

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

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Okan ÇALIYURT

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA IŞIK  
TEDAVİSİNİN NÖROTROFİNLER ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Bengü ÖZCAN**

EDİRNE-2017



## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim ve tez araştırmam boyunca katkılarından dolayı tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Okan ÇALIYURT'a, emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Ercan ABAY'a, Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Prof. Dr. Cengiz TUĞLU'ya, Prof. Dr. Erdal VARDAR'a, Yrd. Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ'ye, Yrd. Doç. Dr. Rugöl KÖSE ÇINAR'a, Yrd. Doç. Dr. M. Bülent SÖNMEZ'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma, benden desteklerini esirgemeyen aileme ve laboratuvar analizlerinde yardımcı olan tüm TÜTAGEM çalışanlarına teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK</b> .....	3
<b>MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TEDAVİSİ</b> .....	6
<b>NÖROPLASTİSİTE VE NÖROTROFİNLER</b> .....	15
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	20
<b>BULGULAR</b> .....	25
<b>TARTIŞMA</b> .....	32
<b>SONUÇLAR</b> .....	43
<b>ÖZET</b> .....	46
<b>SUMMARY</b> .....	48
<b>KAYNAKLAR</b> .....	50
<b>EKLER</b>	

## KISALTMALAR

<b>BDNF</b>	: Brain Derived Neurotrophic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)
<b>CRH</b>	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
<b>DSM-IV</b>	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı
<b>DSM-5</b>	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı
<b>EKT</b>	: Elektrokonvülfiz Terapi
<b>GABA</b>	: Gamma-aminobütirik Asit
<b>GDNF</b>	: Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor (Glial Hücre Dizisi Kaynaklı Nörotrofik Faktör)
<b>HAM-A</b>	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
<b>HAM-D</b>	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
<b>HPA</b>	: Hipotalamus-Hipofiz- Böbreküstü Bezi Ekseni
<b>IGF-1</b>	: Insulin-like Growth Factor-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1)
<b>MDB</b>	: Majör Depresif Bozukluk
<b>MEQ</b>	: Morningness-Eveningness Questionnaire (Sabahçılık-Akşamcılık Ölçeği)
<b>NAT</b>	: Arilalkilamin-N-asetiltransferaz
<b>NGF</b>	: Nerve Growth Factor (Sinir Büyüme Faktörü)
<b>NICE</b>	: National Institute of Health and Clinical Excellence (Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü)
<b>NT-3,4,5</b>	: Nörotrofin-3,4,5
<b>OSS</b>	: Otonom Sinir Sistemi
<b>PUKİ</b>	: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
<b>REM</b>	: Rapid Eye Movement (Hızlı Göz Hareketleri)

- SCN** : Suprachiasmatic Nucleus (Suprakiazmatik Çekirdek)
- SNRI** : Serotonin-Noradrenalin Gerialım İnhibitörü
- SSGI** : Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörü
- TRH** : Tiroid Salveren Hormon
- TSH** : Tiroid Uyaran Hormon
- TÜTAGEM** : T.C. Trakya Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi
- VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)



## GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon toplumda yaygın görülen psikiyatrik bir bozukluktur. Depresyon patofizyolojisinde rolü olan nörobiyolojik değişiklikler hakkında halen yeterli bilgi bulunmamaktadır. Etiyolojik teoriler, biyolojik, genetik ve psikososyal etkenler üzerinde durmaktadır. Depresyonun biyolojik etiyojisi hakkında geliştirilen monoamin hipotezi ve nörotransmitter reseptör hipotezine son zamanlarda nöroplastisite hipotezi eklenmiştir. Nöroplastisite, çeşitli dış ve iç uyaranlara bağlı olarak beyindeki sinapsların ve nöronların işlevlerinde ve yapısal özelliklerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Hipokampus beyinde nöroplastisitesi en yüksek bölgelerden biridir. Somatik ve farmakolojik antidepresan tedaviler erişkin hipokampal nörogenezi ve nörotrofin ekspresyonunu arttırarak stresin hipokampal atrofi üzerine etkisini durdurup geriye döndürebilmektedir (1).

Nörotrofinler; nöronların gelişimi ve korunmasında büyük önemi olan moleküllerdir. Depresyonda üzerinde en fazla araştırma yapılan nörotrofin olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinin depresyonda azaldığı yönünde bulgular mevcuttur (1). Tanımlanan ilk nörotrofin olan nöron büyüme faktörü (NGF)'nin, beyinde sinaptik plastisite ve hücre hayatta kalma üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak antidepresan etkideki rolü tam olarak saptanamamıştır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir araştırmada, ışık tedavisinin serum BDNF düzeylerini arttırdığı saptanmıştır (2). Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), çeşitli dokularda damar geçirgenliğini, endotel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu indüklemeye özelliklerine sahip olan anjiogenik bir sitokindir. VEGF'nin, hipokampusta nöron proliferasyonunu ve nörogenezi kolaylaştırıcı etkileri bulunmaktadır. Stresin hipokampusta VEGF ekspresyonunu azalttığı ve elektrokonvulzif terapi sonrası VEGF ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (3). İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), merkezi

sinir sisteminde büyümeyi kolaylaştırıcı etkileri olan bir polipeptid hormondur. Hipokampustaki nöronal işlevi etkiler ve hipokampal nörogenezde önemli rolü bulunmaktadır. Hipokampustaki IGF-1 protein ekspresyonu kronik antidepresan tedavi ile arttırmaktadır ve antidepresanlara verilen yanıtta IGF-1'in rolü olduğu söylenebilir (4). Glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF), beyinde yaygın olarak bulunan diğer bir nörotroftür. Nöronların gelişimini ve farklılaşmasını etkilediği ve nöronları ve glial hücreleri oksidatif strese karşı koruduğu bilinmektedir. Kandaki düzeylerinin, duygudurum bozukluğu olanlarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Depresyon şiddeti arttıkça kan düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (5).

Biyolojik ritimlerdeki bozulmanın, ruhsal bozuklukların, özellikle de duygudurum bozukluklarının oluşmasında önemli bir rolü olduğu ileri sürülmüştür. Işık tedavisinin, mevsimsel duygudurum bozukluğu, depresyon, uyku bozuklukları, mevsimsel letarji, premenstrüel depresyon, bulimia, saat dilimine adaptasyon ve iş vardiyası değişikliklerinde uygulanmasının etkinliği gösterilmiştir. Depresyon tedavisinde etkinliğine dair yapılan araştırmaların çoğunda ilaç tedavisine, uyku yoksunluğuna veya her ikisine de ek olarak ışık tedavisi uygulanmıştır. Etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Uygulanan ışığın antidepresan etkisinin görülebilmesi için, 2500 lüks ışığın 2 saat uygulanması ya da 10000 lüks ışığın 30 dakika süreyle uygulanması gerekmektedir. Etkinliği en fazla, sabah saatlerinde uygulandığında görülmektedir (6).

Majör depresif bozuklukta uygulanan ışık tedavisinin, nörotrofin düzeyleri üzerine etkileri antidepresan etkinliğinin biyolojik bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu konuda yapılmış bir araştırma bulunmamaktadır. Bu araştırmanın, hem bu alandaki boşluğu doldurması planlanmış, hem de gelecek araştırmalara yol göstermesi hedeflenmiştir.

## GENEL BİLGİLER

### MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK

Depresyon sözcüğü, kederli hissetme, çökme, yaşamsal ve işlevsel aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Kelimenin kökeni “depress” sözcüğüdür ve Latince “depressus”tan, yani “alçakta olmak, bastırmak”tan gelmektedir (7).

Depresyonda en sık görülen belirtiler; çökkün ve bunaltılı duygudurum, eskiden zevk aldığı şeylerden zevk alamama (anhedoni), enerji azlığı, çabuk yorulma, genel isteksizlik, eylemlerde ve ilgide azalma, dikkati yoğunlaştırma güçlüğü, değersizlik, dalgınlık, suçluluk ve yetersizlik düşünceleri, iştah ve kiloda değişiklik, uykuda azalma veya artma, ölüm ve özkıyım düşünceleri, psikomotor yavaşlama ya da ajitasyondur (8).

Majör depresif bozukluk (MDB); manik, karma ya da hipomanik dönem öyküsü olmadan ortaya çıkar. Majör depresif dönemin en az iki hafta sürmesi gerekir ve majör depresif dönem tanısı alan bir kişi DSM-5 tanı ölçütleri listesinden en az beş belirtiyi göstermelidir (9).

Majör depresif bozukluk, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskıda (DSM-IV-TR) duygudurum bozuklukları başlığı altında bulunurken (10), Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı beşinci baskıda (DSM-5) depresif bozukluklar başlığı altına alınmıştır (11).

### Epidemiyoloji

Majör depresif bozukluk, yinelemelerle giden yüksek yetiyitimine neden olan ve sık görülen bir hastalıktır. Majör depresif bozuklukta 12 aylık yaygınlık %6.6, yaşam boyu

yaygınlık %16.2 olarak bildirilmiştir. Yaşam boyu hastalanma riski erkeklerde %8-12, kadınlarda %20-26'dır. Araştırmalar genellikle, Majör depresif bozukluğun kadınlarda erkeklerden iki kat fazla görüldüğünü belirtmektedir (8).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre MDB, duygusal, toplumsal, fiziksel ve ekonomik sorunlara yol açan hastalıklar arasında dördüncü sıradadır. Süresi ve sıklığı yaşla giderek artan yineleyici bir hastalıktır ve uzun süreli tedavisi gerekmektedir. 2020 yılında, depresyonun dünyada en çok dizabilite yapan hastalıklar arasında ikinci sırada yer alacağı öngörülmektedir (12).

Majör depresif bozukluğun ortalama başlangıç yaşı 40'tır ve hastaların %50'sinde hastalık 20 ile 50 yaşları arasında başlar. Boşanmış veya ayrılmış ve yakın kişisel ilişkileri olmayan kişilerde daha sık görülmektedir (9).

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan ve 1998 yılında yayınlanan, "Türkiye Ruh Sağlığı Profili" araştırması, Türkiye'de depresyonun yaygınlığı ile ilgili önemli veriler sağlamaktadır. 7479 kişiyi kapsayan araştırmada, birincil depresyonun yaygınlığı %18.78 (kadınlarda %22.5, erkeklerde %11.6) oranında saptanmıştır. İkincil depresyonun bir aylık sıklığı ise %8.78 olarak bulunmuştur (13).

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan en güncel sağlık istatistiklerine göre; depresyon, onbeş yaş üstü bireylerin yaşadığı başlıca sağlık sorunları arasında onuncu sırada yer almaktadır. 1 yıllık insidansı erkeklerde %7.4, kadınlarda %14.5, toplamda %11 olarak belirtilmiştir (14).

## **Etiyoloji**

Depresyonun etiolojisinde rolü olan etkenler biyolojik, genetik ve psikososyal olarak üç grupta toplanabilir.

Depresyonun patofizyolojisi ele alındığında serotonin, noradrenalin ve dopaminin üç ana nörotransmitter olarak rol aldığı görülmüştür (15).

Serotoninin uyku-uyanıklık, cinsel istek, yeme isteği, beden ısısı gibi işlevlerde önemli düzenleyici görevleri vardır. 5-hidroksi-indol-asetik asit serotoninin beyindeki ana yıkım ürünüdür ve beyin omurilik sıvısındaki düzeyi depresyonda düşük olarak tespit edilmiştir (8). Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) depresyon tedavisindeki etkinliğinin kanıtlanması serotonin hipotezine destek sağlamıştır (16).

Çeşitli kanıtlar, noradrenalinin depresif bozuklukların patofizyolojisi ve tedavisinde büyük önemi olan bir nörotransmitter olduğunu ortaya koymaktadır. Depresyon hastalarının

ve sağlıklı kontrollerin postmortem yapılan incelemelerinde, beyinlerinde noradrenalin sisteminde çok sayıda farklılık bulunması, lokus seruleustan çıkan noradrenerjik nöronların duyguların düzenlenmesinde rol oynayan limbik sistemi inerve etmesi, noradrenalin aktivitesini arttıran terapötik ajanların antidepresan etki göstermesi depresyon etiolojisinde noradrenalinin etkisi olduğunu desteklemektedir (17).

Major depresif bozuklukta dopaminerjik nörotransmisyonda azalma olduğuna dair çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Dopamin sinyalizasyonundaki değişiklikler presinaptik nöronlardan dopamin salınımında azalma, reseptör sayısında ya da işlevinde oluşan değişiklikler ve/veya hücre içi sinyal iletimindeki bozulmalardan kaynaklanabilir. Yapılan postmortem araştırmalar, özellikle şiddetli depresyon hastalarının hem beyin omurilik sıvısında, hem de duygudurum ve motivasyonla ilgili beyin bölgelerinde dopamin metabolitlerinin konsantrasyonlarının azalmış olduğunu göstermiştir. Depresyon hastalarında, serotonerjik veya noradrenerjik devreler üzerinden dopamin işlevini etkileyen antidepresan tedavilerin kullanılması ile, dopamin ile ilişkili olduğu bilinen motivasyon azlığı, konsantrasyon güçlüğü ve zevk almama gibi belirtilerin azalması depresyonda dopaminin rolü olduğunu desteklemektedir (18).

Hormon araştırmalarında depresyonu olan hastalarda Hipotalamus-Hipofiz-Böbreküstü bezi ekseninin (HPA eksen) fazla çalıştığı, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımının arttığı saptanmıştır (19). Tiroid bezi ile ilgili yapılan araştırmalarda ise; depresyonda tiroid salıveren hormona (TRH), tiroid uyaran hormon (TSH) yanıtının azaldığı ve serum tiroksin (T4) değerinin yüksek olduğu bulunmuştur (21).

Majör depresif bozukluk hastalarında beyinde patolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bu değişiklikler, depresyonda duygusal ve bilişsel bozukluklara sebep olan limbik (amigdala, hipokampus ve bazal ganglionlar) ve kortikal bölgelerde gözlenir (22). MDB, prefrontal kortekste ve hipokampusta hacim azalması ile ilişkilendirilmiştir (23). MDB hastalarında yapılan postmortem araştırmalarda, prefrontal ve orbitofrontal kortekste glia sayısı ve boyutunda azalma, orbitofrontal kortekste nöron boyutlarında azalma, bazal ganglia hacminde ve kortikal kalınlık hacminde azalma olduğu gösterilmiştir (24).

Hipokampus, nöroplastisitenin en fazla gözlendiği beyin bölgelerinden biridir (25). Her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampus hacminde ve hipokampal nöronların nörogenesisinde artma görülürken, stresin sürekli olduğu durumlarda hipokampus hacminde ve nörogenesisde azalma olur (26). Uzun süre depresyon geçiren hastalarda, depresyonu tekrarlayan ve dirençli hastalarda, tek uçlu depresyonda yapılmış bazı araştırmalarda

hipokampal hacimde azalma gözlenirken, genç, daha az depresyon atağı geçirmiş ve hastalık süresi kısa olan hastalarda hipokampal hacimde bir değişiklik olmaması hipokampus gibi bazı önemli merkezi bölgelerde depresyonun dejenerasyona ve yapısal değişikliklere neden olabileceğine işaret etmektedir (27). Bu gözlemlerden yola çıkılarak 1990'ların ikinci yarısından itibaren depresyonda nöroplastisite varsayımı ileri sürülmüş ve depresyonun etiyojisi nöroplastisitede değişiklik ile açıklanmaya çalışılmıştır (28).

Ailede duygudurum bozukluğu öyküsünün olması depresyon için önemli bir risk etkenidir. Ailesinde duygudurum bozukluğu olan hastalar, böyle bir aile hikayesi olmayanlarla karşılaştırıldığında depresyonun başlangıç yaşının daha erken olduğu bulunmuştur (29). Majör depresyon etiyojisinde psikososyal etkenler de rol oynamaktadır. İş yaşamındaki çatışmalar ve doyumsuzluklar, önemli ekonomik sorunlar, iş yitimi, emeklilik, aile bunalımları, sevgi nesnesinin yitimi, benliği örseleyen durumlarla karşılaşmak ve beden sağlığının bozulması gibi birçok psikososyal ve fiziksel olay duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasında rol oynar. Bu yaşam olayları, biyolojik ve ruhsal bir yatkınlığın varlığında depresyonu başlatabilir (8).

## **MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TEDAVİSİ**

Majör depresif bozuklukta antidepresan ilaçlar, psikoterapi, EKT ve diğer somatik tedaviler olmak üzere değişik tedavi yaklaşımları bulunmaktadır (30). Depresyonun tedavisinde bilişsel davranışçı terapi, kişilerarası terapi ve antidepresan ilaç tedavisi birinci düzey kanıtlara sahip tedavi seçenekleridir ve birçok güncel tedavi kılavuzunda yer almaktadırlar (31-33). Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE-National Institute of Health and Clinical Excellence) etkinlikleri kanıtlanmış psikoterapi yöntemlerinin (bilişsel davranışçı ve kişilerarası terapi) hafif şiddetli depresyon tedavisinde antidepresan ilaç tedavisinden önce ilk seçenek olarak uygulanmalarını önermektedir. Orta ve şiddetli depresyonda ise tedavide ilk seçenek antidepresan ilaçlardır (34).

Antidepresan ilaç tercihinde yan etkiler ve ilaç etkileşim özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın fiziksel durumu incelenmeli, herhangi bir başka hastalık olup olmadığı araştırılmalıdır. Bedensel hastalığı olanlarda ilaç seçimi bedensel hastalık ve kullandığı ilaçlara göre yapılır (32).

Genel olarak ilaca başladıktan sonra iki ila dört hafta içinde belirtilerde kısmi bir düzelme ya da klinik ölçeklerde kısmi yanıt karşılık gelen düzelme (başlangıca göre %20-25'ten fazla, %50'den az) gözlenirse iki ila dört hafta daha beklenmesi, yine herhangi bir

düzelme gözlenmezse ilacın dozunun arttırılması ya da başka bir birinci seçenek ilaçla değiştirilmesi düşünülebilir. Sekiz hafta sonunda tedaviye yanıt (klinik ölçeklerde %50 azalma) gözlenmez ise kullanılmakta olan antidepresan başka bir antidepresan ilaç ile değiştirilebilir ya da ekleme tedavileri denenebilir (35).

Uyku yoksunluğu ve ışık tedavisinin antidepresan etkinlikleri gösterilmiştir (36). Işık tedavisi, yaklaşık 30 yıl önce Rosenthal ve ark. (37) tarafından mevsimsel depresyonun tanımlanması ile psikiyatrinin kullanımına girmiştir. Araştırmacılar tekrarlayan biçimde sonbahar/kış mevsiminde depresyona giren ve ilkbahar/yaz mevsiminde iyileşen bu hastaların psikomotor retardasyon, hipersomni, karbonhidrat tüketiminde artış ve kilo alımı gibi atipik belirtiler gösterdiğini ve ışık tedavisinden yarar gördüklerini bildirmişlerdir.

Yapılan klinik araştırmalarda, ışık tedavisinin mevsimsel olmayan depresyon tedavisinde hem etkili hem de güvenli olduğunu belirtilmektedir (38-40). Işık tedavisinin antidepresan etkinliğinin, plasebodan üstün ve diğer antidepresan tedavilerin çoğu ile de benzer olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, klinik etkinliğinin bir hafta gibi kısa bir sürede görülmeye başlanması, maliyetinin düşük olması ve yan etkilerinin farmakolojik ajanlarla kıyaslanamayacak derecede az olması itibari ile diğer antidepresan tedavilerden avantajlı bazı yönleri de sahiptir (41). Işık tedavisinin antidepresan ilaçlara göre potansiyel avantajları şunlardır:

1. Işık tedavisi mevsimsel depresyonda ilaçlara göre daha etkin, mevsimsel olmayan depresyonda ise ilaçlar ile karşılaştırılabilir bir etki gücüne sahiptir.
2. Mevsimsel depresyonda psikotropik ilaçlara göre etkisi daha hızlı görülmekte ve mevsimsel olmayan depresyonda tedavi yanıtı antidepresan ilaçlara göre çok daha hızlı olup bir hafta gibi bir sürede ortaya çıkmaktadır.
3. Yan etkileri yok denecek değerde az olduğu gibi özellikle kilo alımı, cinsel işlev bozuklukları gibi yan etkileri bulunmamaktadır.
4. Gastrointestinal sistemin emilim kapasitesinden etkilenmez.
5. Metabolik süreç veya eliminasyon sürecinden bağımsızdır, örneğin renal veya hepatik dozlamaya ihtiyaç yoktur.
6. İlaç etkileşimi bulunmamaktadır.
7. Doz aşımı riski yoktur.
8. Tedavi bitiminde ilaç kesilme sendromuna benzer bir durum yaşanmamaktadır.
9. Tekrarlayan aylık tedavi masrafı yoktur (Lambaların tüketeceği elektrik dışında).
10. Teratojenik etkisi bulunmamaktadır.

11. Antidepresan ilaçlara eklemeye tedavisi olarak başlandığında klinik tedavi yanıtının ivme kazanmasını sağlamaktadır (42).

Genel olarak kullanılan antidepresan tedavilerin etkilerinin iki ila dört hafta içerisinde ortaya çıkması, bu süre içerisinde depresif belirtilerde düşük düzeyde azalma olsa da daha çok erken dönemde ortaya çıkan yan etkilerin yaşanması, hastalarda umutsuzluk hissini doğurmakta ve tedavi işbirliğini güçleştirmektedir (43). Araştırmacılar, avantajlarına rağmen ışık tedavisi ile ilgili araştırmaların ve kullanım yaygınlığının diğer antidepresan tedavilere oranla oldukça düşük olmasını, bu tedavinin finansal açıdan daha az desteklenmesi ve daha az pazarlanmasına bağlamaktadırlar (41).

