

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI ERGEN
HASTALARDA TAF A5/FAM19A5, PRO
İNFLAMATUAR SİTOKİNLER, OKSİDATİF STRES,
S100B VE BDNF DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aylin Deniz UZUN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hasan KANDEMİR

MANİSA-2021

ÖNSÖZ

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince sevgi, sabır ve anlayış ile hiçbir zaman yardımını, desteğini ve bilgisini esirgemeyen; bilgisi ve vizyonu ile örnek aldığım desteğini her zaman hissettiğim, bu tezin planlanmasında ve yazımında büyük emeği geçen ve üzerimde unutamayacağım emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Hasan KANDEMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mesleki yönden gelişimimde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen; kendilerinden eğitim almış olduğum için çok şanslı hissettiğim hem klinik hem akademik anlamda paha biçilemez katkılarda bulunan, tez çalışmam süresince verdiği değerli önerileri ve desteği için değerli hocalarım Doç Dr. Şermin YALIN SAPMAZ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Öznur BİLAÇ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Klinik rotasyonlarımda desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Psikiyatri Anabilim öğretim üyeleri Prof. Dr. Murat DEMET, Prof. Dr. Erol ÖZMEN, Prof. Dr. Ayşen ESEN DANACI, Prof. Dr. Ömer AYDEMİR, Prof. Dr. Artuner DEVECİ, Doç. Dr. E. Oryal TAŞKIN ve Doç. Dr. Erol OZAN'a,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Çocuk Nöroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Muzaffer POLAT'a,

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÇEMATEM (Çocuk ve Ergen Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi) başta sorumlu doktorları Dr. Enis SARGIN olmak üzere tüm ÇEMATEM ekibine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, veri toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Uzm. Dr. Masum ÖZTÜRK'e, Uzm. Dr. Yekta ÖZKAN'a, asistan arkadaşlarım Özge GÖZÇANLAR ÖZKAN, Tuğçe CANOL, Ece AKAR, Tilbe ERTEN ALMAK, Burak ÇAKIR, Mert Kaan KALE, Cansın KARDELEN, Hüseyin Eren KÖSE, Merve YILMAZ, Nurten Selin SOBAY'a ve anabilim dalımıza Balıkesir psikiyatriden rotasyona gelen ve bize çok şey katan asistan arkadaşım Dr. Hüseyin GÜLEN'e çok teşekkür ederim.

Her zaman desteklerini hissettiğim ve psikiyatride ekip çalışmasını iyi yaptığımızı düşündüğüm, birlikte çalışmaktan keyif aldığım psikoloji birimindeki çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Psikiyatri rotasyonunda birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ve hemşirelere teşekkür ederim.

Ayrıca laboratuvar çalışmalarında bize yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Fatma TANELİ'ye çok teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emeği geçen, en büyük destekçilerim olan anneme, babama, abime ve geniş ailemin hepsine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte büyüdüğüm, hayatımda yeri her zaman bambaşka olan, sabrı ve sakinliği ile baş etme becerilerimi ve dayanıklılığımı artıran hem meslektaşım hem hayat arkadaşım biricik sevgilim Dr. Burak ÇAKIR'a teşekkür ederim.

Araştırmamıza verdiği teşvik desteği için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Kurulu'na ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR VE SİMGELER	VI
TABLO DİZİNİ	IX
ŞEKİL DİZİNİ	X
I. GİRİŞ VE AMAÇ	11
1.1 Araştırma Hipotezleri	12
II. GENEL BİLGİLER	12
2.1 MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK	12
2.1.1 Tanımı	12
2.1.2 Tarihsel Gelişimi	13
2.1.3 Epidemiyoloji	14
2.1.3.1 Komorbidite	15
2.1.3.2 Gidiş ve Sonlanım	16
2.1.4 Tanı, Sınıflandırma ve Klinik Özellikler	17
2.1.5 Etiyoloji	19
2.1.5.1 Monoamin nörotransmitter hipotezi	19
2.1.5.2 Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen disfonksiyonu hipotezi	20
2.1.5.3 Nörotrofik hipotez	21
2.1.5.4 Sitokin Hipotezi	21
2.1.5.5 Sirkadiyen ritm	21
2.1.5.6 Genetik	22
2.1.5.7 Nörogörüntüleme Çalışmaları	24
2.1.5.8 Psikososyal Nedenler ve Risk Faktörleri	25
2.1.6 Tedavi	26

2.2 SİTOKİNLER VE KEMOKİNLER	27
2.2.1 MDB'de Sitokinlerin ve Kemokinlerin Nöroinflamatuvar Etkisi	31
2.3 TAFA protein ailesi	33
2.3.1 TAFA5 (FAM19A5)	33
2.4 OKSİDATİF STRES	34
2.5 S100 KALSİYUM BAĞLAYICI PROTEİN AİLESİ	39
2.6 BDNF	40
III. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1 Araştırmanın Deseni	42
3.2 Araştırmanın Etik Yönü	42
3.3 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Süresi	42
3.4 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	42
3.5 Veri Toplama Araçları	44
3.5.1 Sosyodemografik Veri Formu	44
3.5.2 Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Formu-Şimdi ve Yaşam boyu Şekli DSM-5 Kasım 2016 - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T): [Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (6-18 Years) - Present and Lifetime Version, K-SADS-PL-DSM-5 November 2016]	44
3.5.3 Columbia İntihar Şiddeti Derecelendirme Ölçeği (C-İŞDÖ)	45
3.5.4 DSM-5 Düzey 2 Depresyon Ölçeği Çocuk Formu	46
3.5.5 DSM-5 Depresyon Şiddet Ölçeği Çocuk Formu	46
3.5.6 DSM-5 Düzey 2 İrritabilite Ölçeği Çocuk Formu	46
3.5.7 DSM-5 Düzey 2 Somatik Belirtiler Ölçeği Çocuk Formu	47
3.5.8 DSM-5 Düzey 2 Uyku Bozukluğu Ölçeği Çocuk Formu	47
3.6 Biyokimyasal Analizler	47

3.7 Verilerin Değerlendirilmesi	49
IV. BULGULAR	51
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerine İlişkin Bulgular	51
4.1.1 Yaş	51
4.1.2 Cinsiyet	51
4.1.3 Gençlerin öğrenim durumu ve Okul Başarısı:	52
4.1.4 Aile Yapısı:	52
4.1.5 Ebeveynlerin Eğitim Düzeyi:	53
4.1.5.1 Anne Eğitim Düzeyi	53
4.1.5.2. Baba Eğitim Düzeyi:	54
4.1.6 Ebeveynlerin Çalışma Durumu:	54
4.1.6.1 Annelerin Çalışma Durumu:	54
4.1.6.2 Babaların Çalışma Durumu:	55
4.1.7 Ailede Ruhsal Hastalık Varlığı:	55
4.1.8 Ailede Kronik Tıbbi Hastalık Varlığı:	56
4.2 Hasta ve Kontrol Grubunun Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular	56
4.2.1 Gruplar arasında DSM-5 Düzey-2 Depresyon Ölçeği, DSM-5 Depresyon Şiddet Ölçeği, DSM-5 Düzey-2 İrritabilite Ölçeği, DSM-5 Düzey-2 Uyku Bozukluğu Ölçeği, DSM-5 Düzey-2 Bedensel Belirti Ölçeği skorlarının karşılaştırılması	56
4.2.2 MDB tanılı grupta intihar düşüncesi ve davranışının değerlendirilmesi	58
4.2.3 MDB tanılı grupta C-İŞDÖ risk düzeylerine ilişkin değerlendirmeler	58
4.3 Biyokimyasal analizlere ilişkin bulgular:	59
4.3.1 Hasta-kontrol arası FAM19A5, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TAS, TOS, OSI düzeylerinin karşılaştırılması:	59
4.3.2 İntihar girişim riskine göre biyokimyasal analizlerin karşılaştırılması	60

4.3.2.1 İntihar girişim risk düzeyine göre grupların kontrol grubu da dahil edilerek biyokimyasal değişkenlerinin karşılaştırılması:	60
4.3.3 Çalışmaya Alınan Tüm Olguların biyokimyasal analizlerine ilişkin bulgular:	61
4.3.3.1 Çalışmaya Alınan Tüm Olgularda edilen FAM19A5, TAS, TOS, OSI, TNF- α , IFN- γ , IL-6 ve IL-1 β Değişkenlerinin Klinik Verilerle ilişkisi:	61
4.3.2.2 Çalışmaya alınan tüm olgularda IFN- γ , IL-6, IL-1 β , TNF α , TAS, TOS, OSI Değişkenlerinin FAM19A5 ile ilişkisi:	63
V. TARTIŞMA	64
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	82
VII. ÖZET	86
7.1 AMAÇ:	86
7.2 GEREÇ VE YÖNTEM:	87
7.3 BULGULAR:	87
7.4 SONUÇLAR:	87
VIII.İNGİLİZCE ÖZET	64
8.1 OBJECTIVE:	64
8.2 METOD:	65
8.3 RESULTS:	65
8.4 CONCLUSIONS:	65
IX. EKLER	88
X. KAYNAKLAR	98

KISALTMALAR VE SİMGELER

5-HT: 5-hidroksitriptamin, serotonin

8-OHdG: 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine

ACH: Asetilkolin

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ASK: Anterior singulat korteks

BDNF: Beyinden köken alan nörotrofik faktör (brain derived neurotrophic factor)

BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CAT: Katalaz

C-İŞDÖ: Colombia İntihar Şiddeti Derecelendirme Ölçeği

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

CRP: C-reaktif Protein

DA: Dopamin

DAMP: Hasarla ilişkili moleküler modeller (Damage-associated molecular patterns)

DAT: Dopamin Taşıyıcı

DBH: Dopamin β -hidroksilaz

DEHB: Dikkat eksikliği/hiperaktivite bzuokluğu

DMPFK: Dorsomedial prefrontal korteks

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DSM: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı veya Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

DTI: Difüzyon tensör görüntüleme

ENIGMA: Meta-Analiz Yoluyla Nöro Görüntüleme Genetiğinin Geliştirilmesi

FAM19A5(sinonim TAFA-5): Sıra benzerliği olan aile 19 üye A5 (Family with sequence similarity 19 member A5)

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)

fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

GPO: Glutasyon Peroksidaz

GRx: Glutasyon redüktaz

GSH: Glutasyon

GST: Glutasyon transferaz

HPA: Hipotalamus-hipofiz-adrenal

IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

KBB: Kan beyin bariyeri

KİT: Kişilerarası İlişki Terapisi

MAO: Monoamin Oksidaz

MCP: Monosit kemoattraktan protein

MDA: Malondialdehit

MDB: Major Depresif Bozukluk

MIP: Makrofaj inflamatuvar protein

MRS: Manyetik rezonans spektroskopisi

MSS: Merkezi sinir sistemi

NA: Noradrenalin

NF-kB: Nükleer faktör-kB

NIRS: Yakın kızılötesi spektroskopisi

NMDA: N-metil-D-aspartat

NOS: Nitrostatif Oksijen Türleri

Nrf2: Nükleer faktör benzeri 2

OPFK: Orbitofrontal korteks

PET: Pozitron emisyon tomografisi

RNA: Ribo Nükleik Asit

ROS: Reaktif oksijen türleri

SERT: Serotonin Taşıyıcısı

sMRI: Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme

SOD: Süperoksit dismutaz

SSGI: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü

TADS: Depresyon Tanılı Adölesanların Tedavisi Çalışması, (Treatment of Adolescents with Depression Study)

TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TSA: Trisiklik antidepresan

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş açısından karşılaştırılması.....	52
Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının okul başarısı açısından karşılaştırılması	52
Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının ebeveyn birlikteliği açısından karşılaştırılması.....	53
Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının anne eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması.....	53
Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının baba eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması.....	54
Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının annelerinin çalışma durumu açısından karşılaştırılması.....	55
Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının ailede ruhsal hastalık varlığı açısından karşılaştırılması.....	55
Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının ailede kronik tıbbi hastalık varlığı açısından karşılaştırılması	56
Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının ölçek puanları açısından karşılaştırılması.....	57
Tablo 10: MDB tanılı grupta intihar düşünce-davranış özellikleri.....	58
Tablo 11: MDB tanılı grupta intihar girişimi riski	59
Tablo 12: Hasta-kontrol arası FAM19A5, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TAS, TOS, OSI düzeylerinin karşılaştırılması	59
Tablo 13: İntihar girişimi riski- kontrol gruplar arası biyokimyasal veriler.....	60
Tablo 14: İntihar girişimi riski- kontrol gruplar arası biyokimyasal veriler.....	61
Tablo 15: Tüm grup biyokimyasal verilerin ölçeklerle kıyaslaması	62
Tablo 16: Tüm grup biyokimyasal verilerin ölçeklerle kıyaslaması	63
Tablo 17: Tüm grup biyokimyasal verilerin FAM19A5 ile kıyaslaması.....	64
Tablo 18: Tüm grup biyokimyasal verilerin FAM19A5 ile kıyaslaması.....	64

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Bağışıklık sistemi, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen, nörotransmitter ve otonom sinir sistemi ile bağlantıları ve depresyonda sitokin ağının rolü. (105)	31
Şekil 2: ROS üretim yolları (87).....	37
Şekil 3: Antioksidanlar(144).....	39
Şekil 4: Depresyon ekseninin nöroimmun regülasyonunda BDNF (159).....	40
Şekil 5: Sitokin ağının immun sistem, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen, nörotransmitter ve otonom sinir sistemi ile bağlantılı olarak depresyondaki rolü.(105)	42
Şekil 6: C-İŞDÖ risk düzeyi değerlendirme (166).....	46
Şekil 7: Proinflamatuvar sitokinler, mikrogial hücrelerde indolamin 2,3 dioksijenaz (IDO) aktivitesini indükleyerek serotonin sentezini bozar ve glutamaterjik nörotransmisyonu düzensizleştirir. (98)	73
Şekil 8: Nöroinflamasyondan 5-HT metabolizmasındaki bozukluklara ve depresif semptomlara giden nedensel yollar. (211)	74
Şekil 9 Sitokinler ve İntihar Davranışı(213)	75

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde her yaştan 264 milyondan fazla insan depresyondan muzdariptir.(1) 15-19 yaş arası popülasyondaki ölüm nedenleri arasında intihar üçüncü sırada yer almakta olup, intihara eşlik eden en sık ruhsal bozukluk depresyondur.(2) Bu nedenle depresyon ergen popülasyonda sık görülen önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Bu bozukluk, bireye ve genel olarak topluma önemli bir yük oluşturmaktadır. Kişilerarası ilişkiler, özellikle birisi depresyondayken olumsuz etkilenebilir. Kişinin depresyonundan etkilenmeyen aile ve arkadaş olması çok nadirdir. Dahası, depresyon tedavi edilmezse kronik, tekrarlayan bir hastalığa dönüşebilir. Diğer kronik hastalıklarla bağlantılı olması da depresyon yükünü artırmıştır.

Psikolojik stresle indüklenen sitokin üretimiyle beyinde nörodejeneratif değişiklikler olduğu ve bu sebeple sitokinlerin depresyon patogenezinde rol alabileceği öne sürülmüştür. MDB patofizyolojisinde nöroinflamasyonun önemi göz önüne alındığında, periferik inflamatuvar belirteçler; MDB'li hastalarda tanı ve tedavi sonuçlarının tahmini için umut verici olarak ortaya çıkmaktadırlar. (3) İnflamatuvar biyobelirteçler, oksidatif stresle ilgili biyobelirteçler, Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksındaki değişiklikleri yansıtan bazı moleküller, büyüme faktörleri ve kynureninine yolağı belirteçleri, depresyon çalışmalarında defalarca bildirilmekte ve depresyonun güvenilir göstergeleri olacaklarına dair vaatler vermektedir.(4)

Bu çalışmada; inflamatuvar aktivasyonun yeni bir biyobelirteci olarak FAM19A5'in serum düzeyleri ile MDB'li hastalardaki proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres parametrelerini değerlendirerek depresyonun nöroinflamatuvar patofizyolojinin aydınlatılmak için elde ettiğimiz verilerle katkı sağlamayı amaçlamaktayız.

1.1 Araştırma Hipotezleri

H1: Araştırmanın temel hipotezi hasta grubunda FAM19A5 düzeylerinin sağlıklı bireylerden farklılık göstereceği,

H2: Hasta grubunda proinflatuar sitokinler düzeylerinin sağlıklı bireylerden farklılık göstereceği,

H3: Hasta grubunda total antioksidan durum (TAS), total oksida durum (TOS), oksidatif stres indeksi (OSI) düzeylerinin sağlıklı bireylerden farklılık göstereceği,

H4: Hasta grubunda S100B ve BDNF düzeylerinin sağlıklı bireylerden farklılık göstereceği varsayılmıştır.

H5: Klinik değişkenler (depresyon şiddeti, irritabilite şiddeti, uyku bozukluğu, somatik belirtiler, intihar riski vb.) ile FAM19A5, proinflatuar sitokinler, TAS, TOS, OSI, S100B, BDNF serum düzeylerinin korelasyon göstereceği varsayılmaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK

2.1.1 Tanımı

MDB, majör depresyon veya klinik depresyon terimleri; en az iki hafta boyunca derin üzüntü veya mutsuzluk, günlük aktivitelerden zevk alamama, sinirlilik ve olumsuz düşünme, enerji eksikliği, konsantrasyon güçlüğü, iştah ve uyku bozuklukları gibi semptomlarla karakterize epizodik bir hastalıktır.(5) DSM-5'te Depresif Bozukluklar başlığı altında 'Yeğin (Major) Depresyon Bozukluğu' adıyla tanımlanmakta olup tanı için toplamda 9 farklı belirti alanından 5'inin en az iki hafta sürmesi, işlevselliği bozması ve de bu belirtilerin madde kullanımı veya başka bir sağlık durumunun etkisi ile açıklanmaması

gerekmektedir. (6) Bir hastalık olarak depresyon ile çocukluk ve ergenliğin “normal iniş çıkışları” arasındaki en önemli ayrım, depresif bozukluktaki çökkün/irritabl ruh hali ve ilişkili semptomların yoğunluğu ve süresi nedeniyle işlevsellikte bozukluğa yol açmasıdır.(7)

MDB dışında diğer tanımlanmış bir depresyon da yeterli süre (en az 2 hafta) boyunca işlevsellikte etkilenmeye neden olan, ancak majör depresyondan daha az semptomu olan "minör" veya sub-sendromal depresyondur. "Minör" veya sub-sendromal depresyon; depresif bir ruh hali ya da ilgi-zevk kaybı olup, diğer depresyon semptomlarından en fazla üç tanesinin varlığında teşhis edilir. (8)

Depresyonun alt tipleri; semptom şiddeti, yaygınlık, fonksiyonel bozukluk veya manik dönemlerin veya psikotik fenomenlerin varlığı veya yokluğu temelinde tanımlanır. Depresyonun boyutsal bir hastalık mı yoksa kategorik mi olduğu ve etiyolojik olarak farklı birkaç depresyon türü olup olmadığı konusunda hala birçok tartışma vardır.(1)

2.1.2 Tarihsel Gelişimi

M.Ö. 5. Yüzyılda Hipokrat ilk kez bugün ağır çökkünlük olarak tanımladığımız melankoli teriminden bahsetmiştir. (9) Hipokrat, melankoli sendromunu belirli zihinsel ve fiziksel semptomları olan ayrı bir hastalık olarak tanımlayarak; korkuların ve umutsuzlukların, uzun süre devam etmesini melankoli hastalığının belirtisi olarak nitelendirmiştir.(9) Orta çağa gelindiğinde İbni Sina ruhsal çökkünlüğü olgu örnekleriyle tanımlamıştır. 19. Yüzyıla gelindiğinde Krapelin mani ve melankolinin değişik türlerini ‘Psiko Manyak Depresif’ terimi ile tek başlıkta toplayıp hastalığın belirtilerini, gidişatını ve sonlanımını tanımlamıştır.(10) DSM'nin ilk versiyonu(DSM-I 1952) depresif reaksiyonu, ikinci versiyonu (DSM-II 1968) depresif nevrozu içeriyordu. Majör depresif bozukluk terimi, 1970'lerin ortalarında bir grup ABD'li klinisyen tarafından semptom modellerine dayalı tanı kriterlerine yönelik önerilerin bir

parçası olarak tanıtıldı ve 1980'de DSM-III'e dahil edildi.(11) ICD-10, yalnızca küçük değişiklikler yaparak MDB'yi tanımlamak için aynı kriterleri kullandı. (11) DSM-5 kriterleri de ICD-10 tanı kriterlerine benzemekte olup, çocukluk yaş grubu için spesifik bir kriter bulunmamaktadır.(6)

1970'ten önce, çocukluk çağı depresyonu Amerikalı psikiyatristler tarafından geçerli bir klinik tanı olarak görülüyordu. İnmemiş testisli çocuklarda ve genç ergenlerde depresif semptomların gözlemlenmesinin ardından herhangi bir fiziksel rahatsızlığı olmayan çocuklarda da benzer depresif semptom olduğu fark edildi. Çocukluk depresyonunun geçici bir sınıflandırması 1972'de yayınlandı. (12)

2.1.3 Epidemiyoloji

MDB'nin prevalansı, nüfusa (ör. ülke), dikkate alınan süreye (ör. son üç ay, geçen yıl, yaşam süresi), bilgi verene (ör. Ebeveyn, çocuk, her ikisi) ve tanı için kullanılan kriterlere göre değişmekle birlikte çoğu çalışma, ergenlik öncesi çocukların yaklaşık % 1 ila % 2'sinin ve ergenlerin yaklaşık % 5'inin herhangi bir zamanda klinik olarak anlamlı düzeyde depresyondan muzdarip olduğu konusunda hemfikirler.(1) Amerika'da 13-18 yaş arası gençlerde yapılan bir araştırmada MDB için 12 aylık prevalans %7,5 olarak bulunmuştur. (13) Ülkemizde İstanbul ilinde 4-8. sınıflara giden öğrencilerin dahil edildiği 2 aşamalı bir çalışmada yaygınlık oranları MDB için %1,55 bildirilmiştir.(14) İzmir ilinde 6-14 yaş aralığındaki 417 olgu dahil edilerek yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında MDB için prevalans %1,4 olarak bildirilmiştir.(15) Yine ülkemizde yakın zamanda yapılan ilköğretim 2-4. sınıflara giden öğrencilerin dahil edildiği bir epidemiyoloji çalışmasında MDB prevalansı %1,7 olarak saptanmış, ülke çapındaki bu epidemiyolojik çalışmada MDB'nin Türk çocukları arasında en sık görülen duygudurum bozukluğu olduğu belirtilmiştir.(16) Aynı çalışmada ergenlik öncesi çocuklarda depresyon için istatistiksel olarak anlamlı cinsiyet farklılığı saptanmamıştır.(16) Duygudurum bozukluklarında cinsiyet farklılığı ilk olarak ergenlik döneminde ortaya çıkmaktadır ve bu dönemde kızlarda

erkeklere göre 3 kat daha sık görülmektedir.(17) Ergenliğin erken başlaması kızlarda depresyon riskini artırmaktadır.(18)

2.1.3.1 Komorbidite

Bir kişide iki veya daha fazla farklı hastalığın aynı anda ortaya çıkması olan komorbidite, tüm çocuk ve ergen ruhsal bozukluklarında yaygın ve karmaşık bir konudur, büyük teorik ve pratik sonuçları olmakla birlikte hala tam olarak anlaşılamamıştır. (1) Davranış bozukluğu veya madde kötüye kullanımı ile birlikte görülen çocukluk çağı depresyonu, depresyon, davranış bozukluğu veya madde kötüye kullanımının tek başına meydana gelmesinden daha şiddetli hastalık veya saldırganlık içeren suç işleme olasılığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.(19)

Genellikle depresyonla birlikte görülen psikiyatrik bozukluklar arasında anksiyete bozuklukları, davranış sorunları, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), obsesif kompulsif bozukluk ve öğrenme güçlükleri yer almaktadır. 3 aylık bir dönem için yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, depresif bozukluk tanısı alan gençlerin %28'inin ek olarak anksiyete bozukluğu, % 7 DEHB, % 3 davranış bozukluğu, % 3 karşıt olma karşı gelme bozukluğu ve % 1 madde kullanım bozukluğu tanılarını aldıkları gösterilmiştir.(17) Depresif bir dönemden muzdarip olmak, ileri yönelik yalnızca depresif dönemin daha fazla olma (homotipik devamlılık) riskini değil, aynı zamanda anksiyete bozukluklarının meydana gelme (heterotipik süreklilik) riskini de artırır. Depresyon sıklıkla travma sonrası stres bozukluğuyla da birlikte görülür. Özellikle ergenler, travmatik bir olayı takip eden yıl içinde depresyona ve intihara meyillidir. Olası mekanizmalar; hayatta kalan suçluluğu (başkalarının öldüğü veya ağır şekilde yaralandığı), karmaşık yas, bozulmuş konsantrasyon veya müdahaleci anılar nedeniyle günlük yaşam görevlerini yerine getirme sorunları ve kronik anksiyete semptomlarından kaynaklanan sıkıntıları içerir. Depresyon ile etkileşime girebilen travmatik stresin diğer psikiyatrik komplikasyonları arasında panik bozukluğu, diğer

anksiyete bozuklukları, yıkıcı davranışlar, disosiyatif bozukluk ve madde kötüye kullanımı yer alır.(1)

2.1.3.2 Gidiş ve Sonlanım

Yetişkinlerdeki MDB gidişatına benzer şekilde, gençlerde klinik depresyon tekrarlayan bir seyir izler. Klinik örnekleme gençler için majör bir depresif atağın ortalama süresi yaklaşık 8 ay olup, toplum örnekleme için yaklaşık 1 ila 2 aydır.(20) Yani, depresif dönemler genelde kendiliğinden iyileşebilir. Ancak, 2 yıl içinde % 40 tekrarlama olasılığı vardır.(20) Tedaviden sonra bile nüks yüksektir. Çoğu çocuk ve ergen ilk depresif dönemde iyileşse de depresyondaki gençlerle hem klinik hem de toplum örnekleriyle yapılan boylamsal çalışmalarda, depresif epizodun remisyondan 1 ila 2 yıl sonra tekrarlama olasılığının % 20 ila % 60'a ulaştığını ve 5 yıl sonra %70'e çıktığını göstermiştir.(20, 21) TADS'daki 5 yıllık takipteki katılımcıların büyük çoğunluğu (% 96) indeks epizoddan kurtulmuş olmasına rağmen, beş yıl sonra neredeyse yarısında (% 46) nüks görülmüştür. (22) Nüksün yordayıcıları; tedaviye daha zayıf yanıt, hastalık şiddetinin daha fazla olması, kroniklik, önceki ataklar, komorbidite, umutsuzluk, olumsuz bilişsel düşünceler, aile sorunları, düşük sosyoekonomik durum ve istismara veya aile çatışmasına maruz kalma olarak sıralanmıştır.(22) Epizod süresinin uzunluğuyla ilişkili faktörler arasında ise önceki epizodun kronikliği, anksiyete bozukluğu veya madde kötüye kullanımı ile komorbidite olması, depresif epizodun şiddetinin fazla olması, mevcut veya geçmiş intihar düşüncesi veya davranışının olması, ebeveynde kronik depresyon epizotlarının olması ve uyumsuz aile özelliklerinin olması bulunmaktadır. (21) Hem klinik hem de toplum örneklerinde, ergenlerin yaklaşık %20'sinde depresif epizodun 2 yıl veya daha uzun süreli olabildiği vurgulanmaktadır. (21)

Erken başlangıçlı depresyonda bipolar bozukluk riskinin yaklaşık %10 ila %20 olduğu tahmin edilmektedir. Risk; antidepresan kullanımı, spontan hipomani öyküsü, psikotik özellikleri, hipersomni ve ailede bipolar bozukluk

öyküsü olan hastalarda daha yüksektir.(23) Antidepresanlara maruz kalan depresif çocuklar ve daha genç ergenler, manik kayma için özellikle yüksek risk altında olabilir.(24)

2.1.4 Tanı, Sınıflandırma ve Klinik Özellikler

MDB tanısı klinik olarak koyulan bir tanıdır.(25) Tanıyı, başvuran çocuk veya genç ile görüşen klinisyen koyar. Klinisyenlerin MDB tanısı için şu anda dünyada en yaygın kullandığı tanı ve sınıflandırma sistemi Amerikan Psikiyatri Birliği'nin yayınladığı DSM-V'dir.(6)

Yeğin (Major) Depresif Bozukluk için DSM-5 tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır.

DSM-5 MDB tanı kriterleri(6)

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya çökkün duygudurum ya da ilgisini yitirme ya da zevk almamadır. Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.
1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hissediyor ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarının gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)
2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (özel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).
3. İştah değişikliği. Kilo kaybı veya kilo alma ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk ya da aşırı uyuma.
5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (Enerji düşüklüğü).
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (Sanrısallık olabilir) (Yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (Öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).
9. Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.
B. Klinik açıdan belirgin bir sıkıntı veya toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da çeşitli işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun organik etkilerine bağlı ortaya çıkmış değildir
D. Depresyon dönemi şizoaftiktif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk veya şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.
E. Mani dönemi veya hipomani dönemi kriterleri hiçbir zaman karşılanmamıştır.

