

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**DEPRESYON HASTALARINDA
ELEKTROKONVULSİF TERAPİNİN
İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE
KLİNİK BELİRTİLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Merve CEYLAN ÇÖREK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Halil ÖZCAN

ERZURUM-2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Depresif Bozukluk.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Depresyon Bozuklukları Tanı Kriterleri ve Belirleyicileri.....	6
2.1.3.1. Major (Yeğin) Depresyon Bozukluğu	6
3.1.3.2. Depresyon Bozuklukları Belirleyicileri.....	7
2.1.3.2.1. Melankolik Özellikli Depresyon.....	7
2.1.3.2.2. Atipik Özellikli Depresyon	7
2.1.3.2.3. Psikotik Özellikli Depresyon	8
2.1.3.2.4. Mevsimsellik Özellikli Depresyon	8
2.1.3.2.5. Katatonik Özellikli Depresyon	8
2.1.3.2.6. Karma Özellikli Depresyon	8
2.1.3.2.7. Anksiyeteli Depresyon.....	8
2.1.3.2.8. Peripartum Depresyon	9
2.1.4. Depresif Bozuklukta Epidemiyoloji	9
2.1.5. Depresif Bozuklukta Etiyoloji.....	10
2.1.5.1. Psikososyal Faktörler.....	10
2.1.5.2. Psikanalitik ve Psikodinamik Yaklaşım	10
2.1.5.2.1. Saldırganlığın İçe Yönelmesi Modeli	10
2.1.5.2.2. Nesne Kaybı Modeli	11
2.1.5.2.3. Benlik Saygısının Kaybı Modeli.....	11
2.1.5.3. Davranışçı Model	11

2.1.5.4. Bilişsel Model.....	11
2.1.5.5. Genetik.....	12
2.1.5.6. Nöroanatomik Görüşler	12
2.1.5.7. Monoaminerjik Devreler	13
2.1.5.7.1. Serotoninerjik Düzenekler	13
2.1.5.7.2. Nöradrenerjik Düzenekler.....	13
2.1.5.7.3. Dopaminerjik Düzenekler	14
2.1.5.8. Depresyonun Psikonöroendokrinolojisi	14
2.1.5.8.1. Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid (HPT) Eksen	14
2.1.5.8.2. Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal (HPA) Eksen.....	15
2.1.5.9. Depresyonda Nöroinflamasyon	15
2.1.5.9.1. Prokalsitonin (PCT)	17
2.1.5.9.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)	18
2.1.5.9.3. C-Reaktif Protein (CRP).....	18
2.1.5.9.4. Eritrosit Sedimentasyon Oranı (ESO).....	19
2.1.5.9.5. İnterlökin-6 (IL-6).....	20
2.1.5.9.6. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF α)	21
2.1.5.9.7. İnterlökin-8 (IL-8).....	21
2.1.5.9.8. Homosistein	22
2.1.6. Elektrokonvulsif Terapi (EKT)	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Etik Kurul Onayı	27
3.2. Örneklem Seçimi.....	27
3.3. Araştırmanın Deseni.....	28
3.4. EKT uygulaması.....	29
3.5. Değerlendirme Araçları.....	29
3.5.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	29
3.5.2. Montgomery ve Åsberg Depresyon Ölçeği (M.Å.D.R.S.).....	29
3.5.3. Biyokimyasal Analiz	30
3.6. İstatistiksel Yöntem	31
4. BULGULAR	32
4.1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri ve Karşılaştırılması	32
4.2. MADRS Punlarına Göre Değerlendirmeler	34

4.3. İlaç kullanımlarına Göre Hastaların Değerlendirilmesi	36
4.4. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	37
4.5. Depresif Bozukluk Hastalarında EKT Öncesi, 5. Seans Sonrası, Bitiminde Tekrarlayan Parametrelerin Kendi İçinde Karşılaştırılması.....	41
4.6. Depresif Bozukluk Hastalarında Ölçülen Parametrelerin Kendi İçinde Korelasyonları	46
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
KAYNAKLAR	61
EKLER.....	78
EK-1. ETİK KURUL ONAYI	78
EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ERİŞKİN HASTALAR İÇİN	79
EK-3. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	85
EK-4. MONTGOMERY VE ÅSBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (M.Å.D.R.S.)...	86

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Majör (yeğın) depresyon bozukluğu tanı kriterleri.	6
Tablo 2. Sosyodemografik özellikler	33
Tablo 3. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun MADRS Puanlarının Karşılaştırılması.....	34
Tablo 4. MADRS 1-3 Yüzde Farkının EKT Öncesi Ölçümlerle Cinsiyete Göre Kıyaslanması.....	35
Tablo 5. İlaç Kullanımına Göre EKT Öncesi ve Bitiminde Ölçülen Parametrelerin Kıyaslanması.....	36
Tablo 6. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Nötrofil/Lenfosit Oranlarının (NLR) Karşılaştırılması.....	37
Tablo 7. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun ESO Karşılaştırılması	37
Tablo 8. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun CRP Karşılaştırılması	38
Tablo 9. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Homosistein Karşılaştırılması	38
Tablo 10. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun IL 6 Karşılaştırılması	39
Tablo 11. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun IL 8 Karşılaştırılması	39
Tablo 12. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Prokalsitonin Karşılaştırılması.....	40
Tablo 13. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun TNF alfa Karşılaştırılması	40
Tablo 14. Depresif Bozukluk Hastalarının EKT Öncesi Yapılan Ölçümlerinin Kendi İçinde Korelasyon Analizi.....	46
Tablo 15. Depresif Bozukluk Hastalarının 5. Seans Sonrası Yapılan Ölçümlerinin Kendi İçinde Korelasyon Analizi.....	47
Tablo 16. Depresif Bozukluk Hastalarının EKT Bitiminde Yapılan Ölçümlerinin Kendi İçinde Korelasyon Analizi.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Metionin'den Homosistein oluşumu	23
Şekil 2. Homosistein'in transsülfürasyonu ve remetilasyonu.....	23
Şekil 3. MADRS-3 Punlarına Göre İlk Ölçüm Parametrelerinin Kıyaslanması.....	35
Şekil 4. Hastalarda tekrarlayan MADRS puanlarının grafik şeklinde gösterimi.....	41
Şekil 5. Hastalarda tekrarlayan NLR grafik şeklinde gösterimi	42
Şekil 6. Hastalarda tekrarlayan ESO seviyeleri grafik şeklinde gösterimi	42
Şekil 7. Hastalarda tekrarlayan CRP seviyeleri grafik şeklinde gösterimi	43
Şekil 8. Hastalarda tekrarlayan Homosistein seviyeleri grafik şeklinde gösterimi ...	43
Şekil 9. Hastalarda tekrarlayan IL 6 seviyeleri grafik şeklinde gösterimi	44
Şekil 10. Hastalarda tekrarlayan IL 8 seviyeleri grafik şeklinde gösterimi	44
Şekil 11. Hastalarda tekrarlayan PRC seviyeleri grafik şeklinde gösterimi	45
Şekil 12. Hastalarda tekrarlayan TNF alfa seviyeleri grafik şeklinde gösterimi	45

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adreno-kortikotropik hormon
AVP	: Arginin vasopressin
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CBS	: Sistasyonin β sentetaz
CRH	: Kortikotropin salıverici hormon
CRP	: C-reaktif protein
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	: Elektro konvülsif tedavi
ESO	: Eritrosit sedimentasyon oranı
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen
HPT	: Hipotalamik-pitüiter-tiroid eksen
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin 8
MADRS	: Montgomery ve Åsberg depresyon ölçeği
MBL	: Mannoze bağlayan lektin
MDB	: Majör depresif bozukluk
MHC	: Majör doku uygunluk kompleksi
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
NLR	: Nötrofil/Lenfosit oranı
PCT	: Prokalsitonin
SAH	: S-adenozil homosisteine
SAM	: S-adenozil metiyonin
TNF α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TRH	: Tirotropin salgılayıcı hormon
TSH	: Tirotropin

TEŞEKKÜR

Özellikle tez dönemimde olmak üzere, tüm asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, her daim ulaşılabilir olan, akademik desteğini sürekli hissettiğim çok kıymetli hocam Doç. Dr. Halil ÖZCAN'a ve tüm asistanlığım süresince üzerimde emeği olan tüm değerli hocalarıma, tezimin biyokimyasal kısmında çok emeği geçen, bilgi ve birikiminden faydalandığım çok kıymetli hocam Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, tezimin istatistiksel kısmında elinden gelenin fazlasını ortaya koyan ve beni her daim sabırla ve güler yüzle karşılayan çok değerli hocam Dr. Öğr. Üye Kamber KAŞALI'ye, tezimi BAP projesi ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine müteşekkir olduğumu bildirir, saygılar sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği'ndeki tüm hemşire, sekreter ve personel çalışma arkadaşlarıma, rotasyon eğitimlerini aldığım Nöroloji ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniklerinin tüm hocalarına, asistanlarına, sekreterlerine, hemşirelerine ve personellerine teşekkür ederim.

Tanıştığımız ilk günden beri her derdimi paylaşan, her sıkıntıma koşan hayatta ki en büyük şansım olan canım eşim Adem ÇÖREK'e, özellikle tez dönemi yoğunluğunda beni hiç üzmeyen ve yormayan akıllı yavrularım Alp ve Yiğit'e sonsuz minnettarlığımı ifade ederim.

Ve tüm hayatım boyunca desteklerini her zaman üzerimde hissettiğim biricik annem Kadriye CEYLAN'a, biricik babam Fatih CEYLAN'a ve kardeşlerim Furkan CEYLAN 'a, Kübra SAĞLIK'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Merve CEYLAN ÇÖREK

ERZURUM-2023

ÖZET

Depresyon Hastalarında Elektrokonvulsif Terapinin İnflamasyon Belirteçleri ve Klinik Belirtiler Üzerine Etkisi

Amaç: Depresif bozukluk etiyolojisinde inflamasyonun varlığı ve Elektrokonvulsif terapi ile inflamasyon belirteçlerinin seviyelerinde değişiklikler gösterilmiştir. Çalışmamızda Unipolar depresyon tanılı hastalarda elektrokonvulsif terapinin klinik belirtiler üzerine etkisi ve inflamasyon belirteçlerinin (Prokalsitonin, IL-6, IL-8, TNF-a, Homosistein, CRP, Eritrosit Sedimentasyon Oranı, Nötrofil/Lenfosit Oranı) seviyeleri ile ilişkisi incelenmiştir.

Yöntem: Çalışmamıza depresif bozukluk tanılı ve elektrokonvulsif terapi ile tedavi edilen 26 hasta ve 26 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Katılımcıların tümü sosyodemografik veri formu doldurulmakla birlikte; depresif bozukluk tanılı hastalara elektrokonvulsif terapi öncesi, 5. Seans sonrası ve bitiminde, sağlıklı kontrole ise bir kereye mahsus klinisyen tarafından Montgomery ve Åsberg Depresyon Ölçeği (M.Å.D.R.S.) dolduruldu. Tüm katılımcılardan eş zamanlı Prokalsitonin, IL-6, IL-8, TNF-a, Homosistein, CRP, Eritrosit Sedimentasyon Oranı, Nötrofil/Lenfosit Oranı parametreleri çalışılarak kayıt altına alındı.

Bulgular: Hastaların MADRS-1 ve MADRS-3 puanlarının arasında ki yüzde farkının EKT öncesi ölçülen parametre seviyeleriyle cinsiyete özgü şekilde Lineer Regresyon (Stepway yöntemi) analizi yapıldığında kadınlarda TNF alfa ile MADRS yüzde farkı arasında negatif bir ilişki saptandı. Erkeklerde ise anlamlı bir ilişki saptanmadı. Depresif hastaların NLR'nın tüm ölçümlerde sağlıklı kontrollere göre yüksek tespit edildi. PRC ve Homosistein seviyeleri ise EKT öncesi veya sırasında yüksekken tedavi bitiminde sağlıklı kontrollerle aynı seviyelere döndü. TNF alfa ise EKT öncesi ve sırasında depresif hastalarda sağlıklı kontrollerle aynı seviyelerdeyken, tedavi bitiminde sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca depresif hastalarda IL-6 seviyeleri tüm ölçümlerde sağlıklı kontrollerden düşük saptanırken, IL-8 seviyeleri sağlıklı kontrollerden tüm ölçümlerde yüksek saptandı.

Sonuç: TNF alfa'nın EKT ncesi daha düşük seviyelerde olması, kadınlarda klinik iyileşmeyi n görücü bir parametre olarak saptanmıştır. Gelecekteki çalışmalarda daha büyük örneklemelerde bu bulgu tekrarlanırsa, TNF alfa'nın MDB'nin patogenezindeki ve EKT'nin etki mekanizmasındaki rolünü destekler; şiddetli MDB'si olan hastalar için tedavi modalitelerinin seçimine de rehberlik edebilir.

Anahtar Kelimeler: depresif bozukluk, elektrokonvulsif terapi, Prokalsitonin, IL-8, IL-6, Homosistein, CRP, TNF-a, Sedimantasyon, nötrofil/lenfosit oranı, MDB



ABSTRACT

The Effect of Electroconvulsive Therapy on Inflammation Markers and Clinical Symptoms in Depression Patients

Objective: The presence of inflammation in the etiology of depressive disorder and changes in the levels of inflammation markers with electroconvulsive therapy have been shown. In our study, the effect of electroconvulsive therapy on clinical symptoms and its relationship within the levels of inflammation markers (Procalcitonin, IL-6, IL-8, TNF- α , Homocysteine, CRP, Erythrocyte Sedimentation Ratio, Neutrophil/Lymphocyte Ratio) in patients with unipolar depression were investigated.

Method: 26 patients diagnosed with depressive disorder and treated with electroconvulsive therapy and 26 healthy volunteers were included in our study. Although the sociodemographic data form was filled by all the participants; The Montgomery and Åsberg Depression Scale was completed by the clinician before, after the fifth session and at the end of electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder, when it is done only once for healthy controls. Procalcitonin, IL-6, IL-8, TNF- α , Homocysteine, CRP, Erythrocyte Sedimentation Rate, and Neutrophil/Lymphocyte Ratio parameters were measured and recorded simultaneously from all participants.

Results: When the linear regression analysis (Stepway Method) of the percent difference between the MADRS-1 and MADRS-3 scores of the patients with the parameter levels measured before ECT was performed in a gender-specific manner, a negative correlation was found between TNF α and MADRS percent difference in women. No significant relationship was detected for men. NLR of depressed patients was higher than healthy controls in all measurements. While PRC and Homocysteine levels were high before or during ECT, they returned to the same levels as healthy controls at the end of the treatment. While TNF α was at the same levels in depressed patients before and during ECT with healthy controls, it was lower than healthy controls at the end of treatment. In addition, IL-6 levels in depressed patients

were found to be lower than healthy controls , while IL-8 levels were found to be higher than healthy controls.

Conclusion: Lower levels of TNF alpha before ECT were found to be a predictor of clinical improvement in women. If this finding is replicated in larger samples in future studies, it supports the role of TNF alpha in the pathogenesis of MDD and the mechanism of action of ECT, and may also guide the selection of treatment modalities for patients with severe MDD.

Keywords: depressive disorder, electroconvulsive therapy, Procalcitonin, IL-6, IL-8, TNF-a, Homocysteine, CRP, Sedimentation, neutrophil/lymphocyte ratio, MD

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon; çok üzüntülü, bazen de hem kaygılı hem üzüntülü bir duygudurumla beraber düşünce, hareket konuşma, ve fizyolojik fonksiyonlarda yavaşlama, duraganlaşma ve bunların yanısıra küçüklük, değersizlik, isteksizlik, karamsarlık, güçsüzlük duygu ve düşünceleri ile belirli bir sendromdur. (1) Depresyon sık görülen bir hastalık olmasının yanı sıra yol açtığı yeti yitimi, bireysel ve toplumsal maliyetleri, ağır ekonomik kayıplara yol açması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Depresyon hastalarında yaşam kalitesi birçok alanda bozulmaktadır. Sosyal işlevsellikte yol açtığı kötüleşme diğer birçok bedensel hastalıktan daha fazla düzeyde olabilmektedir. (2–4) 2010’ da ki Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre depresyon yeti yitimine neden olan en sık 2. hastalıktır ve 2030 yılında ilk sırada yer alması beklenmektedir. (5,6)

Depresyonun kronik inflamatuvar durumlarla güçlü bir ilişkisi olduğu kabul edilmektedir. (7) Depresyonda yorgunluk, gastrointestinal semptomlar, otonomik semptomlar ve grip benzeri somatik semptomlar aktifleşmiş inflamatuvar yol ile önemli ölçüde ilişkilidir. (8) Artan kanıtlar inflamatuvar sitokinlerin tıbbi açıdan hem hasta hem de sağlıklı bireylerde depresyonun gelişmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Yüksek düzey inflamatuvar sitokinlere kronik maruziyet ve nörotransmitter sisteminde kalıcı değişiklikler nöropsikiyatrik hastalıklara ve depresyona yol açabilir. (9) Çalışmalar inflamatuvar süreçleri aktif olan depresif hastaların antidepresan ilaçlara daha az yanıt verebileceğini göstermektedir. (10–14) Postmortem bir çalışmada ilaç kullanmayan depresyon hastalarının frontal kortekslerinde enflamasyonla ilgili genlerin upregüle olduğu bulunmuştur. (15)

Elektrokonvulsif terapi tek taraflı yada iki taraflı yerleştirilen epikraniyal elektrotlar yoluyla konvulsif nöbetlerin indüksiyonudur, depresyon için en etkili tedavi stratejilerinden biridir ve çok sayıda çalışmada antidepresan ilaçlara kıyasla üstün etkinlik göstermektedir. (16) Elektrokonvulsif terapi birçok hastalıkta kullanılmasına rağmen etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan hayvan çalışmaları elektrokonvulsif nöbetlerin beyinde hücresel ve moleküler seviyelerde yapısal değişiklikleri tetiklediğini göstermiştir. Özellikle ilgi çekici olan

hayvanlarda ve insanlarda uygulanan elektrokonvulsif terapinin hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik dokularda nörotropin ve immün sinyal mekanizmasında çeşitli değişiklikleri indüklediği gözlemdir. (17–26) Elektrokonvulsif terapi sonrası periferik kanda artmış sitokin mobilizasyonu örneğin artmış TNF- α ve IL-6 seviyeleri hastalarda yaygın bir immünolojik bulgudur. (27–29) 21. yüzyılın başından bu yana elektrokonvulsif terapiyi takiben sitokin değişikliklerini tanımlama yönündeki büyük çabalara rağmen sadece birkaç çalışma elektrokonvulsif terapinin inflamatuvar faktör düzeylerini farmakoterapi ile aynı şekilde normalleştirerek çalıştığını göstermiştir. (30–37) Birçok çalışma elektrokonvulsif terapinin tedaviden önce zaten yükselmiş olan inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunu daha da yükselttiğini ileri sürmüştür. Ancak depresyonlu hastalarda sürekli olarak yükselen inflamatuvar bir sitokin olan TNF- α düzeyinin azalmasını bildiren ümit verici birkaç sonuç bulunmaktadır. (31) Ayrıca depresif semptomların ciddiyeti ile ilişkili olan IL-5 ve TNF- α elektrokonvulsif terapi sonrası ciddi ölçüde düşük bulunmuştur. (34)

Bu çalışmada depresyon hastalarında elektrokonvulsif terapi öncesi, 5. seans sonrası ve bitiminde periferik kan Prokalsitonin, TNF- α , IL-6, IL-8, Eritrosit Sedimentasyon Oranı, CRP, Homosistein seviyeleri, nötrofil/lenfosit oranı düzeylerini karşılaştırmayı ve ikinci olarak da bu belirteçlerin depresyon hastalarının kliniği arasındaki bağlantıyı saptamak amaçlanmıştır. Varsayımımıza göre: (i) plazma Prokalsitonin, TNF- α , IL-6, IL-8, Eritrosit Sedimentasyon Oranı, CRP, Homosistein seviyeleri, nötrofil/lenfosit oranı düzeylerinde akut elektrokonvulsif terapinin akut döneminde daha yüksek olacaktır; (ii) ilerleyen Elektrokonvulsif terapi seanslarında plazma Prokalsitonin, TNF- α , IL-6, IL-8, Eritrosit Sedimentasyon Oranı, CRP, Homosistein seviyeleri, nötrofil/lenfosit oranı düzeylerinde ki azalma depresyon hastalarının Montgomery ve Åsberg Depresyon Ölçeği (M.Å.D.R.S.) toplam puanında ki azalma ve klinik iyileşme ile korele olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresif Bozukluk

2.1.1. Tanım

Depresyon; çok üzüntülü, bazen de hem üzüntülü hem kaygılı bir duygudurumla beraber konuşma, düşünce, hareket ve fizyolojik fonksiyonlarda yavaşlama, durağanlaşma ve bunların yanısıra küçüklük, değersizlik, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile belirli bir sendromdur. (1) Depresyon sık görülen bir hastalık olmasıyla beraber yol açtığı yeti yitimi, bireysel ve toplumsal maliyetleri, ağır ekonomik kayıplara yol açması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Depresyon hastalarında yaşam kalitesi birçok alanda bozulmaktadır. Sosyal işlevsellikte yol açtığı kötüleşme diğer birçok bedensel hastalıktan daha fazla olabilmektedir. (2–4) 2010’ daki Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre depresyon yeti yitimine en sık neden olan ikinci hastalıktır ve 2030 yılında ilk sırada yer alması beklenmektedir. (5,6)

2.1.2. Tarihçe

Depresyon üzerine yapılan çalışmalarda Hindu ve İncil literatüründe sinirlilik, mutluluk veya üzüntü patlamaları ya da psikotik depresyona benzer dönemler yaşayan insanlara ait yazılar bulunmuştur. (38) Manisa’nın Sipil Dağında bulunan Niobe’nin taş yüzü belki de tarihte bildirilen en ilk stuporlu depresyon olgusudur. Mitolojiye göre Kral Tantalos’un kızı Niobe’nin çocuklarının çokluğu Tanrıça Leto’yu kıskandırır. Leto çocukları Apollo ve Artemis’ten Leto’nun cezalandırılmasını ister. Onlarda Niobe’nin çocuklarını öldürürler. Çocuklarının ölümüyle çok büyük bir acı çeken Niobe acısına son verilmek amacıyla Baştanrı Zeus tarafından taşa dönüştürülür. Buna rağmen Niobe’nin acısı dinmez ve taştan gözyaşları süzülür ve ağlayan taş yüz olarak depresyonu simgeler. (39) Tarih öncesi dönemde Troyalı Helena’nın keder ve üzüntüleri azalmak için ‘nepenthes’ adlı bitkiden morfin türevi bir madde elde ederek antidepresan amaçlı kullandığı bildirilir ve bu bilinen en eski farmakolojik depresyon tedavisidir. (38–40) Hipokrat milattan önce depresyon için melankoli (melan;siyah,

chole;safr) terimini istimal etmiştir. Uzun süreli stres durumlarında dalak ve barsakta biriken kara safranın beyne toksik etkisiyle bu durumun ortaya çıktığını söylemiştir. Milattan sonra 150’lerde ‘Kronik Hastalıkların Sebepleri ve Semptomları Üzerine’ adlı kitabında melankolinin kızgınlık, keder ve üzüntü şeklinde olduğu, bu belirtilerde değişimler olabileceğini; neşeli, gururlu bir yaşam biçiminden yaşamdan yakınma ve ölmek isteme gibi durumlara geçiş olduğunu söylemiştir. (38,41) Batıda bu gelişmeler olurken Arap ve Türk coğrafyasında ise İshak İbn-i İbrahim ve İbn-i Sina gibi hekimler önemli gelişmeler kaydetmiştir. İbni Sina ‘Kanun’ isimli kitabında ruh hastalıklarını 15 grup içinde toplamış ve beyinde oluşan bozukluk nedeniyle ruh hastalıklarının ortaya çıktığını vurgulamıştır. İshak İbn-i İbrahim zarar görmüş spermin melankoliye neden olabileceğini söyleyerek doğum öncesi genetik faktörlerin, özel mizaç türlerinde oluşan mental yorgunluğun ve uyku düzen bozukluklarının melankolinin nedenleri olabileceğini savunmuştur. (41,42) Onyedinci yüzyılın sonlarında melankolinin oluşum mekanizmasının vücut sıvılarıyla ortaya çıktığı yaklaşımı etkisini yitirmiş ve beyin anatomisi üzerine çalışan Thomas Willis etiolojide kimyasal formülasyonlardan bahsetmiş, ayrıca beyin ve ruh hastalıklarının ortak sebeplerden kaynaklandığını öne sürmüştür. Fransız ihtilaliyle beraber Philippe Pinel ruh hastalıklarını belirti ve bulgularına göre melankoli, mani, bunama, zekâ geriliği olarak dört temel grupta toplamıştır. (43) 1851’ de Baillarger ve Falret mani ve melankoli kliniği gösteren ve ani başlangıç ve bitiş gösteren hastalıkları aynı hastalığın iki değişik görünümü olarak tanımlamışlardır. Nöbet şeklinde gelen bu hastalığın sıklıkla kadınlarda görüldüğüne ve kalıtımla ilgili olduğuna vurgu yapmışlardır. (44,45) Beyin yapısı ve işlevlerine ilişkin araştırmalar yapan Carl Wernicke beyin sinir sistemini birleştirici organ olduğunu ve bu bağlantıların ruhsal yaşantıyı oluşturduğunu ileri sürmüştür. Wernicke ayrıca bu bağlantıların azalması ile melankolinin; kopmasıyla bilinç kaybının oluştuğunu iddia etmiştir. (38,46) Emil Kraepelin ‘Psikiyatri Temel Kitabı’ adlı eserinde melankoli ve mani belirtileriyle ortaya çıkan tablonun aynı hastalığın iki ayrı tipi olduğunu idafe ederek hastalığa da ‘Mani-melankoli psikozu’ adını vermiştir. Kraepelin ayrıca ruh hastalıklarını iç ve dış kaynaklı olarak ayırarak iç kaynaklı kabul ettiği depresyonu, dış kaynaklı kabul ettiği nevrozu ve bunlardan mütevellit depresyonları tanımlamıştır. (44,47) Sigmund Freud tarafından 1917 yılında yayınlanan ‘Yas ve Melankoli’ isimli kitapta depresyonların

psikodinamiği ve sevilen bir objenin kaybıyla depresyonun ortaya çıkışı üzerine durulmuştur. Ayrıca Freud depresyonda ruhsal yaşantılar kadar fizyolojik ve kimyasal sebeplerin de rol oynayabileceğini belirtmiştir. (48) Cummings, Starkstein ve Robinson yaptıkları çalışmalar ile depresyonun en çok frontal ve temporal lob hasarı ile özellikle de sol beyin yarım küresi lezyonları ile oluştuğunu göstermiştir. 1938'de dopa dekarboksilazın bulunmasıyla beyin işlevlerinin dopamin ile ilişkili olduğu inancı başlamıştır. 1955 yılında Brodie ve Shor'un serotonin ve Lysergic acid diethylamide (LSD) ilişkisini göstermeleri, 1963'de McLennan'ın asetilkolin sinapslarını tanımlaması, 1965'de Joseph Schilkraud, William Bunney ve John Davis'in depresyonda noradrenalin seviyesinin azaldığını göstermeleri ile depresyonun etiolojisine yaklaşımı tamamıyla değiştirmiştir. 1968'de Alec Copen, 1969'da Lapin ve Oxenkurg serotoninle nörotransmitter modelini açıklamışlardır. 1972'de David Janowsky ve arkadaşları kolinerjik ve nöradrenerjik dengede bozulma olduğunu iddia etmişlerdir. Bu varsayıma ek olarak J. Christian Gillin kolinerjik sistemde aşırı duyarlılık olduğundan bahsetmiştir. 1981 yılında ise Bernard Carroll ve arkadaşları depresyonda aşırı steroid salınımı ile hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksen disinhibisyonu olduğunu ve bu disinhibisyonun nörotransmitterlerde varsayılan eksikliklerden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. (49-51) Duygudurum bozukluklarında monoamin varsayımlarıyla beraber trisiklik antidepressanların kullanımı 'Psikofarmakoloji çağını' başlatmıştır. En eski çağlardan beri depresyon etiyojisinde suçlanan su-elektrolit dengesizliğinde magnezyum, sodyum, kalsiyum ve lityumdan bahsedilmektedir. 1949'da Cade tarafından lityum tedavi amacıyla kullanılmış ve 1960'larda diğer duygudurum dengeleyiciler tedavide denenmeye başlanmıştır. (49,51,52)

2.1.3. Depresyon Bozuklukları Tanı Kriterleri ve Belirleyicileri

2.1.3.1. Major (Yeğin) Depresyon Bozukluğu

Tablo 1. Majör (yeğin) depresyon bozukluğu tanı kriterleri (53).