### **Işık Tedavisinin Etki Mekanizması**

Birden fazla mekanizma ile sirkadiyen ritimi düzenleyerek antidepresan etkinlik gösterdiği varsayılan ışık tedavisinin etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (44). Sirkadiyen sistemde değişiklikler yaparak etki gösterdiği en çok öne çıkan varsayımlar arasındadır (45). Literatürde ışık tedavisinin sirkadiyen sistemi hangi mekanizma ile etkilediğine yönelik üç ana hipotez öne çıkmaktadır. Bunlardan birincisi melatonin ve uyku düzensizliklerine odaklanan kronobiyojik hipotez, ikincisi monoaminergic sistemdeki serotonin düzeylerindeki değişimlere odaklanan monoamin hipotezi, üçüncüsü ise otonom sinir sisteminde yarattığı değişikliğe odaklanan otonom sinir sistemi hipotezidir (42).

**Sirkadiyen sistem ve kronobiyojik hipotez:** Biyolojik aktiviteler tüm canlılarda belirli bir ritime uygun şekilde meydana gelmektedir. Kronobiyoji ise bu ritimleri moleküler, biyokimyasal ve klinik görünümleri açısından inceleyen bilim dalıdır (46).

Biyolojik ritimler döngülerindeki süreye göre alt gruplara ayrılmaktadır. Bunlar ultradiyen, sirkadiyen, infradiyen ve sirkannual ritimlerdir.

Ultradiyen ritimler, bir günde birden fazla döngüsü olan ritimlerdir. Örneğin, rüyalar ritimiktir. REM uykusu (rapid eye movement-hızlı göz hareketleri) ve non-REM uykusu (Non Rapid Eye Movement) ultradiyen bir döngüde yer değiştirirler.

Sirkadiyen ritimler, yaklaşık bir gün süren ritimlerdir. İnsanın en belirgin sirkadiyen ritimi uyku ve uyanık döngüdür. Pineal bezden melatonin salgılanması, vücut sıcaklığında ve vücut metabolizma hızında gün boyunca görülen değişimler ve hormonların kan düzeylerindeki değişimler en önemli örneklerindendir.

İnfradiyen ritimler, bir günden daha uzun, örneğin; haftalar ya da aylar süren ritimlerdir. En iyi bilinen infradiyen ritim kadınlardaki menstrüel döngüdür.

Sirkannual ritimler; yaklaşık bir yıllık ritimlerdir. Örnek olarak; bazı hayvanlarda yıllık bir ritimde gözlenen göç ve kış uykusu verilebilir (47).

Ruhsal hastalıkların, özellikle de duygudurum bozukluklarının bu ritimlerden, sirkadiyen ritim bozuklukları ile ilişkili olduğu ve ışık tedavisinin sirkadiyen sistem üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir (48,49).

Sirkadiyen ritim endojen biyolojik saatler (pacemaker, oscillator) tarafından oluşturulan yaklaşık 24 saatlik fizyolojik ve davranışsal değişiklikleri içerir ve çevresel uyaranlar (zeitgeber) tarafından senkronize edilir. Çevresel ipuçları olmadığında sirkadiyen ritim (free-running ritim) 24 saatten hafifçe daha uzun (yaklaşık 24.5 saat) sürmekte, çevre şartları normal olduğunda ise çevredeki zaman ipuçları ve aydınlık-karanlık değişimi ile faz öne alınarak her gün 24 saate ayarlanmaktadır (50). İnsanda sirkadyen sistemi retina, retinohipotalamik yol, pineal bez ve suprakiazmatik nükleus oluştursa da temelde sirkadiyen ritimden sorumlu olan merkez sirkadiyen ya da biyolojik saat olarak da bilinen ve anterior hipotalamusta yer alan suprakiazmatik çekirdektir. Suprakiazmatik çekirdek 24 saatlik ritim ve gündüz-gece ritimini (diurnal) ayarlamak için pek çok ritim verici tarafından uyarılır. Başlıca ritim verici ışıktır. Işık, retinada bulunan ganliyonlardan retinohipotalamik yolla suprakiazmatik nükleusa ulaşır ve kortizol, vücut sıcaklığı ve tiroid hormonları gibi sirkadiyen ritim değişkenlerinin düzenlenmesini sağlar. Suprakiazmatik çekirdekten çıkan en önemli nöral yolak paraventriküler nükleus aracılığıyla pineal beze gider (46,51,52).

Melatonin, pineal bezden salgılanan ve uykunun başlatılmasında suprakiazmatik nükleus ile ilişkili görevi olan bir hormondur. Kişinin alışkanlık haline gelen yatış saatlerinden yaklaşık 2 saat önce melatonin salgılanması artmaya başlar (53). Uyanıklıktan uykuya geçiş ile melatoninin gece yükseliş anı eşzamanlı olmaktadır. Melatonin suprakiazmatik nükleusdaki gamma-aminobütirik asit (GABA'erjik) mekanizmaları aktive ederek suprakiazmatik çekirdeğin uyarılmasını engeller ve uykunun başlamasına yardımcı olur (54,55). Norepinefrin pineal bezdeki önemli bir diğer nörotransmitterdir. Pineal beze karanlık uyarısı ulaştığında, norepinefrin pinealosit membranındaki adrenerjik reseptörlere bağlanarak melatonin sentez ve salınımı artırır (46).

Melatonin sentezinin öncül maddesi esansiyel bir aminoasit olan L-triptofandır. L-triptofan, triptofan hidrosilazla önce serotonine, sonra arilalkilamin-N-asetiltransferaz (NAT) ile N-asetil-5-hidroksitriptamine ve hidrokşi-indol-O-metiltransferaz ile de melatonine

dönüşmektedir. Bu nedenle gece melatonin salgısının arttığı saatlerde serotonin konsantrasyonunda azalma gerçekleşmektedir (56,57).

Mevsimsel depresyon hastalarında melatonin düzeyi, kış depresyonları boyunca sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu hastaların melatonin düzeyleri yazları iyileştiklerinde veya kışları ışık tedavisi ile ötimik olduklarında normale dönmektedir. Çoğu araştırmada ışık tedavisine yanıt ile melatonin baskılanması arasında korelasyon saptanmıştır (42).

Major depresif bozukluk hastalarında uyku bozuklukları %80-90 gibi çok yüksek bir oranda görülmekte ve diğer depresif belirtiler görülmeden önce ilk sırada ortaya çıkabilmektedir (58). Diüurnal değişim ile ilgili olarak REM yoğunluğunun gecenin ilk üçte birlik dönemine kayması ve latensinin kısalması, sabahları erken uyanma, vücut sıcaklığının ritiminde, monoaminlerle beraber metabolitlerinin de salınım ritiminde, kortizol salgılanmasında faz ilerlemesinin görülmesi (gecenin erken saatlerine doğru kayma; phase advance), depresyon hastalarında sirkadiyen ritimin bozulduğuna veya sirkadiyen ritimde bozulmanın depresyon oluşumuna katkıda bulunduğuna işaret etmektedir. Depresyon tedavisindeki kronobiyojik müdahaleler bu süreçlere yönelik etkiler göstermektedir (25).

Kronobiyojik hipoteze göre ışık tedavisinin etki mekanizması çeşitli hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır:

a. Faz Kayması Hipotezi: Bu hipoteze göre, kış aylarında güneş ışığına maruziyetin azalması sonucu sirkadiyen ritimde gecikme ortaya çıkmakta ve uyku-uyanıklık döngüsü ile SCN tarafından düzenlenen ritim arasındaki senkronizasyon bozulmaktadır (59). Endojen sirkadiyen sistemin uyku-uyanıklık döngüsüne göre gecikmiş bir faza sahip olması ve sabah saatlerinde uygulanan ışık tedavisinin plazma melatonin düzeyleri ve vücut sıcaklığı gibi biyojik olayların sirkadiyen ritiminde ilerleme oluşturması, ışık tedavisinin sirkadiyen saatte değişiklik yaparak antidepresan etki gösterdiğine ilişkin bulgulardır. Işık tedavisinin sabah uygulanması faz öne kaymasına neden olurken, akşam uygulanması faz gecikmesine yol açmaktadır (60).

b. Fotoperiyodik Hipotez: Bu hipoteze göre, kış aylarında gecelerin uzaması ve gündüzlerin kısalması sonucunda ışığa maruziyet azalmaktadır. Melatoninin kandaki konsantrasyonunun artmasına yol açan bu durum tekrarlayıcı mevsimsel depresyona neden olmaktadır (61). Bilindiği gibi melatonin, uykuya geçişi sağlamakta ve arttığı durumlarda kişide uykuya eğilim, besin depolaması ve kilo alımı ortaya çıkmaktadır (38). Bu tablonun

yaz aylarında kendiliğinden remisyona girmesi ve mevsimsel depresyonun ışık tedavisi ile düzelmesi bu hipotezi desteklemektedir (62).

**Monoamin hipotezi:** Monoaminerjik sistem ile sirkadiyen sistem karşılıklı olarak birbirini etkilemektedir. Birçok araştırmada serotoninin beyindeki konsantrasyonu ve turnover hızının mevsimlere göre değişiklik gösterdiği kanıtlanmıştır (61). Işığa maruziyet sonrasında serotonin fonksiyonunun artması, serotoninin en yüksek konsantrasyonlarının SCN'de ve SCN ile bağlantılı olan raphe çekirdeğinde bulunması, serotonin düzeyinin mevsimlerle ilişkisi ve uyku yoksunluğu sonrasında serotonerjik nöronal ateşlenmesinin artışı serotonerjik sistemi işaret etmektedir (25).

Dopamin, retinada bulunan majör kimyasal ajandır ve ışığa adaptasyon sağlamasında görev almaktadır (63). Uyku-uyanıklık döngüsünde ve özellikle paradoksal uykuda rolü bulunmaktadır. Sirkadiyen sistemde önemli görevleri olan CLOCK/BMAL1 genlerinin kompleks aktiviteleri dopaminerjik sistem tarafından düzenlenmektedir (64).

Noradrenalin pineal bezin metabolik aktivitesinde ve melatonin sentezinin düzenlenmesinde görev almasına rağmen sirkadiyen sistem üzerindeki etkinliği hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (61). Üriner norepinefrin ekskresyonunda azalma ile ışık tedavisine yanıt arasında paralellik olduğu düşünülmektedir (42).

**Otonom sinir sistemi hipotezi:** Işık tedavisinin antidepresan etkilerinin otonom sinir sistemi (OSS) üzerinden kronobiyolojik değişiklikler aracılığı ile gerçekleştirdiği yönündeki hipotezdir (42). Çok sayıda kaynakta, OSS ile depresyon ve diğer ruhsal bozukluklar arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (65). OSS, parasempatik ve sempatik sistem olmak üzere iki sistemden oluşmaktadır. Yapılan araştırmalarda depresyon hastalarında bu iki sistemin uyum içinde çalışmasının bozulmuş olduğu ve sağlıklı kontrollere kıyasla ağırlıklı olarak sempatik sistem aktivasyonu görüldüğü bildirilmiştir (66).

Ayrıca tüm uyku periyodları (REM/non-REM) artmış parasempatik sistem ile ilişkilendirilmişse de REM döneminde sempatik aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Depresyon hastalarında REM latansının kısaldığı ve yoğunluğunun arttığının gösterilmesi, depresyonda sempatik aktivitenin artmış olduğuna işaret etmektedir (67).

Sağlıklı bireylerde yapılan araştırmalarda, ışığın OSS üzerinde önemli etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Işık retinadan alındıktan sonra retinohipotalamik yolla SCN'ye ulaşarak kortizol, tiroid hormonları ve vücut sıcaklığı gibi sirkadiyen ritim değişkenlerinin

düzenlenmesini sağlamakta, SCN'den çıkan uyarı hipotalamusun paraventrüler çekirdeğine, hipotalamusun dorsomedial çekirdeğine ve talamusun paraventrüler çekirdeğine ulaşmaktadır (68). Bu yolağın elemanlarından PVN'nin OSS'yi aktive etmekte merkezi bir rolü bulunmaktadır. Antidepresan ve antiinflamatuvar etkisi olduğu gösterilen vagal sinir uyarımının bu yolağın modülasyonu aracılığı ile ortaya çıktığı ve yolağın uyarıcılarından olan ışığın bu mekanizma ile etki gösterdiği varsayılmaktadır (42).

### **Işık Tedavisi Uygulaması**

Işık tedavisi 1984 yılında mevsimsel depresyonun tanımlanmasıyla kullanılmaya başlanmıştır (37). Yapılan ilk araştırmada düşük şiddette ışık (2500 lüks), uzun süreli seanslar (üç saatlik) ile gün içinde sabah akşam olmak üzere birden fazla kez uygulanmıştır. Bu kullanım şeklinin pratikte uygulanması güç olduğundan, en uygun doz, süre ve zamanlamayı belirlemek için birçok araştırma yapılmıştır (39).

Işık tedavisi için kullanılan standart bir cihaz; ışık kutusu, içinde bulunan floresan ampuller, reflektör ve difüzyon ekrandan oluşmaktadır. Bu standart cihazın yanı sıra ışık vizörleri ve şafak simülatörleri gibi cihazın farklı şekilleri bulunmakta ancak bu şekiller yaygın olarak kullanılmamaktadırlar. Işık vizörleri genellikle kask ya da gözlük şeklinde olup başa takılan, şafak simülatörleri ise parlak ışıktan farklı olarak şafak vaktini taklit eden daha düşük şiddette ışık yayan cihazlardır. Cihazın tüm formlarında tedavi esnasında hastanın doğrudan ışığa bakmaması, ışığın göze 30°-60°'lik açılarla gelecek şekilde ayarlanması önerilmektedir (61).

Literatürdeki veriler, sabah saatlerinde uygulanan ışık tedavisinin, öğlen ve akşam saatlerinde uygulanan tedavilere oranla daha iyi sonuç verdiğini göstermektedir. Sabah ve akşam saatlerinde olmak üzere günde iki kez tedavi alan hastaların iyileşme oranları sabah bir kez tedavi alanlarla benzer bulunmuştur (39). Hastaların çoğu sabah uygulanan tedaviden fayda görse de, bazı araştırmalar küçük bir grubun bu durumun aksine akşam uygulanan tedaviden daha fazla yarar gördüğünü bildirmişlerdir (69-71). Bu durum, depresyon hastalarında faz gecikmesinin, faz öne kaymasına oranla daha fazla görülmesi ile açıklanmaktadır (72). Işığın sabah uygulanması halinde faz öne alınarak, akşam uygulanması halinde ise faz geciktirilerek sirkadiyen sisteme müdahale edilmektedir (73).

Işığın şiddeti tedavideki bir diğer önemli parametredir. Işık şiddetinin tedavi üzerindeki etkisinin karşılaştırıldığı çok sayıda araştırmada, sabah 5.000-10.000 lüks

şiddetinde 30 dakika uygulanan ışığın, 2500 lüks şiddetinde iki saat uygulanan ışıktan anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur (38).

Genel olarak ışık tedavisinin antidepresan etkinliğin 3-7. günlerde başladığı gözlemlenmiştir. Bu etkinin daha hızlı başladığını iddia eden bazı araştırmacılar, yaptıkları plasebo kontrollü bir araştırma ile ışık tedavisinin, bir saatlik, tek seans uygulanmasının bile depresyon puanlarında plaseboya oranla anlamlı düzeyde düşüş sağladığını göstermişlerdir (74). Güncel olarak, tedaviye sabah 10.000 lüks şiddetinde ışık ve 30 dakikalık seanslar ile başlanması, ilk günlerde yeterli yanıtın alınamaması halinde seans sürelerinin uzatılması önerilmektedir (61).

Tedavide en önemli faktör hastanın uyumunun sağlanmasıdır. Bu da ancak hastanın öncesinde açık bir biçimde bilgilendirilmesi ve talimatların net olarak anlatılması ile sağlanabilmektedir. Hastanın, uygulanan tedavinin diğer biyolojik tedavilere benzer etkinlikte biyolojik bir tedavi olduğunu bilmesi önem arz etmektedir (61).

### **Işık Tedavisinin Yan Etkileri**

Yan etkiler, ışığın yoğunluğu, uygulama süresi, ışığın yayılım şekli (yaygın, odaksal, doğrudan, dolaylı), ışığın gözlere geliş açısı ve zamanlaması ile ilişkilidir. Örneğin, akşam saatlerinde uygulanan ışık, uykuya dalmakta güçlük ve hiperaktivite gibi belirtilere yol açarken, sabah çok erken saatlerde uygulanması ise sık sık erken uyanıp tekrar uykuya dalamamaya neden olabilmektedir (39).

Erken dönemde 2500 lüks şiddetinde ışık kullanılarak yapılan araştırmalarda, tedavinin ilk günlerinde nadiren hipomani, baş ağrısı, irritabilite ve mide bulantısı gibi yan etkilerin görüldüğü ancak çoğunlukla birkaç gün sonra kendiliğinden gerilediği bildirilmiştir (45). Kogan ve ark. (75), 10.000 lüks şiddetinde ışık kullanarak yaptıkları araştırmada, yan etkilerin benzer şekilde tedavinin ilk günlerinde ortaya çıktığını, ilerleyen günlerde ise giderek azaldığını belirtmişlerdir. En sık görülen yan etkiler olarak, baş ağrısı (%21.4), göz veya görme sorunları (%18.6), mide bulantısı veya kusma (%7.1), hipomani veya ajitasyon (%5.7), sedasyon (%5.7), baş dönmesi (%4.3), kaygı (%2.9), sinirlilik (%1.4), göğüste sıkışma (%1.4) bildirilmiştir. Yan etkilere ilişkin yapılan araştırmalardan birinde ışık grubu ile plasebo grubu arasında yan etkiler açısından fark bulunamamıştır (76).

Günümüze kadar, dirençli unipolar depresyon tanısı ile ışık tedavisi uygulanan iki hastanın tedavinin yaklaşık 4-5. gününde manik döneme girdiği ve bir hastanın yine tedavinin ilk günlerinde hipomanik belirtiler gösterdiği bildirilmiştir. Hızlı döngülü bipolar hastalarda

sabah uygulanan ışığın manik kayma açısından daha riskli olduğu ve bu hastalarda gün ortasında uygulanan tedavilerin ise hem etkin hem de daha iyi tolere edildiği düşünülmektedir (39).

Önemli noktalardan biri de, ışık tedavisinin yan etkilerine dair bilgilerin yalnızca hasta grupları ile yapılan araştırmalara dayanmasıdır. Bazı araştırmacılar, bildirilen yan etkilerin bir kısmının, depresif hastalarda artış gösterdiği bilinen olumsuz bilgiye odaklanma, psikolojik ve fizyolojik değişikliklere karşı tetikte olma ve artmış ağrı hissi beklentisi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu hipotezi test etmek üzere yapılan sağlıklı bireylerin dahil edildiği bir araştırmada, 30 dakika boyunca, bir gruba 10.000 lüks, diğer gruba aynı sürede 450 lüks şiddetinde ışık uygulanarak, iki grup yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır. Araştırmanın sonunda yan etkiler açısından plasebo grubu ile parlak ışık grubu arasında anlamlı fark bulunmamış olup, her iki grupta da göz yorgunluğu ve bulanık görmenin diğer yan etkilere kıyasla daha sık ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Görme ile ilişkili yan etkiler diğer yan etkilere kıyasla daha sık görülse de beş yıllık bir takip çalışmasında retinal toksisite veya oküler etkiye dair bir bulguya rastlanmamıştır (45). Yan etkilere bağlı olarak tedaviyi bırakma oranları ise son derece düşük bulunmuştur (39).

### **Işık Tedavisinin Kullanım Alanları**

Mevsimsel depresyonda olduğu gibi mevsimsel olmayan duygudurum bozukluklarında sirkadiyen ritimde bozulmaların sıklıkla görüldüğü uzun yıllardır bilinmektedir (48). Depresyon hastalarının %80'inde uyku bozuklukları ve duygudurumda diüurnal ritimin görülmesi, hastaların sabah çok erken saatlerde uyanması, hastalık dönemlerinin mevsimlerle olan ilişkisi ve ayrıca sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmalarda basit uyku-uyanıklık değişikliklerinin bile duygudurumda büyük ölçüde fark yarattığının gözlemlenmesi bu veriyi desteklemektedir (54,77). Bu bağlamda yapılan araştırmalarla, ışık tedavisinin mevsimsel depresyonun ötesinde, mevsimsel olmayan depresyon (unipolar ve bipolar), sirkadiyen uyku faz bozuklukları (jet-lag, vardiya değişimine bağlı uyku bozuklukları), yeme bozuklukları, Parkinson Hastalığı, Alzheimer tipi demans, antepartum ve postpartum depresyon, erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi pek çok başka psikiyatrik hastalıkta etkili olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (38,41,42,78). Ayrıca ışık tedavisinin kronik depresyon üzerinde etkili olduğuna dair bulgular saptanmıştır. Terman ve ark. (79), 32 kronik depresyon hastası ile yaptıkları çift kör plasebo kontrollü çalışmada iyileşme oranlarının ışık ve plasebo grubunda sırasıyla %50 ve %0 olarak bulmuşlardır.

## NÖROPLASTİSİTE VE NÖROTROFİNLER

Nöronların çoğu, prenatal yaşamda ikinci trimester sonuna kadar oluşurlar. Nöronal migrasyon (göç), döllenmeden sonraki haftalar içinde başlar ve doğuma kadar büyük ölçüde tamamlanır. Bu sebeple, insan beyninin gelişimi doğumdan önce, erişkinlik dönemine göre daha dinamik ve 5 yaşında iken beyin hacmi erişkin boyutunun %95'ine ulaşır. Diğer taraftan, beyin yapıları üzerine etkisi olan çeşitli süreçler yaşam boyu devam eder. Nöronların ağaç şeklinde yapılar oluşturacak şekilde dallanması ve akson liflerinin miyelinizasyonu ergenlik dönemi boyunca yoğun bir şekilde ve yaşam boyunca daha az bir düzeyde devam eder. Hem nöronlar hem de sinapslar oldukça "plastik", kolay şekillenebilen ve değişebilen yapılardır (15).

