



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TANISI ALMIŞ HASTALARDA  
SERUM LİPİD PROFİLİ, HOMOSİSTEİN, FİBRİNOJEN VE  
OKSİDAN-ANTİOKSİDAN SİSTEM BELİRTEÇLERİNİN DÜZEYLERİ VE  
ANTİDEPRESAN TEDAVİYE BAĞLI DEĞİŞİMLERİ**

**Dr. Vahap Ozan KOTAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2009**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TANISI ALMIŞ HASTALARDA  
SERUM LİPID PROFİLİ, HOMOSİSTEİN, FİBRİNOJEN VE  
OKSİDAN-ANTIOKSİDAN SİSTEM BELİRTEÇLERİNİN DÜZEYLERİ VE  
ANTİDEPRESAN TEDAVİYE BAĞLI DEĞİŞİMLERİ**

**Dr. Vahap Ozan KOTAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Selçuk KIRLI**

**BURSA-2009**

## İÇİNDEKİLER

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| Türkçe Özet.....        | ii  |
| İngilizce Özet.....     | iii |
| Giriş.....              | 1   |
| Gereç ve Yöntem .....   | 19  |
| Bulgular .....          | 24  |
| Tartışma ve Sonuç ..... | 36  |
| Kaynaklar .....         | 48  |
| Ekler .....             | 55  |
| Ek-1 .....              | 55  |
| Ek-2 .....              | 57  |
| Ek-3 .....              | 58  |
| Ek-4, 5 .....           | 59  |
| Ek-6, 7, 8 .....        | 60  |
| Ek-9 .....              | 61  |
| Ek-10 .....             | 65  |
| Teşekkür .....          | 66  |
| Özgeçmiş .....          | 67  |

## ÖZET

Epidemiyolojik çalışmalar, sağlıklı ve kalp–damar hastalığı (KDH) olan bireylerde ortaya çıkan kardiyak sorunların insidansı ile majör depresif bozukluk (MDB) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. MDB hastalarında KDH riskinin, hem MDB hem de KDH gelişimine sebep olabilen, altta yatan ortak fizyolojik etkenlerin sonucunda olabileceği üzerinde durulmaktadır. Serum lipid düzeyleri, oksidatif stres, inflamasyon ve koagülasyon eğiliminde artma her iki hastalığın ortaya çıkmasıyla ilişkili görünen etkenler arasındadır.

Bu çalışmada MDB ve KDH patofizyolojilerinde ortak görünen etkenlerden serum lipid profili, homosistein, fibrinojen ve oksidan–antioksidan sistem belirteçlerinin düzeyleri ve bu düzeylerin antidepresan (AD) tedaviden nasıl etkilendiğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, MDB tanısı alan 50 hasta ile 44 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmıştır. İlk değerlendirmeyi takiben AD tedavi başlanarak 6., 12. ve 24. haftalarda kontrol değerlendirmeleri yapılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre MDB ile lipid profili, homosistein ve fibrinojen düzeyleri ilişkisiz görünmektedir. MDB hastalarının oksidan–antioksidan sistem belirteçlerinde ortaya çıkan farklılıklar, MDB patofizyolojisinde ve KDH ile bağlantısında oksidatif stresin yer aldığını desteklemektedir. Uzun dönem AD tedavinin A vitamini ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerinde artma, bazal malondialdehid (B\_MDA) ve plazma malondialdehid (pMDA) düzeylerinde azalma, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinde artma şeklinde saptanan sonuçları KDH riskini azaltıcı; vücut kitle indeksi (VKİ), kolesterol, fibrinojende artma ve total antioksidan kapasitede azalma şeklindeki sonuçları ise KDH riskini arttırıcı yöndedir. MDB hastalarının AD tedavi ve takip süreçlerinde antioksidan besinlerin tüketilmesi ve kilo alımının önlenmesiyle KDH riski azaltılabilir.

**Anahtar sözcükler:** Majör depresif bozukluk, lipid profili, homosistein, fibrinojen, oksidan–antioksidan sistem.

## SUMMARY

### **Levels of Serum Lipid Profile, Homocysteine, Fibrinogen and Oxidative–Antioxidative System Indicators in Patients Diagnosed with Major Depressive Disorder and Their Change According to Antidepressant Treatment**

The relationship between major depressive disorder (MDD) and the incidence of cardiac events in healthy and cardiovascular disease (CVD) populations is shown in a number of epidemiological studies. Increased risk of CVD in MDD patients seems to be affected by some common factors which may take role in pathophysiology of both CVD and MDD. Changes in serum lipid levels, oxidative stress, inflammation and coagulation tendency are thought to be responsible in both of these two diseases.

In this study we aimed to determine serum lipid profiles, levels of homocysteine, fibrinogen and oxidative–antioxidative system indicators; and effects of antidepressant (AD) treatment on these parameters. 50 MDD patients and 44 healthy subjects were included in the study. AD treatment was started after the first evaluation. Control evaluations took place on the 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> weeks of the follow–up period. According to results of the study, levels of serum lipids, homocysteine and fibrinogen are not related to MDD. Differences detected in the levels of oxidative–antioxidative system indicators of MDD patients in the study, support that oxidative stress takes place in the pathophysiology of MDD and suggest a relationship between MDD and CVD. Increased vitamin A and high density–lipoprotein (HDL) levels, paraoxonase and arylesterase activities; decreased basal and plasma malondialdehyde (MDA) levels after long–term AD treatment, reduce the risk for CVD. On the other hand, increased body mass index, levels of total cholesterol and fibrinogen; decreased total antioxidant capacity increase the CVD risk. In the treatment and follow–up period of MDD patients, antioxidant

food intake and prevention of weight gain seem to be beneficial in order to reduce CVD risk.

**Key words:** Major depressive disorder, lipid profile, homocysteine, fibrinogen, oxidative–antioxidative system.

## GİRİŞ

Duygudurum bozuklukları halk sağlığını dñnya apında en ok tehdit eden sorunlar arasındadır. Duygudurum bozuklukları yaygın olmasının yanı sıra belirgin işlev kaybı, dñşñk yaşam kalitesi ve sosyal işlevselliğin bozulması ile ilişkilidir (1).

En sık görñlen duygudurum bozukluğu olan majör depresif bozukluk (MDB), olağan etkinliklerden ve daha önce kişiye zevk veren durumlardan artık eskisi gibi zevk alamama ve bunlara karşi ilginin kaybolması, ökkñnlñk, karamsarlık, keder ve elem duygularıyla seyreden depresif bir duygu durumu, gerek mental gerekse fiziksel alanda enerji azlığı, psikomotor yavaşlama, dñřñnce içeriği kısıtlılığı ile belirgin bilişsel yavaşlama ve kişinin işlevselliğinde azalma ile kendini gösteren bir hastalıktır (2). 2020 yılında MDB'nin tñm hastalıklar içinde en bñyñk hastalık kñlfetinden sorumlu olacağı tahmin edilmektedir (1).

### Sosyodemografik İlişkiler

**Yaş:** Depresyonun ilk ortaya çıkışı için öne sürñlen yaş, erken erişkinlik dñnemi olarak adlandırılan 20'li yaşların sonlarıdır.

**Cinsiyet:** MDB, kadın erişkinlerde erkek erişkinlere kıyasla iki kat sıklıkta gözlenir. Her ne kadar en yoğun olarak çalışılan ve sıkça tartışılan konular arasında olmaya devam etse de, bu cinsiyet farkının nedeni bilinmemektedir. Varsayılan açıklamalar hormonal farklılıklar, kişilik faktörleri ve sıkıntı verici yaşam olayları ile karşılaşma sıklığını içerir. Ergenlik öncesi kız ve erkekler arasında MDB yaygınlığında cinsiyet farkı olmayıp, geç ergenlik ve erişkinliğe doğru ortaya çıkan cinsiyet farkı için olası bir açıklama, kadınlar arasında olumsuz yaşam olaylarının daha ağır basmasıdır. Başlangıç yaşındaki cinsiyet farkına karşın yinelemede anlamlı cinsiyet farkı var gibi görünmemektedir.

**Medeni durum:** Genel sonuçta epidemiyolojik çalışmalar halen evli olanlarla karşılaştırıldığında hiç evlenmemiş ya da daha önce evlenmiş olanlarda MDB oranlarının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bir çalışmada ise boşanma oranlarının en düşük olduğu iki ülkede (Kore ve Tayvan) en düşük depresyon oranı olduğu ve ayrılma/boşanma ile MDB arasındaki ilişkinin erkeklerde kadınlarda olduğundan daha güçlü olduğu saptanmıştır. Ulusal Ek-tanı Araştırması'nda (UEA), hiç evlenmemiş ve evli erişkinler boşanmış, ayrılmış ya da dul kalmış erişkinlere göre belirgin olarak daha düşük MDB oranlarına sahiptir.

**Sosyoekonomik durum:** Epidemiyolojik çalışmalar, artmış MDB oranlarıyla düşük sosyoekonomik durum arasındaki ilişkiyi göstermede göreceli olarak tutarlıdır. UEA'dan gelen sonuçlar, MDB ve en düşük gelire sahip olma arasında bir ilişki göstermiş ve işsizlik MDB için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (1).

### **Majör Depresyonun Gidişi**

MDB'nin gidişi geniş bir etkenler yelpazesine bağlı olarak değişir. Gidişteki farklılıklar başlangıçtaki yaş, belirtilerin şiddeti ve belirti kümesi gibi etkenlerle ilişkili olabilir. Cinsiyet, yaş ve belirti şiddeti kroniklik anlamında depresyonun gidişiyle ilişkilendirilmiştir. Daha erken başlangıç ve daha şiddetli belirtiler daha kronik bir gidişle ilişkilidir.

MDB'nin birçok olguda yaşam boyu yineleyen bir gidiş sergilediği bilinmektedir. UEA'da, MDB hastalarının çoğu (%72.3) bozukluğun yineleyici olduğunu telkin eder tarzda birden fazla döneminin olduğunu bildirmiştir. MDB yaygınlığı üzerine 40 yıllık ileriye dönük yapılan bir çalışmanın Kanada örneğinde, anksiyete bozukluklarıyla kıyaslandığında MDB'nin daha büyük oranda kronikleşme ve yineleme gösterdiği bulunmuştur. MDB'nin şiddeti, hafiften ciddi ve yaşamı tehdit edici şekle ve gidişi, yaşam boyu tek bir hastalık döneminden (atak) çoklu yineleyici dönemlere kadar değişir.

Sıkıntı verici yaşam olayları, toplumdaki yetişkinler arasında MDB'ye sebep olan risk faktörlerinden en iyi belgelenmiş olanlar arasındadır. Kişiler



arası ilişkilerde, ailede, sağlıkta, iş ve ekonomik durumdaki sıkıntı verici ve olumsuz yaşam olayları, tutarlı olarak MDB başlangıcıyla ilişkilendirilmiştir. Her ne kadar özgül yaşam olayları ve MDB arasındaki bağın gücünde cinsiyet farklılıklarının olduğuna ilişkin bazı kanıtlar olsa da bu ilişki kadınlarda ve erkeklerde tüm yaş grupları boyunca ortaya çıkar.

İlişkinin nedensel olduğuna dair bazı kanıtlar olsa da, özgül tipte olayların oynadığı roller anlamında MDB ve sıkıntı verici yaşam olayları arasındaki ilişki netleşmemiştir. Çeşitli araştırma desenleri, sıkıntı verici yaşam olayları ve depresyona genetik/ailesel yatkınlık, başa çıkma tarzları ve kişilik özellikleri arasında sıkıntı verici yaşam olaylarına maruz kalmaya bağlı olarak ortaya çıkan depresyonun riski düzeyinde, karşılıklı bir etkileşim olduğunu ileri sürmüştür. Örnek olarak, çeşitli çalışmalar nevrotik özellikleri fazla olan bireylerin, sıkıntılı bir yaşam olayı sonrasında MDB geliştirmeye belirgin olarak daha yatkın olduklarını göstermiştir. Bu yolakları anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (1).

Toplum örneklerinde MDB'nin yaşam boyu ortaya çıkma olasılığının, kadınlar için %10–25, erkekler içinse %5–12 arasında olduğu bulunmuştur. Toplum örneklerinde erişkinler için nokta prevalansının kadınlar için %5–9, erkekler içinse %2–3 arasında olduğu saptanmıştır.

Tedavi edilmemiş depresyon dönemleri 6–24 ay sürer. MDB geçiren kişilerin %66'sında belirtiler yatışır ve hastalık öncesi işlevsellik düzeyine geri dönlür. Hastaların %5–10'unda tam bir depresyon dönemi iki yıldan daha uzun sürer, yine hastaların %20–25'inin depresyon dönemleri arasında kısmi bir düzelmeleri olur. Ayrıca hastaların %25'inin "ikili depresyon"u (distimi üzerine binen MDB) olur. İkili depresyon geçirmiş olan kişilerin dönemler arasında ancak kısmi düzelmeleri olur.

Doğal izlem çalışmaları, MDB hastalarının %40.3'ünün bir yıl sonra da aynı tanıyı aldığını, %2.6'sının distimi tanısı aldığını, %16.7'sinin kısmi düzelmeye gösterdiğini ve %40.4'ünün MDB tanı ölçütlerini artık karşılamadığını göstermektedir. Beş yıllık bir izlem çalışması hastaların %50'sinin altıncı aya gelindiğinde düzeldiğini, ancak %12'sinin ise tüm bu beş yıllık dönemde depresyonda kaldığını göstermiştir. Bu çalışmada,

yetersiz tedavinin hastalığın kronikleşmesine yol açabileceği de vurgulanmıştır (3).

MDB, dünya nüfusunun yaklaşık %21' ini etkileyen yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. Dünya Sağlık Örgütü, 2020 yılında depresyonun, stres ve kardiyovasküler sistem ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle, ölüme yol açan hastalıkların ikincisi olacağını tahmin etmektedir. Depresyonun pek çok alt tipi olmakla beraber, MDB en sık tanı konulan tiptir (4).

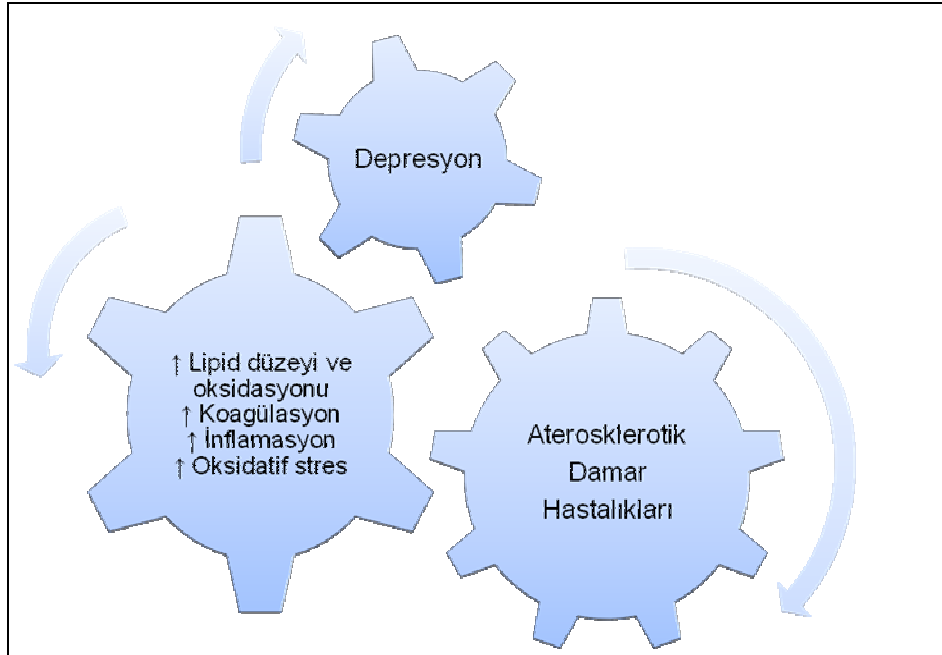
### **Majör Depresyonun Kalp–Damar Hastalıkları ile İlişkisi**

Koroner damar hastalığı ve kanser gibi hastalıklarla MDB arasındaki ilişki 20. yüzyılın başları itibariyle araştırılmaya başlanmıştır. Birçok epidemiyolojik çalışmada, hem sağlıklı hem de kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde ortaya çıkan kardiyak sorunların insidansı ile MDB arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Umutsuzluk, yorgunluk ve moralsizlik hisleri gibi MDB belirtileri kardiyovasküler hastalık gelişimi ile bağlantılı görünen belirtilerdir (5).

MDB, kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarında artış ile ilişkili bir psikiyatrik hastalıktır. Bu artış, koroner damar hastalığı, myokard enfarktüsü ve iskemik kalp hastalığının varlığında ani kardiyak ölüm risklerindeki belirgin artış şeklindedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda MDB hastalarında kalp–damar hastalığı (KDH) riskinin, hastada hem MDB hem de KDH gelişimine sebep olabilen, hala tanımlanamamış ortak fizyolojik etkenlerin bir sonucu olabileceği üzerinde durulmaktadır (6).

