receptor gene and estrogen alpha and beta gene between adolescent females with first-onset major depressive disorder and controls. *Int J Neurosci* 2007; 117: 539–547.
63. Hirtz R, Libuda L, Hinney A, Föcker M, Bühlmeier J, Holterhus PM, et al. Size matters: the cag repeat length of the androgen receptor gene, testosterone, and male adolescent depression severity. *Front Psychiatry* 2021; 12: 1–11.
64. Bouma EMC, Riese H, Nolte IM, Oosterom E, Verhulst FC, Ormel J, et al. No associations between single nucleotide polymorphisms in corticoid receptor genes and heart rate and cortisol responses to a standardized social stress test in adolescents: the TRAILS study. *Behav Genet* 2011; 41: 253–261.
65. Zheng D, Bi X, Zhang T, Han C, Ma T, Wang L, et al. epigenetic alterations of the promoter region of the POMC gene in adolescent depressive disorder patients with nonsuicidal self-injury behaviors. *Psychol Res Behav Manag* 2020; 13: 997–1008.

66. Feng Y, Vetró Á, Kiss E, Kapornai K, Daróczi G, Mayer L, et al. Association of the neurotrophic tyrosine kinase receptor 3 (NTRK3) gene and childhood-onset mood disorders. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 610–616.
67. Burcescu I, Wigg K, King N, Vetró Á, Kiss E, Katay L, et al. Association study of CREB1 and childhood-onset mood disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 137B: 45–50.
68. Bernaras E, Jaureguizar J, Garaigordobil M. Child and adolescent depression: a review of theories, evaluation instruments, prevention programs, and treatments. *Front Psychol* 2019; 10: 543.
69. Ottman R. Gene–environment interaction: definitions and study design. *Prev Med (Baltim)* 1996; 25: 764–770.
70. Alsaad AJ, Azhar Y, Al Nasser Y. Depression in children. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2022. Erişim tarihi: 25 Nisan 2023. (Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534797/>).
71. Dunn EC, Uddin M, Subramanian SV, Smoller JW, Galea S, Koenen KC. Research review: gene–environment interaction (GxE) research in youth depression – a systematic review with recommendations for future research. *J Child Psychol Psychiatry* 2011; 52: 1223.
72. Rice F, Harold GT, Shelton KH, Thapar A. Family conflict interacts with genetic liability in predicting childhood and adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 841–848.
73. Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Front Psychol* 2018; 9: 2201.
74. Mulinari S. Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research. *J Hist Neurosci* 2012; 21: 366–392.
75. Shao X, Zhu G. Associations among monoamine neurotransmitter pathways, personality traits, and major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2020; 11: 381.
76. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry* 2010; 9: 155–161.

77. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology* 2012; 62: 63–77.
78. Thompson PM, Jahanshad N, Ching CRK, Salminen LE, Thomopoulos SI, Bright J, et al. ENIGMA and global neuroscience: a decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 100.
79. Zhou L, Wang L, Wang M, Dai G, Xiao Y, Feng Z, et al. Alterations in white matter microarchitecture in adolescents and young adults with major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2022; 323: 1–7.
80. Iorfino F, Hickie IB, Lee RSC, Lagopoulos J, Hermens DF. The underlying neurobiology of key functional domains in young people with mood and anxiety disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 156.
81. Miller CH, Hamilton JP, Sacchet MD, Gotlib IH. Meta-analysis of functional neuroimaging of major depressive disorder in youth. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 1045–1053.
82. Gillespie CF, Nemeroff CB. Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med* 2005; 67: 26–28.
83. Lopez-Duran NL, Kovacs M, George CJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 1272–1283.
84. Zajkowska Z, Gullett N, Walsh A, Zonca V, Pedersen GA, Souza L, et al. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood - a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2022; 136: 1–11.
85. Hirtz R, Libuda L, Hinney A, Föcker M, Bühlmeier J, Antel J, et al. Lack of evidence for a relationship between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in adolescent depression. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 1–10.

86. Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2019; 25: 321–338.
87. Amidfar M, Réus GZ, De Moura AB, Quevedo J, Kim Y-K. The role of neurotrophic factors in pathophysiology of major depressive disorder. Kim Y-K (editor). In: *Major Depressive Disorder*. Singapore: Springer Singapore, 2021; 1305: 257–272.
88. Pallavi P, Sagar R, Mehta M, Sharma S, Subramaniam A, Shamshi F, et al. Serum neurotrophic factors in adolescent depression: gender difference and correlation with clinical severity. *J Affect Disord* 2013; 150: 415–423.
89. Bilgiç A, Çelikkol Sadiç Ç, Kılınç İ, Akça ÖF. Exploring the association between depression, suicidality and serum neurotrophin levels in adolescents. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2020; 24: 143–150.
90. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2014; 169: 15–20.
91. Mills NT, Scott JG, Wray NR, Cohen-Woods S, Baune BT. Research review: the role of cytokines in depression in adolescents: a systematic review. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54: 816–835.
92. Colasanto M, Madigan S, Korczak DJ. Depression and inflammation among children and adolescents: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2020; 277: 940–948.
93. Crouse JJ, Carpenter JS, Song YJC, Hockey SJ, Naismith SL, Grunstein RR, et al. Circadian rhythm sleep-wake disturbances and depression in young people: implications for prevention and early intervention. *The Lancet Psychiatry* 2021; 8: 813–823.
94. Varinthra P, Liu IY. Molecular basis for the association between depression and circadian rhythm. *Tzu-Chi Med J* 2019; 31: 67–72.
95. Ong SH, Wickramaratne P, Tang M, Weissman MM. Early childhood sleep and eating problems as predictors of adolescent and adult mood and anxiety disorders. *J Affect Disord* 2006; 96: 1–8.

96. Lang C, Richardson C, Micic G, Gradisar M. Understanding sleep-wake behavior in late chronotype adolescents: the role of circadian phase, sleep timing, and sleep propensity. *Front Psychiatry* 2022; 13: 294.
97. Hühne A, Welsh DK, Landgraf D. Prospects for circadian treatment of mood disorders. *Ann Med* 2018; 50: 637–654.
98. Walker WH, Walton JC, DeVries AC, Nelson RJ. Circadian rhythm disruption and mental health. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 1–13.
99. Lack CW, Green AL. Mood disorders in children and adolescents. *J Pediatr Nurs* 2009; 24: 13–25.
100. England MJ, Sim LJ. The etiology of depression. In: *Depression In Parents, Parenting, and Children*. Washington, DC: National Academies Press (US), 2009: 92–95.
101. Shahla R, Manavipour D. Depression model based on psychodynamic theory. *Appl Psychol* 2014; 2: 1–10.
102. Ribeiro Â, Ribeiro JP, Von Doellinger O. Depression and psychodynamic psychotherapy. *Rev Bras Psiquiatr* 2018; 40: 105–109.
103. Cardemil EV. Depression. *Encycl Hum Brain* 2002; 101–113.
104. Nolen-Hoeksema S, Girgus JS, Seligman MEP. Learned helplessness in children. a longitudinal study of depression, achievement, and explanatory style. *J Pers Soc Psychol* 1986; 51: 435–442.
105. Rao U, Chen LA. Characteristics, correlates, and outcomes of childhood and adolescent depressive disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11: 45–62.
106. Mehler-Wex C, Kölch M. Depression in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 149.
107. Dursun OB, Esin İS. Çocuk ve ergenlerde depresif bozukluk etyolojisi ve etyopatogenezi. *Türkiye Klin J Child Psychiatry - Spec Top* 2016; 2: 43–49.
108. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. *Lancet* 2012; 379: 1056.

