

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUKTA MYELİN BASİC PROTEİNE
KARŞI GELİŞEN ANTİKOR DÜZEYLERİ, YAPISAL
NÖROGÖRÜNTÜLEME VE TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Samet ÖKSÜZ

TRABZON – 2025

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUKTA MYELİN BASİC PROTEİNE
KARŞI GELİŞEN ANTİKOR DÜZEYLERİ, YAPISAL
NÖROGÖRÜNTÜLEME VE TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Samet ÖKSÜZ

Tez Danışmanı: Öğretim Üyesi Dr. Aykut KARAHAN

TRABZON – 2025



İthaf

Bu çalışmayı özveri ile çalışan tüm sağlık çalışanlarına ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Bu zorlu maratonda bana önce hayatımın en büyük üzüntüsünü yaşatan sonrasında bana tarif edilmez mutluluklar yaşatan tatlı kızım İpek ÖKSÜZ'e ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Arzu Melek ÖKSÜZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitiminde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Evrim ÖZKORUMAK KARAGÜZEL'e, PROF.DR. Filiz CİVİL ARSLAN'a, PROF. DR. Demet SAĞLAM AYKUT'a, DR. ÖĞR. ÜYESİ Aykut KARAHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

İyi bir kıdemlinin ve iyi bir psikiyatristin nasıl olması gerektiğini anlamamda bana örnek olan Dr. Işıl MANZAK SAKA, Dr. Esra AKBAŞ'a ve Dr. İbrahim Halil AKBAŞ'a ve tez sürecinde desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Mustafa KURT'a teşekkür ederim.

ÖZET

Major Depresif Bozuklukta Myelin Basic Proteine Karşı Gelişen Antikor Düzeyleri,Yapısal Nörogörüntüleme ve Tedavi Yanıtı ile İlişkisi

Depresif bozukluktan dünya çapında yaklaşık 280 milyon kişinin etkilendiği ve ekonomik yükünün yaklaşık 210 milyar dolar olduğu hesaplanmıştır. Yaşam yıllarına uyarlanmış yetiyitimi hesaplamasına göre depresyon dünyada yetiyitimine yol açan dördüncü hastalık olarak bulunmuştur. Bu tez çalışmamızda depresif nöbet tanılı hastaların anterior singulat korteks (ACC) ve hipokampus hacimlerini manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirmek ve myelin basic proteine karşı gelişen otoantikor seviyelerini (anti-MBP) ölçmek ayrıca tedaviye yanıtı etkileyen etkenleri değerlendirmek hedeflenmiştir.

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine başvuran 30 depresif nöbet tanılı hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu katıldı. Katılımcılara ilk başvurularında Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS), Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) ve Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ) uygulanmıştır ve MRG ile beyin görüntüleme işlemi yapılmıştır. Depresif bozukluk grubunda ise iki aylık takipten sonra MADRS ve HAM-D ölçekleri tekrarlanmıştır.

Depresif bozukluk grubunda anti-MBP değerleri anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p=0,004$). Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda Anti-MBP düzeyleri verenlere göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,020$). ACC hacimleri MADRS skorlarında değişimle anlamlı şekilde korelasyon gösterdi ($p=0,044$). Anti-MBP değerleri ile ACC ve hipokampus hacimleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamız depresif bozuklukta anti-MBP değerlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu gösteren ve tedaviye yanıt ile ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Depresif Bozukluk, Anterior Singulat Korteks, Hipokampus, Myelin Basic Protein, Manyetik Rezonans Görüntüleme

ABSTRACT

The Relevance Between Antibody Levels Against Myelin Basic Protein, Structural Neuroimaging And Treatment Response In Patients With Major Depressive Disorder

It has been estimated that approximately 280 million people worldwide are affected by depressive disorder, with an economic burden of approximately 210 billion dollars. According to the life years adjusted disability calculation, depression was found to be the fourth leading cause of disability in the world. In this thesis, we aimed to evaluate the anterior cingulate cortex (ACC) and hippocampus volumes of patients with depressive seizures by magnetic resonance imaging (MRI), to measure the levels of autoantibodies against myelin basic protein (anti-MBP) and to evaluate the factors affecting the response to treatment.

The study included 30 patients with depressive episodes and 30 healthy controls admitted to the Mental Health and Diseases Clinic of Karadeniz Technical University Hospital. Participants were administered the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Depression Scale (HAM-D) and Functioning Assessment Short Test (FAST) at their first admission and brain imaging was performed with MRI. In the depressive disorder group, MADRS and HAM-D scales were repeated after two months of follow-up.