MDB, bireyin genel sağlık durumunu olumsuz etkileyebilecek davranışlar, uyum gösterme zorlukları, sosyal izolasyon ve kronik yaşamsal stres ile ilişkili bir durum olup; sigara kullanımı, fiziksel aktivite azlığı, düzensiz beslenme ve yapılan tıbbi önerilere uyumsuzluk gibi davranışsal risk faktörlerinin MDB ile KDH ilişkisinde önemli olduğu düşünülmektedir. Ancak, bilinen tıbbi risk faktörlerinin kontrol altına alınması durumunda bile MDB'de semptomatik ve ölümcül iskemik kalp damar hastalıklarında belirgin artış olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. MDB'nin bağımsız, temel ve

önlenebilir bir KDH risk faktörü olduğunu ileri süren araştırmacılar mevcuttur. Sinir sistemi aktivasyonu, kardiyak ritim bozuklukları, inflamasyon ve koagülasyon artışı MDB’de, KDH ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörler olabilir (7). Her iki hastalığın da ortaya çıkmasıyla ilişkili etkenler arasında olan serum lipid profili değişiklikleri, inflamasyon ve koagülasyon eğiliminde artma ve oksidan–antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidatif stres yönünde bozulması son yıllarda dikkat çeken araştırma alanları haline gelmiştir (Şekil–1)



**Şekil–1:** Aterosklerotik damar hastalıkları ve depresyon ilişkisi.

### **Lipid Profili, Lipoprotein a, Fibrinojen, Homosistein ve MDB**

Epidemiyolojik ve prospektif çalışmalar serum kolesterol düzeyinin de depresyon varlığının da KDH gelişimi açısından önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Aralarında çeşitli farklılıklar olsa da çalışma sonuçları MDB ile yüksek total kolesterol düzeyinin arasında ise ters yönde bir ilişkiyi desteklemektedir. Bir çalışma düşük serum kolesterol düzeylerine sahip yaşlı

bireylerin daha depresif olduğunu belirtmiştir (8). Bu bulgu, azalan kan kolesterol düzeylerine bağlı olarak plazma zarlarının mikrovisközitesinde ortaya çıkan değişikliğin santral serotonin (5-HT) taşınmasının azalmasıyla sonuçlandığı şeklinde öne sürülen teoriyi desteklemektedir (9). MDB'nin ortaya çıkmasıyla 5-HT azalması arasındaki ilişki, kolesterol düzeyindeki azalmayla MDB riskinde artış olması teorisiyle uyumludur. Neden-sonuç ilişkisine ters yönden bakan bir başka bakış açısı ise, depresyonun gerek iştahı azaltarak, gerekse sitokin aktivasyonunu artırarak kolesterol sentezlenmesini önleyebileceği şeklindedir (10).

Bir çalışmada uzun süreli MDB hastalarında artan KDH riskinin azalan yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyi ve artan aterosklerotik indeks (total kolesterol / HDL ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) / HDL) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

MDB'de trigliserit (TG) düzeyinde artış olduğunu ve TG düzeyinde sağlanan azalmanın depresif belirtileri azalttığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Hipertrigliseridemi ve MDB bağlantısında, esansiyel yağ asitleri metabolizmasının düzenlenmesini yavaşlatan insülinin, yüksek glisemik besin alımıyla artması ve ortaya çıkan insülin direnci eğilimi de önemli görünmektedir (12).

Kolesterol ve TG düzeylerindeki azalma ile depresif belirtilerin ve intihar eğiliminin artış gösterdiğini ileri süren çalışmalar da mevcuttur (13, 14). Bir çalışmada ise intihar riskinin, kolesterol ve LDL düzeylerindeki azalma ile arttığı belirtilmiştir (15).

MDB'nin intiharların çoğunun ana nedeni olması göz önüne alındığında, MDB ile düşük kolesterol arasındaki olası ilişkiyi incelemek önemli görülmektedir. Bir çalışmada düşük kolesterol ve HDL düzeyleri ile saldırgan davranışların ve depresif belirtilerin ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Maes ve ark.'nın (17) çalışmasında depresyonda olan erkeklerde intihar davranışı ile düşük serum HDL düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir.

MDB ve intihar riski ile kolesterol, HDL, LDL ve TG düzeyleri arasında herhangi bir ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da bulunmaktadır (18-20). Maes ve ark.'nın (17) çalışmasında, MDB'de ve intihar davranışı varlığında

saptanmış olan HDL düşüklüğünün beş haftalık AD tedaviden etkilenmediği de gösterilmiştir. Bu çalışmada beş haftalık AD tedavinin lipid profili üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı da gözlenmiştir.

İntihar girişimi öyküsü olan ve olmayan MDB hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada lipid profili ile intihar girişimi öyküsü arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı ve dört haftalık AD tedavi sonrasında yapılan değerlendirmede MDB hastalarının Hamilton Depresyon Skalası (HAM-D) puanlarında belirgin düşme ortaya çıkarken lipid profillerinde herhangi bir değişimin olmadığı gösterilmiştir (21).

MDB ve KDH ilişkisinde kilo alımı gibi metabolik etkileri olduğu bilinen AD ilaçların da rol oynadığı öngörülebilir. AD tedavinin lipid profili üzerine olan etkilerinin incelendiği bir derlemede mirtazapin ve trisiklik antidepresanlar gibi belirgin kilo alımına neden olan tedavilerin MDB hastalarında kolesterol, LDL ve TG düzeylerinde artışa neden olduğu, venlafaksin gibi belirgin kilo alımına neden olmayan AD ilaçların ise lipid profili üzerinde minimal etki gösterdiği belirtilmiştir (22).

Trombositlere bağlanarak ve çeşitli trombosit agonistlerini harekete geçirerek tromboz gelişiminde önemli bir role sahip bir lipoprotein olan lipoprotein a, KDH riskini arttırdığı gösterilen bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Lipoprotein a, içerisinde apolipoprotein B-100'ün apolipoprotein (a)'ya kovalen bağlandığı modifiye bir LDL partikülüdür. Aterojenik lipoprotein (a)'nın trombogenezdeki rolünün yanı sıra fibrinolitik yolağın çeşitli basamaklarını engelleyici yönde etkilere sahip olduğu da saptanmıştır (23). Trombositlerle etkileşimi aracılığıyla lipoprotein (a)'nın, hem plazminojen hem de doku plazminojen aktivatör (t-PA) moleküllerinin trombosit yüzeyine bağlanmasını azaltarak trombosit aracılı fibrinolizisi önlediği gösterilmiştir (24). Plazma lipoprotein a düzeyinin 20 mg/dl üzerinde olması ile koroner damar hastalığı ve inme riskinde artış olduğunu gösteren birkaç çalışma vardır (25, 26). Bir çalışmada lipoprotein a düzeyinin MDB, duygudurumu bozukluğu ve şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptandığı ve lipoprotein a yüksekliğinin psikiyatrik bozukluklarda artan KDH riskiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (27).

KDH patogenezinde önemli bir basamak olan koagülasyon eğilimi ile MDB arasındaki olası bağlantıyı araştıran bazı çalışmalarda MDB'de koagülasyon faktörlerinde artış olduğu gösterilmiştir (28). Bir koagülasyon faktörü ve akut faz proteini olan fibrinojenin MDB'de arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (29). Trombosit agregasyonunda önemli fonksiyonu olan fibrinojen, trombin için gereken substratı oluşturur, endotel fonksiyonunu düzenler ve düz kas hücrelerinin çoğalması ve göç etmesine yardımcı olur. Bu özellikleriyle aterotrombogenezde yeri olan fibrinojen, KDH açısından önemli bir koagülasyon belirtecidir. Kardiyovasküler sistem açısından sağlıklı olan bireylerde yapılmış olan ATTICA çalışmasında (28) koagülasyon faktörlerinden fibrinojen ve homosistein düzeyleri incelenmiş ve fibrinojen düzeylerindeki yüksekliğin depresif belirtilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada fibrinojen düzeyi ile depresif belirtilerden özellikle yorgunluk arasında yakın ilişki olduğu ve istatistiksel anlamlılık göstermese de homosistein düzeylerinin de depresif yakınmalar arttıkça artma eğiliminde olduğu saptanmıştır (28).

MDB'de koagülasyon sistemi ve lipid profilinin birlikte incelendiği bir çalışmada MDB hastalarında artmış fibrinojen ve kolesterol düzeyleri olduğu belirtilmiştir (30). Literatürde MDB hastalarında fibrinojen düzeyinde herhangi bir değişiklik saptanmadığını ve MDB ile koagülasyon arasında herhangi bir bağlantı olmadığını bildiren çalışmalar da yer almaktadır (31, 32).

Geriyatrik yaş grubunda KDH risk faktörleri ve MDB ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, sağlıklılarla yapılan karşılaştırmada depresif yaşlılarda homosistein ve lipid profilinden TG düzeyinin daha yüksek olduğu ve plazma homosistein düzeyinin depresif bireylerde 15 µmol/L üzerinde olduğu belirtilmiştir (33). Geriyatrik yaş grubunda homosistein yüksekliğinin MDB riskini arttırdığını bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (34–36). Bir çalışmada orta yaşlı erişkinlerdeki homosistein yüksekliğinin depresif belirtilerde artışla ilişkisi gösterilmiştir (37).

Yiyeceklerle alınan methioninden sentezlenen homosistein, damarlara ve nöronlara direk toksik olan, DNA zincirinde bozulma, oksidatif strese artma ve apoptoza neden olabilen sülfürlü bir aminoasittir. Methionin–

homosistein metabolik yolağında üretilen metil grupları katekolamin ve DNA sentezi için gereklidir. Bunun için, kofaktör olarak folat ve vitamin B12 kullanılarak homosisteinden remetilasyon aracılığıyla tekrar methioninin sentezlenmesi gerekmektedir. Homosistein transsülfürasyon aracılığıyla temizlenerek sistein ve önemli bir antioksidan olan glutatyona dönüştürülür. Transsülfürasyon için vitamin B6 ve yine vitamin B12 gerekir. Bu nedenle homosistein yüksekliği B vitamini eksikliğini gösteren önemli bir belirteçtir. Homosistein düzeyi yaşlılarda ve erkeklerde daha yüksektir (38, 39). Homosistein düzeyindeki artış, kalp ve beyin damar hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür (6, 33, 38–40).

Bir derlemede homosisteinin vasküler endotelin maruz kaldığı oksidan hasarı arttırma ve endotel–bağımlı vazomotor düzenlemeyi bozma özelliklerinin doz–bağımlı biçimde olduğu vurgulanmıştır (40). Folstein ve ark.'nın (38) yaptığı derlemede ise, homosistein yüksekliğinin beyin damar hastalığı, monoamin nörotransmitterler ve MDB ile ilişkisinden yola çıkılarak, MDB etiopatogenezinin genetik ve çevresel etkenlere bağlı olarak artış gösteren homosistein düzeylerinin neden olduğu beyin damar hastalığı ve nörotransmitter eksikliği ile açıklanabileceği şeklinde bir hipotez ileri sürülmüştür.

### **Oksidan–Antioksidan Sistem Belirteçleri ve MDB**

Lipid ve proteinlerin oksidatif hasarı, aterosklerotik hastalıkların ortaya çıkmasında önemli bir bileşendir (41). Lipoproteinlerin ve özellikle LDL'nin oksidasyonu, aterosklerozun oluşumu ve ilerlemesinde kritik bir faktördür. Birçok çalışmada, hayvanlarda ve insanlarda bulunan aterosklerotik lezyonun içerisinde okside–LDL (oxLDL) varlığı gösterilmiştir (42).

LDL; apolipoprotein B–100, kolesteril ester, fosfolipidler, serbest kolesterol ve TG içeren plazmanın temel lipid taşıyıcısıdır. Apolipoprotein B–100 (apoB), karaciğerde sentezlenen 500 kDa olan tek peptid zinciriyle en büyük monomerik proteinlerden biri olup, suda çözünmez ve diğer lipoprotein partikülleriyle yer değiştirmez. Aterojenik lipoproteinlerin temel proteini olan

apoB'nin, ailesel hiperlipidemi ve metabolik sendrom gibi insülin direncinin de sıklıkla eşlik ettiği durumlarda karaciğerden fazla miktarda salındığı bilinmektedir (43).

Plazmada dolaşan LDL'nin bir kısmı subendotelyal alana geçerek kan dolaşımından uzaklaşabilir. Dolaşım sisteminin antioksidan özellikleri nedeniyle LDL oksidasyonu plazma içerisinde gerçekleşmez. LDL, hücrel kaynaklı oksidanlara subendotelyal alanda maruz kalarak oksidasyona uğrar ve LDL'nin subendotelyal alan ve dolaşım sistemi arasındaki iki yönlü geçişi sayesinde oxLDL'nin küçük bir kısmı kan dolaşımında da saptanır (44).

Subendotelyal alanda LDL'nin oksidasyonu; endotel yapısında bozulma, plak oluşumu, trombosit aktivasyonu, tromboz ve bunların klinik yansımalarına neden olan, çok sayıda proinflamatuvar, immünojenik ve aterojenik yolağı başlatır (42).

LDL oksidasyonu sırasında LDL'de bulunan lipidler ve apoB-100 de değişikliğe uğrar. Serbest oksijen radikalleri apoB'yi parçalara ayırarak, 14kDa ile 500kDa arasında değişen çok sayıda peptid açığa çıkarır. Kolesteril esterler, fosfolipidler ve trigliseritlerdeki yüksek doymamış yağ asitleri de, serbest radikaller ile oksidasyona maruz kalarak, aldehid ve ketonları da içeren çok sayıda küçük partikül ortaya çıkar. Bu partiküller amino lipidlere veya apoB'ye konjuge olabilir ve oksidatif hasarı arttırabilirler (44).

LDL'nin oksidatif modifikasyonu lipid peroksidasyonuna bağlı veya lipid peroksidasyonundan bağımsız olarak gerçekleşebilir. Bu peroksidasyon, metal iyonları aracılığıyla olabileceği gibi metal iyonlarından bağımsız şekilde myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla da olabilir. Sonuç olarak ortaya çıkan aldehidler, apoB-100'ün lizin kalıntısının yerini alır ve bu şekilde ortaya oxLDL çıkmış olur. Oksidatif stresle artan serbest radikallerin neden olduğu endotel hasarıyla prostoglandin sentezi, trombosit adezyonu ve aktivasyonu gerçekleşir. Bu olaylar aldehid salınımını artırarak lipid peroksidasyonunun yokluğunda bile, LDL'nin oksidatif modifikasyonu ile sonuçlanır ve bu şekilde "**malondialdehid (MDA)**–modifiye LDL" oluşur (45).



Serum oxLDL düzeyinin mevcut KDH ile ilişkisinin yanı sıra, sağlıklı yaşlılarda KDH gelişme riskini gösteren bir belirteç olabileceğini ileri süren çalışmalar da mevcuttur (46, 47).

İnsan bedenindeki oksidatif stresi ölçebilmek için, biri serumda direk olarak hidroperoksit veya MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerini ve protein oksidasyonu ürünlerini saptamak, diğeri ise dolaylı olarak, serumdaki antioksidanların düzeyini belirlemek olmak üzere iki temel yol mevcuttur. Serum lipidlerinin laboratuvar işlemleri sırasında da devam eden peroksidasyonu, bu oksidasyon ürünlerinin klinik güvenilirliğini etkileyen faktörlerdendir. In vitro koşullarda, LDL'nin bakırla etkileşim sonucundaki oksidasyonu, oksidatif stresin bir göstergesi olan serumdaki "okside edilebilirliği" gösterir. Serumda bulunan lipidlerin oksidasyona yatkınlığının değerlendirilmesi insanlardaki oksidatif durumun kesin bir göstergesi olarak kabul edilir (48).

Son yıllarda çok sayıda çalışma ile MDB ile oksidatif stres ilişkisini destekleyen sonuçlar ortaya konmuş olsa da; oksidatif stresin artması veya antioksidan sistemlerin yetersizliğinin mi MDB oluşumu için risk oluşturduğu, yoksa MDB'nin mi bu oksidatif değişimlere neden olduğu açıklığa kavuşmamıştır (49).

### **Antioksidan Molekül ve Enzimler**

Serbest radikallerin hücrelerde oluşturacağı hasarı önlemek amacıyla, hem beyin hem de periferde yer alan enzimatik ve enzimatik olmayan sistemler senkronize biçimde çalışırlar. Bu antioksidan sistemin temel enzimleri süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz; enzim olmayan temel bileşenleri ise albümin, ürik asit, bilirubin, glutatyon (GSH) ve A, C, E vitaminleridir. Enzim olmayan antioksidanlar ayrı ayrı fonksiyon gösterebilirler de, antioksidan enzimlerle yaptıkları işbirliği, **total antioksidan kapasite** (TAOK) olarak değerlendirilir (50).

**Albümin, ürik asit ve askorbik asit** (C vitamini), insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasına denk gelen en büyük

bileşenleridir. Bu üç bileşen, miktar olarak **bilirubin**, **α-tokoferol** (E vitamini) ve **β-karoten** (A vitamini) gibi kanın diğer antioksidanlarına kıyasla, daha fazla bulunurlar. Plazma proteinlerinin antioksidan savunma mekanizmaları metal şelasyonunu içerir. Albümin, bakır iyonlarına bağlanarak lipid peroksidasyonunu engellemenin yanı sıra oksijen ve karbon merkezli serbest radikaller için bir toplama–temizleme işlevi gösterir. Plazmadaki miktarı az olsa da, bilirubin albüminden daha etkin bir antioksidandır. Fizyolojik bir öneme sahip gibi görünmeyen, metabolik olarak inert bir atık bileşiği olan ürik asit, enzim yoluyla olmayan bir parçalanmayı izleyerek okside olabilir ve seçici bir antioksidan olarak, hidroksil radikalleri ve hipokloröz asit ile reaksiyona girebilir. Lipid kısım haricindeki tüm vücut dokularında ürik asit bulunabilir. Bu bilgiler ışığında, plazmada bulunan albümin, bilirubin ve ürik asit düzeylerini ölçmek, antioksidan molekül düzeyini belirlemede önemli bir göstergedir ve bu antioksidan düzeylerindeki azalma, oksidatif stres varlığını kanıtlar (51).

Bir çalışmada tıkaçıcı damar hastalığı olan hastalarda serum albümin düzeyinin düşük olduğu ve bu durumun oksidatif stres varlığını desteklediği belirtilmiştir (48).

Albümin düzeyinin MDB hastalarında azaldığını (52, 53) ve AD tedavi ile bu düzeyde herhangi bir değişikliğin ortaya çıkmadığını (52) gösteren çalışmalar mevcuttur.

Kronik süreçte oksidatif stresin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olan şizofreni hastalarında, albümin, ürik asit ve bilirubin düzeylerinin ilk psikotik atakta azalmış olduğunun gösterildiği bir çalışma mevcuttur (51). Bipolar hastalar ile yapılan bir çalışmada depresif veya ötimik dönemde olan hastalarda albümin, ürik asit ve bilirubin normal düzeylerde iken, manik dönem hastalarında oksidatif stresin bir göstergesi olarak ürik asitin yükseldiği gösterilmiştir (54).