109. Maughan B, Collishaw S, Stringaris A. Depression in childhood and adolescence. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 22: 35.
110. Beck A, LeBlanc JC, Morissette K, Hamel C, Skidmore B, Colquhoun H, et al. Screening for depression in children and adolescents: a protocol for a systematic review update. *Syst Rev* 2021; 10: 1–13.
111. Kapornai K, Vetró Á. Depression in children. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21: 1–7.
112. Rey JM, Bella-Awusah TT, Liu J. Depression in children and adolescents. Rey JM (editor). In: *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2015.
113. Working Group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Major Depression in Childhood and Adolescence. Clinical practice guideline on major depression in childhood and adolescence. Ministry of Science and Innovation NIPO, 2009.
114. Wesselhöft RT. Childhood depressive disorders. *Dan Med J* 2016; 63: 5290.
115. Akbarizadeh M, Naderi far M, Ghaljaei F. Prevalence of depression and anxiety among children with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr* 2022; 18: 16–26.
116. Piquart M, Shen Y. Depressive symptoms in children and adolescents with chronic physical illness: an updated meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 2011; 36: 375–384.
117. Birmaher B, Brent D, AACAP Work Group on Quality Issues, Bernet W, Bukstein O, Walter H, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1503–1526.
118. De-La-Iglesia M, Olivar JS. Risk factors for depression in children and adolescents with high functioning autism spectrum disorders. *Sci World J* 2015; 2015: 1–17.
119. Kaltiala-Heino R, Bergman H, Työläjärvi M, Frisén L. Gender dysphoria in adolescence: current perspectives. *Adolesc Health Med Ther* 2018; 9: 31.

120. McDonald K. Social support and mental health in LGBTQ adolescents: a review of the literature. *Issues Ment Health Nurs* 2018; 39: 16–29.
121. Akiskal HS. Mood disorders: clinical features. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (editors). In: Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 10th Edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2017: 4184–4256.
122. Davis NM. Depression in children and adolescents. *J Sch Nurs* 2005; 21: 311–317.
123. Cao B, Park C, Subramaniapillai M, Lee Y, Iacobucci M, Mansur RB, et al. The efficacy of vortioxetine on anhedonia in patients with major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2019; 10: 17.
124. Chen Z, Zhao S, Tian S, Yan R, Wang H, Wang X, et al. Diurnal mood variation symptoms in major depressive disorder associated with evening chronotype: evidence from a neuroimaging study. *J Affect Disord* 2022; 298: 151–159.
125. Harrison P, Lawrence AJ, Wang S, Liu S, Xie G, Yang X, et al. The psychopathology of worthlessness in depression. *Front Psychiatry* 2022; 13: 958.
126. Leykin Y, Roberts CS, Derubeis RJ. Decision-making and depressive symptomatology. *Cognit Ther Res* 2011; 35: 333.
127. Lou Y, Lei Y, Mei Y, Leppänen PHT, Li H. Review of abnormal self-knowledge in major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2019; 10: 130.
128. Chakrabarty T, Hadjipavlou G, Lam RW. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: Assessment, impact, and management. *Focus J Life Long Learn Psychiatry* 2016; 14: 194.
129. Eggart M, Lange A, Binser MJ, Queri S, Müller-Oerlinghausen B. Major depressive disorder is associated with impaired interoceptive accuracy: a systematic review. *Brain Sci* 2019; 9: 131.
130. Kennedy SH. Core symptoms of major depressive disorder: relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues Clin Neurosci* 2022; 10: 271–277.
131. Akiskal HS. Mood disturbances. Fatemi SH, Clayton PJ (editors). In: *The Medical Basis of Psychiatry*. 3rd ed. Totowa, NJ: Humana Press, 2008: 404–408.

132. Mullen S. Major depressive disorder in children and adolescents. *Ment Heal Clin* 2018; 8: 275.
133. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. tr. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1987.
134. Kayaalp ML. Çocuk ve ergende depresyon. Eker E (editor). In: *Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller*. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, Kaya Basım Yayın, 1999: 59.
135. Dopheide JA. Recognizing and treating depression in children and adolescents. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 233–243.
136. Rocha TBM, Zeni CP, Caetano SC, Kieling C. Mood disorders in childhood and adolescence. *Rev Bras Psiquiatr* 2013; 35 Suppl 1: 22–31.
137. Clark MS, Jansen KL, Cloy JA. Treatment of childhood and adolescent depression. *Am Fam Physician* 2012; 86: 442–448.
138. Beirão D, Monte H, Amaral M, Longras A, Matos C, Villas-Boas F. Depression in adolescence: a review. *Middle East Curr Psychiatry* 2020; 27: 1–9.
139. Son SE, Kirchner JT. Depression in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2297–2308.
140. Choe CJ, Emslie GJ, Mayes TL. Depression. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2012; 21: 807–829.
141. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–571.
142. Kovacs M. Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta Paedopsychiatr* 1981; 46: 305–315.
143. Tamar M, Özbaran B. Çocuk ve ergenlerde depresyon. *J Clin Psy* 2004; 7: 84–92.
144. McClellan J, Stock S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52: 976–990.

145. Freudenreich O. Psychiatric differential diagnosis of psychosis. Freudenreich O (editor). In: Psychotic Disorders A Practical Guide. 2nd ed. Boston, MA: Springer Nature, 2020: 69–86.
146. Özer D, Kocabıyık A, Girgin V, Demiraslan P. Ergenlerde depresyon: epidemiyoloji, klinik görünüm, komorbidite, seyir, komplikasyonlar. *Düşünen Adam* 2002; 15: 90–96.
147. Patra S. Assessment and management of pediatric depression. *Indian J Psychiatry* 2019; 61: 300–306.
148. Cox GR, Callahan P, Churchill R, Hunot V, Merry SN, Parker AG, et al. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: 1–86.
149. Zhou X, Hetrick SE, Cuijpers P, Qin B, Barth J, Whittington CJ, et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: a systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14: 207–222.
150. Fang S, Ding D. A meta-analysis of the efficacy of acceptance and commitment therapy for children. *J Context Behav Sci* 2020; 15: 225–234.
151. Yusof N, Azha N, Shaari M, Selangor SA, Eizwan M, Yusoff H. CBT4Depression: a cognitive behaviour therapy (CBT) therapeutic game to reduce depression level among adolescents. *Int J Adv Comput Sci Appl* 2022; 13: 257–264.
152. Hussain H, Dubicka B, Wilkinson P. Recent developments in the treatment of major depressive disorder in children and adolescents. *Evid Based Ment Health* 2018; 21: 101–106.
153. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: treatment for adolescents with depression study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 807–820.

154. Eckshtain D, Kuppens S, Ugueto A, Ng MY, Vaughn-Coaxum R, Corteselli K, et al. Meta-analysis: 13-year follow-up of psychotherapy effects on youth depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020; 59: 45–63.
155. Wergeland GJH, Riise EN, Öst LG. Cognitive behavior therapy for internalizing disorders in children and adolescents in routine clinical care: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2021; 83: 1–15.
156. Pu J, Zhou X, Liu L, Zhang Y, Yang L, Yuan S, et al. Efficacy and acceptability of interpersonal psychotherapy for depression in adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 2017; 253: 226–232.
157. Vitiello B, Ordóñez AE. Pharmacological treatment of children and adolescents with depression. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 2273–2279.
158. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol* 2015; 23: 1.
159. Conjoint PH, Psychiatry A. Antidepressants in adolescence. *Aust Prescr* 2022; 45: 49–52.
160. Vardanyan R, Hraby V. Antidepressants. *Synth Best-Seller Drugs* 2016; 111–143.
161. Hazell P, Mirzaie M. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: 1–38.
162. Daly JM, Wilens T. The use of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45: 1123–1135.
163. Bostic JQ, Rubin DH, Prince J, Schlozman S. Treatment of depression in children and adolescents. *J Psychiatr Pract* 2005; 11: 141–154.
164. Locher C, Koechlin H, Zion SR, Werner C, Pine DS, Kirsch I, et al. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 1011–1020.

165. Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, Sharma V, Moller CI, Badcock PB, et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 2021: 1–222.
166. Stahl SM. Treatments for mood disorders: so-called “antidepressants” and “mood stabilizers.” In: *Stahl’s Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 5th ed. New York, NY: Cambridge University Press, 2021: 283–358.
167. FDA. Depression Medicines [Internet]. Erişim tarihi: 25 Nisan 2023. (Available from: <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/depression-medicines>)
168. Liu W, Li G, Wang C, Wang X, Yang L. Efficacy of sertraline combined with cognitive behavioral therapy for adolescent depression: a systematic review and meta-analysis. *Comput Math Methods Med* 2021; 2021: 1–10.
169. Boaden K, Tomlinson A, Cortese S, Cipriani A. Antidepressants in children and adolescents: meta-review of efficacy, tolerability and suicidality in acute treatment. *Front Psychiatry* 2020; 11: 1–13.
170. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016; 388: 881–890.
171. Teng T, Zhang Z, Yin B, Guo T, Wang X, Hu J, et al. Effect of antidepressants on functioning and quality of life outcomes in children and adolescents with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2022; 12: 1–9.
172. Dwyer JB, Bloch MH. Antidepressants for pediatric patients. *Curr Psychiatr* 2019; 18: 26.
173. Brent D, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Asarnow JR, Keller M, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 901–913.

174. Brent DA, Emslie GJ, Clarke GN, Asarnow J, Spirito A, Ritz L, et al. Predictors of spontaneous and systematically assessed suicidal adverse events in the treatment of SSRI-resistant depression in adolescents (TORDIA) study. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 418–426.
175. Hernández-Otero I, González CGS-L and, Hernández C, Hernández-Otero I, González CGS-L and, Hernández C. Use of antidepressants in children and adolescents. *WHO Drug Inf* 2017; 18: 20–21.
176. Stahl SM. Antidepressants. In: Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th ed. New York, NY: Cambridge University Press, 2013: 284–369.
177. Tashakori A, Arabgol F, Panaghi L, Davari R. The effect of reboxetine in the treatment of depression in children and adolescents. *Tehran Univ Med Sci J* 2007; 65: 40–48.
178. Toren P, Goldstein G, Ben-Amitay G, Ben-Sheetrit J, Slone M. Reboxetine: a randomized controlled open-label study in children and adolescents with major depression. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2019; 56: 26–33.
179. Hankin BL. Adolescent depression: description, causes, and interventions. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 102–114.
180. Kossel A. Über das agmatin. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1910; 66: 257–261.
181. Li G, Regunathan S, Barrow CJ, Eshraghi J, Cooper R, Reis DJ. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science* 1994; 263: 966–969.
182. Piletz JE, Aricioglu F, Cheng JT, Fairbanks CA, Gilad VH, Haenisch B, et al. Agmatine: clinical applications after 100 years in translation. *Drug Discov Today* 2013; 18: 880–893.
183. Piletz JE, Halaris A, Emsberger PR. Psychopharmacology of imidazoline and alpha 2-adrenergic receptors: implications for depression. *Crit Rev Neurobiol* 1994; 9: 29–66.

- 184.** Head GA, Chan CKS, Godwin SJ. Central cardiovascular actions of agmatine, a putative clonidine-displacing substance, in conscious rabbits. *Neurochem Int* 1997; 30: 37–45.
- 185.** Piletz JE, Chikkala DN, Ernsberger P. Comparison of the properties of agmatine and endogenous clonidine-displacing substance at imidazoline and alpha-2 adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 581–587.
- 186.** Reis DJ, Regunathan S. Agmatine: an endogenous ligand at imidazoline receptors may be a novel neurotransmitter in brain. *J Auton Nerv Syst* 1998; 72: 80–85.
- 187.** Molderings GJ, Haenisch B. Agmatine (decarboxylated L-arginine): physiological role and therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2012; 133: 351–365.
- 188.** Gilad G, Rabey JM, Gilad GM. Agmatine metabolism and neuroprotection. *Soc Neurosci 25th Annu Meet* 1995; 21: 555.
- 189.** Keynan O, Mirovsky Y, Dekel S, Gilad VH, Gilad GM. Safety and efficacy of dietary agmatine sulfate in lumbar disc-associated radiculopathy. an open-label, dose-escalating study followed by a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain Med* 2010; 11: 356–368.
- 190.** Raasch W, Schafer U, Chun J, Dominiak P. Biological significance of agmatine, an endogenous ligand at imidazoline binding sites. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 755.
- 191.** Jones TZE, Giurato L, Guccione S, Ramsay RR. Interactions of imidazoline ligands with the active site of purified monoamine oxidase A. *FEBS J* 2007; 274: 1567–1575.
- 192.** Gründemann D, Hahne C, Berkels R, Schömig E. Agmatine is efficiently transported by non-neuronal monoamine transporters extraneuronal monoamine transporter (EMT) and organic cation transporter 2 (OCT2). *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 810–817.
- 193.** Remko M, Swart M, Bickelhaupt FM. Theoretical study of structure, pKa, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some centrally acting antihypertensives. *Bioorg Med Chem* 2006; 14: 1715–1728.

- 194.** Zhu MY, Iyo A, Piletz JE, Regunathan S. Expression of human arginine decarboxylase, the biosynthetic enzyme for agmatine. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1670: 156–164.
- 195.** Raasch W, Regunathan S, Li G, Reis DJ. Agmatine is widely and unequally distributed in rat organs. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 763: 330–334.
- 196.** Raasch W, Regunathan S, Li G, Reis DJ. Agmatine, the bacterial amine, is widely distributed in mammalian tissues. *Life Sci* 1995; 56: 2319–2330.
- 197.** Halaris A, Plietz J. Agmatine: metabolic pathway and spectrum of activity in brain. *CNS Drugs* 2007; 21: 885–900.
- 198.** Dallmann K, Junker H, Balabanov S, Zimmermann U, Giebel J, Walther R. Human agmatinase is diminished in the clear cell type of renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2004; 108: 342–347.
- 199.** Holt A, Baker GB. Metabolism of agmatine (clonidine-displacing substance) by diamine oxidase and the possible implications for studies of imidazoline receptors. *Prog Brain Res* 1995; 106: 187–197.
- 200.** Barua S, Kim JY, Kim JY, Kim JH, Lee JE. Therapeutic effect of agmatine on neurological disease: focus on ion channels and receptors. *Neurochem Res* 2019; 44: 735–750.
- 201.** Polo LM, Gil-Ortiz F, Cantín A, Rubio V. New insight into the transcarbamylase family: the structure of putrescine transcarbamylase, a key catalyst for fermentative utilization of agmatine. *PLoS One* 2012; 7: 1–15.
- 202.** Satriano J, Matsufuji S, Murakami Y, Lortie MJ, Schwartz D, Kelly CJ, et al. Agmatine suppresses proliferation by frameshift induction of antizyme and attenuation of cellular polyamine levels. *J Biol Chem* 1998; 273: 15313–15316.
- 203.** Babal P, Ruchko M, Ault-Ziel K, Cronenberg L, Olson JW, Gillespie MN. Regulation of ornithine decarboxylase and polyamine import by hypoxia in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L840–L846.

204. Piletz JE, May PJ, Wang G, Zhu H. Agmatine crosses the blood-brain barrier. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1009: 64–74.
205. Kaminski L, Grocholski B, Roberts J, Kitto K, Nguyen H, Goracke-Postle C, et al. Endogenous pain modulation: Neuropharmacokinetic/dynamic studies of the endogenous NMDA receptor antagonist/NOS inhibitor, agmatine. *J Pain* 2004; 5: 1–9.
206. Morrissey JJ, Klahr S. Agmatine activation of nitric oxide synthase in endothelial cells. *Proc Assoc Am Physicians* 1997; 109: 51–57.
207. Raasch W, Muhle H, Dominiak P. Modulation of MAO activity by imidazoline and guanidine derivatives. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 881: 313–331.
208. Tahsili-Fahadan P, Yahyavi-Firouz-Abadi N, Khoshnoodi MA, Motiei-Langroudi R, Tahaei SA, Ghahremani MH, et al. Agmatine potentiates morphine-induced conditioned place preference in mice: modulation by $\alpha(2)$ -adrenoceptors. *Neuropsychopharmacology* 2005; 31: 1722–1732.
209. Askalany AR, Yamakura T, Petrenko AB, Kohno T, Sakimura K, Baba H. Effect of agmatine on heteromeric n-methyl-d-aspartate receptor channels. *Neurosci Res* 2005; 52: 387–392.
210. Yang X-C, Reis DJ. Agmatine selectively blocks the n-methyl-d-aspartate subclass of glutamate receptor channels in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 544–549.
211. Reynolds IJ. Arcaine uncovers dual interactions of polyamines with the n-methyl-d-aspartate receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255: 1001–1007.
212. Gibson DA, Harris BR, Rogers DT, Littleton JM. Radioligand binding studies reveal agmatine is a more selective antagonist for a polyamine-site on the NMDA receptor than arcaine or ifenprodil. *Brain Res* 2002; 952: 71–77.
213. Li YF, Gong ZH, Cao JB, Wang HL, Luo ZP, Li J. Antidepressant-like effect of agmatine and its possible mechanism. *Eur J Pharmacol* 2003; 469: 81–88.