Anti-MBP levels were significantly higher in the depressive disorder group ($p=0.004$). Anti-MBP levels were significantly higher in patients who did not respond to treatment compared to those who did ($p=0.020$). ACC volumes were significantly correlated with the change in MADRS scores ($p=0.044$). No significant correlation was found between anti-MBP levels and ACC and hippocampus volumes.

In conclusion, our study is the first to show that anti-MBP values are significantly higher in depressive disorder compared to healthy controls and are associated with treatment response.

Keywords: Depressive Disorder, Anterior Cingulate Cortex, Hippocampus, Myelin Basic Protein, Magnetic Resonance Imaging

İçindekiler Tablosu

GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. GENEL BİLGİLER.....	3
1.1. Major Depresif Bozukluk	3
1.1.1. Tanım	3
1.1.2. Tarihçe	5
1.1.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
1.1.4.Etiyoloji.....	7
1.1.5. Klinik Seyir	12
1.1.6. Tedavi	12
1.1.7. Depresif Bozuklukta İşlevsellik	14
1.2. Depresif Bozuklukta Nörogörüntüleme.....	14
1.3. Myelin Basic Protein	17
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
2.1. Araştırmanın Örnekleme	19
2.1.1. Depresif Bozukluk Hastaları için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	19
2.1.2. Depresif Bozukluk Hastaları için Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	19
2.1.2. Kontrol Grubu için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	20
2.1.2. Kontrol Grubu için Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	20
2.2. Çalışma Dizaynı	21
2.3. Etik Kurul Onayı ve Finansman	21
2.4. Bilgilendirilmiş Onam Formu	21
2.5. Sosyodemografik Veri Formu ve Olgu Formu	22
2.6. Ölçekler	22
2.6.1. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D).....	22

2.6.2. Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS)	22
2.6.3. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ)	23
2.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve İşlenmesi	23
2.7.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	23
2.7.2. Görüntülerin İşlenmesi.....	24
2.8. Biyokimyasal İnceleme	24
2.8.1. Kan Örneklerinin Eldesi	24
2.8.2. İnsan anti-myelin basic protein antibody (anti-MBP) Düzeylerinin Belirlenmesi .	24
2.8.3. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması	24
2.8.4. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm	25
2.9. Verilerin İstatistiksel Değerlendirme Yöntemi.....	26
3. BULGULAR	27
3.1. Tanımlayıcı Özellikler	27
3.2. Depresyon Hastaları ve Kontrol Grubunun HAM-D, MADRS ve KİDÖ Karşılaştırılması	28
3.3. Depresyon Hastalarında Hamiton ve MADRS ölçeklerinin KİDÖ Ölçeği ile İlişkisi	30
3.4. Depresyon Hastaları Ve Kontrol Grubunun ACC ve Hipokampus Hacimleri ve Anti-MBP Değerlerinin Karşılaştırılması.....	31
3.5. Anti-MBP'nin Depresyon Hastalarını Tahmin Edebilirliği	32
3.6. Hipokampus Hacmi ve Hacim Yüzdesi ile ACC Hacmi ve Hacim Yüzdesinin Depresyon Hastalarını Tahmin Edebilirliği	34
3.7. Anti-MBP ile Hipokampus Hacmi, Hipokampus Hacim Yüzdesi, ACC Hacmi ve ACC Hacim Yüzdesi Değerlerinin İlişkisi	37
3.8. Depresyon Hastaları ve Kontrol Grubunun Hacim ve Anti-MBP Değerlerinin Ölçek Puanlarıyla İlişkisi	38
3.9. Depresyon Hastalarında Tedavi Yanıtı ve Etkileyen Faktörler	44

4. TARTIŞMA	53
4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler.....	53
4.2. Depresif bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun MADRS, HAM-D ve KİDÖ Değerlerinin Karşılaştırılması.....	54
4.3. Depresif bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun Anti-MBP Değerlerinin Karşılaştırılması.....	56
4.4. Depresif bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun hipokampus ve anterior singulat korteks hacmi ve toplam beyin hacmine göre yüzdesel değerlerinin karşılaştırılması.....	60
5. SONUÇ VE ÖNERİLER:	63
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları	63
5.2. Çalışmanın Güçlü Yanları	64
6. KAYNAKLAR.....	65
EKLER.....	90