**E vitamini** lipid peroksidasyonunu azalttığı, trombosit adezyonu ve agregasyonunu önlediği, düz kas hücresi proliferasyonunu azalttığı, monositler üzerinde anti–inflamatuvar etki gösterdiği ve endotel fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiş bir antioksidandır. **C vitamini**, insan plazmasında suda

çözünen başlıca antioksidandır. Her iki vitaminin de KDH riskini azaltıcı yönde etkilerini destekleyen çalışmalar mevcuttur (55).

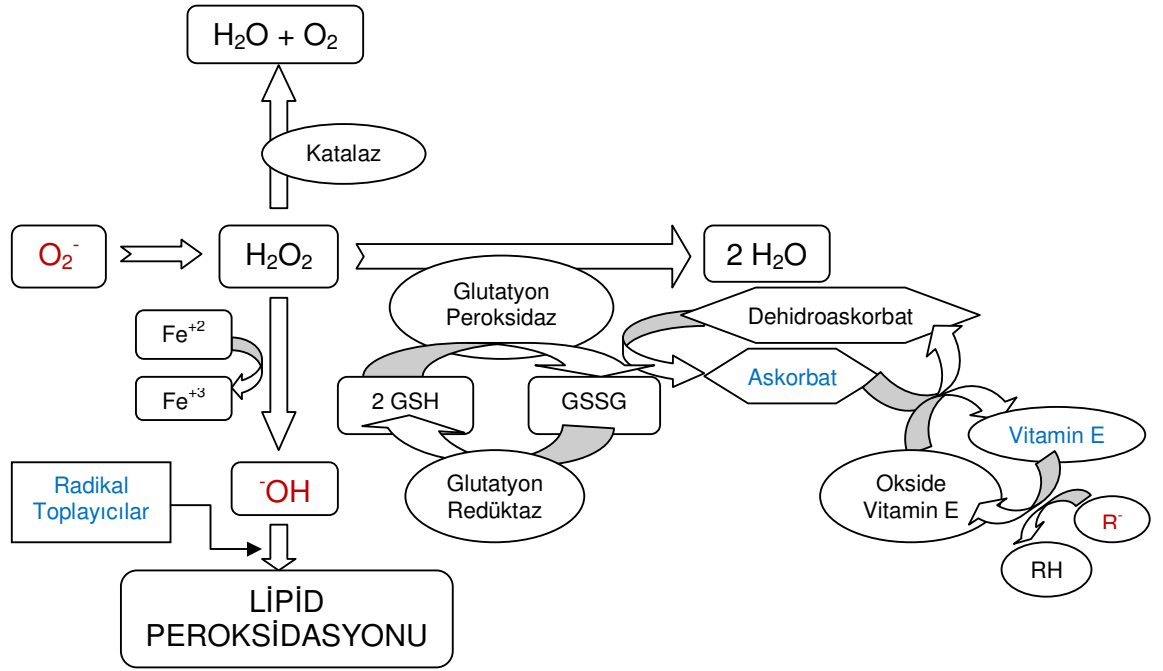
All-*trans* retinol biyolojik aktivitesi gösteren tüm C<sub>20</sub>-beta-iyonon türevleri, **A vitamini** olarak tanımlanır. Diyetle alınan A vitamini ya etten retinil esterleri olarak alınarak retinole hidrolize olur, ya da bitkilerden beta-karoten olarak alınarak retinaldehid ve ardından retinole dönüştürülür. İntestinal lümenin enterosit hücrelerinde retinol, retinil estere dönüştürülerek şilomikronlar içerisinde karaciğere taşınır. Retinoidlerin ana deposu karaciğerdir. İhtiyaç duyulduğunda, depolanan retinil ester tekrar retinole hidrolize edilerek ve plazmada retinol bağlayıcı protein aracılığıyla taşınarak sistemik olarak tüm hücrelere yollanır (56). Antioksidan özellikleri bilinmekle birlikte A vitamini ile MDB arasındaki ilişkiye dair fazla veri yoktur. A vitamini entoksikasyonunda depresif belirtilerin ortaya çıktığını bildiren vaka sunumları dışında, sıçanlarda A vitamini yoksunluğunun hippokampal uzun-dönem sinaptik plastisitede kayba ve bellek sorunlarına yol açtığını bildiren laboratuvar çalışmaları vardır (57).

MDB'de E vitamini düzeylerinin azaldığını ve depresyonun şiddetiyle ilişkili olarak Beck Depresyon Skalası puanlarıyla E vitamini düzeyi arasında negatif korelasyon olduğunu saptamış çalışmalar vardır (49, 58, 59). Kronik hafif stres uygulaması ile sıçanlarda oluşturulan bir MDB modelini esas almış bir çalışmada, depresyonun sıçan beyinde C vitamini, GSH ve GPx düzeylerinde azalmaya yol açarken, A vitamini düzeyini değiştirmedeği, ve azalma saptanan antioksidan düzeylerinin dört haftalık essitalopram tedavisiyle normale döndüğü gösterilmiştir (60). MDB hastalarıyla yapılmış bir çalışmada, hastalarda sağlıklı kontrollere göre C vitamini düzeyinin azalmış, MDA ve SOD düzeylerinin ise artmış olduğu ve fluoksetin veya sitalopram tedavisini takiben bu farklılıkların ortadan kaybolduğu saptanmıştır (61).

## Antioksidan Enzimler

MDB'de serbest oksijen radikallerinin, olasılıkla hücre membranındaki  $\Omega-3$  çoklu doymamış yağ asitlerine (PUFA) etki ederek ve SOD, GPx ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinde azalmaya yol açarak nöron hasarına neden olduğu çok sayıda çalışmada ileri sürülmüştür (Şekil-2). Beyinde kullanılan oksijenin çoğunluğu  $CO_2$  ve suya dönüştürülse de, oksijenin çok küçük bir kısmı süperoksit radikallerini ortaya çıkarmaktadır. Beyinde serbest oksijen radikallerinin hedefi olan PUFA'nın varlığı, bu organı oksidatif hasara duyarlı kılmaktadır. Beyinde oksidatif hasarı önlemeye yönelik çeşitli antioksidan savunma sistemleri olsa da, MDB'de bu sistemlerin etkinliğinde bir kayıp olduğu düşünülmektedir (60).

**SOD** enzimi, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) oluşumunu katalize ederken serbest süperoksit radikallerini ( $O_2^-$ ) seçici olarak ortamdan uzaklaştırabilen potent bir koruyucudur. Serbest oksijen radikallerinin düzeyi SOD gibi antioksidan enzim düzeylerinin ölçümüyle dolaylı olarak belirlenebilir. SOD'nin temel bir rolü de nitrik oksitten (NO),  $ONOO^-$  oluşmasını engellemektir (62). SOD tarafından süperoksit anyonları  $H_2O_2$ 'ye dönüştürüldükten sonraki aşama  $H_2O_2$ 'nin **katalaz** veya **GPx** aracılığıyla  $H_2O$ 'ya deaktive edilmesidir. Temel hücre içi antioksidan enzim olan GPx, aynı zamanda organik peroksitleri ilişkili alkollere indirgeyebilir (60). GPx, glutatyonu (GSH) bir hidrojen vericisi olarak kullanır ve bu sırada GSH okside olur. GSH'nin rejenerasyonu ise **glutatyon redüktaz** (GR) aracılığıyla gerçekleşir (63).



**Şekil-2:** Antioksidan molekül ve enzimler ile lipid peroksidasyonu ilişkisi.  
 $O_2^-$ ,  $OH$ ,  $R^\bullet$ : Serbest radikaller;  $Fe^+$ : Demir iyonu;  $H_2O$ : Su; GSH: Glutasyon;  
 GSSG: Glutasyon disülfid

Artan oksidatif strese eşlik eden SOD aktivitesi artışının, insan bedeninin oksidatif stresi telafi edici bir çaba olarak SOD aktivitesini artırması sonucunda olduğu düşünülmektedir. SOD düzeyindeki artış bu nedenle bir oksidatif stres göstergesi olarak kabul edilir (62, 64). Ancak bu telafi mekanizmasının süresi bilinmemektedir. Yineleyici depresif bozukluk tanılı hastalarla yapılmış postmortem bir çalışmada, SOD aktivitesinin hastaların prefrontal korteksinde belirgin yükselmiş olduğu, ancak depresyon hastalarında uzun dönemde nöronal kayıptan etkilendiği bilinen hipokampus bölgesinde böyle bir artışın olmadığı gösterilmiştir (65). Bipolar depresyon hastalarıyla yapılan bir çalışmada ise SOD aktivitesinin düştüğü ve 30 günlük AD tedavinin ardından yükselme eğilimi gösterse de, sağlıklı kontrollerde saptanan SOD aktivitesi düzeyine ulaşmadığı saptanmıştır (62). Bu çalışmada, Savaş ve ark.'nın (66) çalışmasına benzer şekilde, SOD düzeylerinin terapötik dozlarda kullanılan AD tedaviden etkilenmediği saptanmış ve uzun süreli SOD aktivitesi düşüklüğünün bipolar bozukluk patofizyolojisiyle ilişkili olabileceği veya bipolar depresyon hastalarının

oksidatif stresle başatmedeki yetersizliğinin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (62).

Bir alışmada MDB modeli olarak, sıçanların kronik hafif strese maruziyetini takiben korteks, hipokampus ve striatal bölgelerinde SOD aktivitesinin azaldığı, katalaz aktivitesinin ise arttığı gösterilmiştir (67). Yine sıçanlarda bir MDB modeli oluşturularak yapılmış bir çalışmada, sıçanların beyninde depresyon durumunda oksidatif stresin artmış olduğunu gösteren MDA düzeyinde artma, SOD, katalaz, glutasyon S–transferaz, GR aktiviteleri ve GSH düzeyinde azalma gibi sonuçlar elde edilmiştir. AD tedavi olarak fluoksetin, venlafaksin veya imipramin tedavilerinin kronik uygulanması sonucunda, her üç ilacın da ortaya çıkan değişiklikleri geri dndrebildiği gösterilmiştir (68).

MDB hastalarıyla yapılan bir çalışmada da SOD aktivitesinin azaldığı ve sekiz haftalık AD (fluoksetin, sitalopram, sertralin veya fluvoksamin) tedaviyi takiben tekrar normale döndüğü bulunmuştur (69). Galecki ve ark.'nın (50) alışmasında MDB hastalarında MDA, SOD ve katalaz aktivitelerinin arttığı, TAOK düzeyinin azaldığı ve GPx aktivitesinin değişmediği ve üç aylık fluoksetin tedavisini takiben bu bulgularda herhangi bir değişmenin olmadığı gösterilmiştir.

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) hastalarıyla yapılmış bir çalışmada, yalnız OKB tanısı olan hastalarda GPx aktivitesi ve MDA düzeyi artmış iken, OKB'ye eşlik eden MDB tanısı da mevcut olan hastalarda MDA düzeyi, GPx, SOD ve katalaz aktiviteleri artmış olarak saptanmıştır (70).

Bu önemli enzimatik antioksidanlardan ayrı olarak antioksidan özellikler gösteren bir diğer enzim de, HDL ile ilişkili bir antioksidan enzim olan **paraoksonaz–1** (PON–1)'dir (63). PON–1, kalsiyuma bağlı bir yol ile organofosfat esterleri, aromatik karboksilik asit esterleri ve karbamatların hidrolizini katalize eden 43 KDa'luk bir proteindir. PON–1, organofosfatlar ve aromatik esterleri hidrolize ederek, **paraoksonaz** ve **arilesteraz** aktiviteleri gösterir. PON–1'in sergilediği arilesteraz aktivitesi, protein konsantrasyonunun gerçek bir göstergesi olarak kabul edilir. Doğal substratı halen bilinmese de, bu enzim hidroperoksitleri indirgeme özelliği aracılığıyla

LDL'de lipid peroksidlerinin birikmesini geciktirme yeteneğine sahiptir (52). PON-1'in HDL ve LDL oksidasyonunu önleyebildiği çalışmalarda gösterilmiştir (63).

PON-1 aktivitesinin azalması durumunda HDL oksidasyonunun arttığı ve okside olan HDL'nin, LDL'yi oksidasyondan koruma özelliğini yitirdiği gösterilmiştir (71). Ailesel hiperkolesterolemi ve diabet gibi aterogenez eğilimi olan hastalıklar ve KDH olan bireylerde serum paraoksonaz aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiş olup, bu enzim düzeyinin KDH gelişme riskinin bir belirleyicisi olduğu ileri sürülmüştür (72).

KDH olanlarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalarda PON-1, HDL ve apolipoprotein-A1 düzeylerinin daha düşük olduğu, saptanan myokard iskemisi ve göğüs ağrısı ile oksidatif stres düzeyinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (73).

Normal anjiyografik bulgulara egzersiz sırasında ortaya çıkan anjina benzeri göğüs ağrısı belirtisinin eşlik ettiği, koroner mikrovasküler sorunlara bağlı myokard iskemisi sonucunda meydana geldiği düşünülen bir hastalık olan "Kardiyak Sendrom X" hastalarıyla yapılmış bir çalışmada, paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitelerinin azalmış olduğu ve bu durumun iskemi ile artmış oksidatif stres ilişkisini desteklediği ortaya konmuştur (74).

Koroner damar hastalığı anjiyografik olarak gösterilmiş olan hastalarla yapılmış bir çalışmada; LDL, TG, apoB, lipoprotein a ve MDA düzeyleri ile eritrositlerin ve apoB içeren lipoproteinlerin in vitro oksidatif strese olan duyarlılıklarının artmış; HDL, apolipoprotein-A1, A, C ve E vitamini düzeyleri ile eritrosit GPx, GR, serum katalaz, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin azalmış olduğu saptanmıştır (63).

Sarandöl ve ark.'nın (75) çalışmasında MDB hastalarında oksidatif stres artışının göstergesi olarak plazma MDA düzeyleri, eritrositlerin oksidasyon duyarlılığı ve eritrosit SOD aktivitesinin artış gösterdiği, ancak altı haftalık AD (venlafaksin, sertralin, reboksetin veya sertralin + reboksetin) tedaviyi takiben saptanan oksidasyon parametrelerinde belirgin bir değişimin olmadığı bulunmuştur.

AD tedavilerin oksidan–antioksidan sistemler üzerinde nasıl etki gösterdiği şu ana dek açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, literatürde yer alan insan çalışmalarında genellikle kısa dönem tedavi sonuçları mevcuttur.

Bilici ve ark.'nın (76) çalışmasında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında MDB hastalarında plazma MDA ve GR düzeyleri ile eritrosit MDA, GPx ve SOD düzeylerinin arttığı; eritrosit GR ve katalaz, plazma GPx, kolesterol ve TG düzeylerinin benzer olduğu; ve üç aylık serotonin geri alımı inhibitörü (SSGİ; fluoksetin, sertralin, fluvoksamin ve sitalopram) tedavisi sonucunda plazma MDA, GPx ve GR ile eritrosit MDA ve SOD düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Bu çalışmada, antioksidan sistem belirteçlerinin, SSGİ etkilerinin monitörizasyonunda yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür.

Oksidatif stresin arttığı gösterilmiş olan MDB hastalarını içeren bir başka çalışmada, yalnız fluoksetin veya fluoksetin ve asetil salisilik asit kombine tedavisi ile yapılan üç aylık izlem sonucunda; yalnız fluoksetin alan hastalarda SOD, katalaz ve GPx düzeylerinde anlamlı değişiklik ortaya çıkmasa da tedaviyle TAOK düzeyinde artma ve MDA düzeyinde azalma olduğu; kombine tedavi alan hastalarda ise MDA düzeyi ve SOD, katalaz, GPx aktivitelerinde belirgin azalma olduğu bulunmuştur (77).

Bu tez çalışmasında, MDB tanısı almış hastalarda, MDB ve KDH patofizyolojilerinde ortak görünen ve bu iki hastalık arasındaki olası bağlantıları anlamamıza yardımcı olabilecek etkenlerden olan serum lipid ve lipoprotein profili, homosistein, fibrinojen ve oksidan–antioksidan sistem belirteçlerinin düzeylerinin belirlenmesi ve bu düzeylerin AD tedaviden ne şekilde etkilendiğinin anlaşılması hedeflenmiştir.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler, 07.11.2007–17.07.2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, “Majör Depresif Bozukluk” tanısı (Ek 1–3) alan ve çalışma ölçütlerini karşılayan kişiler arasından seçildi. Çalışmaya 50 MDB hastası alındı. Aynı yaş grubundan 44 sağlıklı gönüllü ile kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma ile ilgili olarak etik kurul onayı alındı.

### **Çalışmaya Alma Ölçütleri (Ek–4)**

Çalışmaya; 18–65 yaşları arasında olan, “Majör Depresif Bozukluk” tanısı alan, en az üç aydır psikiyatrik tedavi almayan, başka bir psikiyatrik ve sistemik hastalığı olmayan kişiler alındı. Çalışmaya alınmadan önce hasta ve kontrol grubundan araştırmacı tarafından yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

### **Çalışmadan Dışlama Ölçütleri (Ek–5)**

Son üç ay içinde psikiyatrik tedavi kullananlar, MDB dışında eşlik eden başka Eksen–I tanısı olanlar, madde ve alkol bağımlılık veya kötüye kullanım öyküsü olanlar, herhangi bir sistemik ya da endokrinolojik hastalığı olanlar, aile öyküsünde KDH öyküsü olanlar, vücut kitle indeksi 18,5’in altında ve 30,0’ın üzerinde olanlar, gebeler, oral kontraseptif kullanan kadınlar ve laboratuvar testlerinde çalışmaya dahil olmasını engelleyecek ciddiyette anormal bir bulgusu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

### **Uygulanan Form ve Ölçekler**

Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrollerin sosyodemografik bilgileri alınmış, genel fizik muayeneleri yapılarak vital bulguları değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrollerle araştırmacı tarafından Mental Bozuklukların Tanısal ve

Sayımsal El Kitabı 4. Baskı'ya (DSM-IV-TR) (78) göre yarı yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşme yapılmış ve hastalardan major depresif bozukluğun öyküsü alınmıştır. Hastalara depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve anksiyete düzeyini belirlemek için Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) uygulanmıştır.