DSM-V'te MDB için tanı kodunun depresif dönemin tek dönem veya yineleyen dönem olarak kodlanması önerilmiştir. Ayrıca MDB'nin ağırlık ve gidiş belirleyicileri tanımlanmıştır. Ağırlık/gidiş belirleyicileri; ağır olmayan, orta, ağır, psikoz özellikleri gösteren, tam olmayan yatışma gösteren, tam yatışma gösteren ve belirlenmemiş şeklinde belirtilmiştir. Bu belirleyicilerden sonra o sıradaki ya da en son dönem için uygulanabilecek bütün belirleyicilerin kod kullanılmadan belirtilmesi istenmiştir. Bunlar depresyon alt tipleri olarak da nitelendirilen; bunalıtlı sıkıntı, karma özellikler gösteren, melankoli özellikleri gösteren, atipik özellikler gösteren, duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren, duygudurumla uyumlu olmayan psikoz özellikleri gösteren, katatoni ile giden, peripartum başlayan, mevsimsel örüntü gösteren olarak tanımlanmıştır. (6) Yapılan çeşitli sınıflandırma çalışmalarında, tanı sabitliği,

görüngüsel özellikler, biyolojik parametrelerdeki özellikler ve tedavi özgüllüğü açısından herhangi bir depresyon alt tipi ön plana çıkmayı başaramamıştır.(26)

MDB kliniği; yaşa, cinsiyete, eğitim ve kültürel geçmişe göre değişebilir. MDB tanısı genellikle zor olmamakla birlikte, çocuklarda ve ergenlerde başlangıçta tipik depresif semptomları gizleyebilecek davranışsal veya fiziksel yakınmalar olduğu için tespit edilemeyebilir. Klinisyenler; huzursuzluk, ilgi kaybı veya kronik yorgunluk, sosyal içe çekilme, okuldan kaçma, akademik performansta düşme, uyku değişiklikleri, sebebi olmaya ağrılar, kendini hasta hissetme, evden kaçma, alkol-madde kullanımı gibi durumlarda depresyon olasılığını değerlendirmelidir. (1) Ergenlik döneminde; fiziksel ve de bilişsel gelişmeler gerçekleşmekte, akranlar ve aile içindeki bireyler arası iletişimde değişiklikler olmaktadır. Tüm bunlara bağlı bazı araştırmalar, ergenlik döneminde depresyona eğilimin arttığını öne sürmektedir. (27) Bu dönemde gözlenen depresyon, klinik olarak erişkin dönem MDB'lerine daha çok benzemektedir. (28)

2.1.5 Etiyoloji

Son yıllarda bazı çığır açan keşifler yapılmış olmasına rağmen, depresif bozukluğun altında yatan mekanizma belirsizliğini korumaktadır. Genel olarak, depresif bozukluğun çok faktörlü bir hastalık olduğu ve sosyal, psikolojik, biyolojik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklandığı konusunda fikir birliği oluşturulmuştur. Bu nedenlerle, depresif bozukluğun etiyolojisini açıklamak için tek bir teori kullanmak tavsiye edilemez.(29) MDB'nin patogenezinde, monoamin nörotransmitter hipotezi, HPA eksen disfonksiyonu hipotezi, nörotrofik hipotez ve sitokin hipotezi gibi bir çok teori vardır.(30)

2.1.5.1 Monoamin nörotransmitter hipotezi

Tarihsel olarak ilk teori olan ve 1960'larda Joseph Schildkraut tarafından öne sürülen monoamin hipotezi, depresyon için iproniazid (monoamin oksidaz inhibitörü) ve imipraminin (monoamin nöromediatörlerinin geri alım inhibitörü) başarılı kullanımına dayanıyordu.(31, 32) Bu teorinin önerdiği; MSS'nin belirli alanlarında monoamin nöromediatörlerinin (serotonin, norepinefrin, dopamin) yetersizliğinin, depresyon gelişimine yol açmış olabileceğiydi.(33) Ancak antidepresanların kullanımıyla beraber sinaptik aralıktaki monoamin düzeylerinde kısa sürede yükselme görülmesine rağmen tedavi etkisinin aynı hızla başlamaması bu hipotezle ilgili bazı soruları akla getirmiştir.(34)

2.1.5.2 Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen disfonksiyonu hipotezi

Depresif bozuklukların nedeni olarak 'stres' diğer bir hipotezdir. (30) Yaşamın erken dönemlerinde kronik stres ve stresli yaşam olayları, depresyon b aşlangıcının güçlü belirleyicileridir. Psikolojik stresin depresyon üzerindeki etkisinin ana araçları, artan inflamatuvar belirteç seviyeleri, yüksek nöroendokrin stres tepkileri ve beyin morfolojisi ve işlev değişiklikleridir.(35) Strese verilen yanıt, homeostazın sürdürülmesi için uyum faaliyetlerini ifade etse de, strese yanıt sisteminin uzun süreli aktivasyonu, obezite, kalp hastalıkları, depresyon ve diğer riskleri artırarak zararlı ve hatta ölümcül sonuçlara neden olabilir.(36) Strese bağlı MDB teorisi, strese maruz kaldıktan sonra depresyon gelişiminin altında yatan önemli bir mekanizma olarak HPA sistemi hiperaktivitesinin olabileceği varsayımına dayanmaktadır. Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen ve onun üç ana bileşeni- hipotalamik nörosekretuar hücreler, hipofiz bezi ve adrenal korteks- değişen çevresel koşullara adaptasyondan ve farklı stresörlere maruz kalma sırasında organizmanın rezervlerinin harekete geçirilmesinden sorumludur. Depresyon sırasında HPA sisteminin anormal işleyişinin bir dizi örneği bu hipotezi desteklemektedir.(37-40)

2.1.5.3 Nörotrofik hipotez

Nörogenez ve nöroplastisite bozukluğu hipotezi; depresyonda nörotrofik faktörlerin metabolizmasında bozukluk olabileceğini öne sürer. Özellikle sinir dokusunda beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF) metabolizmasıyla ilgili etkilene olması ve beyninin azalmış nörojenezi arasında bir bağlantı olduğuna dair verilere dayanarak oluşturulmuştur.(41-43) Bu hipotez depresyonu; beyindeki bazı yapısal değişikliklerle ve bu yapısal değişiklikler sonucu hipokampus gibi bazı kritik bölgelerde yeniden şekillenmenin oluşması ile açıklar. Bu yeniden şekillenme beyin nöroplastisitesinde değişimin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. (43, 44)

2.1.5.4 Sitokin Hipotezi

Bağışıklık sistemi ile MSS arasındaki çift yönlü etkileşim hipotezine bakıldığında immünolojik olayların nöropatolojik süreçlere dahil olduğu öne sürülmüştür. (45) 1999'da Maes M., depresyonun ortaya çıkmasının inflamatuvar yanıt sisteminin aktivasyonuna bağlı olduğunu iddia eden depresyon modelini önermiştir.(46) Bu modele göre depresyon, bir takım sitokinlerin salınması yoluyla bağışıklık sisteminin aktivasyonunun çeşitli davranışsal, nöroendokrin ve nörokimyasal değişikliklere neden olabileceği psikonöroimmünolojik bir hastalık olarak düşünüldü. Bu teori daha sonra genişletilerek "sitokin teorisi" olarak anılmaya başlanmıştır.(47)

2.1.5.5 Sirkadiyen ritm

Depresyonda hastaların sabahları erken saatlerde uyanması, sirkadiyen ritim fonksiyonları ile depresyon ilişkisini gösteren uyku bozukluklarının olması bu alandaki temel kanıtlar olarak öne çıkmaktadır.(48) Son araştırmalar MDB'li hastalarda, uyku döngüsünün bozulmasının ve gündüz aşırı uykululuğun, günlük ve mevsimsel ruh hali değişikliği gibi ritim bozukluklarının şiddetli semptomları öngördüğünü, ayrıca sirkadiyen ritm bozukluğu olan hastaların

antidepresanlara daha az yanıt verdiğini, daha fazla rezidüel semptomlarının olduğunu, daha düşük remisyona girdiklerini, yüksek intihar risklerinin olduğunu, olumsuz yaşam olaylarına daha çok dikkat ettiklerini, olumlu olaylarla daha az ilgilendiklerini, düşük biliş ve düşük sosyal işlevlerinin olduğunu keşfetti.(49, 50) Bu nedenlerle, sirkadiyen sistem proteinlerinin normal işleyişinin bozulmasının, MDB patofizyolojisinde rol alabileceği hipotezi mevcuttur.

2.1.5.6 Genetik

Psikiyatrik hastalıklarla genler arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için aday genler, genom-çapında ilişkilendirme çalışmaları, tüm genom dizileme dahil olmak üzere birçok yaklaşım kullanılmıştır.(29) Genom-çapında ilişkilendirme yöntemleri, depresif bozukluğun oldukça poligenik olduğunu ve ana bir genin rol oynamadığını yüzlerce genin rol oynadığını ortaya koydu.(30)

Aile ve ikiz araştırmaları, genetik faktörlerin özellikle çocukluk çağı depresyonlarında önemli bir rol oynadığına dair sonuçlar çıkarmıştır.(51, 52) Tekrarlayıcı ve erken başlangıçlı depresyonda kalıtımın rolünün daha belirgin olduğu düşünülmektedir.(53) Aday genler, esas olarak hastalığın patofizyolojik mekanizmasının hipotezine ve ilacın etki mekanizmasına göre belirlenir. Mevcut hipotezlere göre, depresyon için aday genler esas olarak nörotransmitter sistemine, HPA'ya ve BDNF'ye odaklanmıştır.(54) Gen-çevre etkileşimlerinin anlaşılması derinleştikçe, aday genler üzerine yapılan güncel araştırmalar genellikle stres ve travma gibi yaşam olaylarıyla ilişkilendirilir. Depresyonla ilişkili en sık bildirilen aday gen serotonin taşıyıcı genin daha az işlevsel, kısa alelidir.(55) Ancak sosyal stres faktörüne yanıt olarak kortizolün aşırı salgılanması, duygusal yüzlere artan amigdala reaktivitesi ve olumsuz bilişsel önyargı gibi bir dizi potansiyel orta düzey depresyon fenotipiyle bağlantılı olmasına rağmen bu bulgunun tutarlılığı da şüphelidir.(56)

Çalışmalar, dopamin reseptör, dopamin β -hidroksilaz (DBH), dopamin taşıyıcı (DAT) ve BDNF genlerinin, aday genler olabileceği üzerinde özellikle durmaktadır.(54, 57) Çeşitli çalışmalar, özellikle MDB olmak üzere stresli yaşam olayları ve psikiyatrik bozuklukların ortak genetik risk faktörlerini tanımlamıştır.(38) Dopamin reseptörlerinin (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4), DBH'nin, DAT'ın ve BDNF'nin yukarı regülasyonunun yanı sıra serotonin taşıyıcısının, monoaminoksidaz-A (MAO-A) ve katekolamin-o-metil transferaz (COMT)'nin aşağı regülasyonunun stres direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(57)

Meta-analizlerde depresyonun başlangıcı ile ilgili bir özellik olan nevrotiklik ile genetik bağlantı olduğu belirtilmiş ve γ glutamaterjik nörotransmisyon, HPA eksenini ve nöral yapıyı içeren genlerle ilgili bağlantıların da çalışması önerilmiştir.(58) Bustamante ve ark. çocukluk çağı istismar deneyiminde bağımsız bir şekilde HPA ekseninde yer alan FKBP5 geninin ekspresyon düzeyinin depresyon öyküsü ile ilişkili olduğunu bulmuştur.(59)

Duygudurum bozukluğunun patofizyolojisindeki diğer bir karmaşık katman, genler ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimdir. Gen ekspresyonunun epigenetik uyarlaması, nörogenetik süreçlerde çevresel etkilere ve organizmanın gereksinimlerine uyum sağlayıcı düzenlemeleri gerçekleştirmektedir.(60) Epigenetik, biyolojide, DNA dizisindeki değişikliklerden kaynaklanmayan, ama aynı zamanda ırsi olan, gen ifadesi değişikliklerini inceleyen bilim dalıdır.(61) Epigenetik düzenleme, embriyo ve sinir sisteminin gelişimini etkiler ve depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde önemli bir rol oynar.(62) Gen çevre etkileşimi, sadece patofizyolojiyi değil, aynı zamanda tedavi yanıtını da etkileyen bir faktör olarak önerilmiştir. Bu nedenle, epigenetik, bu üç bozukluğun tedavisini de incelemek için önemli bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmıştır.(63)

2.1.5.7 Nörogörüntüleme Çalışmaları

İnvazif olmayan nörogörüntüleme teknikleri, depresyonun biyolojik temellerini keşfetmek, depresyon alt tiplerini belirlemek, tedavi sonuçlarını tahmin etmek için büyük umutlar sağlamaktadır. Yapısal manyetik rezonans görüntüleme (sMRI), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), Difüzyon tensör görüntüleme (DTI), Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve Yakın kızılötesi spektroskopi (NIRS) dahil olmak üzere depresyonla ilgili araştırmalarda birçok nörogörüntüleme tekniği uygulanmıştır.(64, 65)

sMRI çalışmalarında, MDB hastalarında gri cevher değişikliklerini, beyin yapısını, özellikle belirli beyin bölgelerinin boyutunu, hacmini veya alanını ölçülmüştür.(66). DTI ölçümleri beyaz cevher lif yollarının bütünlüğünü özel olarak görselleştirmeyi sağlar. (67) fMRI, bilişsel veya duygusal bir tepkiye neden olan "dinlenme durumunda" veya "görev durumunda" belirli beyin bölgelerindeki sinirsel aktiviteye yanıt veren kan oksijenasyonu ve akışındaki değişiklikleri tespit etmeyi sağlar.(68) NIRS, nöral aktivitenin dolaylı bir ölçümünü sağlayan, beyindeki kan oksijenlenmesini ölçmek için ışık iletimi ve absorpsiyonunu kullanan optik bir tekniktir.(69)

Nörogörüntüleme çalışmaları, MDB'deki çeşitli klinik semptomların belirli beyin bölgelerindeki yapısal ve fonksiyonel anormalliklerle ilişkilendirildiğine dair sağlam kanıtlar sunmaktadır.(70) Yapısal nörogörüntüleme çalışmalarında, depresif kişilerde, dorsomedial prefrontal korteks (DMPFK), orbito prefrontal korteks (OPFK), anterior singulat korteks (ASK), hipokampus, striatum, amigdala ve kaudat çekirdek dahil olmak üzere birçok beyin bölgesinde yapısal anormallikler eşlik ettiği bulunmuştur.(71-73) Suh ve ark. yaptıkları kapsamlı sistematik inceleme ve meta-analiz bulgularına dayanarak, depresif kişilerin sol kalkarin fissür / lingual girus, sol pars operkularis ve bilateral orbitofrontal girus bölgelerinde önemli ölçüde azalmış

kortikal kalınlığa sahip olduğunu ve supramarjinal girusta önemli ölçüde artmış kortikal kalınlığa sahip olduğunu belirtmiştir.(74)

ENIGMA (Meta-Analiz Yoluyla Nöro Görüntüleme Genetiğinin Geliştirilmesi) Majör Depresif Bozukluk Çalışma Grubu tarafından yapılan dünya çapındaki en büyük nörogörüntüleme çalışmasıdır. MDB'si olan adolesanlarda, özellikle depresyon rekürren olduğuunda toplam yüzey alanında önemli ölçüde azalma olduğunu, ancak kortikal kalınlıkta hiçbir farklılık gözlenmediğini belirtmiştir.(75) MDB'si olan ergenlerde frontal bölgede, primer somatosensoriyel, üst düzey somatosensoriyel, görsel ve motor alanlarda önemli kortikal azalmalar görülmüştür. Subkortikal yapısal anormalliklere gelince, tekrarlayan epizod durumunda ve başlangıç yaşının 21'in altında olduğu hastalarda, hipokampal hacimlerin sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde daha küçük saptandığı belirtilmiştir.(75) 13-18 yaş MDB'li ergenlerle yapılan bir fMRI çalışmasında tedavi sonrası hastalarda temporal alanlar ve amigdala arasındaki hiper bağlantının zayıfladığı gösterilmiştir.(76) Depresyon, beyin morfolojisini, yaşamın farklı aşamalarında farklı ve oldukça dinamik bir şekilde etkileyebilir.

2.1.5.8 Psikososyal Nedenler ve Risk Faktörleri

Psikososyal nedenler, zorlu yaşam olayları, uygunsuz çevre ve aile çocuk ve ergenlerde depresyonun gerek oluşmasını gerekse gidişini direk olarak etkileyen faktörlerdir.(77) Yapılan çalışmalarda; zorlu yaşam olayları ile depresyon gelişimi arasında güçlü ilişkili olduğunu bulmuşlardır.(77) Lewinsohn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, depresif ergenlerin depresif olmayan ergenlere göre zorlu yaşam olaylarını daha fazla yaşamış olduklarını gösterebilir de zorlu yaşam olaylarının depresyonun oluşmasında bağımsız bir tetikleyici olarak saptanmadığını belirtmişlerdir.(78) Bireyin stresli durumlar ile karşılaştığı olaylarda sosyal desteğinin yeterince olmaması halinde de daha kolay depresyon geliştirebileceği saptanmıştır.

Çocuklarda depresyon gelişmesinde etkili olan risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı, doğum öncesi veya doğum sonrası anne depresyonu dahil olmak üzere birinci derece akrabalarda depresyon ve anksiyete, erken dönemde ebeveyn kaybı ve istismar, ihmal gibi sıkıntı yaşam olaylarına maruz kalma, akran sorunları ve mağduriyet [zorbalık], ve akademik güçlükler gibi stres faktörlerine maruziyet, cinsiyet disforisi, eşcinsellik, olayları yorumlama ve stresle başa çıkmada negatif tutum sergileme, travmatik beyin hasarı, anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, madde kullanım bozukluğu, öğrenme güçlükleri ve karşıt olma karşı gelme bozukluğu gibi tanılara sahip olma ve semptom ya da tedavi yükü ağır kronik bir hastalığa sahip olma olarak sıralanabilir.(77)

2.1.6 Tedavi

Tedavi hedefini yüksek tutmak, yani semptomların tam remisyonunu sağlamak ve hastalık öncesi işlevsellik düzeyine geri dönmek (iyileşme) gereklidir. Daha azı, yetersiz bir sonuçtur çünkü depresif belirtilerin kalıcılığı, daha kötü psikososyal işlevsellik, intihar ve diğer sorunların (örneğin, madde kullanımı) ve nüks olasılığını artırır.(1) Şu anda adolesan depresyonu için antidepresan tedavi, bilişsel davranış terapisi (BDT) ve kişilerarası terapi (KİT) olmak üzere iyi yapılandırılmış üç kanıta dayalı tedavi bulunmaktadır.(20) Çocuk ve ergenlerde depresyonun hafif seyrettiği, psikososyal bozulmanın az miktarda olduğu durumlarda ve suisid fikirleri ya da psikotik bulguların olmadığı durumlarda farmakoterapi ihtiyacı genellikle olmaz. Bu durumlarda yaklaşım aile, okul ve çevre stresörlerine yönelik eğitim ve destekleyici terapi şeklinde başlar.(79) Eğer depresif semptomlarda iyileşme olmazsa daha spesifik psikoterapi veya farmakolojik yöntemlere geçilir. Psikoterapilerden bazıları; Psikodinamik Terapi, KİT, BDT, Aile Terapisi, Sorun Çözme Terapisi, Oyun Terapisi ve Psikoeğitim'dir. Psikoterapi yöntemi çocuk ve ergenin kronolojik yaşı, bilişsel, duygusal ve zihinsel gelişimine göre seçilmelidir. (80) MDB'nin orta şiddetli olduğu olgularda, kronik ya da önemli oranda psikososyal

bozulmanın eşlik ettiği durumlarda psikoterapi ve farmakoterapi kombinasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte psikoterapi yöntemleri de tek başına yeterli olabilir.(79) Akut tedavi MDB'nin tedavisinin başlangıcındaki ilk 12 hafta akut faz tedavi olarak adlandırılmaktadır. Çocukluk çağı MDB tedavisi için FDA tarafından onaylanmış iki antidepresan bulunmaktadır. Bunlardan fluoksetin 8 yaş ve üzeri, essitalopram 12 yaş ve üzeri için FDA'dan onay almıştır.(20) Çocuk ve ergenlerde MDB'nin psikofarmakolojik tedavisinde birinci basamak bir SSGİ kullanılmasıdır, tedavi cevabı yoksa ikinci basamak olarak ilk basamakta kullanılmamış bir SSGİ kullanılması önerilmektedir.(20, 79) İkinci basamakta tedaviye cevap alınmamış olgularda gerekli değerlendirmeler yapıldıktan sonra SSGİ dışında bir antidepresana (venlafaksin, mirtazapin, bupropion, duloksetin gibi) geçilmesi önerilmektedir.(79) Akut tedavi döneminin sonunda, 12. haftada yetersiz yanıt olması ya da tedaviye intolerans gelişmesi tedavi değişikliğini gerektirir. Yeni bir tedaviye başlamadan önce tanının doğru olup olmadığı, devam eden ya da tanınmayan eş tanılar olup olmadığı, yeterli psikososyal girişim olup olmadığı değerlendirilmelidir.(79) Sürdürüm fazı; akut fazda olan düzelmeyi korumayı amaçlar ve yaklaşık 6-12 ay sürer. Herhangi bir zamanda tam ya da kısmi bir iyileşme sağlanırsa sürdürüm evresi başlar. Sürdürüm fazı boyunca en az ayda bir kez görüşme önerilmektedir. Yan etkiler olmadıkça akut fazda kullanılan tedavi aynı dozda kullanılmaya devam eder.(79)

2.2 SİTOKİNLER VE KEMOKİNLER

İnflamasyon; konak hücrenin, kan damarlarının, proteinlerin ve diğer medyatörlerin, hücre hasarını başlatan nedeni ve bu neden yüzünden nekroza uğrayan hücre ve dokuları ortadan kaldırmaya çalıştığı ve onarım sürecini başlattığı, koruyucu bir yanıttır.(81) İnflamasyon, enfeksiyonların ve diğer zararlı uyarıların temizlenmesine yardım eder ve onarım sürecini başlatır ama bizzat inflamatuvar reaksiyon ve bunu izleyen onarım süreci de, hasara yol açabilir.(81) Enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlayan hücreler dokular ve

moleküllerin toplamına immün sistem adı verilir. Hücrelerin ve moleküllerin enfeksiyona yol açan mikroorganizmalara karşı eşzamanlı ve düzenli olarak verdikleri tepkiye de immün yanıt denir. Enfeksiyonlara ve zararlı uyarılara karşı ilk koruyucu engeli oluşturan 'doğal immün sistem' ve sürece daha yavaş katılan ancak enfeksiyonlara ve zararlı uyarılara karşı daha özgül ve etkin savunma sağlayan 'adaptif immün sistem' olarak 2 grupta sınıflandırılmaktadır.(82)

Sitokinler; immünte ve inflamasyona aracılık edip yöneten, lökositlerin kendi aralarında ve diğer hücrelerle etkileşiminden sorumlu olan geniş bir protein grubudur. Mikroorganizma, yabancı bir antijenle karşılaşma veya bir başka sitokin etkisi ile o anda sentezlenirler, depolanmazlar.(83) Doğal immün yanıtta esas olarak dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir, mikroorganizma veya antijeni ortadan kaldıran hücrelerin aktivasyonunu sağlarlar. Edinsel immün yanıtta ise sitokinler çoğunlukla CD4⁺ hücreler olmak üzere T hücreleri tarafından salgılanırlar, mikroorganizma veya antijene immün yanıtta görevli lenfositlerin büyüme-gelişmesini ayrıca fonksiyonlarını sağlarlar. Sitokinler ayrıca kemik iliğinde periferik kana çıkacak öncül hücrelerin gelişimini stimüle ederler. (82) Farklı sitokinlerin ayrıcalıklı etkinliğe sahip olmaları ve immün yanıtlarda farklı rolleri üstlenmelerine karşılık bu proteinlerin bazı önemli ortak özellikleri de vardır. (84) Bu haberci molekül grubu, kemokinler, interferonlar (IFN), interlökinler (IL), lenfokinler ve tümör nekroz faktörleri (TNF) içerir.(85) TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2 ve IL-6 proinflamatuvar, IL-4, IL-10, IL 12 ve IL-13 antiinflamatuvar, IL-8 ise hem pro hem de antiinflamatuvar sitokinler grubunda sayılmaktadır.(86) Çözünebilir (soluble) sitokin reseptörleri ise sitokin sinyal akışını artıran veya azaltan immün yanıt ve inflamasyonun önemli düzenleyicilerindendir (86). TNF- α , IL-1, IL-6 ve kemokin olarak adlandırılan bir grup kemoattraktan sitokin, akut inflamasyonda rolü olan başlıca sitokinlerdir. Kronik inflamasyonda daha önemli olan diğer sitokinler interferon-y (IFN- γ) ve IL-12'dir. (87)

TNF- α : Makrofajlar bir enfeksiyon tespit ederse, bağışıklık sisteminin diğer hücrelerini ve diğer doku hücrelerini uyarmak için TNF salgırlar ve iltihaplanmaya neden olurlar. Ateşi, apoptotik hücre ölümünü, kaşeksiyi, inflamasyonu tetikleyebilir, tümörögenezi ve viral replikasyonu baskılayabilir ve IL-1 ile IL-6 üreten hücreler yoluyla sepsise yanıt verebilir. TNF- α , sistemik immün hastalıklarda hipotalamik hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin modülasyonunda rol oynayabilir.(88) Preklinik araştırmalar; TNF- α 'nın depresyon benzeri semptomları indükleyebileceği hipotezini desteklemektedir. (89) TNF üretiminin bozukluğu; Alzheimer hastalığı, kanser, majör depresyon gibi çeşitli hastalıklarda rol oynamaktadır.(90-92)

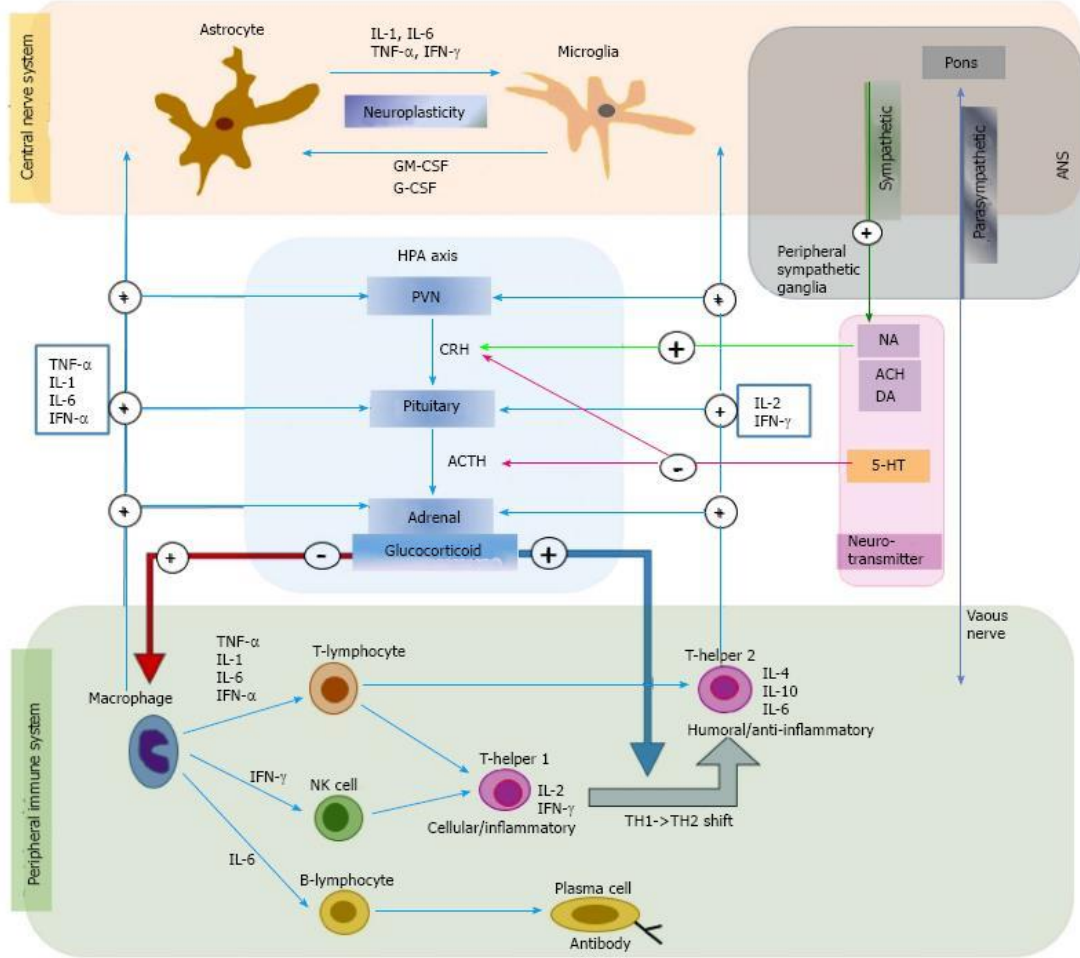
IFN- γ : Interferonlar ilk olarak viral replikasyona müdahale eden(araya giren-interfere eden) ajanlar olarak keşfedildi.(93) Reseptör özgülüğü ve sekans homolojisine göre IFN'lar tip I ve tip II olarak sınıflandırılır.(94) Interferon gamma (IFN γ), tip II sınıf interferonların tek üyesi olan dimerize bir sitokindir.(95) IFN γ , viral, bazı bakteriyel ve protozoal enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık için kritik olan bir sitokindir. IFN γ , makrofajların önemli bir aktivatörü ve Sınıf II majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) molekül ekspresyonunun indükleyicisidir. Anormal IFN γ ekspresyonu, bir dizi otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıkla ilişkilidir.(96) IFN- γ , TNF- α veya IL-1 β gibi artmış proinflamatuvar sitokin düzeylerinin, NMDA reseptörlerinin endojen agonizmi yoluyla nörotoksik bir etki gösteren kynurenine yolunda kinolinik asidin aşırı üretimini indüklediği, astrositlerin ise sinapslarda glutamatın homeostazında rol oynadığı bildirilmiştir.(97, 98) Beyindeki merkezi sitokinlerin rolleri tam olarak anlaşılamasa da IL-1, IL-6, TNF- α ve IFN- γ 'nın nöronal gelişim, nöroplastisite, sinaptogenez ve doku onarımında rol oynadığına dair yayınlar mevcuttur.(99)

IL-1 β : İlk keşfedildikleri ve güçlü proinflamatuvar etkiye sahip oldukları için IL-1 α ve IL-1 β en çok çalışılan IL-1 alt üyelerdir. IL-1 β öncüsü, olgun IL-1 β oluşturmak üzere sitozolik kaspaz 1 (IL-1 β dönüştürücü) tarafından bölünür.

Bu sitokin, enflamatuar yanıtın önemli bir aracısıdır ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli hücrel aktivitelere rol oynar. IL-1 β 'nın otoimmün inflamasyonun modülasyonunda da rol aldığı düşünülmektedir.

IL-6: IL-6, stres tarafından indüklenebilen bir sitokindir. Proinflammatuar işlevlerine, çözünür IL-6 reseptörü / transdüksiyonu aracılığıyla aracılık edilebilir.(100) IL-6 reseptör (IL-6R) sisteminin rolü ve IL-6 sinyal transdüksiyon mekanizması, pro-inflamatuar işlevin yanında immün regülasyon, hematopoez, ve onkogeneizde de mevcuttur. (101) IL-6 tipi sitokin sinyallemedeki herhangi bir anormallik, çeşitli bozuklukları (romatoid artrit ve crohn gibi kronik inflammatuar hastalıklar, post menopozal osteoporoz, akut sepsis, koroner arter hastalığı, multiple skleroz...) ve çeşitli kanser türlerini (multiple myelom, prostat kanseri vb) indükleyebilir.(102)

Kemokinler, inflamasyon yerindeki birçok hücrenin salgıladığı, kemoattraktan sitokinlerdir.(103) Lökositleri inflamasyon yerinde toplamak ve lenfoid dokuyla diğer dokulardaki normal anatomik organizasyonu denetlemek; kemokinlerin iki temel fonksiyonudur.(103, 104) Kemokinlerin salgılanması mikroorganizmalar ve inflamatuvar sitokinlerce (IL-1, TNF) arttırılır.(87) Kemokinler, korunmuş sistein kalıntılarının düzenlenişine göre, başlıcaları CXC ve CC kemokinleri olmak üzere 4 grupta sınıflandırılır: CXC kemokinler, korunmuş sisteinleri ayıran bir amino aside sahiptir ve etkilerini öncelikle lökositler üzerinde gösterir. Bu grubun tipik üyesi olan IL-8; aktive makrofajlar, endotel hücreleri, mast hücreleri ve fibroblastlar tarafından, öncelikle mikrop ürünlerine ve IL-1 ve TNF gibi diğer sitokinlere yanıt olarak aktive edilir. CC kemokinler, komşu sistein kalıntılarına sahiptir. MCP-1 (Monosit kemoattraktan protein) ve MIP-1 α (makrofaj inflammatuar protein) (her ikisi de öncelikle monositler için kemoattraktan), RANTES (regulated on activation, normal T cell-expressed ve secreted) (bellek CD4+ T hücreleri ve monositler için kemotaksik) ve eotaksin (eozinofiller için kemotaksik); bu sınıfın üyeleridir.