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. DSM-5 Major depresif bozukluk tanı kriterleri	3
Tablo 2. ICD-10'a göre Major Depresif Bozukluk (MDB) Tanı Kriterleri	5
Tablo 3. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması	27
Tablo 4. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun HAM-D, MADRS ve KİDÖ karşılaştırılması.....	29
Tablo 5. Depresyon hastalarında HAM-D ve MADRS ölçeklerinin KİDÖ ile ilişkisi	30
Tablo 6. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun hacim ve anti-MBP değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 7. Aile öyküsü olan depresyon hastaları ve kontrol grubunun hacim ve anti-MBP değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 8. Anti-MBP ROC analizi ile belirlenen kesme değerlerine göre sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri	33
Tablo 9. Anti-MBP ile hipokampus hacmi, hipokampus hacim yüzdesi, ACC hacmi ve ACC hacim yüzdesi değerlerinin ilişkisi	38
Tablo 10. Anti-MBP ile HAM-D, MADRS ve KİDÖ ölçek puanlarının ilişkisi	39
Tablo 11. Hipo hacim ile hamilton, MADRS ve KİDÖ ölçek puanlarının ilişkisi	40
Tablo 12. Hipo yüzde ile hamilton, MADRS ve KİDÖ ölçek puanlarının ilişkisi	41
Tablo 13. ACC hacmi ile HAM-D, MADRS ve KİDÖ ölçek puanlarının ilişkisi	42
Tablo 14. ACC hacim yüzdesi ile HAM-D, MADRS ve KİDÖ ölçek puanlarının ilişkisi.....	43
Tablo 15. Depresyon hastalarında HAM-D başlangıç ve tedavi sonrası değişim durumlarına göre hacim ve anti-MBP değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 16. Depresyon hastalarında MADRS ölçeğinin başlangıç ve tedavi sonrası değişim durumlarına göre hacim ve anti-MBP değerlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 17. Depresyon hastalarında Hamilton ölçeğinin başlangıç ve tedavi sonrası değişim durumlarına göre cinsiyet, aile öyküsü, yaş, hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 18. Depresyon hastalarında MADRS ölçeğinin başlangıç ve tedavi sonrası değişim durumlarına göre cinsiyet, aile öyküsü, yaş, hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre değerlerinin karşılaştırılması	46

Tablo 19. Depresyon hastalarında HAM-D ölçeğinin başlangıç ve tedavi sonrası farkı ile hacim ve anti-MBP değerlerinin korelasyonu.....	47
Tablo 20. Depresyon hastalarında MADRS ölçeğinin başlangıç ve tedavi sonrası farkı ile hacim ve anti-MBP değerlerinin korelasyonu.....	47
Tablo 21. Cinsiyet ve aile öyküsüne göre depresyon hastalarında HAM-D ölçeğinin başlangıç ve tedavi sonrası farkların karşılaştırılması.....	48
Tablo 22. Cinsiyet ve aile öyküsüne göre depresyon hastalarında MADRS ölçeğinin başlangıç ve tedavi sonrası farkların karşılaştırılması	48
Tablo 23. Anti-MBP değerlerinin tanımlayıcı özelliklerle ilişkisi	49
Tablo 24. Hipokampus hacim değerlerinin tanımlayıcı özelliklerle ilişkisi.....	49
Tablo 25. Hipokampus hacim yüzdesi değerlerinin tanımlayıcı özelliklerle ilişkisi.....	50
Tablo 26. ACC hacim değerlerinin tanımlayıcı özelliklerle ilişkisi	50
Tablo 27. ACC hacim yüzdesi değerlerinin tanımlayıcı özelliklerle ilişkisi.....	51
Tablo 28. ACC hacmi ile ACC hacim ile hastalık başlama yaşı arasında parsiyel korelasyon....	51
Tablo 29. ACC hacmi yüzdesi ile ACC hacmi yüzdesi ile hastalık başlama yaşı arasında parsiyel korelasyon.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Depresif semptomların altında yatan olası immünolojik mekanizmalar.....	11
Şekil 2. Absorbans konsantrasyon grafiği.....	26
Şekil 3. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun anti-MBP değerlerinin dağılımı.....	32
Şekil 4. Anti-MBP'ın depresyon tanısı ROC analizi.....	33
Şekil 5. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun hipokampüs hacim değerlerinin dağılımı.....	34
Şekil 6. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun hipokampüs hacmi yüzde değerlerinin dağılımı.....	35
Şekil 7. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun ACC hacim değerlerinin dağılımı.....	35
Şekil 8. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun ACC hacmi yüzde değerlerinin dağılımı.....	36
Şekil 9. Hipokampüs hacmi ve hipokampüs hacmi yüzdesi ile ACC hacmi ve hacim yüzdesinin depresyon tanısı ROC analizi.....	37