#### **A– Demografik Bilgiler (Ek-6)**

Bu formla çalışmaya alınan hasta ve kontrollerin; doğum tarihi, cinsiyet, öğrenim durumu, çalışma durumu, medeni durumu ve sigara alışkanlığı ile ilgili bilgiler alınmıştır.

#### **B– Major Depresif Bozukluğun Öyküsü (Ek-7)**

Bu formla çalışmaya alınan hastaların; çalışmaya alındığı dönemdeki depresif atağın başlama tarihi, ilk depresif atağın başlama yaşı, depresif atak sayısı, özkıyım girişimi öyküsü ve ailesinin psikiyatrik hastalık öyküsü ile ilgili bilgiler alınmıştır.

#### **C– Fizik Muayene (Ek-8)**

Bu formla çalışmaya alınan hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), kan basıncı, nabız, bel ve kalça ölçümlerinin bilgileri alınmıştır.

#### **D– Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (Ek-9)**

Hamilton ve ark. (79) tarafından klinik araştırma amaçlı olarak her yaştaki kişide depresyon düzeylerinin saptanması için geliştirilmiştir. Klinisyen tarafından yapılan yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Dokuz madde 0–4, sekiz madde ise 0–2 aralığında değerlendirilir. Her bir maddenin puanı toplanarak toplam puana ulaşılır. 10/11 puanlık bir kesme noktasının depresyon tanısı için uygun olduğu kabul edilir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Akdemir ve ark. (80) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ölçeğin 17 maddelik versiyonu kullanılmıştır.

#### **E– Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) (Ek 10)**

Hamilton ve ark. (81) tarafından anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek amacıyla hazırlanmıştır. Deneklerin anksiyete düzeyini ölçmek amacıyla kullanılan 13 maddeli bir ölçektir. Bu ölçek anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesinde ve bilişsel somatik anksiyete belirtilerinin saptanması ve

derecelendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yarı yapılandırılmış ve uygulayıcı tarafından sorgulamayla hastanın durumuna en uygun madde seçilerek 0–4 arasında değerlendirilen 14 maddeden oluşur. Puan aralığı 0–56 arasındadır. Ölçeğin değerlendirilmesinde 0–5 puan arası anksiyetenin olmadığını, 6–14 puan arası minör anksiyeteyi, 15 puan ve üstü majör anksiyeteyi göstermektedir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve ark. (82) tarafından yapılmıştır.

### **Uygulanan Antidepresan Tedaviler**

AD tedavi seçimi, hastaların psikiyatrik muayeneleri ve MDB öykülerindeki özellikler göz önüne alınarak yapılmıştır. Hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar venlafaksin (n=21), paroksetin (n=8), essitalopram (n=8), sertralin (n=5), sitalopram (n=3), milnasipran (n=2), fluoksetin (n=1), tianeptin (n=1) ve moklobemid (n=1) olup, tedavi dozları hastaların değerlendirme sonuçlarına göre düzenlenmiştir. Bir hastada etki yetersizliği nedeniyle, bir hastada ise ortaya çıkan yan etki (cinsel isteksizlik) nedeniyle başlanan ilaç, 6. hafta değerlendirmesinde değiştirilmiştir. Takip süresince tüm hastalar AD tedavilerini düzenli kullanmakta olduklarını belirtmişlerdir.

### **Laboratuvar Parametreleri**

Hasta ve kontrol grubundan 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00–10:00 arasında antekübital venden kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı, geniş rutin, tiroid hormonları, cinsiyet hormonları, kortizol, ACTH, büyüme hormonu, prolaktin ve insülin değerleri çalışıldı. Daha sonra çalışılacak parametreler için alınan kan örneklerinden elde edilen serumlar, çalışma zamanına dek –80°C’de saklandı.

Serum total kolesterol konsantrasyonu, enzimatik kit (Linear chemicals) kullanılarak ölçüldü. Serum apolipoprotein A1, B ve lipoprotein (a) düzeyleri, Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D.) immünotürbidimetrik yöntemle ölçüldü. Serum HDL–kolesterol düzeyleri ise

HDL scil reagent kiti kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D.) enzimatik eliminasyon yöntemi kullanılarak ölçüldü. Okside-LDL düzeyi, ELISA yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak verildi. Fibrinojen düzeyi, otomatik koagülometri cihazında (Dade Behring, BCS-XP, Almanya) çalışıldı, sonuçlar g/L olarak verildi. Homosistein düzeyi, İmmulite 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) cihazında kemilüminesans yöntemiyle yarışmalı immünokimyasal prensiple ölçüldü. Sonuçlar  $\mu\text{mol/L}$  olarak verildi.

Plazma MDA (**pMDA**) düzeyi ölçümü, Young ve ark.'nın (83) tanımladığı yönteme göre yapıldı. Plazma MDA düzeyi nmol/mL şeklinde ifade edildi. ApoB içeren lipoprotein fraksiyonunun oksidasyona duyarlılığının ölçümü Zhang ve ark.'nın (84) tanımladığı yönteme göre yapıldı. ApoB içeren lipoprotein fraksiyonunun MDA düzeyi başlangıçta (**B\_MDA**) ve bakır sülfat ile 37°C'de 3 saatlik inkübasyonun ardından ölçüldü. 3 saat sonunda elde edilen değer, apoB içeren lipoprotein fraksiyonunun bazal oksidatif durumunun göstergesi olan B\_MDA değerinden çıkarılarak, oksidatif modifikasyon derecesinin (peroksidasyon kapasitesi) göstergesi olan  **$\Delta$ \_MDA** saptandı (7). Sonuçlar mg kolesterol başına nmol MDA olarak ifade edildi (nmol MDA / mg kolesterol). Eritrosit zar lipitlerinin oksidasyona duyarlılığının (**erMDA**) ölçümü Stocks ve ark.'nın (85) tanımladığı yönteme göre yapıldı. Sonuçlar gram hemoglobin başına nmol MDA olarak verildi (nmol MDA/g Hb). TAOK düzeyi kit (Randox) kullanılarak ölçüldü, sonuçlar mmol/L olarak verildi.

Paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ölçümü, Eckerson ve ark.'nın (86) tanımladığı yönteme göre yapıldı. Her iki enzim aktivitesi ünite/litre (Ü/L) şeklinde ifade edildi. GPx aktivitesi kit (Ransel) kullanılarak, SOD aktivitesi kit (Ransod) kullanılarak ölçüldü. Her iki enzim aktivite sonuçları gram hemoglobin başına ünite olarak verildi (Ü/g Hb).

Serum total karoten ve C vitamini düzeyleri McCormick ve ark.'nın (87) tanımladığı yönteme göre ölçüldü. Plazma E vitamini konsantrasyonu, Teissier ve ark.'nın (88) tanımladığı yönteme göre HPLC ile ölçüldü. Vitamin düzeyi sonuçları  $\mu\text{mol/L}$  olarak verildi.

## **İstatistik Analiz**

Verinin istatistiksel analizi SPSS 13.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro–Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t–testi normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki–kare testi ve Fisher’in Kesin Ki–kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

07.11.2007–17.07.2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, “Major Depresif Bozukluk” tanısı alan ve çalışma ölçütlerini karşılayan 50 hasta (Kadın=39, Erkek=11) ile 44 sağlıklı gönüllü (Kadın=34, Erkek=10) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri Tablo–1’de, hastaların MDB öyküleriyle ilgili özellikleri ise Tablo–2’de belirtilmiştir.

**Tablo–1:** MDB hastaları ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özellikleri.

|                       | MDB GRUBU |     | KONTROL GRUBU |      |
|-----------------------|-----------|-----|---------------|------|
|                       | (n)       | (%) | (n)           | (%)  |
| <b>CİNSİYET</b>       |           |     |               |      |
| Erkek                 | 11        | 22  | 10            | 23   |
| Kadın                 | 39        | 78  | 34            | 77   |
| Toplam                | 50        | 100 | 44            | 100  |
| <b>YAŞ</b>            |           |     |               |      |
| 18–40                 | 38        | 76  | 36            | 82   |
| 41–65                 | 12        | 24  | 8             | 18   |
| <b>EĞİTİM</b>         |           |     |               |      |
| İlkokul               | 14        | 28  | 6             | 13,5 |
| Ortaokul              | 4         | 8   | 2             | 4,5  |
| Lise                  | 21        | 42  | 12            | 27,5 |
| Yüksekokul            | 11        | 22  | 24            | 54,5 |
| <b>ÇALIŞMA DURUMU</b> |           |     |               |      |
| Çalışıyor             | 19        | 38  | 35            | 79,5 |
| Öğrenci               | 9         | 18  | 3             | 7    |
| Ev hanımı             | 19        | 38  | 6             | 13,5 |
| Emekli                | 1         | 2   | –             | –    |
| İşsiz                 | 2         | 4   | –             | –    |
| <b>MEDENİ DURUM</b>   |           |     |               |      |
| Evli                  | 25        | 50  | 30            | 68   |
| Bekar                 | 23        | 46  | 13            | 30   |
| Dul / Boşanmış        | 2         | 4   | 1             | 2    |

**Tablo-2:** MDB hastalarının hastalıkla ilgili özellikleri.

|                                     |                              |
|-------------------------------------|------------------------------|
| Şu anki depresif atağın süresi (ay) | 4,4 ± 3,2<br>(1–13)          |
| Depresyonun başlangıç yaşı          | 28,5 ± 8,9<br>(14–50)        |
| Depresif atak sayısı                | 1,8 ± 0,7<br>(1–3)           |
| HAM–D Puanı                         | 30,4 ± 3,0<br>(25–35)        |
| HAM–A Puanı                         | 19,9 ± 5,5<br>(10–30)        |
| Özkiyim girişimi                    | Var 7 (%14)<br>Yok 43 (%86)  |
| Aile öyküsü                         | Var 18 (%36)<br>Yok 32 (%64) |

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamış; ancak kontrol grubunun eğitim süresinin hasta grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Hastalardan 16 (%32)'sının, kontrollerden ise 15 (%34)'ünün sigara kullandığı, sigara kullanma durumu ve paket\*yıl (sigara içicilik düzeyi) açılarından hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark bulunmadığı tespit edilmiştir. Hasta grubunun vücut kitle indeksi  $24,23 \pm 3,49$ ; kontrol grubununki ise  $24,47 \pm 3,86$  olarak saptanmış ve aralarında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Hasta grubundan 21 kişinin (%42) ilk depresif atağını yaşadığı ve şimdiye kadar hiç AD ilaç kullanmadığı; 20 kişinin (%40) ikinci, 9 kişinin (%18) ise 3. depresif atağını yaşadığı saptanmıştır. Yineleyici atakları olan hastaların ise en az üç aydır AD tedavi kullanmadığı belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun ilk değerlendirmede saptanan serum kolesterol, LDL, VLDL, HDL, TG, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein a, homosistein, fibrinojen, oxLDL, pMDA, erMDA, B\_MDA, Δ\_MDA, ürik asit, albümin, total bilirubin, PON, arilesteraz, TAOK, GPx,

SOD, A, E ve C vitamin düzeylerinin ortalama değerleri Tablo-3'te belirtilmiştir.

HAM-D ve HAM-A puanlarıyla arilesteraz ( $p=0,000$  ve  $0,000$ ) ve  $\Delta\_MDA$  ( $p=0,042$  ve  $0,022$ ) arasında negatif; SOD ( $p=0,004$  ve  $0,010$ ), B\_MDA ( $p=0,000$  ve  $0,007$ ), pMDA ( $p=0,001$  ve  $0,001$ ) arasında pozitif korelasyon saptanmış, erMDA ile yalnız HAM-D puanı ( $p=0,047$ ) arasında negatif korelasyon saptanmıştır.



**Tablo-3:** Hasta ve kontrol gruplarının serum lipid profili, homosistein, fibrinojen ve oksidan-antioksidan sistem belirteçlerinin düzeyleri.

|                              | MDB<br>(n=50)   | Kontrol<br>(n=44) | P<br>değeri    |
|------------------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| Kolesterol (mg/dl)           | 184,86 ± 38,38  | 191,45 ± 41,47    | >0,05          |
| LDL (mg/dl)                  | 115,28 ± 31,86  | 116,50 ± 33,31    | >0,05          |
| VLDL (mg/dl)                 | 19,97 ± 10,95   | 23,79 ± 13,10     | >0,05          |
| HDL (mg/dl)                  | 49,44 ± 10,46   | 51,16 ± 12,56     | >0,05          |
| TG (mg/dl)                   | 100,06 ± 54,90  | 116,64 ± 58,66    | >0,05          |
| Apolipoprotein A1 (mg/dl)    | 147,72 ± 23,08  | 143,09 ± 25,73    | >0,05          |
| Apolipoprotein B (mg/dl)     | 82,30 ± 23,70   | 84,50 ± 24,36     | >0,05          |
| Lipoprotein a (mg/dl)        | 16,18 ± 19,06   | 15,48 ± 23,41     | >0,05          |
| Homosistein (µmol/l)         | 13,48 ± 8,72    | 11,71 ± 3,87      | >0,05          |
| Fibrinojen (g/l)             | 3,70 ± 1,11     | 3,74 ± 0,74       | >0,05          |
| oxLDL (mg/dl)                | 1,08 ± 1,06     | 2,33 ± 3,72       | >0,05          |
| pMDA (nmol/ml)               | 1,93 ± 1,41     | 1,08 ± 0,58       | <b>0,003**</b> |
| erMDA (nmol/g Hb)            | 109,68 ± 43,30  | 133,64 ± 55,83    | <b>0,024*</b>  |
| B_MDA (nmol/mg kolesterol)   | 12,83 ± 8,06    | 7,39 ± 3,65       | <b>0,000**</b> |
| Δ_MDA (nmol/mg kolesterol)   | 28,18 ± 19,21   | 35,45 ± 18,46     | >0,05          |
| Ürik asit (mg/dl)            | 3,60 ± 0,92     | 4,07 ± 1,32       | >0,05          |
| Albümin (g/dl)               | 4,86 ± 0,27     | 4,93 ± 0,22       | >0,05          |
| Total bilirubin (mg/dl)      | 0,77 ± 0,38     | 0,78 ± 0,39       | >0,05          |
| Paraoksonaz aktivitesi (U/l) | 215,58 ± 108,57 | 236,61 ± 112,95   | >0,05          |
| Ariesteraz aktivitesi (U/l)  | 86,83 ± 23,0    | 107,64 ± 24,58    | <b>0,000**</b> |
| TAOK (mmol/l)                | 1,22 ± 0,35     | 1,24 ± 0,29       | >0,05          |
| GPx (U/g Hb)                 | 12,44 ± 5,49    | 13,22 ± 5,02      | >0,05          |
| SOD (U/g Hb)                 | 2331,0 ± 1201,2 | 1771,3 ± 476,7    | <b>0,027*</b>  |
| A Vitamini (µmol/l)          | 2,52 ± 0,54     | 2,64 ± 0,57       | >0,05          |
| E Vitamini (µmol/l)          | 34,73 ± 7,71    | 34,41 ± 7,04      | >0,05          |
| C Vitamini (µmol/l)          | 34,45 ± 20,67   | 27,95 ± 21,09     | >0,05          |

\* p<0,05 \*\* p<0,01

İlk değerlendirmesi ilaçsızken yapılan MDB hastalarının AD tedavinin başlanmasını takiben 6. hafta sonunda, 12. hafta sonunda ve 24. hafta sonunda yapılan değerlendirmelerinde HAM–D ve HAM–A puanlarında anlamlı bir azalma seyri gözlenmiştir (Her iki test puanında izlem sürecindeki azalma için p değeri 0,000 idi).

İzlem sürecinde VKİ yavaş bir artış göstererek 24 hafta sonundaki VKİ ortalaması ile ilk ortalama arasındaki fark anlamlı (p=0,000) hale gelmiştir (İlk VKİ ortalaması: 24,23 ± 3,49 iken, 6 ay sonundaki VKİ ortalaması: 24,79 ± 3,43 idi).

İzlem sürecinde total kolesterol, HDL ve fibrinojen düzeylerinde yavaş bir artış olduğu gözlenmiştir. HDL düzeyi artışındaki istatistiksel anlamlı farklılık 12. haftada ortaya çıkıp (p=0,043); 24. haftada da artarak devam etmiştir (p=0,001). Total kolesterol ve fibrinojen düzeylerindeki artış 24. haftada istatistiksel olarak anlam kazanmıştır (p=0,019 ve p=0,002). İzlem sürecinde, diğer lipid ve lipoprotein profili parametreleri ile homosistein düzeylerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

İzlem sürecinde  $\Delta$ \_MDA düzeyi, PON ve arilesteraz aktiviteleri, A vitamini düzeyinde artma; pMDA, B\_MDA, TAOK düzeyleri ve SOD aktivitesinde azalma saptanmıştır.

pMDA düzeyindeki düşüş 24. haftada istatistiksel anlam kazanmıştır (p=0,000). erMDA düzeyleri 6 ve 12. haftalarda gösterdiği anlamlı artışı takiben 24. haftada, başlangıçtaki değerine yaklaşacak şekilde tekrar azalmıştır (Tablo–4, Şekil–3).

**Tablo–4:** MDB hastalarının izlem sürecinde erMDA düzeyleri.

|        |                |                         |
|--------|----------------|-------------------------|
| erMDA1 | 109,68 ± 43,30 |                         |
| erMDA2 | 134,40 ± 47,36 | P <sub>2-1</sub> :0,001 |
| erMDA3 | 145,29 ± 53,98 | P <sub>3-1</sub> :0,000 |
| erMDA4 | 118,20 ± 53,19 | P <sub>4-1</sub> >0,05  |

erMDA1: Başlangıç, erMDA2: 6. hf. (hafta), erMDA3: 12. hf., erMDA4: 24. hf.