214. Zhu MY, Piletz JE, Halaris A, Regunathan S. Effect of agmatine against cell death induced by NMDA and glutamate in neurons and PC12 cells. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23: 865–872.
215. Wade CL, Eskridge LL, Nguyen HOX, Kitto KF, Stone LS, Wilcox G, et al. Immunoneutralization of agmatine sensitizes mice to micro-opioid receptor tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331: 539–546.
216. Lewis B, Wellmann KA, Barron S. Agmatine reduces balance deficits in a rat model of third trimester binge-like ethanol exposure. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 88: 114–121.
217. Barron S, Lewis B, Wellmann K, Carter M, Farook J, Ring J, et al. Polyamine modulation of NMDARs as a mechanism to reduce effects of alcohol dependence. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2012; 7: 129–144.
218. Rawls SM, Gomez T, Raffa RB. An NMDA antagonist (LY 235959) attenuates abstinence-induced withdrawal of planarians following acute exposure to a cannabinoid agonist (WIN 55212-2). *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 86: 499–504.
219. Demady DR, Jianmongkol S, Vuletich JL, Bender AT, Osawa Y. Agmatine enhances the NADPH oxidase activity of neuronal NO synthase and leads to oxidative inactivation of the enzyme. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 24–29.
220. Aricioglu F, Korcegez E, Bozkurt A, Ozyalcin S. Effect of agmatine on acute and mononeuropathic pain. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1009: 106–115.
221. Loring RH. Agmatine acts as an antagonist of neuronal nicotinic receptors. *Br J Pharmacol* 1990; 99: 207–211.
222. Weiss T, Bernard R, Bernstein HG, Veh RW, Laube G. Agmatine modulates spontaneous activity in neurons of the rat medial habenular complex—a relevant mechanism in the pathophysiology and treatment of depression? *Transl Psychiatry* 2018; 8: 1–16.
223. Santos WC, Hernández-Guijo JM, Ruiz-Nuo A, Olivares R, Jurkiewicz A, Gandía L, et al. Blockade by agmatine of catecholamine release from chromaffin cells is unrelated to imidazoline receptors. *Eur J Pharmacol* 2001; 417: 99–109.

224. Regunathan S, Meeley MP, Reis DJ. Expression of non-adrenergic imidazoline sites in chromaffin cells and mitochondrial membranes of bovine adrenal medulla. *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 1667–1675.
225. Head GA, Mayorov DN. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2006; 4: 17–32.
226. Krass M, Wegener G, Vasar E, Volke V. Antidepressant-like effect of agmatine is not mediated by serotonin. *Behav Brain Res* 2008; 188: 324–328.
227. Dias Elpo Zomkowski A, Oscar Rosa A, Lin J, Santos ARS, Batista Calixto J, Lúcia Severo Rodrigues A. Evidence for serotonin receptor subtypes involvement in agmatine antidepressant like-effect in the mouse forced swimming test. *Brain Res* 2004; 1023: 253–263.
228. Santos ARS, Gadotti VM, Oliveira GL, Tibola D, Paszcuk AF, Neto A, et al. Mechanisms involved in the antinociception caused by agmatine in mice. *Neuropharmacology* 2005; 48: 1021–1034.
229. Aggarwal S, Shavalian B, Kim E, Rawls SM. Agmatine enhances cannabinoid action in the hot-plate assay of thermal nociception. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 93: 426–432.
230. Chang CH, Wu HT, Cheng KC, Lin HJ, Cheng JT. Increase of beta-endorphin secretion by agmatine is induced by activation of imidazoline I(2a) receptors in adrenal gland of rats. *Neurosci Lett* 2010; 468: 297–299.
231. Li J, Li XY, Pei G, Qin BY. Effects of agmatine on tolerance to and substance dependence on morphine in mice. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1999; 20 3: 232–238.
232. Elliott K, Kest B, Man A, Kao B, Inturrisi CE. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors, mu and kappa opioid tolerance, and perspectives on new analgesic drug development. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13: 347–356.
233. Bhalla S, Rapolaviciute V, Gulati A. Determination of α 2-adrenoceptor and imidazoline receptor involvement in augmentation of morphine and oxycodone analgesia by agmatine and BMS182874. *Eur J Pharmacol* 2011; 651: 109–121.

234. Kitto KF, Fairbanks CA. Supraspinally administered agmatine prevents the development of supraspinal morphine analgesic tolerance. *Eur J Pharmacol* 2006; 536: 133–137.
235. Kotagale NR, Taksande BG, Inamdar NN. Neuroprotective offerings by agmatine. *Neurotoxicology* 2019; 73: 228–245.
236. Raasch W, Schäfer U, Qadri F, Dominiak P. Agmatine, an endogenous ligand at imidazoline binding sites, does not antagonize the clonidine-mediated blood pressure reaction. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 663–672.
237. Schäfer U, Raasch W, Qadri F, Chun J, Dominiak P. Effects of agmatine on the cardiovascular system of spontaneously hypertensive rats. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 881: 97–101.
238. Nissim I, Horyn O, Daikhin Y, Chen P, Li C, Wehrli SL, et al. The molecular and metabolic influence of long term agmatine consumption. *J Biol Chem* 2014; 289: 9710–9729.
239. Wiśniewska A, Olszanecki R, Totoń-Żurańska J, Kuś K, Stachowicz A, Suski M, et al. Anti-atherosclerotic action of agmatine in apoe-knockout mice. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1706.
240. Jo I, Han C, Ahn Jo S, Seo JA, Park MH, Kim NH. Low levels of plasma agmatine in the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8: 21–24.
241. Garip B, Kayir H, Uzun O. L-arginine metabolism before and after 10 weeks of antipsychotic treatment in first-episode psychotic patients. *Schizophr Res* 2019; 206: 58–66.
242. Yılmaz E, Şekeroğlu MR, Yılmaz E, Çokluk E. Evaluation of plasma agmatine level and its metabolic pathway in patients with bipolar disorder during manic episode and remission period. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2019; 23: 128–133.
243. Sari SA, Ulger D, Ersan S, Bakir D, Uzun Cicek A, Ismailoglu F. Effects of agmatine, glutamate, arginine, and nitric oxide on executive functions in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm* 2020; 127: 1675–1684.