Nöroplastisite, çeşitli dış ve iç uyarılara bağlı olarak beyindeki sinapsların ve nöronların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Nöroplastisite ile nöronların bütününde veya dendritleri gibi belli bir bölümünde çeşitli fiziksel değişiklikler ortaya çıkabilir. Ayrıca nöronların kronik şiddetli stres gibi olumsuz etkenlere karşı dirençlerinde değişiklikler, yeni nöron oluşumu ve sinaptik etkinlikte artış veya azalmalar ortaya çıkabilmektedir. Merkezi sinir sisteminde nöroplastik yanıtlarla ilgili değişiklikler şunlardır: nörotrofik faktörlerin etkilerinde azalma ya da artma, var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi, yeni sinaps oluşumu ya da mevcut sinapsların ortadan kalkması, dendritlerde dallanmanın artması ya da azalması, dendrit boylarında uzama, dendritlerde kırılma, yeni nöron oluşumu (nörogenezis), nöron ölümü (apoptozis), mevcut nöronların hayatta kalma sürelerinde kısalma ya da uzama, temel beyin metabolitlerinde değişiklikler, mevcut nöronların stres altında iken bozulmaya karşı dirençlerinin artması ve mevcut nöronların uyarıya karşı postsinaptik potansiyellerdeki değişikliklerdir. Gelen uyarının süresi ve şiddeti ile merkezi sinir sisteminde birincil olarak yanıt verecek bölgelerin özellikleri ile ilişkili olarak bu değişikliklerin biri, birkaçı veya hepsi ortaya çıkabilir (1).

Beyinde nöroplastik değişikliklerin görüldüğü başlıca bölgeler korteks, septum, amigdala ve hipokampusdur. Stres, merkezi sinir sistemini etkileyen en önemli uyarılardan biridir. Stresli bir uyarı sonrasında çeşitli beyin bölgelerinde reseptör, iyon kanalları gibi membrana bağlı proteinler, hücre içerisinde sinyal ileti yollarında görevli enzimler ve genetik transkripsiyonlarında değişimler olur. Bazen nöronal atrofi ve hücre ölümü olabilir. Akut stres hipokampus tarafından düzenlenen bellek ve öğrenme işlevlerinde sinaptik yeterliliği artırırken, kronik ve şiddetli stresin bu işlevler üzerinde olumsuz etkisi gözlenir. Kronik stres durumunda beyinin uyum gösterme yeteneğinde farklı düzeylerde

yetersizlik oluşabilir. Böyle bir yetersizliğin oluşması nöronlarda olumsuz yeniden yapılanma sonucu başta depresyon olmak üzere çeşitli hastalıklara yol açabilmektedir. Stres ve yaşlanma plastisiteyi inhibe ederek serebral atrofiye sebep olabilir (80).

Nörotrofinler nöronal ve nöronal olmayan hücrelerin çoğalması, farklılaşması, yaşaması ve ölümünü etkileyen polipeptid yapıda bir grup büyüme faktörü ailesidir (81). Bu işlevleri hücre zarındaki reseptörlerine bağlanıp hücre içi sinyal ileti yollarını düzenleyerek gerçekleştirmektedirler (1). Sinir sisteminde bulunan bazı nörotrofinler şunlardır: NT- 3,4,5, NGF, BDNF, GDNF, IGF I ve II, Ciliary Neurotrophic Factor (siliyar nörotrofik faktör, CNTF), Fibroblast growth factor (Fibroblast büyüme faktörü, FGF) ve Epidermal growth factor (Epidermal büyüme faktörü, EGF) (15). Bu nörotrofik faktörlerden BDNF, NGF, NT3 ve NT4'ü kapsayan nörotrofin ailesi işlevleri en çok bilinen ve merkezi sinir sisteminde etkilerini en çok gösterenlerdir (23).

Depresyonda nörotrofik hipoteze göre; nörogenez ve nöroplastisite depresyonun patofizyolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır. Hipotez depresyonda stres ve glukokortikoid ve sitokinlerin salınımında artışa bağlı olarak BDNF başta olmak üzere büyüme faktörlerinin düzeylerinin azaldığını öne sürmektedir. Depresyonda limbik beyin bölgelerinde gözlenen atrofi ve hücre kaybının nörotrofik faktörlerin düzeylerindeki azalmanın sonucu olabileceği öne sürülmektedir. Nörotrofik hipoteze göre; antidepresan etkinlik BDNF başta olmak üzere nörotrofik faktörlerin ekspresyonunun artması ve böylece stresin nöroplastisite ve nörogenez üzerindeki olumsuz etkilerininin azalması ya da ortadan kalkması ile ilişkili olabilir (82).

Nörotrofinlerin depresyonda rol oynadığına ilişkin çeşitli kanıtlar vardır. Hayvan araştırmalarında, akut immobilizasyon stresinin hipokampusta BDNF etkinliğinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (82). Kronik psikososyal ya da fiziksel stres özellikle primatların ve kemirgenlerin hipokampuslarının CA3 bölgesi nöronlarında atrofi ve ölüme neden olur (83). Manyetik rezonans görüntüleme araştırmalarında depresif bozukluğu ya da travma sonrası stres bozukluğu olan hastalarda hipokampus hacminde azalma tespit edilmiştir (84). MDB hastalarında serebral kortekste, subgenual prefrontal korteks hacminde ve glia ve nöron sayısında azalma olduğu şeklinde değişiklikler saptanmıştır (26,85).

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, sinirlerin büyümesinde sorumlu olan dimerik bir proteindir. Beynin gelişim döneminde immatür nöronların büyümesi ve farklılaşmasında rolü vardır. Nöronların yaşamlarını sürdürmesinde görevlidir (86). Serotonerjik ve noradrenerjik nöronların gelişimine destek olup, toksik zedelenmelerden korur. Dendritlerin büyümesi üzerindeki olumlu etkisiyle nöronal plastisiteyi düzenler (87-90). BDNF'yi düzenleyen genler

çeşitli faktörlerin etkisindedir. Stres, hipoglisemi, iskemi gibi birçok faktörün BDNF ekspresyonu üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. BDNF geninin stres altında baskılandığı, bunun da BDNF desteği kesilen hipokampus nöronlarının atrofilerine ve apoptozlarına yol açtığı bildirilmiştir (15). BDNF ekspresyonundaki değişikliklerin aralarında depresyon ve şizofreninin de bulunduğu birçok psikiyatrik bozukluğa yol açabildiği saptanmıştır (91,92). Depresif bozukluğun patofizyolojisinde düşük BDNF düzeylerinin rol oynadığı ve antidepresan ilaçlarla BDNF miktarının arttığı gözlenmiştir (93,94). Antidepresan ilaçların yanı sıra EKT'nin BDNF ekspresyonunu arttırdığı ve bu artışın antidepresan etkinin oluşmasında rolü olduğu bildirilmiştir (95). Ayrıca hipokampusta BDNF ekspresyonununun depresyonda olumlu etkileri olduğu bilinen egzersiz ile arttığı gözlenmiştir (96,97).

Glia hücrelerinden salgılanan Glial Hücre Dizisi Kaynaklı Nörotrofik Faktör, santral ve periferik nöronların yaşam, büyüme ve farklılaşmasını etkileyen nörotrofik faktör ailesindedir (98). Sinaps yapılanması ve plastisitede önemli görevler alan GDNF (99), dopaminerjik nöronların gelişimini, hayatta kalmasını ve farklılaşmasını etkiler (100). Aynı zamanda GABAerjik nöronların yoğunluğunu ve akson uzunluğunu arttırmada rolü vardır (101). Nöronları ve glial hücreleri apoptozdan koruduğu gösterilmiştir (102,103). Çeşitli psikiyatrik bozukluklarda GDNF düzeyleri incelenmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Duygudurum bozukluğu olan hastalarda, kandaki GDNF düzeyinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu tespit edilmiştir (104,105). Yapılan bir araştırmada, serum GDNF değerlerinin depresyonda sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu ve bu durumun remisyon döneminde de devam ettiği saptanmıştır (5). Antidepresan tedavinin GDNF düzeylerini yükselttiği (105), tedaviye dirençli depresyon hastalarında EKT ile kandaki düzeyinin yükseldiği saptanmıştır (106). Depresyonu olan hastalarda yapılan bir araştırmada ise, serum GDNF düzeylerinin azalmış olduğu ve hastalığın şiddeti ile negatif ilişki gösterdiği tespit edilmiştir (107). Michel ve ark. (108), depresif bozukluğu olan hastaların belirli beyin bölgelerini (kortikal bölgeler, limbik bölge, bazal ganglionlar, talamus ve singulat girus) ölüm sonrası incelemişler ve parietal korteks'te GDNF konsantrasyonunun sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Geç başlangıçlı depresyonda, serum GDNF düzeyi ise yüksek bulunmuştur (109).

Sinir büyüme faktörü ilk tanımlanan nörotrofindir. Periferik sinir sisteminde, sıcaklık ve derin duyu hissinde görevli olan duyu ve sempatik nöronlar üzerinde etkilidir. Merkezi sinir sisteminde ise bazal ön beyinde bulunan kolinerjik nöronların işlevi ve yaşamasında etkilidir. Bu nöronlar bellek süreçleri üzerinde önemli etkileri olduğu bilinen hipokampusa

uzanırlar (110). NGF'nin HPA ekseninde bir modölatör faktör olduğu kanıtlanmıştır ve nöroendokrin ve bağışıklık sistemlerinin korunması üzerinde bir etkisi olduğu gösterilmiştir (111). Buna ek olarak, MDB'de HPA eksenini işlevinin anormalliği birçok araştırmada bildirilmiştir (112). Akut stres NGF düzeylerinde artışa neden olurken, tekrarlayan stres durumlarında kan NGF düzeyi azalmaktadır (113). Depresif bozukluklarda NGF ile yapılan araştırmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Yapılan bir araştırmada depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum NGF değerlerinin azaldığı tespit edilmiş olup (114), bazı araştırmalarda ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (113,115). Paroksetin ve amitriptilin kullanımının serum NGF düzeylerinde değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (116). Yapılan hayvan araştırmalarında ise, nortriptilin ve sitalopram kullanımının NGF düzeylerini yükselttiği (117), essitalopramın ise düşürdüğü tespit edilmiştir (118).

Vasküler endotelial büyüme faktörü, çeşitli dokularda endotel hücre çoğalmasını, migrasyonunu ve damar geçirgenliğini indükleyen özellikleri olan anjiyogenik bir sitokindir. VEGF, keratinositler, makrofajlar, T hücreleri, düz kas ve böbrek hücrelerinin yanı sıra bazı tümör hücreleri tarafından da üretilir (119). VEGF'nin, hipokampusta nörogenezi ve nöron çoğalmasını kolaylaştırıcı etkileri bulunmaktadır (120). VEGF, apoptozu inhibe eder ve ilgili vasküler-nöronal ağların gelişimini indükler. Beyinde nöronlar açısından koruyucu bir faktör olup, bellek ve öğrenme gibi hipokampal süreçlerde rolü olan sinaptik transmisyonunda ve sinaptik plastisitede görev alır (121,122). Hipokampusta VEGF ekspresyonunun stres ile azaldığı (123) ve EKT sonrası VEGF ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (124). Iga ve ark. (125) yaptıkları araştırmada MDB hastalarında kontrol grubuna kıyasla periferik lökositlerde VEGF ekspresyonunun artmış olduğunu ve antidepresan tedavi sonrasında VEGF düzeylerinin düştüğünü tespit etmişlerdir. Bir başka araştırmada ise sağlıklı kontrol grubu ile tedavi edilmiş depresyon hastaları arasında plazma VEGF düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (126). Yine bir başka araştırmada ise depresif hastalar ve sağlıklı kontroller arasında serum VEGF düzeylerinde farklılık saptanmamış olmakla birlikte, VEGF'nin yaşlılarda kardiyovasküler komorbiditenin artmasıyla ilişkili olarak, geç başlangıç depresyon gibi bazı afektif bozukluklarda rolü olabileceği belirtilmiştir (127). Kahl ve ark. (128) sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sınır kişilik bozukluğu eş tanımlı MDB hastalarında serum VEGF düzeylerinin arttığını saptamışlardır. Bu artışın depresyonda görülen immünolojik ve endokrin değişikliklere benzer olarak koruyucu bir mekanizma olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, merkezi sinir sisteminde büyümei kolaylaştırıcı etkileri olan polipeptid bir hormondur. Esas olarak karaciğerde sentezlenip dolaşıma katılmakla birlikte, merkezi sinir sisteminde de üretilmektedir. Kan beyin bariyerini geçebildiği için hem endojen olarak sentezlenen hem de dolaşımdaki IGF-1, hipokampustaki nöronal işlevleri etkilemektedir (129). IGF-1'e nöronal sinyalizasyon, nörotrofik mekanizmalar ve pro-nöroinflamatuvar koşullarda nöroproteksiyon rolü bakımından çoklu etkiler atfedilmiştir. IGF-1'in bu etkileri, insülin reseptörüne yapısal olarak benzer olan tirozin kinaz reseptörüne (IGF-IR) bağlanması ile sağlanır (4,130). Dolaşımdaki IGF-1 düzeyleri esas olarak büyüme hormonu tarafından düzenlenir (131). IGF-1 salgılanması ile MDB'nin patofizyolojilerinden biri olduğuna inanılan hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksenin karşılıklı olarak birbirlerini etkilediği gösterilmiştir (132). Nörogenez, remiyelinizasyon ve sinaptogenez dahil olmak üzere çoklu nörotrofik etkileri nedeniyle IGF-1 ile ilgili yapılan araştırmalar giderek artmaktadır. Buna ek olarak, IGF-1'in, majör depresif bozukluğu olan hastalarda antidepresan etkiye aracılık edebileceği ve beyin-omurilik sıvısındaki düzeylerinin antidepresan tedaviye göre değişebileceği düşünülmektedir. Yapılan son araştırmalar, majör depresif bozuklukta IGF-1'in rolüyle ilgili kesin bulgular ortaya koymuştur. Antidepresan tedavi ile hipokampustaki IGF-1 protein ekspresyonu artırmaktadır ve antidepresanlara verilen hücresel yanıtta IGF-1'in en azından kısmen rolü olduğu söylenebilir (133).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırmada, majör depresif bozuklukta ışık tedavisinin nörotrofinler üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine göre MDB tanısı alan, HAM-D skoru  $\geq 18$  olan ve ışık tedavisi başlanması planlanan hastaların, tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde kan örneklerinin alınması ve belirlenen nörotrofinlerin serum değerlerinin ölçülmesi hedeflenmiştir. Kontrol grubu olarak, MDB tanısı konmuş, HAM-D skoru  $\geq 18$  olan ve antidepresan ilaç tedavisi başlanacak olan hastalardan tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde kan örneklerinin alınması ve belirlenen nörotrofinlerin serum değerlerinin ölçülmesi planlanmıştır.

Araştırmanın yürütülmesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurulu tarafından 27.05.2015 tarihinde TÜTF-BAEK 2015/106 protokol numarası ile onaylanmıştır (Ek-1). Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonu tarafından 08.09.2015 tarihinde TÜBAP-2015-148 proje no ile desteklenmesi yönünde karar verilmiştir (Ek-2).

Hastalar ve yakınları, araştırma hakkında bilgilendirilmiş ve etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanmış ‘‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’’ ile yazılı olarak onayları alınmıştır (Ek-3).

Araştırmanın örneklemini, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine Kasım 2015-Kasım 2016 tarihleri arasında başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre MDB tanısı alan hastalardan kan vermeyi kabul edenler oluşturmuştur.

İşık tedavisi cihazının (Day-Light Classic light box (Uplift Technologies Inc., Dartmouth, NS, Canada)) kullanımı hastalara sözel olarak anlatıldı ve uygulamalı olarak gösterildi. Hastalar ışık tedavisi cihazından yaklaşık 30 cm uzaklıkta oturdular. Cihazın yüksekliği, kişinin gözleri ekranın ortasıyla aynı hizada olacak şekilde ayarlandı ve cihaz yaklaşık 45° aşağı doğru eğildi. Kullanım zamanı Sabahçılık-Akşamcılık Ölçeği (MEQ)'nden alınan toplam puana göre bireysel olarak hesaplandı. Hastaların her gün belirlenen saatte başlamak üzere 30 dk süre ile 10.000 lüks şiddetinde ışık tedavisini kullanmaları planlandı ve cihazlar evde kullanılmak üzere hastalara teslim edildi. Hastalar tedavinin 21. gününde kontrole çağırıldı.

Araştırmaya dahil edilmesi gereken hasta sayısı güç analizi yapılarak belirlendi. Araştırma sadece ışık tedavisi kullanan 20 hasta ve sadece antidepresan ilaç tedavisi kullanan 20 hasta olmak üzere toplamda 40 hasta ile yürütüldü.

#### **Araştırmaya Dahil Olma Ölçütleri**

1. 18-65 yaş arası olma
2. DSM-5 ölçütlerine göre Majör Depresif Bozukluk tanısı alma

#### **Araştırmadan Dışlanma Ölçütleri**

1. Suisid düşüncesi olması
2. Bilinen ek tıbbi hastalık varlığı
3. Bilinen ek psikiyatrik bozukluk varlığı
4. Psikotrop ilaç kullanıyor olmak
5. Psikotrop dışı ek ilaç kullanımının olması
6. Alkol- Madde Kullanım Bozukluğu olması
7. Gebelik
8. İki uçlu mizaç bozukluğu öyküsü olması

Ayaktan hasta polikliniğinde başvuru sırasında poliklinik hekimleri tarafından yapılan rutin değerlendirmede majör depresif bozukluk tanısı konan, HAM-D skoru  $\geq 18$  olan ve antidepresan ilaç ya da ışık tedavisi başlanması önerilen ve kan vermeyi kabul eden hastalar ilk görüşmeye alınarak araştırmaya dahil edildi. Bu hastalarla ilki başvuru sırasında, ikincisi tedavinin 21. gününde olmak üzere iki psikiyatrik görüşme yapıldı. İlk görüşmede sosyodemografik bilgi formu dolduruldu, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-

A), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ile Sabahçılık-Akşamcılık Ölçeği uygulandı. Araştırmaya dahil edilen hastalardan tedavi öncesi 5 cc venöz kan örneği alındı. Tedavinin 21. gününde HAM-D, HAM-A, PUKİ skorları yeniden değerlendirildi ve ikinci kan örneği alındı. Alınan kanlar TÜTAGEM laboratuvarına ulaştırıldı. Hastanın aldığı tedavi kaydedildi. Tüm bilgiler veri formlarında saklandı. Tedavi yanıtı olarak HAM-D puanında başlangıca göre %50 azalma olması kabul edildi (134).

### **Sosyodemografik Veri Formu**

Hastaların cinsiyet, yaş, medeni durum, öğrenim durumu ve çalışma durumu gibi bilgilerinin araştırıldığı sosyodemografik veriler ile hastalığın başlangıç yaşı, geçirilmiş depresif atak sayısı, psikotik özellik belirtecinin olup olmadığı ve hastanede yatış öyküsü gibi klinik özelliklerine ilişkin bilgilerin araştırılmasına yönelik sorular içeren bir formdur. Form araştırmacıların kendileri tarafından geliştirilmiş ve araştırmacılar tarafından hastalarla yapılan görüşmelerde doldurulmuştur (Ek-4).

### **Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği**

Araştırmada depresif belirtilerin değerlendirilmesi HAM-D ile yapıldı. HAM-D depresyon hastalarında depresyon şiddetini ölçmede sıklıkla kullanılan ve ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. tarafından 1996 yılında yapılmış likert tipi bir ölçektir (135). HAM-D tek başına tanı koydurmaz. Hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer, tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. En yüksek puan 52'dir. HAM-D skorlarına göre 0-7 puan depresyon yok, 7-17 puan hafif depresyonu, 18-24 arasındaki skorlar orta düzeyde depresyonu, 24 ve üstü puanlar ağır depresyonu göstermektedir. Her bir maddeden elde edilen ölçek puanlarının toplanması ile hesaplanır. Remisyon HAM-D ölçek puanının  $\leq 7$  olması, yanıt başlangıca göre ölçek puanında en az %50 azalma olması şeklinde tanımlanmıştır (136). Klinik görüşme sırasında görüşmeci tarafından işaretlenerek doldurulur. Bu ölçek klinik durumdaki değişimin ölçülmesi amacıyla kullanılan öznel bir değerlendirme aracıdır (Ek-5).

### **Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği**

Hamilton (1959) tarafından geliştirilen bu ölçek kişilerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını değerlendirmek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. Hem bedensel hem ruhsal belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşmaktadır. Ölçekte maddelerin

varlığı ve şiddeti görüşmeci tarafından değerlendirilir (137). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve ark. (1998) tarafından yapılmıştır (138). HAM-A'da 0-5 puan anksiyete yok, 6-14 puan minör anksiyete, >15 puan majör anksiyete olarak kabul edilir (Ek-6).

### **Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi**

Son bir ay içerisindeki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunun şiddeti ve tipi hakkında ayrıntılı bilgi sağlayan, öz bildirim dayalı bir tarama ve değerlendirme testidir (139). Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında Ağargün ve ark. tarafından yapılmıştır (140). Toplam 24 sorudan oluşan formda 7 bileşene ait puanlar elde edilir. Bunlar öznel uyku kalitesi, uyku süresi, uyku bozukluğu, uykuya dalma süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğudur. Ölçekte test uygulanan kişinin yatak arkadaşı tarafından doldurulan beş soru da yer almaktadır. Ancak bu son beş soru toplam puanı oluşturmada kullanılmamaktadır. Her bir soru 0'dan 3'e kadar bir rakam ile değerlendirilmektedir. Yedi bileşene ait puanların toplamı ise toplam PUKİ skorunu vermektedir. Toplam PUKİ skoru 0-21 arasında bir değerdedir. Toplam puan 5 ve üzerinde ise kötü uyku kalitesi olarak değerlendirilir (Ek-7).