$\Delta$ \_MDA düzeyindeki artış 24. haftada istatistiksel anlam kazanmıştır (p=0,011). B\_MDA düzeyindeki düşüş ise 6. haftadan itibaren anlamlı hale gelmiştir (Tablo-5, Şekil-4).

**Tablo-5:** MDB hastalarının izlem sürecinde B\_MDA düzeyleri.

|        |              |                         |
|--------|--------------|-------------------------|
| B_MDA1 | 12,83 ± 8,06 |                         |
| B_MDA2 | 8,28 ± 4,07  | P <sub>2-1</sub> :0,010 |
| B_MDA3 | 7,33 ± 2,88  | P <sub>3-1</sub> :0,000 |
| B_MDA4 | 6,73 ± 1,36  | P <sub>4-1</sub> :0,000 |

B\_MDA1: Başlangıç, B\_MDA2: 6. hf., B\_MDA3: 12. hf., B\_MDA4: 24. hf.

PON ve arilesteraz aktivitelerindeki artış 24. haftada istatistiksel anlam kazanmıştır (p=0,036 ve p=0,000). A vitamini düzeyindeki artış 24. haftada istatistiksel anlam (p=0,027) kazanmıştır (Şekil-5).

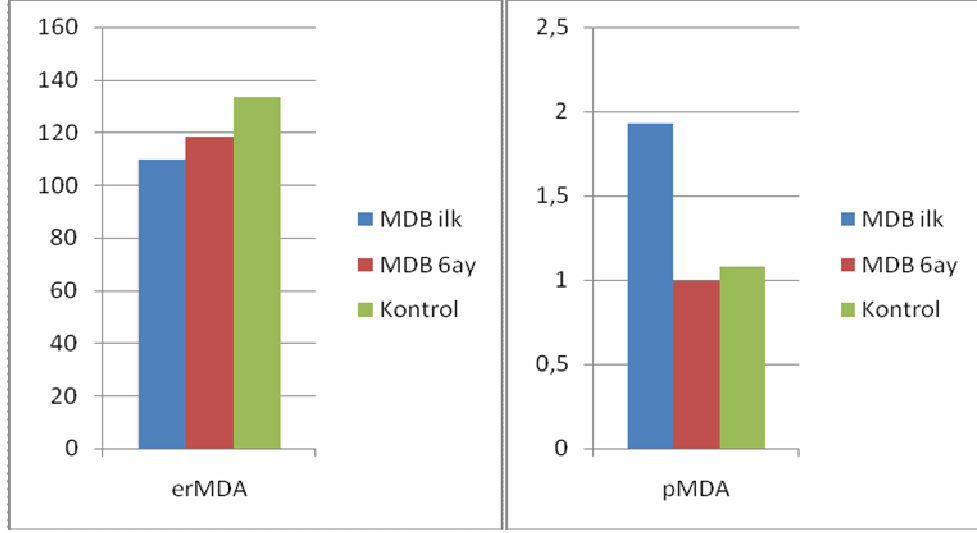
SOD aktivitesindeki azalma 24. haftada istatistiksel anlam (p=0,010) kazanmıştır (Şekil-5).

TAOK düzeyindeki azalma ise 6. haftadan itibaren anlamlı hale gelmiştir (Tablo-6).

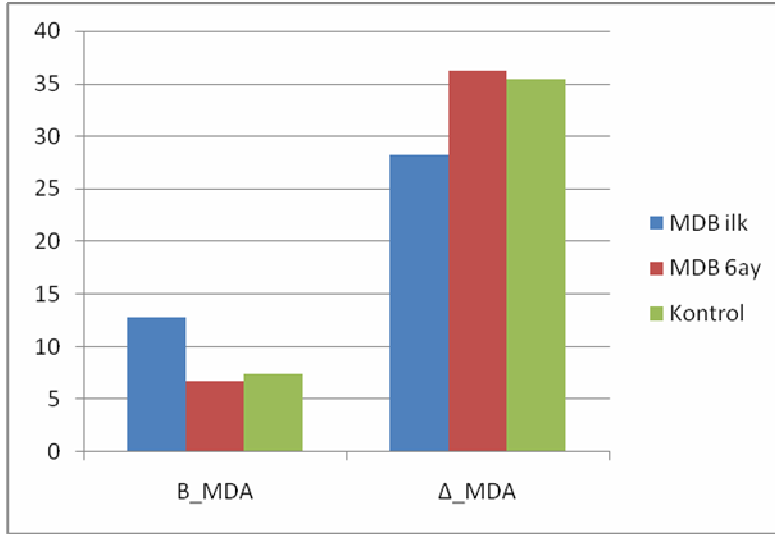
**Tablo-6:** MDB hastalarının izlem sürecinde TAOK düzeyleri.

|       |             |                         |
|-------|-------------|-------------------------|
| TAOK1 | 1,22 ± 0,35 |                         |
| TAOK2 | 0,99 ± 0,39 | P <sub>2-1</sub> :0,029 |
| TAOK3 | 0,94 ± 0,51 | P <sub>3-1</sub> :0,008 |
| TAOK4 | 0,84 ± 0,53 | P <sub>4-1</sub> :0,000 |

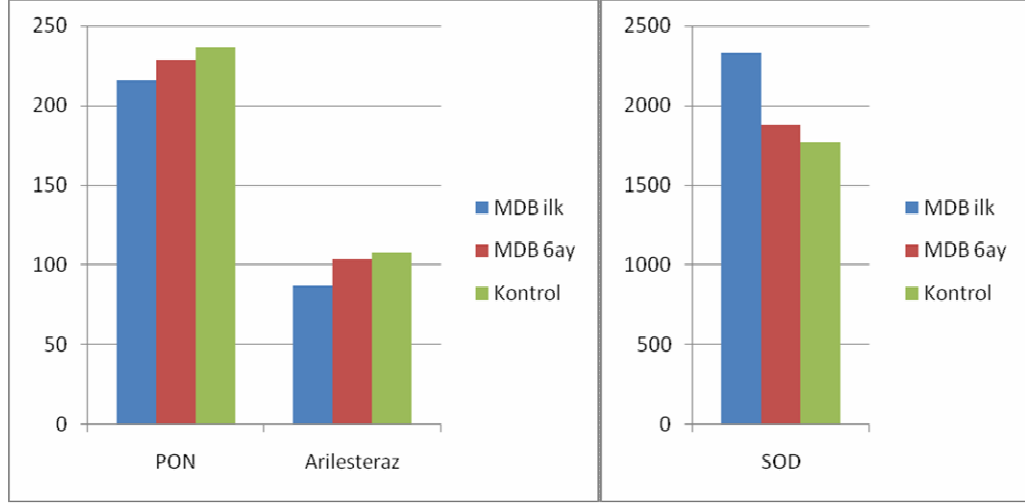
TAOK1: Başlangıç, TAOK2: 6. hf., TAOK3: 12. hf., TAOK4: 24. hf.



**Şekil-3:** MDB hastalarının tedavi öncesi ve tedavinin 24. haftasında değerlendirilen ortalama erMDA ve pMDA düzeylerinin birbirleriyle ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması.



**Şekil-4:** MDB hastalarının tedavi öncesi ve tedavinin 24. haftasında değerlendirilen ortalama B\_MDA ve  $\Delta$ \_MDA düzeylerinin birbirleriyle ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması.



**Şekil-5:** MDB hastalarının tedavi öncesi ve tedavinin 24. haftasında değerlendirilen ortalama PON, arilesteraz ve SOD aktivitelerinin birbirleriyle ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması.

İzlem sürecinde diğer oksidan–antioksidan sistem belirteçlerinde herhangi bir değişiklik ortaya çıkmamıştır (Tablo–7).

Kontrol grubunda bulunan 10 erkek ve 34 kadın arasında yapılan cinsiyetler arası karşılaştırmada, A vitamini ( $p=0,000$ ) ve ürik asit ( $p=0,000$ ) düzeyleri arasında farklılık saptanırken (Erkeklerde A vitamini:  $3,26 \pm 0,39$ , ürik asit:  $5,74 \pm 1,27$  iken; kadınlarda A vitamini:  $2,45 \pm 0,48$ , ürik asit:  $3,69 \pm 0,95$ ), diğer belirteçler açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

MDB hasta grubunda ise GPx aktivitesi, homosistein, fibrinojen, TAOK düzeyleri ve kontrol grubunda olduğu gibi A vitamini ve ürik asit düzeylerinde cinsiyetler arası farklılık gözlenmemiştir (Tablo–8).

**Tablo–7:** Altı aylık AD tedavi sonrasındaki serum lipid profili, homosistein, fibrinojen ve oksidan–antioksidan sistem belirteçlerinin düzeyleri.

|                              | MDB             | MDB             | P              |
|------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|                              | Tedavi öncesi   | 6 Ay sonra      | değeri         |
| Kolesterol (mg/dl)           | 184,86 ± 38,38  | 195,04 ± 44,08  | <b>0,019*</b>  |
| LDL (mg/dl)                  | 115,28 ± 31,86  | 120,19 ± 35,77  | >0,05          |
| VLDL (mg/dl)                 | 19,97 ± 10,95   | 19,98 ± 9,72    | >0,05          |
| HDL (mg/dl)                  | 49,44 ± 10,46   | 54,82 ± 12,47   | <b>0,001**</b> |
| TG (mg/dl)                   | 100,06 ± 54,90  | 100,24 ± 48,54  | >0,05          |
| Apolipoprotein A1 (mg/dl)    | 147,72 ± 23,08  | 147,37 ± 23,09  | >0,05          |
| Apolipoprotein B (mg/dl)     | 82,30 ± 23,70   | 83,83 ± 16,64   | >0,05          |
| Lipoprotein a (mg/dl)        | 16,18 ± 19,06   | 17,41 ± 21,37   | >0,05          |
| Homosistein (µmol/l)         | 13,48 ± 8,72    | 14,33 ± 9,95    | >0,05          |
| Fibrinojen (g/l)             | 3,70 ± 1,11     | 4,06 ± 0,82     | <b>0,002**</b> |
| oxLDL (mg/dl)                | 1,08 ± 1,06     | 1,52 ± 2,20     | >0,05          |
| pMDA (nmol/ml)               | 1,93 ± 1,41     | 0,99 ± 0,75     | <b>0,000**</b> |
| erMDA (nmol/g Hb)            | 109,68 ± 43,30  | 118,20 ± 53,19  | >0,05          |
| B_MDA (nmol/mg kolesterol)   | 12,83 ± 8,06    | 6,73 ± 1,36     | <b>0,000**</b> |
| Δ_MDA (nmol/mg kolesterol)   | 28,18 ± 19,21   | 36,21 ± 17,48   | <b>0,011*</b>  |
| Ürik asit (mg/dl)            | 3,60 ± 0,92     | 3,70 ± 1,15     | >0,05          |
| Albümin (g/dl)               | 4,86 ± 0,27     | 4,80 ± 0,25     | >0,05          |
| Total bilirubin (mg/dl)      | 0,77 ± 0,38     | 0,72 ± 0,39     | >0,05          |
| Paraoksonaz aktivitesi (U/l) | 215,58 ± 108,57 | 228,46 ± 110,84 | <b>0,036*</b>  |
| Ariesteraz aktivitesi (U/l)  | 86,83 ± 23,0    | 103,35 ± 22,74  | <b>0,000**</b> |
| TAOK (mmol/l)                | 1,22 ± 0,35     | 0,84 ± 0,53     | <b>0,000**</b> |
| GPx (U/g Hb)                 | 12,44 ± 5,49    | 13,79 ± 5,55    | >0,05          |
| SOD (U/g Hb)                 | 2331,0 ± 1201,2 | 1878,5 ± 614,0  | <b>0,010*</b>  |
| A Vitamini (µmol/l)          | 2,52 ± 0,54     | 2,69 ± 0,57     | <b>0,027*</b>  |
| E Vitamini (µmol/l)          | 34,73 ± 7,71    | 34,55 ± 7,58    | >0,05          |
| C Vitamini (µmol/l)          | 34,45 ± 20,67   | 32,09 ± 20,12   | >0,05          |

\* p<0,05 \*\* p<0,01

**Tablo–8:** MDB hasta grubunda erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel fark ( $p<0,05$ ) saptanan parametreler.

| MDB grubu   | Erkek         | Kadın        | P     |
|-------------|---------------|--------------|-------|
| Homosistein | 20,69 ± 11,31 | 11,68 ± 7,05 | 0,001 |
| Fibrinojen  | 3,06 ± 0,65   | 3,88 ± 1,16  | 0,017 |
| TAOK        | 1,43 ± 0,41   | 1,18 ± 0,33  | 0,004 |
| GPx         | 9,01 ± 3,88   | 13,32 ± 5,54 | 0,019 |
| A vitamini  | 3,12 ± 0,44   | 2,36 ± 0,45  | 0,000 |
| Ürik asit   | 4,02 ± 0,77   | 3,48 ± 0,94  | 0,022 |

Homosistein düzeyleri tüm tetkiklerde (1–4), MDB hastası erkeklerde, kadınlara kıyasla daha yüksek seyretmiştir (Tablo–9).

**Tablo–9:** MDB hasta grubunda erkekler ve kadınlar arasında tüm tetkiklerde saptanan ortalama homosistein düzeylerinin karşılaştırılması.

| MDB          | Erkek         | Kadın        | P     |
|--------------|---------------|--------------|-------|
| Homosistein1 | 20,69 ± 11,31 | 11,68 ± 7,05 | 0,001 |
| Homosistein2 | 22,76 ± 13,33 | 12,08 ± 7,30 | 0,000 |
| Homosistein3 | 17,54 ± 7,13  | 12,27 ± 7,46 | 0,033 |
| Homosistein4 | 25,46 ± 13,11 | 11,69 ± 6,98 | 0,000 |

H.sistein1: Başlangıç, H.sistein2: 6. hf., H.sistein3: 12. hf., H.sistein4: 24. hf.

Kontrol grubunda cinsiyetler arasında fark saptanmazken, MDB grubunun ilk ve son (24. hafta) tetkiklerinde kadınlarda saptanan ortalama fibrinojen düzeyi erkeklerde saptanan ortalamadan yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, 2 ve 3. tetkiklerde de kadınlarda saptanan ortalama fibrinojen düzeylerinin erkeklerdekenden yüksek olduğu görülmüştür (Tablo–10).

**Tablo-10:** MDB hasta grubunda erkekler ve kadınlar arasında tüm tetkiklerde saptanan ortalama fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması.

| MDB         | Erkek       | Kadın       | P     |
|-------------|-------------|-------------|-------|
| Fibrinojen1 | 3,06 ± 0,65 | 3,88 ± 0,83 | 0,017 |
| Fibrinojen2 | 3,50 ± 1,10 | 3,81 ± 0,83 | >0,05 |
| Fibrinojen3 | 3,53 ± 1,03 | 3,78 ± 0,78 | >0,05 |
| Fibrinojen4 | 3,43 ± 1,10 | 4,20 ± 0,68 | 0,012 |

Fibrinojen1: Başlangıç, Fibrinojen2: 6. hf., Fibrinojen3: 12. hf., Fibrinojen4: 24. hf.

İzlem sürecinde ortalama TAOK düzeyleri, 2. tetkikten itibaren tüm tetkiklerde (2, 3 ve 4) erkeklerde ve kadınlarda benzer düzeylerde seyretmiştir. İzlem sürecinde ortalama GPx düzeyleri tüm tetkiklerde (2, 3 ve 4) erkeklerde kadınlardan düşük seyretmeye devam etmekle birlikte, bu fark yalnızca 2. tetkikte istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. İzlem sürecinde A vitamini ve ürik asit düzeyleri, tüm tetkiklerde (2, 3 ve 4) erkeklerde kadınlardan anlamlı yüksek seyretmeye devam etmiştir.

**Tablo-11:** İlk atak ve yineleyici MDB hastaları arasında tüm tetkiklerde saptanan ortalama fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması.

| MDB         | İlk atak    | Yineleyici  | P     |
|-------------|-------------|-------------|-------|
| Fibrinojen1 | 3,64 ± 0,94 | 3,74 ± 1,24 | >0,05 |
| Fibrinojen2 | 3,49 ± 0,78 | 3,92 ± 0,95 | >0,05 |
| Fibrinojen3 | 3,47 ± 0,63 | 3,93 ± 0,92 | 0,039 |
| Fibrinojen4 | 3,74 ± 0,77 | 4,28 ± 0,79 | 0,053 |

Fibrinojen1: Başlangıç, Fibrinojen2: 6. hf., Fibrinojen3: 12. hf., Fibrinojen4: 24. hf.

Yineleyici MDB hastalarında (n=29), ortalama fibrinojen düzeyleri ilk iki tetkikte benzerken, 3 ve 4. tetkiklerde ilk atak hastalarının (n=21) ortalamasından daha yüksek bulunmuştur. Yineleyici MDB hastalarının ilk ve 24 hafta sonrasında saptanan fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı fark



saptanmıştır (p=0,002). İlk atak MDB hastalarının fibrinojen düzeyinde, izlemde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Tablo–11).

Oksidan–antioksidan sistem belirteçleri açısından gerek ilk değerlendirmede, gerekse izlem süresi boyunca, ilk atak ve yineleyici MDB hastaları arasında herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

İntihar girişimi öyküsü olan 7 hasta ile girişimi olmayan 43 hasta karşılaştırıldığında; iki alt grubun HAM–D skorları arasında anlamlı fark olduğu (p=0,000) bulunmuştur (İntihar öyküsü olanların HAM–D ortalaması  $34,0 \pm 0,82$  iken, olmayanların HAM–D ortalaması  $29,80 \pm 2,76$  idi). Bu iki alt grup arasında yapılan laboratuvar parametreleri karşılaştırmasında, VLDL (p=0,010) ve TG (p=0,010) düzeyleri anlamlı derecede farklı saptanmıştır (İntihar girişimi öyküsü olan hastaların ortalama VLDL düzeyi  $12,94 \pm 2,36$  ve TG düzeyi  $64,57 \pm 11,65$ ; intihar girişimi öyküsü olmayan hastaların VLDL düzeyi  $21,12 \pm 11,38$  ve TG düzeyi  $105,84 \pm 57,03$  idi).