Şekil 1: Bağışıklık sistemi, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen, nörotransmitter ve otonom sinir sistemi ile bağlantıları ve depresyonda sitokin ağının rolü. (105)

Depresyonla ilişkili enflamatuar aktivasyon kalıpları, gelişmiş dünyada yaygın olan temiz koşullarda ölüm oranını artırırken, oldukça patojenik ortamlarda hayatta kalmayı destekler.(106)

2.2.1 MDB'de Sitokinlerin ve Kemokinlerin Nöroinflamatuvar Etkisi

Periferik sitokinler hidrofilik olduklarından ve büyük moleküler ağırlıklara sahip olduklarından, normal durumlarda kan-beyin bariyerini (KBB) geçemezler. Bununla birlikte, KBB geçirgenliğini artıran patolojik durumlarda

KBB'den geçebilirler. Ayrıca sitokinler, sitokine yanıt olarak salınan nitrik oksit veya prostaglandinler gibi araçlar yoluyla da MSS'yi etkileyebilir.(105) Periferik sitokinlerin MSS'ye immün sinyalleri ilettiği ek kanallar, pasif difüzyon (KBB'si olmayan beyin bölgeleri olansirkümv ventriküler organlar yoluyla), MSS'ye aktif taşınma ve vagus siniri yoluyla sinir iletim yollarını içerir.(105)

Pek çok psikiyatrik bozukluğun patofizyolojik mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla sitokinler ve kemokinler dahil immünolojik disfonksiyonların rolü araştırılmıştır. MDB, şizofreni, bipolar bozukluk, alkol kullanım bozukluğu, borderline kişilik bozukluğu, yeme bozukluklarında ve travma sonrası stres bozukluğunda proinflatuar sitokinlerin anormal seviyeleri bildirilmiştir. (92, 107-109) 2003 yılında psikolojik stresle indüklenen sitokin üretimiyle beyinde nörodejeneratif değişiklikler olduğu ve bu sebeple sitokinlerin depresyon patogeneğinde rol alabileceği öne sürülmüştür.(110)

Periferik olarak indüklenen inflamasyon ve SSS arasındaki bağlantı ve MDB'de monoamin ve glutamaterjik nörotransmisyon üzerindeki immün sistem aktivasyonunun etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.(98) MDB'nin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, kronik inflamasyon ve MDB arasındaki ilişki doğrulanmıştır.(111) Yine MDB patofizyolojisinde kemokin düzeylerinin yeni bir sistematik incelemesi, kemokin düzeylerinde önemli değişiklikler olduğunu bildirmiştir.(112)

Sinirbilimdeki son gelişmeler, kemokinlerin sinaptik iletim ve plastisite, nöroenez ve nöron-glia iletişimi gibi psikiyatrik bozukluklarla ilgili nörobiyolojik süreçlerle ilişkilendirmiştir.(112, 113) İnsanlarda 40'tan fazla kemokin tanımlanmıştır ve bunlar, korunmuş sistein kalıntılarının modeline göre dört ana aile, C ailesi, CC ailesi, CXC ailesi ve CX3C ailesi olarak kategorize edilmiştir.(103) Kemokinler; lökosit kemotaksisi, integrin aktivasyonu, lökosit degranülasyonu, anjiyogenez ve anjiyostaz gibi süreçleri düzenleyerek konak savunma mekanizmalarında merkezi bir rol oynayan yapısal olarak ilişkili proteinlerdir. (114) Bu fonksiyonları nedeniyle, yeni kemokinler bulma ve

bunları terapötik potansiyel için test etme konusundaki ilgi devam etmektedir. Tom Tang ve arkadaşları karakterize edilmemiş ve açıklanmayan cDNA dizilerine uygulanan bir kümeleme algoritması kullanarak TAFA ailesi adını verdikleri beş yeni, oldukça homolog genden oluşan bir kümenin tanımlamıştır. TAFA genlerinin alan organizasyonunun, CC kemokin ailesinin bir üyesi olan MIP-1a ile evrimsel olarak ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. TAFA genlerinin, lokalizasyon olarak ayırt edici bir şekilde merkezi sinir sisteminde ifade edildiği bildirilmiştir. (115)

2.3 TAFA protein ailesi

TAFA gen ailesi ve kodladıkları 5 çeşit protein (TAFA1, TAFA2, TAFA3, TAFA4, TAFA5) ilk kez 2003 yılında Tom Tang ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş olup, bu proteinlerin ağırlıklı olarak beyin belirli bölgelerinde eksprese edildiği, sisteinden zengin rezidüler içerdiği ve kemokinlere benzediği gösterilmiştir. (115) TAFA proteinleri ağırlıklı olarak beyin belirli bölgelerinde eksprese edilir ve bağışıklık ve sinir hücrelerinin düzenleyicileri olarak hareket eden beyne özgü kemokinler veya nörokinler olarak işlev gördükleri varsayılır.(115)

2.3.1 TAFA5 (FAM19A5)

Literatürde TAFA-5 genlerinin eksprese ettiği proteinler aynı zamanda FAM19A5 olarak da isimlendirilmektedir.(115, 116) Tekrarlayan CC motiflerinin varlığından dolayı, bu aile, CC-kemokin ailesinin atipik bir üyesi olarak kabul edilmiştir. (115) Ek olarak FAM19A5, sıvısal homeostazda rol oynayan hipotalamik paraventriküler çekirdeğin magnoselüler ve parvoselüler nöronlarında vazopressin ve oksitosin ile birlikte lokalize olan bir nöropeptid olarak da kabul edilir.(116) Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, FAM19A5 ile insanlarda geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. TAFA5(FAM19A5) geninin de yer aldığı kromozom 22'nin mozaik monozomisinin iskelet anormalliklerine, düşük vücut ağırlığına ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), saldırganlık veya otistik

semptomlar dahil nöropsikiyatrik sorunlara yol açabildiği bildirilmiştir. (117) Embriyonik gelişimin ileri aşamalarında fare beynindeki FAM19A5 ekspresyonunun arttığı bulunmuştur, bu da FAM19A5'in beyin gelişiminde bir rolü olduğunu düşündürmektedir.(118)

2.4 OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, ROS (Reaktif oksijen türleri) üretimi ile antioksidan savunmalar arasındaki dengede doku hasarına yol açabilecek düzeyde bir bozulma olması olarak tanımlanmıştır.(119) Herman Denham, ilk kez 1956 yılında serbest radikallerin fizyolojik olaylarda ve özellikle yaşlanma sürecinde rol oynayabileceğini öne sürmüştü ve yaşlanmayla ilgili teorisi, çok sayıda çalışmaya ve araştırma çabalarına ilham vermiştir. (120) ROS, dış yörüngelerinde, eşleşmemiş tek bir elektron yer alan kimyasal maddelerdir.(87) ROS başlıca iki yoldan üretilir. ROS normal olarak tüm hücrelerde mitokondri solunumu ve enerji üretimi sırasında gerçekleşen redüksiyon- oksidasyon (redoks) reaksiyonlarında az miktarda üretilmektedir. Bu süreçte moleküler oksijen mitokondrilerde, su oluşturmak amacıyla ardı ardına dört elektronun ilâve edilmesiyle indirgenir. Ancak bu reaksiyon kusursuz değildir ve oksijenin yalnızca kısmen indirgenmesiyle, ileri derecede reaktif, fakat kısa ömürlü, toksik ara ürünler oluşur. Kendiliğinden ve ayrıca da süperoksit dismutaz adlı enzimin etkisiyle hidrojen perokside (H_2O_2) dönüşen süperoksit ($\cdot O_2^-$), bu ara ürünlerden biridir. H_2O_2 , O_2 'den, daha dayanıklıdır ve biyolojik membranlardan geçebilir ve eğer ortamda Fe^{2+} gibi metaller varsa, Fenton reaksiyonuna girerek ileri derecede reaktif hidroksil radikaline ($\cdot OH$) dönüştürülür. Reaktif oksijen türevleri, lökositlerin fagozom ve fagolizozomlarında, mitokondri solunumundakine benzeyen ve respiratuar patlama (ya da oksidatif patlama) olarak adlandırılan bir mekanizmayla da üretilir. Bu süreçte bir fagozom membran enzimi, daha sonra hidrojen perokside dönüşecek olan süperoksit oluşumunda katalizör rolünü üstlenir. Hidrojen peroksit (H_2O_2), lökositlerdeki miyeloperoksidaz enzimi tarafından ileri derecede reaktif bir bileşik olan hipoklorüre (çamaşır suyunun başlıca bileşeni)

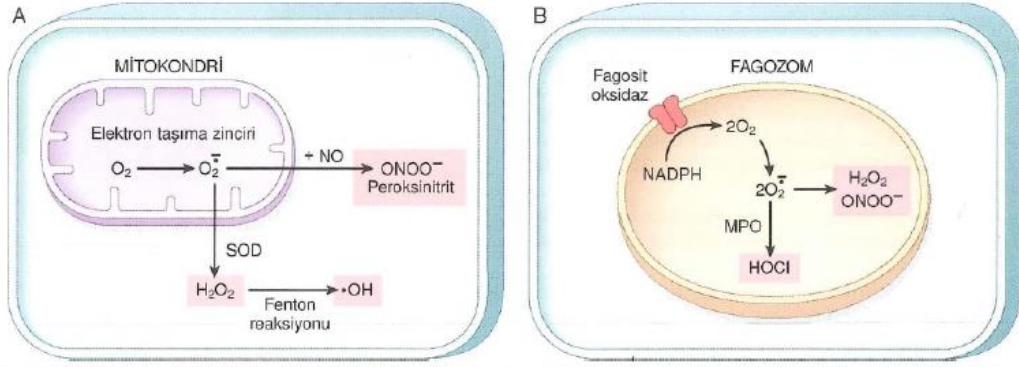
dönüştürülür. Nitrik oksit (NO), lökositlerde ve diğer hücrelerde üretilen, diğer bir reaktif serbest radikaldir. Süperoksitle reaksiyona girebilir ve ileri derecede reaktif olan, hücre hasarında da etkisi bulunan peroksinitrit oluşturabilir.(87, 121)

ROS'lar, aşırı kararsız olduklarından, inorganik ve organik kimyasallarla kolayca reaksiyona girer; hücre içerisinde oluştuklarında nükleik asitlere ve hücredeki çeşitli proteinlere ve lipidlere saldırırlar.(122) Serbest radikaller ayrıca, reaksiyona girdikleri moleküllerin de diğer tip serbest radikallere dönüşmesine yol açarak hücredeki hasarın yayılmasına neden olur.(87) Lipidler, oksidasyona en yatkın olanlardır: malondialdehite ve 4-hidroksinonenal, lipid oksidatif bozulmanın bilinen belirteçleridir. Reaktif oksijen türleri, daha sonra karbonil fonksiyonları oluşturmak için amino asit yan zincirleriyle etkileşime giren proteinlerin hem omurgasını hem de yan zincirini oksitleyebilir. ROS, DNA-protein çapraz bağlanmasına, iplik kopmasına ve purin ve piridin bazlarının yapısında değişikliğe neden olabileceğinden nükleik asitlere zarar verir ve sonuç olarak DNA mutasyonlarına neden olabilirler.(123)

ROS aşırı üretiminin patolojik kademeleri tetiklediği ve sonunda kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artmasına, beyindeki morfolojik değişikliklere ve nöroinflamasyona yol açtığı bilinmektedir.(124) ROS ile transkripsiyon faktörleri aktive olabilir.(125) Antioksidatif ve oksidatif olaylarda düzenleyici olarak rol alan ve merkezi sinir sisteminde yaygın olarak ifade edilen en önemli 2 transkripsiyon faktörü Nrf2 ve NF-kB'dir. (126, 127) Düşük oksidatif stres seviyelerinde, Nrf2 aktive olarak sitoprotektif etkilere yol açarken, daha yüksek oksidatif stres seviyelerinde, NF-kB aktif hale gelir ve hücresel içeriğe bağlı olarak pro-oksidan veya antioksidan genleri aktive edebilir. Nrf2, oksidatif stresin bir sonucu olarak farklı hücre tiplerinde aktive olan ve apoptoza karşı antioksidanların ve enzimlerin indüksiyonuna yol açan ana hücresel savunma yoludur.(125) Nrf2 devre dışı bırakılmış farelerin anti-inflamatuar bir ilaç olan rofecoxib ile tedavisi, depresif benzeri davranışları tersine çevirdiği için

Nrf2'nin enflamatuar kaskadların indüksiyonunda rol oynadığını da düşündürmüştür. (128) Çalışmalar Nrf2'nin nörodejeneratif hastalıklarda ve depresyonda ROS aracılı hasarı önlemek için umut verici bir hedef olduğu öne sürmüştür.(129, 130) NFkB normalde inhibitör özellikteki IκB proteini ile bağlı inaktif halde bulunur. ROS uyarımı üzerine, IκB, IKK-kinaz tarafından fosforillenir ve sonuç olarak NF-kB aktif hale gelir sitoplazmadan salınır ve çekirdeğe gider. (131) Hücresel bağlama bağlı olarak, NF-kB, enflamatuar kaskadları, pro-oksidan veya antioksidan genleri aktive edebilir.(125)

Beyindeki hücreler, yüksek metabolik hızları, yüksek oranda peroksidize olabilen substratların bolluğu ve mevcut mütevazı antioksidan seviyeleri nedeniyle oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı özellikle savunmasızdır.(132) ROS geleneksel olarak hücresel metabolizmanın toksik yan ürünleri olarak kabul edilmesine rağmen, bunlar aynı zamanda ikincil haberciler ve hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşması, göç ve yapışma, bağışıklık tepkileri, biyolojik sentez, gen ifadesinin düzenlenmesi ve düzenlenmiş hücre ölümü biçimleri gibi nörobiyolojik süreçlerin temel unsurları olarak görev yaparlar. (133-136) Canlı bir organizmada homeostazı sürdürmek için belirli fizyolojik seviyelerde ROS üretimi gereklidir. ROS, enfeksiyonlara neden olan bakteriyel ajanlarla savaşmada çok önemli moleküllerdir. Ayrıca, oksidatif stresin rutin yetişkin nörojenezinin bir sonucu olarak üretildiğini gösteren veriler de vardır.(137) ROS'un yüksek enerji yoğun bir sürecin geçiş yan ürünleri mi yoksa hücresel programın daha fazla uygulanması için gerekli sinyal molekülleri mi olduğu net değildir. ROS, temel olarak, çeşitli sitozolik enzim sistemlerini içeren mitokondri ve peroksizomlardaki fizyolojik hücre içi metabolizmanın bir sonucu olarak üretilir.(138) ROS ayrıca, depresyonun patofizyolojisinde rol alan monoaminerjik nörotransmitterler serotonin (5-HT), dopamin (DA), noradrenalin (NA) ve adrenalinin inaktivasyonu için hayati önem taşıyan monoamin oksidaz aktivitesinin yan ürünleri olarak da üretilir.(138)



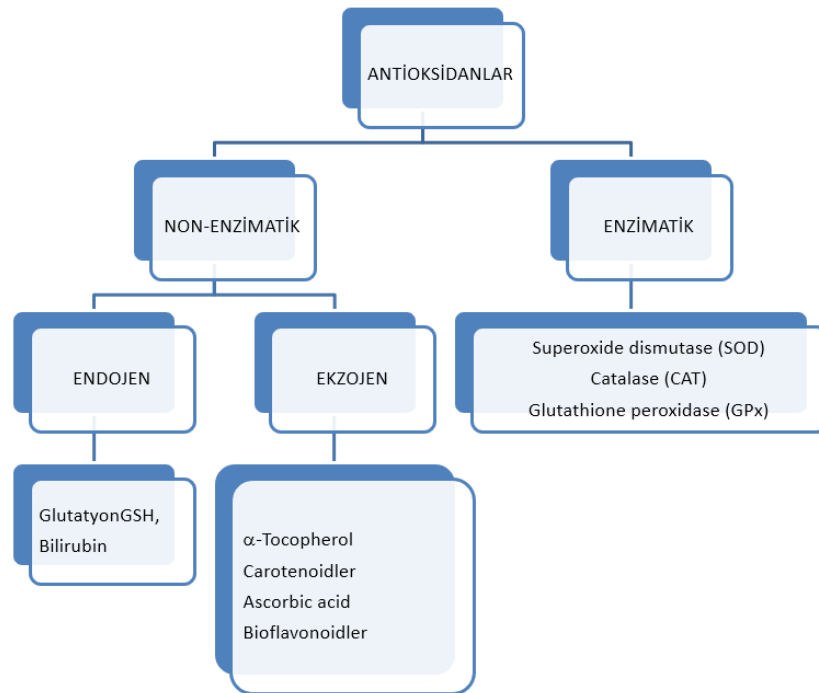
Resim 1-18 Reaktif oksijen türevlerinin üretim yolları A, Tüm hücrelerdeki mitokondri solunumu sırasında, elektron taşıma zinciri tarafından süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) meydana getirilir. Süperoksit, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve serbest hidroksil radikaline ($\cdot OH$) veya peroksinitrite ($ONOO^-$) dönüştürülebilir. B, Öncelikle nötrofil ve makrofajlar olmak üzere lökositlerin fagozom membranlarında bulunan fagosit oksidaz enzimi; daha sonra diğer serbest radikallere dönüştürülebilen süperoksit üretir. Fagozomlardaki miyeloperoksidaz (MPO) enzimi de, reaktif oksijen türevlerinden (ROT) hipoklorit üretir. NO, nitrik oksit; SOD, süperoksit dismutaz.

Şekil 2: ROS üretim yolları (87)

Normal koşullar altında, ROS seviyeleri bir antioksidatif savunma sistemi ile dengelenir, ancak oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir dengesizlik meydana geldiğinde, bir oksidatif stres durumu olur.(132) Beyindeki hücreler, yüksek metabolik hızları, yüksek oranda peroksidize olabilen substratların bolluğu ve mevcut mütevazı antioksidan seviyeleri nedeniyle oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı özellikle savunmasızdır.(132)

Hücreler oksidatif stres karşısında hasarı en aza düşürmek için çeşitli savunma sistemleri geliştirilmiştir.(120) Aslında doğaları gereği kararsız moleküller olan serbest radikaller, kendiliklerinden parçalanır. Ayrıca, bunların inaktivasyonuna katkıda bulunan enzimatik olan ve olmayan sistemler de vardır. (87) Gutteridge, antioksidan maddeyi; düşük konsantrasyonlarda mevcut olduğunda substratın oksidasyonunu önemli ölçüde geciktiren veya inhibe eden herhangi bir madde olarak tanımlamıştır.(123) Antioksidan fonksiyonlar, oksidatif stresi, DNA mutasyonlarını, habis dönüşümleri ve diğer hücre hasarı parametrelerini düşürmeyi içerir.(139) Epidemiyolojik çalışmalar, antioksidanların kanser ve diğer dejeneratif hastalıkların görülme sıklığını azaltma yeteneği olduğunu kanıtlamaktadır.(140, 141) Antioksidan sistemlerinin çeşitli sınıflandırılma şekilleri mevcuttur. Hücrenin endojen antioksidan savunması SOD, CAT, glutatyon peroksidaz (GPO), glutatyon

redüktaz (GRx), glutatyon transferaz (GST) gibi antioksidan enzimler ve enzimatik olmayan glutatyon (GSH), bazı proteinler (ferritin, transferrin, seruloplazmin, albümin gibi) ve ürik asit, koenzimQ, lipoik asit gibi düşük moleküler ağırlıklı bileşikler ile sağlanır.(142) C ve E vitamini, karotenoidler ve fenolikler gibi antioksidanlar şu anda ana eksojen antioksidanlar olarak kabul edilmektedir. Klinik çalışmalarda, meyveler, sebzeler, kepekli tahıllar, baklagiller ve omega-3 yağ asitleri açısından zengin bir diyetin, hastalık oluşumunda önleyici ajanlar olarak işe yarayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur.(143) Diğer eksojen antioksidan kaynakları, diyetle gerekli miktarlarda bulunmayan veya eksik olan vitaminler, mineraller, lifler, yağ asitleri veya amino asitler gibi besinlerin sağlayıcıları olarak gıda takviyelerinden oluşur. Gıda takviyeleri, A vitamini (retinoidler, karotenler), C ve E vitaminleri (tokoferoller), likopen, lutein, ubikinon, glutatyon, polifenoller (flavonoidler ve flavonoid olmayanlar), resveratrol ve N-asetilsistein gibi bir dizi antioksidan içerebilir.(142)



Şekil 3: Antioksidanlar(144)

Oksidan-antioksidan dengenin bozulmasıyla oluşan oksidatif stresin, Parkinson, Alzheimer, Huntington, Amyotrofik lateral skleroz, immün sistem bozuklukları, diyabet, kanser, kardiyovasküler bozukluklar gibi yüzden fazla hastalığın patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir.(145, 146)

Oksidatif stresin depresyon da dahil olmak üzere bir dizi psikiyatrik bozuklukta da artabileceğini gösteren kanıtlar vardır.(147) Farklı oksidatif stres belirteçleri ile yapılan çalışmalardan elde edilen verileri bir araya getiren bir meta-analiz, depresyonda oksidatif stresin arttığını ve antioksidan savunmaların azaldığını göstermektedir.(148)

MDB hastalarının prefrontal korteksindeki gen ekspresyon profillerine bakan postmortem çalışmalarda inflamasyon, apoptoz ve oksidatif stresin moleküler etkileri tanımlanmış ve depresyon, oksidatif stres ve antioksidan durum arasında bir ilişki olduğu bildirilerek bir metaanalizde de doğrulanmıştır.(148-150) Oksidatif stresin depresyon ile ilişkisi erişkin popülasyonla yapılan çalışmalarda birçok kez gösterilmiştir.(151, 152)

2.5 S100 KALSİYUM BAĞLAYICI PROTEİN AİLESİ

S100 protein ailesi, Ca^{2+} bağlayıcı protein grubunun alt gruplarından biridir. Bu proteinler, nötr pH'da amonyum sülfat ile %100 doymuş bir çözelti oluşturmaları nedeniyle S100 olarak adlandırılır.(153) S100 genleri, kromozom 1q21 üzerinde bir küme olarak yerleştirilmiş en az 13 üye içerir; Sadece S100B geni 21q22.3'te bulunur.(154) S100B, KBB hasarı ile ilişkilendirilmiştir ve KBB'nin bütünlüğünün bir belirteci olarak kullanılmaktadır.(155) KBB boyunca S100B transferinin yönü, periferik kandan beyne aktarılan serum albümini, glial fibril asit proteini ve nörona özgü enolazın aksine, beyinden sistemik ortama doğrudur.(155) Serum veya beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda yükselmiş S100B seviyeleri, nörodejeneratif hastalıklar veya kafa travması dahil olmak üzere nöropatolojik durumların varlığı ile ilişkilendirilmiştir.(156) Normal serum

S100B seviyeleri, majör SSS patolojisini güvenilir bir şekilde dışlatabilir. Terapötik karar verme sürecinde potansiyel bir klinik role sahiptir. Bununla birlikte, stres ve KBB hasarının depresyona yol açan iltihaplanmaya mı neden olduğu yoksa KBB hasarına ve strese neden olan hastalığın kendisinden mi olduğu henüz net değildir. Depresif hastaların yüksek serum S100B düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir.(157, 158)

Çalışmamızda analiz sonucu hiçbir veri saptama aralığında olmadığı için bu parametre değerlendirme dışı bırakılmıştır.

2.6 BDNF

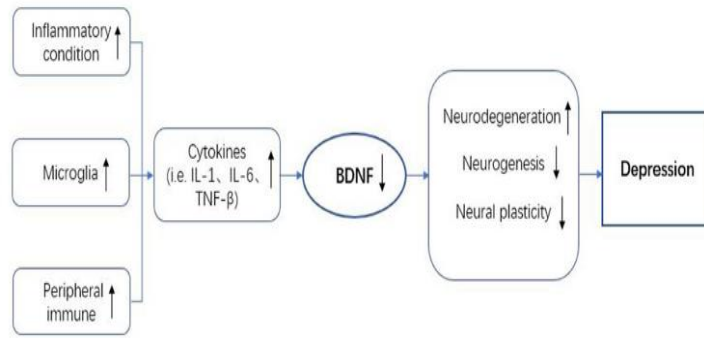


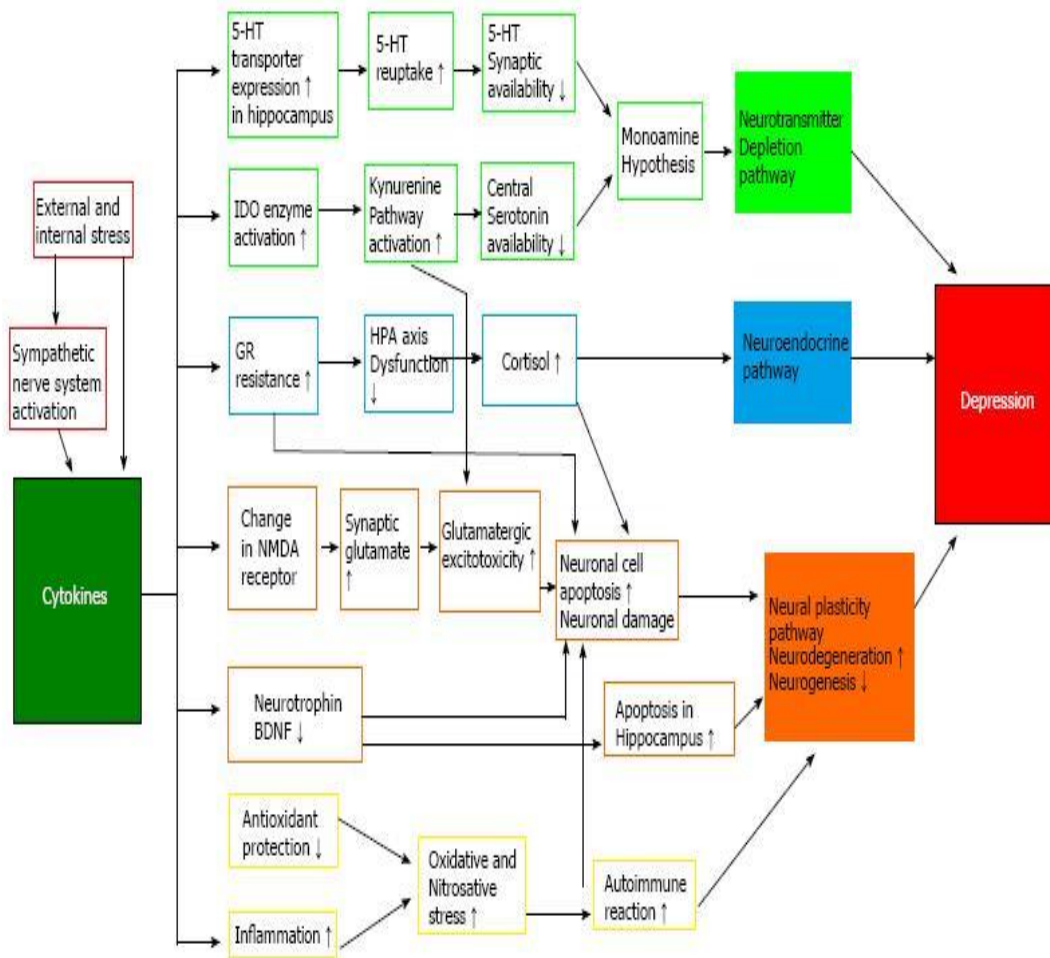
FIGURE 2 | BDNF in the neuroimmune regulation axis of depression. BDNF, brain-derived neurotrophic factor; IL-1, interleukin-1; IL-6, interleukin-6; TNF-β, tumor necrosis factor-β.

Şekil 4: Depresyon ekseninin nöroimmun regülasyonunda BDNF (159)

BDNF nörotrofin ailesinden bir büyüme faktörü olan beyin türevli nörotrofik faktördür. Bir salgı proteini olup beyinde ve periferde bulunmaktadır. Pro-inflamatuar sitokinler ve nöroinflamasyon sadece enflamatuar yanıtlarda değil, aynı zamanda majör depresyonda nörogenez ve nöroproteksiyonda da önemlidir.(160) Nöroinflamasyonla ilişkili birkaç durumun nörogenezi bozduğu bildirilmiştir; nöroinflamasyonun neden olduğu depresyon, hipokampal nörogenez disfonksiyonu ile ilişkili olacaktır.(161) Hipokampusta, nöroinflamasyon olduğunda IL-1β, IL-6 ve TNF-α dahil proinflamatuar sitokinlerin üretiminin arttığı ve inflamasyonun hücre proliferasyonunu ve yeni hücrelerin hayatta kalmasını engellediği gözlenmiştir.(161) Hücre

proliferasyonundaki azalmış hipokampal nörojenez, depresyon benzeri davranışla önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır.(161)

Çalışmamızda serum BDNF düzeyleri; kit ile analiz gerçekleştirilmiş ancak absorbans verileri elde edilemediğinden sonuçlar hesaplanamamıştır. Bu parametre değerlendirme dışı bırakılmıştır.



Şekil 5: Sitokin ağının immun sistem, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen, nörotransmitter ve otonom sinir sistemi ile bağlantılı olarak depresyondaki rolü.(105)

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Deseni

Bu çalışma tek merkezli, olgu kontrollü kesitsel bir araştırma olarak planlandı. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi (MCBÜTF) Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2020-041 proje numarası ile desteklenmesi uygun bulundu.

3.2 Araştırmanın Etik Yönü

Çalışmaya başlamadan önce Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu'ndan 06.05.2020 tarih ve 20.478.486 nolu etik kurul kararı ile onay alınmıştır. Bütün ebeveynler ve çocuklardan çalışmaya katılmaya gönüllü olduğuna dair yazılı onam alınmıştır.

3.3 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Süresi

Bu çalışma Mayıs 2020- Mart 2021 tarihleri arasında MCBÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları (ÇERSAH) Anabilim Dalı polikliniğinde yapıldı.

3.4 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Biyoistatik birimi desteği alınarak çalışmaya katılacak kişi sayısını belirlemek için power analiz yapıldı; power 85 (%85), d (effect size-etki büyüklüğü) 0.70, α hatası 0.05 alındı ve her grup en az 38 kişi olarak belirlendi. Örneklemimizi MDB tanısı alan, 12-18 yaş aralığında 40 ergen ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 39 sağlıklı gönüllü oluşturdu.

Olgu grubu için MCBÜTF ÇERSAH Polikliniği'ne çalışmanın başladığı tarihten sonra başvuran ve MDB tanısı alan 12-18 yaş arası olgular

araştırmacıya yönlendirildi. Araştırmacı tarafından yapılan yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşmede MDB tanısı doğrulanan, ebeveyni/yasal vasisi ve kendisi bu çalışmaya katılmayı kabul eden olgular çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri gözden geçirilerek çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri (hasta grubu)

- 1-) Major depresif bozukluğa şizofreni, otizm spektrum bozukluğu, DEHB, travma sonrası stres bozukluğu, tourette sendromu, anksiyete bozuklukları, yeme bozukluğu obsesif kompulsif bozukluk ve mental retardasyonun eşlik etmesi veya organik hastalık tanısının olması
- 2-) Son 6 haftadır herhangi bir psikotrop ilaç kullanımı
- 3-) Son 4 haftadır herhangi bir enfeksiyon öyküsü olması ya da antiinflamatuvar ilaç kullanımı
- 4-) Son 6 aydır immünsüpresan tedavi almış olmak
- 5-) Son 3 ayda madde kullanımının olması

Mayıs 2020- Mart 2021 tarihleri arasında MDB tanı kriterlerinin karşılayan 119 hasta ile görüşüldü. MDB tanı kriterlerinin karşılayan 119 kişinin 71'i son 6 haftadır herhangi bir psikotrop ilaç kullanımı olması ya da eşlik eden başka bir psikiyatrik bozukluğunun olması ya da son 1 ay içinde herhangi bir ateşli hastalık geçirdiği ya da herhangi bir anti-inflamatuvar ilaç kullanımı olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. 8'i çalışmaya katılmayı kabul etmediği için dışlandı.