### **Sabahçılık-Akşamcılık Ölçeği**

MEQ, 1976 yılında Horne ve Ostberg tarafından geliştirilmiştir. Ölçek, kişileri yaşam biçimi, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından "sabah tipi", "akşam tipi" ve "ara tip" şeklinde sınıflandırmaktadır (141). Ölçeğin Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve ark. tarafından yapılmıştır (142). MEQ, 19 sorudan oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Ölçek sorularına yanıtlar temel olarak bir cetvel üzerinde işaretlenmiştir. Cetvel üzerinde işaretlenen ya da likert tipi sorulara alınan yanıtlar toplanır. Toplam puan 59-86 arasında ise "sabah tipi", 16-31 arasında ise "akşam tipi" ve 32-58 arasında ise "ara tip" olarak değerlendirilir (Ek-8).

### **Serum Örneklerinin Elde Edilmesi, Saklanması ve Çalışması**

Hastalardan alınan kan örnekleri alındıktan hemen sonra T.C. Trakya Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi (TÜTAGEM) laboratuvarına ulaştırıldı. 1000 g kuvvetinde 10 dk. santrifüj edilerek serum elde edildi ve örnekler -20 °C'de muhafaza edildi. Elde edilen serumlar protein miktarlarına göre seyreltildi ve ELISA kit (Bioassay Technology Laboratory, China) protokolüne göre analizler yapılarak

450 nm dalga boyunda Thermo Scientific Marka MULTISKAN GO model spektrofotometre cihazında okutuldu. Serum BDNF, GDNF, NGF, VEGF ve IGF-1 değerleri ölçüldü.

### **İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

İstatistiksel analizler T.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi. Gruplar arasında parametrik verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız grup t testi, nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Alt gruplarda parametrik veriler normal dağılıma uymadığı için Wilcoxon testi kullanıldı. Nonparametrik ölçümler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Serman's korelasyon analizi uygulandı. Grupların karşılaştırıldığı tablolardaki verilerin değerlendirilmesinde Chi-Kare testi kullanıldı.

## BULGULAR

Araştırmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 40 MDB tanılı hastanın verileri incelenmiştir. Bu hastaların 20'si sadece ışık tedavisi, diğer 20'si ise çeşitli antidepresan ilaç tedavilerini kullanmışlardır.

Araştırmaya dahil edilen 40 hastadan 24'ü (%60) kadın, 16'sı (%40) erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $38.62 \pm 13.49$  (en düşük 19, en yüksek 63) idi. Gruplarda hastaların sosyodemografik bilgilere göre dağılımları, sigara ve alkol kullanım oranları ve MEQ puanına göre belirlenen sabahçılık-akşamcılık tiplerinin dağılımları Tablo 1'de yer almaktadır.

Işık tedavisi grubundaki hastalardan 9'u (2 hasta essitalopram, 2 hasta fluoksetin, 3 hasta sertralin, 2 hasta sitalopram), ilaç grubundaki hastalardan 8'i (3 hasta essitalopram, 1 hasta fluoksetin, 1 hasta paroksetin, 2 hasta sertralin, 1 hasta sitalopram) daha önceki depresif ataklarda çeşitli antidepresan ilaç tedavileri kullanmıştı. Her iki gruptan da 3 hastada daha önceki atakta psikiyatri kliniğinde yatırılarak tedavi öyküsü vardı. Hastalardan hiçbirinde daha önce elektrokonvulsif terapi ya da ışık tedavisi kullanımı öyküsü yoktu.

İlaç tedavisi kullanacak olan hastalardan 3'ü (%15) duloksetin 30 mg, 1'i (%5) essitalopram 10 mg, 2'si (%10) fluoksetin 20 mg, 2'si (%10) paroksetin 10 mg, 9'u (%45) sertralin 50 mg ve 3'ü (%15) sitalopram 20 mg tedavisi aldı.

Işık tedavisi kullanan hastalardan üç, ilaç tedavisi kullanan hastalardan iki tanesi tedavinin 21. gününde kontrole gelmediği için araştırmadan çıkartıldı. Araştırma her iki grupta da kontrole gelen 20'şer hasta ile tamamlandı.

Araştırmaya dahil edilen hastalarda yaş, hastalık başlangıç yaşı, ilk tedavi başlangıç yaşı, depresif atak sayısı, hastane yatış sayısı, son depresif atağın süresi ve MEQ puanları,

tedavi öncesinde ve tedavinin 21. gününde uygulanan HAM-D, HAM-A ve PUKİ puanları ile tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde ölçülen nörotrofin düzeyleri Tablo 2’de yer almaktadır.

**Tablo 1. Gruplarda hastaların sosyodemografik bilgilere göre dağılımları, sigara ve alkol kullanım oranları ve MEQ puanına göre belirlenen sabahçılık-akşamcılık tiplerinin dağılımları**

		<b>İŞIK TEDAVİSİ</b>	<b>İLAC TEDAVİSİ</b>	<b>P</b>
		n (%)	n (%)	
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	11 (%55)	13 (%65)	0.51
	Erkek	9 (%45)	7 (%35)	
<b>Eğitim Durumu</b>	İlköğretim	3 (%15)	2 (%10)	0.85
	Lise	10 (%50)	12 (%60)	
	Yüksekokul veya Üniversite	7 (%35)	6 (%30)	
<b>Çalışma Durumu</b>	Çalışıyor	9 (%45)	9 (%45)	0.82
	Çalışmıyor	5 (%25)	3 (%15)	
	Öğrenci	4 (%20)	6 (%30)	
	Emekli	2 (%10)	2 (%10)	
<b>Medeni Durumu</b>	Evli	9 (%45)	8 (%40)	0.85
	Bekar	6 (%30)	8 (%40)	
	Boşanmış	1 (%5)	2 (%10)	
	Eşinden ayrı yaşıyor	2 (%10)	1 (%5)	
	Dul	2 (%10)	1 (%5)	
<b>Kimlerle yaşıyor</b>	Yalnız	7 (%35)	6 (%30)	0.46
	Sadece eş	2 (%10)	4 (%20)	
	Eş ve çocuklar	7 (%35)	4 (%20)	
	Anne ve baba	1 (%5)	4 (%20)	
	Diğer	3 (%15)	2 (%10)	
<b>Sigara</b>	Kullanıyor	12 (%60)	11 (%55)	0.74
	Kullanmıyor	8 (%40)	9 (%45)	
<b>Alkol</b>	Kullanıyor	5 (%25)	7 (%35)	0.49
	Kullanmıyor	15 (%75)	13 (%65)	
<b>Ailede psikiyatrik hastalık</b>	Var	7 (%35)	5 (%25)	0.49
	Yok	13 (%65)	15 (%65)	
<b>MEQ</b>	Akşamcılık	3 (%15)	3 (%15)	0.66
	Ara tip	15 (%75)	13 (%65)	
	Sabahçılık	2 (%10)	4 (%20)	

MEQ: Sabahçılık-Akşamcılık Ölçeği, Ki-kare testi.

**Tablo 2. Gruplarda bazı klinik özellikler ve nörotrofin düzeyleri**

	<b>İŞIK TEDAVİSİ</b>	<b>İLAÇ TEDAVİSİ</b>	<b>p</b>
<b>Yaş ortalaması</b>	41.75±12.66	35.50±13.88	0.14
<b>Hastalık başlangıç yaşı</b>	34.75±11.75	31.35±11.77	0.36
<b>İlk tedavi başlangıç yaşı</b>	35.85±12.67	31.55±11.67	0.27
<b>Depresif atak sayısı</b>	1.50±0.51	1.45±0.51	0.75
<b>Hastane yatış sayısı ortalaması</b>	0.15±0.36	0.15±0.36	1.00
<b>Son atağın süresi (hafta)</b>	4.95±1.84	6.35±2.54	0.80
<b>Tedavi öncesi HAM-D puanı</b>	24.85±4.34	24.70±3.79	0.96
<b>21. gün HAM-D puanı</b>	12.35±4.13*	13.55±2.92*	0.81
<b>Tedavi öncesi HAM-A puanı</b>	9.00±2.97	8.85±2.47	0.75
<b>21. gün HAM-A puanı</b>	4.60±1.95*	4.95±1.79*	0.53
<b>Tedavi öncesi PUKİ puanı</b>	6.95±2.35	8.05±2.39	0.17
<b>21. gün PUKİ puanı</b>	4.15±1.66*	4.45±1.31*	0.37
<b>MEQ puanı</b>	46.00±12.85	49.15±11.26	0.35
<b>Tedavi öncesi BDNF düzeyi (pg/ml)</b>	62.59±5.43	62.29±6.47	0.95
<b>21. gün BDNF düzeyi (pg/ml)</b>	67.84 ±4.47*	66.21±7.36*	0.53
<b>Tedavi öncesi GDNF düzeyi (pg/ml)</b>	936.46±400.34	1205.66±517.71	0.16
<b>21. gün GDNF düzeyi (pg/ml)</b>	1242.13±585.58	1357.99±472.31	0.53
<b>Tedavi öncesi NGF düzeyi (pg/ml)</b>	686.57±620.79	869.64±735.48	0.55
<b>21. gün NGF düzeyi (pg/ml)</b>	775.99±641.70	1150.39±583.40	0.05
<b>Tedavi öncesi VEGF düzeyi (pg/ml)</b>	1073.38±666.36	1330.15±784.85	0.16
<b>21. gün VEGF düzeyi (pg/ml)</b>	1296.68±802.11	1578.03±723.48	0.17
<b>Tedavi öncesi IGF-1 düzeyi (pg/ml)</b>	702.72±572.00	1009.02±811.39	0.27
<b>21. gün IGF-1 düzeyi (pg/ml)</b>	920.30±683.43	1300.35±664.85	0.07

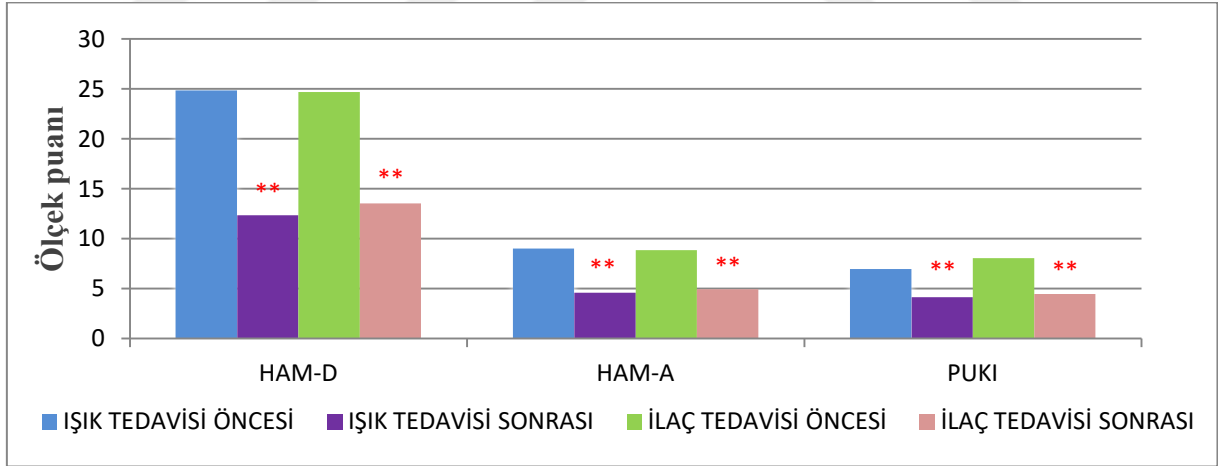
**HAM-D:** Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, **HAM-A:** Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, **MEQ:** Sabahçılık-Akşamcılık Ölçeği, **BDNF:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **GDNF:** Glial Hücre Dizisi Kaynaklı Nörotrofik Faktör), **NGF:** Sinir Büyüme Faktörü, **VEGF:** Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, **IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü, gruplar arasında Mann-Whitney U testi, tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde yapılan değerlendirmelerde aynı gruptaki tekrarlı ölçümler için Wilcoxon Testi \*p <0.05. Tüm değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Işık tedavisi grubundaki hastaların HAM-D skorlarında 12.50±2.87 puan, ilaç tedavisi alan hastaların skorlarında ise 11.15±2.66 puan azalma olmuştur. Işık tedavisi alan hastaların %70'inin tedaviye yanıt verdiği, ilaç tedavisi grubunda ise tedaviye yanıt veren hasta oranının

%30 olduğu saptanmıştır. Her iki gruptaki hastalardan hiçbiri HAM-D skoruna göre remisyona ulaşmamıştır. Işık tedavisi grubundaki hastaların HAM-A skorlarında  $2.01 \pm 0.45$  puan, ilaç tedavisi alan hastaların skorlarında ise  $3.90 \pm 1.44$  puan azalma olmuştur. Işık tedavisi alan hastaların %50'inin tedaviye yanıt verdiği, ilaç tedavisi grubunda ise tedaviye yanıt oranının %40 olduğu saptanmıştır. Işık tedavisi grubundaki hastaların PUKİ skorlarında  $2.80 \pm 1.19$  puan, ilaç tedavisi alan hastaların skorlarında ise  $3.60 \pm 1.69$  puanlık azalma olmuştur. Işık tedavisi alan hastaların %30'unun tedavinin 21. gününde uyku kalitesinin düzeldiği (PUKİ skoru <5), ilaç tedavisi grubunda ise hastaların %45'inin uyku kalitesinde düzelme olduğu saptanmıştır.

Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde yapılan değerlendirmelerin verileri karşılaştırıldığında; HAM-D, HAM-A ve PUKİ puanlarındaki azalmanın ve serum BDNF düzeylerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. GDNF, NGF, VEGF ve IGF-1 düzeylerinde her iki grupta tedavi ile artış saptanmıştır; ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde yapılan ölçek puanları Şekil 1'de, ölçülen nörotrofin düzeyleri Şekil 2'de yer almaktadır.

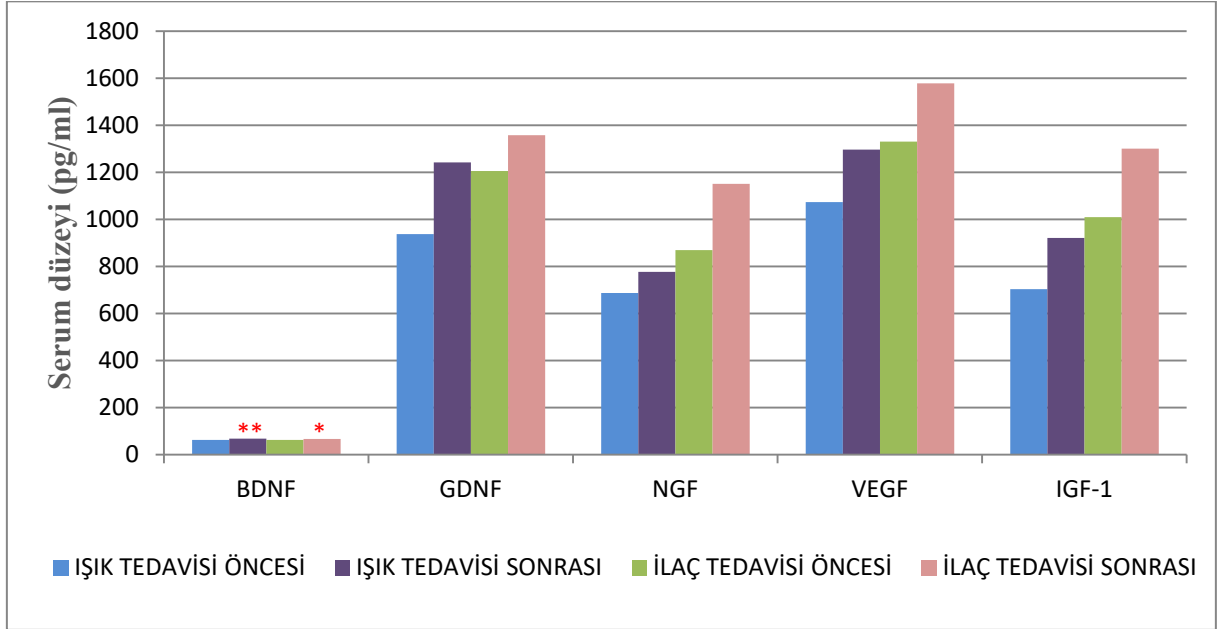


**HAM-D:** Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, **HAM-A:** Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, gruplarda tedavi öncesi ve 21. gün veri değişimi tüm hastalarda Wilcoxon testi \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ .

### Şekil 1. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde yapılan ölçek skorları

Hastaların tedavi öncesinde uygulanan HAM-D, HAM-A, PUKİ skorları ve nörotrofin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Işık tedavisi grubunda sadece HAM-A skoru ile BDNF düzeyi arasında anlamlı bir ilişki ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.02$ ), ilaç tedavisi grubunda sadece

HAM-D skoru ile PUKİ skoru arasında anlamlı bir ilişki ( $r=0.54$ ,  $p=0.01$ ) saptanmıştır. Diğer analizlerde anlamlı bir sonuç saptanmamıştır.



**BDNF:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **GDNF:** Glial Hücre Dizisi Kaynaklı Nörotrofik Faktör), **NGF:** Sinir Büyüme Faktörü, **VEGF:** Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, **IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü, Wilcoxon testi \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ .

## Şekil 2. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde ölçülen nörotrofin düzeyleri

Işık tedavisi ve ilaç tedavisi kullanan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde uygulanan klinik ölçek puanlarındaki ve nörotrofin düzeylerindeki değişimler ayrı ayrı hesaplanmıştır. Ölçek puanlarında ve nörotrofin düzeylerinde tespit edilen değişimlerin ilişkisi incelenmiştir. Işık tedavisi grubunda klinik ölçek skorları ile nörotrofin düzeylerindeki değişimler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İlaç tedavisi grubunda HAM-D skorlarındaki değişim ile GDNF düzeylerindeki değişim arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0.50$ ,  $p=0.02$ ). Gruplardaki değişimler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında; HAM-D puanlarında ( $Z=-1,365$ ,  $p=0,172$ ), HAM-A puanlarında ( $Z=-0,633$ ,  $p=0,527$ ), PUKİ puanlarında ( $Z=-1,523$ ,  $p=0,128$ ), BDNF ( $Z=-0,419$ ,  $p=0,675$ ), GDNF ( $Z=-0,703$ ,  $p=0,482$ ), NGF ( $Z=-0,893$ ,  $p=0,372$ ), VEGF ( $Z=-0,271$ ,  $p=0,787$ ) ve IGF-1 ( $Z=-0,676$ ,  $p=0,499$ ) düzeylerindeki değişimlerde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 21. günündeki HAM-D puanı, BDNF, GDNF, NGF, VEGF ve IGF-1 düzeyleri cinsiyetlere göre incelenmiştir. Bulgular Tablo 3 ve 4'te yer almaktadır.

**Tablo 3. Gruplarda tedavi öncesinde HAM-D puanının ve BDNF, GDNF, NGF, VEGF ve IGF-1 düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması**

		KADIN	ERKEK	P
IŞIK TEDAVİSİ	HAM-D puanı	25.73±5.12	23.78±3.11	0.33
	BDNF (pg/ml)	59.31±4.71	66.58±3.09	0.00*
	GDNF (pg/ml)	802.71±169.17	1099.93±538.72	0.09
	NGF (pg/ml)	582.88±563.02	813.30±697.27	0.42
	VEGF (pg/ml)	818.35±479.73	1385.08±753.77	0.07
	IGF-1 (pg/ml)	488.21±322.24	964.88±711.81	0.09
İLAÇ TEDAVİSİ	HAM-D puanı	24.62±3.52	24.86±4.56	0.89
	BDNF (pg/ml)	62.37±7.75	62.12±3.51	0.93
	GDNF (pg/ml)	1314.30±572.22	1003.88±347.55	0.20
	NGF (pg/ml)	1079.55±801.37	479.80±394.69	0.08
	VEGF (pg/ml)	1540.11±820.28	940.11±576.05	0.10
	IGF-1 (pg/ml)	1263.50±879.06	536.41±372.00	0.01*

**HAM-D:** Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, **BDNF:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **GDNF:** Glial Hücre Dizisi Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **NGF:** Sinir Büyüme Faktörü, **VEGF:** Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, **IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü, bağımsız gruplar t testi, \*p< 0.05. Tüm değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

**Tablo 4. Gruplarda tedavinin 21. gününde HAM-D puanının ve BDNF, GDNF, NGF, VEGF ve IGF-1 düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması**

		KADIN	ERKEK	P
IŞIK TEDAVİSİ	HAM-D skoru	13.00±5.27	11.56±2.12	0.42
	BDNF (pg/ml)	67.08±3.98	68.76±5.09	0.41
	GDNF (pg/ml)	1265.43±569.16	1213.65±638.61	0.85
	NGF (pg/ml)	671.38±627.48	903.85±672.60	0.43
	VEGF (pg/ml)	1231.11±732.24	1376.82±919.05	0.69
	IGF-1 (pg/ml)	859.84±633.04	994.20±772.79	0.67
İLAÇ TEDAVİSİ	HAM-D skoru	12.69±2.49	15.14±3.18	0.07
	BDNF (pg/ml)	66.06±9.04	66.48±2.83	0.90
	GDNF (pg/ml)	1290.00±500.95	1484.25±419.40	0.39
	NGF (pg/ml)	1196.68±580.38	1064.41±625.19	0.64
	VEGF (pg/ml)	1599.47±730.98	1538.20±765.49	0.86
	IGF-1 (pg/ml)	1381.81±672.36	1149.07±674.21	0.47

**HAM-D:** Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, **BDNF:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **GDNF:** Glial Hücre Dizisi Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **NGF:** Sinir Büyüme Faktörü, **VEGF:** Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, **IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü, bağımsız gruplar t testi, \*p< 0.05. Tüm değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Yaş, atak sayısı ve son depresif atağın süresi ile nörotrofin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5. Yaş, atak sayısı ve son depresif atağın süresi ile tedavi öncesi nörotrofin düzeyleri arasındaki ilişki**

			<b>BDNF</b>	<b>GDNF</b>	<b>NGF</b>	<b>VEGF</b>	<b>IGF-1</b>
<b>İŞIK TEDAVİSİ</b>	<b>YAŞ</b>	<b>r</b>	-0.08	-0.07	0.43	0.22	0.01
		<b>p</b>	0.71	0.75	0.05	0.34	0.93
	<b>ATAK SAYISI</b>	<b>r</b>	-0.46*	-0.43	-0.22	-0.24	-0.41
		<b>p</b>	0.03	0.05	0.33	0.30	0.06
	<b>SON DEPRESİF ATAĞIN SÜRESİ</b>	<b>r</b>	-0.11	0.13	-0.03	0.01	0.23
		<b>p</b>	0.64	0.55	0.88	0.94	0.32
<b>İLAÇ TEDAVİSİ</b>	<b>YAŞ</b>	<b>r</b>	-0.20	0.36	0.39	0.30	0.30
		<b>p</b>	0.38	0.11	0.08	0.19	0.19
	<b>ATAK SAYISI</b>	<b>r</b>	-0.06	0.06	-0.00	-0.02	-0.09
		<b>p</b>	0.79	0.79	0.97	0.91	0.68
	<b>SON DEPRESİF ATAĞIN SÜRESİ</b>	<b>r</b>	0.00	0.22	-0.16	-0.00	-0.11
		<b>p</b>	0.99	0.32	0.48	0.97	0.62

**BDNF:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **GDNF:** Glial Hücre Dizisi Kaynaklı Nörotrofik Faktör), **NGF:** Sinir Büyüme Faktörü, **VEGF:** Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, **IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü, spearman korelasyon analizi, **r:** Korelasyon katsayısı,\* p< 0.05.