Lipoprotein a düzeyi, intihar girişimi olanlarda  $32,57 \pm 24,72$  iken, girişimi olmayanlarda  $13,51 \pm 16,87$  saptanmış ve aralarında anlamlı fark olduğu (p=0,002) bulunmuştur.

İzlem sürecinde 2. tetkikten itibaren VLDL ve TG değerleri arasındaki fark anlamlılığını yitirdi, yine de intihar girişimlilerdeki ortalama, girişimi olmayanların ortalamasından düşük olmaya devam etmiştir.

İzlem sürecinde tüm tetkiklerde (1–4) lipoprotein a değerleri açısından intihar girişimi olan ve olmayan hastalar arasındaki fark anlamlılığını sürdürmüştür (p değerleri sırasıyla: 0,002, 0,006, 0,004, 0,003 idi).

İzlem sürecinde intihar girişimi öyküsü olan ve olmayan MDB hastalarının oluşturduğu iki alt grup arasında, diğer parametreler açısından herhangi bir farklılık ortaya çıkmamıştır.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, hem sağlıklı hem de kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde ortaya çıkan kardiyak sorunların insidansı ile MDB arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermekle birlikte, bu ilişkinin ne şekilde olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Her iki hastalığın da önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında olduğu göz önüne alındığında, bu iki hastalık arasındaki bağlantıyı ve belki de ortak olan patofizyolojik süreçleri ortaya koymak önemli bir hedef gibi gözükmemektedir.

MDB'de KDH riskinin lipid profilindeki değişiklikler, inflamasyon artışı, koagülasyon artışı ve oksidatif stresin artışı ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma olmasına karşın, çalışmalarda genellikle belli bir alan üzerinde odaklanılmıştır. Bu çalışmada, literatürdeki çalışmalarda MDB ve KDH arasındaki bağlantıda rolleri olduğu savunulmuş çok sayıda parametre birlikte ele alınmış ve KDH riskini bağımsız olarak arttırdığı bilinen herhangi bir sistemik veya endokrinolojik hastalık varlığı, aile öyküsünde KDH bulunması, doğum kontrol hapı kullanımı ve alkol kullanımı söz konusu olan bireyler çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmamızda, VKİ'si 18,5'in altında veya 30,0'ın üzerinde olan bireylerin düşük veya fazla olan VKİ durumlarının metabolik parametreleri etkileyebileceği göz önüne alınarak, hasta ve kontrol olguları seçilmiştir. Özellikle obezitenin bağımsız bir KDH risk faktörü olması nedeniyle, Gür ve ark.'nın (74) çalışmasında olduğu gibi, çalışmamızda VKİ değeri 30,0 ve üzerinde olan bireylere yer verilmemiştir.

KDH risk faktörleri arasında tanımlanmış olan erkek cinsiyette olma, ileri yaş ve sigara kullanımı açılarından dengeyi sağlamak amacıyla çalışmamızdaki MDB hasta grubunda saptanmış olan erkek / kadın oranı, yaş ortalaması ve sigara paket\* yıl düzeyleri istatistiksel olarak benzer olan bir kontrol grubu oluşturulmuştur. MDB ve sağlıklı kontrollerin oluşturduğu iki grup arasında VKİ değerleri açısından da istatistiksel fark olmayıp, tüm bu özellikler çalışmamızdaki MDB hastalarında araştırılan ve KDH riskiyle ilişkili

görünen değişikliklerin MDB patofizyolojisiyle olası neden–sonuç ilişkisini güçlendirmektedir.

Literatürde, AD tedavilerin oksidan–antioksidan sistemler üzerinde nasıl etki gösterdiği ile ilişkili olarak yapılmış insan çalışmalarında AD kullanım süreleri 6 hafta ile 3 ay arasında değişmektedir (50, 62, 69, 75–77) Çalışmamız 6 aylık (24 haftalık) izlem süreci ile, uzun dönem AD tedavinin sonuçlarını göstermesi yönünden önemlidir.

Çalışmamızda MDB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında lipid profili, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein a, homosistein ve fibrinojen düzeyleri açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

MDB ve lipid profili ilişkisinde birbirinden farklı sonuçlara sahip çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızın sonuçları, MDB ile lipid profili arasında herhangi bir ilişki olmadığını saptamış olan Ergün ve ark.'nın (18), Almeida–Montes ve ark.'nın (19), Chen ve ark.'nın (20) ve Deisenhammer ve ark.'nın (21) çalışma sonuçlarıyla benzer; MDB hastalarında total kolesterol, HDL, LDL ve apoB düzeylerinin artmış, apoA1 düzeyinin azalmış olduğunu saptamış olan Sarandöl ve ark.'nın (7) çalışma sonuçları ile uyumsuzdur.

Shin ve ark.'nın (10) lipid profili ve depresyon ilişkisi üzerine yapılmış 32 çalışmayı ele aldıkları meta–analiz sonuçlarına göre depresyon düzeyi ile düşük total kolesterol, düşük LDL ve özellikle kadınlarda yüksek HDL düzeylerinin ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Lipid profili açısından herhangi bir cinsiyet farkının yer almadığı çalışma bulgularımız, bu meta–analizin sonuçlarıyla uyumsuzdur.

Lehto ve ark. (11) çalışmalarında, uzun süreli depresyon ile HDL düşüklüğü arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Sonuçları çalışmamızla uyumlu olmayan bu çalışmada ortalama hastalık süresi yedi yıl iken, çalışma hastalarımızın ortalama depresyon süresi 4,4 aydır.

Fowkes ve ark. (13) ile Smith ve ark.'nın (14) çalışmalarında kolesterol ve TG düzeylerindeki düşüklüğün depresyon ve intihar davranışı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Rabe–Jablonska ve Poprawska'nın (15) çalışmasında MDB atağının ve intihar eğiliminin total kolesterol ve LDL düzeylerindeki düşüş ile ilişkisi olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda intihar girişimi öyküsü olan 7 hasta ile intihara kalkışmamış 43 hasta arasında yapılan karşılaştırmada, VLDL ve TG düzeylerinin intihar girişimi olanlarda diğer MDB hastalarına kıyasla anlamlı derecede düşük saptanmış olması, bu çalışma verilerinin belirttiği intihar davranışı ile düşük lipid düzeyleri ilişkisini desteklemektedir.

Çalışmamızda AD tedavi başlanmasını izleyen süreçte 6. haftadan itibaren intihar girişimi olan hasta grubu ile girişim öyküsü olmayan hasta grubu arasındaki VLDL ve TG düzeyleri farklılığı ortadan kalkmıştır. Bu 7 hastanın AD tedaviye iyi yanıt verdiği altı haftalık sürenin sonunda yapılan psikiyatrik muayene ve HAM-D, HAM-A değerlendirme sonuçlarınc da desteklenmekte olup; VLDL ve TG düzeylerindeki yükselmenin intihar davranışı olan MDB hastalarında bir tedavi yanıtı belirteci olma şansını güçlendirmektedir.

Deisenhammer ve ark. (21) MDB ile lipid profili arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını saptadıkları çalışmalarında lipid düzeyleriyle intihar davranışının da ilişkisiz olduğunu ve dört haftalık AD tedavi sonucunda hastaların lipid profillerinin herhangi bir değişiklik göstermediğini belirtmişlerdir. Bu sonuçlar, çalışma sonuçlarımızla uyumsuzdur.

Maes ve ark. (17) ile Huang ve ark.'nın (16) çalışmalarında, düşük kolesterol ve HDL düzeyleri ile saldırgan davranışların ve depresif belirtilerin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özer ve ark.'nın (89) çalışmasında panik bozukluğu hastalarında intihar davranışı ile kolesterol ve LDL düşüklüğü ilişkili saptanmıştır. Maes ve ark.'nın (17) çalışmasında MDB'de ve intihar davranışı varlığında saptanmış olan HDL düşüklüğünün bir immün / inflamatuvar yanıt sonucunda olabileceği ve özellikle erkeklerde intihar davranışı belirteci olarak kullanılabilceği de belirtilmiştir. Bu çalışmada beş haftalık AD tedaviden hastaların lipid profillerinin etkilenmediği de gösterilmiştir.

AD tedavilerin lipid düzeylerine etkisinin incelendiği McIntyre ve ark.'nın (22) derlemesinde venlafaksin gibi VKİ'ye belirgin etkisi olmayan AD ilaçların lipid profili üzerinde etki göstermediği, ancak mirtazapin ve trisiklikler gibi belirgin VKİ artışına neden olan AD ilaçların kolesterol ve TG

düzeylerinin artmasına neden olduğu vurgulanmıştır. Çalışma hastalarımızda izlemin ilk üç ayında herhangi bir değişiklik göstermemiş olan VKİ, total kolesterol ve HDL düzeyleri 6 ayın sonunda yapılan son tetkiklerde anlamlı yükselme göstermiş olup, bu sonuç McIntyre ve ark.'nın (22) belirttikleri sonuçlarla uyumludur.

Çalışmamızdaki intihar girişiminde bulunmuş hastalarda, girişimi olmayanlardan farklı olan bir bulgu da lipoprotein a düzeyindeki yükseklik olup, bu farklılık VLDL ve TG düzeyleri gibi AD tedavinin erken döneminde normale dönmemiş, 6 aylık izlem süreci boyunca yapılan tüm tetkiklerde aynı kalmıştır. Bu hastaların psikiyatrik muayeneleri, HAM-D ve HAM-A puanları altı ayın sonunda remisyonu gösterse de, bu klinik değişim lipoprotein a düzeyindeki fazlalığa herhangi bir etkide bulunmamıştır. Bu sonuç, yüksek lipoprotein a düzeyini, intihar girişimi varlığının bir göstergesi haline getirmektedir.

Trombosit aktivasyonunda rol alan ve bağımsız bir aterosklerotik damar hastalığı risk faktörü olarak bilinen lipoprotein a düzeyinin şizofreni, bipolar bozukluk ve MDB'de arttığını saptamış ve bu bulguyu psikiyatrik bozukluklarda artan ateroskleroz riskinin nedeni olarak değerlendirmiş olan Emanuele ve ark. (27), çalışmalarında intihar ile ilgili bir veri sunmamışlardır. Çalışmamızda MDB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında herhangi bir farklılık göstermeyen lipoprotein a düzeyinin, yalnızca intihar girişimi varlığında ve AD tedavinin klinik yanıtına rağmen devam eden yüksekliği, bu aterojenik lipoproteini, daha çok sayıda intihar olgularının yer aldığı çalışmalarla araştırmaya ve intihar ile ilişkisini anlamaya değer bir belirteç yapmaktadır.

Koagülasyon faktörü ve akut faz proteini olan fibrinojenin düzeyinin MDB'de arttığının gösterildiği Berk ve ark.'nın (29) çalışması ve özellikle yorgunluk olmak üzere depresif belirtilerle fibrinojen düzeyinin korele olduğunun saptandığı Panagiotakos ve ark.'nın (28) çalışması ile fibrinojen düzeyinin MDB'de değişmediğini bulmuş olan çalışmamız uyumlu değildir. Fibrinojen düzeyi ile MDB arasında herhangi bir ilişki olmadığını saptamış

olan Whooley ve ark.'nın (31) çalışmasıyla Schroeder ve ark.'nın (32) çalışmasının sonuçları ile bulgularımız uyumludur.

Çalışmamızda fibrinojen düzeyleri açısından, kontrol olgularında cinsiyetler arası bir farklılık yokken, MDB hasta grubunda kadınlardaki fibrinojen düzeyi erkeklerdekinden yüksek saptanmıştır. Bu durum MDB'de hormonal faktörlerin de etkisi ile kadın-erkek arasında bir farkın ortaya çıkmasının kolaylaştığını gösteriyor olabilir. İzlem sürecinde de kadınlarda erkeklerdekinden yüksek kalmış olan fibrinojen düzeyinin cinsiyetler arası farkı AD tedaviden etkilenmiyor görünmektedir. Kadın MDB hastalarında koagülasyon eğilimini erkeklerden daha çok arttırdığı söylenebilecek olan fibrinojen düzeyinin, kadın hastalarda artış gösterme nedeninin anlaşılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışma sonuçlarımızda benzer durum, homosistein için de geçerlidir. Homosistein düzeyi açısından kontrol grubunda cinsiyetler arasında fark yokken; MDB grubundaki erkeklerde kadınlardakinden daha yüksek saptanmış olan homosistein düzeyleri izlem sürecinde de AD tedaviden etkilenmeyerek bu farkı korumuştur. Folstein ve ark.'nın (38) derlemesinde homosistein düzeyinin erkeklerde kadınlardan yüksek olduğu belirtilmiş olmakla birlikte, bu cinsiyetler arası farkın MDB hastalarında belirginleşmiş olması yanıt aranması gereken bir noktadır.

MDB özellikleri göz önüne alındığında, çalışmamızda saptanan bir bulgu da fibrinojen düzeyi açısından yineleyici MDB hastaları ile ilk atak MDB hastaları arasında ilk iki tetkikte herhangi bir farklılık yokken, AD tedavinin 12. haftasında yineleyici MDB hastalarının fibrinojen düzeyinin ilk atak hastalarinkinden yüksek hale gelmesidir. İzlem sürecinde fibrinojen ilk atak MDB hastalarında göstermediği artışı yineleyici MDB hastalarında göstermiştir. Bu durum yineleyici MDB'de AD tedavinin koagülasyon eğiliminde artışa neden olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Nedeni açık olmasa da bu bulgu, muhtemelen yineleyen AD tedavilerle de ilişkili olarak, yineleyici MDB hastalarının KDH riskinin ilk atak MDB hastalarından daha fazla olduğunu desteklemektedir.

Yine bir koagülasyon yatkınlığı göstergesi ve KDH risk faktörü olan homosistein yüksekliği, Folstein ve ark.'nın (38) derlemesinde MDB

etiopatogenezinde önemli role sahip bir molekül olarak tanımlanmıştır. Özellikle geriyatrik yaş grubunda homosistein yüksekliği ile MDB arasında ilişki olduğunu ortaya koymuş çalışmalar bulunmaktadır (33–37). Ancak çalışmamızda homosistein düzeyi açısından MDB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında bir farklılık ve hastalarda AD tedavi sonrasında yapılan izlemde herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

Çalışmamızda oksidasyon parametrelerinden, oxLDL ve (apoB içeren lipoprotein fraksiyonunun peroksidasyon kapasitesi göstergesi olan)  $\Delta$ \_MDA düzeyleri açısından MDB ve kontrol grupları arasında fark yokken; pMDA ve (apoB içeren lipoprotein fraksiyonunun MDA düzeyi göstergesi olan) B\_MDA düzeyleri MDB grubunda daha yüksek, erMDA düzeyi ise kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır. İzlem süresince de oxLDL düzeyleri benzer şekilde seyretmeyi sürdürmüştür. Bu bulgu, KDH hastalarının plazmasında oxLDL düzeyinde artışın saptandığı çalışma (42–47) sonuçları göz önüne alındığında, MDB'de KDH riski artışını desteklememektedir. Tersine, çalışmamızda oksidasyon artışının göstergelerinden olan pMDA ve B\_MDA düzeylerinin MDB hastalarında kontrollere kıyasla artmış bulunması MDB'de KDH riskinin artmış olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda HAM–D ve HAM–A puanlarıyla pMDA ve B\_MDA düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış olması, KDH riskinin depresyon şiddeti ve depresyona eşlik eden anksiyete düzeyi ile de ilişkili olduğunu desteklemektedir. MDB'de artmış lipid peroksidasyonu göstergeleri olan pMDA ve B\_MDA düzeyleri, AD tedavi ile izlem sürecinde ilerleyici bir seyir takip ederek azalmıştır. pMDA düzeyindeki azalma 24. haftada, B\_MDA düzeyindeki azalma ise 6. haftada istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiştir. Bu bulgular, B\_MDA düzeyinin AD tedaviye erken yanıtla, pMDA düzeyinin ise uzun dönem AD yanıtıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

pMDA ve B\_MDA ile ilişkili bulgularımız, MDB'de MDA artışını ve AD tedavi ile azalışını göstermiş olan Khanzode ve ark. (61), Bilici ve ark.'nın (76) çalışmaları ile uyumludur.

Eritrositlerin lipid peroksidasyonuna artmış duyarlılığı, artan serbest radikaller ve / veya yetersiz antioksidan savunma ile ilişkilendirilmektedir (75).

Peet ve ark. (90), çalışmalarında MDB hastalarının eritrositlerinin membranında dolaylı olarak oksidatif stresin varlığını göstermişlerdir. Beyin dokusu elde etmenin olanaksızlığı ve psikiyatri hastalarından serebrospinal sıvı alımının zorluğu nedeniyle, perifer hücrelerin veya plazmanın oksidan–antioksidan durumunu incelemek pratik ve yararlı bir yöntemdir. Çalışmamızda plazma ve eritrositlerde bu parametreler incelenmiştir. Eritrositler beyin dokusu gibi oksidatif strese karşı duyarlı hücreler olup eritrositlerin oksidan–antioksidan sistemle ilişkili durumlarının diğer hücre ve dokulardaki durumu yansıttığı düşünülmektedir (75).

Çalışmamızda eritrositlerin oksidasyona duyarlılığının göstergesi olan erMDA düzeyleri sağlıklı kontrollerde, MDB hastalarından daha yüksek saptanmıştır. İzlem sürecinde MDB hastalarının erMDA düzeyi tedavinin 6. haftasında anlamlı bir artış göstererek kontrol olgularının düzeyine yaklaşmış, 12. haftada da bu düzey civarında kalmış, ancak 24. hafta yapılan son tetkikte tekrar azalma göstererek ilk değerine yaklaşmıştır. Ancak son tetkikteki erMDA düzeyi ile gerek MDB grubunun ilk tetkikinde saptanan düzey, gerekse kontrol grubunda saptanan düzey karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır.