Sağlıklı kontrol grubu için MCBÜTF Çocuk Hastalıkları Polikliniği'ne çeşitli nedenlerle başvuran ve yapılan tahliller, klinik muayene sonucu herhangi bir hastalık saptanmayan ebeveyni/yasal vasisi ve kendisi bu çalışmaya katılmayı kabul eden 12-18 yaş arası olgular araştırmacıya yönlendirildi. Araştırmacı tarafından yapılan yarı yapılandırılmış görüşme uygulanmış ve değerlendirme sonucu psikiyatrik bozukluk saptanmayan gönüllüler, çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri gözden geçirilerek çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri (sağlıklı grubu)

- 1-) Herhangi bir psikiyatrik veya organik hastalık tanısının olması
- 2-) Son 6 haftadır herhangi bir psikotrop ilaç kullanımı
- 3-) Son 4 haftadır herhangi bir enfeksiyon öyküsü olması ya da antiinflamatuvar ilaç kullanımı
- 4-) Son 6 aydır immünsüpresan tedavi almış olmak
- 5-) Son 3 ayda madde kullanımının olması

3.5 Veri Toplama Araçları

3.5.1 Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmada yer alan çocukların ve ebeveynlerinin sosyodemografik özelliklerini saptamak amacıyla yazarlar tarafından oluşturulmuştur (Ek-1).

3.5.2 Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Formu-Şimdi ve Yaşam boyu Şekli DSM-5 Kasım 2016 - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T):

Kaufman ve arkadaşlarının DSM-5 tanı ölçütlerine göre güncelledikleri yarı yapılandırılmış bu görüşme çizelgesinin Türkçe uyarlaması araştırmacılar tarafından yapılmış, çeviri ve geri-çeviri metinlerindeki farklılıklar ve görüşme çizelgesinin işlerliğinin değerlendirildiği ana baba ve çocuklarla yapılan deneme görüşmelerinin gözden geçirilmesi ile ÇDŞG-ŞYDSM-5-T son şeklini almıştır.(162, 163) Görüşme çizelgesinin ilk bölümünde yapılandırılmamış bir görüşme ile çocuğun ve ailesinin sosyodemografik özellikleri, yakınmaları, gelişim öyküsü, sağlık durumu, genel olarak okuldaki ve evdeki işlevselliği ile ilgili bilgiler sorgulanır. İkinci bölümde hem geçmiş hem de şu andaki (son iki aydaki) 200'den fazla özgül belirtiyi değerlendiren tarama soruları yer alır. Üçüncü bölüm DSM-5 tanılarını doğrulamak için yapılan değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşur. Her bir bilgi kaynağından alınan bilgiler ayrı ayrı

ve sonunda klinisyenin gözlemleriyle de birlikte birleştirilerek puanlanır. ÇDGŞG-ŞY-DSM-5-T'nin Türkçe çevirisi ve geçerlik ve güvenilirlik çalışması Unal ve ark tarafından yapılmıştır. (163)

3.5.3 Columbia İntihar Şiddeti Derecelendirme Ölçeği (C-İŞDÖ)

Columbia-İntihar Şiddeti Derecelendirme Ölçeği (C-İŞDÖ), hem intihar düşüncesini hem de davranışını değerlendiren az sayıdaki ve en sık kullanılan standart ölçeklerden biridir. Posner tarafından geliştirilen C-İŞDÖ; intihar düşüncesi, düşüncelerin yoğunluğu, intihar davranışı ve gerçekleşmiş intiharların ciddiyetini sorgulayan, intihar riskinin yarı yapılandırılmış bir görüşme formatında değerlendirilmesine imkân sağlayan 4 alt ölçekten oluşmaktadır. İlk 2 bölüm intihar düşüncelerini değerlendirmeye yöneliktir. İntihar düşüncesi ordinal olarak 1-5 arası puanlanır (1-Ölmüş olmayı dilemek, 2-Belirli olmayan aktif intihar düşüncesi, 3-Harekete geçme niyeti olmaksızın her hangi bir yöntem ile (plan yok)aktif intihar düşüncesi, 4-Belli bir plan olmadan, eyleme geçmeye niyetli bazı aktif intihar düşünceleri, 5- Belli bir plan ve niyetle birlikte aktif intihar etme düşüncesi).(164) Çalışmamızda güncel intihar düşüncesi kavramı son 1 ay içinde olanları tanımlamaktadır. Geçmiş intihar düşüncesi kavramı ise son 1 aydan önceki dönemi tanımlamaktadır. Ölçeğin son 2 bölümü intihar davranışlarını sorgulamaktadır. Çalışmamızda güncel intihar davranışı kavramı son 3 ay içinde olanları tanımlamaktadır. Geçmiş intihar davranışı kavramı ise son 3 aydan önceki dönemi tanımlamaktadır.

Columbia-İntihar Şiddeti Derecelendirme Ölçeği'nin (C-SSRS) Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliğini değerlendirerek, farklı ergen örneklerinde intihar riski açısından C-SSRS'nin ayırt edici özelliklerini belirleyen çalışma Güneş ve ark tarafından yapılmış, geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.(165) (Ek-2)

	Güncel intihar düşüncesi	Geçmiş intihar düşüncesi	Güncel intihar davranışı	Geçmiş intihar davranışı
Çok düşük risk	0	0	Hayır	Hayır
Düşük risk	1-2	1-3	Hayır	Hayır
Orta risk	3	4-5	Hayır	Evet
Yüksek risk	4-5	4-5	Hayır	Evet
Çok yüksek risk	4-5	4-5	Evet	Evet

Şekil 6: C-İŞDÖ risk düzeyi değerlendirme (166)

3.5.4 DSM-5 Düzey 2 Depresyon Ölçeği Çocuk Formu

11-17 yaş arası çocuk ve ergenlerde depresif bozukluk kriterlerini sorgulayan 14 maddeli öz bildirime dayalı bir form olup soruların özellikle son 7 gün düşünülerek cevaplanması istenmektedir. Her madde 1 den 5'e kadar olan bir puan skalası ile değerlendirilir (1=hiç; 2=neredeyse hiç; 3=bazen; 4=sıklıkla; ve 5=neredeyse her zaman).(167) Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Yalın Sapmaz ve ark. tarafından yapılmıştır.(168) (Ek-3).

3.5.5 DSM-5 Depresyon Şiddet Ölçeği Çocuk Formu

11-17 yaş arası depresif bozukluk tanısı alan (ya da klinik olarak şiddetli depresif bozukluk belirtileri olan) çocuk ve ergenlerde uygulanan, 9 maddeli öz bildirime dayalı bir form olup soruların özellikle son 7 gün düşünülerek cevaplanması istenmektedir. Her madde 4 puanlı bir skalada değerlendirilir (0=Hiçbir zaman; 1=Birkaç gün 2=Haftanın günlerinin yarısından fazlasında; ve 3=Neredeyse her gün).(167) Sapmaz ve ark tarafından geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. (169) (Ek-4)

3.5.6 DSM-5 Düzey 2 İrritabilite Ölçeği Çocuk Formu

11-17 yaş arası çocuk ve ergenlerdeki irritabilitenin şiddetini belirlemek amacıyla uygulanan 7 maddeli öz bildirime dayalı bir form olup soruların özellikle son 7 gün düşünülerek cevaplanması istenmektedir. Her madde 3 puanlı bir skalada değerlendirilir (1=Doğru değil; 2=Kısmen doğru; 3=

Kesinlikle doğru). Sapmaz ve ark tarafından geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır.(170) (Ek-5)

3.5.7 DSM-5 Düzey 2 Somatik Belirtiler Ölçeği Çocuk Formu

11-17 yaş çocuk ve ergenlerdeki bedensel belirtileri tarayan 13 maddeli öz bildirime dayalı bir form olup soruların özellikle son 7 gün düşünülerek cevaplanması istenmektedir. Her madde, 3 puanlı bir skalada değerlendirilir (0=hiç rahatsız olmadım; 1=biraz rahatsız oldum; 2=çok rahatsız oldum). Sapmaz ve ark tarafından geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır.(171) (Ek-6)

3.5.8 DSM-5 Düzey 2 Uyku Bozukluğu Ölçeği Çocuk Formu

11-17 yaş çocuk ve ergenlerdeki uyku sorunlarını değerlendiren 9 maddelik bir öz bildirim formu olup, soruların özellikle son 7 gün düşünülerek cevaplanması istenmektedir. Her madde 5 puanlı bir skalada değerlendirilir (1=hiç; 2=nadiren; 3= bazen; 4= sıklıkla; ve 5=her zaman). Erkuran ve ark tarafından geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır.(172) (Ek-7)

3.6 Biyokimyasal Analizler

Hastalardan kanlar 12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve -80 0 C'de analiz edilinceye kadar saklanmıştır. Serum örneklerinde IFN- γ , IL1-Beta, FAM19A5, S100-B, IL-6, TNF- α konsantrasyonları Enzim Linked İmmunoassay (ELİSA) yöntemiyle analiz edilmiştir. ELİSA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapılmış, absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (BioTekEpoch,BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirilmiştir.

Serum IFN- γ düzeyleri Human IFN-Gamma (Interferon Gamma) ELİSA Kit (Elabscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kitin intra-assay precision korelasyon katsayısı (coefficient of variation=CV) değerleri %3.6- %6.17 aralığında, inter-assay precision CV değerleri %5.02-%5.39 aralığında hesaplanmıştır.

Serum IL-1 β düzeyleri Human IL-1 β ELİSA Kit (Elabscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %4.81- %5.63 aralığında, inter-assay precision CV değerleri %3.12-%5.86 aralığında hesaplanmıştır.

Serum FAM19A5 düzeyleri Human Chemokine-like protein TFAFA-5, TFAFA5 ELİSA Kit (MyBioSource, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kitin intra-assay precision CV değeri <%4.1, inter-assay precision CV değeri <%6.5 hesaplanmıştır.

Serum S100-B düzeyleri Human S100-B(S100 Calcium Binding Protein B) ELİSA Kit (Elabscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %3.5- %6.8 aralığında, inter-assay precision CV değerleri %4.7-%5.4 aralığında hesaplanmıştır. Analiz sonucu hiçbir veri saptama aralığında olmadığı için bu parametre değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Serum IL-6 düzeyleri Human IL-6 (Interleukin 6)ELİSA Kit (Elabscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %3.71- %6.72 aralığında, inter-assay precision CV değerleri %3.39-%6.61 aralığında hesaplanmıştır.

Serum TNF- α düzeyleri Human TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alpha) ELİSA Kit (Elabscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %4.78- %6.22 aralığında, inter-assay precision CV değerleri %4.28-%5.29 aralığında hesaplanmıştır.

Serum TAS ve TOS düzeyleri total antioxidant status assay kit ve total oxidant status assay (Reel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) kitleri ile Beckman Coulter AU5800 cihazında enzimatik spektrofotometrik metod ile analiz edilmiştir. TOS için kitin intra-assay precision CV değeri %3,9, inter-assay precision CV değeri %3.2 hesaplanmıştır. TAS için kitin intra-assay precision

CV değeri %3,3, inter-assay precision CV değeri %2,8 hesaplanmıştır. TAS için ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.(144)

Örneklerin toplam oksidan seviye (TOS) düzeyi, örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L olarak ifade edildi.(144)

OSİ; Oksidatif stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken birim eşitlemesi ve % hesabı için TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak paydaya yazılmıştır. Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv. / L.

OSİ = _____

TAS, mmol trolox Equiv. / L. X 10

Serum BDNF düzeyleri; kit ile analiz gerçekleştirilmiş ancak absorban verileri elde edilemediğinden sonuçlar hesaplanamamış. Bu parametre değerlendirme dışı bırakılmıştır.

3.7 Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki istatistiksel değerlendirme, IBM SPSS (The Statistical Package for Social Sciences) 23.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak yüzde şeklinde oranlar, aritmetik ortalama (ort) ve standart sapmaları (SS) verildi. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı için $p < 0.05$ düzeyi esas alındı. Elde edilen verilerin normal dağılım gösterip

göstermediği Kolmogorow-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösteren iki grup arasındaki ortalama karşılaştırılmasında 'Bağımsız Örneklem T Testi' kullanıldı. Normal dağılıma uymayan gruplar arasındaki kıyaslamalarda MannWhitney U testi kullanıldı. Çoklu grupların sayısal verilerinin karşılaştırmalarında normal dağılım gösterenlerde tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA), normal dağılım göstermeyenlerde Kruskal-Wallis ardından Post-hoc analiz için Games-Howell testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare analizi ile araştırıldı.

Sitokin düzeyleri ve diğer sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmada normal dağılan değerler için Pearson korelasyon analizi, normal dağılmayanlar için Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler

H1 için:

Bağımlı değişkenler: FAM19A5 düzeyleri

Bağımsız değişkenler: hasta-kontrol

H2 için:

Bağımlı değişkenler: Proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri

Bağımsız değişkenler: hasta-kontrol

H3 için:

Bağımlı değişkenler: TAS, TOS, OSI değerleri

Bağımsız değişkenler: hasta-kontrol

H4 için:

Bağımlı değişkenler: S100B ve BDNF değerleri

Bağımsız değişkenler: hasta-kontrol

H5 için:

Bağımlı değişkenler: FAM19A5, proinflamatuvar sitokinler, TAS, TOS, OSI, S100B, BDNF

Bağımsız değişkenler: Klinik değişkenler (depresyon şiddeti, irritabilite şiddeti, uyku bozukluğu, somatik belirtiler, intihar riski vb.)

IV. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerine İlişkin Bulgular

Araştırmaya MDB tanısı konulmuş 40 (%50,6) hasta ile psikiyatrik hastalığı ve geçmişte psikotrop ilaç kullanımı olmayan 39 (%49,4) sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

4.1.1 Yaş

Hasta grubunda yaş ortalaması $14,7 \pm 1,57$ yıl, kontrol grubunda ise $14,41 \pm 1,72$ yıl idi. Her bir grubun yaş dağılımının normal dağılım gösterdiği saptandı. Bağımsız örneklem t testi sonucuna göre gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,438$) (Tablo-1).

4.1.2 Cinsiyet

Hasta grubundaki gençlerin 35'i(%87,5) kız, 5'i (%12,5) erkekti. Kontrol grubundaki gençlerin 33'u (%84,6) kız, 6'su (%15,4) erkektir. Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda kız olguların sayısı erkek olgulardan fazlaydı. Fischer's Ki-kare testinin sonucuna göre gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,755$) (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş açısından karşılaştırılması

	Hasta n=40	Kontrol n=39	p değeri
Cinsiyet(Erkek/Kadın)	5/35	6/33	0.755 ¹
Yaş (SS)	14,7 (1.57)	14,4 (1.72)	0,438 ²

1: Fischer's Ki-kare testi 2: Bağımsız Örneklem T Testi, SS: Standart Sapma

4.1.3 Gençlerin öğrenim durumu ve Okul Başarısı:

MDB grubunda gençlerin 15'i (%37,5) ortaokul, 25'i (%62,5) lisede iken; kontrol grubunun 13'ü (%33,3) ortaokul, 26'sı (%66,7) lisede idi. Gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. (p=0,699).

Gençlerin okul başarısı sosyodemografik veri formundaki kendilerine göre okul başarılarının nasıl olduğu sorusuyla öğrenildi. MDB grubundaki gençlerin 15'i (%37,5) iyi, 20'si (%50) orta, 5'i(%12,5) kötü olarak değerlendirdi. Kontrol grubundaki gençlerin 30'u (%76,9) iyi, 9'i (%23,1) orta olarak değerlendirdi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (p=0,001) (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının okul başarısı açısından karşılaştırılması

Okul Başarısı	Hasta n=40(%)	Kontrol n=39(%)	p değeri*
İyi	15 (%37,5)	30 (%76,9)	0.001
Orta	20 (%50)	9 (%23,1)	
Kötü	5 (%12,5)	0	

***Ki-kare testi**

4.1.4 Aile Yapısı:

MDB grubundaki gençlerin 26'sının (%65,0) anne ve babası birlikte iken 14'ünün (%35) anne ve babasının boşanmış olduğu öğrenildi. Kontrol grubundaki gençlerin 29'unun (%74,4) anne ve babası birlikte iken 10'unun (%25,6) anne ve babasının boşanmış olduğu öğrenildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,465$) (Tablo 3).

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının ebeveyn birlikteliği açısından karşılaştırılması

Anne-baba birlikteliği	Hasta n=40(%)	Kontrol n=39(%)	p değeri*
Birlikte	26 (%65)	29 (%74,4)	0.465
Ayrı	14 (%35)	10 (%25,6)	

*Ki-kare testi

4.1.5 Ebeveynlerin Eğitim Düzeyi:

4.1.5.1 Anne Eğitim Düzeyi

MDB grubundaki gençlerin annelerinin; 1'i (%2,5) okur-yazar değilken, 22'si (%55) ilkokul ya da ortaokul mezunu, 9'u (%22,5) lise mezunu, 8'i (%20) yüksekokul ya da üzeri eğitim düzeyindeydi. Kontrol grubundaki gençlerin annelerinin; 1'i (%2,6) okur-yazar değilken, 17'si (%43,6) ilkokul ya da ortaokul mezunu, 8'i (%20,5) lise mezunu, 13'ü (%33,3) yüksekokul ya da üzeri eğitim düzeyindeydi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,598$) (Tablo 4).

Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının anne eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması

Anne Eğitim Düzeyi	Hasta Grubu n=39 (%)	Kontrol Grubu n=38 (%)	p Değeri*
İlköğretim	22 (%55)	17 (%43,6)	

Lise	9 (%22,5)	8 (%20,5)	0,598
Yüksekokul ve üzeri	8 (%20)	13 (%33,3)	

***Ki-kare testi, Hasta grubunda 1 anne okur yazar değildir. Kontrol grubunda 1 anne okur yazar değildir**

4.1.5.2. Baba Eğitim Düzeyi:

MDB grubundaki gençlerin babalarının; 1'i okur-yazar değilken, 19'u (%47,5) ilkokul ya da ortaokul mezunu, 11'i (%27,5) lise mezunu, 9'u (%22,5) yüksekokul ya da üzeri eğitim düzeyindeydi. Kontrol grubundaki gençlerin babalarının 18'i (%46,2) ilkokul ya da ortaokul mezunu, 9'u (%23,1) lise mezunu, 12'si (%30,8) yüksekokul ya da üzeri eğitim düzeyindedir. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (p=0,650) (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının baba eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması

Baba Eğitim Düzeyi	Hasta Grubu n=39 (%)	Kontrol Grubu n=39 (%)	p Değeri*
İlköğretim	19 (%47,5)	18 (%46,2)	0,650
Lise	11 (%27,5)	9 (%23,1)	
Yüksekokul ve üzeri	9 (%22,5)	12 (%30,8)	

***Ki-kare Testi. Hasta grubunda babalarının; 1'i okur-yazar değil**

4.1.6 Ebeveynlerin Çalışma Durumu:

4.1.6.1 Annelerin Çalışma Durumu:

MDB grubundaki gençlerin annelerinin 16'sı (%40) herhangi bir işte çalışırken 24'ü (%60) herhangi bir işte çalışmamaktaydı. Kontrol grubundaki gençlerin annelerinin 19'u (%44,3) herhangi bir işte çalışırken 20'si (%51,3)

herhangi bir işte çalışmamaktaydı. Annelerin çalışma durumu açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,435$) (Tablo 6).

Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının annelerinin çalışma durumu açısından karşılaştırılması

Anne Çalışma Durumu	Hasta Grubu n=40 (%)	Kontrol Grubu n=39(%)	p Değeri*
Çalışıyor	16 (%40)	19 (%44,3)	0,435
Çalışmıyor	24 (%60)	20 (%51,3)	

*Ki-kare Testi.

4.1.6.2 Babaların Çalışma Durumu:

Her iki gruptaki gençlerin babalarının tamamı herhangi bir işte çalışmaktaydı.

4.1.7 Ailede Ruhsal Hastalık Varlığı:

MDB grubundaki gençlerin 17'sinin (%42,5) 1. veya 2. derece akrabalarında ruhsal hastalık bulunurken, 23'ünde (%57,5) herhangi bir ruhsal hastalık bulunmamaktaydı. Kontrol grubundaki gençlerin 9'unun (%23,1) 1. veya 2. Derece yakınlarında ruhsal hastalık bulunurken 30'ünde (%76,9) herhangi bir ruhsal hastalık bulunmamaktaydı. Ailede ruhsal hastalık varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,066$)(Tablo 7)

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının ailede ruhsal hastalık varlığı açısından karşılaştırılması

Ailede Ruhsal Hastalık	Hasta Grubu n=40 (%)	Kontrol Grubu n=39(%)	p Değeri*
Var	17 (%42,5)	9(%23,1)	0,066
Yok	23 (%57,5)	30 (%76,9)	

*Ki-kare Testi.

4.1.8 Ailede Kronik Tıbbi Hastalık Varlığı:

MDB grubundaki gençlerin 10'unun (%25) ailesinde kronik tıbbi hastalık bulunurken, 30'unda (%75) herhangi bir kronik tıbbi hastalık bulunmamaktaydı. Kontrol grubundaki gençlerin 11'inin (%28,2) ailesinde kronik tıbbi hastalık bulunurken 28'inde (%71,8) herhangi bir kronik tıbbi hastalık bulunmamaktaydı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,747$) (Tablo 8).

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının ailede kronik tıbbi hastalık varlığı açısından karşılaştırılması

Ailede Kronik Tıbbi Hastalık	Hasta Grubu n=40 (%)	Kontrol Grubu n=39(%)	p Değeri*
Var	10 (%25)	11 (%28,2)	0,747
Yok	30 (%75)	28 (%71,8)	

*Ki-kare Testi.

4.2 Hasta ve Kontrol Grubunun Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular

4.2.1 Gruplar arasında DSM-5 Düzey-2 Depresyon Ölçeği, DSM-5 Depresyon Şiddet Ölçeği, DSM-5 Düzey-2 İrritabilite Ölçeği, DSM-5 Düzey-2 Uyku Bozukluğu Ölçeği, DSM-5 Düzey-2 Bedensel Belirti Ölçeği skorlarının karşılaştırılması

Çalışmaya katılan tüm gençlere DSM-5 düzey 2 depresyon ölçeği çocuk formu verildi. Ölçek toplam puan ortalamaları; MDB grubunda $52,85 \pm 8,29$ kontrol grubunda $20,20 \pm 5,45$ olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Çalışmaya katılan tüm gençlere DSM-5 Depresyon Şiddet Ölçeği Çocuk Formu verildi. Ölçeğin toplam puan ortalamaları; MDB grubunda $17,28 \pm 4,86$, kontrol grubunda $3,05 \pm 2,80$ olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Çalışmaya katılan tüm gençlere DSM-5 Düzey-2 İrritabilite Ölçeği Çocuk Formu verildi. Ölçeğin toplam puan ortalamaları; MDB grubunda $9,53 \pm 3,67$ kontrol grubunda $2,64 \pm 2,55$ olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Çalışmaya katılan tüm gençlere DSM-5 Düzey-2 Uyku Bozukluğu Ölçeği Çocuk Formu verildi. Ölçeğin toplam puan ortalamaları; MDB grubunda $28,10 \pm 9,80$ kontrol grubunda $13,13 \pm 5,11$ olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Çalışmaya katılan tüm gençlere DSM-5 Düzey-2 Bedensel Belirti Ölçeği Çocuk Formu verildi. Ölçeğin toplam puan ortalamaları; MDB grubunda $10,68 \pm 4,91$ kontrol grubunda $3,71 \pm 3,13$ olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının ölçek puanları açısından karşılaştırılması

Ölçek Puanları	Hasta Grubu Ortalama $\pm$ SS	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SS	p Değeri*
Düzey-2 Depresyon Ölçeği	52,85 $\pm$ 8,29	20,20 $\pm$ 5,45	$p < 0,001$
Depresyon Şiddet Ölçeği	17,28 $\pm$ 4,86	3,05 $\pm$ 2,80	$p < 0,001$
Düzey-2 İrritabilite Ölçeği	9,53 $\pm$ 3,67	2,64 $\pm$ 2,55	$p < 0,001$

Düzey-2 Uyku Bozukluğu Ölçeği	28,10±9,80	13,13±5,11	p<0,001
Düzey-2 Bedensel Belirti Ölçeği	10,68±4,91	3,71±3,13	p<0,001

*Bağımsız Örneklem T Testi, SS: Standart Sapma

4.2.2 MDB tanılı grupta intihar düşüncesi ve davranışının değerlendirilmesi

MDB tanılı gençlerin 9'unda (%22,5) geçmişte intihar davranışı mevcutken, 31'inde(%77,5) geçmişte intihar davranışı bulunmuyordu. Aynı grupta yer alan gençlerin 3'ünde (%7,5) güncel intihar davranışı mevcuttu.

MDB tanılı gençlerin 19'unda (%47,5) geçmiş intihar düşüncesi mevcutken, 8'inde (%20) güncel intihar düşüncesi mevcuttu. (Tablo 10)

Tablo 10: MDB tanılı grupta intihar düşünce-davranış özellikleri

	Güncel İntihar Düşüncesi(%)	Geçmiş İntihar Düşüncesi(%)	Güncel İntihar Davranışı(%)	Geçmiş İntihar Davranışı(%)
Var	8(%20)	19(%47,5)	3(%7,5)	9(%22,5)
Yok	32(%80)	21(%52,5)	37(%92,5)	31(%77,5)

4.2.3 MDB tanılı grupta C-İŞDÖ risk düzeylerine ilişkin değerlendirmeler

MDB tanılı gençlerin Columbia intihar şiddeti derecelendirme ölçeğiyle intihar riskleri değerlendirildi. MDB tanılı gençlerin 22'si (%55) düşük ve altı risk, 13'ü (%32,5) orta risk, 5'i (%12,5) yüksek risk grubunda yer almaktaydı. (Tablo 11)

Tablo 11: MDB tanılı grupta intihar girişimi riski

		MDB tanılı grup	
Düşük ve altı risk	Çok Düşük	2	22 (%55)
	Düşük	20	
Orta ve üstü risk	Orta	13	18 (%45)
	Yüksek	3	
	Çok yüksek	2	

4.3 Biyokimyasal analizlere ilişkin bulgular:

4.3.1 Hasta-kontrol arası FAM19A5, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TAS, TOS, OSI düzeylerinin karşılaştırılması:

Hasta ve sağlıklı serumlarından elde edilen FAM19A5, TAS, TOS serum düzeyleri ve OSI değerleri normal dağılım göstermiş olup parametrik testler kullanıldı. Diğer biyokimyasal parametreler (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ düzeyleri) normal dağılım göstermediği için istatistiksel analizlerde non-parametrik testler uygulandı.

Gruplar arasında IFN- γ düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı. (p=0.017)

FAM19A5 (p=0,284), TNF- α (p=0,977), IL-1 β (p=0,135), IL-6(p=0,085), TAS(p=0,530), TOS(p=0,339) düzeyleri ve OSI (p=0,176) karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm veriler tabloda ayrıntılı olarak gösterildi. (Tablo12)

Tablo 12: Hasta-kontrol arası FAM19A5, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TAS, TOS, OSI düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu ort $\pm$ SS	Kontrol Grubu ort $\pm$ SS	p değeri
TNF-α ¹	3,80 $\pm$ 3,74	3,04 $\pm$ 1,62	0,345

IL-1β¹	4,71 $\pm$ 1,90	4,51 $\pm$ 0,59	0,136
IL-6¹	10,32 $\pm$ 9,15	6,00 $\pm$ 3,21	0,053
IFN-γ¹	9,74 $\pm$ 6,81	7,78 $\pm$ 4,76	0,042*
FAM19A5²	18,16 $\pm$ 13,03	17,66 $\pm$ 17,06	0,890
TAS²	0,95 $\pm$ 0,17	0,98 $\pm$ 0,13	0,190
TOS²	10,63 $\pm$ 4,70	9,54 $\pm$ 4,61	0,327
OSI²	1,18 $\pm$ 0,6	0,97 $\pm$ 0,49	0,114

* p<0,05; SS: Standart Sapma

1: Mann-Whitney U Testi

2: Bağımsız Örneklem T-testi

4.3.2 İntihar girişim riskine göre biyokimyasal analizlerin karşılaştırılması

4.3.2.1 İntihar girişim risk düzeyine göre grupların kontrol grubu da dahil edilerek biyokimyasal değişkenlerinin karşılaştırılması:

IFN- γ , IL-6, IL-1 β , TNF α , FAM19A5, TAS, TOS, OSI değişkenlerinin düzeyleri MDB grubunda yer alan olguların intihar girişim riskine göre iki gruba ayrıldıktan sonra kontrol grubu da eklenerek üç grup birbirleri arasında kıyaslandı. IFN- γ , IL-6, IL-1 β ve TNF α parametrik dağılıma uymadığı için Kruskal Wallis Testi seçildi. FAM19A5, TAS, TOS düzeyleri ve OSI oranı parametrik dağılıma uyduğu için One Way ANOVA testi seçildi. Gruplar arasında IL-6 düzey düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (p=0,010) Varyans analizine göre yapılan post hoc analizleri (games-howel) sonucunda intihar girişim riski yüksek olan MDB'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,035) (Tablo 13-14).