244. Esnafoglu E, İrende İ. Decreased plasma agmatine levels in autistic subjects. *J Neural Transm* 2018; 125: 735–740.
245. Jing Y, Zhang H, Wolff AR, Bilkey DK, Liu P. Altered arginine metabolism in the hippocampus and prefrontal cortex of maternal immune activation rat offspring. *Schizophr Res* 2013; 148: 151–156.
246. Kotagale NR, Taksande BG, Wadhwani PJ, Palhade MW, Mendhi SM, Gawande DY, et al. Psychopharmacological study of agmatine in behavioral tests of schizophrenia in rodents. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 100: 398–403.
247. Uzbay T, Kayir H, Goktalay G, Yildirim M. Agmatine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 923–929.
248. Uzbay T, Goktalay G, Kayir H, Eker SS, Sarandol A, Oral S, et al. Increased plasma agmatine levels in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 1054–1060.
249. Baytunca BM, Kalyoncu T, Özbaran B, Köse S, Öngür D, Uzbay T. Reduced blood agmatine level in early-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2020; 222: 528–529.
250. França AP, Schamne MG, de Souza BS, Corrêa T, da Silva-Santos JE, Izídio GS, et al. Agmatine improves olfactory and cognitive deficits in spontaneously hypertensive rats (SHR): an animal model of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Behav Neurosci* 2022; 136: 139–148.
251. Kim JW, Seung H, Kim KC, Gonzales ELT, Oh HA, Yang SM, et al. Agmatine rescues autistic behaviors in the valproic acid-induced animal model of autism. *Neuropharmacology* 2017; 113: 71–81.
252. Ozden A, Angelos H, Feyza A, Elizabeth W, John P. Altered plasma levels of arginine metabolites in depression. *J Psychiatr Res* 2020; 120: 21–28.
253. Halaris A, Zhu H, Feng Y, Piletz JE. Plasma agmatine and platelet imidazoline receptors in depression. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 881: 445–451.
254. Piletz JE, Halaris A, Iqbal O, Fareed D, Hoppensteadt D, Fareed J, et al. Nitric oxide branch of arginine metabolism in depression: effect of venlafaxine. *Int J Heal Sci* 2009; 2: 274–281.

255. Iacomino G, Picariello G, D'Agostino L. DNA and nuclear aggregates of polyamines. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* 2012; 1823: 1745–1755.
256. Wallace HM, Fraser AV, Hughes A. A perspective of polyamine metabolism. *Biochem J* 2003; 376: 1–14.
257. Egorov OS, Borisova NY, Borisova EY, Rezhabbaev ML, Afanas'eva EY, Arzamastsev EV. Structure and biological action of analogs and derivatives of biogenic polyamines. *Fine Chem Technol* 2021; 16: 287–306.
258. Jiang D, Mo G, Jiang Y, Kang B. Exogenous spermidine affects polyamine metabolism in the mouse hypothalamus. *Open Life Sci* 2021; 16: 39–45.
259. Masuko T, Kusama-Eguchi K, Sakata K, Kusama T, Chaki S, Okuyama S, et al. Polyamine transport, accumulation, and release in brain. *J Neurochem* 2003; 84: 610–617.
260. Chen GG, Fiori LM, Moquin L, Gratton A, Mamer O, Mechawar N, et al. Evidence of altered polyamine concentrations in cerebral cortex of suicide completers. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1477–1484.
261. Guerra GP, Rubin MA, Mello CF. Modulation of learning and memory by natural polyamines. *Pharmacol Res* 2016; 112: 99–118.
262. Pegg AE. Functions of polyamines in mammals. *J Biol Chem* 2016; 291: 14904–14912.
263. Gilad GM, Gilad VH. Overview of the brain polyamine-stress-response: regulation, development, and modulation by lithium and role in cell survival. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23: 637–649.
264. Signor C, Girardi BA, Lorena Wendel A, Frühauf PKS, Pillat MM, Ulrich H, et al. Spermidine improves the persistence of reconsolidated fear memory and neural differentiation in vitro: Involvement of BDNF. *Neurobiol Learn Mem* 2017; 140: 82–91.
265. Genedani S, Piccinini G, Bertolini A. Putrescine has analgesic activity, in rats. *Life Sci* 1984; 34: 2407–2412.

266. Li J, Henman MC, Tatlisumak T, Shaw GG, Doyle KM. The pre-ischaemic neuroprotective effects of n1-dansyl-spermine in a transient focal cerebral ischaemia model in mice. *Brain Res* 2005; 1055: 180–185.
267. Bellé NAV, Dalmolin GD, Fonini G, Rubin MA, Rocha JBT. Polyamines reduces lipid peroxidation induced by different pro-oxidant agents. *Brain Res* 2004; 1008: 245–251.
268. Kapfhamer D, McKenna J, Yoon CJ, Murray-Stewart T, Casero RA, Gambello MJ. Ornithine decarboxylase, the rate-limiting enzyme of polyamine synthesis, modifies brain pathology in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Hum Mol Genet* 2020; 29: 2395.
269. Pegg AE. Mammalian polyamine metabolism and function. *IUBMB Life* 2009; 61: 880.
270. Leppik L, Kriisa K, Koido K, Koch K, Kajalaid K, Haring L, et al. Profiling of amino acids and their derivatives biogenic amines before and after antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Front Psychiatry* 2018; 9: 1–11.
271. Baytunca MB, Öngür D. Plasma spermine levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a preliminary study. *Schizophr Res* 2020; 216: 534–535.
272. Siani-Rose M, Cox S, Goldstein B, Abrams D, Taylor M, Kurek I. Cannabis-responsive biomarkers: a pharmacometabolomics-based application to evaluate the impact of medical cannabis treatment on children with autism spectrum disorder. *Cannabis Cannabinoid Res* 2021; 8: 126–137.
273. Zhang J, Jing Y, Zhang H, Bilkey DK, Liu P. Effects of maternal immune activation on brain arginine metabolism of postnatal day 2 rat offspring. *Schizophr Res* 2018; 192: 431–441.
274. Ramchand CN, Das I, Gliddon A, Hirsch SR. Role of polyamines in the membrane pathology of schizophrenia a study using fibroblasts from schizophrenic patients and normal controls. *Schizophr Res* 1994; 13: 249–253.
275. Koido K, Innos J, Haring L, Zilmer M, Ottas A, Vasar E. Taurine and epidermal growth factor belong to the signature of first-episode psychosis. *Front Neurosci* 2016; 10: 331.

276. Huang N, Cao B, Brietzke E, Park C, Cha D, Pan Z, et al. A pilot case-control study on the association between N-acetyl derivatives in serum and first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2019; 272: 36–41.
277. Syatkin S, Smirnova I, Kuznetsova O, Lobaeva T, Blagonravov M, Ryskina E, et al. The levels of polyamines in autopsy materials of some structures of brain limbic system and reticular formation of patients with schizophrenia. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2014; 5: 1486–1490.
278. Gilad GM, Gilad VH, Casanova MF, Casero RA. Polyamines and their metabolizing enzymes in human frontal cortex and hippocampus: preliminary measurements in affective disorders. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 227–234.
279. Gilad GM, Gilad VH. Stress-induced dynamic changes in mouse brain polyamines. role in behavioral reactivity. *Brain Res* 2002; 943: 23–29.
280. Sohn HS, Park YN, Lee SR. Effect of immobilization stress on brain polyamine levels in spontaneously hypertensive and wistar-kyoto rats. *Brain Res Bull* 2002; 57: 575–579.
281. Hayashi Y, Tanaka J, Morizumi Y, Kitamura Y, Hattori Y. Polyamine levels in brain and plasma after acute restraint or water-immersion restraint stress in mice. *Neurosci Lett* 2004; 355: 57–60.
282. Vaquero-Lorenzo C, Bermudo-Soriano CR, Perez-Rodriguez MM, Diaz-Hernandez M, López-Castromán J, Fernandez-Piqueras J, et al. Positive association between SAT-1 –1415T/C polymorphism and anxiety. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150B: 515–519.
283. Genedani S, Saltini S, Benelli A, Filaferro M, Bertolini A. Influence of SAME on the modifications of brain polyamine levels in an animal model of depression. *Neuroreport* 2001; 12: 3939–3942.
284. Kaufman J, Birmaher B, Axelson D, Perepletchikova F, Brent D, Ryan N. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-aged children: present and lifetime version (K-SADS-PL). DSM-5 Novemb 2016 Work Draft New Haven, Yale Univ Child Adolesc Res Educ 2016.

285. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 980–988.
286. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroglu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, et al. [Reliability and validity of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version, DSM-5 november 2016-Turkish adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T)]. *Turkish J Psychiatry* 2019; 30: 42–50.
287. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikol Derg* 1989; 7: 3–13.
288. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, Vagg PR, Jacobs G. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2). Vol. IV. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
289. Öner N, Le Compte WA. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Matbaası, 1983.
290. Terzi R, Kalaycıoglu E, Demiralay M, Sağlam A, Kadioglu A. Exogenous ascorbic acid mitigates accumulation of abscisic acid, proline and polyamine under osmotic stress in maize leaves. *Acta Physiol Plant* 2015; 37: 1–9.
291. Gülseren Ş. Depresyon ve anksiyete. *J Clin Psychiatry* 2004; 7: 5–13.
292. Kudlow P, Cha DS, Carvalho AF, McIntyre RS. Nitric oxide and major depressive disorder: pathophysiology and treatment implications. *Curr Mol Med* 2016; 16: 206–215.
293. Da Silva GDL, Matteussi AS, Dos Santos ARS, Calixto JB, Rodrigues ALS. Evidence for dual effects of nitric oxide in the forced swimming test and in the tail suspension test in mice. *Neuroreport* 2000; 11: 3699–3702.
294. Dhir A, Kulkarni SK. Nitric oxide and major depression. *Nitric oxide Biol Chem* 2011; 24: 125–131.

295. Steinert JR, Chernova T, Forsythe ID. Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia. *Neuroscientist* 2010; 16: 435–452.
296. Akpinar A, Yaman GB, Demirdas A, Onal S. Possible role of adrenomedullin and nitric oxide in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 46: 120–125.
297. Moreno J, Gaspar E, López-Bello G, Juárez E, Alcázar-Leyva S, González-Trujano E, et al. Increase in nitric oxide levels and mitochondrial membrane potential in platelets of untreated patients with major depression. *Psychiatry Res* 2013; 209: 447–452.
298. Talarowska M, Gałęcki P, Maes M, Orzechowska A, Chamielec M, Bartosz G, et al. Nitric oxide plasma concentration associated with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. *Neurosci Lett* 2012; 510: 127–131.
299. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O’Neil A, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 45: 46–62.
300. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res* 2007; 38: 247–252.
301. Selley ML. Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *J Affect Disord* 2004; 80: 249–256.
302. Moriguchi S, Takamiya A, Noda Y, Horita N, Wada M, Tsugawa S, et al. Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Mol Psychiatry* 2019; 24: 952–964.
303. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, et al. Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. *Biol Psychiatry* 2017; 81: 886–897.

- 304.** Beneyto M, Kristiansen L V., Oni-Orisan A, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1888–1902.
- 305.** Amidfar M, Woelfer M, Réus GZ, Quevedo J, Walter M, Kim YK. The role of NMDA receptor in neurobiology and treatment of major depressive disorder: evidence from translational research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 94: 1–23.
- 306.** Freitas AE, Neis VB, Rodrigues ALS. Agmatine, a potential novel therapeutic strategy for depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 1885–1899.
- 307.** Musazzi L, Racagni G, Popoli M. Stress, glucocorticoids and glutamate release: effects of antidepressant drugs. *Neurochem Int* 2011; 59: 138–149.
- 308.** Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annu Rev Med* 2015; 66: 509–523.
- 309.** Castagnolo D, Schenone S, Botta M. Guanlylated diamines, triamines, and polyamines: chemistry and biological properties. *Chem Rev* 2011; 111: 5247–5300.
- 310.** Wang WP, Iyo AH, Miguel-Hidalgo J, Regunathan S, Zhu MY. Agmatine protects against cell damage induced by NMDA and glutamate in cultured hippocampal neurons. *Brain Res* 2006; 1084: 210–216.
- 311.** Cottingham C, Wang Q. $\alpha 2$ adrenergic receptor dysregulation in depressive disorders: implications for the neurobiology of depression and antidepressant therapy. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 2214.
- 312.** Halaris A, Piletz JE. Imidazoline receptors: possible involvement in the pathophysiology and treatment of depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001; 16: 65–69.
- 313.** Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008; 31: 464–468.

314. Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? a review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis* 2013; 52: 24–37.
315. Shapiro MF, Lehman AF. The diagnosis of depression in different clinical settings. an analysis of the literature on the dexamethasone suppression test. *J Nerv Ment Dis* 1983; 171: 714–720.
316. Satriano J. Agmatine: at the crossroads of the arginine pathways. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1009: 34–43.
317. Aricioglu F, Regunathan S, Piletz JE. Is agmatine an endogenous factor against stress? *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1009: 127–132.
318. Freitas AE, Egea J, Buendía I, Navarro E, Rada P, Cuadrado A, et al. Agmatine induces nrf2 and protects against corticosterone effects in hippocampal neuronal cell line. *Mol Neurobiol* 2015; 51: 1504–1519.
319. Zomkowski ADE, Hammes L, Lin J, Calixto JB, Santos ARS, Rodrigues ALS. Agmatine produces antidepressant-like effects in two models of depression in mice. *Neuroreport* 2002; 13: 387–391.
320. Jiang XZ, Li YF, Zhang YZ, Chen HX, Li J, Wang NP. 5-HT_{1A/1B} receptors, α_2 - adrenoceptors and the post-receptor adenylate cyclase activation in the mice brain are involved in the antidepressant-like action of agmatine. *Yao Xue Xue Bao* 2008; 43: 467–473.
321. Zomkowski ADE, Santos ARS, Rodrigues ALS. Evidence for the involvement of the opioid system in the agmatine antidepressant-like effect in the forced swimming test. *Neurosci Lett* 2005; 381: 279–283.
322. Zeidan MP, Zomkowski ADE, Rosa AO, Rodrigues ALS, Gabilan NH. Evidence for imidazoline receptors involvement in the agmatine antidepressant-like effect in the forced swimming test. *Eur J Pharmacol* 2007; 565: 125–131.
323. Olescowicz G, Neis VB, Fraga DB, Rosa PB, Azevedo DP, Melleu FF, et al. Antidepressant and pro-neurogenic effects of agmatine in a mouse model of stress induced by chronic exposure to corticosterone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 81: 395–407.

324. Budni J, Gadotti VM, Kaster MP, Santos ARS, Rodrigues ALS. Role of different types of potassium channels in the antidepressant-like effect of agmatine in the mouse forced swimming test. *Eur J Pharmacol* 2007; 575: 87–93.
325. Neis VB, Rosado AF, Olescowicz G, Moretti M, Rosa PB, Platt N, et al. The involvement of GABAergic system in the antidepressant-like effect of agmatine. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2020; 393: 1931–1939.
326. Neis VB, Moretti M, Bettio LEB, Ribeiro CM, Rosa PB, Gonçalves FM, et al. Agmatine produces antidepressant-like effects by activating AMPA receptors and mTOR signaling. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 959–971.
327. Gawali NB, Bulani VD, Gursahani MS, Deshpande PS, Kothavade PS, Juvekar AR. Agmatine attenuates chronic unpredictable mild stress-induced anxiety, depression-like behaviours and cognitive impairment by modulating nitrenergic signalling pathway. *Brain Res* 2017; 1663: 66–77.
328. Shopsin B. The clinical antidepressant effect of exogenous agmatine is not reversed by parachlorophenylalanine: a pilot study. *Acta Neuropsychiatr* 2013; 25: 113–118.
329. Benítez J, García D, Romero N, González A, Martínez-Oyanedel J, Figueroa M, et al. Metabolic strategies for the degradation of the neuromodulator agmatine in mammals. *Metabolism* 2018; 81: 35–44.
330. Reis DJ, Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 187–193.
331. Gilad GM, Gilad VH. Brain polyamine stress response: recurrence after repetitive stressor and inhibition by lithium. *J Neurochem* 1996; 67: 1992–1996.
332. Gilad VH, Rabey JM, Kimiagar Y, Gilad GM. The polyamine stress response: tissue-, endocrine-, and developmental-dependent regulation. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 207–213.
333. Gilad GM, Gilad VH, Wyatt RJ, Casero RA. Chronic lithium treatment prevents the dexamethasone-induced increase of brain polyamine metabolizing enzymes. *Life Sci* 1992; 50: PL149–PL154.