KISALTMALAR LİSTESİ

- ABD:** Amerikan Birleşik Devletleri
- ACC:** Anterior Singulat Korteks
- BDNF:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Etmen
- BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı
- DSM:** Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
- GABA:** Gama Aminobütirik Asit
- GH:** Büyüme Hormon
- HAM-D:** Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
- HPA:** Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aks
- ICD:** Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
- KİDÖ:** Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği
- MADRS:** Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği
- MBP:** Myelin Basic Protein
- Anti-MBP:** Myelin Basic Proteine Karşı Gelişen Oto-antikor
- MDB:** Majör Depresif Bozukluk
- MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
- PET:** Pozitron emisyon tomografisi
- TDD:** Tedaviye dirençli depresyon

GİRİŞ VE AMAÇ

Majör Depresif Bozukluk (MDB), psikiyatrik hastalıklar arasında önemli bir yer tutan ve toplum sağlığını ciddi şekilde etkileyen bir ruhsal bozukluktur. Yaşam boyu yaygınlığı %4,4 ile %19,6 arasında olup, yaygın bir halk sağlığı sorunudur (1). Türkiye' de 2004 yılında yapılan bir çalışmada, Sağlık Bakanlığı verilerine göre MDB' nin yüksek yinleme ve kronikleşme oranlarıyla fiziksel, sosyal ve mesleki yeti yitimine neden olan hastalıklar arasında birinci sırada yer aldığı belirtilmiştir (2).

Depresif bozuklukta ilk basamak tedavi sonrasında remisyon oranları %27,52'de kalmaktadır ve ardışık tedaviler sonrası ancak %60'a kadar çıkmaktadır (3). Belirtileri düzelen hastalarda depresyon atağının yinleme ihtimali yaklaşık %40 civarındadır ve depresif dönemlerin sayısı arttıkça remisyonunda geçen süre azalmakta ve yinleme oranı artmaktadır (4). Depresif bozukluğun gidişatını tahmin etmek ve remisyonunda geçen süreyi artırabilmek hastalığın bireylere ve topluma oluşturduğu yükü hafifletmek için önemlidir.

21 çalışmanın incelendiği bir analizde; depresif bozuklukta hipokampus orbitofrontal korteks , prefrontal korteks , frontal ve temporal girus, insular lob, talamus, bazal ganglionlar, beyincik , amigdala ve singulat kortekste gri madde hacimlerinde azalma olduğunu gösterilmiştir (5). Antidepresan tedavisi alan depresif bozukluk hastaları için yapılan yapısal nörogörüntüleme çalışmalarının yanıt veren hastalarla vermeyenleri sınıflandırmasında doğruluk oranı %64 ila %89 arasındadır (6–9). Bu oranlar tek başına yapısal nörogörüntülemenin henüz yeterli olmadığını ve tedavi yanıtını belirleyen çoklu etmenler olduğunu düşündürmektedir. İnflamatuvar disregülasyon da bunlardan biridir.

Preklinik çalışmalar, hem periferik hem de merkezi enflamatuvar sitokinlerin, hayvanlarda depresyon benzeri davranışlar geliştirmede rol alabileceğini göstermiştir (10–12). Birçok çalışma inflamatuvar disregülasyonun depresyonda rol oynadığını göstermiştir (13–15). Ancak bağışıklık sisteminin ve inflamasyonun depresyonun etyolojisindeki rolü halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

MBP (miyelin basic protein), SSS'nde miyelinin ana protein bileşenlerinden biri olan, beyin omurilik sıvısına veya kan dolaşımına girebilen ve yüksek oranda immünojenik özelliklere sahip olan, çekirdekte sinyal iletiminde görev alan, hücre iskeleti ile etkileşimlere giren ve diğer

miyelin proteinlerinin ekspresyonunda düzenleyici bir işleve sahip olan bir proteindir (16). Sıçanlarla yapılan bir çalışma tek doz modifiye MBP ile immünizasyonun antidepresan etkinliğini göstermiştir ve modifiye MBP'in kronik stresin sebep olduğu mikrogliya aktivasyonunu engellediği ve kronik stresin sebep olduğu TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyelerinde artışı engellediği bulunmuştur ve aynı zamanda modifiye MBP'in kronik stresin BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik etmen) ekspresyonuna yaptığı olumsuz etkiden koruduğu bulunmuştur (17). MBP'nin, oligodendrogliaların myelin yapım aktivitesini yansıttığı ve MBP'in kanda tespit edilmesinin beyindeki miyelinleşmenin bozulduğunun göstergesi olduğu kabul edilmektedir (18). Yapılan bir çalışmada MBP, depresif bozukluk gelişiminde tatmin edici bir teşhis kabiliyeti sergilemiştir ve depresif bozukluğu olan hastalarda, MBP'de önemli bir artış görünürken tekrarlayan depresif atakları olan bireylerde kan serumunda MBP seviyelerinin ilk atağını yaşayanlara göre fazla olduğu bulunmuştur (19).