A. Aynı iki haftalık dönemboyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur;bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır. Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.	1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)
	2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur(öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).
	3. Kilo vermeye çalışırken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklardan beklenen kilo alımını sağlayamama gözönünde bulundurulmalıdır.)
	4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.
	5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon)ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).
	6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücünkalmaması (enerji düşüklüğü).
	7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallık olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
	8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).
	9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.
B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.	

Tablo 1. (Devamı)

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz. **Not:** A-C tanı ölçütleri bir major depresyon dönemini oluşturur. **Not:** Önemli bir yitim (kayıp) (örn.yas, batıklık [parasal çöküntü], doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yetiyitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemi andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de, önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir yeğin depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir.

D. Yeğin depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir.

Not: Mani benzeri ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojisiyle ilgili etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz.

3.1.3.2. Depresyon Bozuklukları Belirleyicileri

2.1.3.2.1. Melankolik Özellikli Depresyon

Keyif verici uyaranlara karşı tepkisizlik ve etkinliklerin çoğundan keyif alamama gibi melankolik özellikler gösteren; sabahları erken uyanma ve depresif şikâyetlerin alevlenmesi, aşırı suçluluk duygusu, psikomotor değişiklik ve iştahsızlık, kilo kaybının eşlik ettiği klinik tablodur. (53) Klinik tablo şiddetli olduğundan intihar riski yüksektir. Diğer depresyon tiplerine kıyasla daha geç yaşta görülen bu depresyon tipinin etiyolojik olarak daha güçlü biyolojik temeli vardır. Bu hastalarda gece kortizol seviyesinde yükselme, REM uyku latansında kısalma, immün sistemde ve sitokinlerde değişiklikler diğer depresyon tiplerine göre daha sık görülmektedir. (54,55)

2.1.3.2.2. Atipik Özellikli Depresyon

Bu depresyon tipinde temel depresif şikâyetlere ek olarak reaktif duygudurum, uyku ve iştah artması, kollarda ve bacaklarda ağırlık hissi ve belirgin bir toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmayla sonuçlanan, uzun süreli kişiler arası ilişkilerde

aşırı duyarlılık görülür. (53) Bu depresyon tipinde başlangıç yaşı daha erkendir ve anksiyete bulguları daha sıktır. Bu tip kadınlarda daha sık görülmektedir. (47,56,57)

2.1.3.2.3. Psikotik Özellikli Depresyon

Temel depresif şikâyetlere ek olarak sanrı ve/veya varsanılar eşlik eder.(53) Daha kötü prognozlu, suicidal riskin yüksek olduğu şiddetli bir depresyon tipidir. (58)

2.1.3.2.4. Mevsimsellik Özellikli Depresyon

Bu depresyon tipinde yılın belli döneminde başlayıp belli dönemde biten depresyon döngüsü söz konusudur. Hastaların genellikle sonbahar-kış aylarında depresif şikâyetleri başlar ve ilkbahar yaz aylarında düzelir. (53)

2.1.3.2.5. Katatonik Özellikli Depresyon

Temel depresif belirtilere katatonik belirtiler eşlik eder. (53) Nadir görülen ve hayatı tehdit edici olabilen bir klinik tablodur. Tedavi yaklaşımı diğer depresyon tiplerinden farklıdır. (59)

2.1.3.2.6. Karma Özellikli Depresyon

Depresyon belirtilerinin büyük bir kısmına eşlik eden kabarmış duygudurum, benlik saygısında abartılı artış, daha çok konuşma, düşünce uçuşması ya da hızlanması, amaca yönelik etkinlikte artma, kötü sonuçlanabilecek etkinliklere daha çok katılma, uyku gereksiniminde azalma gibi mani/hipomani belirtilerinin eşlik ettiği dönemdir ve bipolar bozukluğu olan kişilerde görülür. (53)

2.1.3.2.7. Anksiyeteli Depresyon

Anksiyete ya da gerginlik duyma, olağandışı huzursuzluk hissi, kaygılar nedeniyle odaklanma güçlüğü, kötü bir şey olacaktıymış hissi, öz denetimini yitirecektim gibi olma belirtilerinin eşlik ettiği dönemdir. (53)

2.1.3.2.8. Peripartum Depresyon

Gebelik sırasında ya da doğumdan sonraki ilk ay (bazı araştırmacılara göre daha uzun süre) içerisinde ortaya çıkan majör depresyon dönemidir. (53) Şiddeti ve seyri açısından farklılıklar gösterebilen, melankolik özellikler ve anksiyete belirtilerinin birlikteliğinin sık görüldüğü depresyon tipidir. (60)

2.1.4. Depresif Bozuklukta Epidemiyoloji

1980’li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri’nde Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsünün yaptığı Epidemiyolojik Saha Tarama Çalışması’nda majör depresif bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı %3-5.9 arasında, yıllık yaygınlığının %1.7-3.4 arasında değiştiği; 6 aylık yaygınlığının kadınlarda %4.1-4.6, erkeklerde %1.7-2.2 olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaya göre majör depresif bozukluğun ortalama başlangıç yaşı 27.4 olarak bildirilmiştir. (61,62) 1991’de Amerikan Tıp Derneği tarafından yapılan ulusal eş tanı çalışmasında majör depresyonun yaşam boyu prevalansı %14.9; bir yıllık prevalansı ise %8.6 bildirilmiştir. (63) Prospektif olarak yapılan Zürih çalışmasında depresyonun bir yıllık yaygınlığının %2.6-6.2 arasında; yaşam boyu yaygınlığının ise %4.4-19.6 arasında değiştiği bildirilmiştir. (64–66) Dünya Sağlık Örgütü’nün Birleşik Uluslararası Tanısal Görüşme Programı kullanılarak 18 ülkede DSM-4’ e göre major depresyon tanı taraması yapılmış ve yüksek gelirli olan 10 ülkede yaşam boyu major depresyon riski %14.6 ve bir yıllık yaygınlığı %5.5 bildirilmiştir. Aynı çalışmada düşük-orta gelirli 8 ülkede yaşam boyu major depresyon riski %11.1; bir yıllık yaygınlığı %5.9 bulunmuştur. (67,68)

Türkiye’de Güleç tarafından depresyon yaygınlığı %9.2; yaşam boyu yaygınlığı ise %23.6 bulunmuştur. (69) Kılıç’ın yaptığı ‘Türkiye Ruh Sağlığı Profili’ araştırmasında depresyon sıklığı %4; distimi sıklığı ise %1.6 olarak bildirilmiştir. (70) Depresyonun epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalarda genel olarak depresyon yaygınlığının kadınlarda erkeklerden daha yüksek ve kadın erkek oranının yaklaşık 2:1 olduğu bulunmuştur. (63,70–72) Türkiye ruh sağlığı profili çalışmasında majör depresyon yaygınlığı kadınlarda %5.4; erkeklerde %2.3 olarak bildirilmiştir. (69) Yapılan çalışmalarda depresyonun 20-50 yaşları arasında pik yaptığı ve ortalama

başlangıç yaşının 20-30 olduğu bildirilmiştir. (42,69) Retrospektif bir çalışmada başlangıç yaşı ortalaması yüksek gelirli ülkelerde 25.7; düşük-orta gelirli ülkelerde 24 olarak tespit edilmiştir. (68)

2.1.5. Depresif Bozuklukta Etiyoloji

Depresyon birçok faktörle ilişkili olarak ortaya çıkabilen bir tablodur. Olumsuz çocukluk yaşantısı, stresli yaşam, zayıf sosyal ilişkiler, düşük benlik saygısı gibi psikososyal faktörler, genetik faktörler, kimyasal ileticilerdeki bozulmaların hepsinin çeşitli miktarlarda katkısı ile depresyon ortaya çıkar. (73)

2.1.5.1. Psikososyal Faktörler

Olumsuz yaşam olayları çocukluktan yetişkinliğe depresyon gelişiminde önemli rol alırlar ancak çevresel strese maruz kalan her kişide depresyon gelişmemekte sadece eğilimli olanlarda tetikleyici bir işlevi olduğu düşünülmektedir. Depresyona yatkın olan bireylerin sosyal faktörlere duyarlı olmasının altında genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. (74) Ailesel genetik özellikler, depresif kişilik özellikleri, kadın cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, zayıf sosyal ilişkiler, olumsuz yaşam olayları, bedensel hastalıklar majör depresyon için temel risk faktörleri olarak ileri sürülmüştür. (75,76) Erken yaşta anne ve baba kaybının depresyon gelişmesinin en önemli yordayıcısı olduğu söylenmektedir. (74,77)

2.1.5.2. Psikanalitik ve Psikodinamik Yaklaşım

2.1.5.2.1. Saldırganlığın İç Yönelmesi Modeli

Bu model Karl Abraham tarafından ortaya atılmış ve Freud tarafından ayrıntılandırılmıştır. Freud içe yöneltilen öfkenin aslında kişinin bağımlılık ve sevgi gereksimini engelleyen sevgi nesnesini cezalandırmaya yönelik olduğunu iddia etmiştir. Kişi travmatik bir kaybı önlemek adına nesneyi zaten içe almış olduğundan ürettiği cezalandırıcı dürtülerinin hedefi haline gelmektedir. Depresyonu tecessüm ettiren neden ise içe alınmış engelleyici ebeveyne karşı geliştirilen ambivalan

duygulardır. Sevilen ebeveyn içsel bir nesneye dönüşmüştür ve bu nesneye karşı yönelen saldırganlığa suçluluk duygusu da eşlik etmektedir. Aşırı ambivalan duygular intihar girişimlerine neden olabilmektedir. (78,79)

2.1.5.2.2. Nesne Kaybı Modeli

Bu modele göre depresyona yatkınlık bağlanılmış nesnelerle yaşanan travmatik ayrılıklar neticesinde gelişir ve depresif dönemlerin tetiklenmesi erişkinlikte yaşanan kayıpların çocukluktaki örseleyici kaybı yeniden canlandırması ile olur. Bu model ayrıca depresyondaki yinleme ve kronikleşmeyi önlemede sosyal desteğin değerini ortaya koymaktadır. (78)

2.1.5.2.3. Benlik Saygısının Kaybı Modeli

Bu modele göre, erken çocukluk döneminde yaşanan narsisistik yaralanma, depresyon olarak devam eder ve benlik saygısı, sevgiye bir tepki olarak görülür. Psikoseksüel gelişimin çeşitli aşamalarındaki narsist dürtülerin tatminsizliğinin çeşitli depresif belirtilere yol açtığı bildirilmiştir. (77,79)

2.1.5.3. Davranışçı Model

Bu modele göre depresyon geçmişte baş edilemeyen yaşantılarla oluşan öğrenilmiş çaresizlik ve bireyin ödüllendirilmesinin eksikliğine bağlı depresyon pekiştirmesi ile oluşmaktadır. (78)

2.1.5.4. Bilişsel Model

Bu modeli geliştiren Aaron Beck'e göre olumsuz düşünceler depresyonun işaretidir. Bu modeldeki bilişsel üçlemeye göre birey kendini çaresiz hissetmekte çevresini olumsuz yorumlamakta ve geleceğe olumsuz bakmaktadır. Bu modele göre depresyona yatkın kişilerde özeleştir, olaylardan sebep, sonuç ve kendilikle ilgili olumsuz çıkarsamalar, işlevsel olmayan tutumlar ve ruminasyon eğilimi vardır. (78,80)

2.1.5.5. Genetik

Duygudurum bozukluklarının karmaşık geçiş göstermesi ve genetik heterojenitenin olması bağlantı çalışmalarının sonuçlarını tutarsız hale getirmektedir. Serotonin taşıyıcı genin kısa ve uzun olmak üzere 2 farklı allel polimorfizmi bulunabilmektedir. Kısa allel serotonin taşıyıcı sentezini yavaşlatır. Bu yavaşlama ile serotonin nöronlarının kendilerini stimüle eden uyarana adaptasyonlarını yavaşlattığı düşünülmektedir.(81) Depresif hastalarda serotonin taşıyıcı gen L-alleli ve 5HT2A reseptörünün C-alleleline sahip bireylerde intihar oranı daha yüksek bulunmuştur. (82,83) 5HT2A reseptörünün C-alleleline sahip bireylerde kliniğin daha mevsimsel seyrettiği bildirilmiştir. (84) Depresif hastalarda Triptofan hidroksilaz gen polimorfizmi ile suicidal girişim arasında ilişki bildirilmiştir. (85) Bazı bireylerin belli çevresel risklere maruz kaldıklarında depresyon geçirme olasılıklarının arttığı gözlenmiş ve bu da genetik yüklülüğe bağlanmıştır. Gen çevre etkileşimi ile ilgili en özgül kanıtlar erişkinlerde çevresel stresörlerin değerlendirildiği moleküler genetik çalışmalardan elde edilmiştir. Bu çalışmalarda serotonin taşıyıcı genin promotör bölgesindeki fonksiyonel bir polimorfizmin stresör varlığında erişkinlikte başlayan depresyonu tetikleyebildiği bulunmuştur. (75,86)

2.1.5.6. Nöroanatomik Görüşler

Son yıllarda yapılan çalışmalarda prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, amigdala ve hipokampus gibi frontolimbik beyin bölgelerinin birçok farklı alanında nöronal yoğunluk ve boyut değişikliği bildirilmiştir. (76) Depresyon hastalarında ki SPECT çalışmalarında sol prefrontal korteks aktivitesinde azalma tespit edilmiştir. Ayrıca limbik sistem aktivitesinde artıştan bahsedilmiştir. (87,88)

2.1.5.7. Monoaminerjik Devreler

2.1.5.7.1. Serotoninerjik Düzenekler

İnsanda 14 farklı serotonin reseptör alt tipi vardır. Duygudurum bozukluklarında en önemli serotonin reseptörleri 5-HT1A, 5-HT2, 5-HT4, 5-HT6, 5-HT7 alt tipleridir. Anksiyolitik ve antidepresan özellikleri nedeniyle 5-HT1A reseptör agonistlerinin depresyon ve anksiyete etiyolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir. 5-HT1B reseptörlerinin cinsel ve impulsif davranışları düzenlemede, alkol ve madde alımında rolü olduğu bilinmektedir. 5-HT2 reseptörü en fazla beyin korteksi ve kaudat çekirdekte bulunur. Bu reseptörün uyarılması akatizi, ajitasyon, panik atak, anksiyete, cinsel işlev bozukluğu ve uykusuzluğa neden olur ve antidepresanlar bu reseptörlerin yoğunluğunu azaltır. Bağırsak, beyin sapındaki 5-HT3 reseptörlerinin uyarılması ve emetik merkez ve hipotalamik yollar üzerindeki etkileri mide bulantısı, baş ağrısı, gastrointestinal rahatsızlık ve ishale neden olur. (89,90) Depresyonun nörobiyolojisini açıklayan birçok çalışmada “serotonin hipofonksiyonu”ndan bahsedilmektedir. Bu hipotez, triptofan hidroksilaz inhibitörü, paraklorofenilalanin kaynaklı depresyon ve serotonin sentezini ve aktivitesini artıran triptofan gibi ajanların ve seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin antidepresan etkisi ile desteklenmektedir. (91) Serotonin gerilim pompasından 5-HT geri alımını artıran ve dolayısıyla da sinaptik aralıktaki nörotransmitter miktarını azaltan Tianeptinin antidepresan etki gösteren bir ilaç olması serotonin hipofonksiyonunun yanı sıra serotonin hiperfonksiyonunun da depresyon etyolojisinde rol oynadığını göstermektedir. (89–91)

2.1.5.7.2. Nöradrenerjik Düzenekler

Noradrenalinin alfa-1'in uyanıklıkla ilgili olduğu, alfa-2 sinaptik otoreseptörünün sedasyona sahip olduğu ve postsinaptik dikkati sürdürmede rol oynadığı gösterilen farklı reseptörleri vardır. Merkezi sinir sisteminde noradrenerjik sistem aktive edildiğinde panik atak, anksiyete veya titreme meydana gelir; depresyon, inhibisyonundan kaynaklanır. (92) Depresyonlu hastalarda norepinefrin metabolizmasının düşüklüğü, tirozin hidroksilaz aktivitesinin artması, locus cereleus'da norepinefrin taşıyıcı yoğunluğunun azalmasına dair bulgular depresyon

patofizyolojisinde noradrenerjik sistemin disfonksiyonunu göstermektedir. İntihar girişiminde ölen kişilerin ölüm sonrası beyin analizleri, serebral korteks ve locus cereleus'taki nöron sayısında azalma, alfa-2 adrenerjik reseptör yoğunluğunda artış ve alfa-1 adrenerjik reseptör yoğunluğunda azalma gösterdi. (93)

2.1.5.7.3. Dopaminerjik Düzenekler

Dopaminin tubero-infundibular, mezo-kortikal, mezo-limbik ve nigro-striatal olmak üzere 4 farklı yolağı bulunmaktadır. Tubero-infundibular yolak hipotalamustan hipofize uzanarak prolaktin salgılanmasını baskılamaktadır. Nigro-striatal yolak substantia nigra'dan bazal ganglionlara uzanır ve istem dışı motor hareketleri düzenlemektedir. Mezo-limbik yollar ventral tegmentum yerleşimlidir ve duygu dışı vurumunu, öğrenme ve zevk alma yetisini düzenlemektedir. Mezo-kortikal yolak ise ventral tegmentumdan çıkar ve motivasyon, konsantrasyon, amaca yönelik ve karmaşık yüksek biliş işlemlerinin başlatılmasını düzenlemektedir. (94,95) Dopamin agonisti olan L-dopa, amfetamin, metilfenidat ve bromokriptin'in mani gelişiminde; dopamin antagonistlerinin mani tedavisinde; Bupropion, Nomifensin gibi dopamin aktivitesini güçlendiren ilaçların antidepresan etki gösterdiğinin gözlemlenmesi dopaminin duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde etkili bir faktör olduğuna işaret etmektedir.

2.1.5.8. Depresyonun Psikonöroendokrinolojisi

2.1.5.8.1. Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid (HPT) Eksen

Tirotropin salgılayıcı hormon (TRH) başlıca hipotalamusta üretilir ve ön hipofizden tirotropin (TSH) salınımını uyarır. TSH ise tiroid bezinde ki membran reseptörlerini uyararak tiroid hormonlarının sentez ve salgılanmasını arttırmaktadır. TRH salınımını serotonin inhibe ederken dopamin uyarmaktadır. TSH salınımı ise tiroid hormonlarının negatif feedback'i, dopamin ve somatostatin inhibitör etkileri; nörepinefrinin uyarıcı etkisi ile TRH tarafından kontrol edilir. Tiroid hormonları, gıda metabolizması, sıcaklık regülasyonu, sinir hücresi büyümesi ve sinaptogenez dahil olmak üzere birçok fonksiyonda yer alır. Hipotiroidizm, yorgunluk, hafıza

bozuklukları, sinirlilik, libido azalması, kilo alımı ve nadiren psikoz durumlarında deliryum oluşur. Tiroid bezinin aşırı çalışması olması durumunda duygusal sinirlilik, labilite, kilo kaybı, uykusuzluk, anksiyete, psikomotor ajitasyon görülebilir. (96) Majör depresyonu olan hastalarda subklinik HPT aksonal anormallikleri gösterilmiştir. HPT ekseninin işlev bozukluğunun, özellikle antidepresan tedaviye zayıf yanıt verme ve depresyonun nüksetme riskini artırdığı bildirilmiştir. (45,97,98)

2.1.5.8.2. Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal (HPA) Eksen

Akut stres sonrası HPA eksenini aktive olur ve hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden kortikotropin salgılayan hormon (CRH) ve arginin-vazopressin (AVP) salgılanır. CRH ve AVP sinerjik olarak ön hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve beta-endorfinlerin salınmasına neden olur. Dolaşımdaki ACTH'deki bir artış, adrenal korteksten glukokortikoidlerin salınmasına neden olur. Glukokortikoidler metabolizma, inflamasyon, bağışıklık yanıtı, apoptozis düzenlenmesi hipokampal nörojeniz gibi birçok görevde rol alır. Cushing hastalığı ya da eksojen glukokortikoid sebebiyle kortizol düzeyleri yüksek olan kişilerin yarısından fazlasında reversible duygudurum bozuklukları, yaklaşık %10'unda suicidal fikirler ve psikoz gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda depresyon hastalarının kan, idrar ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kortizol seviyeleri, BOS CRH seviyeleri yüksek bulunurken depresyon hastalarında deksametazona yanıt olarak kortikal salınım baskılanması görülmemiştir. Ayrıca suicidal girişimde ölen depresif hastaların postmortem çalışmalarında beyin dokusu CRH eksprese eden hücre sayısı artmış; frontal kortekste CRH reseptör bölgeleri azalmış olarak bulunmuştur. (96,97)

2.1.5.9. Depresyonda Nöroinflamasyon

Nöroinflamasyon merkezi sinir sistemindeki bağışıklık sistemiyle ilişkili hücrelerin (mikroglia, astrosit, endotel hücreleri vs.) bağışıklık yanıtını, periferik dokulardaki bağışıklık sistemi hücrelerinin beyin dokusuna infiltrasyonunu ve inflamasyonla ilişkili aracı moleküller ile beyin dokusu hücrelerinin etkileşimini ifade eder. (99) Depresyonda inflamatuvar aktivite artışının hem periferik dokuları hem de merkezi sinir sistemini bir arada etkileyen sistemik inflamasyona neden olduğu

düşünülmektedir. (100,101) Depresyonda inflamatuvar düzensizlik olduğuna dair kanıtlar sistemik hastalıklara sıklıkla depresyonun eşlik etmesine (102,103) , inflamatuvar sitokinlerin depresif belirtilere yol açmasına (104–106), antiinflamatuvar ilaçların (TNF alfa blokörleri, asetilsalisilik asit) antidepresan etkisinin oluşmasına (107,108) ve antidepresanların antiinflamatuvar etki göstermesine (109,110) dayalıdır.