Sigara ve alkol kullanımının nörotrofin düzeylerine etkileri incelenmiştir. Her iki grupta da sigara ve alkol kullananlar ile kullanmayanlar arasında nörotrofin düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Bu araştırmada majör depresif bozukluk tanılı, ışık tedavisi ya da antidepresan ilaç tedavisi alan hastaların serum nörotrofin değerleri tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde değerlendirilmiş, aynı zamanda klinik ölçekler uygulanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu araştırma majör depresif bozuklukta ışık tedavisinin nörotrofinler üzerine etkilerini inceleyen ilk araştırmadır.

Araştırmamızda, kullanılan tedavilerin antidepresan etkinliği HAM-D skorlarındaki değişim temel alınarak incelenmiştir. Işık tedavisi grubundaki hastaların HAM-D skorlarında  $12.50 \pm 2.87$  puan, ilaç tedavisi alan hastaların skorlarında ise  $11.15 \pm 2.66$  puan azalma olmuştur. Işık tedavisi alan hastaların %70'inin tedaviye yanıt verdiği, ilaç tedavisi grubunda ise tedaviye yanıt veren hasta oranının %30 olduğu saptanmıştır. Her iki gruptaki hastalardan hiçbirisi HAM-D skoruna göre remisyona ulaşmamıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar majör depresyon hastalarında 3 hafta uygulanan ışık tedavisinin, tedaviye yanıt oranları açısından ilaç tedavisiyle istatistiksel olarak benzer hatta daha başarılı etkinlikte olduğunu göstermektedir. Işık tedavisinin unipolar major depresyonda antidepresan etkinlik gösterdiği Lam ve ark. (143) araştırmasında da gösterilmiştir.

Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği skorlarındaki değişimler incelendiğinde ise, ışık tedavisi grubundaki hastaların HAM-A skorlarında  $2.01 \pm 0.45$  puan, ilaç tedavisi alan hastaların skorlarında ise  $3.90 \pm 1.44$  puan azalma olmuştur. Işık tedavisi alan hastaların %50'inin tedaviye yanıt verdiği, ilaç tedavisi grubunda ise tedaviye yanıt oranının %40 olduğu saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak benzerdir. Bu sonuca göre, 3 hafta süre ile

uygulanan ışık tedavisinin, majör depresif bozuklukta görülen anksiyete semptomlarını azaltmakta antidepresanlarla benzer etkinlikte olduğu düşünülebilir. Ancak, araştırmamıza dahil edilen hastaların esas tanıları majör depresif bozukluk olması ve eşlik eden anksiyete semptomlarının şiddetinin HAM-A skorları ortalamasına göre (ışık tedavisi grubunda  $9.00 \pm 2.97$ , ilaç tedavisi grubunda  $8.85 \pm 2.47$ ), minör anksiyeteye denk gelmesinden dolayı, bu sonucun minör anksiyete düzeyinde anksiyete semptomları olan hastaları yansıttığı söylenebilir.

Pittsburgh uyku kalitesi indeksi skorlarındaki değişimler incelendiğinde ise, ışık tedavisi grubundaki hastaların PUKİ skorlarında  $2.80 \pm 1.19$  puan, ilaç tedavisi alan hastaların skorlarında ise  $3.60 \pm 1.69$  puanlık azalma olmuştur. Işık tedavisi alan hastaların %30'unun tedavinin 21. gününde uyku kalitesinin düzeldiği (PUKİ skoru < 5), ilaç tedavisi grubunda ise hastaların %45'inin uyku kalitesinde düzelmeye olduğu saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak benzerdir. Işığın depresif semptomlar ve anksiyete belirtileri üzerinde üç haftada gösterdiği belirgin etki, uyku kalitesinde de saptanmıştır. Önceki araştırmalarda ışık tedavisinin uyku üzerinde faz değişikliği yaparak uyku kalitesi üzerinde artış sağladığı gösterilmiştir (37). Ancak; PUKİ son bir ayı değerlendirdiğinden bu verilerin temkinli değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Araştırmamızın en önemli bulgularından biri, MDB tanılı hastalarda uygulanan her iki tedavi yönteminin de 21. gününde ölçülen BDNF düzeylerinde, tedavi öncesindeki düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptanmış olmasıdır. BDNF düzeyindeki artışın antidepresan ilaçların etkisinde rolü olduğu gösterilmiştir (144).

Işık tedavisinin nörobiyolojik etkileri hakkında yapılan araştırmalar sınırlıdır. Literatürde ışık tedavisinin BDNF değerlerine etkisinin incelendiği sadece bir araştırma bulunmaktadır. Tirassa ve ark. (2), sağlıklı gönüllülerde 3 hafta süre ile uygulanan ışık tedavisinin serum BDNF değerlerini yükselttiğini saptamışlardır. Işık tedavisinin, araştırmamızda değerlendirilen diğer nörotrofinler (GDNF, NGF, VEGF, IGF-1) üzerine etkilerini inceleyen bir araştırma ise bulunmamaktadır.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, sinir hücrelerinin canlılığında, farklılaşmasında, periferik ve santral gelişiminde özellikle erişkin dönemde önemli rol oynar (94). Yapılan araştırmalarda düşük BDNF düzeylerinin majör depresif bozukluk patofizyolojisinde önemli bir rol oynuyor olabileceği ve antidepresanların depresif hastalarda BDNF düzeylerini artırabileceği öne sürülmüştür. MDB hastalarının serum BDNF düzeylerinin kontrollere

kıyasla düşük olduğunu saptanmıştır (93,145,146). Sen ve ark. (147) yaptıkları bir metaanalizde depresif hastalar ve sağlıklı kontrollerde serum BDNF düzeylerini inceleyen 11 araştırmayı ele almışlar ve depresif hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla serum BDNF seviyelerinin düşük olduğuna işaret etmişlerdir. Yapılan araştırmalarda değişik sınıftan antidepresan ajanların, duygudurum düzenleyicilerin ve atipik antipsikotiklerin BDNF düzeylerini arttırdığı yönünde bulgular vardır (93,148-152). Bu verilere karşın antidepresan ilaçların BDNF düzeyleri açısından anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını gösteren araştırmalar mevcuttur (97,153,154).

Lee ve ark. (155), rekürren MDB hastalarının tek depresif atak geçirenlere kıyasla daha düşük serum BDNF düzeyleri olduğunu tespit etmişlerdir. Sözeri ve ark. (156), yaptıkları araştırmada depresif hastalarda sağlıklı kontrol grubundan düşük serum BDNF düzeyleri saptamışlardır; ama hastalarda atak sayısı ile BDNF düzeyleri arasında korelasyon saptamamışlardır. Araştırmamızda, ışık tedavisi grubunda, serum BDNF değerleri ile atak sayıları arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. İlaç tedavisi grubunda ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Literatürde depresyon şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında negatif ilişki olduğu yönünde araştırmalar (93,145,148,157,158) bulunduğu gibi ilişki olmadığı yönünde araştırmalar da mevcuttur (155). Molendijk ve ark. (159), 962 depresyon hastası, 700 tam remisyon döneminde depresyon hastası ve 382 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları araştırmada, depresyon hastalarında BDNF düzeylerinin, antidepresan ilaç tedavisi kullanan hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Başlangıç BDNF düzeyi ile hastalığın şiddeti, atak sayısı gibi klinik özellikler arasında bir ilişki bulunmamıştır (159). Araştırmamızın bulguları, bu araştırmanın sonuçları ile uyumludur. Depresyon şiddetini belirlemek için uygulanan HAM-D puanı ile serum BDNF düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, hem ışık tedavisi grubunda, hem de ilaç tedavisi grubunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çesitli araştırmalarda kadın hastaların daha depresif oldukları ve buna bağlı olarak serum BDNF düzeylerinin erkek hastalardan daha düşük olduğu belirtilmiştir (145, 160). Bizim araştırmamızda, yapılan analizler sonucunda ışık tedavisi grubunda kadın hastaların BDNF düzeylerinin erkek hastalardan anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. İlaç tedavisi grubunda ise cinsiyetler arasında BDNF düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktur. Bu bulgu

BDNF düzeyi açısından cinsiyet farkı saptamayan Shimuzu ve ark. (93) bulgularıyla uyumludur.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, bağımlılık gelişimine katkıda bulunan nöroadaptasyonla ilişkili olup bağımlılık ile yakından ilgili dopamin ve serotonin düzeylerini etkileyebilmektedir (161,162). BDNF'nin nikotin bağımlılığı ile ilişkisine değinen çalışmalar mevcuttur. BDNF gen varyantları, yaşa ve ırka bağlı olarak nikotin bağımlılığında rol oynayabilmektedir (163). Sigara kullanımının yapısal beyin hasarına neden olduğu bildirilmiştir. Sigara kullananlar ile kullanmayanların plazma BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında, sigara kullananlarda BDNF düzeyleri kullanmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sigara kullanımına 2 ay ara verildiğinde ise bazal düzeylerine göre plazma BDNF düzeylerinin anlamlı olarak arttığı ortaya konmuştur (164). Bizim araştırmamızın bulguları, sigara kullanımının her iki grupta da BDNF düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisi bulunmadığı yönündedir. İki grupta da alkol kullanımı ile de BDNF düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Klinik öncesi veriler, kronik öngörülemez strese maruz kalan hayvanların depresyona benzer bir davranış sergilediğini ve hipokampuslerinde GDNF ekspresyonunun azaldığını göstermektedir (165). Kronik trisiklik antidepresan tedavisi, depresyona benzer davranışları tersine çevirmeye yardımcı olur ve hipokampal GDNF ekspresyonunu normale döndürür (165). MDB patofizyolojisinde GDNF'nin rolü insanlarda da araştırılmıştır. Serum, plazma GDNF düzeyleri ve GDNF mRNA düzeylerini inceleyen araştırmalar, MDB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla GDNF değerlerinde anlamlı bir azalma olduğunu bildirmiştir (166). MDB hastalarında GDNF düzeylerinde azalma olduğu yönünde genel bir eğilim olmasına rağmen, özgül beyin bölgelerinde GDNF düzeylerinde artış bildiren az sayıda araştırma da bulunmaktadır. Post-mortem yapılan bir araştırmada, MDB hastalarının parietal korteksinde GDNF düzeylerinde bir artış bildirilmiştir. Ancak bu durum, bu araştırma için seçilen MDB hastalarının (n = 7) ve sağlıklı kontrollerin (n = 14) sayılarının az olmasına bağlanabilir (108). SSGI ve SNRI kullanımı ile GDNF düzeyinde artış arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterilmiştir (105). Araştırmamızda, her iki grupta da tedavi ile GDNF değerlerinde artma saptanmış olmakla birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Glial hücre dizisi kaynaklı nörotrofik faktör değerleri cinsiyetlere göre incelendiğinde; hem ışık tedavisi grubunda hem de ilaç tedavisi grubunda ise cinsiyetler arasında GDNF değerleri açısından anlamlı bir fark yoktur. Yapılan bir meta-analiz sonucunda, cinsiyet

dağılımı ile GDNF değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (166). Bulgularımız bu meta-analizin sonucu ile uyumludur.

Sinir büyüme faktörü ve depresif bozukluklar arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar giderek artmaktadır. Farelerde yapılan araştırmalarda, anksiyete hassasiyeti, stres kaynaklı hastalıklar, öğrenilmiş çaresizlik gibi farklı modellerin özgül beyin bölgelerinde NGF düzeylerinde azalmaya yol açtığını ortaya koyan kanıtlar bulunmuştur (118,167,168). MDB tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında periferik NGF düzeylerindeki farklılıkları inceleyen araştırmalardan bazıları, MDB hastalarında NGF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğunu ortaya koymuştur (169-173). Bazı araştırmalarda ise, MDB hastalarında NGF düzeylerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu (174) veya bu iki grup arasında NGF protein veya mRNA düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (175,176). MDB'li hastalarda tedavi öncesi ve sonrası değişiklikleri inceleyen araştırmalar bulunmaktadır. Bu araştırmalardaki hemen hemen tüm sonuçlar, tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır (116,170,172,175,177). Araştırmamızda, her iki grupta da NGF değerlerinde artma saptanmış olmakla birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Akut stres durumunda, hipotalamik-pitüiter-adrenal eksenin hiperaktivitesinden dolayı NGF düzeylerinin arttığı; bununla birlikte patolojik kronik stres sonucu oluşan korteks atrofisi ve depresyonda olduğu gibi HPA ekseninin kronik hiperaktivitesi sonucu uzun dönemde NGF düzeylerinin azaldığı düşünülmektedir. Bu bulgular NGF'yi, depresyonun bir belirteci veya antidepresan tedaviye yanıtı öngörebilen potansiyel bir biyolojik belirteç olmaktan uzaklaştırmaktadır (175).

Majör depresif bozukluk tanılı hastaların NGF düzeylerini yaşlarına göre değerlendiren bir metaanalizde,  $\geq 40$  yaş hastalarda NGF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu,  $< 40$  yaş grubunda ise böyle bir farkın olmadığı tespit edilmiştir. Araştırmamızda, yaş ile NGF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Hastalık şiddeti ile NGF düzeylerinin ilişkisinin incelendiği bir metaanalizin sonucuna göre; ağır depresyonu olan hastalarda NGF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. HAM-D skoru arttıkça periferik NGF düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre azalma olduğu tespit edilmiştir (177). Araştırmamızın popülasyonunda NGF düzeyi ve HAM-D skoru korelasyonu incelendiğinde ilişki bulunmamıştır.

Adölesanlarda yapılan bir araştırmada, MDB tanılı hasta grubunda, kadın hastaların erkeklere kıyasla NGF düzeyleri daha düşük olarak tespit edildiği belirtilmiştir (169). Araştırmamızda, hem ışık tedavisi grubunda hem de ilaç tedavisi grubunda cinsiyetler arasında NGF düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktur.

Vasküler endotelial büyüme faktörü'nün nöroenezdeki rolünün MDB patogeneğinde kilit bir önemi vardır. Antidepresan ilaçlar ve EKT ile etkinliğinin önemli ölçüde değiştiği gösterilmiştir. Bu durumun, bu tedavilerle gözlenen davranışsal etkilerden kısmen sorumlu olabileceğini düşünölmektedir (178,179). 14 araştırmanın incelendiği bir meta-analizin sonuçlarına göre, MDB'li bireylerde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında VEGF düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği belirtilmiştir (180). Yükselmiş VEGF düzeyleri, MDB'ye bağlı nöroprogresif değişiklikleri azaltmak için telafi edici bir patofizyolojik mekanizma ile ilişkili olabilir (181). 6 hafta sonunda Duloksetin tedavisine yanıt veren hastalarda, VEGF plazma düzeyinde artış ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (182). Aynı araştırma, başlangıçtaki VEGF düzeylerinin, literatürdeki çoğu araştırmanın aksine artmadığını ortaya koymuştur. VEGF metabolizmasının modölyasyonunun, bir çok antidepresan ilacın etki mekanizmasında yardımcı olduğu düşünölmektedir (178,179). Araştırmamızın sonucunda, her iki gruptaki hastalarda tedavinin 21. günöde yapılan ölçümlerde VEGF düzeylerinde artış saptanmış olmakla birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgu, Dome ve ark. (183) araştırmasının sonuçları ile uyumludur.

Minelli ve ark. (184), tedaviye dirençli depresyon hastalarında yaptıkları araştırmada, kadın ve erkek hastalar arasında VEGF düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptamamışlardır. Araştırmamızda, hem ışık tedavisi grubunda hem de ilaç tedavisi grubunda yapılan analizler sonucunda kadın hastalar ile erkek hastalar arasında VEGF düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktur.

Ventriglia ve ark. (127), cinsiyet ve sigara kullanımının serum VEGF düzeyi üzerine anlamlı bir etkisi olduğunu belirtirken, serum VEGF düzeyi ile yaş arasında ilişki saptamamışlardır. Sigara içme ile VEGF ilişkisini inceleyen bir başka araştırmada ise, VEGF gen ekspresyonu ile sigara içme arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştir (185). Araştırmamızın verileri incelendiğinde; her iki grupta da sigara içme alışkanlığı, alkol kullanımı ve yaş ile VEGF değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştir.

Nörogenezise katılımından dolayı, IGF-1 aktivitesindeki değişimlerin depresyon gelişimiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Klinik veriler depresif hastalarda periferik IGF-1 düzeylerinin arttığını göstermektedir (4). Hipokampal nöronlarında IGF-1 geninden yoksun bırakılan farelerin, depresyon benzeri davranışlar sergilediği gösterilmiştir (186). Kemirgenlerle yapılan klinik öncesi araştırmalarda, santral ve periferik IGF-1 uygulanmasının antidepresan benzeri bir etki oluşturduğu tespit edilmiştir (4,130,187,188). MDB hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında IGF-1 düzeyleri ile ilgili değişik bulgular vardır. Araştırmaların çoğunda MDB hastalarında IGF-1 düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir (189-192). Yapılan bir meta-analizde, MDB hastalarında IGF-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu, hastalığın süresi ile periferik IGF-1 düzeylerinin ters orantılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Aynı araştırmanın sonuçlarına göre, tedavi öncesi ve sonrasındaki IGF-1 değerleri arasında anlamlı fark olmadığı, HAM-D skorları ile IGF-1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. Bu bulgular, periferik IGF-1 düzeylerinin hastalık şiddetinin bir göstergesi olmayabileceğini, ancak bir hastalık belirteci olabileceğini desteklemektedir (193). Araştırmamızda IGF-1 değerleri ile depresif epizod sayısı, son epizodun süresi, hastalık şiddeti (HAM-D skoru) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri ile MDB arasındaki cinsiyete özgü ilişkiler bazı araştırmalarda tanımlanmıştır (194-196). Cinsiyetler arasındaki bu farklılıkların kesin bir açıklaması halen mevcut değildir (3). Bu farklılıkların cinsiyet hormonu değişikliklerinin yanı sıra GH ve IGF-1 bağlayıcı protein düzeyinde dalgalanmalara bağlı olabileceği düşünülmektedir (196,197). Işık tedavisi grubunda cinsiyetler arasında IGF-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktur. İlaç tedavisi grubunda ise, yapılan analizler sonucunda kadın hastalar ile erkek hastalar arasında IGF-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmıştır.

Amitriptilin ve paroksetin kullanımının, IGF-1 plazma düzeylerinde bir azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir (132). Diğer bir araştırmada ise, paroksetin kullanımının IGF-1 düzeylerini arttırdığı belirtilmiştir. Fluoksetin ve sertralin tedavilerinde ise böyle bir etki saptanmamıştır (186). Bizim araştırmamızda ise, her iki grupta IGF-1 düzeylerinde artış saptanmış olmakta birlikte, bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Işık tedavisinin etkinliğini değerlendiren araştırmalar genelde mevsimsel ve mevsimsel olmayan depresyon ayırımı gözetilerek yapılmıştır. Çok sayıda araştırmanın

yapıldığı mevsimsel depresyonda ışık tedavisinin plaseboya üstün olduğu kabul edilirken, daha az araştırmanın bulunduğu mevsimsel olmayan depresyonda birbiriyle çelişen sonuçlar bulunmuştur (38). 20 adet plasebo kontrollü araştırmanın dahil edildiği bir derlemede, mevsimsel olmayan depresyon hastalarında ışık tedavisinin plaseboya üstün olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu derlemede yüksek kalitede yapılmış araştırmalarda parlak ışık tedavisi ile plasebo arasındaki farkın daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (198). Mevsimsel olmayan majör depresyonda, ışık tedavisinin 1 hafta kullanılmasının HAM-D skorlarında %12-35 azalma sağladığı bildirilmiştir (199).

Hemen hemen tüm araştırmalarda ışık tedavisinin antidepresan etkisinin, uygulamanın ilk günlerinden itibaren başladığı ve bu etkinin tedavinin ilk haftasında daha belirgin olarak ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (6,38). Hızlı etki başlangıcı sayesinde ışık tedavisinin, genellikle geç etki gösteren güncel antidepresan tedavilerin ilk haftalarında klinisyene zaman kazandırabileceği düşünülmektedir.