Tablo 13: İntihar girişimi riski- kontrol gruplar arası biyokimyasal veriler

	Orta ve Üstü Risk (a)	Düşük ve Altı Risk (b)	Kontrol (c)	p* değeri	Post hoc**
TNF-α	4,52±4,70	3,23±2,77	3,03±1,61	0,652	-
IL-1β	4,70±1,71	4,70±2,09	4,50±0,58	0,261	-
IL-6	11,43±8,21	9,40±9,95	6,00±3,21	0,010	a>c ¹
IFN-γ	11,46±6,45	8,99±7,08	7,77±4,76	0,003	a,b,c ²

*Kruskal Wallis Testi ** Games Howel Test

1: Post hoc analizlerde anlamlı değer saptandı

2: Post hoc analizlerde anlamlı değer saptanmadı

Tablo 14: İntihar girişimi riski- kontrol gruplar arası biyokimyasal veriler

	Orta ve Üstü Risk (a)	Düşük ve Altı Risk (b)	Kontrol (c)	P* değeri	Post hoc
FAM19A5	17,81±11,82	18,29±13,88	17,65±17,05	0,988	-
TAS	0,95±0,22	0,95±0,13	0,98±0,13	0,778	-
TOS	9,27±5,49	10,73±4,74	9,81±4,70	0,651	-
OSI	1,10±0,76	1,20±0,48	1,00±0,51	0,494	-

*One-way Anova Testi

4.3.3 Çalışmaya Alınan Tüm Olguların biyokimyasal analizlerine ilişkin bulgular:

4.3.3.1 Çalışmaya Alınan Tüm Olgularda edilen FAM19A5, TAS, TOS, OSI, TNF-α, IFN-γ, IL-6 ve IL-1β Değişkenlerinin Klinik Verilerle İlişkisi:

Serum TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-1β moleküllerinin, Düzey-2 Depresyon Ölçeği, Depresyon Şiddet Ölçeği, Düzey-2 İrritabilite ölçeği, Düzey-2 Uyku Bozukluğu Ölçeği, Düzey-2 Bedensel Belirti Ölçeği toplam skorları ile olan ilişkisinin varlığı spearman korelasyon analizi yapılarak araştırıldı. Düzeyleri ölçülen

FAM19A5, TAS, TOS, OSI değerleri ise normal dağılım gösterdiğinden dolayı pearson korelasyon analizi yapılarak araştırıldı. (Tablo 15-16)

IL-6 düzeyi ile Depresyon şiddet leği, Düzey-2 İrritabilite leği, Düzey-2 Bedensel Belirti leği toplam puanları arasında pozitif yönlü korelasyon gösterdiği saptandı. (sırasıyla; $r=0,249$, $r=0,290$, $r=0.312$; $p= 0,030$, $p=0,011$, $p=0,006$). (Tablo 15)

IL-1 β düzeyleri; Düzey-2 Uyku Bozukluğu leği toplam puanları negatif yönde korelasyon göstermektedir ($r=0,230$; $p=0,044$). (Tablo 15)

Tablo 15: Tüm grup biyokimyasal verilerin ölçeklerle kıyaslaması

Ölçekler	TNF- α		IFN- γ		IL-6		IL-1 β	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Düzey-2 Depresyon leği	- 0,074	0,521	0,172	0,137	0,215	0,062	- 0,068	0,557
Depresyon şiddet leği	- 0,048	0,677	0,160	0,167	0,249	0,030 *	- 0,034	0,771
Düzey-2 İrritabilite leği	- 0,043	0,708	0,159	0,170	0,290	0,011 *	- 0,099	0,393
Düzey-2 Uyku Bozukluğu leği	- 0,065	0,575	0,189	0,102	0,224	0,052	- 0,230	0,044 *
Düzey-2 Bedensel Belirti leği	- 0,134	0,245	0,171	0,139	0,312	0,006 *	- 0,116	0,315

R: Spearman korelasyon kat sayısı

Tablo 16: Tüm grup biyokimyasal verilerin ölçeklerle kıyaslaması

Ölçekler	FAM19A5		TAS		TOS		OSI	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Düzy-2 Depresyo n Ölçeği	0,12 6	0,27 9	- 0,59	0,61 1	0,01 7	0,883	0,07 4	0,533
Depresyo n Şiddet Ölçeği	0,09 5	0,41 2	- 0,31	0,79 0	0,04 4	0,706	0,10 2	0,389
Düzy-2 İrritabilite ölçeği	- 0,04 2	0,71 9	0,08 3	0,47 0	0,04 7	0,691	0,04 8	0,683
Düzy-2 Uyku Bozukluğ u Ölçeği	0,00 9	0,94 0	- 0,04	0,97 0	0,01 1	0,923	0,05 1	0,666
Düzy-2 Bedensel Belirti Ölçeği	0,03 0	0,79 4	- 0,11 0	0,34 0	- 0,05 0	0,671	0,03 3	0,780

R: Pearson korelasyon

4.3.2.2 Çalışmaya alınan tüm olgularda IFN- γ , IL-6, IL-1 β , TNF α , TAS, TOS, OSI Değişkenlerinin FAM19A5 ile ilişkisi:

Hasta serumlarından elde ettiğimiz IFN- γ , IL-6, IL-1 β eta, TNF α , TAS, TOS, OSI değişkenlerinin FAM19A5 ile ilişkisini inceledik.

Yapılan analizler sonucunda IL-6 ile FAM19A5 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı. ($r=0,485$, $p=0,002$) (Tablo 17)

TNF- α ve FAM19A5 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı. ($r=0,332$, $p=0,042$) (Tablo 17)

Ayrıca FAM19A5 ile oksidatif stres parametrelerinin hepsi ile anlamlı olmasa da negatif yönlü korelasyon olduğu saptandı. Veriler tabloda ayrıntılı olarak verildi. (Tablo 18)

Tablo 17: Tüm grup biyokimyasal verilerin FAM19A5 ile kıyaslaması

	TNF- α		IL-1 β		IL-6		IFN- γ	
	R	P	R	P	R	P	R	P
FAM19A5	0,332	0,042	0,042	0,800	0,485	0,002	0,239	0,155

R: Spearmen korelasyon testi

Tablo 18: Tüm grup biyokimyasal verilerin FAM19A5 ile kıyaslaması

	TAS		TOS		OSI	
	R	P	R	P	R	P
FAM19A5	-0,068	0,684	-0,043	0,805	-0,026	0,741

R: Pearson korelasyon testi

I. İNGİLİZCE ÖZET

8.1 OBJECTIVE:

There are various recent studies showing that the major depressive disorder (MDD), which is increasing in prevalence and a significant cause of mortality and morbidity in the adolescent population, is associated with inflammation. Our aim is to contribute to the advanced molecular level understanding of the neuroinflammatory pathophysiology of depression by evaluating the serum levels of TAFI-5 protein as a new biomarker and its associated, inflammatory

cytokines, oxidative stress parameters, BDNF and S100B in adolescent patients with MDD.

8.2 METOD:

In the study, adolescents who were recently diagnosed and with no psychotropic drug usage and with active MDD have been compared with the age and sex matched healthy control group in terms of neurobiological variables. For this purpose, serum FAM19A5 level, cytokine levels, BDNF and S100B levels and oxidative stress parameters of both patient and control groups have been evaluated. The participants of this study have taken part in a semi-structured psychiatric interview and they filled out various questionnaires.

8.3 RESULTS:

IFN- γ was significantly higher in adolescents diagnosed with MDD compared to healthy controls, IL-6 were significantly higher in individuals with medium or higher suicide attempt risk; IL-6 level was positively correlated with depression severity scores, irritability severity and somatic symptom severity in the whole group; IL1 β level showed negative correlation with the severity of sleep disturbance in the whole group; FAM19A5 was found to be positively correlated with IL-6 and TNF- α in all group.

8.4 CONCLUSIONS:

Although our results support that inflammation plays a role in MDD, serum biomarkers may not yet be detectable in the adolescent population, and perhaps MDD-related neurodegeneration can be prevented by early intervention. More studies are needed with the adolescent age group.

Key Words: Depression, Inflammation, FAM19A5, Oxidative Stress, BDNF, S100B, Adolescent, Cytokine, Chemokine.

II. TARTIŞMA

Çalışmamızda; son 6 haftadır herhangi bir psikostimülan tedavi almamış, depresyon dışı herhangi bir psikiyatrik bozukluk kriterini karşılamayan, bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmayan, son 6 haftadır psikositümölan kullanmamış, son 1 ay içinde herhangi bir anti-inflamatuar ilaç kullanmamış veya inflamatuvar hastalık geçirmemiş 40 MDB tanılı genç ile yaş, cinsiyet, aile yapısı, aile eğitim düzeyi ve ebeveyn çalışma durumu bakımından benzer özellikteki 39 sağlıklı gencin serumlarındaki sitokin, kemokin ve oksidatif stres belirteçlerini karşılaştırdık. FAM19A5 isimli beyin spesifik kemokinin çocuk ve ergen depresyon tanılı hastalarda ilk kez değerlendiriliyor olması, çalışmamızı literatürden farklı kılan ön plandaki özelliklerdendir. Araştırmamız FAM19A5'in periferik sitokinler ve oksidatif stres parametreleriyle birlikte değerlendirildiği ilk insan çalışmasıdır. Ek olarak çalışmamızdaki hasta grubuna komorbid hastalığı olanların dahil edilmemiş olması ve sadece MDB tanısı olan gençlerle yapılmış olması araştırmamızın özgünlüğünü artırmaktadır. Temel olarak araştırmamızda (I) hasta ve kontrol grubu arasında sitokinler karşılaştırıldığında IFN- γ anlamlı düzeyde yüksek olduğu; (II) intihar girişim riski orta ve üstü olan kişilerde IL-6'nın anlamlı yüksek olduğu; (III) tüm grupta IL-6 düzeyi depresyon şiddet puanları, irritabilite şiddeti ve bedensel belirti şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği; (IV) tüm grupta IL1 β düzeyi uyku bozukluğu şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiği; (V) tüm grupta FAM19A5'in IL-6 ve TNF- α ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı.

Çalışmamızda MDB tanısı alan grubun çoğunluğunu (%87,5) kız ergenler oluşturmaktaydı. Ülkemizde çocuk psikiyatrisi kliniğine başvuran gençlerin sosyodemografik verilerini ve tanılarını araştıran bir çalışmada MDB tanı kriterlerini karşılayan gençlerin %79,3'ünün kız cinsiyette olduğu belirtilmiştir.(173) Yaşa göre depresyon insidansındaki cinsiyet farklılıklarını karakterize eden bir çalışmada; 12-17 yaş arası gençlerde ilk depresif atağını

son 1 yıl içinde yaşayan gençlerin %73,2sinin kız cinsiyette olduğu belirtilmiştir. (174) Bulgularımız literatürle uyumlu olup bu yaş grubunda kliniğe başvuran ve değerlendirme sonucu MDB tanısı alan gençlerde kız cinsiyetin fazla görülmesi; kızların ergenliğe daha erken yaşta girmesi, stresli yaşam olaylarına daha fazla maruz kalmalarıyla ilişkili olabilir.(175)

Çalışmamızda MDB tanılı grubun okul başarısı literatürle uyumlu olarak, sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha düşüktü.(176) Bu durum; MDB'ya bağlı semptomların işlevselliği etkilemesi ya da okul başarısızlığının stres faktörü yaratarak MDB'yi tetiklemesiyle ilişkili olabilir. Her iki grubun aile yapısı, ebeveynlerin eğitim düzeyi, ebeveynlerin çalışma durumları, ailede ruhsal ya da kronik hastalık olması benzer olduğu için bu faktörlerin diğer bulgulara etkisinin benzer şekilde olacağı o yüzden karıştırıcı olmayacakları düşünülmüştür.

MDB tanılı katılımcıları pro-inflamatuar sitokin düzeyleri açısından sağlıklı kontrollere kıyasladığımızda tüm pro -nflamatuar sitokinler MDB tanılı grupta yüksek saptansa da sadece IFN- γ 'nın yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı. Yetişkinlerde proinflamatuar sitokinlerin artan üretimiyle majör depresyonun ilişkili olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur.(177) Literatüre baktığımızda 24 araştırmanın dahil edildiği bir meta-analizde, erişkin depresif hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek TNF- α ve IL-6 seviyeleri olduğu belirtilmiştir. (92) Konuyla ilgili 34 çalışmanın dahil edildiği başka bir meta-analiz, depresyonu olan yaşlılarda yalnızca IL-6'nın anlamlı derecede yüksek saptandığını ortaya koymuştur.(178) Köhler ve arkadaşlarının 30 çalışmayı dahil ettiği metanalizde ise IL-6 ve TNF- α düzeylerinin, MDB'li kişilerde sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde yükseldiği, buna karşılık IFN- γ düzeylerinin anlamlı olmayan düzeyde biraz azalabileceği bildirilmektedir.(179) Metaanalizlerin sonuçlarındaki farklılıklar; çalışmaların metodlarındaki farklılıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Kaestner ve ark. melankolik olmayan depresif hastaları, melankolik tip ile karşılaştırıldığında melankolik tip hastalarda yüksek interlökin IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonisti konsantrasyonu olduğunu bulmuşlardır.(180) Marques-Deak ve arkadaşları, majör depresif bozukluğun farklı alt tiplerine sahip kadın hastalarda ölçülen IL-1 β , IL-6 veya INF- γ 'da herhangi bir farklılık saptamamışlardır.(181) 64 depresif ve 206 sağlıklı erişkin gönüllünün serum sitokin seviyelerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla depresif kişilerde anlamlı derecede IFN- γ ve TNF- α yükselmesi gösterilmiştir.(182) Zou ve arkadaşları; ilaç kullanmayan erişkin MDB tanılı hastalar ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığında TNF- α ve IL-1 β seviyelerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuştur. (183) Bu çalışmada komorbid tanılar dışlanmamış olup, anksiyete bozukluğu olan hastalarda IL-1 β , TNF- α ve IL-8 ile depresyonun şiddeti ve IL-8 ile anksiyete düzeyi arasında doğrusal korelasyonlar saptandığı vurgulanmaktadır.(183) Yetişkinlerde MDB ile ilgili önceki çalışmalar, antidepresan tedavinin proinflamatuvar sitokinlerin plazma seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğünü bildirmiştir.(184) Yakın zamanda erişkin MDB'li hastalarda, ilk depresif epizod sırasında, serum IL-6 düzeyinin kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmış ve IL-6'nın erişkin popülasyonda MDB'nin erken evresinde prefrontal kortekste morfolojik değişikliklerde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir.(185) Çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklar depresyonun alt tiplerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi, katılımcıların tedavi alıp almaması, komorbid hastalığının olup olmaması, katılımcıların kadın cinsiyette olması gibi faktörlerin sonuçları etkileyebileceğini düşündürmektedir. Araştırmamızda erişkinlerin incelendiği literatürden farklı olarak IFN- γ dışındaki hiçbir sitokin için anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum komorbid hastalıkları dışlamış olmamız, örneklem büyüklüğümüzün küçük olması ya da ergenlik döneminde saptanan depresyonda inflamasyonun henüz ölçülebilir düzeyde olmamasına bağlı olabilir.

Literatürdeki çocuk ve ergenlere bakacak olursak erişkin çalışmalarında görülen artmış sitokin düzeylerinin aksine, depresif bozukluğu olan ergenlerde proinflamatuvar sitokinlerin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde farklı bulunmadığı ve meta analizlerin küçük örneklem büyüklükleri ve sınırlı sayıda çalışma ile kısıtlı kaldığı görülmektedir.(186) 2020 yılında Lee ve ark. ilk epizod MDB tanılı 13-18 yaş arası 25 ergeni ilaç tedavisi öncesi ve tedavi başlangıcından 12 hafta sonra klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirdiği çalışmada, TNF- α ve IFN- γ düzeylerinin depresif ergenlerde kontrollere göre anlamlı derecede düşük saptanmış ve tedavi ile yükselerek kontrollere benzer seviyelere çıktığını belirtmiştir.(187) Depresyonun patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks disfonksiyonu da gözönünde bulundurularak; kortikotropin salgılayan hormonun HPA ekseninin aktivasyonuna bağlı olarak arttığı ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu takiben immün hücre dağılımında ve immün baskılamada depresyonla ilişkili olabilecek değişikliklere yol açabileceği öneri sürülmüştür. (187) IFN- γ ile ilgili bulgularımızın bu çalışmadan farklı çıkmasının nedeni komorbid hastalığı olan herkesi dışlamış olmamız, son 6 haftadır psikositümölan kullanmamış, son 1 ay içinde herhangi bir anti-inflamatuvar ilaç kullanmamış ve enfeksiyon geçirdiğine dair bulgusu olmadığını belirten kişileri dahil etmemizle ilgili olabilir. Psikiyatrik bozukluklarda immün disregülasyon olduğunu destekleyen bulgularımız bu çalışmayla tutarlıdır. Benzer şekilde ülkemizde Öztürk ve ark. major depresif bozukluğu olan ergenler ile sağlıklı kontrollerin serum IFN- γ , IL-6, IL-1 β düzeylerini karşılaştırmış, sitokin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamamakla birlikte, IFN- γ ile IL6'nın kontrollerde hastalardan daha yüksek, IL1- β 'nin ise daha düşük olduğunu göstermiştir.(188) Aynı çalışmada komorbidite açısından MDB'li ergenlerin sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında komorbiditesi olmayan sadece MDB tanılı ergen hastaların IFN- γ , IL-6 ve IL1 β düzeylerinin komorbiditesi olanlardan anlamlı düzeye olmasa da daha yüksek olduğunu saptamıştır. Bu durum belki de çalışmaya dahil edilen hastaların komorbid psikiyatrik hastalıklarının olmasına bağlı serum sitokin düzeylerinde

aşağı yönlü bir etkilenme olabileceğini ve komorbiditenin karıştırıcı bir rol oynadığını düşündürmüştür. Mikolwitz ve ark. ise 12-18 yaş arası 13 MDB, 18 BB, 20 sağlıklı bireyin serum IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF-a ve IL-10 konsantrasyonlarını karşılaştırmış, sadece bir proinflamatuvar sitokin olan IL-1 β 'nın sağlıklı kontrollere kıyasla BD olan gençlerde daha yüksek olduğunu, diğer sitokinlerin ne MDB tanılı grupta ne de BD grupta kontrollere göre anlamlı bir farklılığının olmadığını bildirmiştir.(189) Bambilla ve ark. ilaç kullanmayan MDB tanılı 8-14 yaş arası çocuklarla yaptıkları çalışmada TNF- α ve IL-1 β değerlerinin sağlık kontrollere göre anlamlı bir fark göstermediğini belirtmiştir. (190) 13-18 yaş arası ergenlerden oluşan bir örnekleme yapılan çalışmada, depresif ergenler ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu sağlıklı kontroller arasında akut faz proteinleri ve sitokinler (TNF- α , IL-6, IFN- γ dahil) açısından hiçbir fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada serum sitokin seviyeleri ile tükürük sitokin seviyeleri karşılaştırılmış ve serumdaki biyomarkerların saptanabilirliğinin tükürüğe oranla daha düşük olduğu da belirtilmiştir.(191) Gabbay ve arkadaşları yaşları 12-19 arasında değişen MDB tanılı ergenlerin IFN- γ , TNF-a, IL-6 ve IL-1 β plazma seviyelerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığında sadece IFN- γ düzeyinde anlamlı bir yükseklik saptamıştır.(192) Pro-inflamatuvar belirteçler ile ilgili bulgularımızın literatürle uyumlu bir şekilde ergen popülasyonda erişkin popülasyondaki gibi anlamlı düzeyde saptanmaması inflamatuvar belirteçlerin, ergenlik dönemindeki depresyon ile ilişkili olmadığı veya genç olmanın, depresif kişilerde bu etkilere karşı koruyucu olması gibi nedenler olabilir. Pro-inflamatuvar belirteçlerin ergen popülasyonda erişkin popülasyondaki gibi anlamlı düzeyde saptanmamasının bir diğer nedeni inflamasyonun depresyonun alt tipleri üzerine etkisinin pediatrik çalışmalarda değerlendirilmemiş olması olabilir. Oysa literatürde depresyonun bazı alt tiplerinde sitokinlerin daha yüksek olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur.(180) IL-6 ve IL-1 β 'nin aşırı CRH salımı yoluyla HPA ekseninin negatif geri besleme düzenini bozarak glukokortikoid reseptör direncini artırıp MDB'li hastaların alt tiplerinde patofizyolojiye katkıda

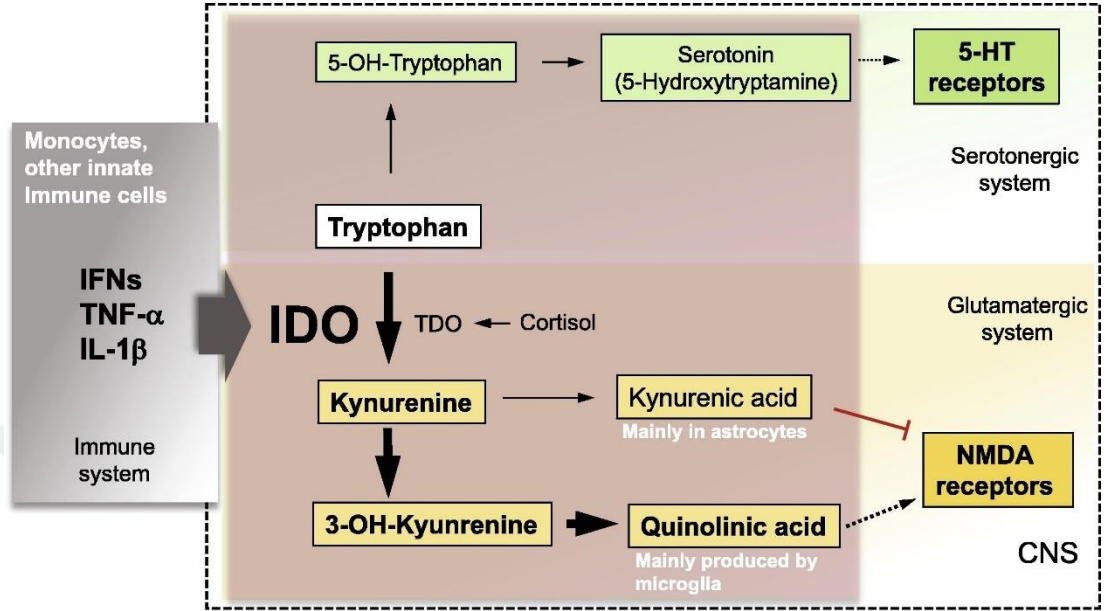
bulunabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur.(193).Ergen depresyonunda 2021 yılında yayınlanmış bir çalışmada TNF- α ile anhedoninin hem kesitsel hem de izlemde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da sağlıklı kontrollere göre MDB'li ergenlerde sitokinler açısından anlamlı farklılık olmasa da TNF- α ile anhedoni ilişkili bulunmuştur. (194) Ergen popülasyonda depresyon alt tipleri ve semptom kümelerinin inflamasyon belirteçleriyle ilişkisini inceleyen daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

İnflamasyonun MDB'yi nasıl tetikleyebileceği ve artırabileceğinin altında yatan mekanizmalar çoğunlukla doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hücresel ve humoral bileşenleri ile açıklayan yayınlar mevcuttur.(98) Son yıllarda MDB ve diğer duygudurum bozuklukları için doğuştan gelen bağışıklık sisteminin kronik aktivasyonunun yanı sıra adaptif bağışıklık sisteminin de önemli bir rolünün olabileceği düşünülmektedir.(98, 195-197) Çevresel (psikososyal dahil) stres ile "steril iltihap" tetiklenebilir ve ardından doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu başlar.(198) Hücresel stresin inflamasyona yol açmasının yollarından biri, Alarminler olarak da bilinen 'Hasarla ilişkili moleküler modeller'in' [(DAMP) Damage-associated molecular patterns]] üretilmesidir. DAMP'lar güçlü pro-inflamatuar özelliklere sahiptir ve bu moleküller, inflamasyonu tetikleyen patern tanıma reseptörlerine bağlandıklarından enfeksiyöz olmayan immün tepkileri başlatabilir ve sürdürebilir.(199)

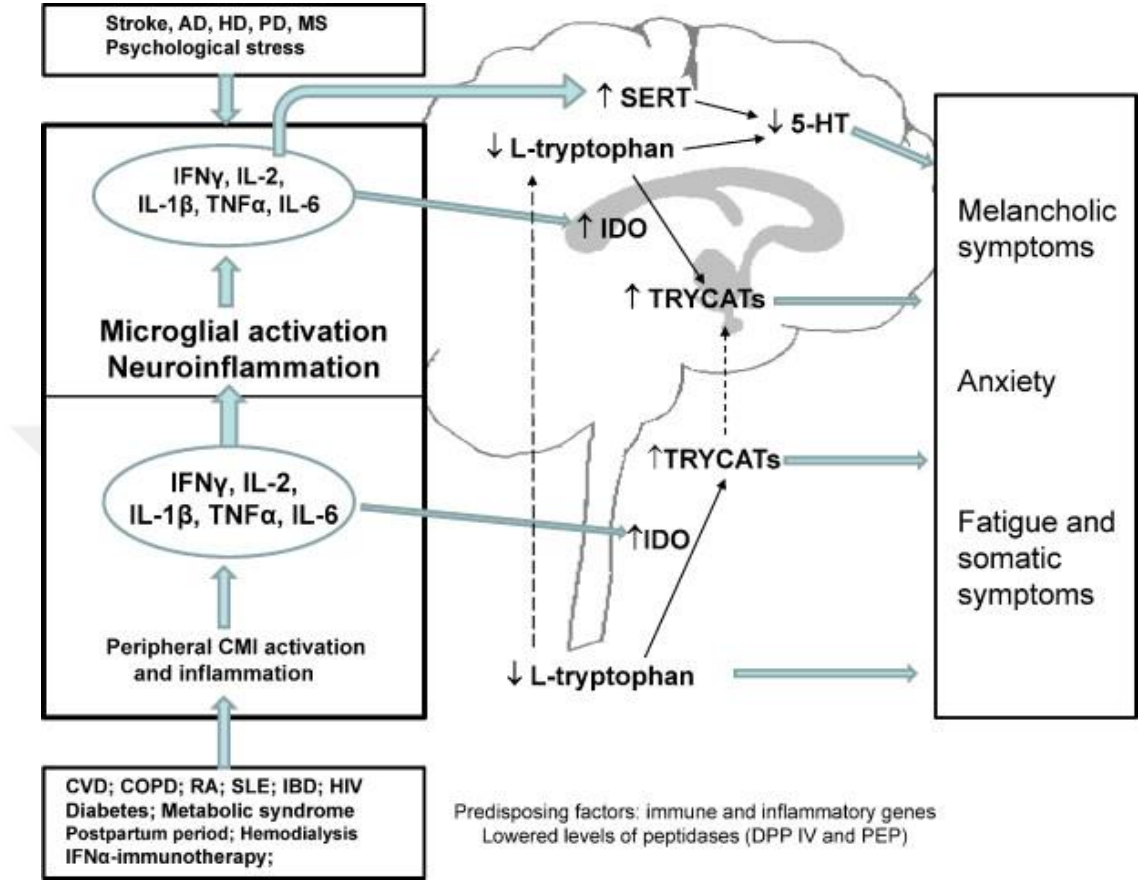
Monositler gibi aktive edilmiş doğal bağışıklık hücreleri, proinflamatuvar sitokinler üretir ve bu sitokinler farklı yollar kullanarak SSS'ye girebilirler.(200, 201) Sadece sitokinler değil bazı aktive edilmiş doğal bağışıklık hücreleri doğrudan SSS'ye geçebilir.(202) Sitokinler, SSS'nin çeşitli bölgelerinde, hipokampusta, hipofiz bezinde, hipotalamusta ve duygudurumla ilgili diğer kortikal yapılarda ifade edilen reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla etki edebilirler.(203)

MDB'nin patogeneze katkıda bulunan ek bir anahtar süreç; mikroglyal hücrelerin bu proinflamatuvar sitokinler tarafından aktivasyonu olabilir.(204,

205) Mikroglial hücrelerin kendisi de proinflamatuvar sitokinler ve kynurenin yolunun metabolitleri dahil olmak üzere büyük miktarlarda faktör üretebilir ve bu da SSS nörotransmitter sistemlerini etkileyebilir.(206, 207) Sitokinler tarafından aktive edilen mikroglial hücrelerin, serotonin, dopamin sentezine müdahale ederek ve glutamaterjik dengesizliğe neden olarak MDB'yi yönlendirmede önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır.(207-209) Bir başka hipotez mikroglial hücrelerin, monositler ve astrositler gibi IDO(İndolamin 2,3-dioksijenaz) eksprese etmesiyle ilgilidir.(210) IDO ve TDO(Triptofan 2,3-dioksijenaz) aynı zamanda serotoninin öncüsü olan esansiyel amino asit triptofanı kynurenine oksitlendirir.(210) Fizyolojik koşullar altında baskın olmakla birlikte, IDO IFN'lar, TNF-a, IL-1 β ve IL-6 gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenebilir. Sitokinler IDO'yu indükleyip çalışmasını artırdığında ise serotoninin öncüsü olan triptofanın yıkımı artar ve serotonin üretimi azalabilir. Sitokinlerin monoamin nörotransmitter mevcudiyetini nasıl etkilediğini açıklayabilecek ek mekanizmalar da mevcuttur. IL-1 β ve TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinlerin, SERT gibi monoamin yeniden alım pompalarının ekspresyonunu ve işlevini arttırdığı veya oldukça redoksa duyarlı tetrahidrobiopterinin mevcudiyetini azaltan ROS üretimini artırdığı da bildirilmektedir.(98)



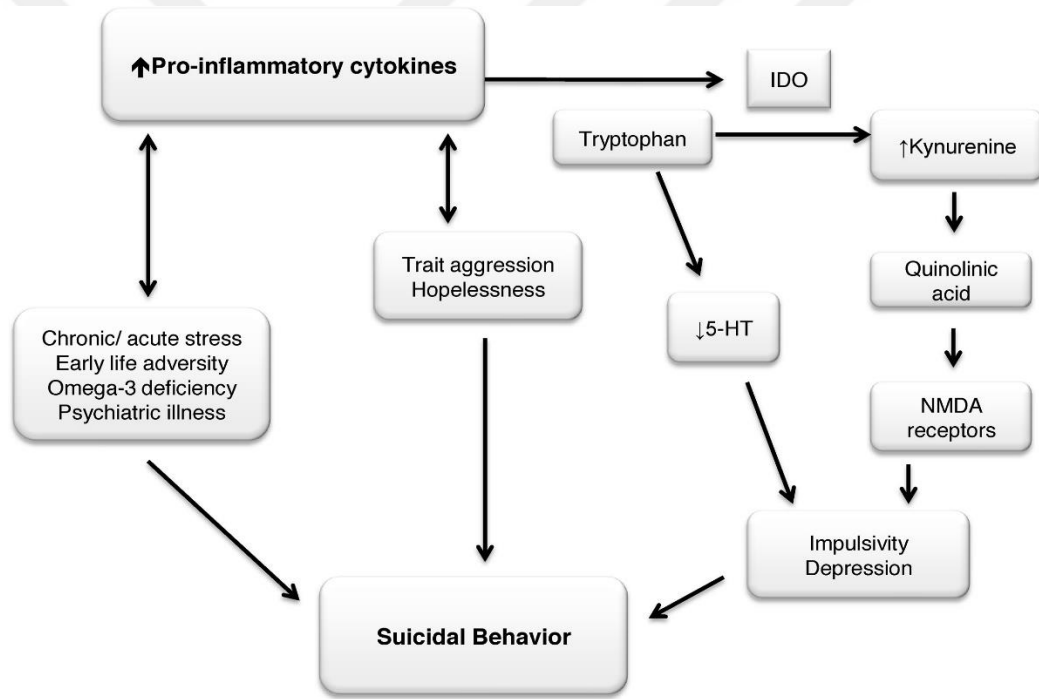
Şekil 7: Proinflamatuvar sitokinler, mikroglial hücrelerde indolamin 2,3 dioksijenaz (IDO) aktivitesini indükleyerek serotonin sentezini bozar ve glutamaterjik nörotransmisyonu düzensizleştirir. (98)



Şekil 8: Nöroinflamasyondan 5-HT metabolizmasındaki bozukluklara ve depresif semptomlara giden nedensel yollar. (211)

Çalışmamızda IL-6 intihar riski orta ve üstü olan grupta anlamlı yüksek saptanmıştır. Gabbay ve ark. IFN- γ , TNF- α , IL-6 ve IL-1 β plazma seviyelerinin akut intihar girişimi üzerine etkisini araştırdığı ve kontrol grubuyla karşılaştırdığı çalışmada; IFN- γ 'nın, kontrollere kıyasla intihar eğilimli gruplarda önemli ölçüde yüksek saptandığını belirtmiştir.(212) Ganança ve arkadaşları yüksek IL-6 düzeylerinin intiharla ilişkili en güçlü sitokin olduğunu ve gelecekteki çalışmaların IL-1 β ve IL-6'nın öngörücü değerini, beyin işlevlerine etkisini, intihar davranışına etkisini değerlendiren çalışmalar yapılmasını ve IL-6'yı azaltmanın intihar riski üzerindeki potansiyel yararlı etkilerinin olup olmadığının araştırılmasını önermiştir.(213) Janelidze ve arkadaşları intihara meyilli olan depresyon hastalarında olmayanlara göre artmış IL-6 ve TNF- α 'nın yüksek olduğunu saptamıştır. (214) Bu bulgular

sitokinlerin hem depresyon üzerinden hem de depresyondan bağımsız intihar davranışı üzerine etkisi olabileceği yollar olduğunu düşündürmektedir. Bulgularımız literatürle uyumlu olup intihar girişim riski açısından yarı yapılandırılmış görüşme sonucunda riskin orta ve üstü saptandığı kişilerde IL-6 serum düzeyinin kontrollere göre yüksek saptanmıştır. İntihar riski; kronik stres, HPA hiperaktivitesi, serotonerjik anormallikler ve bazı çalışmalarda, özellikle IL-6 yükselmesi olmak üzere, yüksek sitokin düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir.(213)



Şekil 9 Sitokinler ve İntihar Davranışı(213)

Literatürde erişkin MDB hastalarında FAM19A5 serum düzeyinin değerlendirildiği sadece 1 adet çalışmaya rastlanılmıştır.(215) Bu çalışmada serum FAM19A5 seviyelerinin, ilaç kullanmayan, komorbid başka hiçbir hastalığı olmayan 18 yaş üstü MDB'li hastalarda, sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeye daha yüksek saptandığı belirtilmiştir. Ayrıca beyindeki reaktif astroglia ve inflamatuvar aktivasyonu yansıtan yeni bir kemokin benzeri peptid olarak FAM19A5'in serum seviyeleri ile kortikal kalınlık değişiklikleri

arasındaki korelasyonu araştırılmış ve MDB tanılı grupta FAM19A5 düzeyleri ile kortikal kalınlık arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bizim araştırmamızda ise hasta ve kontrol grubu biyokimyasal veriler açısından karşılaştırıldığında serum FAM19A5 düzeyleri hasta grupta kontrollere göre daha yüksek saptanmış olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum erken dönemde yaşanan depresif bozukluğun henüz nörodejeneratif süreçleri başlatmamış olabileceğini belki de erken müdahale ile nöroprotektif etkinin sağlanabileceğini akla getirmektedir. Bildiğimiz kadarıyla FAM19A5 18 yaş öncesi bireylerde ilk kez değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer parametreler oksidatif stresi ölçmeye yönelik olarak TAS, TOS ve OSI değerleriydi. Her iki grup arasında anlamlı olmasa da TOS ve OSI değerlerinin hastalarda daha yüksek, TAS değerlerinin ise sağlıklı kontrollerde daha yüksek olduğu gözlemlendi. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla depresyon tanılı ergen popülasyonda oksidatif stresin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Erişkin çalışmalarında oksidatif ve nitroztatif stresle ilgili biyokimyasal yolların bozuklukları, depresyonun gelişim mekanizmasının bir açıklaması olarak ileri sürülmüştür.(152) 2020 yılında yayınlanan bir derlemede; depresyonun oksidatif stresle ilişkili olası periferik belirteçlerini; süperoksid dismütaz (SOD), katalaz (CAT), myeloperoksidaz (MPO), F2-izoprostan, 8-OHdG, TAS, ROS, RNS olarak tartışılmıştır.(4)

Enzimatik antioksidan parametreleri değerlendiren çalışmaların çoğu depresyonda SOD aktivitesinin arttığını gösterse de, bunun tersi sonuçlar da bildirilmiştir.(216-220) Antidepresan tedavinin SOD aktivitesi üzerindeki etkisine dair sonuçlar da tutarsızdır.(221) SOD ile ilgili yayınlanan sonuçlardaki tutarsızlıklar hastalığın şiddeti, evresi ve süresinin yanı sıra ROS üretiminde olası bir iki fazlı yanıt olmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.(4, 219, 222) CAT ve MPO enzimlerinin, depresif dönemler sırasında aktivitesi arttığı gösteren çalışmalar olmakla birlikte(217, 223) meta-analizlerde, CAT'deki

farklılıkların anlamlı olmadığı vurgulanmıştır.(224) Bir diğer enzimatik antioksidan, GPx aktivitesinin, depresif hastalarda sağlıklılara kıyasla arttığı, azaldığı veya değişmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. (216, 217, 225) Tüm bu farklılıkların nedeni, kullanılan farklı ilaçlar, hastalığın heterojenliği, şiddeti ve atak sayısı gibi metodolojik farklılıklar olabilir. Çoğu çalışmada akut depresif dönemde antioksidan enzim aktivitesindeki artış, artan oksidatif strese yanıt olarak telafi edici mekanizmaların aktivasyonu ile açıklanmıştır.