İnflamasyonda inflamatuvar sitokinlerin artmasına yanıt olarak ortaya çıkan halsizlik, yorgunluk, çökkünlük, iştah değişikliği, dikkat azalması gibi belirtiler aynı zamanda depresif bozukluğun temel belirtileri arasındadır. (104) İnflamatuvar sitokinlerin hayvan modellerinde depresyon benzeri davranışlara yol açtığı çok sayıda araştırmayla gösterilmiştir. (105) Ayrıca inflamatuvar sitokinlerle tedavi alan hastalarda depresif bozukluk gelişme riski yüksektir. İnterferon alfa tedavisi alan kronik hepatit C hastalarında depresif belirtiler görülmektedir. (111,112)

Depresif bozuklukta CRP, TNF alfa, interlökin ve kemokin düzeylerinde değişiklikler çok sayıda araştırmada gösterilmiştir. (113) Meta analiz çalışmaları depresif bozukluklarda hastalık belirtilerinin aktif dönemlerinde inflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artış olduğunu göstermektedir. (27,114,115) Depresif belirtilerin varlığıyla belirtilerin düzelmesiyle veya kronikleşmesiyle inflamasyon profilinde değişimler olduğu gösterilmiştir. (115) Son araştırmalar, depresyonda biraz daha az sıklıkla çalışılan bir kemokin ve proinflamatuvar sitokin olan IL-8 düzeyinde ki farklılıkların depresyon şiddeti ile ilişkisine dikkat çekmiştir. Yakın zamanda yapılan büyük bir meta-analizde, tedavi öncesi düşük IL-8 düzeylerinin antidepresan tedaviye iyi yanıtı öngördüğünü bildirmiştir. (116) Yüksek homosistein seviyeleri metabolik sendrom riskini artırır ve aterosklerozun yanı sıra mikroyenflamasyona neden olan endotel disfonksiyonuna yol açar. (117,118) Ayrıca hiperhomosisteinemi, majör depresif bozukluk veya demans gibi bazı somatik ve psikiyatrik hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. (119,120) Homosistein DNA metilasyonunu etkilediğinden, MDB'deki epigenetik değişikliklerin homosistein seviyeleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. (121) Giltay ve meslektaşları, EKT tedavisi sırasında PCT'de bir artış bildirirken, CRP seviyeleri değişmemiştir. (122–124) Klinik iyileşmenin MADRS ile değerlendirildiği bir çalışmada EKT ile remisyona (MADRS < 12 puan)

giren hastalarda tedavi öncesi homosistein ve prokalsitonin seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmiştir.(125)

2.1.5.9.1. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT) 14.5 kilodalton ağırlığında ve 116 aminoasitten oluşan bir peptiddir. PCT üç bölümden oluşan bir proteindir: 57 amino asitten oluşan amino terminali, 33 aminoasitten oluşan immatür kalsitonin ve 21 aminoasitten oluşan katakalsin. PCT üretimi 11. kromozom üzerindeki CALC-1 geni tarafından düzenlenir. Bu gen tarafından üretilen pre-PCT proteolitik kesilme ile PCT oluşturulur. (126) PCT dalak, kolon, karaciğer, böbrek, akciğer ve adipoz dokular dahil neredeyse tüm dokulardan salgınır. Bazı sitokinler, endotoksinler ve ekzotoksinler PCT' nin üretimini uyarabilir. (126,127) Yarılanma ömrü 22-23 saat olan PCT normalde dolaşımda çok fazla miktarda bulunmaz ve sağlıklı kişilerde serum düzeyi 0.1 ng/ml' nin altında ölçülmüştür (128). 1993 yılında yapılan çalışmalar neticesinde PCT bakteriyel enfeksiyonlarda yükselen bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Amerikan Yoğun Bakım Derneği 2008 yılında bakteriyel enfeksiyonları diğer enfektif hastalıklardan ayırt etmek ve tanıyı hızlı koymak adına bir tanı kriteri olarak önermiştir. (129) Bakteriyel enfeksiyonlarda tanı koymada önemli bir biyobelirteç olan PCT viral ve lokal enfeksiyonlarda yükselmez. Viral enfeksiyonlarda virüsle enfekte hücrelerde interferon- γ üretimi ile PCT indüksiyonu baskılanır. Bu sebeple, PCT viral ve bakteriyel etiyolojiyi ve antibakteriyel tedavi ihtiyacını aydınlatmak için önerilmektedir. (130) Yapılan çalışmalarda PCT'in bakteriyel enfeksiyonda 3.- 4. saatte yükselmeye başladığı, 6-8 saatte tepe noktasına ulaştığı ve ulaştığı bu seviyede 24 saat kalabildiği gösterilmiştir. (131–133) Bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik tedavisine başladıktan sonra ilk 24 saat içinde PCT miktarında %30' dan fazla düşüş olması tedavide doğru antibiyotiğin seçildiğini ve enfeksiyonun gerilemeye başladığını gösterirken; PCT düzeyinin artması ise mevcut antibiyotiğin değiştirilerek başka bir antibiyotiğe geçilmesi gerektiğini gösterir. (134) Yeni doğanlarda yetişkinlere göre daha yüksek bazal PCT seviyeleri olduğu; doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde giderek arttığı ve yaşamın ilk 2 günü boyunca yüksek kaldığı gözlemlenmiştir (135).

2.1.5.9.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)

NLR, sistemik inflamasyonun bir göstergesidir. Genelde nötrofil sayısı, inflamatuvar hastalıkların seyrinde artarken; lenfosit sayısı azalır. Ancak kaşeksi gibi bazı durumlarda inflamasyon varlığında nötrofil sayısı artmazken lenfosit sayısı ise azalmaz. Bu gibi durumla hastalığın seyri değerlendirilirken “yanlış negatif” değerlendirmeye neden olabilir (136). Son zamanlarda yapılan çalışmalar NLR'nın hastalık prognozunu değerlendirmede tek başına nötrofil veya lenfosit sayısından daha etkili olduğunu bildirmiştir (137). Forget ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, geriatric popülasyonda olmayan sağlıklı yetişkinlerde ortalama NLR 1.65 olarak tespit edilmiştir (138). Güney Kore’de sağlıklı bir popülasyonda yapılan bir çalışmada, NLR ortalamasının tüm yaşlar için 1.65, erkeklerde 1.63 ve kadınlarda 1.66 olduğu tespit edilmiştir (139). Değişik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, NLR'nın farklı etnik kökenler arasında benzer düzeyde olabileceğini ve NLR değerlendirilmesinde referans değer olarak 1.65'in kullanılabileceğini göstermektedir (138). Yapılan çalışmaların çoğunda, yüksek NLR'nın maligniteler, kardiyovasküler hastalık, akut respiratuvar distress sendromu ve fibrotik karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda prognozu belirlemede bağımsız bir parametre olabileceği gösterilmiştir (140).

2.1.5.9.3. C-Reaktif Protein (CRP)

1930 senesinde Tillet ve Francis, hasta serumunda *S.pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve bu proteine C reaktif protein (CRP) adını vermişlerdir (141). CRP pentraksin ailesi üyesidir ve santral bir çekirdeğin etrafında simetrik olarak yerleşim gösteren, her biri 187 aminoasit içeren, 5 adet promotordan oluşan 118000 Da ağırlığında olan bir moleküldür (142,143). Hepatositlerden sentezlenen CRP akut faz proteinlerindendir. CRP salınımı en çok İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz alfa (TNF α) gibi sitokinler uyarır. CRP klasik kompleman yolağını aktive eder ve fagositik hücrelerin işlevlerini düzenlemede rol oynar (144,145). CRP enfeksiyon için non spesifik bir gösterge olup bakteriyel enfeksiyonlarda maksimum seviyeye ulaşır, kronik inflamasyonun erken evresinde de yükselir (146). Sağlıklı bireylerde CRP'nin

düzeyi 10 mg/L'den azdır ancak enfeksiyon durumunda ilk 6-8 saat aralığında artmaya başlar ve yaklaşık 48 saat sonra tepe noktası olan 350-400 mg/L seviyelerine ulaşır (147). Yapılan çalışmalarda, CRP düzeyinin 100 mg/L'den yüksek olması bakteriyel enfeksiyon tanısını destekleyen bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir (117). Yarılanma ömrü 19 saat olan CRP'nin seviyeleri inflamasyonun baskılanması veya doku hasarının gerilemesiyle birlikte hızla düşer (148,149).

2.1.5.9.4. Eritrosit Sedimentasyon Oranı (ESO)

ESO dikey bir tüpte bekleyen eritrositlerin bir saat içerisindeki çökme hızını mm/saat cinsinden gösteren bir akut faz reaktanıdır (150). Günümüzde kullanılan ESO, 1918 yılında Alman araştırmacı Robin Fahraeus tarafından tanımlanmıştır (151). Eritrositler normalde kanda asılı halde bulunurlar. Plazma içerisinde eritrositler aşağı doğru hareket ettikçe plazma yukarı doğru çıkar ve bu zıt hareketler normalde dengededir. Eritrosit membranındaki zeta potansiyeli eritrositlerin birbirini itmesine neden olarak rulo formasyonu oluşumunu önler. Kandaki bu denge bozulursa eritrositler rulo formasyonu oluşturarak çökmeye başlar (152). İnflamasyon sırasında açığa çıkan serbest oksijen radikalleri eritrosit membranı zeta potansiyelini bozar ve ESO'da artışa neden olur (153). Plazma albümin konsantrasyonu ve immunoglobulinlerin kan seviyesinin artması, anemi, böbrek yetmezliği, obezite, kadın cinsiyet, ileri yaş, gebelik, menstrasyon da ESO'nu arttırmaktadır (153,154). Polisitemi, hiperviskozite, orak hücre anemisi, lösemi, kronik yorgunluk sendromu, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer veya böbrek yetmezliğine sekonder plazma proteinlerinin azalması, hipofibrinojenemi, kaşeksi, aşırı yüksek lökosit ve bilirubin düzeyleri ise ESO'nu düşürür (155–159). Ölçüm çubuğunun kısa olması, kanın en az 2 saat bekletilerek laboratuvara geç ulaştırılması, tüpe fazla antikoagulan konulması, test ortam ısısının düşük olması gibi teknik aksaklıklar da ESO'nın normalden düşük çıkmasına sebep verebilir (160). ESO'nın ölçümündeki bu dezavantajlar ESO'nın hastalıkların tanısında kullanımını sınırlandırmaktadır. ESO'nın sensitivite ve spesifitesinin düşük olması klinisyenin ek tanıları gözden geçirmesine ve mevcut bulguları klinik ve diğer laboratuvar parametreleri ile birlikte yorumlamasına neden olmaktadır (161). ESO enfeksiyonun başlangıcından 24-48 saat içerisinde yükselmeye başlar ve normal seviyelere dönmesi haftalar sürebilir (153). ESO'nın genel kabul

gören referans değerleri erişkinler için: 50 yaş altında, erkeklerde 15 mm/saat, kadınlarda 20 mm/saat; 50-85 yaş aralığında, erkeklerde 20 mm/saat, kadınlarda 30 mm/saat, 85 yaş üzeri erkeklerde 30, kadınlarda 42 mm/saat olarak belirlenmiştir (161–163).

2.1.5.9.5. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, immün aracılı ve/veya inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynayan sitokinlerden biridir. Karaciğerde immün ve inflamatuvar olaylarda merkezi rol oynayan ve lipoprotein lipaz aktivitesini, yağ asidi sentezini ve yağ depolanmasını azaltan tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-1'e yanıt olarak üretilir (164). IL-6; T ve B lenfositleri, monositler/makrofajlar, fibroblastlar, astrositler, mikroglia, osteoblastlar, endotel, epitel hücreleri, nöronlar, mezangial, dendritik hücreler, mast hücreleri, epidermal Langerhans hücreleri ve keratinositler gibi birçok hücre grubu tarafından üretilir (165,166). B lenfositlerin antikor üreten plazma hücrelerine dönüşmesini sağlarken, hepatositlerden akut faz reaktanlarından olan mannoz bağlayan lektin (MBL), C-reaktif protein (CRP) ve kompleman komponentlerinin salınımını sağlar. Böylece inflamatuvar cevabın ortaya çıkmasında ve sürdürülmesinde görev alır. IL-6 timositleri ve T lenfositleri ve diğer sitokinler ile kemik iliğinde hematopoietik kök hücre gelişiminin uyarılması; IL-1 ile birlikte T yardımcı hücrelerini aktive eder. IL-6'nın akut fazdaki etkileri, IL-1 ve TNF gibi birkaç başka sitokin ile sinerjik etki içerir. Ayrıca kemotaksis üzerine inhibitör etkisi olduğu da bildirilmiştir (165). IL-6; IL-1 ve TNF-alfa gibi endojen bir pirojen olarak önemli bir rol oynar. Son araştırmalar, IL-6'nın ölümcül enfeksiyonlara karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu ve bu etkinin kısmen nötrofiller tarafından sağlandığını göstermektedir (166). IL-6 belirli koşullar altında dendritik hücreler ve makrofajlar gibi miyeloid hücrelerde anti-inflamatuvar bir rol sergiler. Lipopolisakkarit gibi mikrobiyal ürünlerle stimülasyondan önce IL-6'ya maruz kalma, in vitro olarak kemik iliği kaynaklı dendritik hücrelerde majör doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf II ekspresyonunu ve proinflamatuvar mediatörleri inhibe eder (167). IL-6'nın uzun süreli etkisinin, makrofajlarda STAT3'ü de aktive ederek antiinflamatuvar etki gösteren IL-10'un anti-inflamatuvar etkilerini taklit ettiği gösterilmiştir. (168)

2.1.5.9.6. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF α)

TNF'nin alfa ve beta olmak üzere iki yapısal formu vardır. TNF-alfa esas olarak monositler/makrofajlar tarafından salınır, TNF-beta ise T-lenfositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından salınır. İki form, moleküler yapı bakımından çok benzerdir ve benzer biyolojik özelliklere sahiptir (169). Kaşektin (TNFa), ağırlığı 17 ile 70 kDa arasında olan bir sitokindir (170). TNFa homotrimerik bir yapıya sahiptir ve makrofajlar, monositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, adipositler, B hücreleri gibi birçok hücre tarafından sentezlenir (171). TNF- α geni, 6. kromozomun kısa kolunda bulunur ve 233 amino asitlik bir öncüyü işleyerek 157 amino asitlik bir polipeptidi kodlar (172). TNF- α , önemli proinflatuar özelliklere sahip bir sitokindir ve doğal ve adaptif bağışıklık, hücre proliferasyonu ve apoptozda rol oynar (173). TNF- α esas olarak enfeksiyöz olaylarda rol oynar, enfeksiyöz ajanların veya doku hasarının varlığında 4-8 saat sonra yükselen ve 16-24 saatte pik yapan düzeylerle; Salınım uyaran sürekliliği boyunca devam ettiği gösterilmiştir (169). TNF reseptörleri birçok hücre ve dokuda eksprese edilmesine rağmen, TNF- α 'nın anti-inflatuar etkileri esas olarak vasküler endotel ve endotel-lökosit etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. TNF- α ; Endotel hücrelerinde E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve IL-8, MCP-1 ve IP-10 gibi çeşitli kemokinlerin sentezini artırır. Ek olarak, TNF- α , antijenden bağımsız olarak birçok farklı lökosit grubunu aktive edebilir (174).

2.1.5.9.7. İnterlöklin-8 (IL-8)

IL-8, 40'tan fazla farklı molekülden oluşan 'kemokin süper ailesinin' bir prototipidir (175). IL-8, hem çeşitli lökosit tiplerinin göçünü hem de hematopoietik progenitör hücrelerin hareketini ve lenfositlerin yuvalanmasını düzenlediği bilinen kemokinlerden oluşan CXC kemokin alt ailesine aittir (176). IL-8; monositler, lenfositler, granülositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, bronşiyal epitel hücreleri, keratinositler, hepatositler, mezangiyal hücreler ve kondrositler dahil olmak üzere birçok hücre tipinden salgılanır. Enfektif dokulardan salgılanan IL-8 internalize olur ve endotel hücreleri yoluyla taşınır (177). Lipopolisakkarit ve enflatuar sitokinler, IL-8 üretimini indükler. Tersine, IL-4, IL-10, TGF, bazı interferonlar ve

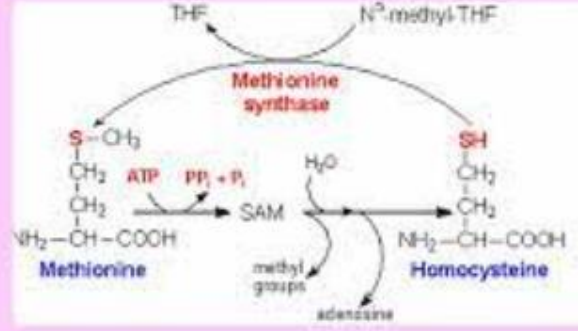
glukokortikoidler ve vitamin D3 gibi immünosupresif ilaçlar IL-8 üretimini inhibe ederler (178). IL-8, G proteinine bağlı yedi transmembran reseptör üst ailesine ait iki tip reseptöre, CXCR1 ve CXCR2'ye bağlanır. IL-8, nötrofiller için güçlü bir kemoatraktandır, in vitro şartlarda IL-8 ayrıca lizozomal enzimlerin salınması, süperoksit/biyolipitlerin oluşumu gibi nötrofil fonksiyonunu aktive eder (179–181). IL-8, nötrofillerin transendotelyal göçünü artırır (182). Hastalıklarda IL-8 seviyeleri ile nötrofil infiltrasyonu arasında anlamlı korelasyonlar bildirilmiştir. IL-8, akut inflamasyon için gerekli bir faktördür. Bununla birlikte, son çalışmalar IL-8'in enflamatuvar olmayan reaksiyonlar için de önemli olduğunu göstermiştir (183). Ek olarak, IL-8'in sistemik uygulanması, hematopoietik kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kana göçünü de hızlı şekilde indükler. Bu sonuç, IL-8'in aynı zamanda in vivo olarak enflamatuvar olmayan fizyolojik reaksiyonu da düzenlediğini göstermektedir (184).

2.1.5.9.8. Homosistein

Homosistein kimyasal adı; 2-amino-4- merkaptobütirikasit olan, metiyonin metabolizmasında metiyoninden bir metil grubunun ayrılmasıyla oluşan, insan plazmasında hem homosistein (indirgenmiş form) hem de homosistin (oksitlenmiş form) olarak bulunabilen, sülfür içeren bir aminoasittir (185). Metiyonin temel bir amino asittir ve yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katılabilir ve ayrıca enzimatik olarak ATP kullanılarak bir sülfonyum bileşiği olan S-adenosilmetionine (SAM) dönüştürülebilir. (186–188). DNA metiltransferaz, SAM'ın metil grubunu parçaladığında, S-adenosilhomosistein'e (SAH) dönüştürülür. Homosistein, adenosil kısmının hidrolitik bölünmesiyle oluşur. (Şekil 1)

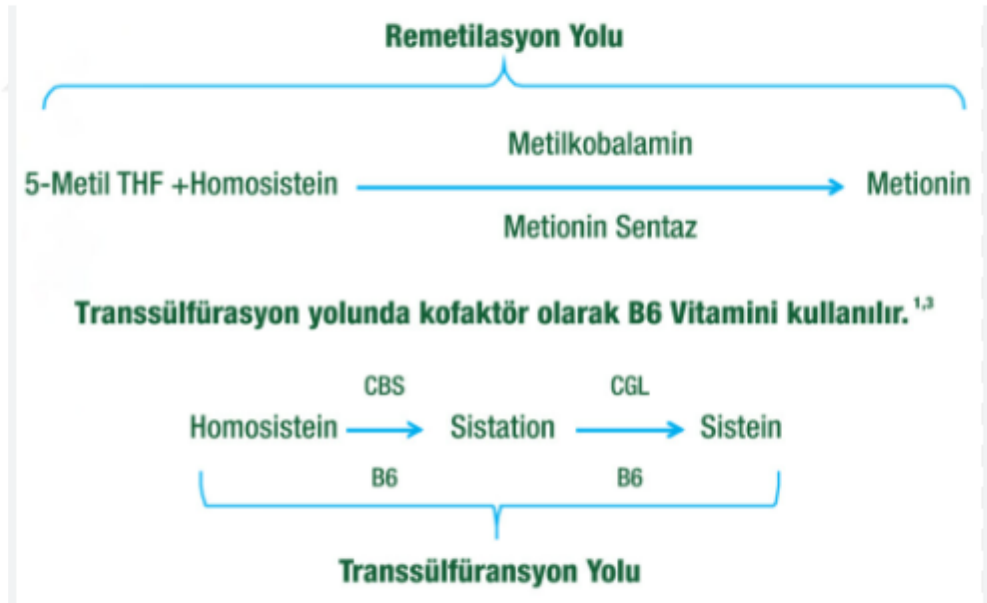
Metiyonin,

- S-adenozil metiyonin (SAM) üzerinden metil grubunu diğer bileşiklere transfer ederken homosistein oluşur.



Şekil 1. Metionin'den Homosistein oluşumu

Vücuttaki homosistein transsülfürasyona veya remetilasyona uğrayarak metabolize olur (Şekil 2) (187,189–191).



Şekil 2. Homosistein'in transsülfürasyonu ve remetilasyonu

Yapılan çalışmalarda açlık homositinini ölçülerek 4 grup belirlenmiş; normal (5-15 mmol/l), orta (15-30 mmol/l), yüksek (30-100 mmol/l) ve şiddetli (100 mmol/l ve üzeri) (192–194). Plazma homosistein seviyeleri yaşla birlikte hafifçe artma eğilimindedir. Östrojen, diğer faktörlerden bağımsız olarak total homosistein

konsantrasyonlarını düşürdüğü için homosistein seviyeleri erkeklerde kadınlara göre 1 mmol/L daha yüksek olabilir. (192,195).

Plazma homosistein seviyeleri genellikle 5-15 mmol/L'dir ve 16 mmol/L'nin üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilir. (185). Plazma homosistein düzeylerinin çok yüksek olduğu durumlar, arteriyel ve venöz tıkanmalar, inme, miyokard enfarktüsü ve kronik böbrek yetmezliği için önemli bir risk oluşturmaktadır. (193,196,197). Hiperhomosisteinemiye neden olan faktörler; CBS eksikliği, MTHFR eksikliği, kronik böbrek yetmezliği, akut lenfoblastik lösemi, diyabet, B12 vitamini eksikliği, folat eksikliği, B6 vitamini eksikliği, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara, fiziksel hareketsizlik, menopo. Homosistein metabolitleri, glutamaterjik N-metil-D-aspartat reseptörleri üzerinde eksitotoksik bir etki gösterir. Bu etki glutamatinkinden daha fazladır ve proapoptotik proteinlerin aktivasyonu sonucu hücre içi Ca^{2+} artışına ve apoptozise neden olur. Homosistein ayrıca SAH'a metabolize edilir. SAH metilasyon reaksiyonlarını inhibe ederek nörotoksik etki gösterir. Artan plazma homosistein seviyeleri bu nedenle nörodejeneratif etkiler için potansiyel bir risktir. (198). Homosisteinin vasküler endotel disfonksiyonuna neden olduğu kabul edilmektedir. Homosisteinin, protein C'nin aktivasyonunu önleyerek ve V, X ve XII faktörlerinin aktivitesini hızlandırarak endotelin normal antitrombotik özelliklerini değiştirdiği tespit edilmiştir. Doku plazminojen aktivatörlerinin salınımını uyarak, trombin oluşumunu hızlandıran, protrombotik bir ortam oluşturan endotelden trombomodulin ve heparin sülfat salınımını önler (192,196,199–201). Ayrıca homosisteinin oksidatif hasara neden olduğuna dair artan kanıtlar bulunmaktadır (202). Homosistein plazmada hızla oksitlendiğinde homosistein disülfid veya homosistein tiyolaktan oluşur. Bu oksidasyon reaksiyonu, hidrojen peroksit ve süperoksit radikalleri gibi ürünler üretir. Oluşan hidrojen peroksit bir hidroksil radikali ile damar endoteline zarar verirken, süperoksit radikalleri lipid peroksidasyonunu tetikleyerek hem endoteli hem de LDL partiküllerini etkiler (192,199,202). Normal endotel hücreleri, bu toksik etkileri önlemek için homosisteini bağlayan NO salgılar. Ancak uzun süreli hiperhomosisteinemi maruziyetinde homosistein lipid peroksidasyonunu indükleyerek endotelial NO sentaz salınımını azaltır ve NO'nun bu koruyucu etkisi sona erer ve endotel zarar görür (192,199,203). Hiperhomosisteinemi,

depresyon veya bunama gibi bir dizi somatik ve psikiyatrik hastalığın gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (119,120). Homosistein, DNA metilasyonunu etkilediğinden, MDB'deki epigenetik değişikliklerin homosistein seviyeleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. (121)

2.1.6. Elektrokonvulsif Terapi (EKT)

EKT, elektrik akımının 0,1 ila 6 saniye süresince şakaklardan uygulanarak frontal loblardan geçirilip terapötik amaçlı jeneralize nöbet oluşturulması yolunun kullanıldığı somatik bir tedavi yöntemidir. (204) 1938'de Cerletti ve Bini tarafından geliştirilen, manide ve psikozda etkili bir tedavi yöntemi olarak bildirilen, tüm dünyada yaygın bir biçimde kullanılan EKT depresyonda en etkili altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir. (205) Modern EKT cihazları, kare dalga ve ultra kısa darbeleri (0.25-1.0ms) (ultra kısa darbeleri) akım üreten cihazlar olarak geliştirilmiştir. Bu EKT cihazları , kısa kare dalgalar şeklinde sabit akım uyarıcısı olarak önceden belirlenmiş miktarda elektrik yükü kullanabilir. EKT iki taraflı veya tek taraflı elektrot yerleştirilerek yapılabilir. Çift taraflı uygulama yöntemi halen en yaygın kullanım yöntemidir. Çift cepheli ve çift zamanlı olmak üzere iki tip çift taraflı uygulama vardır. Bifrontal uygulamada elektrotlar gözün üst kısmına yerleştirilir. İkili uygulamada her elektrotun merkezi, yörüngenin köşesinden dış kulak yoluna çizilen çizginin merkezinden 3 cm yukarıya yerleştirilir. Tek taraflı EKT'de elektrotlardan biri şakak bölgesine yerleştirilir. Bu elektrot, göz yuvasından dış kulağın baskın olmayan yarımkürenin yan köşesine çizilen çizginin orta noktasının 3 cm yukarısına yerleştirilir. İkinci elektrodun konumu teknolojiye bağlı olarak değişir. (206) EKT'nin etki mekanizması halen netlik kazanmamıştır. EKT'nin tedavi etkisini oluşturmada birçok nörotransmitter, nörohormon ve nörotrofik faktörün çeşitli rollere sahip olduğu vurgulanmaktadır. (207–210) EKT'nin biyolojik etki mekanizmalarına ilişkin daha az vurgulanan araştırma alanlarından biri de bağışıklık sistemidir. (211) Bununla birlikte, birçok hayvan çalışmasında indüklenen nöbetlerin hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik dolaşımda sitokin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. (212–214) Küçük bir çalışmada depresif hastalarda ECT tedavisi boyunca tedavi öncesi yüksek TNF- α düzeylerinin normale döndüğü, böylece tedavi sonrası TNF- α düzeylerinin kontrol denekleriyle karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir. (30) Yakın zamanda yapılan bir

araştırma klinik remisyonun bir epizod tedavi süreci boyunca interlökin (IL)-6 düzeyinde azalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur. (215) Bu çalışma, ECT ile tedaviden önce daha yüksek IL-6 düzeylerinin, tedavi sonu MADRS'de daha düşük skorlarla indekslendiği gibi, tedaviye daha olumlu bir yanıtla ilişkili olduğunu gösterdi. (216) Hücrel bağışıklık parametreleri açısından, geçmişte çok sayıda klinik çalışmada, MDB hastalarında nispeten artan sayıda nötrofil (nötrofili) ve bunun yanı sıra azalan T-hücre proliferasyonunu göstermiştir. (217) Bir çalışmada depresyon tanısıyla EKT uygulanan kadınlar hastalarda tedavi öncesi IL-8 düzeylerinin klinik iyileşme ile negatif bir korelasyon gösterdiğini ve tedavi öncesinde daha düşük IL-8 düzeylerine sahip olanlarda klinik iyileşmenin daha fazla olduğunu göstermiştir. (218)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Araştırmamızın gerçekleştirilmesinde 1964 yılı Helsinki deklarasyonunda kabul edilen etik standartlar gereği bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.06.2021 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/336 sayılı yazısı ile oy birliği ile karar verilmiştir. (EK-1)