Depresif bozukluğun patogenezi anlamak, biyobelirteç geliştirmek, prognozunu tahmin etmek ve tedaviye yanıtı artırmak için yapılan çalışmalar literatürde güncelliğini korumaktadır. Bu çalışmada depresif nöbet yaşayan hastalarda ve sağlıklı kontrollerde MBP'e karşı gelişen otoantikorların serum düzeyleri ve hipokampus ve anterior singulat korteks hacimleri ölçülerek depresyon hastalarında hastalık şiddetine etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca MBP'e karşı gelişen antikor düzeylerinin nörogörüntüleme sonucu elde edilen hacimlerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çalışmanın bir diğer amacı ise yeni tedavi başlanan major depresyon hastalarında antidepresan tedaviye yanıtın anti-MBP, hipokampus ve anterior singulat korteks ile ilişkisini araştırmaktır.

Araştırmamızın hipotezleri;

1-MBP'e karşı gelişen otoantikor düzeyleri majör depresyon tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir.

2- MBP'e karşı gelişen otoantikor düzeyleri yüksek olan majör depresyon hastalarında belirti şiddeti daha yüksektir.

3-MBP'e karşı gelişen otoantikor düzeyleri yüksek olan majör depresyon hastalarında tedaviye yanıt oranları daha düşüktür.

4-MBP'e karşı gelişen otoantikor düzeyleri yüksek olan majör depresyon hastalarında hipokampus ve anterior singulat korteks hacimleri daha küçüktür.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Major Depresif Bozukluk

1.1.1. Tanım

Depresif bozukluk, bunaltılı, çökkün duygu durumuyla birlikte devinim, konuşma ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, günlük etkinliklerden keyif alamama, durgunlaşma, uyku ve iştah problemleri, konsantrasyon güçlüğü, ölüm-intihar düşünceleri ve bunlara ek olarak küçüklük, değersizlik, isteksizlik, güçsüzlük, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile giden bir tablodur. Heterojen doğası ve farklı klinik tablolar oluşturan bir hastalık olması sebebiyle çağlar boyu değişen tanımlamalarla günümüze kadar gelmiştir (20). Günümüzde klinisyenlerin ortak bir dil kullanması ve yapılan araştırmalarda tutarlı ve güvenilir tanımlar konması açısından DSM (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) ile ICD (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması) kriterleri depresif bozukluğu tanımlamak için kullanılmaktadır. (Tablo 1-2)

Tablo 1. DSM-5 Major depresif bozukluk tanı kriterleri

DSM-5 Major depresif bozukluk tanı kriterleri 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 başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.) 2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir). 3. 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 (Sanrısallabilir) (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 şizoaftaktif 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

Tablo 2. ICD-10'a göre Major Depresif Bozukluk (MDB) Tanı Kriterleri:

ICD-10'a göre Major Depresif Bozukluk (MDB) Tanı Kriterleri: 1. Depresif bir ruh hali veya ilgi ve zevk kaybı durumunun en az iki hafta süresince var olması gerekmektedir. 2. Bu süre boyunca, en az dört semptom belirtilmelidir. Bu semptomlar arasında ilgi veya zevk kaybı, enerji kaybı veya yorgunluk, uyku bozuklukları, iştah değişiklikleri, suçluluk veya değersizlik duyguları, konsantrasyon güçlüğü, psikomotor ajitasyon veya yavaşlama ve tekrarlayan ölüm veya intihar düşünceleri yer alır. 3. Semptomlar, kişinin sosyal, mesleki veya diğer önemli alanlarda işlevselliğini olumsuz yönde etkilemelidir. 4. Semptomların bir tıbbi durumun veya madde kullanımının doğrudan sonucu olmadığından emin olunmalıdır. ICD-11, henüz ülkemizde uygulamaya girmemiş olmakla birlikte, 2018 yılında yayınlanmış olan en son sürümdür (40). Bu sürümde, depresyon tanısı için benzer kriterler ICD-10'a benzer şekilde kullanılmaktadır, ancak bazı güncellemeler ve revizeler yapılmıştır. ICD-10, belirli semptomlarla birlikte belirli sayıda semptomun varlığını gerektiren bir liste tabanlı yaklaşım kullanırken, ICD-11, semptomların belirli bir ağırlıklandırılmasını ve semptomların süresi ve etkileri üzerinde daha fazla vurgu yapmaktadır. ICD-11'de, semptomların şiddeti ve süresi gibi faktörler daha detaylı olarak dikkate alınmaktadır. ICD-10, atipik depresyon, melankolik depresyon, tekrarlayan kısa süreli depresyon gibi farklı depresyon alt tiplerini tanımlarken, ICD-11, bu alt tipleri ayrıca belirtmemektedir (40).
--