Non-enzimatik antioksidan belirteçlerden ürik asit seviyelerinin MDB tanılı hastalarda azaldığı ancak antidepresan tedaviden sonra ürik asit konsantrasyonlarının arttığı vurgulanmıştır.(151, 224) Koenzim Q, albümin, vitamin C ve çinko ile de yapılan çalışmalar mevcut olup, sonuçlar arasında tutarsızlıklar mevcuttur.(224) Glutasyon ile ilgili bulgular da tutarsızdır. Çoğu çalışmada MDB'si olan hastalarda daha düşük seviyelerde saptanmıştır.(226)

MDB'li hastalarda antioksidan enzimlerin yanında pro-oksidatif ksantin oksidaz aktivitesinin önemli ölçüde arttığını saptayan çalışmalar da mevcuttur.(220) Maes ve arkadaşları, MDB'nin akut fazında peroksit seviyelerinin daha yüksek olduğunu, ancak depresyon uzun sürerse normalleştiğini belirtmiştir.(227)

Oksidatif stresin diğer bir göstergeleri hasar belirteçleridir.(228) Mazereeuw ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, lipid peroksidasyonu; depresyon şiddeti ile ilişkilendirilmiştir.(229) Lipid peroksidasyonu, ROS'un lipidler (örneğin hücre zarı lipidleri) üzerindeki etkisinden kaynaklanır. Yüksek seviyelerde mitokondriyal ROS, lipid peroksidasyon ürünleri, DNA ve protein hasar ürünleri ile kendini gösterir.(230) Erken evre lipid peroksidasyonu, yüksek lipid hidroperoksit seviyeleri ile yansıtılırken, geç evre lipid peroksidasyonu MDA, 4-hidroksi-2-nonenal ve F2-izoprostan seviyelerinde artış olması ile yansır.(228) MDB hastalarının idrarında ve kanında daha yüksek F2-izoprostan konsantrasyonları bulunmuştur.(231, 232) Lindqvist ve arkadaşları, F2-izoprostanların daha yüksek başlangıç seviyelerinin daha kötü

tedavi sonuçlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.(233) Diğer bir lipid peroksidasyonu göstergesi MDA, MDB'nin ilk epizoduna kıyasla sonraki depresif epizodlarda daha yüksektir saptanmıştır.(219) Antidepresan tedaviyle lipid peroksidasyon belirteçlerinde bir azalma olduğu da belirtilmiştir.(229) 115 makalenin dahil edildiği bir metaanalizde akut depresif epizod dönemindeki erişkin hastalarda serum TAS seviyelerinin kontrollerden daha düşük olduğu; serum peroksit, MDA ve 8-izo-PGF2 α seviyelerininse kontrollerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (151) Çalışmalarda TAS, depresyon tedavisine yanıt olarak veya remisyonunda artmamıştır.(217)

Literatürdeki çelişkili bu sonuçların nedeni birçok oksidan ve antioksidan mekanizmanın olması ancak çalışmalarda oksidatif stresin bileşenlerinin toplam etkisi yerine tek tek değerlendirilerek ölçülmesi olabilir. TOS ve TAS ölçümünün, toplam oksidan/antioksidan aktivitesini değerlendirmek için kullanılan faydalı bir yöntem olduğu ve kişinin genel oksidan/antioksidan durumu hakkında bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir.(234) TAS ve TOS kitleri ile enzimatik olmayan tüm antioksidan ve oksidan moleküller ölçülebilmektedir.(144, 235) Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu nedenle kanın antioksidatif durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren TAS'dır. Erişkin katılımcılarla yapılan bir çalışmada; sağlıklı kontrol grubuna kıyasla MDB hastalarında tedavi öncesi aşamada serum TOS ve OSI anlamlı şekilde daha yüksek ve TAS anlamlı olarak daha düşük olduğu; serum TOS ve OSI, MDB hastalarında tedavi öncesi aşamaya kıyasla tedavi sonrası aşamada önemli ölçüde azaldığı ve TAS önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir.(236) Majör depresyonu olan hastaların oksidatif strese maruz kaldığını ve oksidatif stresin potensinin depresyonun ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir.(237)

Pediyatrik çalışmalara bakıldığında; OKB, OSB, DEHB ve AB tanılı ocuk ve ergenlerde TAS, TOS ve OSI düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştıran çalışmalar mevcuttur.(238-241) 8-17 yaş arası OKB tanılı çocuklarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada OKB hastalarında serum TOS ve OSI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek; TAS aktivitesi anlamlı olarak düşük saptanmıştır.(238) 2-17 yaş arası OSB tanılı çocuklarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada OSB tanılı grupta TAS, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. OSI istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. TOS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.(239) 6–17 yaş arasında DEHB tanılı çocuklarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada; TOS, TAS ve OSI düzeyleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.(240) 8-14 yaş arası anksiyete bozukluğu tanılı çocuklarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada hem TOS hem de OSI değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış, TAS değeri açısından ise anlamlı bir fark saptanmamış.(241) Oksidatif stresin ocuk ve ergenlerdeki psikiyatrik hastalıklar üzerine etkisini anlayabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda her iki grup arasında anlamlı fark olmamasının nedeni oksidatif hasarın ergen popülasyonda henüz meydana gelmemiş olmasına ya da ergenin hızlı onarıcılığına bağlı olabilir.

Oksidatif stres, aerobik koşullar altında serbest radikallerin, radikal kaynaklı ve radikal olmayan reaktif türlerin aşırı üretimi ile ilişkilidir.(242) Beyin özellikle oksidatif ve nitrozatif strese karşı hassastır; hipokampus, serebellar granül hücreleri ve amigdala, oksidatif hasara en duyarlı beyin bölgeleridir.(243) Psikolojik stresörler, sitokin üretimini ve pro-oksidan duruma yol açan reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS / RNS) oluşumunu kolaylaştıran inflamatuvar yanıtı indükleyebilir.(244) ROS üreten enzimlerin anormal aktivitesi, depresyonun gelişmesiyle ilişkili bir başka unsur olabilir.(217, 223)alışmalar, hücresel oksidatif stres seviyeleri ile telomer

kısalma oranları arasında korelasyon olduğunu ortaya koymuştur.(245) Duygudurum bozukluğu hastalarında telomer kısalmasının arttığını gösteren önceki verilerle tutarlı olarak, geniş bir psikiyatrik kohort çalışmasından elde edilen sonuçlar, MDB tanılı hastalarda daha çok telomer kısalması olduğunu desteklemiştir.(246) Kronik hafif stres hayvanlarda depresif benzeri davranışın başlıca tetikleyicisidir ve fare beyinde mitokondriyal yapı ve fonksiyonda hasara yol açar. MDB'nin patofizyolojisiyle ilgili bir hipotez de disfonksiyonel mitokondri ile ilişkilendirilmiştir.(247) Nöroinflamasyon ve oksidatif stresin nörodejeneratif hastalıklarda ve yaşlanmada önemli rolleri olduğu iyi bilinmekle birlikte, majör depresif bozukluğun patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığını gösteren kanıtlar da giderek artmaktadır.(248, 249) Bu nedenle, depresyonlu hastaların kanında nöroinflamatuvar bir belirteç ile birlikte artmış oksidatif stres belirteçleri pek çok kez bildirilmiştir.(221, 250)

Çalışmamızda tüm olguların biyokimyasal verileriyle ölçek puanlarının ilişkisine bakıldığında irritabilite, bedensel belirti ve depresyon şiddeti ile sadece IL-6 pozitif yönlü korele saptanmıştır. Preklinik çalışmalarda kısıtlama stresi uygulanan sıçanların hipotalamusunda IL-6 seviyelerinde dört kat artışla birlikte IL6 mRNA ekspresyonunda bir artış saptanmıştır.(251) Preklinik ve klinik çalışmalar, IL-6'nın depresif bozukluğun patogenezinde ve somatik sonuçlarında ve ayrıca depresif bozukluk tedavisinin etkilerinde özel bir role sahip olabileceği vurgulanmıştır.(252) IL-6'nın somatik semptomlarla ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. 44 MDB hastası üzerinde yapılan yakın tarihli bir çalışma, MDB'deki uyku bozukluklarının plazma IL-6 seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamıştır.(253) İnsanlarda akut uyku kaybı ve kronik uyku kısıtlamasının, IL-6 ve TNF- α dahil olmak üzere dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri artırdığı gözlenmiştir.(254) Araştırmamızda katılımcıların uyku bozukluğu puanlarıyla sadece IL-1 β düzeyleri anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Literatürde IL-1 β ile REM uykusu arasında anlamlı negatif yönlü korelasyon olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur.(255) Bu durum REM uykusunun kendisi IL- β üretimi üzerinde

engelleyici bir etkiye sahip olması veya IL- β üretimi ve diğer uyku parametrelerinin arka planda çalışan ortak bir sirkadiyen faktörden etkilenebilmiş olabileceğini düşündürmüştür.(255) 72 saatlik süre boyunca kronik uyku yoksunluğu, sıçanların hipokampus ve bazal ön beyinlerinde TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyelerini yükselttiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.(254) Bu alanda daha çok insan çalışmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda serum FAM19A düzeylerinin diğer biyokimyasal verilerle ilişkisini değerlendirdiğimizde IL-6 ve TNF- α ile anlamlı düzeyde pozitif korele olduğu saptanmıştır. FAM19A5'in hayvan modeli çalışmasında, intraserebroventriküler TNF- α verilmesinin farelerin hipotalamusundaki FAM19A5 mRNA ekspresyonunu arttırdığı ve FAM19A5'in intraserebroventriküler uygulamasının IL-1 β , IL-6 gibi pro-enflamatuar sitokinlerin mRNA ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir.(256) Bulgularımız literatürle uyumludur. 2020 yılında yayınlanmış olan bu çalışmada FAM19A5 enjeksiyonu ile, proenflamatuar sitokinler ve prostaglandin sentezleyen enzimler gibi enflamatuar faktörlerin ekspresyonunda dramatik bir artış saptanmış ve FAM19A5'in sitokinler aracılığıyla hipotalamik inflamasyonda rol aldığı hipotezini destekleyen bulgulara ulaşılmıştır. Ayrıca intraserebroventriküler FAM19A5 enjekte edilen hayvanlarda depresif benzeri hastalıklı davranışlar gözlemlendiği bildirilmiştir.(256) 2019'da yapılan bir araştırmada santral sinir sistemi hasarını takiben FAM19A5'in reaktif astrosit üretimini uyardığı öne sürülmüştür.(257) Bu bulgular, FAM19A5'in nöroinflamasyon, reaktif astroglioz ve depresyon arasındaki bağlantının anahtar bir bileşeni olabileceğine kanıt olabilir. Santral sinir sistemi hasarını takip eden süreçlerde reaktif astrositlerin üretiminin indüklendiği ve mikrogliya ile astrositlerde FAM19A5 ekspresyonunu arttığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir.(117) Özetle proinflamatuvar sitokinlerin; MDB'nin nörodejeneratif sürecine katkısını NMDA ekzotoksikasyonunda artışa neden olması, triptofan katabolitleri (TRYCAT) metabolit üretimini artırması, HPA aktivasyonuna neden olması, ROS üretimini artırması gibi çok çeşitli yollarla açıklanmaya

çalışılmaktadır. Tüm bunlara ek olarak FAM19A5 beyin spesifik bir kemokin olarak sitokinlerle (TNF α ve IL-6) ve depresyonla ilişkisi olan çok yeni ve üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulan umut vaadedici bir belirteç olabilir.

Araştırmamızın güçlü yanları;

1-) MDB tanısı olan hasta grubunun aktif hastalık döneminde olmaları, komorbid psikiyatrik hastalıklarının olmaması ve henüz psikotrop ilaç başlanmayan olgulardan oluşması,

2-) FAM19A5 düzeylerinin 18 yaş öncesinde ilk kez değerlendiriliyor olması,

3-) TAS, TOS ve OSI'nin MDB tanılı adolesan yaş grubundaki hastalarda düzeylerini ilk kez ölçülmüş olmasıdır.

Araştırmamızın sınırlılıkları da mevcuttur. Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması nedeniyle hastalık süreçleri ile periferik kan belirteçlerinin seviyeleri arasındaki nedenselliği açıklayamamıştır. Bu nedenle serum seviyelerini zaman içinde tekrar tekrar izleyen uzunlamasına çalışmalarla ele alınmalıdır. Her ne kadar komorbidite, ilaç kullanımı, aktif enfeksiyon olması gibi önemli karıştırıcı faktörler kontrol altına alınmış olsa da kişilerin beden kitle indeksi gibi başka faktörlerin kontrol edilmemiş olması diğer bir kısıtlılıktır. Çalışmamız depresyon alt tipleri ile biyokimyasal verilerin ilişkisini değerlendirmede için bu alanda da sınırlı kalmıştır.

III. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlar

Çalışmamızdaki katılımcılar yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden benzer olup, bu değişkenler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

MDB tanılı grubun okul başarısı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı.

MDB tanılı grup ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında ebeveynlerin birliktelik durumu arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

MDB tanılı grup ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında annelerin ve babaların eğitim düzeyi ve çalışma durumları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

MDB tanılı grup ile sağlıklı kontrol grubu ailede ruhsal hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

MDB tanılı grup ile sağlıklı kontrol grubu ailede kronik tıbbi hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Klinik değerlendirme için kullanılan DSM-5 Düzey-2 Depresyon Ölçeği Çocuk Formu toplam skorları MDB tanılı grupta anlamlı yüksek bulundu.

Klinik değerlendirme için kullanılan DSM-5 Depresyon Şiddet Ölçeği Çocuk Formu toplam skorları MDB tanılı grupta anlamlı yüksek bulundu.

Klinik değerlendirme için kullanılan DSM-5 Düzey-2 İritabilite Ölçeği Çocuk Formu toplam skorları MDB tanılı grupta anlamlı yüksek bulundu.

Klinik değerlendirme için kullanılan DSM-5 Düzey-2 Uyku Bozukluğu Ölçeği Çocuk Formu toplam skorları MDB tanılı grupta anlamlı yüksek bulundu.

Klinik değerlendirme için kullanılan DSM-5 Düzey-2 Bedensel Belirtiler Ölçeği Çocuk Formu toplam skorları hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu.

Klinik değerlendirme için kullanılan Columbia İntihar Şiddetini Derecelendirme ölçeği (C-IŞDÖ) yarı yapılandırılmış görüşmesi sonucunda MDB tanılı gençlerin 22'sinin (%55) düşük ve altı risk, 18'inin (%45) orta ve üstü risk grubunda olduğu saptandı.

MDB tanılı grup ile sağlıklı kontrol grubu serum FAM19A5 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

MDB tanılı grup ile sağlıklı kontrol grubu serum TNF-a, IL-1 β , IL-6 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

MDB tanılı grupta IFN- γ düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek saptandı.

MDB tanılı grup ile sağlıklı kontrol grubu TAS, TOS, OSI açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

İntihar girşimi risk düzeyi orta ve üstü olanlarda TNF- α , IL-1 β , IL-6, FAM19A5, TAS, TOS, OSI intihar girişim riski düşük ve altı olanlara göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

İntihar girşimi risk düzeyi orta ve üstü olanlarda TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , FAM19A5, TAS, TOS, OSI düzeyleri açısından sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılık saptanmadı.

İntihar girşimi risk düzeyi orta ve üstü olanlarda IL-6 düzeyi kontrollere göre anlamlı yüksek saptandı.

Tüm örnekleimde TNF- α ile DSM-5 Düzey-2 Depresyon Ölçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Depresyon Şiddet Ölçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzey-2 İrritabilite Ölçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzey-2 Uyku Bozukluğu Ölçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzey-2 Bedensel Belirtiler Ölçeği Çocuk Formu toplam skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tüm örnekleimde IFN- γ ile DSM-5 Düzey-2 Depresyon Ölçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Depresyon Şiddet Ölçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzey-2 İrritabilite Ölçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzey-2 Uyku Bozukluğu Ölçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5

Düzeş-2 Bedensel Belirtiler Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tüm örnekleme IL-6 ile DSM-5 Düzeş-2 Depresyon Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzeş-2 Uykü Bozukluğu Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tüm örnekleme IL-6 ile Depresyon Şiddet Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzeş-2 İrritabilite Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzeş-2 Bedensel Belirtiler Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptandı.

Tüm örnekleme IL-1β ile DSM-5 Düzeş-2 Depresyon Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Depresyon Şiddet Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzeş-2 İrritabilite Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzeş-2 Bedensel Belirtiler Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tüm örnekleme IL-1β ile DSM-5 Düzeş-2 Uykü Bozukluğu Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon saptandı.

Tüm örnekleme FAM19A5 ile DSM-5 Düzeş-2 Depresyon Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Depresyon Şiddet Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzeş-2 İrritabilite Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzeş-2 Uykü Bozukluğu Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzeş-2 Bedensel Belirtiler Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tüm örnekleme TAS, TOS ve OSI ile DSM-5 Düzeş-2 Depresyon Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Depresyon Şiddet Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzeş-2 İrritabilite Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzeş-2 Uykü Bozukluğu Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları, DSM-5 Düzeş-2 Bedensel Belirtiler Ööçeği Çocuk Formu toplam skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tüm örnekleme FAM19A5 ile TNF- α arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptandı.

Tüm örnekleme FAM19A5 ile IL-6 arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptandı.

Tüm örnekleme FAM19A5 ile IL1 β , IFN- γ , TAS, TOS, OSI arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Öneriler

Çalışmamızın kısıtlılıkları göz önünde bulundurulduğunda bundan sonra yapılacak çalışmalarda biyokimyasal belirteçlerin serum seviyelerini daha büyük örneklem grupları ile zaman içinde tekrar tekrar ölçülmesi, uzunlamasına çalışmalar yapılması, MDB alt tipleri ve semptomları ile biyobelirteçlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi literatüre daha fazla katkı sunacaktır. VKİ gibi başka karıştırıcı olabilecek faktörlerin göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılması, tüm verileri saptama aralığının altında kalan S100B'nin saptanabileceği değerleri ölçen bir yöntem ile çalışılması, çalışmamızda teknik bir nedenle ölçümü yapılamayan ve FAM19A5 ile ilişkisi olabileceğini düşündüğümüz BDNF düzeyinin ölçülmesi de daha ileri ve kapsamlı sonuçlar ortaya çıkarabilir.

IV. ÖZET

7.1 AMAÇ:

Ergen popülasyonda yaygınlığı giderek artan önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan major depresif bozukluğun (MDB) inflamasyonla ilişkisi olduğunu gösteren çok sayıda güncel çalışma mevcuttur. Amacımız ergen MDB'li hastalarda; yeni bir biyobelirteç olarak FAM19A5'in (TAFA-5 proteini) serum düzeyleri ile ilişkili olabilecek inflamatuvar sitokinleri, oksidatif stres parametrelerini, serum BDNF ve S100B düzeylerini değerlendirerek depresyonun nöroinflamatuvar patofizyolojisinin ileri moleküler düzey aydınlatılması için katkı sağlamaktır.

7.2 GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmada yeni tanı almış ve psikotrop ilaç kullanımı olmayan aktif MDB'si olan ergenler yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu ile nörobiyolojik açıdan kıyaslandı. Bu amaçla hem hasta hem kontrol grubunun serum FAM19A5 düzeyi, sitokin düzeyleri, BDNF ve S100B düzeyleri ve oksidatif stres parametreleri değerlendirildi. Bu çalışmanın katılımcıları yarı yapılandırılmış bir psikiyatri görüşmesine katıldı ve bazı ölçekleri doldurdu.

7.3 BULGULAR:

IFN- γ nın MDB tanılı ergenlerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, intihar girişim riski orta ve üstü olan kişilerde IL-6 nın anlamlı yüksek olduğu; tüm grupta IL-6 düzeyi depresyon şiddet puanları, iritabilite şiddeti ve bedensel belirti şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği; tüm grupta IL1 β düzeyi uyku bozukluğu şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiği; tüm grupta FAM19A5'in IL-6 ve TNF- α ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı.

7.4 SONUÇLAR:

Sonuçlarımız inflamasyonun MDB'rolü olduğunu desteklemekle birlikte ergen popülasyonda henüz saptanabilir düzeyde olmayabileceğini, belki de MDB'ye bağlı nörodejenerasyonun erken müdahale ile önlenebileceğidir. Ergen yaş grubu ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, İnflamasyon, FAM19A5, oksidatif stres, BDNF, S100B, Ergen, Sitokin, Kemokin

V. EKLER

EK 1



SO SYODEMOGRAFIK VERİ FORMU



Aşağıdaki soruları okuyunuz ve sizin için doğru olan seçenekleri daire içine alarak; açıklama istenen sorularda ise yazarak yanıt veriniz.

Adı-Soyadı : _____ Tarih: ____/____/____

1) Doğum tarihiniz : ____/____/____

2) Doğum yeriniz : _____

3) Yaşadığınız semt ve il : _____

4) Cinsiyetiniz : ☐ Erkek ☐ Kadın

5) Medeni durum : ☐ Bekar ☐ Evli ☐ Nişanlı/sözlü

6) Öğrenim durumu: kaçınıcı sınıfa devam ediyorsunuz:

- 1. Okur-yazar değil ☐
- 2. İlkokul ☐
- 3. Ortaokul ☐
- 4. Lise ☐

7) Anne ve Babanız

- 1. Birlikteler ☐
- 2. Boşandılar ☐
- 3. Boşanmadılar ancak ayrı yaşıyorlar ☐
- 4. Annem vefat etti ☐
- 5. Babam vefat etti ☐
- 6. Annem ve babam vefat etti ☐

8) Annenizin yaşı: _____

9) Babanızın yaşı: _____

10) Babanızın öğrenim durumu:

- ☐ Hiçbir okul mezunu değil ☐ İlkokul mezunu ☐ Ortaokul mezunu
- ☐ Lise mezunu ☐ Yüksek okul mezunu ☐ Üniversite mezunu ☐ İleri eğitim görmüş(mastır, doktora)

11) Annenizin öğrenim durumu:

- ☐ Hiçbir okul mezunu değil ☐ İlkokul mezunu ☐ Ortaokul mezunu
- ☐ Lise mezunu ☐ Yüksek okul mezunu ☐ Üniversite mezunu ☐ İleri eğitim görmüş(mastır, doktora)

12) Babanızın mesleği:

- ☐ İşçi ☐ Esnaf/Tüccar ☐ Memur ☐ Çiftçi ☐ Serbest meslek (doktor, avukat vb)

13) Annenizin mesleği:

- ☐ İşçi ☐ Esnaf/Tüccar ☐ Memur ☐ Çiftçi ☐ Serbest meslek (doktor, avukat vb)
- ☐ Ev hanım

14) Kardeş sayısı (toplam):

1. ☐ tek çocuk
2. ☐ 2
3. ☐ 2-5
4. ☐ 5'ten fazla

15) Kimlerle yaşıyorsunuz?

- ☐ Anne-Baba ☐ Kardeş ☐ Akraba ☐ Arkadaş ☐ Diğer:

16) Okul başarınız size göre nasıl?

- ☐ Çok iyi ☐ İyi ☐ Orta ☐ Kötü ☐ Çok kötü

17) Bulunduğunuz yere başka bir yerden göç ederek mı geldiniz?

- ☐ Evet ☐ Hayır

18) Şimdiye kadar herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı aldınız mı?

- ☐ Evet ☐ Hayır

19) Bilinen herhangi bir hastalığınız var mı?

- ☐ Evet _____ ☐ Hayır

Not: Yanıt evet ise hastalığı belirtiniz.

20) Son 1 ay içerisinde herhangi bir ilaç kullandınız mı?

- ☐ Evet _____ ☐ Hayır

Yanıtınız evetse kullandığınız ilacın adını ve süresini belirtiniz:

21) Son 1 ay içerisinde gribal enfeksiyon, ateş benzeri herhangi bir enfeksiyöz rahatsızlık geçirdiniz mi?

- ☐ Evet ☐ Hayır

22) Herhangi bir alışkanlığınız var mı?

- ☐ Sigara ☐ Alkol ☐ Madde

23) Alkol ya da madde kullanıyorsanız en son ne zaman aldınız?

24) Ailenizde ruhsal/psikolojik rahatsızlığı olan var mı?

- ☐ Evet ☐ Hayır

Evetse kimin/kimlerin ne rahatsızlığı var?

(Açıklayınız) _____

25) Ailenizde önemli tıbbi rahatsızlığı olan var mı?

- ☐ Evet ☐ Hayır

Evetse kimin/kimlerin ne rahatsızlığı var?

(Açıklayınız) _____

26) Hiç intihar girişiminiz oldu mu?

☐ Evet ☐ Hayır

Evet ise, kaç defa: _____

Hangi şekilde: _____

Hangi tarihlerde: ____/____/____

27) Hiç intihar planı yaptığınız oldu mu?

☐ Evet ☐ Hayır

28) Daha önce ailenizde/ akrabalarınızda/ arkadaşlarınızda intihar girişiminde bulunan oldu mu?

☐ Evet ☐ Hayır

Evet ise, Kim: _____

Ne şekilde: _____

Ölen Varmı:

29) Şu anda intihar düşünceniz var mı?

☐ Var ☐ Yok

İNTİHAR GİRİŞİMİ OLANLAR İÇİN

30) Girişimin türü:

☐ Fazla miktarda ilaç içme ☐ Kesici silahla ☐ Ası
☐ Tarım ilacı içme ☐ Yüksekten atlama ☐ Ateşli silahla ☐ Diğer:

31) Girişim öncesi plan yaptınız mı?

☒ Evet ☐ Hayır

32) Girişim öncesi bir günden uzun süre boyunca intihar düşünceniz oldu mu?

☐ Evet ☐ Hayır

33) Girişim öncesinde herhangi bir tehdit davranışında bulundunuz mu?

☐ Evet ☐ Hayır

34) Girişim öncesinde bilinen herhangi bir fiziksel hastalığınız var mıydı?

☐ Evet ☐ Hayır

Evet ise : _____

Hastalığın adı : _____

Kullandığınız ilaçlar : _____

35) Girişim öncesi son bir hafta içinde herhangi bir psikiyatri kliniğine başvurduğunuz mu?

☐ Evet ☐ Hayır

36) Girişim sırasında alkol ya da madde etkilal altında mıydınız?

☐ Evet ☐ Hayır

37) Girişimin hemen öncesinde size sıkıntı veren herhangi bir stresli olayla karşılaştınız mı?

☐ Evet ☐ Hayır

COLUMBIA – İNTİHAR RİSKİNİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (C-SSRS)

İlk Değerlendirme /İnceleme Versiyonu

Versiyon 1/14/09

*Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.;
Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.*

Açıklama:

Bu ölçek uygulanmasıyla ilgili eğitimden geçen kişiler tarafından kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Columbia – İntihar Riskini Derecelendirme Ölçeğinde (C-SSRS) yer alan sorular önerilen irdeleme sorulardır. Sonuçta, intihar etme eğiliminin ya da düşüncenin var olduğunun saptanması ölçeği uygulayan kişinin kararına bağlıdır.

Bu ölçekte yer alan intihar davranışı olaylarına ilişkin tanımlar, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032 adresinde bulunan Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute doktorlarından John Mann, MD ve Maria Oquendo, MD tarafından geliştirilen **The Columbia Suicide History Form** kapsamında kullanılanlara dayanmaktadır (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M.B. First [Ed.] Standardized Evaluation in Clinical Practice, s. 103 - 130, 2003.)

C-SSRS ile ilgili yeni baskılar için Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032 ile irtibat kurunuz; sorular ve eğitimle ilgili gereksinimler için posnerk@nyspi.columbia.edu adresine yazınız.

© 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.