3.2. Örneklem Seçimi

Araştırmamızın örnekleminin Ocak 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yatarak tedavi gören ve DSM 5'e göre değerlendirilmelerinin sonucunda Depresif Bozukluk tanısı alan ve en az 10 seans elektrokonvulsif terapi uygulanan 26 hastadan ve daha önce psikiyatrik bir tanı konulmamış, psikiyatrik tedavi almamış 26 sağlıklı gönüllüden araştırmayı gönüllü olarak kabul eden, bilgilendirilmiş yazılı onam alınan, dışlama ve dahil etme kriterlerini karşılayanlardan oluşturulması planlanmış ve çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya başlangıçta 30 depresif bozukluk hastası dahil edilmiştir. Ancak hastaların 2 tanesi EKT seansları sırasında antibiyotik ve antiinflamatuvar kullanmalarını gerektirecek inflamatuvar hastalık geçirdiklerinden; 2 tanesi ise EKT'nin 10 seansı tamamlamadan taburculuk talep ettiklerinden çalışmadan çıkarılmışlardır. Araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden ve dahil etme - dışlama kriterlerini karşılayan tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

Depresif bozukluk tanılı hastalar için araştırmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Okur-yazar olmak
3. Hastaların DSM 5'e göre Depresif Bozukluk tanısı almış olması
4. En az 10 seans Elektrokonvulsif terapi uygulanmış olması
5. Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Sağlıklı kontroller için araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Okur-yazar olmak
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmek
4. Herhangi bir ruhsal bozukluk tanısı almamış olmak, psikiyatrik tedavi görmemiş olmak

Depresif Bozukluk tanılı hastalar için dışlama kriterleri:

1. DSM 5'e göre Bipolar depresyon tanısı almış olması
2. Muayene sonucunda mental retardasyon tanısı almak
3. Kognitif fonksiyonları etkileyen nörolojik ya da metabolik hastalık tanısı almış olmak (diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, parkinson hastalığı, multipl skleroz, polinöropati, enflamatuvar romatolojik hastalık ve maligniteler gibi sistemik hastalıklar)
4. İletişimi engelleyecek işitme ve görme kusurunun olması
5. Stabil olmayan veya akut tıbbi durumların varlığı
6. Anti-enflamatuvar ilaçların kullanımı
7. Sağlıklı gönüllüler için herhangi bir ruhsal bozukluk tanısı almış olmak, psikiyatrik tedavi görmüş olmak

3.3. Araştırmanın Deseni

Katılımcıların sosyodemografik verileri (yaş, eğitim düzeyi, medeni durum, cinsiyet vb.) ve klinik özellikleri kendi hazırladığımız veri formuna göre kaydedilmiştir. Ardından klinisyenin uygulayacağı; Montgomery ve Åsberg Depresyon Ölçeği (M.Å.D.R.S.) EKT öncesi, EKT'nin 5.seansı sonrası, EKT'nin bitiminde olmak üzere toplam 3 kez doldurulmuştur. Depresif bozukluk tanılı hastalardan EKT öncesi, EKT'nin 5.seansı sonrası, EKT'nin bitiminde olmak üzere toplam 3 kez, sağlıklı kontrollerden ise 1 kez 12 saatlik açlığı takiben sabah 08.00-

11.00 saatleri arasında ve 30 dakikalık istirahat sonrasında 10 mL venöz kan örneği araştırmacı tarafından antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine ve antikoagülan (EDTA) içeren hemogram tüplerine alınmıştır. Biyokimya kan tüplerine alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve biyokimyasal ölçümler yapılıncaya kadar -80 °C’de muhafaza edilmiş, hemogram kan tüplerine alınan kan örnekleri ise 2000 devirde 10-15 dakika santrifüj edilerek ölçümler yapılıncaya kadar 2-8 °C’de muhafaza edilmiştir.

3.4. EKT uygulaması

EKT, ameliyathanede anestezi teknikeri ve/veya anestezi uzmanı ve psikiyatristten oluşan bir ekip tarafından uygulandı. Anestezi indüksiyonu için tüm hastalara anesteziist tarafından intravenöz propofol (0,75–1 mg/kg) ve süksinilkolin (1 mg/kg) uygulandı. Bitemporal yöntem olan Thymatron System 4 (Somatics, LLC Venice, FL, USA) marka EKT cihazı kullanıldı. Kısa nabız, kare dalga tipi 900 mA (uyaran genişliği 0.25–1.50 ms frekans 10–70 Hz, süre 0,14–8 saniye, maksimum şarj 504;1008 mC) en az 20 saniye nöbet verilerek oluşması hedeflendi. Toplam EKT seans sayısı, haftada en az iki kez uygulanan en az 10 seanstan oluşmaktaydı. EKT seansı hastanın klinik yanıtına bağlı olarak artırıldı.

3.5. Değerlendirme Araçları

3.5.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmamızda kullanılan sosyodemografik bilgi formu araştırmacılar tarafından geliştirilmiş olup toplam 11 soru içermektedir. Mevcut formu olan hastaların sosyodemografik verilerinin yanı sıra; Mevcut hastalık belirtileri, hastalık öyküsü, kullanılan ilaçlar gibi durumlar kaydedildi. (EK-3)

3.5.2. Montgomery ve Åsberg Depresyon Ölçeği (M.Å.D.R.S.)

Depresyonun temel belirtilerinin düzeyini ve şiddetinin değişimini ölçmek için kullanılan, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Toplam 10 maddeden oluşur.

Ölçeği geliştirenler tarafından belirlenmiş şiddet basamaklarında (0-2-4-6) ya da bu basamakların arasında (1-3-5) derecelendirme yapılır. Türkçe formunun duyarlılık ve özgüllük çalışmasında hafif, orta, belirgin şiddetteki depresyon için kesme noktaları sırasıyla 9+/-, 29+/-, 36+/- olarak bulunmuştur. (Torun ve ark 2002) Tedavi çalışmalarında remisyon tanımı için ölçekten alınan puanın 10'un altına düşmesinin hedeflenmesi önerilmiştir. (Hawley ve ark 2002). (EK-4)

3.5.3. Biyokimyasal Analiz

Katılımcıdan 12 saatlik açlığı takiben sabah 08.00-11.00 saatleri arasında ve 30 dakikalık istirahat sonrasında 10 mL venöz kan örneği araştırmacı tarafından antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine ve antikoagülan (EDTA) içeren hemogram tüplerine alındı. Biyokimya kan tüplerine alınan kan örnekleri 4000 rpm 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve biyokimyasal ölçümler yapılmaya kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Hemogram tüplerine alınan kan örnekleri ölçümler yapılmaya kadar 2-8 °C'de muhafaza edilerek en geç 1 saat içinde ölçümleri yapıldı.

Serum IL-6 düzeyleri ELISA metodu ile ölçüldü (Human IL-6 ELISA Kit, SG-10267, SinoGeneClon Biotech Co.,Ltd, China). Serum IL-8 düzeyleri ELISA metodu ile ölçüldü (Human IL-6 ELISA Kit, SG-10269, SinoGeneClon Biotech Co.,Ltd, China). Serum TNF alfa düzeyleri ELISA metodu ile ölçüldü (Human TNF-alfa ELISA Kit, SG-10127, SinoGeneClon Biotech Co.,Ltd, China). Serum Prokalsitonin düzeyleri ELISA metodu ile ölçüldü (Human Prokalsitonin ELISA Kit, SG-10689, SinoGeneClon Biotech Co.,Ltd, China). Hemogram değerlerinin ölçümü SYSMEX CS 2500i otoanalizöründe yapıldı. Eritrosit Sedimantasyon Oranları SYSMEX CS 2500i otoanalizöründe ölçüldü. CRP seviyeleri Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe ölçüldü. Homosistein ölçümü için IMMULITE 2000 XPi otoanalizörü kullanıldı.

3.6. İstatistiksel Yöntem

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk-W testi, Kolmogorov Simirnov testi, Q-Q plot, skewness ve kurtosis ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann-Whitney u testi kullanıldı. İki den fazla bağımlı grup değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda Repeated Measures ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Friedman testi kullanıldı. Repeated Measures testi küresellik varlığına göre Sphericity Assumed ya da Greenhouse-Geisser yöntemleri kullanıldı. Repeated Measures testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı. İki oran arasındaki kıyaslamada ki-kare testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare Yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. İki nicel değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson korelasyonu ile sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Ayrıca cut-of belirlemek için Youden-İndex kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamız Ocak 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde yatarak tedavi gören, muayenelerinin ve DSM 5'e göre değerlendirilmelerinin sonucunda Depresif Bozukluk tanısı alan ve EKT uygulanan hastalardan 26 hasta ve 26 daha önce psikiyatrik bir tanı konulmamış, psikiyatrik tedavi almamış sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Çalışmamızda EKT uygulanan depresif bozukluk hastalarından EKT öncesi, 5. Seans sonrası, bitiminde toplam 3 kez, sağlıklı kontrollerden ise 1 kez olmak üzere toplam 104 farklı numune değerlendirilmiştir.

4.1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri ve Karşılaştırılması

Çalışmamızdaki depresif bozukluk grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ($p>0,05$) ve cinsiyet ($p>0,05$) açısından fark bulunmadığı, yapılan istatistiksel analiz sonucunda gösterildi. Her iki grupta da katılımcıların 17'si kadın (% 65,4), 9'u erkekti (% 34,6). Depresif bozukluk tanılı hasta grubunda yaş ortalaması $53,81\pm15,72$ (28-82), sağlıklı kontrol grubunda ise $51,38\pm14,01$ (26-82) olarak hesaplandı.

Depresif bozukluk tanılı hastaların 20'sinin evli (% 76,9), 6'sının dul/boşanmış (%23,1) ; sağlıklı kontrol grubunun 1'inin bekâr (%3,8), 23'ünün evli (% 88,5), 2'sinin dul/boşanmış (% 7,7) olduğu görüldü. Gruplar arasında medeni hal ($p>0,05$) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Eğitim durumu açısından gruplar karşılaştırıldığında depresif bozukluk tanılı hastaların 4'ünün ilkokul terk (% 15,4), 14'ünün ilkokul mezunu (% 53,8), 3'ünün ortaokul mezunu (% 11,5), 1'inin lise mezunu (% 3,8), 3'ünün üniversite mezunu olduğu (% 11,5), 1'inin yüksek lisans-doktora yaptığı (% 3,8); sağlıklı kontrol grubunun 5'inin ilkokul terk (% 19,2), 7'sinin ilkokul mezunu (% 26,9), 5'inin ortaokul mezunu (% 19,2), 3'ünün lise mezunu (% 11,5), 2'sinin üniversite mezunu olduğu (% 7,7), 4'ünün yüksek lisans-doktora yaptığı (% 15,4) görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Depresif bozukluk tanılı hastalardan 5'inin (% 19,2), sağlıklı kontrol grubunun 7'sinin (% 26,9) sigara kullandığı; sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Depresif bozukluk tanılı hastaların 8'i ilaçlardan fayda görmediği için EKT öncesi ilaçlarını kendileri bırakarak, EKT öncesi ve süresince psikiyatrik ilaç kullanmazken (% 30,8), 18'i EKT öncesi ve süresince çeşitli nedenlerle (uykusuzluk, anksiyete, iştahsızlık, psikotik semptomlar vb.) psikiyatrik ilaç kullanmaktaydı (% 69,2).

Depresif bozukluk tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin özeti Tablo 2'de gösterilmiştir:

Tablo 2. Sosyodemografik özellikler

Sosyodemografik Özellikler	HASTA (n=26)	KONTROL (n=26)	p
1.Yaş (yıl)	28-82 (min-max)	26-82 (min-max)	0,560
a.Ortalama	53,81±15,72	51,38±14,01	
b.Ortanca	55	52,5	
2.Cinsiyet			1
a.Kadın	17	17	
b.Erkek	9	9	
3.Medeni Hal			0,248
a.Bekâr	0	1	
b.Evli	20	23	
c.Boşanmış/Dul	6	2	
7.Eğitim Durumu			0,213
a.ilkokul terk	4	5	
b.ilkokul mezunu	14	7	
c.ortaokul mezunu	3	5	
d.lise mezunu	1	3	
e.üniversite mezunu	3	2	
F.yüksek lisans/doktora yapmış	1	4	
8.Sigara Kullanımı			0,510
a.yok	21	19	
b.var	5	6	
9.Psikiyatrik İlaç Kullanımı			0
a.yok	8	26	
b.var	18	0	

4.2. MADRS Puanlarına Göre Değerlendirmeler

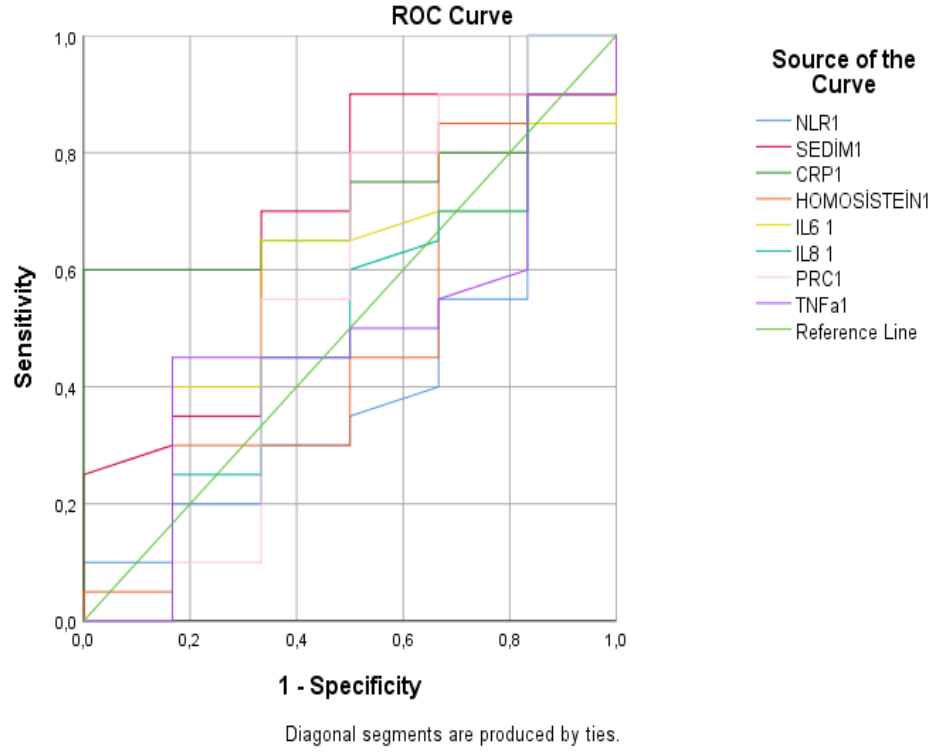
Depresif hastaların EKT öncesi (MADRS- 1), 5.seans sonrası (MADRS- 2), bitiminde (MADRS- 3) değerlendirilen MADRS puanları ile sağlıklı kontrollerin MADRS puanları istatistiksel olarak analiz edildi ve Depresif bozukluk hastalarının üç farklı zamanda hesaplanan MADRS puanlarının tümü sağlıklı kontrollerin MADRS puanlarına göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 3). (Tüm değerlendirmeler için $p<0,01$)

Tablo 3. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun MADRS Puanlarının Karşılaştırılması

HASTA (n=26)				KONTROL (n=26)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
MADRS- 1	44,58	5,43	46	1,04	1,04	1,00	<0,01
MADRS- 2	27,23	8,56	26,5	1,04	1,04	1,00	<0,01
MADRS- 3	9,19	7,44	7	1,04	1,04	1,00	<0,01

Çalışmamızda hastalar MADRS-3 toplam puanlarına göre gruplandırıldı. MADRS-3 toplam puanları 10'un altına düşen hastalar remisyona giren grup (n=20, % 76,9) iken 10 puan ve üzeri olanlar remisyona girmeyen gruptu (n=6, % 23,1). MADRS-1 ile MADRS-3 arasında %50'den fazla azalma olanlar EKT'den fayda gören grup (n=24, % 92,3) iken %50'den az azalma olanlar EKT'den fayda görmeyen gruptu (n=2, % 7,7).

Remisyona giren grup ile remisyona girmeyen grup EKT öncesi ölçülen parametrelerle kıyaslandı. Her iki grup içinde EKT öncesi parametrelerin ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). (Şekil 3)



Şekil 3. MADRS-3 Puanlarına Göre İlk Ölçüm Parametrelerinin Kıyaslanması

Hastaların MADRS-1 ve MADRS-3 puanlarının arasında ki yüzde farkının EKT öncesi ölçülen parametre seviyeleriyle cinsiyete özgü şekilde Lineer Regresyon (Stepway yöntemi) analizi yapıldığında kadınlarda TNF alfa ile MADRS yüzde farkı arasında negatif bir ilişki saptandı ($p < 0,05$). Erkeklerde ise anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). (Tablo 4)

Tablo 4. MADRS 1-3 Yüzde Farkının EKT Öncesi Ölçümlerle Cinsiyete Göre Kıyaslanması

	Cinsiyet	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Standardized Coefficients	p	Standardized Coefficients	p
NLR-1	Kadın	-0,106	0,788		
	Erkek	-0,151	0,698		
ESO-1	Kadın	-0,024	0,958		
	Erkek	0,307	0,421		
CRP-1	Kadın	0,215	0,557		
	Erkek	0,321	0,400		
HOMOSİSTEİN-1	Kadın	-0,089	0,803		
	Erkek	0,115	0,769		

Tablo 4. (Devamı)

IL 6-1	Kadın	0,540	0,805		
	Erkek	0,286	0,456		
IL 8-1	Kadın	-0,022	0,988		
	Erkek	0,358	0,344		
PRC-1	Kadın	-0,101	0,932		
	Erkek	0,352	0,352		
TNF-alfa	Kadın	-0,918	0,673	-0,489	0,046
	Erkek	0,408	0,275		

4.3. İlaç kullanımlarına Göre Hastaların Değerlendirilmesi

Hastaların 18'i psikiyatrik ilaç kullanırken; 8'i kullanmıyordu. EKT öncesi ve bitiminde ölçülen parametreler ilaç kullanım durumuna göre kıyaslandığında ilaç kullanan grupta kullanmayanlara göre NLR-1'in daha yüksek ($p<0,05$), TNF alfa-1 ($p<0,05$) ve IL 8-3'ün ($p<0,05$) daha düşük olduğu görüldü. (Tablo 5)

Tablo 5. İlaç Kullanımına Göre EKT Öncesi ve Bitiminde Ölçülen Parametrelerin Kıyaslanması

	İlaç kullanmayan		İlaç kullanan		t	p
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca		
MADRS-1	43	45	45	47	-0,390	0,696
NLR-1	1,590	1,385	2,287	2,219	-2,500	0,012
ESO-1	20,88	14,50	11,44	10,00	-1,421	0,155
CRP-1	3,596	3,085	6,252	2,620	-0,444	0,657
HOMOSİSTEİN-1	9,863	10,200	14,277	11,250	-0,778	0,437
IL6- 1	1,582	1,247	1,215	1,101	-1,667	0,095
IL8- 1	542,369	432,277	428,553	394,135	-1,445	0,148
PRC-1	264,726	220,091	206,849	193,607	-1,890	0,059
TNFalfa-1	144,051	116,070	108,137	98,106	-2,250	0,024
MADRS-3	8,75	7,50	9,39	6,00	-1,005	0,315
NLR-3	2,328	1,995	2,805	2,270	-0,639	0,523
SEDİM-3	12,75	8,50	12,67	13,00	-0,139	0,889
CRP-3	5,783	5,840	9,839	5,060	-0,472	0,637
HOMOSİSTEİN-3	9,258	8,810	13,510	11,350	-1,333	0,182
IL6- 3	1,933	1,425	1,345	1,215	-1,001	0,317
IL8- 3	493,536	446,147	406,978	379,110	-2,140	0,032
PRC-3	273,174	207,306	196,043	178,082	-1,056	0,291
TNFalfa-3	140,308	102,0219	98,823	88,434	-1,528	0,127

4.4. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Depresif hastaların EKT öncesi (NLR- 1), 5.seans sonrası (NLR- 2), bitiminde (NLR- 3) değerlendirilen Nötrofil/Lenfosit oranları (NLR) ile sağlıklı kontrollerin Nötrofil/Lenfosit oranları istatistiksel olarak analiz edildi ve depresif bozukluk hastalarının üç farklı zamanda hesaplanan NLR'nın tümü sağlıklı kontrollerin NLR'na göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 6). (Tüm değerlendirmeler için $p<0,01$)

Tablo 6. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Nötrofil/Lenfosit Oranlarının (NLR) Karşılaştırılması

HASTA (n=26)				KONTROL (n=26)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	P
NLR- 1	2,07	0,72	2,00	1,57	0,55	1,54	<0,01
NLR- 2	2,20	0,84	2,07	1,57	0,55	1,54	<0,01
NLR- 3	2,66	1,42	2,11	1,57	0,55	1,54	<0,01

Depresif hastaların EKT öncesi (ESO- 1), 5.seans sonrası (ESO- 2), bitiminde (ESO- 3) değerlendirilen ESO seviyeleri ile sağlıklı kontrollerin ESO seviyeleri istatistiksel olarak analiz edildi ve depresif bozukluk hastalarının üç farklı zamanda hesaplanan ESO seviyelerinin tümünde sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı (Tablo 7). (Tüm değerlendirmeler için $p>0,05$)

Tablo 7. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun ESO Karşılaştırılması

HASTA (n=26)				KONTROL (n=26)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	P
ESO- 1	14,35	15,72	10,00	11,88	9,84	8,50	0,720
ESO- 2	13,31	12,14	9,50	11,88	9,84	8,50	0,898
ESO- 3	12,69	7,27	12,00	11,88	9,84	8,50	0,313

Depresif hastaların EKT öncesi (CRP- 1), 5.seans sonrası (CRP- 2), bitiminde (CRP- 3) değerlendirilen CRP seviyeleri ile sağlıklı kontrollerin CRP seviyeleri istatistiksel olarak analiz edildi ve depresif bozukluk hastalarının üç farklı zamanda hesaplanan CRP seviyelerinin tümünde sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı (Tablo 8). (Tüm değerlendirmeler için $p>0,05$)

Tablo 8. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun CRP Karşılaştırılması

HASTA (n=26)				KONTROL (n=26)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	P
CRP- 1	5,43	11,37	2,75	3,38	1,72	2,94	0,540
CRP- 2	6,22	5,37	3,52	3,38	1,72	2,94	0,234
CRP- 3	8,59	10,40	5,81	3,38	1,72	2,94	0,105

Depresif hastaların EKT öncesi (Homosistein- 1), 5.seans sonrası (Homosistein- 2), bitiminde (Homosistein- 3) değerlendirilen Homosistein seviyeleri ile sağlıklı kontrollerin Homosistein seviyeleri istatistiksel olarak analiz edildi. Depresif bozukluk hastalarının EKT öncesi ve bitiminde hesaplanan Homosistein seviyeleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı düzeyde farklılık saptanmazken; 5. Seans sonrası hesaplanan Homosistein seviyeleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 9). (Homosistein- 1 için $p>0,05$, Homosistein- 2 için $p<0,01$, Homosistein- 3 için $p>0,05$)

Tablo 9. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Homosistein Karşılaştırılması

HASTA (n=26)				KONTROL (n=26)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	P
HOMOSİSTEİN- 1	12,92	8,41	10,70	9,32	3,71	8,86	0,070
HOMOSİSTEİN- 2	13,19	6,47	12,60	9,32	3,71	8,86	<0,01
HOMOSİSTEİN- 3	12,20	6,65	10,45	9,32	3,71	8,86	0,105

Depresif hastaların EKT öncesi (IL 6- 1), 5.seans sonrası (IL 6- 2), bitiminde (IL 6- 3) değerlendirilen Interlökin- 6 (IL- 6)seviyeleri ile sağlıklı kontrollerin IL-6 seviyeleri istatistiksel olarak analiz edildi ve depresif bozukluk hastalarının üç farklı zamanda hesaplanan IL 6 seviyelerinin tümü sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 10). (IL 6-1 ve IL 6-2 için $p<0,01$ IL 6-3 için $p<0,05$)

Tablo 10. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun IL 6 Karşılaştırılması

HASTA (n=26)				KONTROL (n=26)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	P
IL 6- 1	1,33	0,73	1,12	1,67	0,76	1,51	<0,01
IL 6- 2	1,30	0,48	1,14	1,67	0,76	1,51	<0,01
IL 6- 3	1,53	0,92	1,23	1,67	0,76	1,51	0,030