Sarandöl ve ark. (75), Bilici ve ark. (76), Galecki ve ark.'nın (77) çalışmalarında MDB hastalarında erMDA düzeyinin artmış olduğu saptanmıştır. Sarandöl ve ark.'nın (75) çalışmasında altı haftalık AD tedaviden erMDA düzeyinin etkilenmediği, Bilici ve ark. (76) ile Galecki ve ark.'nın (77) çalışmalarında ise üç aylık AD tedaviyle erMDA düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. ErMDA ile ilişkili çalışma bulgularımız, bu bulgularla uyumsuzdur. Bu çalışma verilerinin aksine, çalışmamızda erMDA ile HAM–D arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bulgularımız MDB'de depresyon şiddetinin artışıyla, eritrositlerin oksidasyona duyarlılığının azaldığını göstermektedir. Bu çalışma sonuçları arasındaki tutarsızlık nedeniyle, çalışma hastalarımızın eritrositleriyle ilişkili bilinmeyen bir sorun yok ise, yeni çalışmalarla erMDA düzeyinin oksidatif stres göstergesi olarak ne tür özelliklere sahip olduğunun, hangi durumlarda artma veya azalma gösterdiğinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.



Çalışmamızda  $\Delta$ \_MDA düzeyleri açısından MDB ve kontrol grupları arasında fark olmayıp, HAM-D ve HAM-A puanlarıyla  $\Delta$ \_MDA düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. İzlem sürecinde AD tedavi ile artış gösteren  $\Delta$ \_MDA, 24. hafta yapılan tetkikte tedavi öncesine göre anlamlı bir yükseklığe gelmiştir. Bu bulgular Sarandöl ve ark.'nın (7)  $\Delta$ \_MDA düzeyini MDB'de artmış ve depresyon şiddetiyle korelasyona sahip olarak saptadıkları çalışmalarıyla uyumsuz olup, literatürde  $\Delta$ \_MDA ve MDB ilişkisinin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır. Bu ilişkinin aydınlanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Enzimatik olmayan antioksidan moleküllerden ürik asit, albümin, total bilirubin, E ve C vitamin düzeyleri açısından, çalışma hastalarımız ile kontroller arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu antioksidan moleküller, AD tedaviden de etkilenmemiş ve izlem süresi boyunca benzer düzeylerde kalmıştır.

Bu bulgularımız, stresle E vitamini düzeyinde düşme saptamış olan Tsuibo ve ark.'nın (49), MDB'de E vitamini düzeyinde düşme saptamış olan Owen ve ark. (58) ile Maes ve ark.'nın (59), MDB'de C vitamini düzeyinde düşme saptamış olan Eren ve ark. (60) ile Khanzode ve ark.'nın (61), MDB'de albümin düşüklüğü saptamış olan Van Hunsel ve ark.'nın (52) çalışmaları ile uyumsuzdur. Bulgularımız, bipolar depresyon hastalarında ürik asit, albümin ve bilirubin düzeylerinin değişmediğini saptamış olan De Berardis ve ark.'nın (54) çalışması ile uyumludur.

Sarandöl ve ark.'nın (75) çalışmasında MDB hastalarında ürik asit, albümin, bilirubin, A ve C vitaminleri ile GPx aktivitesi değişmemiş, eritrosit-SOD aktivitesi ve E vitamini düzeyi artmış, TAOK ise azalmış olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda MDB hastaları ve kontroller arasında A vitamini düzeyi, TAOK ve eritrosit GPx aktiviteleri benzer iken, eritrosit SOD aktivitesi MDB hastalarında sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur. Ürik asit, albümin, bilirubin, A ve C vitaminleri, GPx ve SOD aktiviteleri açısından Sarandöl ve ark.'nın (75) çalışması ile çalışma bulgularımız uyumlu; E vitamini ve TAOK düzeyleri açısından ise bu iki çalışmanın bulguları uyumsuzdur.

Çalışmamızda izlem süreci içerisinde A vitamini düzeyi artarak 6 ayın sonunda ilk değerinden anlamlı olan bir artış göstermiştir. Bu artış, VKİ, total kolesterol ve HDL değerlerindeki artışa paralel olup artan MDB hastalarının çoğunun kontrollerinde de belirttiği gibi iştah artışına ve / veya AD tedavi sürecinde daha düzenli beslenmenin varlığına bağlı olabilir.

Çalışmamızda hem kontrol grubunda, hem de MDB grubunda erkeklerde saptanan ürik asit ve A vitamini düzeyleri kadınlardakinden yüksektir. Bu farkın izlem sürecinde de aynı şekilde devam etmesi, cinsiyetler arası metabolik farklılıklar veya beslenme farklılıkları ile ilişkili bir durum gibi gözükmektedir. Ancak TAOK ve eritrosit GPx aktivitesinde kontrollerde cinsiyetler arasında fark gözlenmediği halde MDB grubunda TAOK düzeyi erkeklerde, GPx aktivitesi kadınlarda daha yüksek saptanmıştır. Cinsiyetler arasında 6. haftadan itibaren TAOK düzeyleri benzer seyrederken, GPx aktivitesi kadınlarda erkeklerdekinden yüksek olmaya devam etmiştir. Bu bulgu da, MDB varlığında kadın ve erkek antioksidan sistemleri arasında, nedeni açık olmayan farklılıkların ortaya çıkabildiği şeklinde yorumlanabilir.

Galecki ve ark.'nın (50) çalışmasında sağlıklı kontrollere kıyasla MDB'de TAOK azalırken, MDA ve SOD artmış, GPx ise değişmemiş; ayrıca tüm bu düzeyler 3 aylık AD tedaviden de etkilenmemiştir.

Bilici ve ark.'nın (76) çalışmasında MDB'de eritrosit GPx ve SOD aktiviteleri artarken, plazma GPx değişmemiş, üç aylık SSGİ tedavisi sonucunda plazma GPx ve eritrosit SOD aktiviteleri plazma ve eritrosit MDA düzeyleriyle birlikte azalmıştır. Bu çalışmada, SSGİ tedavisinin antioksidan enzimlerin aktivitesi ve lipid peroksidasyonunu azaltıcı yönde etki gösterdiği ve antioksidan enzim aktivitelerinin SSGİ etkilerini izlemeye yardımcı olabilecek göstergeler olduğu da belirtilmiştir (76). SOD, GPx, GR gibi antioksidan enzimlerin yer aldığı birçok çalışmada, bu antioksidan enzimlerin aktivitelerindeki artışın, artan oksidatif strese telafi edici–koruyucu bir yanıt olarak gerçekleştiği ve bu nedenle aktivitelerinin, metabolizmanın içinde bulunduğu oksidatif stresin göstergeleri olduğu belirtilmiştir (65, 66, 72, 76,

77). Ancak SOD aktivitesinin MDB'de azaldığını gösteren sıçan ve insanlarda yapılmış çalışmalar da literatürde yerini almaktadır (60, 68–70).

Çalışmamızda eritrositte ölçülmüş olan SOD aktivitesi, HAM–D ve HAM–A puanlarıyla pozitif korelasyon göstermekte ve AD tedavi sürecinde azalma göstererek 6 ayın sonunda, ilk düzeyine göre anlamlı olan bir düşüş ile sağlıklı kontrollerde saptanmış olan değere yakın bir değere dönüşmektedir.

Antioksidan enzim düzeylerinin azalmış, artmış veya değişmemiş olduğunu gösteren farklı sonuçlara sahip çalışmaların varlığı göz önüne alındığında, bu enzimin hem telafi rolünü üstlenerek artış gösterebildiği, hem de muhtemelen kronikleşen süreçlerde, tükenerek azalma gösterebildiğini düşündürmektedir. Selek ve ark.'nın (62) çalışmasında bipolar depresyon hastalarında kronik SOD aktivitesi düşüklüğünün oksidatif stresle baş etme yetersizliğine yol açabileceği belirtilmiştir. Bu farklı antioksidan enzim düzeyi tablolarının ayrımı, neye ve nasıl bağlı olduğunu aydınlatmak için literatürde mevcut olan çalışmalara yenilerinin eklenmesine ihtiyaç vardır. Bizim bulgularımıza göre MDB'de GPx aktivitesi değişme göstermezken; SOD, artan oksidatif stresi telafi etme rolünü üstlenerek aktivite artışı göstermiş bir enzim profili çizmektedir.

Ayrı bir antioksidan enzim olan HDL ilişkili PON–1 enziminin paraoksonaz (PON) ve arilesteraz aktiviteleri incelendiğinde çalışma hastalarımızla kontroller arasında PON aktivitesi açısından fark yokken, arilesteraz aktivitesi MDB grubunda kontrol grubundakinden düşük saptanmıştır. Arilesteraz aktivitesi ayrıca HAM–D ve HAM–A puanlarıyla negatif korelasyon göstermiştir. Düşüklüğü KDH riskini arttırdığı gösterilmiş olan bu iki enzimin aktiviteleri AD tedavi ile yükselme göstermiş ve bu artış 6 aylık izlemin sonunda ilk değere göre anlamlı hale gelmiştir. Bu sonuç, Sarandöl ve ark.'nın (7) PON ve arilesteraz aktivitelerinin AD tedavi ile azalma gösterdiğini bildirdikleri çalışma sonuçlarına uymamaktadır. PON–1 ve AD tedavi ilişkisinin netleşmesi bu alandaki yeni çalışmalarla mümkün olacaktır.

Bu çalışmada bağımsız KDH risk faktörleri mümkün olduğu kadar kontrol altına alınarak oluşturulan hasta ve kontrol grupları çok sayıda parametre açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca kısa ve uzun dönem AD tedavi sonuçlarını değerlendirmek amacıyla hastalar ilk değerlendirmeyi takiben 6., 12. ve 24. haftalarda değerlendirilmiş, ortaya çıkan değişimler izlenmiştir.

Çalışma hastalarımızın eğitim düzeylerinin kontrol olgularına kıyasla anlamlı biçimde düşük olması, eğitim düzeyinin sağlık bilinci ve yaşam koşulları üzerinde çeşitli rolleri olduğu düşünüldüğünde, hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında dengeyi olumsuz etkileyebileceğinden, çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise kontrol olgularının da izlem sürecine dahil edilerek 6., 12. ve 24. haftalarda tetkiklerinin yinelenmemiş olmasıdır. MDB hastalarının AD tedavinin yanı sıra zaman faktörü etkisine de maruz kaldığı göz önüne alınırsa, yinelenen hasta tetkiklerinin de yinelenen sağlıklı kontrol tetkikleri ile karşılaştırılmasından anlamlı veriler elde edilebileceği öngörülebilir. Düzenli takibi sürdürme ve kan tetkikinin hafif de olsa invazif bir işlem olması gibi zorluklar sağlıklı kontrollerin izlem sürecine alınmasını zorlaştıran nedenlerdendir.

Bu tez çalışmasında MDB ve KDH patofizyolojilerinde ortak görünen etkenlerden serum lipid profili, homosistein, fibrinojen ve oksidan–antioksidan sistem belirteçlerinin düzeyleri ve bu düzeylerin AD tedaviden ne şekilde etkilendiği belirlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, MDB’de lipid profili, lipoprotein, homosistein ve fibrinojen düzeylerinde herhangi bir değişiklik söz konusu olmayıp, intihar girişimi varlığında, AD tedaviyle de değişmeyen lipoprotein a düzeyi yüksekliği, anlamlı bir belirteç olabilir. Uzun dönem AD tedavinin gösterdiği etkiler VKİ, kolesterol, HDL ve fibrinojen düzeylerindeki artmadır. Ancak bu artışın KDH riskini nasıl etkilediği açık değildir. Oksidan–antioksidan sistem belirteçlerinde MDB’ye bağlı anlamlı değişiklikler ortaya çıkmaktadır. MDB’de B\_MDA ve pMDA düzeylerinin daha yüksek olması oksidatif stres varlığını, dolayısıyla MDB patofizyolojisinde oksidatif stresin de yeri olduğunu desteklemektedir. MDB’de artmış oksidatif stresin bir göstergesi olarak artan SOD aktivitesinin, telafi mekanizmasına hizmet ettiği

düşünülmüştür. HDL ilişkili antioksidan arilesteraz aktivitesinin MDB'de azalmış olması da MDB'de antioksidan savunma yetersizliği hipotezini desteklemektedir. Bu sonuçlar literatür bilgisiyle uyumlu olmakla birlikte, erMDA düzeyinin MDB'de daha düşük saptanmış olması literatürde yer alan, az sayıdaki çalışma ile ters düşmektedir. Bu durum bir parametre olarak erMDA'nın güvenilirliğini sorgulatsa da, çalışmanın sonuçlarında öne çıkan bulgu MDB'de oksidatif stresin arttığı ve insan bedeninde antioksidan telafi çabalarına rağmen, oksidan–antioksidan sistemin oksidatif stres yönünde bozulmuş olduğudur. Çalışma sonuçlarımıza göre MDB ve KDH bağlantısında temel rol, artan oksidatif strese ait gözükmektedir.

Uzun dönem AD tedavinin A vitamini ve HDL düzeylerinde artma, B\_MDA ve pMDA düzeylerinde azalma, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinde artma şeklinde gözlemlenen sonuçları KDH riskini azaltıcı; VKİ, kolesterol ve fibrinojen düzeylerinde artma, SOD aktivitesi ve TAOK düzeyinde azalma şeklinde gözlemlenen sonuçları ise KDH riskini arttırıcı yöndedir. Oksidatif stresin arttığı göz önüne alınarak, MDB hastalarının AD tedavi ve takip süreçlerinde antioksidan özelliği olan besinlerin tüketilmesinin önerilmesi, kilo alımının kontrolü ve önlenmesiyle bu tablo daha olumlu olabilir ve KDH riski azaltılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF. Textbook of Mood Disorders. 1<sup>st</sup> Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc; 2006. 33–42.
2. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. 1. Baskı. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık; 2003. 20–33.
3. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri Temel Kitabı. 2.Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın; 2007. 240–64.
4. Schechter LE, Ring RH, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Malberg JE, Lipson SR. Innovative Approaches for the Development of Antidepressant Drugs: Current and Future Strategies. *NeuroRx* 2005; 2: 590–611.
5. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, Furberg CD. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. *Circulation* 2000; 102:1773–9.
6. Severus WE, Littman AB, Stoll AL. Omega–3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2001; 9: 280–93.
7. Sarandöl A, Sarandöl E, Eker SS, Karaağaç EU, Hızlı BZ, Dirican M, Kirli S. Oxidation of apolipoprotein B–containing lipoproteins and serum paraoxonase/arylesterase activities in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1103–8.
8. Olusi SO, Fido AA. Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 1128–31.
9. Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992; 339: 727–29.
10. Shin JY, Suls J, Martin R. Are cholesterol and depression inversely related? A meta–analysis of the association between two cardiac risk factors. *Ann Behav Med.* 2008; 36: 33–43.
11. Lehto SM, Hintikka J, Niskanen L, Tolmunen T, Koivumaa–Honkanen H, Honkalampi K, Viinamaki H. Low HDL cholesterol associates with major depression in a sample with a 7–year history of depressive symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1557–61.
12. Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R, Tracy T, Speirs J, Streicher P, Illig E. Improvement in symptoms of depression and in an index of life stressors accompany treatment of severe hypertriglyceridemia. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 240–52.
13. Fowkes FGR, Leng GC, Donnan PT, Deary IJ, Rienmersma RA, Housley E. Serum cholesterol, triglycerides, and aggression in the general population. *Lancet* 1992; 340: 995–8.

14. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall study. *JAMA* 1992; 267: 70–6.
15. Rabe–Jablonska J, Poprawska I. Levels of serum total cholesterol and LDL–cholesterol in patients with major depression in acute period and remission. *Med Sci Monit* 2000; 6: 539–47.
16. Huang TL, Wu SC, Chiang YS, Chen JF. Correlation between serum lipid, lipoprotein concentrations and anxious state, depressive state or major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2003; 118: 147–53.
17. Maes M, Smith R, Christophe A, Vandoolaeghe E, Van Gastel A, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY. Lower serum high–density lipoprotein cholesterol (HDL–C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune–inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 212–21.
18. Ergün UGÖ, Uguz S, Bozdemir N, Güzel R, Burgut R, Saatçi E, Akpınar E. The relationship between cholesterol levels and depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 291–6.
19. Almedia–Montes LG, Valles–Sanchez V, Moreno–Aguilar J, Chavez–Balderas RA, Garcia–Marin JA, Cortes Sotres JF, Hheinze–Martin G. Relation of serum cholesterol, lipid, serotonin and tryptophan levels to severity of depression and to suicide attempts. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 371–7.
20. Chen CC, Huang TL. Association of serum lipid profiles with depressive and anxiety disorders in menopausal women. *Chang Gung Med J* 2006; 29: 325–30.
21. Deisenhammer EA, Kramer–Reinstadler K, Liensberger D, Kemmler G, Hinterhuber H, Fleischhacker WW. No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. *Psychiatry Res* 2004; 121: 253–61.
22. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on lipid homeostasis: a cardiac safety concern? *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 523–37.
23. Tsironis LD, Mitsios JV, Milionis HJ, Elisaf M, Tselepis AD. Effect of lipoprotein a on platelet activation induced by platelet–activating factor: role of apolipoprotein a and endogenous PAF–acetylhydrolase. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 130–8.
24. Ezratty A, Simon DI, Loscalzo J. Lipoprotein a binds to human platelets and attenuates plasminogen binding and activation. *Biochemistry* 1993; 32: 4628–33.
25. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein a and coronary heart disease. Meta–analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082–5.
26. Zenker G, Koltringer P, Bone G, Niederkorn K, Pfeiffer K, Jurgens G. Lipoprotein a as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke* 1986; 17: 942–5.