1.1.2. Tarihçe

Melankoli terimi çok eski çağlardan beri bilinir ve ilk tanımlayanlardan biri milattan önce 5. yüzyılda Hipokrat olmuştur. Hipokrat bu hastalığı 'kara safra'ya bağlamıştır (21). Antik Mısır'da bulunan 4000 yıllık bir papirüsü inceleyen bilim insanları ise tarihin bilinen ilk suicidal depresyonunun kaydına ulaştıklarını belirtmişlerdir (22). Orta Çağ'da İbni Sina ruhsal çökkünlük ve mani dönemlerini en iyi açıklayan ve olgu örnekleri verebilen hekimlerden biri olmuştur (23).

16. yüzyılda Galen'in melankoli üzerine yazılarını revize eden Andreas Laurentius (1560–1609) ise melankoliyi 'ateşin olmadığı, korku ve üzüntünün olduğu deliryum' olarak tanımlar ve tüm melankolik hastaların rahatsız edici imajinasyonları olduğunu ekler (24). 19.yy sonlarına doğru ise Kraepelin "manik-depresif delilik" isimlendirmesini kullanmıştır. Kraepelin'in depresyon tanımı 20.yy ortalarına kadar hakimiyetini sürdürmüştür (25). Yirminci yüzyılın başlarında ise melankoli terimi depresyon terimi ile kademeli olarak yer değiştirmiştir (26). 1968 yılında yayımlanan DSM-II'de depresyon psikotik ve nörotik olarak ayrılmış, DSM-III'te ilk kez belirtiler kümelenmiş ve belirli bir süre (iki hafta) bu belirtilerin karşılanması kriteri aranmıştır (27). Şu an hala geçerliliğini koruyan DSM-5-TR tanı kitabında Depresif Bozukluklar başlığı altında tanımlanır (28).

1.1.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyada nüfusun yaklaşık %3.8'i yani yaklaşık 280 milyon kişi depresif bozukluktan etkilenmektedir. Depresif bozukluk hastalıklara bağlı yetiyitimi hesaplamalarında tüm hastalıklar arasında *Yaşam Yıllarına Uyarlanmış Yetiyitimi* (disability-adjusted life-years) açısından 13. Sırada, yetiyitimi ile geçen yıllar (years lived with disability) açısından 2. Sırada olarak bulunmuştur ve ruhsal bozukluklar arasında *Yaşam Yıllarına Uyarlanmış Yetiyitimi* açısından %37 ile en büyük paya sahiptir (29). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) majör depresyonun işçi başına 27,2 gün işgücü kaybına neden olduğu gösterilmiştir (30). Türkiye'de depresif bozukluğun prevelansı "Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri" çalışmasında %9 olarak belirtilmiş olup kadınlarda depresyon sıklığı erkeklere göre fazla bulunmuştur (31).

MDB her yaşta görülebilse de 25-44 yaşları arasında daha sık izlenen bir hastalıktır (32). Kalıtsal yatkınlık, boşanmış olmak, kadın olmak, güvenli olmayan bağlanma biçimi, bağımlı ve obsesif kişilik özellikleri gibi bazı kişilik özellikleri, düşük sosyoekonomik düzey, süregelen hastalık öyküsü, stresli yaşam olayları, ve sosyal destek azlığı depresif bozukluğun bazı risk faktörleridir (33). Yılda 720.000'den fazla kişi intihar ederek yaşamına son vermektedir (34). Ruhsal bozukluklar ve madde kullanım bozuklukları yüksek gelirli ülkelerde intihara bağlı ölümlerin %80'inin, düşük gelirli ülkelerde yaklaşık %70'inin nedeni olmaktadır (35).

1.1.4.Etiyoloji

MDB etiyojisinde kalıtım, endokrin bozukluklar, biyokimyasal değışiklikler, nöral yolaklarda gerçekleşen değışiklikler, ruhsal-toplumsal etkenler, immünolojik faktörler gibi pek çok farklı teori öne sürölmüştür. DSM ve ICD gibi tanı kriterlerine göre benzer semptomlara sahip olmayan iki hastanın aynı tanıyı alması, depresyonun muhtemelen fenotipik olarak benzer heterojen bir grup hastalığı temsil ettiğini düşöndörmektedir. Bu nedenle depresif bozukluğun çoklu etkenlere bağılı oluşan farklı klinik tablolarla giden bir sendrom olması muhtemeldir.