Depresif hastaların EKT öncesi (IL 8- 1), 5.seans sonrası (IL 8- 2), bitiminde (IL 8- 3) değerlendirilen Interlökin- 8 (IL-8) seviyeleri ile sağlıklı kontrollerin IL- 8 seviyeleri istatistiksel olarak analiz edildi ve depresif bozukluk hastalarının üç farklı zamanda hesaplanan IL 8 seviyelerinin tümü sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 11). (Tüm değerlendirmeler için $p<0,01$)

Tablo 11. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun IL 8 Karşılaştırılması

HASTA (n=26)				KONTROL (n=26)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	P
IL8- 1	463,57	216,83	408,01	276,39	193,16	167,59	<0,01
IL8- 2	410,76	132,67	381,42	276,39	193,16	167,59	<0,01
IL8 -3	433,61	190,07	395,29	276,39	193,16	167,59	<0,01

Depresif hastaların EKT öncesi (PRC- 1), 5.seans sonrası (PRC- 2), bitiminde (PRC- 3) değerlendirilen Prokalsitonin (PRC) seviyeleri ile sağlıklı kontrollerin PRC seviyeleri istatistiksel olarak analiz edildi. Depresif bozukluk hastalarının 5. Seans sonrası ve bitiminde hesaplanan PRC seviyeleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında

anlamli düzeyde farklılık saptanmazken; EKT öncesi hesaplanan PRC seviyeleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 12). (PRC- 1 için $p<0,05$, PRC- 2 ve PRC- 3 için $p>0,05$)

Tablo 12. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Prokalsitonin Karşılaştırılması

HASTA (n=26)				KONTROL (n=26)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	P
PRC- 1	224,66	105,03	194,98	195,58	103,08	168,04	0,040
PRC- 2	178,93	75,38	159,82	195,58	103,08	168,04	0,138
PRC- 3	219,78	137,20	180,37	195,58	103,08	168,04	0,481

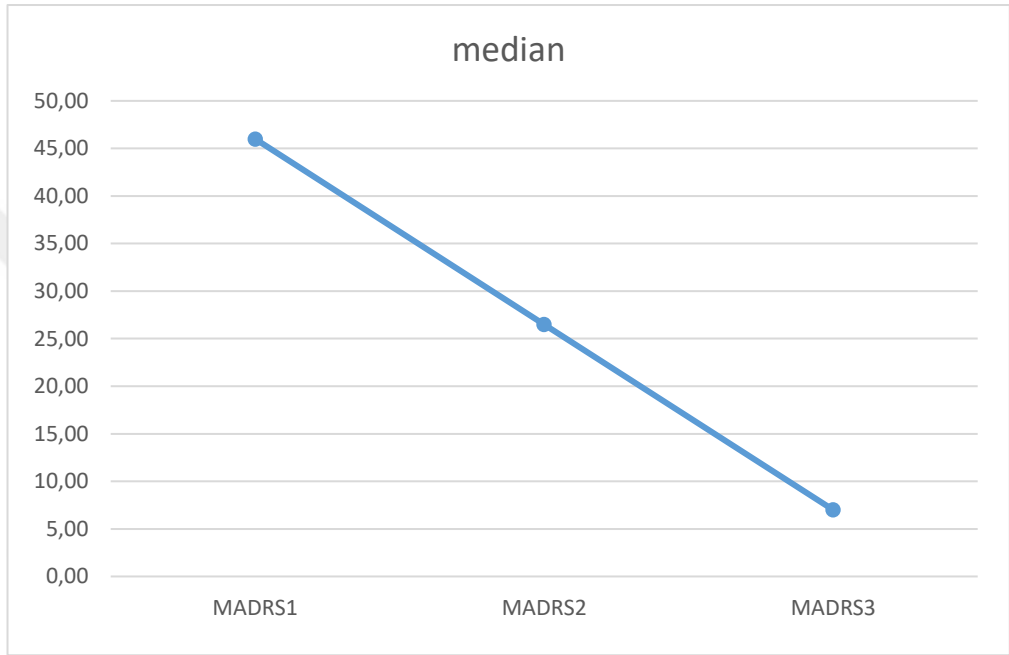
Depresif hastaların EKT öncesi (TNF alfa- 1), 5.seans sonrası (TNF alfa- 2), bitiminde (TNF alfa- 3) değerlendirilen TNF alfa seviyeleri ile sağlıklı kontrollerin TNF alfa seviyeleri istatistiksel olarak analiz edildi. Depresif bozukluk hastalarının EKT öncesi ve 5. Seans sonrası hesaplanan TNF alfa seviyeleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı düzeyde farklılık saptanmazken; bitiminde hesaplanan TNF alfa seviyeleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı derecede düşük bulundu. (Tablo 13). (TNF alfa-1 ve TNF alfa-2 için $p>0,05$, TNF alfa-3 için $p<0,05$)

Tablo 13. Depresif Bozukluk Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun TNF alfa Karşılaştırılması

HASTA (n=26)				KONTROL (n=26)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	P
TNF alfa- 1	119,19	54,24	105,02	125,15	55,00	110,08	0,390
TNF alfa - 2	105,99	38,32	93,27	125,15	55,00	110,08	0,070
TNF alfa - 3	111,59	70,05	91,20	125,15	55,00	110,08	0,020

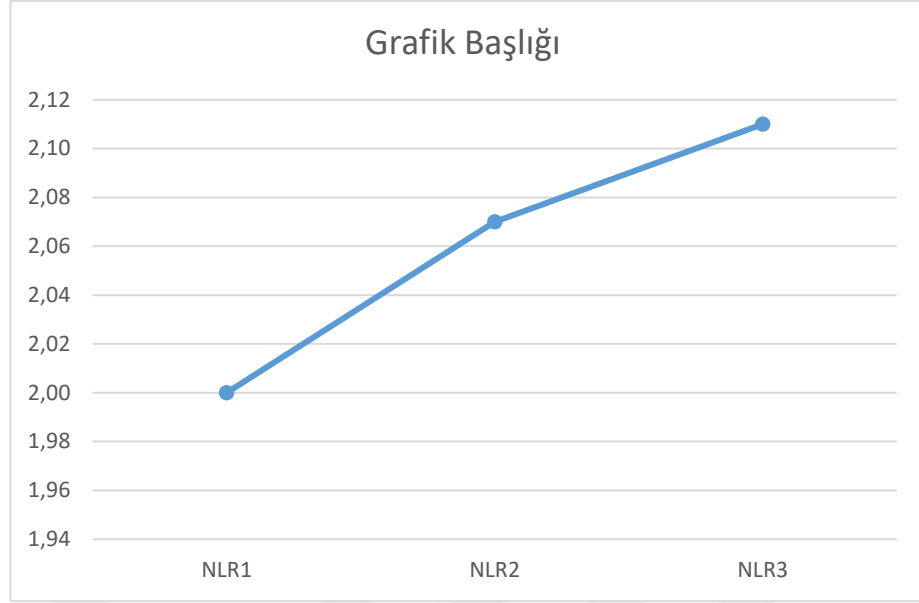
4.5. Depresif Bozukluk Hastalarında EKT Öncesi, 5. Seans Sonrası, Bitiminde Tekrarlayan Parametrelerin Kendi İçinde Karşılaştırılması

Depresif hastalara EKT Öncesi (MADRS-1), 5. Seans Sonrası (MADRS-2), bitiminde (MADRS-3) doldurulan MADRS puanları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma saptandı(Şekil 4). ($p<0,01$)



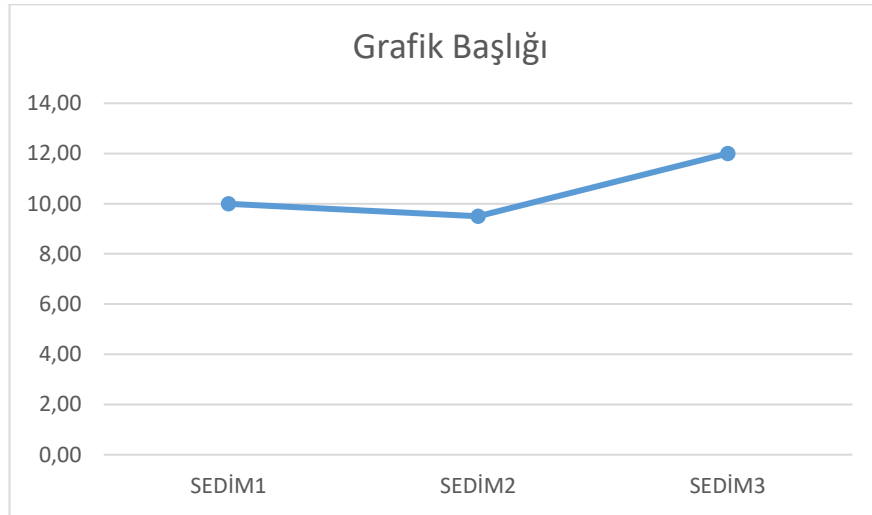
Şekil 4. Hastalarda tekrarlayan MADRS puanlarının grafik şeklinde gösterimi

Depresif hastalara EKT Öncesi (NLR-1), 5. Seans Sonrası (NLR-2), bitiminde (NLR-3) değerlendirilen NLR seviyeleri karşılaştırıldığında artma görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı(Şekil 5). ($p>0,05$)



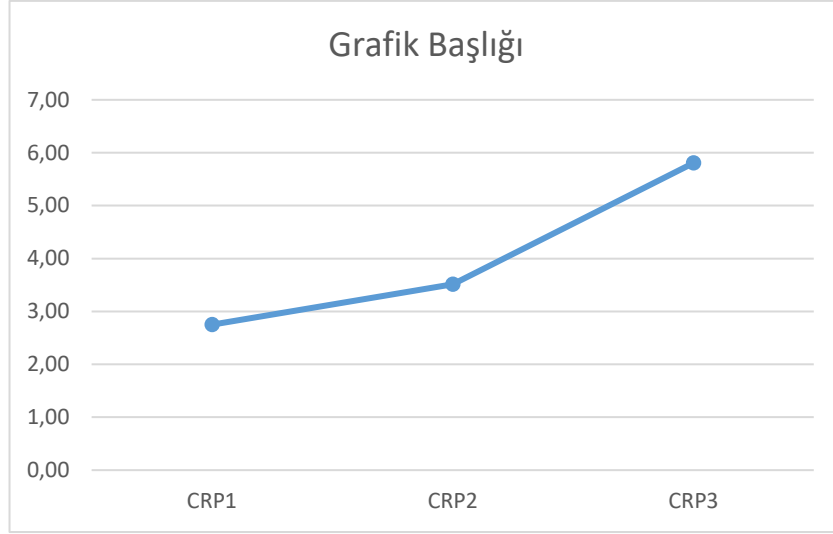
Şekil 5. Hastalarda tekrarlayan NLR grafik şeklinde gösterimi

Depresif hastalara EKT Öncesi (ESO-1), 5. Seans Sonrası (ESO-2), bitiminde ESO-3) değerlendirilen Sedimantasyon seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Şekil 6). ($p>0,05$)



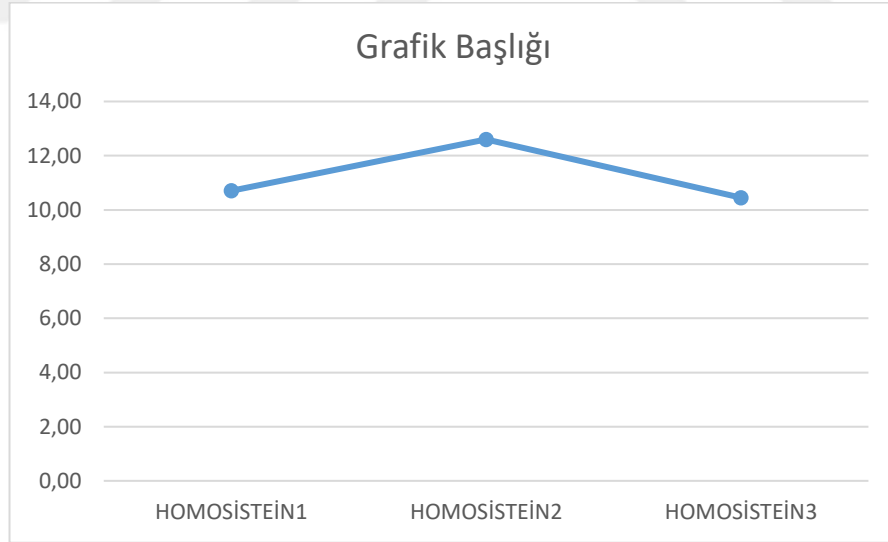
Şekil 6. Hastalarda tekrarlayan ESO seviyeleri grafik şeklinde gösterimi

Depresif hastalara EKT Öncesi (CRP-1), 5. Seans Sonrası (CRP-2), bitiminde (CRP-3) değerlendirilen CRP seviyeleri karşılaştırıldığında artma görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Şekil 7). ($p>0,05$)



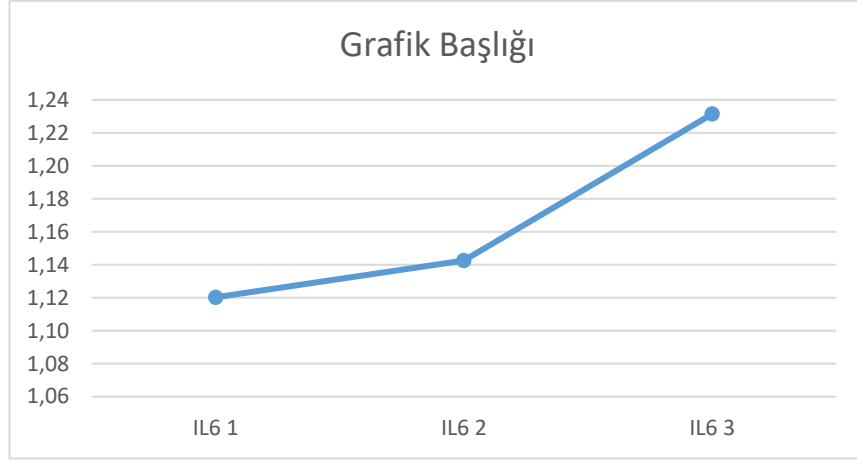
Şekil 7. Hastalarda tekrarlayan CRP seviyeleri grafik şeklinde gösterimi

Depresif hastalara EKT Öncesi (Homosistein-1), 5. Seans Sonrası (Homosistein-2), bitiminde (Homosistein-3) değerlendirilen Homosistein seviyeleri karşılaştırıldığında Homosistein-2 ve Homosistein-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (Şekil 8). ($p<0,05$)



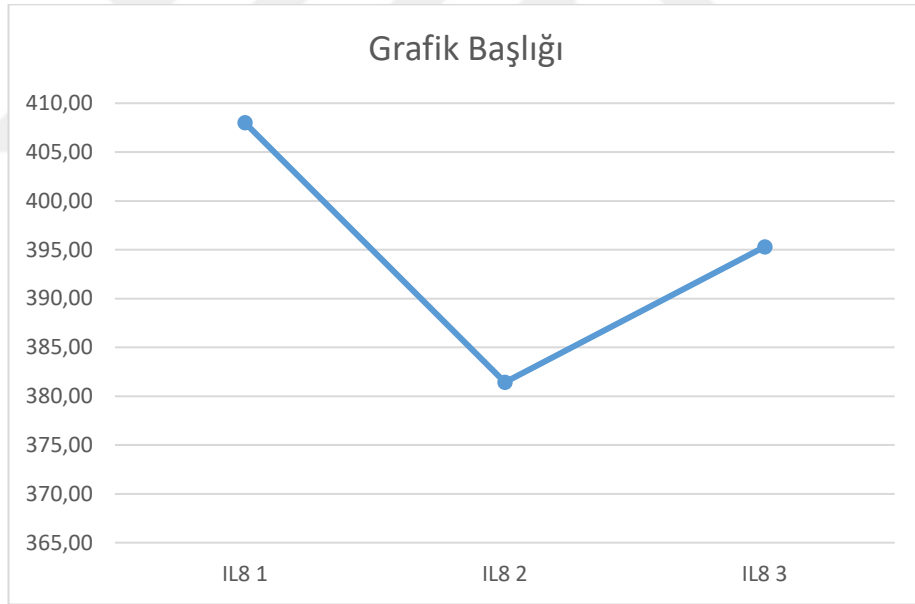
Şekil 8. Hastalarda tekrarlayan Homosistein seviyeleri grafik şeklinde gösterimi

Depresif hastalara EKT Öncesi (IL 6-1), 5. Seans Sonrası (IL 6-2), bitiminde (IL 6-3) değerlendirilen IL 6 seviyeleri karşılaştırıldığında IL 6-1 ile IL 6-3 arasında ve IL 6-2 ile IL 6-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artma saptandı(Şekil 9). ($p<0,05$)



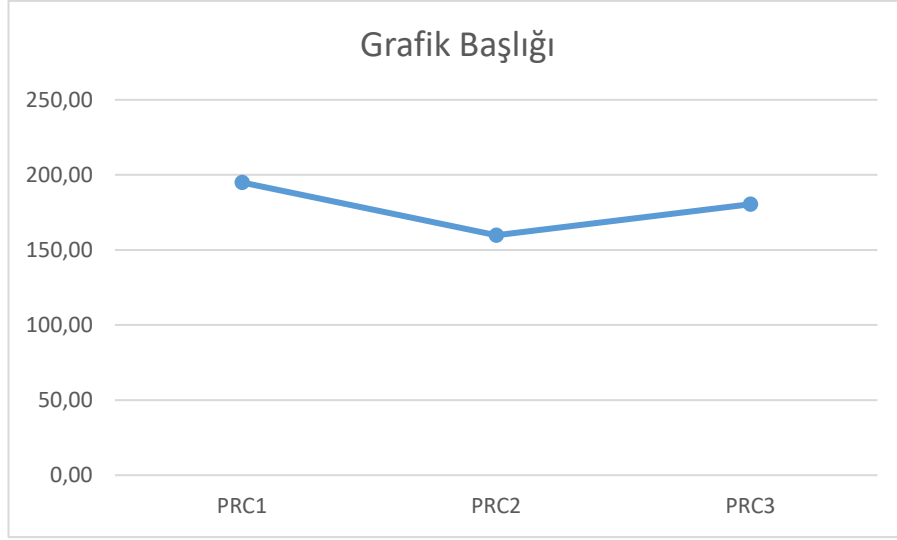
Şekil 9. Hastalarda tekrarlayan IL 6 seviyeleri grafik şeklinde gösterimi

Depresif hastalara EKT Öncesi (IL 8-1), 5. Seans Sonrası (IL 8-2), bitiminde (IL 8-3) değerlendirilen IL 8 seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı(Şekil 10). ($p>0,05$)



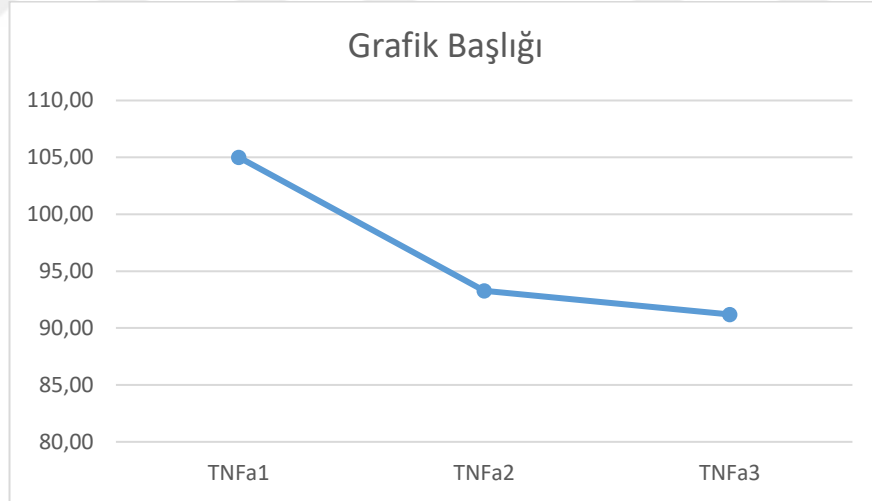
Şekil 10. Hastalarda tekrarlayan IL 8 seviyeleri grafik şeklinde gösterimi

Depresif hastalara EKT Öncesi (PRC-1), 5. Seans Sonrası (PRC-2), bitiminde (PRC-3) değerlendirilen PRC seviyeleri karşılaştırıldığında PRC-1 ile PRC-2 arasında ve PRC-2 ile PRC-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı (Şekil 11). ($p<0,01$)



Şekil 11. Hastalarda tekrarlayan PRC seviyeleri grafik şeklinde gösterimi

Depresif hastalara EKT Öncesi (TNF alfa-1), 5. Seans Sonrası (TNF alfa-2), bitiminde (TNF alfa-3) değerlendirilen TNF alfa seviyeleri karşılaştırıldığında TNF alfa-1 ile TNF alfa-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Şekil 12). ($p<0,05$)



Şekil 12. Hastalarda tekrarlayan TNF alfa seviyeleri grafik şeklinde gösterimi

4.6. Depresif Bozukluk Hastalarında Ölçülen Parametrelerin Kendi İçinde Korelasyonları

Depresif bozukluk hastalarının EKT öncesi yapılan ölçümlerinin kendi içinde korelasyon analizi yapıldığında IL 6-1'in IL 8-1 ($p<0,01$), PRC-1 ($p<0,01$), TNF alfa-1 ($p<0,01$) ile arttığı saptandı. IL 8-1'in PRC-1 ($p<0,05$) ve TNF alfa-1 ($p<0,01$) ile arttığı saptandı. PRC-1' in ise TNF alfa-1 ($p<0,01$) ile arttığı saptandı. (Tablo 14)

Tablo 14. Depresif Bozukluk Hastalarının EKT Öncesi Yapılan Ölçümlerinin Kendi İçinde Korelasyon Analizi

		NLR-1	ESO-1	CRP-1	HOMOSİSTEİN-1	IL6- 1	IL8- 1	PRC-1	TNFFalfa-1
NLR-1	r	1,000	-0,044	0,075	0,035	-0,242	-0,088	-0,191	-0,290
	p		0,829	0,716	0,866	0,234	0,670	0,349	0,151
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
ESO-1	r	-0,044	1,000	0,170	0,020	-0,285	-0,003	-0,192	-0,164
	p	0,829		0,405	0,923	0,159	0,988	0,348	0,425
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
CRP-1	r	0,075	0,170	1,000	0,006	-0,294	0,041	-0,129	-0,124
	p	0,716	0,405		0,975	0,145	0,844	0,531	0,545
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
HOMOSİSTEİN-1	r	0,035	0,020	0,006	1,000	-0,221	-0,144	-0,212	-0,022
	p	0,866	0,923	0,975		0,277	0,483	0,297	0,915
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
IL6- 1	r	-0,242	-0,285	-0,294	-0,221	1,000	,597**	,693**	,818**
	p	0,234	0,159	0,145	0,277		0,001	0,000	0,000
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
IL8 -1	r	-0,088	-0,003	0,041	-0,144	0,597**	1,000	0,496**	0,756**
	p	0,670	0,988	0,844	0,483	0,001		0,010	0,000
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
PRC-1	r	-0,191	-0,192	-0,129	-0,212	,693**	,496**	1,000	,613**
	p	0,349	0,348	0,531	0,297	0,000	0,010		0,001
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
TNFFalfa-1	r	-0,290	-0,164	-0,124	-0,022	0,818**	0,756**	0,613**	1,000
	p	0,151	0,425	0,545	0,915	0,000	0,000	0,001	
	N	26	26	26	26	26	26	26	26

Depresif bozukluk hastalarının 5. Seans sonrası yapılan ölçümlerinin kendi içinde korelasyon analizi yapıldığında IL 6-2'in IL 8-2 ($p<0,01$) , PRC-2 ($p<0,01$), TNF alfa-2($p<0,01$) ile arttığı saptandı. IL 8-2'in PRC-2 ($p<0,01$) ve TNF alfa-2 ($p<0,05$) ile arttığı saptandı. PRC-2' in ise TNF alfa-2 ($p<0,01$) ile arttığı saptandı. (Tablo 15)

Tablo 15. Depresif Bozukluk Hastalarının 5. Seans Sonrası Yapılan Ölçümlerinin Kendi İçinde Korelasyon Analizi

		NLR-2	ESO-2	CRP-2	HOMOSİSTEİN-2	IL6- 2	IL8- 2	PRC-2	TNFa-2
NLR-2	r	1,000	0,148	0,038	0,138	-,389*	-0,307	-0,092	-0,128
	p		0,470	0,853	0,501	0,050	0,127	0,656	0,534
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
ESO-2	r	0,148	1,000	0,014	-0,163	0,150	-0,018	0,151	-0,062
	p	0,470		0,946	0,425	0,465	0,931	0,463	0,762
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
CRP-2	r	0,038	0,014	1,000	-0,281	-0,079	-0,154	0,062	0,350
	p	0,853	0,946		0,164	0,700	0,451	0,763	0,080
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
HOMOSİSTEİN-2	r	0,138	-0,163	-0,281	1,000	0,021	0,251	0,013	-0,028
	p	0,501	0,425	0,164		0,918	0,216	0,951	0,890
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
IL6-2	r	-,389*	0,150	-0,079	0,021	1,000	,704**	,544**	,619**
	p	0,050	0,465	0,700	0,918		0,000	0,004	0,001
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
IL8- 2	r	-0,307	-0,018	-0,154	0,251	,704**	1,000	,540**	,487*
	p	0,127	0,931	0,451	0,216	0,000		0,004	0,012
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
PRC-2	r	-0,092	0,151	0,062	0,013	,544**	,540**	1,000	,518**
	p	0,656	0,463	0,763	0,951	0,004	0,004		0,007
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
TNFalfa-2	r	-0,128	-0,062	0,350	-0,028	,619**	,487*	,518**	1,000
	p	0,534	0,762	0,080	0,890	0,001	0,012	0,007	
	N	26	26	26	26	26	26	26	26

Depresif bozukluk hastalarının EKT bitiminde yapılan ölçümlerinin kendi içinde korelasyon analizi yapıldığında IL 6-3'ün ESO-3 ($p=0,013$) ile azaldığı, IL 8-3 ($p<0,01$), PRC-3 ($p<0,01$) ile arttığı saptandı. IL 8-3'ün PRC-3 ($p<0,05$) ve TNF alfa-3 ($p<0,05$) ile arttığı saptandı. (Tablo 16)

Tablo 16. Depresif Bozukluk Hastalarının EKT Bitiminde Yapılan Ölçümlerinin Kendi İçinde Korelasyon Analizi

		NLR-3	ESO-3	CRP-3	HOMOSİSTEİN-3	IL6 -3	IL8 -3	PRC-3	TNFa-3
NLR-3	r	1,000	-0,361	0,064	0,243	0,297	0,158	0,052	0,032
	p		0,070	0,755	0,231	0,141	0,442	0,800	0,877
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
ESO-3	r	-0,361	1,000	0,147	-0,050	-,481*	-0,243	-0,122	0,064
	p	0,070		0,475	0,808	0,013	0,232	0,552	0,756
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
CRP-3	r	0,064	0,147	1,000	-0,149	-0,199	-0,319	-0,256	-0,386
	p	0,755	0,475		0,466	0,329	0,113	0,207	0,051
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
HOMOSİSTEİN-3	r	0,243	-0,050	-0,149	1,000	0,018	0,062	-0,097	-0,161
	p	0,231	0,808	0,466		0,930	0,763	0,638	0,431
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
IL6-3	r	0,297	-,481*	-0,199	0,018	1,000	,618**	,664**	,191
	p	0,141	0,013	0,329	0,930		0,001	0,000	0,349
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
IL8-3	r	0,158	-0,243	-0,319	0,062	,618**	1,000	,409*	,448*
	p	0,442	0,232	0,113	0,763	0,001		0,038	0,022
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
PRC-3	r	0,052	-0,122	-0,256	-0,097	,664**	,409*	1,000	,101
	p	0,800	0,552	0,207	0,638	0,000	0,038		0,625
	N	26	26	26	26	26	26	26	26
TNFalfa-3	r	0,032	0,064	-0,386	-0,161	0,191	,448*	0,101	1,000
	p	0,877	0,756	0,051	0,431	0,349	0,022	0,625	
	N	26	26	26	26	26	26	26	26

5. TARTIŞMA

Depresyon sık görülen bir hastalık olmasının yanı sıra yol açtığı yeti yitimi, bireysel ve toplumsal maliyetleri, ağır ekonomik kayıplara yol açması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur ve depresif hastaların üçte biri antidepresanlara dirençlidir. (2–4) Dirençli depresyonda pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik ile bağışıklık sisteminin düzensizliği birçok çalışmada gösterilmiştir. (219–221) EKT, bu vakaların %70 ila 90'ında semptomları iyileştirdiğinden EKT' nin inflamasyon üzerine etkisi çalışmalar için ilham kaynağı olmuştur (220) Biz bu çalışmamızda major depresyonu olan hastalarda birçok inflamatuvar parametreyi üç farklı zaman diliminde (EKT öncesi, EKT'nin 5. seansı sonrası, EKT'nin bitiminde) tekrarlayan ölçümlerle değerlendirerek EKT'nin kronik etkisini gözlemlemeyi amaçladık.