334. Gross JA, Turecki G. Suicide and the polyamine system. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013; 12: 988.
335. Soliman KFA, Reams RR, Udoe MO, Nonavinakere VK. Inhibitory of the rat adrenal ornithine decarboxylase activity by immobilization stress and/or dexamethasone. *Life Sci* 1997; 60: 2383–2387.
336. Hirvonen A, Immonen T, Leinonen P, Alhonen-Hongisto L, Jänne OA, Jänne J. Effect of dexamethasone on the activity and expression of ornithine decarboxylase in rat liver and thymus. *Biochim Biophys Acta* 1988; 950: 229–233.
337. Watts D, Pfaffenseller B, Wollenhaupt-Aguiar B, Paul Géa L, Cardoso TDA, Kapczinski F. Agmatine as a potential therapeutic intervention in bipolar depression: the preclinical landscape. *Expert Opin Ther Targets* 2019; 23: 327–339.
338. Limon A, Mamdani F, Hjelm BE, Vawter MP, Sequeira A. Targets of polyamine dysregulation in major depression and suicide: activity-dependent feedback, excitability, and neurotransmission. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 66: 80–91.
339. Laube G, Bernstein HG. Agmatine: multifunctional arginine metabolite and magic bullet in clinical neuroscience? *Biochem J* 2017; 474: 2619–2640.
340. Matsufuji S, Matsufuji T, Miyazaki Y, Murakami Y, Atkins JF, Gesteland RF, et al. Autoregulatory frameshifting in decoding mammalian ornithine decarboxylase antizyme. *Cell* 1995; 80: 51–60.
341. Hayashi SI, Murakami Y, Matsufuji S. Ornithine decarboxylase antizyme: a novel type of regulatory protein. *Trends Biochem Sci* 1996; 21: 27–30.
342. Bernstein HG, Stich C, Jäger K, Dobrowolny H, Wick M, Steiner J, et al. Agmatinase, an inactivator of the putative endogenous antidepressant agmatine, is strongly upregulated in hippocampal interneurons of subjects with mood disorders. *Neuropharmacology* 2012; 62: 237–246.
343. Zomkowski ADE, Santos ARS, Rodrigues ALS. Putrescine produces antidepressant-like effects in the forced swimming test and in the tail suspension test in mice. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2006; 30: 1419–1425.

- 344.** Wośko S, Serefko A, Socała K, Szewczyk B, Wróbel A, Nowak G, et al. An anti-immobility effect of spermine in the forced swim test in mice. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 223–227.
- 345.** Chen GG, Almeida D, Fiori L, Turecki G. Evidence of reduced agmatine concentrations in the cerebral cortex of suicides. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018; 21: 895–900.
- 346.** Dahel KAD, Al-Saffar NM, Flayeh KA. Polyamine oxidase activity in sera of depressed and schizophrenic patients after ECT treatment. *Neurochem Res* 2001; 26: 415–418.
- 347.** Sequeira A, Gwady FG, Ffrench-Mullen JMH, Canetti L, Gingras Y, Casero RA, et al. Implication of SSAT by gene expression and genetic variation in suicide and major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 35–48.
- 348.** Fiori LM, Mechawar N, Turecki G. Identification and characterization of spermidine/spermine n1-acetyltransferase promoter variants in suicide completers. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 460–467.
- 349.** Guipponi M, Deutsch S, Kohler K, Perroud N, Le Gal F, Vessaz M, et al. Genetic and epigenetic analysis of SSAT gene dysregulation in suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150B: 799–807.
- 350.** Jorratt P, Hoschl C, Ovsepian S V. Endogenous antagonists of n-methyl-d-aspartate receptor in schizophrenia. *Alzheimers Dement* 2021; 17: 888–905.
- 351.** Igarashi K, Kashiwagi K. Modulation of cellular function by polyamines. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 39–51.
- 352.** Bowie D. Polyamine-mediated channel block of ionotropic glutamate receptors and its regulation by auxiliary proteins. *J Biol Chem* 2018; 293: 18789–18802.
- 353.** Handa AK, Fatima T, Mattoo AK. Polyamines: bio-molecules with diverse functions in plant and human health and disease. *Front Chem* 2018; 6: 1–18.

6. EKLER

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Araştırmacının/Hekimin Açıklaması)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !

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

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Depresyon, tüm dünyada ve ülkemizde sıklıkla karşımıza çıkan, çocuk ve ailenin günlük hayatını ciddi düzeyde etkileyebilen bir bozukluktur. Depresyonun henüz nedenleri tam olarak bilinmemekte, ancak çoklu faktörlerin bir araya gelerek hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırladığı düşünülmektedir. Son yıllarda poliaminler ile psikiyatrik bozukluklar arasında bir ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Çocukluk çağı depresyonunun poliaminler denilen bu moleküller ile olan ilişkisi net olarak belli değildir. Bu ilişkinin ortaya çıkarılması hastalığın nedenlerinin anlaşılmasına ışık tutabilmeyi sağlayarak hastalığın tedavisinde yeni yöntemlerin geliştirilmesine ve hastalığın daha etkili bir biçimde tedavi edilebilmesine olanak sağlayabilir. Günümüzde depresyon tedavisinde; ilaçlar, anne baba eğitimi, bireysel görüşme, aile veya grup terapisi sık kullanılan yöntemlerdir.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde gerçekleştirilecek olan bu çalışmada, 13-17 yaş arası ergenlerde depresyonun oluşumunda rol oynayabileceği düşünülen bazı moleküllerin kan düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için; çocuğunuzun 13-17 yaş grubunda olması, çalışma kriterlerimizi karşılması, çalışmaya katılmakta gönüllü olmanız ve onam formunu okuyarak imzalamanız gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çocuğunuzun çalışmaya alınması durumunda, sizlere ve çocuğunuza, çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilecek, onam formunu okuyup imzalamanız istenecektir. Genel bilgiler, genel durum değerlendirmesi ve psikiyatrik değerlendirmeye yardımcı olabilmesi için, birkaç adet klinik değerlendirme ölçeği uygulanacaktır. Bu ölçekler kağıt üzerinde seçenekleri işaretleme şeklinde olacaktır. Yapılan değerlendirmeden sonra çalışmaya uygun bulunan olgular, Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na yönlendirilecektir. Çocuğunuzdan, sabah saat 08.30-11.00 saatleri arasında, aç karnına venöz kan alınarak bazı moleküllerin (agmatin, putresin, spermidin ve spermin) kan düzeylerine bakılacaktır. Alınan gıdalar, kan tetkiklerinin sonuçlarını etkileyebileceğinden, kan verecek çocukların en az 10 saatlik açlık halinde olmaları gerekmektedir. Çok az miktarda su, zor durumda

kalınırsa içilebilir. Su dışında herhangi bir içecek de içilmemelidir. Çalışmada kan alma süresi, biyokimya laboratuvarının yoğunluğuna bağlı olarak değişebilmekte olup, yapılacak işlem en fazla 10 dakika sürecektir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Uygulama süresi boyunca araştırmacının önerilerine uymak ve çocuğunuzun uymasına yardımcı olmak dışında herhangi bir sorumluluğunuz yoktur. Uygulama koşullarının gereklerinin yerine getirilmemesi, çalışma programının aksatılması vb. nedenlerle araştırmacı tarafından sizin izniniz olmadan çalışmadan çıkarılabilirsiniz.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmaya, depresyon tanılı toplam 40 (Kırk) ergen alınacaktır. Ayrıca toplam 40 (Kırk) sağlıklı ergen ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilecektir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Çalışmada kan alma süresi, biyokimya laboratuvarının yoğunluğuna bağlı olarak değişebilmekle birlikte, yapılacak işlem en fazla 10 dakika sürecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR YA DA RİSKLER NEDİR?