1.1.4.1.Kalıtım

Yapılan bir meta-analizde MDB'nin kalıtılabilirliği %37, hastaların birinci derece akrabalarındaki rölatif risk ise 2,84 olarak hesaplanmıştır. Yine bu çalışmaya göre MDB'nin monozigotik ikizlerde konkordansı %23-67, dizigotik ikizlerde %14-43'tür (36). Yine yapılan bir çalışmada, birinci derece akrabalarda MDB riskinin genel popölasyona göre 2 ila 4 kat daha yüksek olduğı bulunmuştur (37).

Yineleyici ve erken başlangıçlı depresyonda kalıtımın rolünün daha fazla olduğı düşünülmektedir ve yapılan ikiz çalışmalarında MDB'un %31-42 arasında bir oranda kalıtımla geçtiğı düşünülmektedir (38). Ailesel MDB olgularında hastalığın giderek daha erken yaşlarda başladığı ve daha ağır seyrettiğı gösterilmiştir (39).

Beyin kaynaklı nörotrofik etmen (BDNF) met alleli ve homozigot 5HTTLPR kısa allelini birlikte taşıyan bireylerde çocukluk çağı istismarının MDB riskini arttırdığı gösterilmiştir (40). MDB patogenezinde etkili olduğı bilinen BDNF genindeki Val66Met polimorfizmi ise düşük hipokampus hacmi, bu bölgedeki nöronların dendritlerinde azalma, sinaptik plastisitenin bozulması ve yüksek depresyon skorları ile ilişkili bulunmuştur (41, 42).

SERT genindeki 5-HTTLPR polimorfizminin "kısa (s)" allelini taşıyan bireyler psikososyal stresörler karşısında daha incinebilir görünürken "uzun (l)" allelini taşıyanlar daha dirençli görölmektedir. Hangi SERT varyantına sahip olduğumuz psikososyal stresörler sonrası depresyon geliştirip geliştirmeyeceğimizi, MDB geliştirse antidepresanlara yanıt verip vermeyeceğimizi hatta tolere edip edemeyeceğimizi etkileyebilmektedir (43, 44).

Bugüne kadar 1,2 milyondan fazla katılımcıyı içeren en kapsamlı “genom çapında ilişkilendirme çalışması”, MDB ile ilişkili 178 genetik risk lokusu ve 223 bağımsız tek nükleotid polimorfizmi tanımlamıştır (45).

1.1.4.2. Biyokimyasal

Tarihsel açıdan baktığımızda ilk patofizyolojik teori olan ve 1960'larda Joseph Schildkraut tarafından öne sürülen monoamin hipotezi, depresyon için iproniazid etken maddesinin başarılı kullanımına dayanıyordu (46). Daha sonra yapılan çalışmalarda major depresif bozukluk hastalarının kan, idrar ve beyin omurilik sıvılarına (BOS) bakıldığında; norepinefrin yıkım ürünü olan 3-metoksi 4-hidroksi fenilglolikol , dopamin yıkım ürünü olan homovalinik asit , serotonin yıkım ürünü olan 5-hidroksi indol asetik asit gibi monoamin metabolitlerinin düşük düzeylere sahip olduğu görülmüştür (47). Değişikliklerin neden mi sonuç mu olduğu konusu halen tartışmalıdır (21).

Norepinefrin, serotonin ve dopamin başlıca depresif bozukluk patolojisinde suçlanan 3 temel monoamin olmakla birlikte yapılan çalışmalarda opioid, asetilkolin, glutamat, gama aminobütirik asit (GABA) ve nitrik oksit ile ilişkili farklı modeller ortaya çıkmıştır (45). Yine nöronlardan salınan ve uyarılabilir hücrelerde bir transmitter ya da modülatör olarak görev yapan sinyal molekülleri substans P, nöropeptit Y , galanin ve vasopressin gibi nöropeptitlerin de depresyon etiyolojisi ile ilişkili olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (32). Çökkünlük sağaltımında hedeflenen 3 ana nörotransmitter ise dopamin, noradrenalin ve serotonin olarak öne çıkmaktadır.