Çalışmamıza 26 Depresif Bozukluk hastası ve yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hali hastalara benzer 26 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışmamızda katılımcıların 17'si kadın, 9'u erkek katılımcıdan oluşmaktadır ve kadın/erkek oranı 1,9:1 olarak saptanmıştır. Cinsiyetler arasında farklılıkları araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de genel olarak depresif bozukluğun kadınlarda erkeklere oranla ortalama 2 kat daha sık olduğu bildirilmiştir. (63,70–72)

Çalışmamızda depresyonun şiddetini ölçmek için MADRS kullanılmıştır. EKT öncesi, EKT'nin 5. seansı sonrası, EKT'nin bitiminde değerlendirilen MADRS puanlarının hepsi sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur ve EKT seanslarının hastaların klinik semptomlarında iyileşme sağladığı MADRS puanlarının tekrarlayan değerlendirilmelerindeki anlamlı azalma ile gösterilmiştir.

Çalışmamızda depresyon hastalarının 20'sinin remisyona girdiği (MADRS <10 puan). 6'sının remisyona girmediği (MADRS 10≥) tespit edilmiştir. EKT öncesi ölçülen inflamatuvar parametrelerle EKT bitimindeki MADRS puanları kıyaslandığında başlangıç parametrelerinden hiçbirisi remisyona girenlerle ya da girmeyenlerle ilişkili saptanmamıştır. Kruse ve ark. yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada EKT uygulanan tedaviye dirençli depresyon hastalarında EKT öncesi

yüksek IL 6 seviyelerinin tedavi sonunda değerlendirilen MADRS puanlarında daha fazla düşme olacağını ön gördüğünü göstermişlerdir. (216) Maier ve arkadaşlarının EKT uygulanan MDB hastalarında yaptıkları çalışmada EKT seansları sırasında ve bitiminde değerlendirilen PCT seviyelerinin yüksekliğinin EKT bitiminde MADRS puanlarında daha fazla düşmeyi yani remisyonu öngördüğünü tespit etmişlerdir. (125) Kruse ve ark EKT uygulanan depresyon hastalarında yaptıkları bir çalışmada kadın cinsiyette EKT öncesi IL 8 seviyesinin düşüklüğünün HAM-D’de daha fazla düşüşü ön göreceğini tespit etmiştir. (218) Maier ve ark. EKT uygulanan MDB hastalarıyla yaptıkları çalışmalarında EKT seansları sırasında ve bitiminde değerlendirilen Homosisteinin seviyelerinin yüksekliğinin EKT bitiminde MADRS puanlarında daha fazla düşmeyi yani remisyonu öngördüğünü tespit etmişlerdir. (125) Kruse ve ark. tedaviye dirençli depresyonda EKT öncesi yüksek CRP seviyelerinin EKT sonunda daha fazla MADRS puanı düşüklüğünü ön görebileceğini tespit etmiştir. (216) Ancak mevcut verilerimiz bu çalışmaları desteklememektedir.

Çalışmamızda depresif hastaların EKT öncesi ve bitiminde değerlendirilen MADRS puanlarının arasındaki yüzdelik fark EKT öncesi parametrelerle Lineer Regresyon (Stepway yöntemi) analizi yapıldığında kadınlarda TNF alfa ile negatif anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Kadın depresif hastaların EKT öncesi TNF alfa seviyelerinin düşüklüğü klinik iyileşmenin bir ön görücüsü olarak tespit edilmiştir. Erkeklerde ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Öncesinde antidepresan kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda yüksek TNF alfa seviyelerinin tedaviye direnci gösterdiği tespit edilmiştir. (224) Ayrıca Sorri ve ark. İlk EKT seansındaki düşük TNF alfa seviyelerinin tedaviden sonra semptomların azalmasını öngördüğünü tespit eden ilk çalışmadır (225) ve biz çalışmamızda sadece kadınlarda bu tespiti destekliyoruz. Yaptığımız literatür taramasında tespit edebildiğimiz kadarıyla sadece kadınlarda başlangıç TNF alfa seviyelerinin düşüklüğünün klinik iyileşmeyi ön gördüğünü saptayan başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız cinsiyete özgü olarak kadın hastalarda bu tespiti ile bir ilktir.

Depresif bozukluk tanılı hastaların 8’inin ilaçlardan fayda görmediği için EKT öncesi ilaçlarını kendileri bırakarak, EKT öncesi ve süresince psikiyatrik ilaç kullanmadığı 18’inin EKT öncesi ve süresince çeşitli nedenlerle (uykusuzluk,

anksiyete, iştahsızlık, psikotik semptomlar vb.) psikiyatrik ilaç kullandığı tespit edilmiştir. EKT öncesi ve bitiminde ölçülen parametreler ilaç kullanım durumuna göre kıyaslandığında ilaç kullanan grupta kullanmayanlara göre NLR-1'in daha yüksek, TNF alfa-1 ve IL 8-3'ün daha düşük olduğu saptanmıştır. Kanıtlar, antidepresanların sadece nörotransmitterleri düzenleyerek depresyon üzerindeki etkilerini göstermekle kalmayıp, aynı zamanda immünosupresif ve antiinflamatuvar özelliklere de sahip olduklarını göstermiştir. Antidepresan tedavi kullanan MDB hastalarında yapılan çalışmalarda inflamatuvar parametreler çokça incelenmiştir ve aksi tespitler olsa da ortak kanaat antidepresan tedavinin inflamatuvar parametrelerin seviyelerini azalttığı yani antidepresanların inflamasyonu baskıladığıdır. Ayrıca antidepresan tedavi kullanırken yüksek inflamatuvar parametrelere sahip olan hastaların tedaviye daha dirençli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. (222–224) Birkaç prelinik çalışma, bir dizi ilacın proinflamatuvar sitokinler üzerindeki etkisini desteklemiştir: Sıçanlarda, imipramin ve fluoksetin uygulaması, mikrogliya kültürlerinde TNF alfa ve IL 1 Beta seviyelerinin yanı sıra TNF alfa ve IL 1 Beta mRNA ekspresyonunun azalmasına yol açmıştır. (223) Eyre ve ark. yaptıkları bir gözden geçirmede antidepresanların doğal ve kazanılmış immünitede etkisini incelemiş ve antidepresanların farklı grup ve dozlarının inflamatuvar parametreler üzerine değişen etkileri olduğunu tespit etmişlerdir. (101) Yine yapılan bir çalışmada EKT başlanan hastalara 2 hafta sonra antidepresan tedavi ilave ederek sadece EKT ve kombinasyon arasındaki farklar incelenmiştir. IL 8'in kombinasyon tedavisinde daha düşük bulunması antidepresanların inflamasyon üzerine baskılayıcı etkisiyle açıklanmıştır. (34) Çalışmamızın mevcut verileri yapılan çalışmaları desteklemektedir.

Çalışmamızda NLR'nın tekrarlayan ölçümlerin hepsi sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalar sistemik inflamasyonun bir belirtici olan NLR'nın depresif hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğunu ve NLR'nın yüksekliğinin depresyon şiddeti ile korele olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, depresyon patogenezinde kazanılmış bağışıklıktan ziyade doğuştan gelen bağışıklığın daha fazla sorumlu olduğunu gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır. Yapılan bu çalışmalara göre doğuştan gelen bağışıklık düzensizliği ve kontrolsüz nöroinflamatuvar süreçlerin depresyonda kritik rol oynadığı gösterilmiştir. (226)

Ayrıca çok sayıda klinik araştırmada MDB hastalarında nötrofili ve bunun yanı sıra T hücresi proliferasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. (217) MDB’de gösterilen bu nötrofili ve yanısıra T hücre proliferasyonu azalması NLR’ın artması olarak sonuçlanmaktadır. Çalışmamızda EKT öncesi NLR’ı seviyeleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında depresif hastaların EKT öncesi NLR seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Mevcut bu verimiz yapılan önceki çalışmaları desteklemektedir. Fluitman ve ark., akut EKT’nin (ilk elektrostimulustan 15-30 dakika sonra) MDB hastalarında mutlak granülosit, monosit ve NK hücre sayılarını artırarak lökositozu indüklediğini, buna karşılık T hücrelerini azalttığını göstermiştir. (32) Başka bir çalışmada ise EKT’nin lenfosit sayısını azaltarak polimorfonükleer lökositoz yaptığı gösterilmiştir. (227) Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda da bu bulgu desteklenerek EKT ile polimorf yüzdesinde artış ve lenfosit yüzdesinde ise azalma olduğu bildirmiştir. (228) Çalışmamızda 5. seans sonrası NLR seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunması bu verileri desteklemektedir. Literatürü tarayabildiğimiz kadarıyla NLR’nın EKT süresince etkilerini değerlendiren çalışmalar bulunmakla beraber EKT’nin bitiminde veya remisyoa giren hastalarda NLR üzerine çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda EKT bitiminde NLR’ın sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuş olması EKT’nin nötrofili ve/veya lenfopeni etkisinin klinik iyileşmeden bağımsız olarak devam ettiğini düşündürmüştür. Ayrıca EKT öncesi, 5. seans sonrası ve bitiminde ölçülen NLR seviyeleri kıyaslandığında istatistiksel anlamı olmayan bir yükselme tespit edilmiştir. Bu tespitte yine EKT’nin nötrofili ve/veya lenfopeni etkisinin klinik iyileşmeden bağımsız olarak devam ettiğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda hastaların Eritrosit Sedimantasyon Oranlarının (ESO) tekrarlayan ölçümlerinin hiçbirinde sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Yapılan çalışmalar ESO’nın cinsiyet, yaş, gebelik durumu, menstrüasyon, organ yetmezlikleri, ölçüm malzemelerinin özellikleri gibi birçok durumdan etkilenecek normalden düşük ya da yüksek sonuç verdiğini göstermiştir. (150–160) ESO’nın ölçümündeki bu dezavantajlar ESO’nın hastalıkların tanısında kullanımını sınırlandırmaktadır. ESO’nın sensivite ve spesifitesinin düşük olması klinisyenin ek tanıları gözden geçirmesine ve mevcut bulguları klinik ve diğer

laboratuvar parametreleri ile birlikte yorumlamasına neden olmaktadır. (161) Abdel-Nasser ve ark. depresyon eşlik eden ve etmeyen romatoid artritli hastalarda yaptıkları bir çalışmada depresyonun eşlik ettiği romatoid artritli hastalarda daha yüksek ESO'nun olduğunu tespit etmişlerdir. (229) Ancak çalışmamızdaki mevcut veriler depresyonda ESO artışını desteklememektedir. Hastalarımızın ESO'nun sağlıklı kontrole kıyasla anlamsız olması ESO'nun inflamasyon dışında yukarıda sıralanan birçok kontrol edilemez durumdan etkilenmesine bağlı olarak yorumlanmıştır.

Çalışmamızda hastaların CRP tekrarlayan ölçümlerinin hiçbirinde sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Literatürde depresyon hastalarında ve EKT uygulanan depresyon hastalarında CRP seviyeleri çokça çalışılmış olup çelişkili veriler bulunmaktadır. Valkanova ve ark. depresyon hastalarında yaptıkları bir meta analiz çalışmasında yüksek CRP seviyelerinin depresyon şiddeti ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. (219) Kruse ve ark. tedaviye dirençli depresyonda EKT öncesi yüksek CRP seviyelerinin EKT sonunda daha fazla MADRS puanı düşüklüğünü ön görebileceğini tespit etmiştir. (216) Rush ve ark. ise melankolik depresif hastalara EKT uygulayarak EKT' nin immün belirteçler üzerine etkisini incelemiş ve EKT öncesi, 1. seans sonrası ve tedavi bitiminde değerlendirilen CRP seviyelerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı bir değişiklik tespit etmemişlerdir. (230) Çalışmamızda Rush ve ark.'nın çalışmasıyla uyumlu olarak hastaların CRP seviyelerinin tekrarlayan ölçümlerinin hiçbirinde sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde EKT ile Homosistein ilişkisi hakkında çok az veri bulunmaktadır. Homosistein ile inflamasyon arasında güçlü bir ilişki olduğu hem hayvan hem de insan çalışmalarında gösterilmiştir. (231–233) Yapılan bir çalışmada homosisteinin lökosit adezyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, oksidatif stres, azalmış nitrik oksit biyoyararlanımı ve endotel disfonksiyonu dahil olmak üzere inflamatuvar birçok mekanizmayı indüklediği gösterilmiştir. (234) Yapılan birçok çalışmada özellikle yaşlı popülasyonda yüksek homosistein seviyelerinin depresyon riskini arttırdığı veya depresyonun şiddetini gösterdiği tespit edilmiştir. (235,236) Çalışmamızda EKT öncesi ve bitiminde değerlendirilen Homosistein seviyeleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı düzeyde farklılık saptanmamışken 5.

seans sonrası Homosistein seviyeleri kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Homosisteinin inflamasyon ile güçlü ilişkisi düşünüldüğünde EKT'nin tekrarlayan seanslarının etkisiyle inflamasyonun güçlü şekilde uyarılarak Homosistein seviyelerini anlamlı düzeyde yükselttiği düşünülmüştür ki bu yükselme EKT'nin etkisini başlangıçta inflamasyonu şiddetlendirerek gösterdiği hipotezine uymaktadır. Maier ve ark. EKT uygulanan MDB hastalarıyla yaptıkları çalışmalarında EKT seansları sırasında ve bitiminde değerlendirilen Homosisteinin seviyelerinin yüksekliğinin EKT bitiminde MADRS puanlarında daha fazla düşmeyi yani remisyonu öngördüğünü tespit etmişlerdir. (125) Çalışmamızdaki mevcut veriler bu tespiti desteklememektedir. Ayrıca EKT bitiminde ölçülen Homosistein seviyesi, EKT öncesi ve 5. seans sonrası ölçülen Homosistein seviyelerine kıyasla anlamlı bir şekilde azalıp sağlıklı kontrollerle anlamlı farkın olmadığı seviyelere gerilemiştir. Mevcut bu azalma EKT'ye yanıtın görülmesi için inflamatuvar parametrelerde normalleşme beklentisini karşılamaktadır ve EKT'nin klinik iyileşme sağladıkça inflamasyonu yatıştırdığını düşündürmektedir.

İlginç bir şekilde diğer proinflamatuvar sitokinlerden farklı olarak IL-6 hem pro-hem de anti-inflamatuvar özellikler gösterir. (237,238) IL 6'nın sinyali karmaşıktır ve IL-6 reseptörünün veya zara bağlı gp130 sinyal dönüştürücüsünün varlığına bağlı olarak hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar kaskadlara yol açabilir. (239) IL-6'nın fonksiyonel ikiliği, periferde ve santral sinir sisteminde dokuya özgü özelliklere sahipken, pro- ve anti-inflamatuvar yanıtlar arasındaki dengeyi korumaktan sorumlu olabileceğini gösterir. (240) Yapılan birçok çalışmada EKT öncesi IL 6 seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur, ayrıca EKT uygulanan hastalarda EKT'nin başlangıç seanslarında IL 6 seviyeleri anlamlı düzeyde yükselmiş ve tedavinin sonunda değerlendirilen IL 6 seviyeleri anlamlı düzeyde azalmıştır (30–32). Bizim çalışmamızda tekrarlayan tüm IL 6 seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ve tekrarlayan ölçümler birbiriyle kıyaslandığında IL 6 seviyelerinde anlamlı bir yükselme tespit edilmiştir. IL 6'nın hem pro- hem de anti- inflamatuvar özellik sergilediği göz önüne alındığında EKT öncesi dönemde kıyaslanan IL 6 seviyelerinin sağlıklı kontrollerden düşük bulunması IL-6'nın anti-inflamatuvar özelliği ile açıklanmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde IL 6

seviyelerinin bir önceki seviyesine göre anlamlı olarak artarken sağlıklı kontrollerden yine düşük olarak seyretmesi EKT'nin enflamasyonu tetiklemesi ile IL 6'nın proinflatuar özellik sergileyerek arttığını düşündürmektedir. Genellikle EKTy'e yanıtın görülmesi için inflamatuvar parametrelerde normalleşme beklenmiştir. Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz gibi Rush ve ark. melankolik depresif hastalarda yaptıkları çalışmada EKT'nin sonunda değerlendirilen IL 6 seviyelerinin normalleşmediğini tespit etmişlerdir. (230) Belki de EKT yanıtını ön görmede inflamatuvar parametrelerde normalleşmeyi beklemek gerekli değildir.

EKT ile proinflatuar sitokinlerdeki değişiklikler arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiş olsa da EKT'nin IL 8 seviyeleri üzerindeki etkileri daha az kanıtlanmıştır. Çalışmamızda hastalarda tekrarlayan IL 8 ölçümlerinin hepsi kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde önceki çalışmalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında MDB hastalarında azalmış IL-8 serum seviyeleri gösterilmiştir. (241) Yine yapılan bir çalışmada EKT başlanan hastalara 2 hafta sonra antidepresan tedavi de ilave ederek sadece EKT ile EKT+Antidepresan arasındaki farklar incelenmiştir. IL 8'in kombinasyon tedavisinde daha düşük bulunması antidepresanların inflamasyon üzerine baskılayıcı etkisiyle açıklanmıştır. (34) Kruse ve ark EKT uygulanan depresyon hastalarında yaptıkları bir çalışmada kadın cinsiyette EKT öncesi IL 8 seviyesinin düşüklüğünün HAM-D'de daha fazla düşüşü ön göreceğini tespit etmiştir. (218) Çalışmamızdaki mevcut veriler bu çalışmaları desteklememektedir. Ayrıca başka bir çalışmada IL 8'de gözlenen başlangıç yüksekliğinin, MDB'de periferik inflamatuvar yanıtın tetiklendiğini göstermiştir. (242) Çalışmamızda görülen EKT öncesi IL-8 seviyesinin sağlıklı kontrollerden yüksekliği bu çalışmayı desteklemektedir. EKT'nin 5. seansı sonrası IL-8'in sağlıklı kontrollerden yüksek olması IL-8'in pro-inflatuar bir kemokin olduğu gözönüne alındığında EKT'nin klinik iyileşmeyi sağlarken neden olduğu nöroenflamasyonun şiddetlenmesi hipotezi ile tutarlıdır. Çalışmamızda EKT'nin bitiminde IL-8'in sağlıklı kontrollerden yüksek olması EKT'nin etkisini görmede inflamasyonun yatışmasıyla parametrelerin normal seviyeye düşmesi gerektiği hipotezi ile ters düşmektedir. Belki de EKT yanıtını ön görmede inflamatuvar parametrelerde normalleşmeyi beklemek gerekli değildir.

Çalışmamızda EKT öncesi, 5. seans sonrası ve bitiminde ölçülen PCT seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyaslandığında EKT öncesi ölçülen PCT seviyesi sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek iken, 5. seans sonrası ve EKT bitiminde ölçülen PCT seviyesi sağlıklı kontrollere göre anlamlı saptanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla MDB hastalarında ve/veya EKT uygulanan hastalarda PCT'i araştıran çok az çalışma bulunmaktadır. El Sayed ve ark. ilaç kullanmamış MDB hastalarının PCT seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu saptamıştır. (243) Çalışmamızın EKT öncesi verisi El Sayed ve ark.'nın bulgularını desteklemektedir. Maier ve arkadaşlarının EKT uygulanan MDB hastalarında yaptıkları çalışmada EKT seansları sırasında ve bitiminde değerlendirilen PCT seviyelerinin yüksekliğinin EKT bitiminde MADRS puanlarında daha fazla düşmeyi yani remisyonu öngördüğünü tespit etmişlerdir. (125) Bizim verilerimiz bu çalışmayı desteklememektedir. Çalışmamızda başlangıç PCT seviyelerinin EKT bitiminde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamsız seviyelere düşmesi ve tekrarlanan PCT seviyelerinin birbiri ile kıyaslanmasında ilk ölçüme göre 5. seans sonrası ve EKT bitiminde PCT seviyelerinin anlamlı düzeyde düşük saptanması EKT yanıtını ön görmede inflamasyonun yatışarak parametrelerin normalleşmesi beklentisini karşılamaktadır.

Çalışmamızda EKT öncesi ve 5. seans sonrası TNF alfa seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı bir farkı yokken, EKT bitimindeki TNF alfa seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düşük ($p=0,02$) bulunmuştur. EKT ile TNF alfa ilişkisini açıklayan çelişkili birçok veri bulunmaktadır. EKT'nin TNF alfa seviyelerini geçici olarak düşürerek anti-inflamatuar bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmüştür. Benzer şekilde, akut TNF alfa düzeyindeki düşüşün, depresyon hastalarının semptomatik iyileşmesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. (225) Rush ve ark. melankolik depresyon hastalarında yaptıkları çalışmada kontrollere kıyasla EKT öncesi ve sırasında TNF alfa seviyelerinde anlamlı bir fark saptamamıştır. (230) Hastalarımızın EKT öncesi ve 5. seans sonrası TNF alfa seviyelerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslamasında anlamlı bir fark tespit edilmemesi bu çalışmayı desteklemektedir. Knut ve ark. TNF alfa seviyelerin EKT ile anlamlı olarak düştüğünü göstermeleri (30) hastalarımızın EKT bitiminde TNF alfa seviyesinin anlamlı düşük bulunmasını desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda tekrarlayan TNF alfa

seviyelerinin birbiri ile kıyaslanmasında 5. seans sonrası TNF alfa seviyesinin EKT öncesi TNF alfa seviyesine göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. Mevcut bu veri EKT'nin ilk etki olarak inflamasyonu şiddetlendirdiği hipotezi ile ters düşmektedir ve bize EKT'nin klinik iyileşmeyi sağlarken başlangıçtan itibaren inflamasyonu yatıştırdığını düşündürmektedir.