İNTİHAR DÜŞÜNCESİ		Ölüm Riski - İntihara Eğilimi Olasılığı En Azla Hissettiği Zaman	Geçen ... Ay
1 ve 2. soruları soran. Eğer her ikisi de olumsuz ise, "İntihar Davranışı" bölümüne geçin. 2. soruya verilen yanıtlar "evet" ise, 3, 4 ve 5. soruları soran. Eğer 1. verince 2. soruya verilen yanıt "evet" ise, aşağıda yer alan "Düşüncelerin Yoğunluğu" bölümünü doldurun.			
1. Ölmüş Olmayı Dilemek Kendinizi ölmüş olmanız ya da artık yaşamamak ya da sürekli olmak ve bir daha yaşamamak şeklinde bir düşüncesi olduğuna inanıyor. Bu düşüncesi olmasın ya da sürekli olmasın ya da bir daha yaşamamak istediği mi?		Evet Hayır ☐ ☐	Evet Hayır ☐ ☐
2. Belirli Olmayan Aktif İntihar Düşünceleri Değerlendirmeye süreci boyunca, bir kişiyi yaşamaya son vermesi istemesi / kendisini öldürmekle ilgili düşünceleri olmalıdır. (örneğin, "kendini öldürmeyi düşünüyordum" diyerek) intihar etmeyi istemesi ile ilgili belirli olmayan genel düşünceler yitirdikten, niyet ya da plan. Gerçekten bir kendinizi öldürmekle ilgili düşünceleriniz oldu mu?		Evet Hayır ☐ ☐	Evet Hayır ☐ ☐
3. Harekete Geçme Niyeti Olmaksızın Herhangi Bir Yöntem (Plan Değil) ile Aktif Olarak İntihar Etme Düşüncesi Kendinizi intihar düşünceleri olduğuna ve değerlendirme süreci boyunca en az bir yöntemi düşündüğünü biliyor. Bu, zaman, yer ya da yöntem ile ilgili ayrıntılar üzerinde çalışılan belirli bir plandan farklıdır (örneğin, kendini öldürme yöntemi düşüncesi vardır, ancak belirli bir plan yoktur). "Aynı adımları düşünüyordum ancak hiçbir zaman bunu yapmadım, yani ya da bunu gerçekleştirmeye niyetli olduğum belirli bir plan yapmadım, ... ve bunu hiçbir zaman gerçekleştirmedim" diyerek kapıları kapat. Bu nasıl yapılabileceği düşünceleriniz var mı?		Evet Hayır ☐ ☐	Evet Hayır ☐ ☐
4. Belirli Bir Plan Olmadan, Eyleme Geçmeye Niyetli Bazı Aktif İntihar Etme Düşünceleri Birimde kendinizi öldürmekle ilgili aktif intihar düşünceleri olmasın ve katlanırsanız "Bu düşüncelere ilişkin fikir kesinlikle basitlikle ilgili hiçbir şey yapmadığınız" bölümüne geçin. Bu tip düşünceleri geçiştirirken için bir şekilde niyetli olduğuna bildirmeniz. Böyle düşüncelerinizi olmasın mıydı ve basitlikle gerçekleştirmeye niyetlendiniz mi?		Evet Hayır ☐ ☐	Evet Hayır ☐ ☐
5. Belirli Bir Plan ve Niyetle Birlikte Aktif İntihar Etme Düşüncesi Tanımanız ya da konuşma sırasında olmaksızın bir plan ile kendinizi öldürme düşünceleri ve katlanırsanız bu düşünceleri gerçekleştirmeye niyetli olmasın. Kendinizi nasıl öldürüleceğiyle ilgili ayrıntıları planlamaya başladınız mı ya da planladınız mı? Bu planınızı gerçekleştirmeye niyetli misiniz?		Evet Hayır ☐ ☐	Evet Hayır ☐ ☐
DÜŞÜNCELERİN YOĞUNLUĞU			
Aşağıdaki özellikler en şiddetli düşünce tipine göre değerlendirilmelidir (yani, 1'den 5'e kadar, 1 en az şiddetli ve 5 en çok şiddetli olacak şekilde). Kendinizi intihar etmeye en yakın hissettiği zamana sorun.			
Ölüm Riski -	En Şiddetli Düşünce: _____ Tip No (1-5)	Düşüncelerin Zamanı	En Şiddetli
Geçen X Ay -	En Şiddetli Düşünce: _____ Tip No (1-5)	Düşüncelerin Zamanı	En Şiddetli
Sıklık Bu düşünceler kaç defa aklınıza geldi?			
(1) Haftada bir defadan az (2) Haftada bir (3) Haftada 2-5 defa (4) Her gün ya da hemen hemen her gün (5) Her gün bir çok defa			
Süre Bu tip düşünceler aklınıza geldiğinde, ne kadar süreyle aklınızda kalıyor?			
(1) Çok az - birkaç saniye ya da dakika (2) 1 saatten az / bir saat (3) 1-4 saat / çoğu zaman (4) 4-8 saat / günün büyük bir kısmında (5) 8 saatten fazla / sürekli ya da devamlı			
Kontrol Edilebilirlik Eğer yapmak isterseniz, kendinizi öldürmek ya da ölmeyi istemekle ilgili düşünceleri durdurabilir misiniz / durdurabildiniz mi?			
(1) Düşünceleri kolayca kontrol edebilirsiniz (2) Düşünceleri az zorlanarak kontrol edebilirsiniz (3) Düşünceleri biraz zorlanarak kontrol edebilirsiniz (4) Düşünceleri oldukça zorlanarak kontrol edebilirsiniz (5) Düşünceleri kontrol edemezsiniz (6) Düşünceleri kontrol etmeye çalışamazsınız			
Çaydarcılar Ölmeyi istemenizi durdurun ya da intihar etme düşüncelerinizi gerçekleştirmenizi engel olan şeyler - herhangi birisi ya da herhangi bir şey (örneğin aile, din, ölüm acısı) - var mı?			
(1) Çaydarcılar intihar girişimlerinizi kesinlikle engelledi (2) Çaydarcılar muhtemelen sizi engelledi (3) Çaydarcılar sizi engellediği kesin değil (4) Çaydarcılar büyük bir olasılıkla sizi engelledi (5) Çaydarcılar sizi kesinlikle engelledi (6) Uygulanmaz			
Düşüncelerin Nedenleri Ölmeyi istemenizi ya da kendinizi öldürmeyi düşüncenizi için ne gibi nedenleriniz vardı? Acıya bir son vermek için mi ya da hissettiğiniz durumu sonlandırmak (başka bir deyişle, bu acıyla ya da hissettiğiniz durumda yaşamaya devam edemeyeceğinizi için) için miydi ya da başkalarının dikkatini çekmek, başkalarından intikam ya da tepki almak için miydi? Ya da her ikisi miydi?			
(1) Tanımanız dikkati çekmek, başkalarından intikam ya da tepki almak için (2) Çoğunlukla dikkat çekmek, başkalarından intikam ya da tepki almak için (3) Elini dikkat çekmek ya da başkalarından intikam ya da tepki almak için ve acıya son vermek / acıyı durdurmak için (4) Çoğunlukla acıya son vermek ya da acıyı durdurmak için (bu acıyla ya da hissettiğiniz durumda yaşamaya devam edemeyeceğinizi için) (5) Acıya tanımanız son vermek ya da acıyı durdurmak için (bu acıyla ya da hissettiğiniz durumda yaşamaya devam edemeyeceğinizi için) (6) Uygulanmaz			

İNTİHAR DAVRANIŞI (Farklı olmalar olmasın kapalıdır, uygun düşenlerin tümünü işaretleyin; bütün tipler hakkında sorulmaktadır)		Ömür Boyu	Geçen Yıl
Gerçek Girişim: Eylemin bir sonucu olarak, en azından biraz da ölmek niyetiyle yapılan kendini yaralama potansiyeli olan bir eylem. Davranış kısmen birinin kendini öldürme niyetini olarak dışlanmıştır. Niyet %100 olmak zorunda değildir. Eğer eylemle ilgili herhangi bir ölmek niyeti / arzusu varsa, bunun bir intihar girişimi olduğu düşünülür. Burada herhangi bir yaralanma ya da zarar olmasın gerekmez, sadece yaralanma ya da zarar potansiyeli olması yeterlidir. Eğer kişi tabanca ağzından tetiği çekerse fakat tabanca benek olduğundan, yaralanma olmasa da bunun bir intihar girişimi olduğu düşünülür.		Evet ☐	Hayır ☐
Aşılmalı Niyet: Bir birey ölmek niyetini/istegini inkar etse bile, niyeti klinik olarak davranış ya da koşullardan anlaşılabılır. Örneğin, kara olmadıysa açıkça belli olan oldukça yüksek derecede ölümcül bir eylemde intihardan başka bir niyetin olmadığı anlaşılabılır (örneğin kafaya atıp ölmek, yüksek bir yerden / binanın penceresinden atılmak). Ayrıca, eğer birisi ölmek niyetini inkar etmişse, fakat yapmış olduğunun ölümcül olabileceğini düşünüyorsa, niyet anlaşılabılır.		Girişimlerin toplam sayısı	Girişimlerin toplam sayısı
İntihar girişiminde bulundunuz mu? Kendinizi zarar verecek herhangi bir şey yaptınız mı? Sizi öldürebilecek kadar tehlikeli herhangi bir şey yaptınız mı? Ne yaptınız? Hayatınızı sonlandırmanın bir yolu olarak _____? _____iken/zaman ölmek istediniz mi (az da olsa)? _____iken/zaman hayatınızı sonlandırmaya mı çalışıyordunuz? Veya _____nedenlerle ölmenizin mümkün olduğunu düşünüydünüz mü? Ya da tamamen başka nedenlerden / kendinizi öldürmekle ilgili HERHANGİ bir niyetiniz; olmadan (stresi hafifletmek, daha iyi hissetmek, sempati kazanmak ya da başka bir şeyin olmasını sağlamak için) mi yaptınız? (İntihar niyeti olmadan kendin yaralama eylemi.) Eğer yanı evetse, açıklayın:		Evet ☐	Hayır ☐
Katılmıyosun İntihar Eğilimi Olmayan Kendini Yaralama Eyleminde Bulunmuş muydu?		Evet ☐	Hayır ☐
Yarda Kesilen Girişim: Kişinin kendisi yaralayabileceği mühtemel bir eyleme başlaması durdurulduğu zaman (bir dış koşul tarafından) <i>örneğin</i> olmasa, gerçek intihar girişimi meydana gelmezdi. Aynı tür: Kişinin elinde bıçak varlık fakat yutmadan atıldığını. Bir kez bıçak içince, bu yolda kesinlik bir eylemden ziyade bir eyleme dönüşür. Veya: Kişinin kendine çevirdiği bir tabanca varlık, tabanca birisi tarafından elinden alınır ya da bir şekilde tetiği çekmesi önlenir. Bir kez tetiği çekerse, tabanca ateş almasa bile, bu bir intihar girişimidir. Ayrıca: Kişi atlamak niyeti hazırlanmış, ate tutulmaya çalışılır ve pervaneler indirilir. Ama: Kişi ölmeyi beynin omurga geçire fakat kendisi atlamaya başlamamıştır = eylemi yapması engellenir. Hayatınıza son vermek için bir şey yapmaya başladığınız; ancak birinin ya da bir şeyin size herhangi bir şey yapmadan önce sizi durdurduğu bir zaman oldu mu? Eğer yanı evetse, açıklayın:		Evet ☐	Hayır ☐
Durdurulan Girişim: Yakında olabilecek bir intihar girişimi için yapılan eylemler ya da hazırlık. Bu özel bir yöntem kullanmak (örneğin haplar satın almak, bir tabanca satın almak) ya da intihar ederek kendini öldürmeye hazırlanmak (örneğin eşyaları dağıtmak, bir intihar notu yazmak) gibi bir site ya da dışından dışında herhangi bir şeyi kapsayabilir. Bir intihar girişiminde bulunmaya ya da kendinizi öldürmek için hazırlanmaya yönelik herhangi bir adım attınız mı (hapları biriktirmek, tabanca edinecek, değerli eşyaları dağıtmak ya da bir intihar notu yazmak gibi)? Eğer yanı evetse, açıklayın:		Evet ☐	Hayır ☐
İntihar davranışı: Değerlendirmeye silensi boyunca intihar davranışı mevcuttu?		Evet ☐	Hayır ☐
Sadece Gerçek Girişimler İçin Yanıtlayın		En Son Girişim Tarihi:	En Ölümcül Girişim Tarihi:
Gerçek Ölümcül / Tıbbi Hasar 0. Fiziksel hasar yok ya da çok küçük fiziksel hasar (örneğin, yüzyıllık hafif çizikler). 1. Küçük fiziksel hasar (örneğin, 1-2cm derinliğinde yaralar, birinci derece yanıklar, hafif kanama, burkulmalar). 2. Orta derecede fiziksel hasar; tıbbi bakım gerekli (örneğin bulaşık fakat yıkama, biraz dıyarl, ikinci derece yanıklar, ama damarda kanama). 3. Orta derecede şiddetli fiziksel hasar; nöbet nöbetlerle hastaneye yatırılması ve müdahaleler yoğun bakım gerekli (örneğin refleksler sağlanı ama komada, vücudun %20'sinden azında üçüncü derece yanık, ağır kan kaybı fakat iyileşebilir, büyük kırıklar). 4. Şiddetli fiziksel hasar; yoğun bakım gerektiren nöbet nöbetlerle hastaneye yatırılması gerekli (örneğin refleksleri yok ama komada, vücudun %20'sinden fazlasında üçüncü derece yanık, dengersiz yaşam işaretleri ile birlikte ağır kan kaybı, hayatı bir bölgede büyük hasar). 5. Ölüm		Kod Girişim	Kod Girişim
Potansiyel Ölümcül: Yalnızca Gerçek Ölümcül = 0 ile Yanıtlayın Tıbbi hasar yoksa, gerçek girişimde ölümcül olma olasılığı (aşağıdaki örnekler, gerçek tıbbi hasar yokken, çok şiddetli ölümcül potansiyelin bulunması: tabancası ağzına soktu ve tetiği çekti fakat tabanca ateş almadı ve tıbbi hasar oluşmadı; tren yaklaşıp tren raylarına atıldı fakat tren üzerinden geçmeden geri çekildi). 0 = Davranış yaralanma ile sonuçlanma olasılığı yoktur 1 = Davranış yaralanmayla sonuçlanabilir ancak ölmek neden olma olasılığı yoktur 2 = Davranış mevcut tıbbi bakımı rağmen ölmekle sonuçlanma olasılığı vardır		Kod Girişim	Kod Girişim

DÜZEY 2—Depresyon—11–17 Yaş Arası Çocuk*
 *PROMIS Duygusal Zorluk—Depresyon—Pediyatrik Madde Bankası

İsim: _____ Yaş: _____ Cinsiyet: ☐ Erkek ☐ Kadın Tarih: _____

Cocuk için vönerge: Henüz tamamladığınız DSM-5 Düzey 1 kesitsel belirti ölçeğinde son 2 hafta boyunca “bir şeyler yapmaya az ilgi duyma ya da bir şeyler yapmaktan az zevk alma” ve/veya “keyifsiz, çökkün ya da umutsuz hissetme” ile ilgili hafif ya da daha ağır şiddette rahatsız olduğunuzu belirttiniz. Aşağıdaki sorular bu hisleri ve özellikle son **7 gün içinde** bu belirtiler nedeni ile ne kadar sıklıkla rahatsız olduğunuzu daha detaylı sorgulamaktadır. Lütfen her satırda bir kutuyu işaretleyerek (☐ veya x) her maddeyi yanıtlayınız.

Son YEDİ (7) GÜN boyunca...						Klinisyen İçin
	Hiçbir Zaman	Neredeyse Hiçbir Zaman	Bazen	Sıklıkla	Neredeyse Her Zaman	Madde Puanı
1. Üzgün hissetmeme engel olamadım.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
2. Yalnız hissettim.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
3. Hayatımda her şeyin ters gittiğini hissettim.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
4. Hiçbir şeyi doğru yapamıyordum gibi hissettim.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
5. Kimsesiz tek başıma kalmış gibi hissettim.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
6. Üzgün hissettim.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
7. Mutsum hissettim.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
8. Hayatımın kötü olduğunu düşündüm.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
9. Üzgün olmak arkadaşlarımla birlikte bir şeyler yapabilmemi zorlaştırdı.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
10. Hiçbir şey ile ilgilenmedim.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
11. Stresli hissettim.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
12. Yemek yiyemeyecek kadar üzgün hissettim.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
13. Kendi başıma kalmak istedim.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
14. Eğlenmek benim için çok zordu.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
Toplam/Kısmi Ham Puan:						
Eğit Dağıtılmış Toplam Ham Puan:						
T-Puanı:						

Depresyon Şiddet Ölçeği—11–17 Yaş Arası Çocuk

Ergenler için modifiye edilmiş PHQ-9 (PHQ-A)—Uyarılama

İsim: _____ Yaş: _____ Cinsiyet: Erkek ☐ Kadın ☐ Tarih: _____

Yönerge: Geçtiğimiz 7 gün boyunca aşağıdaki belirtilerin her birinden ne kadar sıklıkla rahatsız oldunuz? Her belirti için hislerinizi en iyi ifade eden cevabın altındaki kutuya bir "X" işareti koyunuz.

						Klinisyen İçin
						Madde Puanı
		(0) Hiçbir Zaman	(1) Birkaç Gün	(2) Haftanın Günlerinin Yarısından fazlasında	(3) Neredeyse Her gün	
1.	Keyifsiz, çökkün, sinirli veya umutsuz hissetme?					
2.	Bir şeyler yaparken duyulan ilgi ya da alınan zevkte azalma?					
3.	Uykuya dalma, uykuyu sürdürmede zorlanma ya da aşırı uyuma?					
4.	İştahta azalma, kilo kaybı, ya da aşırı yeme?					
5.	Yorgun hissetme ya da daha az enerji hissetme?					
6.	Kendini kötü hissetme — ya da başarısız olduğunu ya da kendini veya aileni yüzüstü bıraktığını hissetme?					
7.	Okul ödevlerini yapma, okuma veya televizyon izleme gibi uğraşlar için dikkatini toplamada zorlanma?					
8.	Başka insanların fark edebileceği şekilde aşırı yavaş hareket etme veya konuşma? Ya da tam tersine—her zamankinden fazla olarak kıpır kıpır olma ya da etrafta huzursuz bir şekilde hareket etme?					
9.	Ölmüş olmanın daha iyi olacağını ya da bir şekilde kendine zarar vermeyi düşünme?					
Total/Kismi Ham Puan:						
Eşit Dağıtılmış Toplam Ham Puan: (Eğer madde 1-2 cevapsız bırakılırsa)						

DÜZEY 2—Sinirlilik- 11-17 Yaş Arası Çocuk*
***Duygulanımda Tepkisellik İndeksi**

İsim: _____ Yaş: _____ Cinsiyet: ☐ Erkek ☐ Kadın Tarih: _____

Cocuk için yönerge: Henüz tamamladığınız DSM-5 Düzey 1 kesitsel belirti ölçeğinde son 2 hafta boyunca “sinirli hissetmek ya da çabuk kızmak” ve/veya “kızgın hissetmek ya da öfkeye kapılmak” ile ilgili hafif ya da daha ağır şiddette rahatsız olduğunuzu belirttiniz. Aşağıdaki sorular bu hisleri ve özellikle son 7 gün içinde bu belirtiler nedeni ile ne kadar sıklıkla rahatsız olduğunuzu daha detaylı sorgulamaktadır. Lütfen her satırda bir kutuyu işaretleyerek (0 veya x) her maddeyi yanıtlayınız.

					Klinisyen İçin
Son YEDİ (7) GÜNDE diğer yaşantılarınız ile kıyaslandığınızda aşağıdaki durumlar sizin davranış veya hislerinizi ne kadar tanımlar? Lütfen tüm soruları cevaplamaya çalışın.					Madde Puanı
	Doğru değil	Kısmen Doğru	Kesinlikle Doğru		
1. Başkaları tarafından kolayca kızdırılabilirim.	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
2. Sıklıkla öfkeye kapılırım.	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
3. Uzun bir süre sinirli kalırım.	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
4. Zamanın çoğunda sinirliyimdir.	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
5. Sık sık sinirlenirim.	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
6. Kolayca öfkeye kapılırım.	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
7. Genel olarak sinirlilik bana problemler yaratır.	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
Toplam/Kısmi Ham Puan:					
Eşit Dağıtılmış Toplam Ham Puan: (Eğer 1 madde cevapsız bırakılırsa)					

EK 6

2. Düzey—Uyku Bozukluğu—11-17 Yaş Arası Çocuk

*PROMIS—Uyku Bozukluğu—Kısa Form

İsim: _____

Yaş: ____

Cinsiyet: ☐ Erkek ☐ Kadın

Tarih: _____

Cocuğa yönelik yönerge: Henüz tamamladığımız DSM-5 düzey 1 kesitsel belirti ölçeğinde son 2 hafta boyunca uykuya dalamamak, uykuda kalamamak ya da çok erken uyanmak ile ilgili hafif ya da daha ağır şiddette rahatsız olduğunuzu belirttiniz. Aşağıdaki sorular bu hisleri detaylandırır ve sizin özellikle **son 7 gün içinde** bu belirtiler nedeni ile ne kadar sıklıkla rahatsız olduğunuzu sorgular. Lütfen her satırda bir kutuyu işaretleyerek (x) her maddeyi yanıtlayınız.

						Klinisyen için
Geçtiğimiz yedi (7) gün içerisinde....	Hiç	Çok az	Biraz	Oldukça sık	Çok sık	
1. Uykum huzursuzdu.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
2. Uykumdan memnundum.	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1	
3. Uykum dinlendiriciydi.	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1	
4. Uykuya dalmakta zorluk çektim.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
Geçtiğimiz yedi gün içerisinde....						
	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman	
5. Uykuyu sürdürmekte zorluk çektim.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
6. Uykuda sorun yaşadım.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	
7. Yeterince uyudum.	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1	
Geçtiğimiz yedi gün içerisinde....						
	Çok kötü	Kötü	İdare eder	İyi	Çok iyi	
8. Uyku kalitem....	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1	
Toplam/parsiyel Ham Puan:						
Eşit olarak dağıtılmış toplam ham puan:						
T-skoru:						

Düzey 2- Bedensel Belirtiler- 11-17 yaş arası çocuk

İsim: _____ Yaş: _____ Cinsiyet: ☐ Erkek ☐ Kadın Tarih: _____

Cocuklar için yönerge:

Henüz tamamladığınız DSM-5 düzey 1 kesitsel belirti ölçeğinde son 2 hafta boyunca baş ağrısı, mide ağrısı ya da diğer ağrı ve sızılar nedeniyle ve/veya sağlığınıza ilgili ya da hasta olmakla ilgili endişeler nedeniyle hafif veya daha ağır şiddette rahatsız olduğunuzu belirttiniz. Aşağıda sorular bu hisleri ve özellikle son 7 gün içinde bu belirtiler nedeni ile ne sıklıkla rahatsız olduğunuzu daha detaylı olarak sorgulamaktadır. Lütfen her bir madde için sadece 1 kutucuğu işaretleyerek (x) soruları yanıtlayınız.

Son 7 gün boyunca aşağıdaki sorunlardan her hangi birinden ne kadar rahatsız oldunuz?					Klinisyen Kullanımı İçin
					Bölüm Puanı
		Hiç rahatsız olmadım (0)	Biraz rahatsız oldum (1)	Çok rahatsız oldum (2)	
1.	Mide ağrısı	☐	☐	☐	
2.	Bel ağrısı	☐	☐	☐	
3.	Kol, bacak ya da eklem ağrısı (diz, kalça,vs.)	☐	☐	☐	
4.	Baş ağrısı	☐	☐	☐	
5.	Göğüs ağrısı	☐	☐	☐	
6.	Baş dönmesi	☐	☐	☐	
7.	Baygınlık nöbeti	☐	☐	☐	
8.	Kalp atışını hissetme veya çarpıntı	☐	☐	☐	
9.	Nefes darlığı	☐	☐	☐	
10.	Kabızlık, barsaklarda bozulma veya ishal	☐	☐	☐	
11.	Mide bulantısı, gaz veya hazımsızlık	☐	☐	☐	
12.	Yorgunluk hissi veya enerji azlığı	☐	☐	☐	
13.	Uyumada güçlük	☐	☐	☐	
Toplam/Parsiyel Ham Puan:					
Eğit Dağıtılmış Puan: (10 ya da daha fazla madde yanıtlanmış ise)					

VI. KAYNAKLAR

1. Rey JM B-AT, Liu J. Depression in children and adolescents. In: In: Rey JM, editor. e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: IACAPAP(International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions); 2015. p. 1-36.
2. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, De Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. World psychiatry. 2007;6(3):168.

3. Gururajan A, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Molecular biomarkers of depression. *Journal of Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 2016;64:101-33.
4. Nobis A, Zalewski D, Waszkiewicz N. Peripheral Markers of Depression. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(12):3793.
5. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
6. Köroğlu E. DSM-5 Tanı ölçütleri başvuru el kitabı: Hekimler Yayın Birliği Yayıncılık; 2013.
7. Brient DA. Depressive Disorder. In: Martin A, Bloch MH, Volkmar FR, editors. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. fifth ed. China 2018.
8. Wesselhoeft R, Sørensen MJ, Heiervang ER, Bilenberg N. Subthreshold depression in children and adolescents—a systematic review. *Journal of affective disorders*. 2013;151(1):7-22.
9. Öztürk M. Duygudurum Bozukluklarının Tarihçesi ve Sınıflandırılması. In: Öztürk M, Uluşahin N, editors. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 14. ed. Ankara 2016. p. 263.
10. Berrios GE. The history of mental symptoms: Descriptive psychopathology since the nineteenth century: Cambridge University Press; 1996.
11. Philipp M, Maier W, Delmo CD. The concept of major depression. *European archives of psychiatry clinical neuroscience*. 1991;240(4):258-65.
12. Cytryn L. Recognition of childhood depression: Personal reminiscences. *Journal of affective disorders*. 2003;77(1):1-9.
13. Avenevoli S, Swendsen J, He J-P, Burstein M, Merikangas KR. Major depression in the national comorbidity survey—adolescent supplement: Prevalence, correlates, and treatment. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*. 2015;54(1):37-44. e2.
14. Demir T, Karacetin G, Demir DE, Uysal O. Epidemiology of depression in an urban population of Turkish children and adolescents. *Journal of Affective Disorders*. 2011;134(1-3):168-76.
15. Bilaç Ö, Ercan ES, Uysal T, Aydin C. The Prevalence of Anxiety and Mood Disorders, and Demographic Characteristics in Elementary School Students. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2014;25(3).

16. Karacetin G, Arman AR, Fis NP, Demirci E, Ozmen S, Hesapcioglu ST, et al. Prevalence of Childhood Affective disorders in Turkey: An epidemiological study. *Journal of affective disorders*. 2018;238:513-21.
17. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *J Archives of general psychiatry*. 2003;60(8):837-44.
18. Graber JA, Seeley JR, Brooks-Gunn J, Lewinsohn PM. Is pubertal timing associated with psychopathology in young adulthood? *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*. 2004;43(6):718-26.
19. Copeland WE, Miller-Johnson S, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Childhood psychiatric disorders and young adult crime: A prospective, population-based study. *American Journal of psychiatry*. 2007;164(11):1668-75.
20. Birmaher B, Brent D, Issues AWGoQ. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*. 2007;46(11):1503-26.
21. Birmaher B, Arbelaez C, Brent D. Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *J Child adolescent psychiatric clinics of North America* 2002.
22. Curry J, Silva S, Rohde P, Ginsburg G, Kratochvil C, Simons A, et al. Recovery and recurrence following treatment for adolescent major depression. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(3):263-9.
23. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL. Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(1):125-7.
24. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Archives of pediatrics adolescent medicine*. 2004;158(8):773-80.
25. Açikel SB. Çocukluk Çağı Depresyonu. In: Ercan ES, Bilaç Ö, Yazıcı İP, Kütük MÖ, Işık Ü, Kılıçoğlu AG, et al., editors. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi - Güncel Yaklaşımlar ve Temel Kavramlar Cilt-1*. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020.
26. Aydemir Ö. Depresyon Alt Tiplerinin Varlığı Üzerine. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3(29):19-23.

27. Weir JM, Zakama A, Rao U. Developmental risk I: depression and the developing brain. *Child Adolescent Psychiatric Clinics*. 2012;21(2):237-59.
28. Toros F. Çocuk ve Ergenlerde Depresif Bozukluk. In: Akay AP, Ercan ES, editors. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*. Ankara: Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği; 2016. p. 150-6.
29. Fang Y. Depressive disorders. Fang Y, editor: Springer; 2020.
30. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics factors in major depression disease. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9:334.
31. Deverteuil R, Lehmann HE. Therapeutic trial of iproniazid (marsilid) in depressed and apathetic patients. *Canadian Medical Association Journal*. 1958;78(2):131.
32. Schildkraut JJ, Kety SS. Biogenic amines and emotion. *Journal of Science*. 1967;156(3771):21-30.
33. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nature medicine*. 2001;7(5):541-7.
34. Işık E, Işık U, Işık Taner Y. Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar. *Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar*: Ankara, Rotatıp Kitapevi; 2013.
35. Opel N, Redlich R, Dohm K, Zaremba D, Goltermann J, Repple J, et al. Mediation of the influence of childhood maltreatment on depression relapse by cortical structure: a 2-year longitudinal observational study. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6(4):318-26.
36. Bao A-M, Meynen G, Swaab D. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain research reviews*. 2008;57(2):531-53.
37. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(6):837-41.
38. Kendler KS, Karkowski-Shuman L. Stressful life events and genetic liability to major depression: genetic control of exposure to the environment? *Psychological medicine*. 1997;27(3):539-47.
39. Swaab DF, Bao A-M, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing research reviews*. 2005;4(2):141-94.

40. P Maric N, Adzic M. Pharmacological modulation of HPA axis in depression—new avenues for potential therapeutic benefits. *Psychiatria Danubina*. 2013;25(3):0-305.
41. Jacobs BL, Van Praag H, Gage F. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Molecular psychiatry*. 2000;5(3):262-9.
42. Monteggia LM, Barrot M, Powell CM, Berton O, Galanis V, Gemelli T, et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(29):10827-32.
43. Cobb JA, Simpson J, Mahajan GJ, Overholser JC, Jurjus GJ, Dieter L, et al. Hippocampal volume and total cell numbers in major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(3):299-306.
44. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatry neuroscience: JPN*. 2009;34(1):41.
45. McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *J Brain Research Reviews*. 1995;21(2):195-218.
46. Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Journal of Cytokines, stress, depression*. 1999:25-46.
47. Hodes GE, Kana V, Menard C, Merad M, Russo SJ. Neuroimmune mechanisms of depression. *Nature neuroscience*. 2015;18(10):1386-93.
48. Brown GM, McIntyre RS, Rosenblatt J, Hardeland R. Depressive disorders: Processes leading to neurogeneration and potential novel treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2018;80:189-204.
49. Berdynaj D, Boudissa SN, Grieg MS, Hope C, Mahamed SH, Norbury R. Effect of chronotype on emotional processing and risk taking. *Chronobiology international*. 2016;33(4):406-18.
50. Melo MC, Abreu RL, Neto VBL, de Bruin PF, de Bruin VM. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: a systematic review. *Sleep medicine reviews*. 2017;34:46-58.
51. McGuffin P, Cohen S, Knight J. Homing in on depression genes. *Am Psychiatric Assoc*; 2007.
52. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.

53. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *The Lancet*. 2006;367(9505):153-67.
54. Zhang C, Rong H. Genetic Advance in Depressive Disorder. In: Fang Y, editor. *Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement Management* 2019. p. 19-57.
55. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *American journal of Psychiatry*. 2010;167(5):509-27.
56. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang K-Y, Eaves L, Hoh J, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *Jama*. 2009;301(23):2462-71.
57. Azadmarzabadi E, Haghighatfard A, Mohammadi A. Low resilience to stress is associated with candidate gene expression alterations in the dopaminergic signalling pathway. *Journal of Psychogeriatrics*. 2018;18(3):190-201.
58. Smith DJ, Escott-Price V, Davies G, Bailey ME, Colodro-Conde L, Ward J, et al. Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci. *Molecular psychiatry*. 2016;21(6):749-57.
59. Bustamante AC, Aiello AE, Guffanti G, Galea S, Wildman DE, Uddin M. FKBP5 DNA methylation does not mediate the association between childhood maltreatment and depression symptom severity in the Detroit Neighborhood Health Study. *Journal of psychiatric research*. 2018;96:39-48.
60. Erol D, Elyas Z, Ünal S. Psikiyatrik hastalıkların gelişiminde epigenetik mekanizmalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2010;20(1):109-14.
61. Martin C, Zhang Y. Mechanisms of epigenetic inheritance. *Current opinion in cell biology*. 2007;19(3):266-72.
62. Nishino J, Ochi H, Kochi Y, Tsunoda T, Matsui S. Sample size for successful genome-wide association study of major depressive disorder. *Frontiers in genetics*. 2018;9:227.
63. Orrù G, Carta MG. Genetic variants involved in bipolar disorder, a rough road ahead. *Clinical practice epidemiology in mental health: CP EMH*. 2018;14:37.
64. Masdeu JC. Neuroimaging in psychiatric disorders. *Neurotherapeutics*. 2011;8(1):93-102.

65. Linden DE. The challenges and promise of neuroimaging in psychiatry. *Neuron*. 2012;73(1):8-22.
66. Symms M, Jäger H, Schmierer K, Yousry T. A review of structural magnetic resonance neuroimaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry*. 2004;75(9):1235-44.
67. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):316-29.
68. Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurgery Clinics*. 2011;22(2):133-9.
69. Satomura Y, Sakakibara E, Takizawa R, Koike S, Nishimura Y, Sakurada H, et al. Severity-dependent and-independent brain regions of major depressive disorder: A long-term longitudinal near-infrared spectroscopy study. *Journal of affective disorders*. 2019;243:249-54.
70. Peng D, Yao Z. Neuroimaging Advance in Depressive Disorder. In: Fang Y, editor. *Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement Management* 2019. p. 59-83.
71. Zhang FF, Peng W, Sweeney JA, Jia ZY, Gong QY. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS neuroscience therapeutics*. 2018;24(11):994-1003.
72. Zhang H, Qiu M, Ding L, Mellor D, Li G, Shen T, et al. Intrinsic gray-matter connectivity of the brain in major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2019;251:78-85.
73. Pirnia T, Joshi S, Leaver A, Vasavada M, Njau S, Woods R, et al. Electroconvulsive therapy and structural neuroplasticity in neocortical, limbic and paralimbic cortex. *Translational psychiatry*. 2016;6(6):e832-e.
74. Suh JS, Schneider MA, Minuzzi L, MacQueen GM, Strother SC, Kennedy SH, et al. Cortical thickness in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2019;88:287-302.
75. Renteria ME, Schmaal L, Hibar DP, Couvy-Duchesne B, Strike LT, Mills NT, et al. Subcortical brain structure and suicidal behaviour in major depressive disorder: a meta-analysis from the ENIGMA-MDD working group. *Translational psychiatry*. 2017;7(5):e1116-e.

76. Straub J, Metzger CD, Plener PL, Koelch MG, Groen G, Abler B. Successful group psychotherapy of depression in adolescents alters fronto-limbic resting-state connectivity. *Journal of affective disorders*. 2017;209:135-9.
77. Dursun OB, Esin, İ. S. Çocuk ve Ergenlerde Depresif Bozukluk Etiyolojisi ve Etiyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatri Özel Dergisi*. 2016;43-9.
78. Lewinsohn PM, Roberts RE, Seeley JR, Rohde P, Gotlib IH, Hops H. Adolescent psychopathology: II. Psychosocial risk factors for depression. *Journal of abnormal psychology*. 1994;103(2):302.
79. Bulanık Koç E, Karaçetin G. Çocuk ve Ergenlerde Depresif Bozukluk Farmakolojik Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatrisi - Özel Konular*. 2016;2(1).
80. Alapaslan AH, Erol Y. Çocuk ve ergenlerde depresif bozukluk non-farmakolojik tedavisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Child Psychiatry-Special Topics*. 2016;2(1):62-7.
81. Abbas A. Inflamasyon ve Onarım. In: Kumar V, Abbas A, Aster J, editors. *Robbins Temel Patoloji*. 9th ed. p. 30-50.
82. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic Immunology E-Book: Functions and Disorders of the Immune System: Elsevier Health Sciences*; 2019.
83. Akdoğan M, Yöntem M. Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;3(1):36-45.
84. Zhang J-M, An J. Cytokines, inflammation and pain. *International anesthesiology clinics*. 2007;45(2):27.
85. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MA, Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10:30.
86. Cavaillon J-M. Pro-versus anti-inflammatory cytokines: myth or reality. *Journal of Cellular Molecular Biology*. 2001;47(4):695-702.
87. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book Elsevier health sciences*; 2014.
88. Straub R, Buttgereit F, Cutolo M. Alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in systemic immune diseases a role for misguided energy regulation. *Clinical Experimental Rheumatology-Incl Supplements*. 2011;29(5):S23.
89. Simen BB, Duman CH, Simen AA, Duman RS. TNF α signaling in depression and anxiety: behavioral consequences of individual receptor targeting. *Biological psychiatry*. 2006;59(9):775-85.

90. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*. 2010;68(10):930-41.
91. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*. 2001;104(4):487-501.
92. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
93. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*. 1957;147(927):258-67.
94. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of leukocyte biology*. 2004;75(2):163-89.
95. Gray PW, Goeddel DV. Structure of the human immune interferon gene. *Nature*. 1982;298(5877):859-63.
96. Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of interferon- γ during innate and adaptive immune responses. *Advances in immunology*. 2007;96:41-101.
97. Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, glutamate, and glia: a trio of trouble in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):193-215.
98. Woelfer M, Kasties V, Kahlfuss S, Walter M. The role of depressive subtypes within the neuroinflammation hypothesis of major depressive disorder. *Neuroscience*. 2019;403:93-110.
99. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009;12(4):561-78.
100. Fonseka TM, McIntyre RS, Soczynska JK, Kennedy SH. Evidence to support peripheral and central IL-6 signaling targets to treat depression. *Expert opinion on investigational drugs*. 2015;24(7):991-2.
101. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *International immunology*. 2010;22(5):347-52.
102. Berczi I, Szentivanyi A. The immune-neuroendocrine circuitry: history and progress: Elsevier; 2003.
103. Zlotnik A, Yoshie O. The chemokine superfamily revisited. *Immunity*. 2012;36(5):705-16.
104. Zlotnik A, Burkhardt AM, Homey B. Homeostatic chemokine receptors and organ-specific metastasis. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(9):597-606.

105. Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: cause or consequence in that illness? *World journal of psychiatry*. 2016;6(3):283.
106. Kuningas M, May L, Tamm R, van Bodegom D, van den Biggelaar AH, Meij JJ, et al. Selection for genetic variation inducing pro-inflammatory responses under adverse environmental conditions in a Ghanaian population. *PloS one*. 2009;4(11):e7795.
107. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biological psychiatry*. 2011;70(7):663-71.
108. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(9):1119-33.
109. Díaz-Marsá M, MacDowell KS, Guemes I, Rubio V, Carrasco JL, Leza JC. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system in peripheral blood mononuclear cells from patients with borderline personality disorder. *Journal of psychiatric research*. 2012;46(12):1610-7.
110. Kim YK, Maes M. The role of the cytokine network in psychological stress. *Acta Neuropsychiatrica*. 2003;15(3):148-55.
111. Zhao G, Liu X. Neuroimmune advance in depressive disorder. *Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement Management* 2019. p. 85-98.
112. Milenkovic VM, Stanton EH, Nothdurfter C, Rupprecht R, Wetzel CH, Jøms. The role of chemokines in the pathophysiology of major depressive disorder. 2019;20(9):2283.
113. Stuart M, Baune B. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 2014;42:93-115.
114. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*. 2000;12(2):121-7.
115. Tang YT, Emtage P, Funk WD, Hu T, Arterburn M, Park EE, et al. TFAA: a novel secreted family with conserved cysteine residues and restricted expression in the brain. *Genomics*. 2004;83(4):727-34.

116. Paulsen SJ, Christensen MT, Vrang N, Larsen LK. The putative neuropeptide TAF5 is expressed in the hypothalamic paraventricular nucleus and is regulated by dehydration. *Brain research*. 2008;1199:1-9.
117. Shahapal A, Cho EB, Yong HJ, Jeong I, Kwak H, Lee JK, et al. FAM19A5 expression during embryogenesis and in the adult traumatic brain of FAM19A5-LacZ knock-in mice. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:917.
118. Yue F, Cheng Y, Breschi A, Vierstra J, Wu W, Ryba T, et al. A comparative encyclopedia of DNA elements in the mouse genome. *Nature*. 2014;515(7527):355-64.
119. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The lancet*. 1994;344(8924):721-4.
120. Kohen R, Nyska A. Invited review: Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic pathology*. 2002;30(6):620-50.
121. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism*. 2000;49(2):3-8.
122. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *The Journal of physiology*. 2003;552(2):335-44.
123. Gutteridge J. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*. 1995;41(12):1819-28.
124. Salim S. Oxidative stress and the central nervous system. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*. 2017;360(1):201-5.
125. Bakunina N, Pariante CM, Zunszain PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. *Immunology*. 2015;144(3):365-73.
126. Nguyen T, Nioi P, Pickett CB. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress. *Journal of biological chemistry*. 2009;284(20):13291-5.
127. Siomek A. NF- κ B signaling pathway and free radical impact. *Acta Biochimica Polonica*. 2012;59(3).
128. Martín-de-Saavedra MD, Budni J, Cunha MP, Gómez-Rangel V, Lorrio S, Del Barrio L, et al. Nrf2 participates in depressive disorders through an anti-inflammatory mechanism. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(10):2010-22.

129. de Vries HE, Witte M, Hondius D, Rozemuller AJ, Drukarch B, Hoozemans J, et al. Nrf2-induced antioxidant protection: a promising target to counteract ROS-mediated damage in neurodegenerative disease? 2008;45(10):1375-83.
130. Calkins MJ, Johnson DA, Townsend JA, Vargas MR, Dowell JA, Williamson TP, et al. The Nrf2/ARE pathway as a potential therapeutic target in neurodegenerative disease. *Antioxidants redox signaling*. 2009;11(3):497-508.
131. Mohora M, Greabu M, Totan A, Mitrea N, Battino M. Redox-sensitive signaling factors and antioxidants. *Farmacia*. 2009;57(4):399-410.
132. J F. *Oxidative stress and free radical damage in neurology*: Springer; 2011.
133. Sauer H, Wartenberg M, Hescheler J. Reactive oxygen species as intracellular messengers during cell growth and differentiation. *Cellular physiology biochemistry*. 2001;11(4):173-86.
134. Hurd TR, DeGennaro M, Lehmann R. Redox regulation of cell migration and adhesion. *Trends in cell biology*. 2012;22(2):107-15.
135. Ray PD, Huang B-W, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cellular signalling*. 2012;24(5):981-90.
136. Nathan C, Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(5):349-61.
137. Walton NM, Shin R, Tajinda K, Heusner CL, Kogan JH, Miyake S, et al. Adult neurogenesis transiently generates oxidative stress. *PloS one*. 2012;7(4):e35264.
138. Gandhi S, Abramov AY. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxidative medicine cellular longevity*. 2012;2012.
139. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford University Press, USA; 2015.
140. Rice-Evans CA, Diplock AT. Current status of antioxidant therapy. *Free Radical Biology Medicine*. 1993;15(1):77-96.
141. Finley JW, Kong A-N, Hintze KJ, Jeffery EH, Ji LL, Lei XG. Antioxidants in foods: state of the science important to the food industry. *Journal of agricultural food chemistry*. 2011;59(13):6837-46.
142. Poljsak B, Šuput D, Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative medicine cellular longevity*. 2013;2013.
143. Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public health nutrition*. 2006;9(1a):105-10.

144. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004;37(2):112-9.
145. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*. 2015;97:55-74.
146. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *The Journal of laboratory clinical medicine*. 1992;119(6):598-620.
147. Pandya CD, Howell KR, Pillai A. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2013;46:214-23.
148. Palta P, Samuel LJ, Miller III ER, Szanton SL. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosomatic medicine*. 2014;76(1):12.
149. Shelton R, Claiborne J, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Reddy R, Aschner M, Lewis D, et al. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. 2011;16(7):751-62.
150. Chung CP, Schmidt D, Stein CM, Morrow JD, Salomon RM. Increased oxidative stress in patients with depression and its relationship to treatment. *Psychiatry research*. 2013;206(2-3):213-6.
151. Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S, et al. A meta-analysis of oxidative stress markers in depression. *PloS one*. 2015;10(10):e0138904.
152. Wigner P, Czarny P, Galecki P, Su K-P, Sliwinski T. The molecular aspects of oxidative & nitrosative stress and the tryptophan catabolites pathway (TRYCATs) as potential causes of depression. *Psychiatry research*. 2018;262:566-74.
153. Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia*. 2008;12(4):198.
154. Allore R, O'Hanlon D, Price R, Neilson K, Willard H, Cox D, et al. Gene encoding the beta subunit of S100 protein is on chromosome 21: implications for Down syndrome. *Science*. 1988;239(4845):1311-3.
155. Arora P, Sagar R, Mehta M, Pallavi P, Sharma S, Mukhopadhyay AK. Serum S100B levels in patients with depression. *Indian journal of psychiatry*. 2019;61(1):70.
156. Schäfer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends in biochemical sciences*. 1996;21(4):134-40.

157. Arolt V, Peters M, Erfurth A, Wiesmann M, Missler U, Rudolf S, et al. S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *European Neuropsychopharmacology*. 2003;13(4):235-9.
158. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *Journal of affective disorders*. 2001;66(1):89-93.
159. Jin Y, Sun LH, Yang W, Cui RJ, Xu SB. The role of BDNF in the neuroimmune axis regulation of mood disorders. *Frontiers in neurology*. 2019;10:515.
160. Kim Y-K, Na K-S, Myint A-M, Leonard BE. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2016;64:277-84.
161. Tang M-m, Lin W-j, Pan Y-q, Guan X-t, Li Y-c. Hippocampal neurogenesis dysfunction linked to depressive-like behaviors in a neuroinflammation induced model of depression. *Physiology behavior*. 2016;161:166-73.
162. Kaufman J, Birmaher B, Axelson D, Perepletchikova F, Brend D, Ryan N. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children: Present and lifetime version (K-SADS-PL) DSM-5 November Baltimore: Kennedy Krieger Institute; 2016 [980-8]. Available from: <https://www.kennedykrieger.org/sites/default/files/library/documents/faculty/ksads-dsm-5-screener.pdf>
163. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroglu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, et al. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016-Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlik ve Güvenirliği. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2019;30(1).
164. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *American journal of psychiatry*. 2011;168(12):1266-77.
165. Gunes A, Kilincaslan A, Eskin M. Psychometric Properties of the Turkish Version of Columbia-Suicide Severity Rating Scale Among 12-18 year-old adolescents in Turkey. *J Age*. 2015;15:1.33.

166. Gunes A, Kilincaslan A, Eskin M. Psychometric Properties of the Turkish Version of Columbia-Suicide Severity Rating Scale Among 12-18 year-old adolescents in Turkey. J Age. 2015;15:1.33.
167. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/educational-resources/assessment-measures>. American Psychiatric Association; 2013 [
168. Yalın Sapmaz Ş, Yalın N, Kavurma C, Tanrıverdi BU, Öztekin S, Köroğlu E, et al. DSM-5 Düzey 2 Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Güvenilirliği ve Geçerliliği (11-17 Yaş Çocuk Formu ve 6-17 Yaş Ebeveyn Formu). Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi 2017.
169. Yalın Sapmaz S, Yalın N, Erkuran HÖ, Öztekin S, Tanrıverdi BU, Köroğlu E, et al. DSM-5 Depresyon Siddet Ölçeği Çocuk Formu Türkçe sürümünün güvenilirliği ve geçerliliği. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2017;18(3):237.
170. Yalın Sapmaz Ş, Yalın N, Kavurma C, Öztekin S, Şentürk Pılan B. DSM-5 düzey 2 irritabilite ölçeği Türkçe formunun güvenilirliği ve geçerliliği. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. 2017;24:15-23.
171. Yalın Sapmaz SD, Burcu Serim, Ulker GY, Aydemir O. Validity and reliability of the Turkish Version of DSM-5 Level 2 Somatic Symptom Scale (Child Form for 11-17 years and Parent Form for 6-17 years)/DSM-5 Düzey 2 Bedensel Belirtiler Ölçeği Türkçe Formunun geçerliliği ve güvenilirliği (11-17 Yaş Çocuk ve 6-17 Yaş Anne-Baba Formları). Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2017;18(S2):114-22.
172. Özek Erkuran H, Yalın Sapmaz Ş, Herdem A, Ozturk M, Bilaç Ö, Önen Ö, et al. DSM-5 Düzey 2 Uyku Bozukluğu Ölçeği Türkçe Formunun Güvenirliği ve Geçerliliği (11-17 Yaş Çocuk Formu ve 6-17 Yaş Ebeveyn Formu). Nöropsikiyatri Arşivi. 2018;55(3):256-60.
173. Gormez V, ÖRENGÜL A, Baljinnyam S, Aliyeva N. Diagnostic and demographic characteristics of patients referred to a child and adolescent psychiatry clinic. Journal of Mood Disorders. 2017;7(1).
174. Breslau J, Gilman S, Stein B, Ruder T, Gmelin T, Miller E. Sex differences in recent first-onset depression in an epidemiological sample of adolescents. Translational psychiatry. 2017;7(5):e1139-e.
175. Petersen AC, Sarigiani PA, Kennedy RE. Adolescent depression: Why more girls? Journal of youth adolescence. 1991;20(2):247-71.
176. Jaycox LH, Stein BD, Paddock S, Miles JN, Chandra A, Meredith LS, et al. Impact of teen depression on academic, social, and physical functioning. Pediatrics

2009;124(4):e596-e605.

177. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2008;32(2):445-50.

178. Ng A, Tam WW, Zhang MW, Ho CS, Husain SF, McIntyre RS, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in elderly patients with depression or Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-12.

179. Köhler C, Freitas T, Maes Md, De Andrade N, Liu C, Fernandes B, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;135(5):373-87.

180. Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponath G, et al. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *Journal of affective disorders*. 2005;87(2-3):305-11.

181. Marques-Deak A, Neto FL, Dominguez W, Solis A, Kurcgant D, Sato F, et al. Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2007;41(1-2):152-9.

182. Schmidt FM, Lichtblau N, Minkwitz J, Chittka T, Thormann J, Kirkby KC, et al. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. *Journal of psychiatric research*. 2014;55:29-34.

183. Zou W, Feng R, Yang Y. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression. *PloS one*. 2018;13(6):e0197267.

184. Szałach ŁP, Lisowska KA, Cubala WJ. The influence of antidepressants on the immune system. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2019;67(3):143-51.

185. Kakeda S, Watanabe K, Katsuki A, Sugimoto K, Igata N, Ueda I, et al. Relationship between interleukin (IL)-6 and brain morphology in drug-naïve, first-episode major depressive disorder using surface-based morphometry. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-9.

186. D'Acunto G, Nageye F, Zhang J, Masi G, Cortese S. Inflammatory cytokines in children and adolescents with depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of child adolescent psychopharmacology*. 2019;29(5):362-9.

187. Lee H, Song M, Lee J, Kim J-B, Lee M-S. Prospective study on cytokine levels in medication-naïve adolescents with first-episode major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2020;266:57-62.
188. Öztürk M, Yalın Sapmaz Ş, Kandemir H, Taneli F, Aydemir Ö. The role of the kynurenine pathway and quinolinic acid in adolescent major depressive disorder. *International Journal of Clinical Practice*. 2020:e13739.
189. Miklowitz DJ, Portnoff LC, Armstrong CC, Keenan-Miller D, Breen EC, Muscatell KA, et al. Inflammatory cytokines and nuclear factor-kappa B activation in adolescents with bipolar and major depressive disorders. *Psychiatry research* 2016;241:315-22.
190. Brambilla F, Monteleone P, Maj M. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in children with major depressive disorder or dysthymia. *Journal of affective disorders*. 2004;78(3):273-7.
191. Byrne ML, O'Brien-Simpson NM, Reynolds EC, Walsh KA, Loughton K, Waloszek JM, et al. Acute phase protein and cytokine levels in serum and saliva: a comparison of detectable levels and correlations in a depressed and healthy adolescent sample. *Brain, Behavior, Immunity*. 2013;34:164-75.
192. Gabbay V, Klein RG, Alonso CM, Babb JS, Nishawala M, De Jesus G, et al. Immune system dysregulation in adolescent major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2009;115(1-2):177-82.
193. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*. 2009;65(9):732-41.
194. Rengasamy M, Marsland A, McClain L, Kovats T, Walko T, Pan L, et al. Longitudinal relationships of cytokines, depression and anhedonia in depressed adolescents. *Brain, Behavior, Immunity*. 2020;91:74-80.
195. Li Y, Xiao B, Qiu W, Yang L, Hu B, Tian X, et al. Altered expression of CD4+ CD25+ regulatory T cells and its 5-HT1a receptor in patients with major depression disorder. *Journal of affective disorders*. 2010;124(1-2):68-75.
196. Miller AH. Depression and immunity: a role for T cells? *Brain, behavior, immunity*. 2010;24(1):1-8.
197. Miyajima M, Zhang B, Sugiura Y, Sonomura K, Guerrini MM, Tsutsui Y, et al. Metabolic shift induced by systemic activation of T cells in PD-1-deficient mice perturbs brain monoamines and emotional behavior. *Nature immunology*. 2017;18(12):1342.

198. Fleshner M. Stress-evoked sterile inflammation, danger associated molecular patterns (DAMPs), microbial associated molecular patterns (MAMPs) and the inflammasome. *Brain, behavior, immunity*. 2013;27:1-7.
199. Weismann D, Binder C. The innate immune response to products of phospholipid peroxidation. *Biochimica et Biophysica Acta -Biomembranes*. 2012;1818(10):2465-75.
200. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):137-62.
201. Juedes AE, Hjelmström P, Bergman CM, Neild AL, Ruddle NH. Kinetics and cellular origin of cytokines in the central nervous system: insight into mechanisms of myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*. 2000;164(1):419-26.
202. Ransohoff RM, Kivisäkk P, Kidd G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nature Reviews Immunology*. 2003;3(7):569-81.
203. Diné A-L, Andre C, Aubert A, Ferreira G, Laye S, Castanon N. Cognitive and emotional alterations are related to hippocampal inflammation in a mouse model of metabolic syndrome. *PloS one*. 2011;6(9):e24325.
204. Block M, Hong J-S. Chronic microglial activation and progressive dopaminergic neurotoxicity. *Biochemical Society Transactions*. 2007;35(5):1127-32.
205. Sandiego CM, Gallezot J-D, Pittman B, Nabulsi N, Lim K, Lin S-F, et al. Imaging robust microglial activation after lipopolysaccharide administration in humans with PET. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(40):12468-73.
206. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, et al. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biological psychiatry*. 2009;65(4):296-303.
207. Wichers MC, Koek G, Robaey G, Verkerk R, Scharpe S, Maes M. IDO and interferon- α -induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Molecular psychiatry*. 2005;10(6):538-44.
208. Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *The FEBS journal*. 2012;279(8):1356-65.

209. Sundaram G, Brew BJ, Jones SP, Adams S, Lim CK, Guillemin GJ. Quinolinic acid toxicity on oligodendroglial cells: relevance for multiple sclerosis and therapeutic strategies. *Journal of neuroinflammation*. 2014;11(1):1-11.
210. Christmas DM, Potokar J, Davies SJ. A biological pathway linking inflammation and depression: activation of indoleamine 2, 3-dioxygenase. *Neuropsychiatric disease treatment*. 2011;7:431.
211. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 2012;36(2):764-85.
212. Gabbay V, Klein RG, Guttman LE, Babb JS, Alonso CM, Nishawala M, et al. A preliminary study of cytokines in suicidal and nonsuicidal adolescents with major depression. *Journal of child adolescent psychopharmacology*. 2009;19(4):423-30.
213. Ganança L, Oquendo MA, Tyrka AR, Cisneros-Trujillo S, Mann JJ, Sublette ME. The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:296-310.
214. Janelidze S, Mattei D, Westrin Å, Träskman-Bendz L, Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain, behavior, immunity*. 2011;25(2):335-9.
215. Han K-M, Tae W-S, Kim A, Kang Y, Kang W, Kang J, et al. Serum FAM19A5 levels: a novel biomarker for neuroinflammation and neurodegeneration in major depressive disorder. *Brain, behavior, immunity*. 2020;87:852-9.
216. 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. *Journal of affective disorders*. 2001;64(1):43-51.
217. Gałecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Zboralski K, Gałecka E. Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients. *Human Psychopharmacology: Clinical Experimental*. 2009;24(4):277-86.
218. Kotan VO, Sarandol E, Kirhan E, Ozkaya G, Kirli S. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2011;35(5):1284-90.
219. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *Journal of affective disorders*. 2012;143(1-3):34-8.

220. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Archives of medical research*. 2007;38(2):247-52.
221. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2014;48:102-11.
222. Maes M, D'haese P, Scharpé S, D'Hondt P, Cosyns P, De Broe MJJoAD. Hypozincemia in depression. *Journal of Affective Disorders*. 1994;31(2):135-40.
223. Szuster-Ciesielska A, Słotwińska M, Stachura A, Marmurowska-Michałowska H, Dubas-Ślomp H, Bojarska-Junak A, et al. Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2008;32(3):686-94.
224. Jimenez-Fernandez S, Gurpegui M, díaz-atienza F, Perez-costillas I, Gerstenberg M and correll cu: oxidative stress and antioxidant parameters in patients with major depressive disorder compared to healthy controls before and after antidepressant treatment: results from a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:1658-67.
225. Kodydková J, Vávrová L, Zeman M, Jiráček R, Macášek J, Staňková B, et al. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clinical biochemistry*. 2009;42(13-14):1368-74.
226. Scapagnini G, Davinelli S, Drago F, De Lorenzo A, Oriani G. Antioxidants as antidepressants. *CNS drugs*. 2012;26(6):477-90.
227. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. *Journal of Affective Disorders*. 2010;125(1-3):287-94.
228. Mazereeuw G, Herrmann N, Andreazza AC, Scola G, Ma DW, Oh PI, et al. Oxidative stress predicts depressive symptom changes with omega-3 fatty acid treatment in coronary artery disease patients. *Brain, behavior, immunity*. 2017;60:136-41.

229. Mazereeuw G, Herrmann N, Andreazza AC, Khan MM, Lanctôt KL. A meta-analysis of lipid peroxidation markers in major depression. *Neuropsychiatric disease treatment*. 2015;11:2479.
230. Anderson G, Maes M. Oxidative/nitrosative stress and immuno-inflammatory pathways in depression: treatment implications. *Current pharmaceutical design*. 2014;20(23):3812-47.
231. Yager S, Forlenza MJ, Miller GE. Depression and oxidative damage to lipids. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(9):1356-62.
232. Dimopoulos N, Piperi C, Psarra V, Lea RW, Kalofoutis A. Increased plasma levels of 8-iso-PGF2 α and IL-6 in an elderly population with depression. *Psychiatry research*. 2008;161(1):59-66.
233. Lindqvist D, Dhabhar FS, James SJ, Hough CM, Jain FA, Bersani FS, et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;76:197-205.
234. Bartosz G. Total antioxidant capacity. *Advances in clinical chemistry*. 2003;37:219-92.
235. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
236. Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S, Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Psychiatry clinical neurosciences*. 2009;63(5):639-45.
237. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica*. 2004;16(4):200-3.
238. Kandemir H, Abuhandan M, Aksoy N, Savik E, Kaya C. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(11):1831-4.
239. Ozturk O, Basay O, Basay BK, Alacam H, Buber A, Kaptanoglu B, et al. Oxidative imbalance in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2016;26(3):257-64.
240. Görmez V, Örengül AC, Özer ÖF, Uzuner S, Selek Ş. Thiol/disulphide homeostasis and oxidative stress parameters in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*. 2016;21(3):179-86.

241. Guney E, Ceylan MF, Tektas A, Alisik M, Ergin M, Goker Z, et al. Oxidative stress in children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of affective disorders*. 2014;156:62-6.
242. Siciliano G, Simoncini C, Gerfo AL, Orsucci D, Ricci G, Mancuso M. Effects of aerobic training on exercise-related oxidative stress in mitochondrial myopathies. *Neuromuscular Disorders*. 2012;22:S172-S7.
243. Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Frontiers in aging neuroscience*. 2010;2:12.
244. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O'Neil A, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 2014;45:46-62.
245. Richter T, von Zglinicki T. A continuous correlation between oxidative stress and telomere shortening in fibroblasts. *Experimental gerontology*. 2007;42(11):1039-42.
246. Wolkowitz OM, Epel ES, Reus VI, Mellon SH. Depression gets old fast: do stress and depression accelerate cell aging? *Depression anxiety*. 2010;27(4):327-38.
247. Gong Y, Chai Y, Ding J-H, Sun X-L, Hu G. Chronic mild stress damages mitochondrial ultrastructure and function in mouse brain. *Neuroscience letters*. 2011;488(1):76-80.
248. Moylan S, Maes M, Wray N, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Molecular psychiatry*. 2013;18(5):595-606.
249. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408(6809):239-47.
250. Maes M, Fišar Z, Medina M, Scapagnini G, Nowak G, Berk M. New drug targets in depression: inflammatory, cell-mediated immune, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial, antioxidant, and neuroprogressive pathways. And new drug candidates—Nrf2 activators and GSK-3 inhibitors. *Inflammopharmacology*. 2012;20(3):127-50.
251. Jankord R, Zhang R, Flak JN, Solomon MB, Albertz J, Herman JP. Stress activation of IL-6 neurons in the hypothalamus. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative Comparative Physiology*. 2010;299(1):R343-R51.
252. Ting EY-C, Yang AC, Tsai S-J. Role of interleukin-6 in depressive disorder. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(6):2194.

253. Wang M, Wei J, Yang X, Ni P, Wang Y, Zhao L, et al. The level of IL-6 was associated with sleep disturbances in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatric disease treatment*. 2019;15:1695.
254. Zielinski MR, Kim Y, Karpova SA, McCarley RW, Strecker RE, Gerashchenko D. Chronic sleep restriction elevates brain interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha and attenuates brain-derived neurotrophic factor expression. *Neuroscience letters*. 2014;580:27-31.
255. Appelberg B, Katila H, Rimon RJPm. Plasma interleukin-1 beta and sleep architecture in schizophrenia and other nonaffective psychoses. 1997;59(5):529-32.
256. Kang D, Kim HR, Kim KK, Kim DH, Jeong B, Jin S, et al. Brain-specific chemokine FAM19A5 induces hypothalamic inflammation. *Biochemical biophysical research communications*. 2020;523(4):829-34.
257. Lee HL, Seok HY, Ryu H-W, Cho EB, Kim BC, Kim BJ, et al. Serum FAM19A5 in neuromyelitis optica spectrum disorders: Can it be a new biomarker representing clinical status? *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(13):1700-7.