27. Emanuele E, Carlin MV, D'Angelo A, Peros E, Barale F, Geroldi D, Politi P. Elevated plasma levels of lipoprotein a in psychiatric patients: a possible contribution to increased vascular risk. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 129–33.
28. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Tsetsekou E, Papageorgiou C, Christodoulou G, Stefanadis C. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *Eur Heart J* 2004; 25: 492–9.
29. Berk M, Wade AA, Kuschke RH, O'Neill-Kerr A. Acute phase proteins in major depression. *J Psychosom Res* 1997; 43: 529–34.
30. Sonnik GT, Zazykina DS. Changes in various indices of the blood-clotting system and lipid levels in patients with depression. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1987; 87: 571–3.
31. Whooley MA, Caska CM, Hendrickson BE, Rourke MA, Ho J, Ali S. Depression and inflammation in patients with coronary heart disease: Findings from the Heart and Soul Study. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 314–20.
32. Schroeder V, Borner U, Gutknecht S, Schmid JP, Saner H, Kohler HP. Relation of depression to various markers of coagulation and fibrinolysis in patients with and without coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 782–7.
33. Almeida OP, Flicker L, Norman P, Hankey GJ, Vasikaran S, van Bockxmeer FM, Jamrozik K. Association of cardiovascular risk factors and disease with depression in later life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 506–13.
34. Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, Norman P, Jamrozik K, Flicker L. Homocysteine and depression in later life. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1286–94.
35. Heek KE, Ho R. The many faces of geriatric depression. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21: 540–5.
36. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Yoon JS. Predictive value of folate, vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 268–74.
37. Sachdev PS, Parslow RA, Lux O, Salonikas C, Wen W, Naidoo D, Christensen H, Jorm AF. Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample. *Psychol Med* 2005; 35: 529–38.
38. Folstein M, Liu T, Peter I, Buel J, Arsenault L, Scott T, Qiu WW. The homocysteine hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164:861–7.
39. Marengoni A, Cossi S, De Martinis M, Calabrese PA, Orini S, Grassi V. Homocysteine and disability in hospitalized geriatric patients. *Metabolism* 2004; 53: 1016–20.
40. Maxwell SR. Coronary artery disease-free radical damage, antioxidant protection and the role of homocysteine. *Basic Res Cardiol* 2000; 95 (Suppl 1): 165–71.



41. Tsimikas S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 9–17.
42. Tsimikas S, Witztum JL. The role of oxidized phospholipids in mediating lipoprotein (a) atherogenicity. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 369–77.
43. Williams KJ, Fisher EA. Oxidation, lipoproteins, and atherosclerosis: which is wrong, the antioxidants or the theory? *Curr Opin in Clin Nutr Care* 2005; 8: 139–46.
44. Matsuura E, Hughes GRV, Khamashta MA. Oxidation of LDL and its clinical implication. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 558–66.
45. Holvoet P. Endothelial dysfunction, oxidation of low-density lipoprotein, and cardiovascular disease. *Ther Apher* 1999; 3: 287–93.
46. Holvoet P, Harris TB, Tracy RP, Verhamme P, Newman AB, Rubin SM, Simonsick EM, Colbert LH, Kritchevsky SB. Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well-functioning elderly. *Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1444–8.
47. Holvoet P. Oxidized LDL and coronary heart disease. *Acta Cardiol* 2004; 59: 479–84.
48. Delimaris I, Georgopoulos S, Kroupis C, Zachari A, Liberi M, Bastounis E, Dionyssiou-Asteriou A. Serum oxidizability, total antioxidant status and albumin serum levels in patients with aneurysmal or arterial occlusive disease. *Clin Biochem* 2008; 41: 706–11.
49. Tsuboi H, Tatsumi A, Yamamoto K, Kobayashi F, Shimoi K, Kinae N. Possible connections among job stress, depressive symptoms, lipid modulation and antioxidants. *J Affect Disord* 2006; 91: 63–70.
50. Galecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Florkowski A, Galecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 436–47.
51. Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62: 205–12.
52. Van Hunsel F, Wauters A, Vandoolaeghe E, Neels H, Demedts P, Maes M. Lower total serum protein, albumin and beta- and gamma-globulin in major and treatment-resistant depression: effects of antidepressant treatments. *Psychiatry Res* 1996; 65: 159–69.
53. Swartz, Jr. C. Albumin decrement in depression and cholesterol decrement in mania. *J Affect Disord* 1990; 19: 173–6.
54. De Berardis D, Conti CM, Campanella D, et al. Evaluation of plasma antioxidant levels during different phases of illness in adult patients with bipolar disorder. *J Biol Regul Homeost Agents* 2008; 22: 195–200.

55. Jain N, Naseem I, Ahmad J. Evaluation of DNA damage and metabolic syndrome parameters in diabetic rabbits supplemented with antioxidants. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23: 197–205.
56. Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 315–31.
57. Tafti M, Ghyselinck NB. Functional impairment of the vitamin A signaling pathway in the brain. *Arch Neurol* 2007; 64:1706–11.
58. Owen AJ, Batterham MJ, Probst YC, Grenyer BFS, Tapsell LC. Low plasma vitamin E levels in major depression: diet or disease? *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 304–6.
59. Maes M, De Vos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H, Christophe A. Lower serum vitamin E concentrations in major depression; Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord* 2000; 58: 241–6.
60. Eren İ, Nazıroğlu M, Demirdağ A. Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain. *Neurochem Res* 2007; 32: 1188–95.
61. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Rep* 2003; 8: 365–70.
62. Selek S, Savaş HA, Gergerlioğlu HS, Bülbül F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord* 2008; 107: 89–94.
63. Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandöl E, Yeşilbursa D, Serdar A. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clin Biochem* 2006; 39: 794–803.
64. Michel TM, Thome J, Martin D, Nara K, Zwerina S, Tatschner T, Weijers HG, Koutsilier E. Cu, Zn- and Mn-superoxide dismutase levels in brains of patients with schizophrenic psychosis. *J Neural Transm* 2004; 111: 1191–1201.
65. Michel TM, Frangou S, Thiemeyer D, Camara S, Jecel J, Nara K, Brunklaus A, Zochling R, Riederer P. Evidence for oxidative stress in the frontal cortex in patients with recurrent depressive disorder—a postmortem study. *Psychiatry Res* 2007; 151: 145–50.
66. Savaş HA, Gergerlioğlu HS, Armutçu F, Herken H, Yılmaz HR, Koçoğlu H, Selek S, Tutkun H, Zoroğlu SS, Akyol O. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7: 51–5.
67. Lucca G, Comim CM, Valvassori SS, et al. Effects of chronic mild stress on the oxidative parameters in the rat brain. *Neurochem Int* 2009; 54: 358–62.

68. Zafir A, Ara A, Banu N. In vivo antioxidant status: A putative target of antidepressant action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 220–8.
69. Herken H, Gürel A, Selek S, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: Impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res* 2007; 38: 247–52.
70. Kuloğlu M, Atmaca M, Tezcan E, Geçici O, Tunçkol H, Üstündağ B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive–compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46: 27–32.
71. Jaouad L, Milochevitch C, Khalil A. PON1 paraoxonase activity is reduced during HDL oxidation and is an indicator of HDL antioxidant capacity. *Free Radic Res* 2003; 37: 77–83.
72. Mackness B, Durrington P, McElduff P, Yarnell J, Azam N, Watt M, Mackness M. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation* 2003; 107: 2775–9.
73. Kayıkçıoğlu M, Saygı S, Azarsız E, Can LH, Kültürsay H, Sözmen EY. Serum paraoxonase 1 activity and oxidative markers of LDL in patients with cardiac syndrome X. *Acta Cardiol* 2007; 62: 245–9.
74. Gür M, Yıldız A, Demirbağ R, et al. Paraoxonase and arylesterase activities in patients with cardiac syndrome X, and their relationship with oxidative stress markers. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 89–95.
75. Sarandöl A, Sarandöl E, Eker SS, Erdinç S, Vatansever E, Kırılı S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative–antioxidative systems. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 67–73.
76. Bilici M, Efe H, Köroğlu MA, Uydu HA, Bekaroğlu M, Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2001; 64: 43–51.
77. Galecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Zboralski K, Galecka E. Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients. *Human Psychopharmacology* 2009; DOI:10.1002/hup.1014.
78. Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı (DSM–IV–TR). Köroğlu E (Çeviri editörü). Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2001.
79. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960; 23: 56–62.
80. Akdemir A, Örsel S, Dağ I, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi* 1996; 4: 251–59.
81. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50–5.

82. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenirlilik ve Geçerlik Çalışması. *Turk Psikiyatri Derg* 1998; 9: 114–20.
83. Young IS, Trimble ER. Measurement of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *Ann Clin Biochem* 1991; 28: 504–8.
84. Zhang A, Vertommen J, Van Gaal L, De Leeuw. A rapid and simple method for measuring the susceptibility of low-density-lipoprotein and very-low-density-lipoprotein to copper-catalyzed oxidation. *Clin Chim Acta* 1994; 227: 159–73.
85. Stocks J, Offerman EL, Modell CB, Dormandy TL. The susceptibility to autoxidation of human red cell lipids in health and disease. *Br J Haematol* 1972; 23: 713–24.
86. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 1126–38.
87. Mc Cormick DB, Greene HL. Vitamins., In Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Text Book of Clinical Chemistry*. USA: W.B. Saunders Company; 1999. 999–1029.
88. Teissier E, Walters-Laporte E, Duhem C, Luc G, Fruchart JC, Duriez P. Rapid quantification of  $\alpha$ -tocopherol in plasma and low- and high-density lipoproteins. *Clin Chem* 1996; 42: 430–5.
89. Özer ÖA, Kutaniş R, Agargun MY, Beşiroğlu L, Bal AC, Selvi Y, Kara H. Serum lipid levels, suicidality, and panic disorder. *Compr Psychiatry* 2004; 45: 95–8.
90. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 315–9.

## EKLER

### EK-1: Majör Depresif Epizod DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin ( ya da daha fazlasının ) bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama, olması gerekir.

- (1) ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. Kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn. Ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum. Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.
- (2) hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)
- (3) perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. Ayda vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması. Not: Çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması
- (4) hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnianın (aşırı uyku) olması
- (5) hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir)

- (6) hemen her gün, yorgunluk–bitkinlik ya da enerji kaybının olması
- (7) hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)
- (8) hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir)
- (9) yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması

- B. Bu semptomlar bir Mikst Epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.
- C. Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
- D. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- E. Bu semptomlar Yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

## **EK-2: Majör Depresif Bozukluk, Tek Epizod DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri**

- A. Tek bir Majör Depresif Epizodun varlığı
- B. Bu Majör Depresif Epizod Şizoaffectif Bozukluk olarak daha iyi açıklanamaz ve Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Hezeyanlı Bozukluk ya da Başka Türü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk üzerine binmiş değildir.
- C. Daha önce bir Manik Epizod, bir Mikst Epizod ya da bir hipomanik epizod geçirilmemiştir. Not: Bütün manik benzeri, mikst benzeri ya da hipomanik benzeri epizodlar madde kullanımına bağlı ya da tedavi sonucu ortaya çıkmışsa ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı ise bu dışlama ölçütü uygulanmaz.

### **EK-3: Majör Depresif Bozukluk, Reküran (Yineleyici) DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri**

- A. İki ya da daha fazla Majör Depresif Epizodun olması. Not: Epizodların ayrı epizodlar olarak kabul edilebilmesi için, Majör Depresif epizod için tanı ölçütlerinin karşılanmadığı en az ardışık iki aylık bir ara dönem bulunmalıdır.
- B. Bu Majör Depresif Epizodlar Şizoaffektif Bozukluk olarak daha iyi açıklanamazlar ve Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Hezeyanlı Bozukluk ya da Başka Türü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk üzerine binmiş değildirler.
- C. Daha önce bir Manik Epizod, bir Mikst Epizod ya da bir hipomanik epizod geçirilmemiştir. Not: Bütün manik benzeri, mikst benzeri ya da hipomanik benzeri epizodlar madde kullanımına bağlı ya da tedavi sonucu ortaya çıkmışsa ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı iseler bu dışlama ölçütü uygulanmaz.



#### **EK-4: Çalışmaya Alma Ölçütleri**

- 18–65 yaşları arasında olmak
- “Majör Depresif Bozukluk” tanısı almak
- En az üç aydır psikiyatrik tedavi almıyor olmak
- Herhangi başka bir psikiyatrik hastalığı olmamak
- Herhangi bir sistemik hastalığı olmamak
- Çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onam vermiş olmak

#### **EK-5: Çalışmadan Dışlama Ölçütleri**

- Son üç ay içinde psikiyatrik tedavi kullanmış olma
- MDB dışında eşlik eden başka eksen-I tanısı alma
- Madde ve alkol bağımlılık veya kötüye kullanım öyküsü bulunması
- Herhangi bir sistemik ya da endokrinolojik hastalığın bulunması
- Aile öyküsünde KDH öyküsü bulunması
- Vücut kitle indeksinin 18,5'nin altında veya 30,0'ın üzerinde olması
- Gebe olma
- Oral kontraseptif kullanma
- Laboratuvar testlerinde çalışmaya dahil olmayı engelleyecek ciddiyette anormal bir bulguya sahip olma

### **EK-6: Demografik Bilgiler**

Doğum tarihi: / /

Cinsiyeti: E  K

Medeni durumu: Evli  Bekar  Dul  Boşanmış

Eğitim durumu:

Mesleği:

Sigara kullanma durumu: E  H

Yanıt "Evet" ise miktarı (adet/gün/yıl):

Alkol kullanma durumu: E  H

Yanıt "Evet" ise bu durum bağımlılık düzeyinde mi: E  H

( Yanıt "Evet" ise çalışmaya dahil edilemez)

### **EK-7: Majör Depresif Bozukluğun Öyküsü**

Şu andaki depresif epizodun süresi (ay):

Daha önceki depresif epizodların sayısı:

İlk depresif epizodun başlangıç yaşı:

Özkıyım girişimi var mı:

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü var mı:

### **EK-8: Fizik Muayene**

Boy:

Kilo:

Vücut kitle indeksi:

Bel:

Kalça:

Kan basıncı:

Nabız:

## EK-9: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)

### 1. Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0. Yok
1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor

### 2. Suçluluk duyguları

0. Yok
1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları
4. Kendisini ihbar veya itham eden sesler işitiyor ve / veya kendisini tehdit eden görsel halusinasyonlar görüyor

### 3. İntihar

0. Yok
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor ve benzer düşünceler besliyor
3. İntiharını düşünüyor veya bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor
4. İntihar girişiminde bulunmuş (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir)

### 4. Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor
1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayetçi

### 5. Gece yarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi

2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın)

6. Sabah erken uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok
1. Sabah erken uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor
2. Sabah erken uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor

7. Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorunu yok
1. Aktiviteleriyle, işiyle veya boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor
2. Aktivitelerine, işine veya boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş, bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor veya başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor)
3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere veya servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir

8. Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşmaları normal
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediyor
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
4. Tam stuporda

9. Ajitasyon

0. Yok
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor
2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor

10. Psişik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok
1. Subjektif gerilim ve irritabilite
2. Küçük şeylere üzüliyor
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor

11. Somatik anksiyete (Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar: Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme. Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.)

0. Yok
1. Hafif
2. İlimli
3. Şiddetli
4. Çok şiddetli

12. Somatik semptomlar

0. Yok
1. Ekstremitelerde, sırtta veya başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma
2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir

13. Gastrointestinal semptomlar

0. Yok
1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Bağırsakları veya gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor veya ilaca ihtiyaç duyuyor

14. Genital semptomlar (Libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok
1. Hafif
2. Şiddetli
3. Anlaşılamadı

15. Hipokondriyaklık

0. Yok
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda
3. Sık sık Şikayet ediyor, yardım istiyor
4. Hipokondriyaklık delüzyonları

16. Zayıflama (A veya B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesi (Anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok
1. Önceki hastalığına bağlı kilo kaybı
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı

B. Psikiyatrist tarafından yapılan hastanın haftada bir tartıldığı kontrollerinde

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama
1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama

17. Durumu hakkında görüşü

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde
1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor

## EK-10: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

0.Yok

1. Hafif (Düzensiz veya kısa sürelerle ortaya çıkan)
2. Orta (Daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)
3. Şiddetli (Sürekli, hastanın yaşamına egemen)
4. Çok şiddetli (Kişiyi inkapasite durumuna getiren)

BİRİNİ İŞARETLEYİN

|  |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|
| 1. ANKSİYETELİ MİZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, irritabilite   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafikten ve kalabalıktan   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. ENTELEKTÜEL (Kognitif): Konsantrasyon gücü, bellek zayıflaması  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. DEPRESİF MİZAÇ: İlgi yitimi, hobilere zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. SOMATİK (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu. (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarlarda titreşme, baygınlık duygusu, ekstrasistoller   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, frijite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, ekzoftalmus       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Toplam puan:

Psşik:

Somatik:

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, görgü ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Selçuk Kırılı, Doç. Dr. Aslı Sarandöl, Yard. Doç. Dr. E. Yusuf Sivrioğlu, Yard. Doç. Dr. Cengiz Akkaya ve Uzm. Dr. S. Saygın Eker'e, rotasyonlarım süresince eğitimime katkısı bulunan Nöroloji Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezime sağladıkları katkıları için Doç. Dr. Emre Sarandöl, Dr. Emine Kırhan ve Uzm. Güven Özkaya'ya, Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma ve Psikiyatri kliniği tüm psikolog, hemşire ve personeline,

Mesleki ve kişisel gelişimime sağladıkları katkılardan dolayı Doç. Dr. Ayhan Eğrilmez ve çalışma arkadaşlarına,

Desteklerini her zaman hissettiğim anneme, babama ve canım kardeşim Özge'ye,

En büyük şansım, yol ve hayat arkadaşım Zeynep'e,

Neşe ve huzur kaynağım, canım oğlum Ömür'e teşekkür ederim.



## ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Ankara'da doğdum. İlkokulu Malatya Fırat İlkokulu'nda, ortaokulu Malatya Anadolu Lisesi'nde ve lise eğitimimi Ankara Fen Lisesi'nde tamamladım. 1997 yılında başladığım Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)'nden 2003 yılında mezun olarak tıp doktoru diplomasını aldım.

Haziran 2004'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Ekim 2005'ten bu yana Halime Odağ Psikanaliz ve Psikoterapi Vakfı'nda analitik yönelimli psikoterapi eğitimi almaktayım. Evliyim ve bir çocuk babasıyım.