Katıldığınız çalışma, yalnızca araştırma amaçlı olduğu için, doğrudan ve erken dönemde bir yarar görmek beklenmemelidir. Çalışmanın sonucunda, hastalığın oluşumunu kolaylaştıran ya da tedavisini güçleştiren bir durumun varlığı saptanırsa, buna yönelik yapılacak uygulamalar, hastalığın ilerleyen dönemlerdeki gidişine olumlu yönde katkı sağlayacaktır.

Ayrıca, size bu araştırmada yapılacak herhangi bir uygulama ile ilgili istenmeyen bir etki gözlenmesi söz konusu değildir. Yalnızca basit bir işlem olan kan alınması sırasında az miktarda acı hissedilebilir. Bu durumda, laboratuvar çalışanının önerilerine mutlaka uyulmalıdır. Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu bilinen ilaç veya besin yoktur. Hastalığın mevcut tedavisi dışında, araştırmaya yönelik olarak yeni herhangi bir tedavi ya da girişim uygulanmayacaktır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulama koşullarının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle araştırmacı sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0424 233 35 55 - 2259 telefondan Dr. Kemal Utku YAZICI'ya başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin ve çocuğunuzun isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları tarafınızdan istenmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışma maddi açıdan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) tarafından desteklenmektedir.

**ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME
YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

**KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK
SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

(Katılımcının/Ebeveynin Beyanı)

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce ebeveyne/katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, çocuğuma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

KATILIMCININ:

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefon/Fax:

Tarih:

İmza:

**VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ YA DA
VASİNİN:**

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefon/Fax:

Tarih:

İmza:

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN BİR ARAŞTIRMACININ:

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefon/Fax:

Tarih:

İmza:

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK:

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefon/Fax:

Tarih:

İmza:

Araştırmanın Adı: Depresif Bozukluk Tanısı Alan 13-17 Yaş Arası Ergenlerde Serum Agmatin Düzeyi ve Agmatin Metabolitlerinin Değerlendirilmesi

Sosyodemografik Veri Formu

Tanı: Olgu No: Tarih:

1. Adı-Soyadı	
2. Cinsiyeti	1. Kız 2. Erkek
3. Doğum Tarihi / Yeri	
4. Boy (cm)	
5. Ağırlık (kg)	
6. Beden Kitle İndeksi (BMI [kg/m ²])	
7. Adet görüyor mu? (Kız çocuklar için)	0. Hayır 1. Evet
8. (Üstteki soruya cevabınız evet ise) Kaç yaşından beri adet görüyor?	
9. Annenin Yaşı	
10. Babanın Yaşı	
11. Ailenin Gelir Durumu	1. 2000 TL'den düşük 2. 2000-3000 TL arası 3. 3001-4000 TL arası 4. 4001 TL'den yüksek
12. Yaşadığı Yer	1. İl merkezi 2. İlçe merkezi 3. Kasaba 4. Köy
13. Aile Tipi	1. Çekirdek 2. Geniş 3. Parçalanmış 4. Tek ebeveynli
14. Kendisi dahil kardeş sayısı	
15. Kendisi kaçınıcı çocuk olduğu	
16. Öğrenim Durumu	1. Öğrenimine devam ediyor 2. Öğrenimini bırakmış
17. Kaçınıcı Sınıf /Okulu	

18. Okuma-Yazmayı Öğrenme Zamanı	1. 1.sınıf 1.dönem 2. 1.sınıf 2.dönem 3. 2.sınıf 4. 3.sınıf ve sonrası
19. Geçen dönem başarı puanı	
20. Sigara Kullanımı	0. Yok 1. Var
21. Alkol Kullanımı	0. Yok 1. Var
22. Madde Kullanımı	0. Yok 1. Var
23. İntihar girişim öyküsü	0. Yok 1. Var
24. Annenin Eğitim Düzeyi	1. Okuryazar değil 2. İlkokul 3. Ortaokul 4. Lise 5.Yüksekokul/Üniversite
25. Babanın Eğitim Düzeyi	1. Okuryazar değil 2. İlkokul 3. Ortaokul 4. Lise 5.Yüksekokul/Üniversite
26. Annenin Meslek Durumu	1. Çalışıyor (işçi / memur / serbest) 2. Çalışmıyor 3. Emekli
27. Babanın Meslek Durumu	1. Çalışıyor (işçi / memur /serbest) 2. Çalışmıyor 3. Emekli
28. Annede sigara kullanımı	0. Yok 1. Var
29. Babada sigara kullanımı	0. Yok 1. Var
30. Annede alkol kullanımı	0. Yok 1. Var
31. Babada alkol kullanımı	0. Yok 1. Var
32. Annede Ruhsal Hastalık	0. Yok 1. Var
33.Babada Ruhsal Hastalık	0. Yok 1. Var
34. Geniş ailede ruhsal hastalık	0. Yok 1. Var

STAI FORM TX-1

YÖNERGE : aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun , sonra da nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hiç	Biraz	Çok	Tamamıyla
1. Şu anda sakınım.	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Kendimi emniyette hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Şu anda sinirlerim gergin.	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Pişmanlık duygusu içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
5. Şu anda huzur içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
6. Şu anda hiç keyfim yok.	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Başıma geleceklerden endişe ediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
9.Şu anda kaygılıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
10.Kendimi rahat hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
11.Kendime güvenim var.	(1)	(2)	(3)	(4)
12.Şu anda asabım bozuk.	(1)	(2)	(3)	(4)
13.Çok sinirliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
14.Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
15.Kendimi rahatlamış hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
16.Şu anda halimden memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
17.Şu anda endişeliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
18.Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
19.Şu anda sevinçliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
20.Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

STAI FORM TX-2

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da genel olarak nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hemen Hiçbir Zaman	Bazen	Çoğu Zaman	Her Zaman
21. Genellikle keyfim yerindedir.	(1)	(2)	(3)	(4)
22. Genellikle çabuk yorulurum.	(1)	(2)	(3)	(4)
23. Genellikle kolay ağlarım.	(1)	(2)	(3)	(4)
24. Başkaları kadar mutlu olmak isterim.	(1)	(2)	(3)	(4)
25. Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
26. Kendimi dinlenmiş hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
27. Genellikle sakin, kendime hakim ve soğukkanlıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
28. Güçlülerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
29. Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
30. Genellikle mutluyum.	(1)	(2)	(3)	(4)
31. Her şeyi ciddiye alır ve etkilenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
32. Genellikle kendime güvenim yoktur.	(1)	(2)	(3)	(4)
33. Genellikle kendimi güvende hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
34. Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım.	(1)	(2)	(3)	(4)
35. Genellikle kendimi hüznü hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
36. Genellikle hayatımdan memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
37. Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder.	(1)	(2)	(3)	(4)
38. Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırım ki hiçünutamam.	(1)	(2)	(3)	(4)
39. Akli başında ve kararlı bir insanım.	(1)	(2)	(3)	(4)
40. Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin eder.	(1)	(2)	(3)	(4)

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Adı Soyadı:..... **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 olduğumu 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 kızgınım.
(3) Kendimden nefret 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 düşüncelerim yok.
 - (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor; ama yapmıyorum.
 - (2) Kendimi öldürmek isterdim.
 - (3) Fırsatını bulursam 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) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.
 - (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
 - (2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
 - (3) Canımı sıkkan şeylere bile artık kızamıyorum.

- 11**
- (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
 - (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
 - (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
 - (3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.

- 12**
- (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
 - (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 - (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
 - (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

- 13**
- (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
 - (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
 - (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
 - (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

- 14**
- (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
 - (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
 - (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
 - (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.

- 15**
- (0) Uykum her zamanki gibi.
 - (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.

- (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
- (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16** (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17** (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18** (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 kilo verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 kilo verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 kilo verdim.
- 19** (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunları beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20** (0) Son zamanlarda cinsel yaşamımda dikkatimi çeken bir şey yok.
(1) Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
(2) Şu sırada cinsellikle pek ilgili değilim.
(3) Artık cinselliğe hiçbir ilgim kalmadı.
- 21** (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolayısıyla cezalandırılabilirliğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D puanı:.....