Işık tedavisinin optimal tedavi süresi ve ışık yoğunluğu bugüne kadar belirlenememiştir. Işık tedavisinin mevsimsel olmayan depresyonda etkinliğinin incelendiği 9 klinik araştırmanın dahil edildiği bir metaanalizde, ışık tedavisinin etkinliğinin en fazla tedavinin 2-5. haftaları arasında olduğu belirtilmiştir (200). Mevsimsel afektif bozuklukta ise, ışık tedavisinin etkinliğinin 2. ve 3. haftada istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştığı belirtilmiştir (201). 2005 yılında yayınlanan bir metaanalizde, randomize kontrollü ışık tedavisi araştırmaları incelenmiş ve Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatrik Tedaviler Araştırması Komitesi, ışık tedavisinin etkinliğinin çoğu antidepresan farmakoterapi araştırması ile benzer etkinliğe sahip olduğunu belirtmiştir (38). Işık tedavisi çoğu antidepresanla karşılaştırıldığında antidepresan etkilerinin daha hızlı olduğunu, hastaların % 50-65'inin bir hafta içinde remisyona ulaştığını bildiren araştırmalar mevcuttur (39). Bizim araştırmamızda, hem uygulanan klinik ölçek skorları hem de nörotrofin düzeylerindeki değişimler bakımından ışık tedavisi ve antidepresan ilaçlar istatistiksel olarak benzer etkinlikte bulunmuştur.

Naus ve ark. (41), yeni tanı almış 48 majör depresif bozukluk hastasında yaptıkları araştırmada, ışık tedavisinin 3 hafta süre ile uygulanması sonrasında depresif semptomlarda anlamlı oranda azalma olduğunu ve bu antidepresan etkinliğin takip eden 4 hafta boyunca devam ettiğini belirtmişlerdir. Araştırmamızda 21. günden sonra hastalar tekrar

değerlendirilmemiştir. Işık tedavisinin antidepresan etkinliğinin ne kadar sürdüğü belirsizdir. Bu konuda uzun süreli izlem çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Işık tedavisinin, depresyon tedavisinde etkili olduğu yapılan araştırmalarla gösterilmiş olsa da, antidepresan etkilerine aracılık eden nöral yollar ve moleküler mekanizmalar halen belirsizdir. Amigdala-prefrontal korteks kortikolimbik devre, dış uyaranlara karşı yanıtı düzenlemektedir ve bu etkide rolü olabileceği düşünülmektedir. Serotonin bu devreyi modüle eder ve mevsimsel ve diğer afektif bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynar. Fisher ve ark. (44), bu bilgidan yola çıkarak, sağlıklı gönüllülerde yaptıkları araştırmada, çift kör araştırma dizaynında 3 hafta süre ile, günde 30 dk uygulanan ışık müdahalesinin (Doz aralığı: 0.1-11.0 kilolüks) , korkulu ve kızgın yüzlerin gösterilmesine bağlı oluşan kortikolimbik reaktivite ve fonksiyonel bağlanma üzerine etkilerini fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile incelemiştir. Aynı zamanda, serotonin sinyalizasyonunda farklılıklar olabileceği için ve tedavi etkisinin moderatörü olarak serotonin taşıyıcıya bağlı polimorfik bölge (5-HTTLPR) genotip durumu da incelenmiştir. Uygulanan ışık dozu, korkulu ve kızgın yüzlerin gösterilmesine bağlı oluşan amigdala ve prefrontal reaktiviteyi doza bağımlı olarak önemli ölçüde olumsuz etkilemiştir. Aksine, amigdala-prefrontal ve intraprefrontal fonksiyonel bağlanma doz bağımlı bir şekilde anlamlı şekilde artmıştır. Genotip durumu da, parlak ışığın intraprefrontal fonksiyonel bağlama üzerinde etkilerini önemli derecede etkilemiştir. Bu bulgular, ışık tedavisinden etkilenen nörobiyolojik mekanizmaları anlamaya yönelik önemli bir basamaktır. Bizim araştırmamızın sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, ışık tedavisinin klinik etkisinin yanında beyinde oluşturduğu nöroplastik değişikliklerin de tedavinin ilk haftalarından itibaren ortaya çıktığı ve bu nöroplastik değişikliklerin antidepresan etkide rolü olduğu düşünülebilir.

Araştırmamızda hastaların yaklaşık yarısının sertralin tedavisi aldıkları dikkati çekmektedir. 9 hasta sertralin, 2 hasta paroksetin, 3 hasta duloksetin, 1 hasta essitalopram, 2 hasta fluoksetin, 3 hasta sitalopram kullanmıştır. Hastaların kullanacakları ilaçlar hastaların ilk değerlendirmesini yapan poliklinik hekiminin klinik tercihine göre belirlenmiştir. İlaç seçimine araştırmacılar müdahale etmemiştir. Araştırmaya katılan hastalar içerisinde sertralin kullanımının fazla olması hekimlerin tercihi ile ilgilidir.

Araştırmanın güçlü yanları, hastaların benzer klinik özellikleri olan bireylerden oluşması, tedavilerine müdahale edilmemiş olması ve cinsiyetlerin ayrı olarak değerlendirilmiş olmasıdır.

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, ışık tedavisinin nörotrofinler üzerine etkileri sadece 3 hafta sonra değerlendirildiği için, ışık tedavisinin nörotrofinler üzerine uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Aynı durum ilaç tedavisi kullanan hastalar için de geçerlidir. Araştırmamıza alınan hastaların HAM-D skorlarına göre depresyon şiddeti değerlendirilecek olursa; ışık tedavisi alan hastaların HAM-D skoru  $24.85 \pm 4.34$ , ilaç tedavisi alan hastaların HAM-D skoru  $24.70 \pm 3.79$  saptanmıştır. Bu değerler orta-ağır depresyon sınırına denk gelmektedir, bu nedenle sonuçlarımız benzer şiddette depresyonu olan hastaları yansıtmaktadır. Daha ağır ya da hafif şiddette depresyonu olan hastalarda etkisi hakkında herhangi bir veri yoktur.

Üç hafta sonra yapılan ölçümlerde BDNF düzeylerinde anlamlı artış saptanmış olup, bu artışın hangi zamanda anlamlılık sınırına ulaştığı bilinmemektedir. Hastalarımızın çoğunun ilk depresif atağıdır ve atak süreleri birkaç hafta ile sınırlıdır. Bu nedenle sonuçlar çok sayıda depresif atağı olan hastalar, atak süresi daha uzun olan hastalar ve kronik depresyon hastaları için genellenemez.

Bir diğer kısıtlılık, periferik nörotrofin düzeylerinin santral sinir sistemindeki nörotrofin düzeylerini ne kadar yansıttığının halen oldukça tartışmalı olmasıdır. Bu nedenle sonuçlar santral sinir sistemindeki nörotrofin değerlerindeki değişimi tam yansıtmamaktadır. Bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Yaklaşık 20 yıl önce yapılan bir araştırmada BDNF'nin kan beyin bariyerini yüksek kapasiteli ve hızlı bir taşıma sistemi ile her iki yönde geçebileceği ve BDNF'nin periferik yoldan verilmesi ile merkezi sinir sistemine geçebileceğini öne sürülmüştür (202). Ayrıca periferik BDNF düzeylerinin santral BDNF düzeyini yansıttığı kabul edilse bile BDNF'nin yüksek düzeyi, yüksek etkinliği olduğu anlamına gelmeyebilir. Reseptör ve post-reseptör düzeyindeki değişkenler de etkinlikte rol oynamaktadır. GDNF'nin kan beyin bariyerini geçemediği gösterilmiştir (203). Yapılan bir araştırma ile IGF-1'in, karşılıklı bir geri besleme döngüsü ile kan beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir (204). Bu durum, klinisyenler için periferik IGF-1 düzeylerini ölçerek IGF-1'in merkezi etkisini belirlemek için mantıklı bir temel oluşturmaktadır. Periferik IGF-1 düzeylerinin artışı, IGF-1'in merkezi etkilerinin azaldığına işaret etmektedir. NGF, kan-beyin bariyerini geçemediği için periferik ölçümler ile merkezi sinir sistemindeki düzeylerini tahmin etmek mümkün değildir; ancak bazı spesifik laboratuvar şartlarında transferrin reseptörü antikoruna konjuge edildiğinde bu bariyeri geçebildiği tespit edilmiştir (205).

Uzun saklama koşulları BDNF düzeyini etkileyebilmektedir. Araştırmamızda örnekler -20 °C'de 1-12 ay arası bir süre ile saklanmıştır. Örneklerin -20 °C'de 12 ay ve daha kısa süreli saklanması BDNF düzeylerini anlamlı düzeyde etkilemediği gösterilmiştir (206).

Araştırmamızda bir diğer kısıtlılık ise; kadın hastalardan kan alırken menstrüel siklusun hangi fazında oldukları göz önünde bulundurulmasıdır. Gonadal hormonların, özellikle östrojenin BDNF'yi etkilediği gösterilmiştir (207,208).

Majör depresif bozuklukta nörotrofin düzeyleri ve kullanılan antidepresan ilaçların nörotrofinler üzerine etkilerinin araştırıldığı çok sayıda yayın mevcut olmakla birlikte, ışık tedavisinin nörotrofinler üzerine etkilerinin incelendiği bir araştırma bulunmamaktadır. Bu araştırma, majör depresif bozuklukta ışık tedavisinin nörotrofinler üzerine etkilerini değerlendirmek açısından literatüre katkı sağlayacaktır.

## SONUÇLAR

Araştırmamızda majör depresif bozukluk tanısı konulan ve ışık tedavisi ya da antidepresan ilaç tedavisi başlanacak olan hastalardan, tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde kan alınmış ve serum nörotrofin düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların klinik düzelmesi uygulanan HAM-D, HAM-A ve PUKİ ile takip edilmiştir. Araştırmamızın sonuçları şu şekildedir:

1. Işık tedavisi uygulanan hastalarda, tedavinin 21. gününde ölçülen nörotrofin değerlerinden sadece BDNF'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Diğer nörotrofinlerin değerlerinde artış olmasına rağmen, bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir. Benzer şekilde, antidepresan ilaç kullanan hastalarda, tedavinin 21. gününde ölçülen nörotrofin değerlerinden sadece BDNF'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiş, diğer nörotrofinlerin değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu nörotrofin değişiklikleri ışık tedavisi ve ilaç tedavisi için benzerdir.

2. Işık tedavisi veya antidepresan ilaç tedavisi uygulanan hastalarda 21. günde yapılan klinik ölçeklerde tedavi öncesindeki ölçek skorlarına göre anlamlı derecede azalma ve depresyonda düzelmeye saptandı.

3. Işık tedavisi ve ilaç tedavisi kullanan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde uygulanan klinik ölçek puanlarındaki değişimler ayrı ayrı hesaplanıp karşılaştırıldığında; gruplar arasında HAM-D skorlarında, HAM-A skorlarında, PUKİ skorlarındaki değişimler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Üç hafta süreyle uygulanan iki tedavi yöntemi bu ölçeklerde benzer oranda değişikliğe yol açmıştır ve tedavi etkinlikleri benzerdir.

4. Işık tedavisi ve ilaç tedavisi kullanan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde yapılan nörotrofin düzeylerindeki değişimler ayrı ayrı hesaplanıp karşılaştırıldığında; gruplar arasında BDNF, GDNF, NGF, VEGF ve IGF-1 değerlerindeki değişimlerde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Üç hafta süreyle uygulanan iki tedavi yöntemi de, düzeyi ölçülen nörotrofinlerde benzer oranda artış sağlamıştır.

5. Işık tedavisi alan hastaların tedavi öncesinde yapılan klinik ölçek skorları ve nörotrofin değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde; BDNF değerleri ile HAM-A skorları arasında negatif ilişki, BDNF ve VEGF değerleri arasında pozitif ilişki, IGF-1 ile GDNF ve VEGF değerleri arasında pozitif ilişki saptanmış olup, diğer analizlerde değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

6. İlaç tedavisi alan hastaların tedavi öncesi klinik ölçek skorları ve nörotrofin değerleri incelendiğinde; HAM-D skorları ile PUKİ skorları arasında pozitif ilişki, GDNF, NGF, VEGF, IGF-1 değerleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır.

7. Işık tedavisi grubunda 21. günde yapılan klinik ölçek skorları ve laboratuvar ölçümleri değerlendirildiğinde; BDNF, NGF, VEGF ve IGF-1 değerleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır.

8. İlaç tedavisi grubunda 21. günde yapılan klinik ölçek skorları ve nörotrofin değerleri incelendiğinde; GDNF değerleri ile HAM-A skorları arasında pozitif ilişki, GDNF, NGF, VEGF, IGF-1 değerleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır.

9. Işık tedavisi alan hastalarda, tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde yapılan klinik ölçek skorlarındaki ve nörotrofin değerlerindeki değişimler incelendiğinde; BDNF, NGF, VEGF, IGF-1 değerlerindeki artış arasında pozitif ilişki, GDNF değerindeki artış ile IGF-1 değerindeki artış arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir.

10. İlaç tedavisi alan hastalarda, tedavi öncesi ve tedavinin 21. gününde yapılan klinik ölçek skorlarındaki ve nörotrofin değerlerindeki değişimler incelendiğinde; GDNF değerlerindeki değişim ile HAM-D skorlarındaki değişim arasında negatif ilişki; NGF, VEGF ve IGF-1 değerlerindeki değişim ile pozitif ilişki olduğu saptanmıştır.

11. İki grupta da kadınlar ile erkekler arasında başlangıçtaki ve tedavinin 21. günündeki depresyon şiddeti (HAM-D skorları) bakımından anlamlı bir fark yoktur.

12. Işık tedavisi grubunda, başlangıçta kadın hastaların BDNF düzeylerinin erkek hastalardan anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Tedavinin 21. gününde cinsiyetler arasında bir fark yoktur. İlaç tedavisi alan hastalarda başlangıçta ve tedavinin 21. gününde

anlamli bir fark bulunmamıştır. Her iki grupta da başlangıçta ve tedavinin 21. gününde GDNF, NGF, VEGF değerleri bakımından cinsiyetler arasında anlamli bir fark yoktur. IGF-1 değerleri cinsiyete göre incelendiğinde ise, başlangıçta ışık tedavisi grubunda anlamli bir fark bulunmazken, ilaç tedavisi grubunda kadın hastaların IGF-1 değerlerinin erkek hastalardan anlamli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tedavinin 21. gününde her iki grupta cinsiyetler arasında anlamli bir fark saptanmamıştır.

13. Her iki grupta da yaş ile nörotrofin değerleri arasında anlamli bir ilişki saptanmamıştır.

14. Işık tedavisi grubunda, serum BDNF değerleri ile atak sayıları arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Diğer nörotrofinler ile atak sayısı arasında anlamli bir ilişki yoktur. İlaç tedavisi grubunda ise, nörotrofinler ve atak sayısı arasında anlamli bir ilişki bulunmamıştır.

15. Sigara ve alkol kullanımının BDNF ve VEGF değerleri ile her iki grupta da anlamli bir ilişkisi saptanmamıştır.

## ÖZET

Majör depresif bozukluk, toplumda oldukça yaygın görülen bir hastalıktır. Nörotrofinlerin depresyon etiolojisinde rol oynadığına ilişkin pek çok kanıt vardır. Nörotrofik hipoteze göre; antidepresanların etkinliği beyin kaynaklı nörotrofik faktör başta olmak üzere nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu artırmaları ile ilişkilidir. Bu şekilde stresin nörogenez ve nöroplastisite süreçleri üzerindeki olumsuz etkilerini azaltırlar veya ortadan kaldırırlar.

Bu araştırmanın amacı majör depresif bozukluk hastalarında ışık tedavisinin hastaların serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör, glial hücre dizisi kaynaklı nörotrofik faktör, sinir büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeylerine etkilerini belirlemektir. Işık tedavisinin antidepresan etkisini değerlendirmek diğer bir amaçtır. Bu amaçla majör depresif bozukluk tanısı alan toplam 40 hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Hastalar yalnızca ışık tedavisi kullanan 20 hasta ve yalnızca antidepresan ilaç tedavisi kullanan 20 hasta olmak üzere iki grup halinde incelenmiştir. Her iki grupta da tedavi öncesinde ve tedavinin 21. gününde klinik ölçekler uygulanmış ve belirlenen nörotrofinlerin serum konsantrasyonları ölçülmüştür. Hastaların depresyon düzeyleri Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği ile, anksiyete düzeyleri Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği ile, uyku kaliteleri Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, tedavinin 21. gününde, serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeylerinin her iki grupta da anlamlı derecede arttığı bulunmuştur. Diğer nörotrofinlerin düzeylerinde de artış görülmekle birlikte, başlangıç değerlerine göre anlamlı bir fark

saptanmamıştır. Işık tedavisinin antidepresan ilaçlar ile benzer düzeyde, depresif semptomlarda ve anksiyete semptomlarında azalma sağladığı görülmüştür. Aynı zamanda hastaların uyku kaliteleri üzerine de olumlu etki gösterdiği tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** majör depresif bozukluk, ışık tedavisi, nörotrofin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör



# **EFFECTS OF LIGHT THERAPY ON NEUROTROPHINS IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER**

## **SUMMARY**

Major depressive disorder is a very common disease in the population. There is a lot of evidence that neurotrophins play a role in etiology of depression. According to the neurotrophic hypothesis; the effect of antidepressants is related to increased expression of neurotrophic factors, especially the brain-derived neurotrophic factor. This mechanism reduces or eliminates negative effects of stress on neurogenesis and neuroplasticity.

The aim of this study was to determine the effects of light therapy on serum brain-derived neurotrophic factor, glial cell line derived neurotrophic factor, nerve growth factor, vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 levels in patients with major depressive disorder. The antidepressant effects of light therapy was also assessed. For this purpose, a total of 40 patients with major depressive disorder were included in the study. Patients were studied in two groups, 20 patients treated with light therapy and 20 patients antidepressant drugs. In both groups, clinical scales were administered and serum concentrations of the determined neurotrophins were measured before and on the 21st day of the treatment. Patients' depression levels were assessed using with the Hamilton Depression Rating Scale, anxiety levels were assessed using the Hamilton Anxiety Rating Scale and sleep quality were assessed Pittsburgh Sleep Quality Index.

As a result, on the 21st day of the treatment, serum brain-derived neurotrophic factor levels were significantly increased in both groups. Although there were an increase in the levels of other neurotrophins, but no significant difference was found compared to baseline values. Light therapy has been shown to reduce depressive and anxiety symptoms with a similar level with antidepressant drugs. It has also been found that bright light therapy has a positive effect on sleep quality of the patients.

**Key words:** major depressive disorder, light therapy, neurotrophin, brain-derived neurotrophic factor



## KAYNAKLAR

1. Kotan Z, Sarandöl A, Eker SS, Akkaya C. Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2009;1(1): 22-35.
2. Tirassa P, Iannitelli A, Sornelli F, Cirulli F, Mazza M, Calza A, et al. Daily serum and salivary BDNF levels correlate with morning-evening personality type in women and are affected by light therapy *Riv Psichiatr* 2012;47(6):527-34.
3. Sharma AN, Soares JC, Carvalho AF, Quevedo J. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. *J Affect Disord* 2016;197:9-20.
4. Szcześny E, Ślusarczyk J, Głombik K, Budziszewska B, Kubera M, Lasoń W, et al. Possible contribution of IGF-1 to depressive disorder. *Pharmacological Reports*. 2013;65(6):1622-31.
5. Tseng PT, Lee Y, Lin PY. Age-associated decrease in serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;40:334-9.
6. Tuunainen A, Kripke D, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression (Review). 2005.
7. Çelik FH, Hocaoglu Ç. Major Depresif Bozukluk Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi* 2016;6(1):51-66.
8. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2015:264-96.
9. Benjamin James Sadock VAS, Pedro Ruiz. Kaplan&Sadock Psikiyatri, Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri (çeviri editörü: A. Bozkurt). 11.baskı Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016:347-60.

10. Amerikan Psikiyatri Birliği (Çeviri: E. Köroğlu). Ruhsal bozuklukların tanısai ve sayımsai el kitabı: Yeniden gözden geçirilmiş tam metin. (DSM-IV-TR) 4.baskı Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007;151-68.
11. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısai ve Sayımsai Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013;92-6.
12. The World Health Organization. The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope: Geneva, World Health Organization; 2001:13757.
13. Erol N, Kiliç C, Ulusoy M, Keçeci M, Simsek Z. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. Eksen Tanıtım, Ankara, 1998.
14. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistiği Yıllığı. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü Ankara Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık, 2015.
15. Stahl MS. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. (Çeviri editörü: T. Uzbay). 3. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2012;21-6.
16. Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler. Klinik Psikiyatri Dergisi 2002;5:11-8.
17. Moret C, Briley M. The importance of norepinephrine in depression. Neuropsychiatr Dis Treat 2011;7 Suppl 1:9-13.
18. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. Arch Gen Psychiatry 2007;64(3):327-37.
19. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. Trends Neurosci 2008;31(9):464-8.
20. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang J-F, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. Biol Psychiatry 2001;50(4):260-5.
21. Hage MP, Azar ST. The link between thyroid function and depression. J Thyroid Res 2012; 2012: 590648.
22. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. Nat Med 2001;7(5):541-7.
23. Castrén E, Vöikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. Curr Opin Pharmacol 2007;7(1):18-21.
24. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression Biol Psychiatry 1999;45(9):1085-98.

25. Selvi Y, Beşiroğlu L, Aydın A. Chronobiology and mood disorders. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2011;3(3):368-86.
26. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):766-77.
27. Sala M, Perez J, Soloff P, Di Nemi SU, Caverzasi E, Soares J, et al. Stress and hippocampal abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(5):393-405.
28. Fuchs E, Czéh B, Kole MH, Michaelis T, Lucassen PJ. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:481-90.
29. Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M, Biggs MM, Shores-Wilson K, Wisniewski SR, et al. Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: A STAR\* D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *J Psychiatr Res* 2007;41(3):214-21.
30. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron* 2000;28(2):335-41.
31. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder third edition *Am J Psychiatry*. 2010;167(10):30-58.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: the treatment and management of depression in adults (update). 2009. (Clinical guideline 90.) [www.nice.org.uk/CG90](http://www.nice.org.uk/CG90).
33. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009;117:26-43.
34. Taylor D, Paton D, Kapur S. Maudsley Psikiyatride Reçeteleme Rehberi. (çeviri: O. Karamustafalıoğlu) 11. baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015;197-220.
35. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\* D report. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1905-17.
36. Crowe M, Beaglehole B, Wells H, Porter R. Non-pharmacological strategies for treatment of inpatient depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49(3):215-26.
37. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(1):72-80.
38. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005;162(4):656-62.

39. Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr* 2005;10(08):647-63.
40. Even C, Schröder CM, Friedman S, Rouillon F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2008;108(1):11-23.
41. Naus T, Burger A, Malkoc A, Molendijk M, Haffmans J. Is there a difference in clinical efficacy of bright light therapy for different types of depression? A pilot study. *J Affect Disord* 2013;151(3):1135-7.
42. Oldham MA, Ciraulo DA. Bright light therapy for depression: a review of its effects on chronobiology and the autonomic nervous system. *Chronobiol Int* 2014;31(3):305-19.
43. Martiny K. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110(s425):7-28.
44. Fisher PM, Madsen MK, Mc Mahon B, Holst KK, Andersen SB, Laursen HR, et al. Three-week bright-light intervention has dose-related effects on threat-related corticolimbic reactivity and functional coupling. *Biol Psychiatry* 2014;76(4):332-9.
45. Botanov Y, Ilardi SS. The acute side effects of bright light therapy: a placebo-controlled investigation. *PloS one* 2013;8(9):e75893.
46. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. *CNS drugs* 2009;23(2):3-13.
47. Çaliyurt O. Duygudurum bozuklukları ve biyolojik ritim. *Duygudurum Dizisi* 2001;5:209-14.
48. Etain B, Jamain S, Milhiet V, Lajnef M, Boudebese C, Dumaine A, et al. Association between circadian genes, bipolar disorders and chronotypes. *Chronobiol Int* 2014;31(7):807-14.
49. Konno M. Circadian rhythm and mood disorder. *Nihon Rinsho* 2013;71(12):2171-8.
50. Hastings M. The brain, circadian rhythms, and clock genes. *BMJ* 1998;317(7174):1704.
51. Cermakian N, Boivin DB. A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;42(3):204-20.
52. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(7):1569-74.
53. Shochat T, Luboshitzky R, Lavie P. Nocturnal melatonin onset is phase locked to the primary sleep gate. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1997;273(1):364-70.
54. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Hardeland R, Poeggeler B, et al. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res* 2009;165(3):201-14.

55. Szymusiak R, McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129(1):275-86.
56. Boutin JA, Audinot V, Ferry G, Delagrangre P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26(8):412-9.
57. Cardinali DP, Pévet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev* 1998;2(3):175-90.
58. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66(10):1254-69.
59. McClung CA. Circadian rhythms, the mesolimbic dopaminergic circuit, and drug addiction. *The Scientific World Journal* 2007;7:194-202.
60. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* 2007;114(2):222-32.
61. Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N, et al. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology* 2011;64(3):152-62.
62. Lewy AJ, Emens JS, Songer JB, Sims N, Laurie AL, Fiala SC, et al. Winter depression: integrating mood, circadian rhythms, and the sleep/wake and light/dark cycles into a bio-psycho-social-environmental model. *Sleep Med Clin* 2009;4(2):285-99.
63. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol* 2004;108(1):17-39.
64. Yujnovsky I, Hirayama J, Doi M, Borrelli E, Sassone-Corsi P. Signaling mediated by the dopamine D2 receptor potentiates circadian regulation by CLOCK: BMAL1. *PNAS* 2006;103(16):6386-91.
65. Licht CM, de Geus EJ, Zitman FG, Hoogendijk WJ, van Dyck R, Penninx BW. Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(12):1358-67.
66. Bunney BG, Bunney WE. Rapid-acting antidepressant strategies: mechanisms of action. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15(5):695-713.
67. Tsunoda M, Endo T, Hashimoto S, Honma S, Honma KI. Effects of light and sleep stages on heart rate variability in humans. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55(3):285-6.
68. Mistlberger RE, Rusak B. Circadian rhythms in mammals: formal properties and environmental influences. *Principles and practice of sleep medicine* 2005;3:321-33.
69. Eastman CI, Young MA, Fogg LF, Liu L, Meaden PM. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(10):883-9.

70. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL, Ahmed S, Thomas KH, et al. Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(10):890-6.
71. Terman M, Terman JS, Ross DC. A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(10):875-82.
72. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Ip TK, Hermens DF, Scott EM, et al. Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders. *J Affect Disord* 2013;145(2):260-3.
73. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. *PNAS* 2006;103(19):7414-9.
74. Reeves GM, Nijjar GV, Langenberg P, Johnson MA, Khabazghazvini B, Sleemi A, et al. Improvement in depression scores after 1 hour of light therapy treatment in patients with seasonal affective disorder. *J Nerv Ment Dis* 2012;200(1):51-5.
75. Kogan AO, Guilford PM. Side effects of short-term 10,000-lux light therapy. *Am J Psychiatry* 1998;155:293-94.
76. Volz HP, Mackert A, Stieglitz RD. Side-effects of phototherapy in nonseasonal depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 1991;24(04):141-3.
77. Boudebesse C, Etain B, Goldstein T, Milhiet V, Germain A, Henry C, et al. Sleep and Circadian Profiles of Bipolar Disorder: From Chronobiology to Novel Therapeutic Strategies. *Curr Psychiatry Rev* 2014;10(3):235-47.
78. Crowley SK, Youngstedt SD. Efficacy of light therapy for perinatal depression: a review. *J Physiol Anthropol* 2012;31(1):15-21.
79. Goel N, Terman M, Terman JS, Macchi MM, Stewart JW. Controlled trial of bright light and negative air ions for chronic depression. *Psychol Med* 2005;35(07):945-55.
80. Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve Nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2007;17:100-10.
81. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995;270(5236):593-8.
82. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59(12):1116-27.
83. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):721-31.
84. Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):791-800.
85. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):813-29.

86. Russo-Neustadt A, Chen M. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. *Curr Pharm Des* 2005;11(12):1495-510.
87. Horch HW. Local effects of BDNF on dendritic growth. *Rev Neurosci* 2004;15(2):117-30.
88. Horch HW, Katz LC. BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. *Nat Neurosci* 2002;5(11):1177-84.
89. Horch HW, Krüttgen A, Portbury SD, Katz LC. Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. *Neuron* 1999;23(2):353-64.
90. Lähteinen S, Pitkänen A, Knuutila J, Törönen P, Castren E. Brain-derived neurotrophic factor signaling modifies hippocampal gene expression during epileptogenesis in transgenic mice. *Eur J Neurosci* 2004;19(12):3245-54.
91. Tapiá-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol* 2004;25(2):77-107.
92. Angelucci F, Mathe AA, Aloe L. Neurotrophic factors and CNS disorders: findings in rodent models of depression and schizophrenia. *Prog Brain Res* 2004;146:151-65.
93. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003;54(1):70-5.
94. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;45(2):104-14.
95. Altar CA, Laeng P, Jurata LW, Brockman JA, Lemire A, Bullard J, et al. Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways. *J Neurosci* 2004;24(11):2667-77.
96. Adlard P, Cotman C. Voluntary exercise protects against stress-induced decreases in brain-derived neurotrophic factor protein expression. *Neuroscience* 2004;124(4):985-92.
97. Russo-Neustadt AA, Alexandre H, Garcia C, Ivy AS, Chen MJ. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression following treatment with reboxetine, citalopram, and physical exercise. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(12):2189-99.
98. Airaksinen MS, Saarna M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(5):383-94.
99. Ledda F, Paratcha G, Sandoval-Guzmán T, Ibáñez CF. GDNF and GFR $\alpha$ 1 promote formation of neuronal synapses by ligand-induced cell adhesion. *Nat Neurosci* 2007;10(3):293-300.
100. Lin L-FH, Doherty DH, Lile JD, Bektesh S, Collins F. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* 1993;260:1130-2.

101. Ducray A, Krebs SH, Schaller B, Seiler RW, Meyer M, Widmer HR. GDNF family ligands display distinct action profiles on cultured GABAergic and serotonergic neurons of rat ventral mesencephalon. *Brain Res* 2006;1069(1):104-12.
102. Chao C, Lee EH. Neuroprotective mechanism of glial cell line-derived neurotrophic factor on dopamine neurons: role of antioxidation. *Neuropharmacology* 1999;38(6):913-6.
103. Cheng H, Fu YS, Guo JW. Ability of GDNF to diminish free radical production leads to protection against kainate-induced excitotoxicity in hippocampus. *Hippocampus* 2004;14(1):77-86.
104. Takebayashi M, Hisaoka K, Nishida A, Tsuchioka M, Miyoshi I, Kozuru T, et al. Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *The Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(05):607-12.
105. Zhang X, Zhang Z, Xie C, Xi G, Zhou H, Zhang Y, et al. Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(3):886-90.
106. Zhang X, Zhang Z, Sha W, Xie C, Xi G, Zhou H, et al. Electroconvulsive therapy increases glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) serum levels in patients with drug-resistant depression. *Psychiatry Res* 2009;170(2):273-5.
107. Diniz BS, Teixeira AL, Miranda AS, Talib LL, Gattaz WF, Forlenza OV. Circulating Glial-derived neurotrophic factor is reduced in late-life depression. *J Psychiatr Res* 2012;46(1):135-9.
108. Michel TM, Frangou S, Camara S, Thiemeyer D, Jecel J, Tatschner T, et al. Altered glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) concentrations in the brain of patients with depressive disorder: a comparative post-mortem study. *Eur Psychiatry* 2008;23(6):413-20.
109. Wang X, Hou Z, Yuan Y, Hou G, Liu Y, Li H, et al. Association study between plasma GDNF and cognitive function in late-onset depression. *J Affect Disord* 2011;132(3):418-21.
110. Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol.* 2003;69(5):341-74.
111. Aloe L, Alleva E, Fiore M. Stress and nerve growth factor: findings in animal models and humans. *Psychopharmacol Biochem Behav* 2002;73(1):159-66.
112. Horowitz M, Zunszain P, Anacker C, Musaelyan K, Pariante C. Glucocorticoids and Inflammation: A Double-Headed Sword in Depression? *Mod Trends Pharmacopsychiatry* 2013;28:127-43.
113. Alleva E, Petruzzi S, Cirulli F, Aloe L. NGF regulatory role in stress and coping of rodents and humans. *Psychopharmacol Biochem Behav* 1996;54(1):65-72.

114. Xiong P, Zeng Y, Wan J, Xiao Han DH, Tan D, Lu J, et al. The role of NGF and IL-2 serum level in assisting the diagnosis in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;189(1):72-6.
115. Cirulli F, Alleva E. The NGF saga: from animal models of psychosocial stress to stress-related psychopathology. *Front Neuroendocrinol* 2009;30(3):379-95.
116. Hellweg R, Ziegenhorn A, Heuser I, Deuschle M. Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry* 2008;41(02):66-71.
117. Hassanzadeh P, Rahimpour S. The cannabinergic system is implicated in the upregulation of central NGF protein by psychotropic drugs. *Psychopharmacology* 2011;215(1):129-41.
118. Schulte Herbrüggen O, Fuchs E, Abumaria N, Ziegler A, Danker Hopfe H, Hiemke C, et al. Effects of escitalopram on the regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor protein levels in a rat model of chronic stress. *J Neurosci Res* 2009;87(11):2551-60.
119. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9(6):669-76.
120. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 2000;425(4):479-94.
121. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D, et al. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet* 2004;36(8):827-35.
122. Raab S, Plate KH. Different networks, common growth factors: shared growth factors and receptors of the vascular and the nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;113(6):607-26.
123. Heine VM, Zareno J, Maslam S, Joëls M, Lucassen PJ. Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression. *Eur J Neurosci* 2005;21(5):1304-14.
124. Newton SS, Collier EF, Hunsberger J, Adams D, Terwilliger R, Selvanayagam E, et al. Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors. *J Neurosci* 2003;23(34):10841-51.
125. Iga J-i, Ueno S-i, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya S, Kinouchi S, et al. Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(3):658-63.
126. Döme P, Teleki Z, Ríhmer Z, Peter L, Dobos J, Kenessey I, et al. Circulating endothelial progenitor cells and depression. *Mol Psychiatry* 2009;14(5):523-31.
127. Ventriglia M, Zanardini R, Pedrini L, Placentino A, Nielsen MG, Gennarelli M, et al. VEGF serum levels in depressed patients during SSRI antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(1):146-9.

- 128.Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Kordon A, Dibbelt L, et al. Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(3):353-7.
- 129.Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol* 2007;18(5-6):391-418.
- 130.Hoshaw BA, Malberg JE, Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res* 2005;1037(1):204-8.
- 131.Furlanetto R. Insulin-like growth factor measurements in the evaluation of growth hormone secretion. *Horm Res Paediatr* 1990;33 Suppl 4:25-30.
- 132.Weber-Hamann B, Blum W, Kratzsch J, Gilles M, Heuser I, Deuschle M. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) serum concentrations in depressed patients: relationship to saliva cortisol and changes during antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry* 2009;42(01):23-8.
- 133.Khawaja X, Xu J, Liang JJ, Barrett JE. Proteomic analysis of protein changes developing in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment: implications for depressive disorders and future therapies. *J Neurosci Res* 2004;75(4):451-60.
- 134.Riedel M, Möller H-J, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M, et al. Response and remission criteria in major depression—a validation of current practice. *J Psychiatr Res* 2010;44(15):1063-8.
- 135.Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4:251-9.
- 137.Cusin C, Yang H, Yeung A, Fava M. Rating scales for depression. *Handbook of clinical rating scales and assessment in psychiatry and mental health: Springer*; 2009;7-35.
- 137.Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32(1):50-5.
- 138.M. Kazım Yazıcı BD, Nilgün Tanrıverdi, Ergün Karaağaoğlu, Perin Yolaç. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenirlik ve Geçerlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998;9(2):114-7.
- 139.Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193-213.
- 140.Ağargün M, Kara H, Anlar O. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenirligi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996;7(2):107-15.
- 141.Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1975;4(2):97-110.

- 142.Ağargün MY, Çilli AS, Boysan M, Besiroglu L, Kıran UK ve ark. MEQ (morningness-eveningness questionnaire): geçerlik ve güvenilirlik çalışması, 39. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Antalya, Türkiye 2003: 569-571.
- 143.Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Michalak EE, Cheung AH, Morehouse R, et al. Efficacy of bright light treatment, fluoxetine, and the combination in patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016;73(1):56-63.
- 144.Björkholm C, Monteggia LM. BDNF—a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology* 2016;102:72-9.
- 145.Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry J-M. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002;109(2):143-8.
- 146.Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2008;10(1):95-100.
- 147.Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008;64(6):527-32.
- 148.Gönül AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker Ç, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(6):381-6.
- 149.Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(2):261-5.
- 150.Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(8):1169-80.
- 151.Tramontina JF, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Stertz L, Goi J, Chiarani F, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Lett* 2009;452(2):111-3.
- 152.Göka E, Göka S, Aydemir Ç, Aksaray S, Yalçın ES, Kısa C. Bipolar Bozukluk Manik Epizotta BDNF Düzeyleri ve Tedavi ile Değişimi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009;19 Suppl 1:8-13.
- 153.Coppell A, Pei Q, Zetterström T. Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. *Neuropharmacology* 2003;44(7):903-10.

154. De Foubert G, Carney S, Robinson C, Destexhe E, Tomlinson R, Hicks C, et al. Fluoxetine-induced change in rat brain expression of brain-derived neurotrophic factor varies depending on length of treatment. *Neuroscience* 2004;128(3):597-604.
155. Lee B-H, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord* 2007;101(1):239-44.
156. Sözeri-Varma G, Enli Y, Toker-Uğurlu T, Alaçam H, Kalkan-Oğuzhanoğlu N. Decreased serum BDNF levels in major depressive patients. *Neurology, Psychiatry and Brain Res* 2011;17(4):84-8.
157. Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, Perez J, Bignotti S, Rossini PM, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *J Affect Disord* 2006;91(1):83-6.
158. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 2005;57(9):1068-72.
159. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Kenis G, Prickaerts J, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state–trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry* 2011;16(11):1088-95.
160. Huang T-L, Lee C-T, Liu Y-L. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008;42(7):521-5.
161. McGough NN, He D-Y, Logrip ML, Jeanblanc J, Phamluong K, Luong K, et al. RACK1 and brain-derived neurotrophic factor: a homeostatic pathway that regulates alcohol addiction. *J Neurosci* 2004;24(46):10542-52.
162. Matsushita S, Kimura M, Miyakawa T, Yoshino A, Murayama M, Masaki T, et al. Association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(11):1609-12.
163. Beuten J, Ma JZ, Payne TJ, Dupont RT, Quezada P, Huang W, et al. Significant association of BDNF haplotypes in European-American male smokers but not in European-American female or African-American smokers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;139(1):73-80.
164. Kim TS, Kim DJ, Lee H, Kim YK. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in chronic smokers following unaided smoking cessation. *Neurosci Lett* 2007;423(1):53-7.
165. Liu Q, Zhu H-Y, Li B, Wang Y-Q, Yu J, Wu G-C. Chronic clomipramine treatment restores hippocampal expression of glial cell line-derived neurotrophic factor in a rat model of depression. *J Affect Disord* 2012;141(2):367-72.
166. Lin P-Y, Tseng P-T. Decreased glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with depression: a meta-analytic study. *J Psychiatr Res* 2015;63:20-7.

167. Schulte-Herbrüggen O, Chourbaji S, Müller H, Danker-Hopfe H, Brandwein C, Gass P, et al. Differential regulation of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in a mouse model of learned helplessness. *Exp Neurol* 2006;202(2):404-9.
168. Della FP, Abelaira HM, Réus GZ, dos Santos MAB, Tomaz DB, Antunes AR, et al. Treatment with tianeptine induces antidepressive-like effects and alters the neurotrophin levels, mitochondrial respiratory chain and cycle Krebs enzymes in the brain of maternally deprived adult rats. *Metab Brain Dis* 2013;28(1):93-105.
169. Pallavi P, Sagar R, Mehta M, Sharma S, Subramaniam A, Shamshi F, et al. Serum neurotrophic factors in adolescent depression: gender difference and correlation with clinical severity. *J Affect Disord* 2013;150(2):415-23.
170. Bilgen AE, Zincir SB, Zincir S, Özdemir B, Ak M, Aydemir E, et al. Effects of electroconvulsive therapy on serum levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in treatment resistant major depression. *Brain Res Bull* 2014;104:82-7.
171. Diniz BS, Teixeira AL, Machado-Vieira R, Talib LL, Gattaz WF, Forlenza OV. Reduced serum nerve growth factor in patients with late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013;21(5):493-6.
172. Martino M, Rocchi G, Escelsior A, Contini P, Colicchio S, de Berardis D, et al. NGF serum levels variations in major depressed patients receiving duloxetine. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(9):1824-8.
173. Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H, Malbranc M, Hartung H-D, Anders D, et al. Serum neurotrophins-a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging* 2007;28(9):1436-45.
174. de Azevedo Cardoso T, Mondin TC, Wiener CD, Marques MB, de Avila Fucolo B, Pinheiro RT, et al. Neurotrophic factors, clinical features and gender differences in depression. *Neurochem Res* 2014;39(8):1571-8.
175. Zhang T, Peng D, Tang Y, Fang Y, Jiang K. Nerve growth factor variations in patients with mood disorders: no changes in eight weeks of clinical treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:835-40.
176. Otsuki K, Uchida S, Watanuki T, Wakabayashi Y, Fujimoto M, Matsubara T, et al. Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 2008;42(14):1145-53.
177. Chen Y-W, Lin P-Y, Tu K-Y, Cheng Y-S, Wu C-K, Tseng P-T. Significantly lower nerve growth factor levels in patients with major depressive disorder than in healthy subjects: a meta-analysis and systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;11:925-33.
178. Nowacka MM, Obuchowicz E. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: a new element in the neurotrophic hypothesis of antidepressant drug action. *Neuropeptides* 2012;46(1):1-10.

179. Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF as a potential target for therapeutic intervention in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8(1):14-9.
180. Carvalho AF, Köhler CA, McIntyre RS, Knöchel C, Brunoni AR, Thase ME, et al. Peripheral vascular endothelial growth factor as a novel depression biomarker: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2015;62:18-26.
181. Moylan S, Maes M, Wray N, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry* 2013;18(5):595-606.
182. Fornaro M, Rocchi G, Escelsior A, Contini P, Ghio M, Colicchio S, et al. VEGF plasma level variations in duloxetine-treated patients with major depression. *J Affect Disord* 2013;151(2):590-5.
183. Dome P, Halmi Z, Dobos J, Lazary J, Gonda X, Kenessey I, et al. Investigation of circulating endothelial progenitor cells and angiogenic and inflammatory cytokines during recovery from an episode of major depression. *J Affect Disord* 2012;136(3):1159-63.
184. Minelli A, Zanardini R, Abate M, Bortolomasi M, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) serum concentration during electroconvulsive therapy (ECT) in treatment resistant depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(5):1322-5.
185. Berent D, Macander M, Szemraj J, Orzechowska A, Galecki P. Vascular endothelial growth factor A gene expression level is higher in patients with major depressive disorder and not affected by cigarette smoking, hyperlipidemia or treatment with statins. *Acta Neurobiol Exp* 2014;74:82-90.
186. Michelson D, Amsterdam J, Apter J, Fava M, Lønborg P, Tamura R, et al. Hormonal markers of stress response following interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25(2):169-77.
187. Paslakis G, Blum W, Deuschle M. Intranasal insulin-like growth factor I (IGF-I) as a plausible future treatment of depression. *Med Hypotheses* 2012;79(2):222-5.
188. Duman CH, Schlesinger L, Terwilliger R, Russell DS, Newton SS, Duman RS. Peripheral insulin-like growth factor-I produces antidepressant-like behavior and contributes to the effect of exercise. *Behav Brain Res* 2009;198(2):366-71.
189. Deuschle M, Blum WF, Strasburger CJ, Schweiger U, Weber B, Korner A, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) plasma concentrations are increased in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22(7):493-503.
190. Franz B, Buysse DJ, Cherry CR, Gray NS, Grochocinski VJ, Frank E, et al. Insulin-like growth factor 1 and growth hormone binding protein in depression: a preliminary communication. *J Psychiatr Res* 1999;33(2):121-7.