İnflamatuvar parametrelerin korelasyonları incelendiğinde EKT öncesi, 5. seans sonrası ve bitiminde yani tüm zamanlarda pro- ve anti-inflamatuvar özellik gösteren IL 6'nın PRC'i ve bir kemokin olan IL 8'i korele şekilde arttırdığı; yine IL 8'in de PRC'i korele şekilde arttırdığı tespit edilmiştir. Mevcut bu korelasyon EKT'nin klinik iyileşme sağlarken ve pro- ve anti- inflamatuvar özellik sergileyen IL 6'ı ve bir kemokin olan IL 8'i arttırarak pro-inflamatuvar etkiyle iflamasyonu daha da şiddetlendirdiğini düşündürmektedir. Ayrıca EKT bitiminde IL 6'nın ESO'nı korele olarak azalttığı tespit edilmiştir. Mevcut bu korelasyon ise EKT'nin klinik iyileşmeyi sağladıktan sonra inflamasyonu yatıştırıcı etkisiyle IL 6'nın anti- inflamatuvar özellik göstermesine yorumlanmıştır. Yine bir diğer pro-inflamatuvar sitokin olan TNF alfa'nın EKT öncesi ve 5. seans sonrası IL 6, IL 8, PRC ile korele şekilde arttığı tespit edilirken EKT bitiminde bu korelasyonun kaybolması EKT'nin klinik iyileşmeyi sağlarken inflamasyonu yatıştırdığı hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamız depresif bozukluk tanılı hastalara EKT uygulayarak depresyonun etiyolojisinde suçlanan inflamasyona EKT'nin etkilerini değerlendirmiştir. Görüşme temelli tanı değerlendirmelerinin kullanılmış olması ve hastaların sadece unipolar depresyonu olanlardan oluşması, hasta ve kontrol grubunun yaş, medeni hal, cinsiyet ve eğitim durumu benzer olan katılımcılardan oluşması, kullanılan ölçeklerin geçerlik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılmış olması, tüm fiziksel ve ruhsal hastalıkların dışlanmış olması, sağlıklı kontrol grubunun çalışmaya dahil edilmiş olması, İnflamatuvar parametrelerin çok çeşitli olması ve tüm parametrelerin üç farklı zaman diliminde (EKT öncesi, 5. seans sonrası, bitiminde) tekrarlayan şekilde değerlendirilmesi, tüm katılımcıların değerlendirilmesinin tecrübeli tek bir kişi tarafından yapılmış olması ve bulgularımızın literatürlerle uyumlu olması çalışmamızın güçlü yönleridir.

Bu çalışmanın ana kısıtlılığı, örneklem büyüklüğünün sekonder bulgular açısından nispeten küçük olmasıdır. Ayrıca hastaların büyük kısmının psikotrop ilaç kullanımının olması, EKT'nin nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanımına ilişkin kesin kılavuzların bulunmaması ve tedavi algoritmasında EKT'nin ne zaman kullanılacağı konusunda fikir birliği olmaması, elektrik dalgasının büyüklüğünün ve sresinin belirsiz olması, anestezi ve kas gevşetici kullanımının inflamasyonu ve EKT'nin etkisini ne ölçüde etkilediğinin net olarak bilinmemesi, hasta ve sağlıklı kontrollerde bağışıklılığı etkilediği bilinen obezite, egzersiz ve uyku gibi olumsuz yaşam tarzı faktörlerinin kontrol edilememesi çalışmamızın sınırlılıklarıdır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Ocak 2022- Ocak 2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yatarak tedavi gören ve DSM 5'e göre değerlendirilmelerinin sonucunda Depresif Bozukluk tanısı alan ve en az 10 seans elektrokonvulsif terapi uygulanan 26 hastada 3 farklı zamanda (EKT öncesi, 5. Seans sonrası, bitiminde) klinik iyileşme ve inflamatuvar parametreler değerlendirilmiş ve daha önce psikiyatrik bir tanı konulmamış, psikiyatrik tedavi almamış 26 sağlıklı gönüllü ile kıyaslanmıştır.

Farklı zamanlarda değerlendirilen (EKT öncesi, 5. Seans sonrası, bitiminde) MADRS toplam puanlarının giderek azaldığını saptadık. MADRS puanlarının EKT seansları bittiğinde ciddi şekilde azalması depresif hastaların EKT'den klinik olarak çok fayda gördüğünü göstermiştir.

En dikkat çekici tespit; TNF alfa'nın EKT öncesi daha düşük seviyelerde olmasının, kadınlarda klinik iyileşmeyi ön görücü bir parametre olarak saptanmış olmasıdır. Gelecekteki çalışmalarda daha büyük örneklemelerde bu bulgu tekrarlanırsa, TNF alfa'nın MDB'nin patogenezindeki ve EKT'nin etki mekanizmasındaki rolünü destekler; şiddetli MDB'si olan hastalar için tedavi modalitelerinin seçimine de rehberlik edebilir.

Depresif bozukluk tanılı hastaların 8'inin (%30,8) ilaçlardan fayda görmediği için EKT öncesi ilaçlarını kendileri bırakarak, EKT öncesi ve süresince psikiyatrik ilaç kullanmadığı, 18'inin (%69,2) EKT öncesi ve süresince çeşitli nedenlerle (uykusuzluk, anksiyete, iştahsızlık, psikotik semptomlar vb.) psikiyatrik ilaç kullandığı tespit edilmiştir. EKT öncesi ve bitiminde ölçülen parametreler ilaç kullanım durumuna göre kıyaslandığında ilaç kullanan grupta kullanmayanlara göre NLR-1'in daha yüksek, TNF alfa-1 ve IL 8-3'ün daha düşük olduğu saptanmıştır. Psikiyatrik ilaçların inflamasyon üzerine etkileri gözönüne alındığında ilaç kullanımının inflamatuvar parametreleri etkileme ihtimaline karşı gelecekteki çalışmalarda hastalarda EKT başlamadan bir süre önce psikiyatrik ilaçların kesilmesi inflamatuvar parametrelerin daha doğru değerlendirilmesini sağlayabilir.

Çalışmamızda NLR'nın tüm ölçümlerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması EKT'nin klinik iyileşme sağlarken nötrofili ve/veya lenfopeni yapıcı etki gösterdiğini düşündürmüştür. Ancak bu husus çalışmamızda diğer inflamatuvar hücre oranları değerlendirilmediğinden tam olarak açıklanamamıştır. Yapılacak çalışmalarda NLR'nı değerlendirirken diğer inflamatuvar hücre oranlarının da çalışmaya dahil edilmesiyle daha aydınlatıcı tespitler yapılabilir.

Depresif hastaların PRC ve Homosistein seviyeleri EKT öncesi veya sırasında yüksekken tedavi bitiminde sağlıklı kontrollerle aynı seviyelere dönmüştür. TNF alfa ise EKT öncesi ve sırasında depresif hastalarda sağlıklı kontrollerle aynı seviyelerdeyken, tedavi bitiminde sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca depresif hastalarda IL-6 seviyeleri tedavi öncesinde, sırasında ve bitiminde sağlıklı kontrollerden düşük olduğu saptanırken, IL-8 seviyeleri sağlıklı kontrollerden tüm ölçümlerde yüksek olduğu saptanmıştır. Mevcut bu tespitler arasındaki tezat durum gelecekteki çalışmalarda daha kapsamlı örneklemelerde çalışılarak ortadan kaldırılabilir ve EKT'nin inflamatuvar parametreler üzerindeki etkisi daha net açıklanabilir.

EKT öncesi NLR, IL-8, PRC seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. EKT öncesi bu parametrelerin yüksek bulunması, depresyon oluşuktan sonra mı bu parametreler yükseliyor yoksa bu parametrelerin yüksekliği mi depresyona sebebiyet veriyor sorularını akla getirmiştir. Söz konusu bu hususun ileride yapılacak çalışmalarla aydınlatılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Öztürk O., Uluşahin A.N. Duygudurum Bozuklukları. İn: Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 14. baskı. Ankara: Bayt Yayınevi; 2016. p. 261–326.
2. Kessler RC. The costs of depression. *Psychiatr Clin North Am.* 2012 Mar;35(1):1–14.
3. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA.* 2011 Sep 21;306(11):1241–9.
4. Katon W, Unützer J, Russo J. Major depression: the importance of clinical characteristics and treatment response to prognosis. *Depress Anxiety.* 2010;27(1):19–26.
5. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med.* 2013 Nov;10(11):e1001547.
6. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet Lond Engl.* 2018 Nov 24;392(10161):2299–312.
7. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014 Aug 4;53:23–34.
8. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Ringel K. Activation of cell-mediated immunity in depression: association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012 Jan 10;36(1):169–75.
9. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neuroscience.* 2013 Aug 29;246:199–229.
10. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Feb 15;32(2):445–50.
11. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2000 Apr;22(4):370–9.
12. Chang HH, Lee IH, Gean PW, Lee SY, Chi MH, Yang YK, et al. Treatment response and cognitive impairment in major depression: association with C-reactive protein. *Brain Behav Immun.* 2012 Jan;26(1):90–5.
13. Uher R, Tansey KE, Dew T, Maier W, Mors O, Hauser J, et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *Am J Psychiatry.* 2014 Dec 1;171(12):1278–86.
14. Amitai M, Taler M, Carmel M, Michaelovsky E, Eilat T, Yablonski M, et al. The Relationship Between Plasma Cytokine Levels and Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment in Children and Adolescents with

- Depression and/or Anxiety Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 Oct;26(8):727–32.
15. Shelton RC, Claiborne J, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Reddy R, Aschner M, Lewis DA, et al. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Mol Psychiatry*. 2011 Jul;16(7):751–62.
 16. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2003 Mar 8;361(9360):799–808.
 17. Lewis CF, DeQuardo JR, Tandon R. ECT in genetically confirmed Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8(2):209–10.
 18. Popeo D, Kellner CH. ECT for Parkinson's disease. Vol. 73, *Medical hypotheses*. Elsevier; 2009. p. 468–9.
 19. Zervas IM, Theleritis C, Soldatos CR. Using ECT in schizophrenia: a review from a clinical perspective. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2012 Feb;13(2):96–105.
 20. Deleidi M, Gasser T. The role of inflammation in sporadic and familial Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2013 Nov;70(22):4259–73.
 21. Ellrichmann G, Reick C, Saft C, Linker RA. The role of the immune system in Huntington's disease. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:541259.
 22. Fernandes BS, Steiner J, Berk M, Molendijk ML, Gonzalez-Pinto A, Turck CW, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry*. 2015 Sep;20(9):1108–19.
 23. Gil-Mohapel J, Simpson JM, Ghilan M, Christie BR. Neurogenesis in Huntington's disease: can studying adult neurogenesis lead to the development of new therapeutic strategies? *Brain Res*. 2011 Aug 11;1406:84–105.
 24. Marxreiter F, Regensburger M, Winkler J. Adult neurogenesis in Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(3):459–73.
 25. Pickard B. Progress in defining the biological causes of schizophrenia. *Expert Rev Mol Med*. 2011 Jul 28;13:e25.
 26. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Jan 3;48:277–86.
 27. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–57.
 28. Liu Y, Ho RCM, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*. 2012 Aug;139(3):230–9.
 29. Vogelzangs N, Duivis HE, Beekman AT, Kluft C, Neuteboom J, Hoogendijk W, et al. Association of depressive disorders, depression characteristics and

- antidepressant medication with inflammation. *Transl Psychiatry*. 2012;2(2):e79–e79.
30. Hestad KA, Tønseth S, Støen CD, Ueland T, Aukrust P. Raised plasma levels of tumor necrosis factor α in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2003;19(4):183–8.
 31. Lehtimäki K, Keränen T, Huuhka M, Palmio J, Hurme M, Leinonen E, et al. Increase in plasma proinflammatory cytokines after electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. *J ECT*. 2008;24(1):88–91.
 32. Fluitman SBAHA, Heijnen CJ, Denys DAJP, Nolen WA, Balk FJ, Westenberg HGM. Electroconvulsive therapy has acute immunological and neuroendocrine effects in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2011 Jun;131(1–3):388–92.
 33. Rotter A, Biermann T, Stark C, Decker A, Demling J, Zimmermann R, et al. Changes of cytokine profiles during electroconvulsive therapy in patients with major depression. *J ECT*. 2013;29(3):162–9.
 34. Stelzhammer V, Guest PC, Rothermundt M, Sondermann C, Michael N, Schwarz E, et al. Electroconvulsive therapy exerts mainly acute molecular changes in serum of major depressive disorder patients. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2013 Oct;23(10):1199–207.
 35. Kartalci S, Karabulut AB, Erbay LG, Acar C. Effects of electroconvulsive therapy on some inflammatory factors in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J ECT*. 2016;32(3):174–9.
 36. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2452–9.
 37. Tourjman V, Kouassi É, Koué MÈ, Rocchetti M, Fortin-Fournier S, Fusar-Poli P, et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2013 Dec;151(1–3):43–7.
 38. Stone MH. Historical Aspects of Mood Disorders. In: *The American Psychiatric Publishing textbook of mood disorders*. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2006. p. 3–16.
 39. ERNEST GRANGER, ATAÇ NURULLAH. MİTOLOJİ [Internet]. 1983 [cited 2022 Oct 11]. Available from: https://www.kitantik.com/product/MITOLOJI_0z8kgltn81qanp1ptn
 40. Rousseau G. Depression's forgotten genealogy: notes towards a history of depression. *Hist Psychiatry*. 2000 Mar 1;11(41):71–106.
 41. Aydemir O, Malhi GS. Aretaeus of Cappadocia. *Acta Neuropsychiatr*. 2007;19(1):62–3.
 42. VIRGINIA A. SADOCK BJS. Kaplan & Sadock's COMPREHENSIVE TEXTBOOK of PSYCHIATRY | 2 VOLUME SET - Eighth 8th Edition - ed.: B. J. SADOCK & VIRGINIA A. SADOCK | Nadir Kitap. In: NadirKitap [Internet]. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2005 [cited 2022 Oct 13]. p. 1559–75. Available from: <https://www.nadirkitap.com/kaplan->

sadock-s-comprehensive-textbook-of-psychiatry-2-volume-set-eighth-8th-edition-ed-b-j-sadock-virginia-a-sadock-kitap7465086.html

43. Robert Georgotas A. Depressive and manic states during the twentieth century. In: Depression and mania. New York: Elsevier; 1988. p. 13–23.
44. Papadimitriou GN, Dikeos DG, Soldatos CR. Concept of bipolar disorder: a historical perspective. Med PSYCHIATRY. 2005;32:1.
45. Oral T YO. psikoz manik depresiften iki uçlu bozukluğa: tanım ve yaklaşımda neler değişti? Klin Gelişim. 2009;22(4):18–21.
46. Köknel Ö. duygudurum bozukluklarının tarihçesi. Duygudurum Bozuklukları Dizisi. 2000;1(1):5–11.
47. Akiskal HS, Benazzi F. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? J Affect Disord. 2005 Feb 1;84(2):209–17.
48. Öztürk MO. Psikanaliz ve psikoterapi. 4.baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998. 293 p.
49. Georgotas A. Affective disorders. In: Pharmacotherapy in comprehensive textbook of psychiatry. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1984. p. 821–33.
50. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York, NY, US: Oxford University Press; 1990. xxi, 938 p. (Manic-depressive illness).
51. McArthur R, Borsini F. Animal models of depression in drug discovery: a historical perspective. Pharmacol Biochem Behav. 2006;84(3):436–52.
52. Vestergaard P, Licht RW. 50 Years with lithium treatment in affective disorders: present problems and priorities. World J Biol Psychiatry. 2001;2(1):18–26.
53. Köroğlu E, editor. DSM-5. Ankara: Boylam Psikiyatri Enstitüsü; 2014. 396 p.
54. TÜRKCAPAR H. Melankolili Depresyon. J Clin Psychiatry. 2004;7(50):20–31.
55. Hadzi-Pavlovic D, Boyce P. Melancholia. Curr Opin Psychiatry. 2012 Jan;25(1):14–8.
56. Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, Tohen M, Bowden CL. Bipolar Depression: Overview and Commentary. Harv Rev Psychiatry. 2010 Apr 1;18(3):143–57.
57. Blanco C, Vesga-López O, Stewart JW, Liu SM, Grant BF, Hasin DS. Epidemiology of Major Depression With Atypical Features: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). J Clin Psychiatry. 2011 Sep 6;72(2):6523.
58. Rothschild AJ. Challenges in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. Schizophr Bull. 2013 Jul;39(4):787–96.
59. Gelenberg AJ FM. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder American Psychiatric Association. Am J Psychiatry. 2010;1(167):10.

60. Bernstein IH, Rush AJ, Yonkers K, Carmody TJ, Woo A, McConnell K, et al. Symptom features of postpartum depression: are they distinct? *Depress Anxiety*. 2008;25(1):20–6.
61. Bruce LM WM, Robins LN RD. Affective disorders in psychiatric disorders in america. *Epidemiol Catchment Area Study*. 1991;54(2):53–80.
62. Eaton WW, Regier DA, Locke BZ, Taube CA. The Epidemiologic Catchment Area Program of the National Institute of Mental Health. *Public Health Rep*. 1981;96(4):319–25.
63. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996 Jun;(30):17–30.
64. Kessler RC. Psychiatric epidemiology: challenges and opportunities. *Int Rev Psychiatry*. 2007;19(5):509–21.
65. Angst J, Dobler-Mikola A, Binder J. The Zurich Study—a prospective epidemiological study of depressive, neurotic and psychosomatic syndromes. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1984;234(1):13–20.
66. Ernst C, Angst J. The Zurich Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1992;241(4):222–30.
67. Ohayon MM. Epidemiology of depression and its treatment in the general population. *J Psychiatr Res*. 2007;41(3–4):207–13.
68. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, De Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 2011;9(1):1–16.
69. O Doğan. Depresyonun Epidemiyolojisi. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi*. 2000;1(1):29–38.
70. Kılıç C, Erol N, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z. Türkiye ruh sağlığı profili raporu. Birinci Baskı Ank. 1998;
71. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*. 2003;289(23):3095–105.
72. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord*. 1993;29(2–3):85–96.
73. Baldwin DS, Birtwistle J. An atlas of depression. New York, NY, US: Parthenon Publishing Group; 2002. 124 p. (An atlas of depression).
74. Meyer SE, Chrousos GP, Gold PW. Major depression and the stress system: a life span perspective. *Dev Psychopathol*. 2001;13(3):565–80.
75. 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(10):908–15.

76. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, Rajkowska G. Anatomic Pathology. In: The American Psychiatric Publishing textbook of mood disorders. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2006. p. 179–95.
77. Öztürk MO, Uluşahin A. Duygulanım Bozuklukları. In: Ruh sağlığı ve bozuklukları. Yenilenmiş 11. bsk. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2011. p. 337–428.
78. VIRGINIA A. SADOCK BJS. Behavioral sciences/clinical psychiatry. In philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2015. p. 347–86.
79. Özmen M. Depresyonda dinamik nedenler. Duygudurum Bozuklukları Dizisi. 2001;1(6):283–7.
80. Beck AT, Epstein N, Harrison R. Cognitions, attitudes and personality dimensions in depression. Br J Cogn Psychother. 1983;
81. Munafò MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin Transporter (5-HTTLPR) Genotype and Amygdala Activation: A Meta-Analysis. Biol Psychiatry. 2008 May 1;63(9):852–7.
82. HERKEN H. Depresyonun Etiyolojisinde Genetik Kanıtlar. J Clin Psychiatry. 2002;5(80):5–10.
83. Arias B, Gastó C, Catalán R, Gutiérrez B, Pintor L, Fañanás L. The 5-HT2A receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. Am J Med Genet. 2001;105(8):801–4.
84. Arias B, Gutiérrez B, Pintor L, Gastó C, Fañanás L. Variability in the 5-HT(2A) receptor gene is associated with seasonal pattern in major depression. Mol Psychiatry. 2001 Mar;6(2):239–42.
85. Du L, Bakish D, Hrdina PD. Tryptophan hydroxylase gene 218A/C polymorphism is associated with somatic anxiety in major depressive disorder. J Affect Disord. 2001 Jun;65(1):37–44.
86. Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Völzke H, Lucht M, Freyberger HJ, et al. Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. Mol Psychiatry. 2005 Feb;10(2):220–4.
87. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. Am J Psychiatry. 2000;157(1):115–8.
88. Özpoyraz N. Depresyonda nöroanatomik bağlantılar. Klin Psikiyatri Derg. 2002;5(Supp: 4):68–72.
89. Stein Dan J. DPL, Kuffer DJ. SAF. Pathogenesis of mood disorders. In: The American Psychiatric Publishing textbook of mood disorders. 1th ed. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2006. p. 100–16.
90. TAMAM L, ZEREN T. Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. J Clin Psychiatry. 2002;5(80):11–8.
91. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. Neuropsychopharmacology. 1999;21(2):99S-105S.

92. Thase M.E., Sadock V. A., Sadock B. J. Mood disorders: Neurobiology. In: Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. 8. edition. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2005. p. 1594–603.
93. Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. J Clin Psychiatry. 2000;61:5–12.
94. Albayrak EÖ, Ceylan ME. Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. Düşünen Adam. 2004;17(1):27–33.
95. Nutt DJ, Baldwin DS, Clayton AH. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. J Clin Psychiatry. 2006;67(Suppl 6):3–8.
96. Eşel E. Depresyondaki Nöroendokrinolojik Bulgular. 5(Suppl:4):35–50.
97. Seidman S.N. OT. Duygudurum bozukluklarının psikonöroendokrinolojisi. İn: Duygudurum Bozuklukları. 1. baskı. İstanbul: Sigma Publishing; 2007. p. 117–30.
98. Joffe RT, Marriott M. Thyroid hormone levels and recurrence of major depression. Am J Psychiatry. 2000;157(10):1689–91.
99. Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2017;71(2):77–103.
100. Lindqvist D, Dhabhar FS, James SJ, Hough CM, Jain FA, Bersani FS, et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. Psychoneuroendocrinology. 2017;76:197–205.
101. Eyre HA, Air T, Pradhan A, Johnston J, Lavretsky H, Stuart MJ, et al. A meta-analysis of chemokines in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016;68:1–8.
102. Shariq AS, Brietzke E, Rosenblat JD, Barendra V, Pan Z, McIntyre RS. Targeting cytokines in reduction of depressive symptoms: a comprehensive review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018;83:86–91.
103. Goldstein BI, Schaffer A, Wang S, Blanco C. Excessive and premature new-onset cardiovascular disease among adults with bipolar disorder in the US NESARC cohort. J Clin Psychiatry. 2015;76(2):6884.
104. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 2008 Jan;9(1):46–56.
105. Stepanichev M, Dygalo NN, Grigoryan G, Shishkina GT, Gulyaeva N. Rodent models of depression: neurotrophic and neuroinflammatory biomarkers. BioMed Res Int. 2014;2014.
106. McNutt MD, Liu S, Manatunga A, Royster EB, Raison CL, Woolwine BJ, et al. Neurobehavioral effects of interferon- α in patients with hepatitis-C: symptom dimensions and responsiveness to paroxetine. Neuropsychopharmacology. 2012;37(6):1444–54.

107. Abbott R, Whear R, Nikolaou V, Bethel A, Coon JT, Stein K, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *J Psychosom Res.* 2015;79(3):175–84.
108. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry.* 2018;23(2):335–43.
109. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, et al. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2018;55(5):4195–206.
110. Więdołocha M, Marcinowicz P, Krupa R, Janoska-Jaździk M, Janus M, Dębowska W, et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers—A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;80:217–26.
111. Raison CL, Broadwell SD, Borisov AS, Manatunga AK, Capuron L, Woolwine BJ, et al. Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon- α and ribavirin for hepatitis C. *Brain Behav Immun.* 2005;19(1):23–7.
112. Machado MO, Oriolo G, Bortolato B, Köhler CA, Maes M, Solmi M, et al. Biological mechanisms of depression following treatment with interferon for chronic hepatitis C: a critical systematic review. *J Affect Disord.* 2017;209:235–45.
113. Jha MK, Trivedi MH. Experimental Therapies for Treatment-Resistant Depression: Deciding When to Go to an Unproven or Experimental Therapy. *Focus.* 2018;16(3):279–84.
114. Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, Attia J. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: exploring the causes of heterogeneity. *Brain Behav Immun.* 2012;26(7):1180–8.
115. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* 2016;21(12):1696–709.
116. Liu JJ, Wei YB, Strawbridge R, Bao Y, Chang S, Shi L, et al. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2020;25(2):339–50.
117. Gallai V, Caso V, Paciaroni M, Cardaioli G, Arning E, Bottiglieri T, et al. Mild hyperhomocyst(e)inemia: a possible risk factor for cervical artery dissection. *Stroke.* 2001 Mar;32(3):714–8.
118. Sreckovic B, Sreckovic VD, Soldatovic I, Colak E, Sumarac-Dumanovic M, Janeski H, et al. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(3):179–82.

119. Nabi H, Bochud M, Glaus J, Lasserre AM, Waeber G, Vollenweider P, et al. Association of serum homocysteine with major depressive disorder: results from a large population-based study. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Oct;38(10):2309–18.
120. Alajbegović S, Lepara O, Hadžović-Džuvo A, Mutevelić-Turković A, Alajbegović L, Začiragić A, et al. Serum homocysteine levels in patients with probable vascular dementia. *Med Glas Off Publ Med Assoc Zenica-Doboj Cant Bosnia Herzeg*. 2017 Aug 1;14(2):257–61.
121. Hillemacher T, Frieling H, Muschler MAN, Bleich S. Homocysteine and epigenetic DNA methylation: a biological model for depression? *Am J Psychiatry*. 2007 Oct;164(10):1610.
122. Maes M, Van der Planken M, Stevens WJ, Peeters D, DeClerck LS, Bridts CH, et al. Leukocytosis, monocytosis and neutrophilia: hallmarks of severe depression. *J Psychiatr Res*. 1992 Apr;26(2):125–34.
123. Jeenger J, Sharma M, Mathur DM, Amandeep null. Associations of number and severity of depressive episodes with C-reactive protein and Interleukin-6. *Asian J Psychiatry*. 2017 Jun;27:71–5.
124. Giltay EJ, Kho KH, Blansjaar BA. Serum markers of brain-cell damage and C-reactive protein are unaffected by electroconvulsive therapy. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2008;9(3):231–5.
125. Maier H, Helm S, Toto S, Moschny N, Sperling W, Hillemacher T, et al. S100B, Homocysteine, Vitamin B12, Folic Acid, and Procalcitonin Serum Levels in Remitters to Electroconvulsive Therapy: A Pilot Study. *Dis Markers*. 2018 Jan 10;2018:2358451.
126. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical utility and measurement of procalcitonin. *Clin Biochem Rev*. 2017;38(2):59.
127. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol*. 2010 Jan 1;159(2):253–64.
128. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>
129. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4):1330–49.
130. Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. 2018 May;38(5):569–81.
131. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta*. 2005;351(1–2):17–29.

132. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;20(1):1–9.
133. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Jul 15;39(2):206–17.
134. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:1941–6.
135. Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, Fosoul FS, Fouladi S, Kazemzadeh H. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. *Iran J Basic Med Sci*. 2012;15(2):777.
136. Colak A, Aksit MZ, Toprak B, Yılmaz N. Diagnostic values of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and procalcitonin in early diagnosis of bacteremia. *Turk J Biochem*. 2020;45(1):57–64.
137. Jiang J, Liu R, Yu X, Yang R, Xu H, Mao Z, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2019;37(8):1482–9.
138. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10(1):1–4.
139. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26).
140. Peng Y, Li Y, He Y, Wei Q, Xie Q, Zhang L, et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(5):503–13.
141. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem*. 2001;47(3):426–30.
142. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*. 2001;158(3):1039–51.
143. YAZGAN H, YAZGAN Z, Lokman U, GÜREL A. THE USE OF C-REACTIVE PROTEIN, PROCALCITONIN AND ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE IN CLINICAL PRACTICE. In: *KBB-Forum: Elektronik Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*. 2011.
144. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145–56.
145. Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. In: *Open forum infectious diseases*. Oxford University Press; 2015. p. ofv098.

146. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-reactive protein. *Front Immunol.* 2019;10:943.
147. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9:754.
148. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805–12.
149. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *Egypt Heart J.* 2015;67(2):89–97.
150. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med.* 1985;78(6):1001–9.
151. Fåhræus R. The suspension stability of the blood. *Physiol Rev.* 1929;9(2):241–74.
152. Cohen A. Rheumatology and immunology. New York: Grune & Stratton; 1979. 65–81 p.
153. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ Off Publ State Med Soc Wis.* 2016 Dec;115(6):317–21.
154. Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Aust Prescr.* 2015 Jun;38(3):93–4.
155. Larsson SO. On Serum Proteins and Erythrocyte Sedimentation Rate in Hypothyroidism. *Acta Med Scand.* 1962;172(5):545–54.
156. Eastham RD. The erythrocyte sedimentation rate and the plasma viscosity. *J Clin Pathol.* 1954 May;7(2):164–7.
157. Saha AK, Schmidt BR, Wilhelmy J, Nguyen V, Do J, Suja VC, et al. Erythrocyte deformability as a potential biomarker for chronic fatigue syndrome. *Blood.* 2018;132:4874.
158. Jurado RL. Why shouldn't we determine the erythrocyte sedimentation rate? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2001 Aug 15;33(4):548–9.
159. Sox HC, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med.* 1986 Apr;104(4):515–23.
160. Taye MA. Sedimentation rate of erythrocyte from physics prospective. *Eur Phys J E Soft Matter.* 2020 Mar 23;43(3):19.
161. Böttiger LE, Svedberg CA. Normal erythrocyte sedimentation rate and age. *Br Med J.* 1967 Apr 8;2(5544):85–7.
162. Yıldırım M, Yüce Yıldırım D, Akar H. İç hastalıkları klinik izleminde eritrosit sedimentasyon hızı yüz milimetre/saatten yüksek olan olguların retrospektif incelenmesi. A retrospective analysis of the cases with an erythrocyte sedimentation rate exceeding 100 mm/hour in internal medicine clinic monitoring [Internet]. 2016 [cited 2022 Dec 17]; Available from: <http://acikerisim.demiroglu.bilim.edu.tr:8080/xmlui/handle/11446/977>

163. Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate. Still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med*. 1998 May;103(5):257–62, 272–4.
164. Kemik Ö, Kemik AS, Dülger AC, Hasırcı İ, Daştan E, Bartın MK, et al. Karaciğer metastazlı kolon kanserli hastalarda interlökin-6 düzeyleri. *Iİb*. 2010;3:10–7.
165. Woodroffe MN, Cuzner ML. Cytokine mRNA expression in inflammatory multiple sclerosis lesions: detection by non-radioactive in situ hybridization. *Cytokine*. 1993;5(6):583–8.
166. Licinio J, Kling MA, Hauser P. Cytokines and brain function: relevance to interferon-alpha-induced mood and cognitive changes. In: *Seminars in oncology*. 1998. p. 30–8.
167. Park SJ, Nakagawa T, Kitamura H, Atsumi T, Kamon H, Sawa S ichiro, et al. IL-6 regulates in vivo dendritic cell differentiation through STAT3 activation. *J Immunol*. 2004;173(6):3844–54.
168. Yasukawa H, Ohishi M, Mori H, Murakami M, Chinen T, Aki D, et al. IL-6 induces an anti-inflammatory response in the absence of SOCS3 in macrophages. *Nat Immunol*. 2003;4(6):551–6.
169. Neta R, Sztein MB, Oppenheim JJ, Gillis S, Douches SD. The in vivo effects of interleukin 1. I. Bone marrow cells are induced to cycle after administration of interleukin 1. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1987 Sep 15;139(6):1861–6.
170. David M CA, Owen M TJ. *Advanced Immunology*. 1th edition. Mosby Inc; 1996. 25–99 p.
171. Anderson WH, Davidson TM, Broide DH. Mast cell TNF mRNA expression in nasal mucosa demonstrated by in situ hybridization: a comparison of mast cell detection methods. *J Immunol Methods*. 1996 Feb 5;189(2):145–55.
172. Wilson AG, di Giovine FS, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Hum Mol Genet*. 1992 Aug;1(5):353.
173. Bradley J. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol J Pathol Soc G B Irel*. 2008;214(2):149–60.
174. Lundberg IE. The role of cytokines, chemokines, and adhesion molecules in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2000;2(3):216–24.
175. Oppenheim JJ, Zachariae CO, Mukaida N, Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene “intercrine” cytokine family. *Annu Rev Immunol*. 1991;9:617–48.
176. Hebert CA, Vitangcol RV, Baker JB. Scanning mutagenesis of interleukin-8 identifies a cluster of residues required for receptor binding. *J Biol Chem*. 1991;266(28):18989–94.
177. Middleton J, Neil S, Wintle J, Clark-Lewis I, Moore H, Lam C, et al. Transcytosis and surface presentation of IL-8 by venular endothelial cells. *Cell*. 1997 Oct 31;91(3):385–95.

178. Okamoto S, Mukaida N, Yasumoto K, Rice N, Ishikawa Y, Horiguchi H, et al. The interleukin-8 AP-1 and kappa B-like sites are genetic end targets of FK506-sensitive pathway accompanied by calcium mobilization. *J Biol Chem*. 1994 Mar 18;269(11):8582–9.
179. Peveri P, Walz A, Dewald B, Baggiolini M. A novel neutrophil-activating factor produced by human mononuclear phagocytes. *J Exp Med*. 1988 May 1;167(5):1547–59.
180. Schröder JM. The monocyte-derived neutrophil activating peptide (NAP/interleukin 8) stimulates human neutrophil arachidonate-5-lipoxygenase, but not the release of cellular arachidonate. *J Exp Med*. 1989 Sep 1;170(3):847–63.
181. Paccaud JP, Schifferli JA, Baggiolini M. NAP-1/IL-8 induces up-regulation of CR1 receptors in human neutrophil leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990 Jan 15;166(1):187–92.
182. Huber AR, Kunkel SL, Todd III RF, Weiss SJ. Regulation of Transendothelial Neutrophil Migration by Endogenous Interleukin-8. *Science*. 1991;254(5028):99–102.
183. Sonoda Y, Mukaida N, Wang J bin, Shimada-Hiratsuka M, Naito M, Kasahara T, et al. Physiologic regulation of postovulatory neutrophil migration into vagina in mice by a CXC chemokine (s). *J Immunol*. 1998;160(12):6159–65.
184. Laterveer L, Lindley IJ, Hamilton MS, Willemze R, Fibbe WE. Interleukin-8 induces rapid mobilization of hematopoietic stem cells with radioprotective capacity and long-term myelolymphoid repopulating ability. *Blood*. 1995 Apr 15;85(8):2269–75.
185. Temel İ, Özerol E. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. Homocysteine metabolism disorders and their relationship with vascular diseases [Internet]. 2002 [cited 2022 Dec 19]; Available from: <http://abakus.inonu.edu.tr/xmlui/handle/11616/1882>
186. Engbersen AM, Franken DG, Boers GH, Stevens EM, Trijbels FJ, Blom HJ. Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet*. 1995 Jan;56(1):142–50.
187. Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, Lerman-Sagie T, Gutman A, Harel S. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: importance of early diagnosis. *J Child Neurol*. 2000;15(8):539–43.
188. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D, De Santo NG. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor, is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol*. 1999;12(4):230–40.
189. Cumming AM, Olujohungbe A, Keeney S, Singh H, Hay CR, Serjeant GR. The methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism in patients with homozygous sickle cell disease and stroke. *Br J Haematol*. 1999;107(3):569–71.
190. Girelli D, Friso S, Trabetti E, Olivieri O, Russo C, Pessotto R, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, plasma homocysteine, and folate in subjects from northern Italy with or without angiographically

- documented severe coronary atherosclerotic disease: evidence for an important genetic-environmental interaction. *Blood*. 1998 Jun 1;91(11):4158–63.
191. Markus HS, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*. 1997 Sep;28(9):1739–43.
 192. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2001;29(3):181–90.
 193. Daly SF, Molloy AM, Mills JL, Lee YJ, Conley M, Kirke PN, et al. The influence of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase genotypes on enzyme activity in placental tissue. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999 Nov;106(11):1214–8.
 194. Howard VJ, Sides EG, Newman GC, Cohen SN, Howard G, Malinow MR, et al. Changes in plasma homocyst (e) ine in the acute phase after stroke. *Stroke*. 2002;33(2):473–8.
 195. Lindgren A, Brattström L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson BB. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke*. 1995 May;26(5):795–800.
 196. Reis RP, Azinheira J, Reis HP, Bordalo A, Santos L, Adao M, et al. Homocysteinaemia after methionine overload as a coronary artery disease risk factor: importance of age and homocysteine levels. *Coron Artery Dis*. 1995 Nov;6(11):851–6.
 197. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *Jama*. 2001;285(19):2481–5.
 198. McIlroy SP, Dynan KB, Lawson JT, Patterson CC, Passmore AP. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke*. 2002 Oct;33(10):2351–6.
 199. McDowell IF, Lang D. Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease. *J Nutr*. 2000;130(2):369S–372S.
 200. Diaz-Arrastia R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol*. 2000;57(10):1422–7.
 201. CHAMBERS JC, Kooner JS. Homocysteine: a novel risk factor for coronary heart disease in UK Indian Asians. Vol. 86, *Heart*. BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society; 2001. p. 121–2.
 202. Hanratty CG, McGrath LT, McAuley DF, Young IS, Johnston GD. The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function. *Heart*. 2001;85(3):326–30.
 203. Pullin CH, Wilson JF, Ashfield-Watt PA, Clark ZE, Whiting JM, Lewis MJ, et al. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, exercise and other risk factors on endothelial function in healthy individuals. *Clin Sci*. 2002;102(1):45–50.

204. Abrams R. Electroconvulsive therapy. Oxford University Press; 1988.
205. Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, Zwinderman AH. A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *J ECT*. 2003;19(3):139–47.
206. McClintock SM, Ranginwala N, Husain MM. Electroconvulsive therapy. In: *Clinical handbook of schizophrenia*. New York, NY, US: The Guilford Press; 2008. p. 196–204.
207. McCall WV, Andrade C, Sienaert P. Searching for the Mechanism(s) of ECT's Therapeutic Effect. *J ECT*. 2014 Jun;30(2):87–9.
208. Baldinger P, Lotan A, Frey R, Kasper S, Lerer B, Lanzenberger R. Neurotransmitters and electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2014 Jun;30(2):116–21.
209. Haskett RF. Electroconvulsive therapy's mechanism of action: neuroendocrine hypotheses. *J ECT*. 2014;30(2):107–10.
210. Farzan F, Boutros NN, Blumberger DM, Daskalakis ZJ. What does the electroencephalogram tell us about the mechanisms of action of ECT in major depressive disorders? *J ECT*. 2014 Jun;30(2):98–106.
211. Guloksuz S, Rutten BP, Arts B, van Os J, Kenis G. The immune system and electroconvulsive therapy for depression. *J ECT*. 2014;30(2):132–7.
212. Lehtimäki KA, Peltola J, Koskikallio E, Keränen T, Honkaniemi J. Expression of cytokines and cytokine receptors in the rat brain after kainic acid-induced seizures. *Mol Brain Res*. 2003;110(2):253–60.
213. Jankowsky JL, Derrick BE, Patterson PH. Cytokine responses to LTP induction in the rat hippocampus: a comparison of in vitro and in vivo techniques. *Learn Mem Cold Spring Harb N*. 2000;7(6):400–12.
214. Vezzani A, Conti M, De Luigi A, Ravizza T, Moneta D, Marchesi F, et al. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1999 Jun 15;19(12):5054–65.
215. Järventausta K, Sorri A, Kampman O, Björkqvist M, Tuohimaa K, Hämäläinen M, et al. Changes in interleukin-6 levels during electroconvulsive therapy may reflect the therapeutic response in major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Jan;135(1):87–92.
216. Kruse JL, Congdon E, Olmstead R, Njau S, Breen EC, Narr KL, et al. Inflammation and Improvement of Depression following Electroconvulsive Therapy in Treatment Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(2):17m11597.
217. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun*. 2001;15(3):199–226.
218. Kruse JL, Olmstead R, Hellemann G, Wade B, Jiang J, Vasavada MM, et al. Inflammation and Depression Treatment Response to Electroconvulsive

- Therapy: Sex-Specific Role of Interleukin-8. *Brain Behav Immun.* 2020 Oct;89:59–66.
219. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord.* 2013 Sep 25;150(3):736–44.
 220. Gay F, Romeo B, Martelli C, Benyamina A, Hamdani N. Cytokines changes associated with electroconvulsive therapy in patients with treatment-resistant depression: a Meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2021 Mar 1;297:113735.
 221. Poletti S, Vai B, Mazza MG, Zanardi R, Lorenzi C, Calesella F, et al. A peripheral inflammatory signature discriminates bipolar from unipolar depression: A machine learning approach. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021 Mar 8;105:110136.
 222. Schmidt FM, Kirkby KC, Lichtblau N. Inflammation and Immune Regulation as Potential Drug Targets in Antidepressant Treatment. *Curr Neuropharmacol.* 2016 Oct;14(7):674–87.
 223. Obuchowicz E, Bielecka AM, Paul-Samojedny M, Pudelko A, Kowalski J. Imipramine and fluoxetine inhibit LPS-induced activation and affect morphology of microglial cells in the rat glial culture. *Pharmacol Rep PR.* 2014 Feb;66(1):34–43.
 224. Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2015 Oct;25(10):1532–43.
 225. Sorri A, Järventausta K, Kampman O, Lehtimäki K, Björkqvist M, Tuohimaa K, et al. Low tumor necrosis factor- α levels predict symptom reduction during electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Brain Behav.* 2018 Apr;8(4):e00933.
 226. Cheng Y, Wang Y, Wang X, Jiang Z, Zhu L, Fang S. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Depression: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 2022 Jun 15;13:893097.
 227. Skubitz: Neutrophilic leukocytes - Google Akademik [Internet]. [cited 2023 Jan 30]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Neutrophilic%20leukocytes&publication_year=1999&author=K.M.%20Skubitz
 228. Jaju BP, Srivastava AK, Agarwal AK, Gupta B. Effect of electroconvulsions on leucocyte counts. *Indian J Exp Biol.* 1990 Apr;28(4):329–32.
 229. Abdel-Nasser AM, Abd El-Azim S, Taal E, El-Badawy SA, Rasker JJ, Valkenburg HA. Depression and depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients: an analysis of their occurrence and determinants. *Br J Rheumatol.* 1998 Apr;37(4):391–7.
 230. Rush G, O'Donovan A, Nagle L, Conway C, McCrohan A, O'Farrelly C, et al. Alteration of immune markers in a group of melancholic depressed patients and

- their response to electroconvulsive therapy. *J Affect Disord.* 2016 Nov 15;205:60–8.
231. Liu Z, Luo H, Zhang L, Huang Y, Liu B, Ma K, et al. Hyperhomocysteinemia exaggerates adventitial inflammation and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in mice. *Circ Res.* 2012 Oct 26;111(10):1261–73.
 232. Fang 方璞 P, Li 李欣源 X, Shan 单慧敏 H, Saredy JJ, Cueto R, Xia 夏继祥 J, et al. Ly6C⁺ Inflammatory Monocyte Differentiation Partially Mediates Hyperhomocysteinemia-Induced Vascular Dysfunction in Type 2 Diabetic db/db Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Oct;39(10):2097–119.
 233. Álvarez-Sánchez N, Álvarez-Ríos AI, Guerrero JM, García-García FJ, Rodríguez-Mañas L, Cruz-Chamorro I, et al. Homocysteine and C-Reactive Protein Levels Are Associated With Frailty in Older Spaniards: The Toledo Study for Healthy Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Jul 13;75(8):1488–94.
 234. Holven KB, Holm T, Aukrust P, Christensen B, Kjekshus J, Andreassen AK, et al. Effect of folic acid treatment on endothelium-dependent vasodilation and nitric oxide-derived end products in hyperhomocysteinemic subjects. *Am J Med.* 2001 May;110(7):536–42.
 235. Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, Norman P, Jamrozik K, Flicker L. Homocysteine and depression in later life. *Arch Gen Psychiatry.* 2008 Nov;65(11):1286–94.
 236. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry.* 2019 Aug 5;9:188.
 237. Fuster JJ, Walsh K. The good, the bad, and the ugly of interleukin-6 signaling. *EMBO J.* 2014 Jul 1;33(13):1425–7.
 238. Schett G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2018 Feb 1;57(suppl_2):ii43–50.
 239. Hodes GE, Ménard C, Russo SJ. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol Stress.* 2016 Oct;4:15–22.
 240. Borovcanin MM, Jovanovic I, Radosavljevic G, Pantic J, Minic Janicijevic S, Arsenijevic N, et al. Interleukin-6 in Schizophrenia-Is There a Therapeutic Relevance? *Front Psychiatry.* 2017;8:221.
 241. Lehto SM, Niskanen L, Herzig KH, Tolmunen T, Huotari A, Viinamäki H, et al. Serum chemokine levels in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2010 Feb 1;35(2):226–32.
 242. Yrondi A, Sporer M, Péran P, Schmitt L, Arbus C, Sauvaget A. Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: A systematic review. *Brain Stimulat.* 2018;11(1):29–51.
 243. Sayed SE, Gomaa S, Gomaa Z. Procalcitonin as new inflammatory mediator in cases of 1st episode drug naive major depressive disorder: a case-control study. *Eur Psychiatry.* 2022 Jun;65(S1):S258–S258.

EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Doç.Dr.Halil ÖZCAN
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Depresyon Hastalarında Elektrokonvulsif Terapinin İnflamasyon Belirteçleri ve Klinik Belirtiler Üzerine Etkisi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 05 Karar No: 77	Tarih:24.06.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ERİŞKİN HASTALAR İÇİN

Araştırma Projesinin Adı: **Depresyon Hastalarında Elektrokonvulsif Terapinin İnflamasyon Belirteçleri ve Klinik Belirtiler Üzerine Etkisi**

Sorumlu Araştırmacının Adı: Doç. Dr. Halil ÖZCAN

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Merve CEYLAN ÇÖREK

Destekleyici (varsa):

“DEPRESYON HASTALARINDA ELEKTROKONVULSİF TERAPİNİN İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE KLİNİK BELİRTİLER ÜZERİNE ETKİSİ” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde Depresif Bozukluk hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Doç. Dr. Halil ÖZCAN sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışmada depresyon hastalarında elektrokonvulsif terapi öncesi, 5. seans sonrası, remisyonda ve sağlıklı gönüllülerde ki periferik kan prokalsitonin, TNF-a, IL-6, IL-8, Sedim, CRP, Homosistein seviyeleri, nötrofil sayısı ve lökosit sayısı düzeylerini karşılaştırmak ve ikinci olarak da bu belirteçlerin depresyon hastalarının kliniği arasında ki bağlantıyı saptamak amaçlanmıştır. Örneklem büyüklüğü 30 hasta ve 30 sağlıklı kişiden oluşmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Araştırmamızın örnekleminin Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde yatarak tedavi gören, ruhsal mauiyeneye göre DSM-5 Depresif Bozukluklar tanı kategorisinden bir tanı almış olan 30 hastadan ve halihazırda aktif psikiyatrik bozukluğu olmayan 30 sağlıklı gönüllüden oluşması planlandı.

Araştırmayı gönüllü olarak kabul eden katılımcılardan bilgilendirilmiş yazılı onam alınacak, dışlama ve dahil edilme kriterlerini karşılayan kişiler çalışmaya alınacaktır.

Katılımcıların sosyodemografik verileri (yaş, eğitim düzeyi, medeni durum, cinsiyet vb.) ve klinik özellikleri kendi hazırladığımız veri formuna göre kayıt edilecektir. Ardından Montgomery ve Åsberg Depresyon Ölçeği (M.Å.D.R.S.) doldurulacaktır.

Katılımcıdan 12 saatlik açlığı takiben sabah 08.00-11.00 saatleri arasında ve 30 dakikalık istirahat sonrasında 10 mL venöz kan örneği araştırmacı tarafından antikoagulan içermeyen biyokimya tüplerine ve antikoagulan (EDTA) içeren hemogram tüplerine alınması gerekmektedir. Biyokimya kan tüplerine alınan kan örneklerinin 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilmesiyle serumların ayrılması ve biyokimyasal ölçümler yapılıncaıya kadar -80 °C’de muhafaza edilmesi, hemogram kan tüplerine alınan kan örneklerinin en geç 1 saat içinde ölçümlerinin yapılması gerekmektedir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmanın herhangi bir riski bulunmamaktadır

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Depresif bozukluk daha yakından incelenerek, ilişkili olduğu faktörler daha net ortaya koyularak bu hastalara daha çok yardımcı olunması amaçlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Merve CEYLAN ÇÖREK

GÖREVİ : Arş. Gör. Dr.

TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Doç. Dr. Halil ÖZCAN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Arş.Gör.Dr. Merve CEYLAN ÇÖREK numaralı telefon ve Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE
BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI
SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.**

EK-3. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

..... NUMARALI HASTA

1. Hastanın Adı Soyadı:

2. Dosya No:

3. TC NO:

4. MESLEĞİ:

5. EĞİTİM DURUMU:

6. YAŞ:

7. MEDENİ DURUMU:

8. ŞİKAYETLERİ:

9. ÖYKÜSÜ:

10. TANISI:

11. KULLANDIĞI İLAÇLAR:

EK-4. MONTGOMERY VE ÅSBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (M.Å.D.R.S.)

Değerlendirme, belirtilere ilişkin daha açık uçlu sorulardan başlayarak, ayrıntılı olanlara doğru ilerleyen şiddetin kesin bir şekilde derecelendirilmesini sağlayan soruların sorulduğu bir klinik görüşmeye dayanmalıdır. Ölçümü yapan, ölçümün tanımlanan ölçek basamaklarında mı (0-2-4-6), yoksa bu basamakların arasında mı (1-3-5) derecelendirileceğine karar vermelidir. Ölçekteki maddelere göre derecelendirilemeyen bir depresif hastayla karşılaşmanın çok seyrek olabileceğini hatırla tutmak önemlidir. Eğer hastadan kesin yanıtlar alınamıyorsa, değerlendirme alışlagelen klinik uygulamalardaki gibi, tüm ilgili ipuçları ve diğer kaynaklardan edinilen bilgiler temel alınarak yapılmalıdır. Ölçek, ölçümler arasındaki herhangi bir zaman aralığı için kullanılabilir; değerlendirme haftada bir ya da farklı süreler için yapılabilir, ancak bu süre mutlaka kaydedilmelidir.

I. GÖRÜNEN KEDER

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine, yeis, hüzn ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır).

Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

- ☐ 0 Kederli değil
- ☐ 1
- ☐ 2 Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
- ☐ 3
- ☐ 4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.
- ☐ 5
- ☐ 6 Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizdir.

II. İFADE EDİLEN KEDER

Görünüşe yansısın veya yansımasın, ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da

yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir. Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

- ☐ 0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.
- ☐ 1
- ☐ 2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.
- ☐ 3
- ☐ 4 Yaygın keder ve hüzn. Duygu durumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.
- ☐ 5
- ☐ 6 Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da ümitsizlik.

III. İÇSEL GERGİNLİK

İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telaştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik. Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

- ☐ 0 Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.
- ☐ 3
- ☐ 4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.
- ☐ 5
- ☐ 6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. UYKUDA AZALMA

Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.

- ☐ 0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.
- ☐ 3
- ☐ 4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.
- ☐ 5
- ☐ 6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İŞTAH AZALMASI

İyi olduğu zamana göre iştah azalması. Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

- ☐ 0 Normal ya da artmış iştah.
- ☐ 1
- ☐ 2 İştah biraz azalmıştır.
- ☐ 3
- ☐ 4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.
- ☐ 5
- ☐ 6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

Kişinin düşüncelerini toplamasındaki güçlüklerden, iş güç görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

- ☐ 0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.
- ☐ 1
- ☐ 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.
- ☐ 3
- ☐ 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.
- ☐ 5
- ☐ 6 Büyük güçlükle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

- ☐ 0 Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.
- ☐ 3
- ☐ 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
- ☐ 5
- ☐ 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yardımsız yapamaz.

VIII. HİSSEDEMEME

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması. Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

- ☐ 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.
- ☐ 1
- ☐ 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.
- ☐ 3
- ☐ 4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.
- ☐ 5
- ☐ 6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

Suçluluk, aşağılık duyguları, kendini kınama, günahkarlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları

- ☐ 0 Kötümser düşünceler yoktur.
- ☐ 1
- ☐ 2 Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.
- ☐ 3
- ☐ 4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.
- ☐ 5
- ☐ 6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkarlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

Hayatın yaşanmaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma. İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

- ☐ 0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.
- ☐ 1
- ☐ 2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.
- ☐ 3
- ☐ 4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri siktir ve intiharin olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.
- ☐ 5
- ☐ 6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.