- 191.Kopczak A, Stalla GK, Uhr M, Lucae S, Hennings J, Ising M, et al. IGF-I in major depression and antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(6):864-72.
- 192.Lesch KP, Rupprecht R, Müller U, Pfüller H, Beckmann H. Insulin-like growth factor I in depressed patients and controls. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78(6):684-8.
- 193.Tu KY, Wu MK, Chen YW, Lin PY, Wang HY, Wu CK, et al. Significantly higher peripheral insulin-like growth factor-1 levels in patients with major depressive disorder or bipolar disorder than in healthy controls: a meta-analysis and review under guideline of PRISMA. *Medicine* 2016;95(4):e2411.
- 194.Emeny R, Bidlingmaier M, Lacruz M, Linkohr B, Peters A, Reincke M, et al. Mind over hormones; Sex differences in associations of well-being with IGF-I, IGFBP-3 and physical activity in the KORA-Age study. *Exp Gerontol* 2014;59:58-64.
- 195.Alfaro SR, Serra-Prat M, Palomera E, Falcón I, Cadenas I, Boquet X, et al. Hormonal determinants of depression and cognitive function in independently-living elders. *Endocrinol Nutr* 2008;55(9):396-401.
- 196.van Varsseveld N, van Bunderen C, Sohl E, Comijs H, Penninx B, Lips P, et al. Serum insulin-like growth factor 1 and late-life depression: A population-based study. *Psychoneuroendocrinology* 2015;54:31-40.
- 197.Sievers C, Auer M, Klotsche J, Athanasoulia A, Schneider H, Nauck M, et al. IGF-I levels and depressive disorders: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24(6):890-6.
- 198.Tuunainen A, Kripke D, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004050.
- 199.Kripke DF. Light treatment for nonseasonal depression: speed, efficacy, and combined treatment. *J Affect Disord* 1998;49(2):109-17.
- 200.Al-Karawi D, Jubair L. Bright light therapy for nonseasonal depression: Meta-analysis of clinical trials. *J Affect Disord* 2016;198:64-71.
- 201.Mårtensson B, Pettersson A, Berglund L, Ekselius L. Bright white light therapy in depression: a critical review of the evidence. *J Affect Disord* 2015;182:1-7.
- 202.Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998;37(12):1553-61.
- 203.Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W. Glial cell line-derived neurotrophic factor does not enter normal mouse brain. *Neurosci Lett* 2003;340(3):239-41.
- 204.Reinhardt RR, Bondy C. Insulin-like growth factors cross the blood-brain barrier. *Endocrinology* 1994;135(5):1753-61.

205. Friden PM, Walus LR, Watson P, Doctrow SR, Kozarich JW, Backman C, et al. Blood-brain barrier penetration and in vivo activity of an NGF conjugate. *Science* 1993;259(5093):373-7.
206. Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, Hartvig P, Aznar S, Knudsen GM. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res bulletin* 2007;73(1):143-9.
207. Sohrabji F, Lewis DK. Estrogen–BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol* 2006;27(4):404-14.
208. Jezierski M, Sohrabji F. Region-and peptide-specific regulation of the neurotrophins by estrogen. *Brain Res* 2000;85(1):77-84.



## **EKLER**



Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARASTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-BAEK 2015/106	
	PROTOKOL ADI	Major Depresif Bozuklukta Işık Tedavisinin Nörotrofinler Üzerine Etkileri	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. Okan ÇALIYURT	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10/04	Tarih: 27.05.2015	
	Fakültemiz Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Okan ÇALIYURT'un sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen çalışmanın araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevduodun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Selma Arzu YARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ  
Dekan

Ek 2



T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı

SAYI : 59803669/604-01-01/ 3387 14340  
KONU :


EDİRNE

18-09-2015

Sayın Prof. Dr. Okan ÇALIYURT  
Trakya Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
EDİRNE

Yöneticiliğini yapmış olduğunuz ve Arş. Gör. Dr. Bengü ÖZCAN'ın "Major Depresif Bozuklukta Işık Tedavisinin Nörotrofinler Üzerine Etkileri" başlıklı tıpta uzmanlık projesinin 12 (on iki) ay süre ve 22.360,00 TL ile desteklenmesine Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 08.09.2015 tarih ve 2015/16 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 7. maddesinin c bendi uyarınca düzenlenen Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

  
Prof. Dr. Süleyman PIŞKIN  
Rektör Yardımcısı ve  
Komisyon Başkanı

Ek: 1 adet protokol sözleşmesi

### Ek 3

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.06.2015 tarih ve B.30.2.TRK.0.20.05.04/050.04.02/-4045 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (T.C.Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Major Depresif Bozukluk'ta Işık Tedavisinin Nörotrofinler Üzerine Etkileri
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Major Depresif Bozukluğu olan hastalarda, Işık Tedavisi sonucu beyindeki sinir hücreleri ve oluşturdukları bağlantılarda oluşan değişimin kandaki belirteçlerinin değerlendirilmesi
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Okan ÇALIYURT- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- **Araştırmanın amacı:** Çalışmaya Major Depresif Bozukluk tanısı alan toplam 40 gönüllü dahil edilecektir. 20 gönüllü, Major Depresif Bozukluk tanısı almış ve ilaç tedavisi başlanan hastalar arasından seçilecektir. 20 gönüllü de Major Depresif Bozukluk tanısı almış ve Işık Tedavisi başlanan hastalar arasından seçilecektir. Hastalardan tedavi öncesi ve tedavinin 21.gününde kan alınıp Nöron büyüme faktörü (NGF),Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), Glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) düzeyleri bakılacaktır. Kan alınan günlerde aynı zamanda Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği ve Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi ile hastalık belirtileri değerlendirilecektir. Tedavi başlangıcında bir kez Sabahçılık-Akşamcılık Ölçeği uygulanacaktır. Işık tedavisinin ve ilaç tedavisinin ölçülen kan değerleri üzerine etkisi incelenecektir ve her iki tedavinin etkileri karşılaştırılacaktır.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Tez çalışması
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 01.06.2015 tarihinde başlayıp 1 yıl sürmesi planlanmaktadır.

- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 40
  - **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Işık Tedavisi, ilaç tedavisi, kan alımı, klinik ölçeklerin uygulanması
  - **Araştırmanın deneysel kısımları:** Araştırmanın deneysel kısımları TÜTAGEM (T.C. Trakya Üniversitesi Teknoloji Araştırma Geliştirme Merkezi) tarafından yürütülecektir.
  - **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:**
  - **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** 18 yaşın üzerinde olma, Major Depresif Bozukluk tanısı alma ve tanı konduğunda ilaç tedavisi kullanmıyor olma
  - **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Depresyon belirtilerinde azalma sağlanması
  - **Gönüllünün sorumlulukları:** Tedavinin gerektirdiği sorumlulukları yerine getirmek
  - **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Işık Tedavisi genel olarak güvenilir bir tedavi yöntemidir. Nadiren sinirlilik, baş ağrısı, mide bulantısı yan etki olarak görülebilmektedir. Kan alımı sırasında iğne giriş yerinde cilt altında kan birikimi ve ağrı riski bulunmaktadır.
  - **Risklere karşı alınan önlemler:** Ciddi bir risk bulunmadığı için ve görülebilecek yan etkiler geçici olduğundan ek önlem alınmasına gerek yoktur.
  - **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Depresyon tedavisinde şok tedavisi, uyku yoksunluğu tedavisi uygulanabilmektedir. Diğer tedavilerin de bulantı, baş ağrısı, kilo değişiklikleri ve unutkanlık gibi yan etkileri vardır.
  - **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:**
  - **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Yok.
  - **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Gönüllüler kendi istekleri ile tedaviden çekilebileceklerdir. Işık tedavisi ile yeterli yanıt elde edilemeyip ilaç tedavisine geçilen hastalar çalışmadan çıkarılacaktır.
2. **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Hastalar sonuçları hakkında bilgilenmek istedikleri takdirde hastalara ulaşıp bilgi verilecektir.
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:** Dr. Bengü ÖZCAN-05464091751

- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:** Sadece belirtilen kan değerleri incelenecektir.
- **Gönüllülerden elde edilecek biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için onay:**

**“Major Depresif Bozukluk'ta Işık Tedavisinin Nörotrofinler Üzerine Etkileri” araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar, vb...);**

**Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.**

**İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.**

**Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.**

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- **Gönüllünün; (El yazısı ile)**

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....  
.....

Tarih:

- **Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)**

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....  
.....

Tarih:

- **Açıklamaları yapan araştırmacının**

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

**Görev yaptığı bölüm:**

İmzası:

Tarih:

## Ek 4

### Major Depresif Bozukluk'ta Işık Tedavisinin Nörotrofinler Üzerine Etkileri Araştırması Sosyodemografik Veri Formu

1.Ad Soyad:

2.Yaş:

3.Cinsiyet:

- a) Erkek
- b) Kadın

4.Medeni Durumu Nedir?

- a) Evli
- b) Bekar
- c) Boşanmış
- d) Eşinden ayrı yaşıyor
- e) Dul

5.Evde Kimlerle Yaşamaktadır?

- a) Yalnız
- b) Sadece eş ile
- c) Eş ve Çocuklar
- d) Anne ve Baba
- e) Diğer

6. Çalışma Durumu Nedir?

- a) Çalışmıyor
- b) Öğrenci
- c) Çalışıyor
- d) Emekli

7.Eğitim Düzeyi Nedir?

- a) İlköğretim
- b) Lise
- c) Yüksek okul veya Üniversite
- d) diğer

8. Alışkanlıkları Neler?

- |           |       |   |
|-----------|-------|---|
| A.Sigara, | a)Yok | b) Var, miktar ve süre ..... paket/gün,.....yıl |
| B.Alkol,  | a)Yok | b) Var, miktar ve süre.....şişe/hafta.....yıl   |
| C.Diğer   | a)Yok | b) Var, ismi, miktarı...../.....                |

9.Geçirilmiş Hastalık veya Ameliyat var mı?

- a) Evet, ise belirtiniz.....
- b) Hayır

**Major Depresif Bozukluk'ta Işık Tedavisinin Nörotrofinler Üzerine Etkileri  
Araştırması Major Depresif Bozukluk Klinik Değerlendirme Formu**

1-Hastalığın başladığı yaş:

2-İlk tedavi başlangıç yaşı:

3-Depresif epizod sayısı :

4-Ataklarda Psikotik Özellik: a) Var b) Yok

5 -Daha önce hastanede yatarak tedavi olma sayısı: a) Yatış yok b) 1 c) 2 d) 3 e) 4  
ve üzeri

6 -EKT tedavisi almış mı? a) Evet,sayısı: b) Hayır

7-Işık tedavisi almış mı? a) Evet,sayısı: b) Hayır

7 - Ailede psikiyatrik hastalık var mı? a) Var ,..... b) Yok

8 -Şu anda psikotrop tedavi kullanıyor mu? a) Evet b) Hayır

9 -Hastalığın başlangıcından itibaren kullanılan psikotrop tedaviler:

.....

10- Son atağı öncesinde kullanmakta olduğu psikotrop ilaçlar ve dozları

.....

Ek 5

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

**HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ**

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	<input type="checkbox"/>
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	<input type="checkbox"/>
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	<input type="checkbox"/>
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	<input type="checkbox"/>
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	<input type="checkbox"/>
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
11. İNTİHAR	(1-5)	<input type="checkbox"/>
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	<input type="checkbox"/>
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	<input type="checkbox"/>
17. AJİTASYON	(1-5)	<input type="checkbox"/>
TOPLAM		.....

Ek 6

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

**HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)**

*Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin*

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
2. GERİLİM	<input type="checkbox"/>
3. KORKULAR	<input type="checkbox"/>
4. UYKUSUZLUK	<input type="checkbox"/>
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	<input type="checkbox"/>
6. DEPRESİF MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
7. SOMATİK (muskuler)	<input type="checkbox"/>
8. SOMATİK (duygusal)	<input type="checkbox"/>
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	<input type="checkbox"/>
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
14. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ	<input type="checkbox"/>
<b>TOPLAM PUAN:</b>	.....
<b>PSİŞİK (1,2,3,5,6)</b>	.....
<b>SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)</b>	.....

## PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

İsim: ..... Yaş: ..... Tarih: .....

**Açıklamalar**

Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki mutad uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?.....
2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı? .....
3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? .....
4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) .....

Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

5. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

- a. 30 dakika içinde uykuya dalamadınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- b. Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- c. Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- d. Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- e. Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- f. Aşırı derecede üşüdünüz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- g. Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- h. Kötü rüyalar gördünüz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- i. Ağrı duydunuz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla

j. Diğer neden(ler). Lütfen belirtiniz \_\_\_\_\_.

Geçen ay bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |
6. Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?
- |            |                |                 |             |
|------------|----------------|-----------------|-------------|
| 1. Çok iyi | 2. Oldukça iyi | 3. Oldukça kötü | 4. Çok kötü |
|------------|----------------|-----------------|-------------|
7. Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?
- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |
8. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?
- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |
9. Geçen ay, bu durum işlerinizi yeterli kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?
1. Hiç problem oluşturmadı
  2. Yalnızca çok az problem oluşturdu
  3. Bir dereceye kadar problem oluşturdu
  4. Çok büyük bir problem oluşturdu
10. Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?
1. Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok
  2. Diğer odada bir yatak partneri veya oda arkadaşı var
  3. Partner aynı odada fakat aynı yatakta değil
  4. Partner aynı yatakta
11. Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun
- a. Gürültülü horlama.
- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |
- b. Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar.
- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |
- c. Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama.
- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |
- d. Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık.
- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |
- e. Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız, lütfen belirtiniz.
- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

## Ek 8

### Sabahçılık-Akşamcılık Ölçeği (MEQ)

**Yönerge:** İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından “sabah tipi”, “ara tip” ve “akşam tipi” şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıda bununla ilgili sorular bulunmaktadır. Lütfen her bir soruyu cevaplandırmadan önce dikkatli bir şekilde okuyun. Tüm soruları cevaplandırın. Her bir soru için cevabınız diğerlerinden bağımsız olmalıdır; geri dönmeyin ve cevaplarınızı kontrol etmeyin. Her bir soru için bir tek cevap seçin. Bazı sorularda cevap olarak bir cetvel bulunmaktadır. Size doğru gelen seçeneği cetvel üzerinde ya da uygun sayıyı dikkate alarak işaretleyin.

#### SORULAR:

1.Eğer gündüz planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabilmiş olsaydınız saat kaç civarında yataktan kalkmak sizin için en uygunu olurdu?

05      6:30      7:45                      9:45      11:00      12:00  
< -- 5 -- > < --4 -- > < .....3 ..... > < --2 -- > < -- 1 -- >

2.Eğer akşam planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabilmiş olsaydınız saat kaç civarında yatmak sizin için en uygunu olurdu?

20      21:00      22:15                      24:30      1:45      03:00  
< -- 5 -- > < --4 -- > < .....3 ..... > < --2 -- > < -- 1 -- >

3. Sabahları belli bir saatte kalkmak zorunda olduğunuzda saat kurup zil sesiyle uyanmaya ne derecede kendinizi bağımlı hissedersiniz?

Hiç bağımlı hissetmem      ()-> 4  
Çok az bağımlı hissedirim      ()-> 3  
Oldukça bağımlı hissedirim      ()-> 2  
Çok bağımlı hissedirim      ()-> 1

4.Çevresel şartlar tam olarak uygun olsa sabahları yataktan kalkmak size ne denli kolay gelir?

Asla kolay gelmez      ()-> 1 .  
Çok kolay gelmez      ()-> 2  
Oldukça kolay gelir      ()-> 3  
Çok kolay gelir      ()-> 4

5. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli canlı ve uyanık hissedersiniz?

Asla canlı hissetmem      ()-> 1  
Hafif canlı hissedirim      ()-> 2  
Oldukça canlı hissedirim      ()-> 3  
Çok canlı hissedirim      ()-> 4

6.Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat süresince iştahınız nasıldır?

- Çok kötü ( )-> 1  
Oldukça kötü ( )-> 2  
Oldukça iyi ( )-> 3  
Çok iyi ( )-> 4

7.Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli yorgun hissedersiniz?

- Çok yorgun ( )-> 1  
Oldukça yorgun ( )-> 2  
Oldukça dinlenmiş ( )-> 3  
Çok dinlenmiş ( )-> 4

8.Ertesi güne ait bir randevu ya da işiniz olmadığında her zamanki yatma vaktinize göre erken ya da geç mi yatarsınız?

- Asla geç yatmam ( )-> 4  
1 saatten daha az geç yatarım ( )-> 3  
1 saat daha geç yatarım ( )-> 2  
2 saatten daha fazla gecikirim ( )-> 1

9.Biraz fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın sabah 7-8 arası olduğunu söyledi. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleştirilebileceğini düşünürsünüz?

- İyi bir şekilde gerçekleştireceğini düşünürüm ( )-> 4  
Orta derecede başarılı olurum ( )-> 3  
Güç olacaktır ( )-> 2  
Çok güç olacaktır ( )-> 1

10.Uyku ihtiyacınızın artmasına bağlı olarak gün içinde saat kaç sularında kendinizi yorulmuş hissedersiniz?

- 8 9:00 10:15 12:45 14:00 15:00  
<.....5.....><.....4.....><..... 3.....><.....2..... ><.....1.....>

11.Bir güne ait planlarınızı tam olarak kendinizin ayarladığınızı düşünün. Size, iki saat sürecek ve sonunda zihinsel olarak yorgun düşürecek bir başarı testi uygulanacak olsa en iyi performansı gösterebilmeniz için bu testin hangi saat diliminde uygulanması sizce uygun olur?

- Sabah 8:00-10:00 ( )-> 4  
Sabah 11:00-13:00 ( )-> 3  
Öğleden sonra 15:00-17:00 ( )-> 2  
Aksam 19:00-21:00 ( )-> 1

12.Gece saat 23.00de yattığınızı düşünün. Yatağa yattığınızda kendinizi ne düzeyde yorgun hissedersiniz?

- |                          |         |
|--------------------------|---------|
| Hiç yorgun hissetmem     | ( )-> 0 |
| Çok az yorgun hissederim | ( )-> 2 |
| Oldukça yorgun           | ( )-> 3 |
| Çok fazla yorgun         | ( )-> 5 |

13.Bir takım nedenlerden ötürü her zamankinden 3-4 saat daha erken yattığınızı ancak ertesi sabah belli bir saatte kalkmanız gerekmeyişini düşünün. Aşağıdakilerden hangisi yatış ve kalkış zamanınızı en iyi tanımlar?

- |   |         |
|---|---------|
| Her zamanki vakitte uyanırım ve tekrar uyumam                 | ( )->4  |
| Her zamanki vakitte uyanırım ama daha sonra hafifçe uyuklarım | ( )-> 3 |
| Her zamanki vakitte uyanırım ama tekrar uykuya dalarım        | ( )-> 2 |
| Her zamankinden geç uyanırım                                  | ( )-> 1 |

14.Sabah 4-6 arası nöbet tuttuğunuzu ve uyanık durmak zorunda olduğunuzu düşünün. Ertesi güne ait bir randevunuz da yok.Böyle bir durumda aşağıdakilerden hangisini yaparsınız?

- |  |         |
|--|---------|
| Nöbet bitene kadar yatmam  | ( )->1  |
| Nöbetten önce hafif bir şekerleme yapar ve nöbetten sonra uyurum | ( )-> 2 |
| Nöbetten önce uyur nöbetten sonra da biraz kestiririm            | ( )-> 3 |
| Nöbetten önce iyice uyur ve uykumu almış olurum                  | ( )-> 4 |

15. İki saat süreyle bedensel olarak sıkı bir şekilde çalışmak zorunda olduğunuzu düşünün. Günlük çalışma planınızı ayarlamakta da tamamıyla serbest olsanız aşağıdaki zaman dilimlerinden hangisi sizin için en iyi çalışma zamanıdır?

- |                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Sabah 8:00-10:00                | ( )->4 |
| Sabah 11:00-öğleden sonra 13:00 | ( )->3 |
| Öğleden sonra 15:00-17:00       | ( )->2 |
| Aksam 19:00-21:00               | ( )->1 |

16. Sıkı bir fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın gece 22-23 arası olduğunu söyledi. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleştirilebileceğini düşünürsünüz?

- |   |         |
|---|---------|
| İyi bir şekilde gerçekleştireceğini düşünürüm | ( )-> 1 |
| Orta derecede başarılı olurum                 | ( )-> 2 |
| Güç olacaktır                                 | ( ) > 3 |
| Çok güç olacaktır                             | ( )-> 4 |

17. Çalışma saatlerinizi kendinizin belirlediğinizi düşünün. Günde 5 saat (yemek arası dahil) çalıştığınızı; işinizin ilginç bir iş olduğu severek çalıştığınızı ve elde ettiğiniz başarıya göre de ücret aldığınızı farz edin. Böyle bir durumda 5 çalışma saati olarak hangi saatleri seçerdiniz?

24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 16 19 20 21 22 23 24  
Gece yarısı Öğleden sonra Gece yarısı  
< .....1 .....> <.....5.....> <.....4.....> <...3 .....> <....2.....> <.....1 .....>

18.Gün içinde kendinizi en iyi hissettiğiniz zaman dilimi hangisidir?

24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 16 19 20 21 22 23 24  
Gece yarısı Öğleden sonra Gece yarısı  
< .....1 .....> <.....5.....> <.....4.....> <...3 .....> <....2.....> <.....1 .....>

19.İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından sabah tipi ve akşam tipi şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıdakilerden hangisi bu bakımdan sizi en iyi şekilde tanımlar?

Kesinlikle sabah tipi ( )-> 6  
Akşam tipinden daha ziyade sabah tipi ( )-> 4  
Sabah tipinden daha ziyade akşam tipi ( )-> 2  
Kesinlikle akşam tipi ( )-> 0

Teşekkürler