Serotonerjik sistemin özellikle duygudurum, cinsel istek uyku-uyanıklık, iştah, vücut ısı ve ağrı gibi işlevlerde önemli düzenleyici görevleri mevcuttur (21). Depresif hastalarda yapılan bazı çalışmalarda BOS serotonin metabolitlerinin düşük seviyede bulunduğu, serotonin aminoasit prekürsörü olan triptofanın plazma seviyelerinin azaldığı, 5-HT_{1A} reseptör alt tipinin beyin farklı bölgelerinde azalmış yoğunlukta olduğu, serotonin taşıyıcısının orta beyin ve beyin kökünde azalmış olduğu bildirilmiştir (48, 49). Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları, SERT düzeylerinin azaldığını ve serotonin geri alımının etkilendiğini göstermiştir (50). Ayrıca, serotonin taşıyıcı protein geni (SLC6A4) ve serotonin reseptör genleri olan HTR1A, HTR1B, HTR2A ve HTR2C genlerindeki varyasyonlar da majör depresif bozukluk gelişimini etkileyebilir (51–53).

Noradrenerjik nöronların hücre gövdeleri çoğunlukla beyin sapındaki lokus seruleusta bulunur ve korteks, limbik sistem, bazal ganglion, talamus, hipotalamus gibi beyinin çeşitli bölgelerine uzantılar gönderir. Noradrenalin korku, bunaltı, öfke, uyanıklık, dikkat ve öğrenme başta olmak üzere çeşitli fonksiyonların sürdürülmesinde görevlidir. Noradrenalin dizgesinde başlıca değişiklikler; monoamin oksidaz A enziminin etkinliğinin artması, özkıyım sonucu ölen kişilerin beyin incelemelerinde kortekste β adrenerjik reseptör yoğunluğunda artış saptanması ve noradrenalin geri alımını önleyen ilaçlarla düzelen hastalarda noradrenalin düzeyini düşüren etkenlerin çökkünlük belirtilerini ortaya çıkarmasıdır (54).

Depresyondaki kişilerde dopamin nörotransmisyonunun azaldığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (55). Depresyonlu hastalarda bir dopamin metaboliti olan homovanilik asitin venoarteriyel plazma konsantrasyonlarında da azalma bulunmuştur (56).

Dopamin striatum, limbik sistem, prefrontal korteks ve hipotalamus gibi bölgelerde salgılanır ve bölgelerdeki dopamin motivasyon, ödül, hareket kontrolü ve duygudurum düzenlemesi gibi işlevlerde önemli bir rol oynar (57). Dopamin düzeylerindeki değişiklikler, major depresif bozukluğun motivasyonel ve ödüllendirici süreçlerle ilişkili semptomlarının altında yatan bir faktör olabilir (58). Anhedoni depresyonun sık görülen bir semptomudur ve yaygın olarak anhedoninin dopaminerjik ödül sistemindeki bir işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır (59).

1.1.4.3. Nöroendokrin

Depresyonla ilişkili olduğu öne sürülen bazı endokrin sistemler hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks, hipotalamus-hipofiz-tiroid aks, büyüme hormonu, prolaktin, melatonin, folikül uyarıcı hormon, lüteinizan hormon ve testosterondur (60).

Depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda, HPA aksta aktivite artışı, yüksek kortizol seviyeleri gibi HPA eksenini ile ilişkili değişiklikler olduğu ortaya konmuştur (61). Yüksek kortizol seviyelerinin, antidepresan tedavi sonucu depresif belirtilerin gerilemesiyle normal aralığa geldiği belirtilmiştir. HPA aksta aktivite artışının devam etmesi ve kortizol düzeylerinin yüksek seyretmesi tedavi yanıtını olumsuz etkilediği gösterilmiştir (62). HPA eksenindeki anormalliklerin özellikle melankolik ve psikotik özellik gösteren depresyonlarda daha ön planda yer aldığı ileri sürülmektedir (63, 64). Ayrıca depresif hastalarda hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini incelenmiş,

hipotalamustan salınan tiroid serbestleştirici hormona yanıt olarak tiroid stimulan hormon salınımında artış olması depresyon ile ilişkilendirilmiştir (65).

MDB'li hastalarda azalmış gece salgılanması ve faz kaymaları gibi anormal melatonin profilleri gözlenmiştir. Bu bulgular, melatonin düzensizliği ile MDB'nin patofizyolojisi arasında potansiyel bir bağlantı olabileceğini göstermektedir (66).

Östrojen hormonunun MDB tedavisinde hormonal replasman terapisi olarak kullanılmasıyla ilgili yapılan çalışmalar, bazı durumlarda semptomların hafifletilebileceğini göstermektedir (67). Testosteron hormonunun MDB üzerindeki etkileri daha az çalışılmış olsa da, erkeklerde düşük testosteron düzeyleri ve depresyon arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (68).

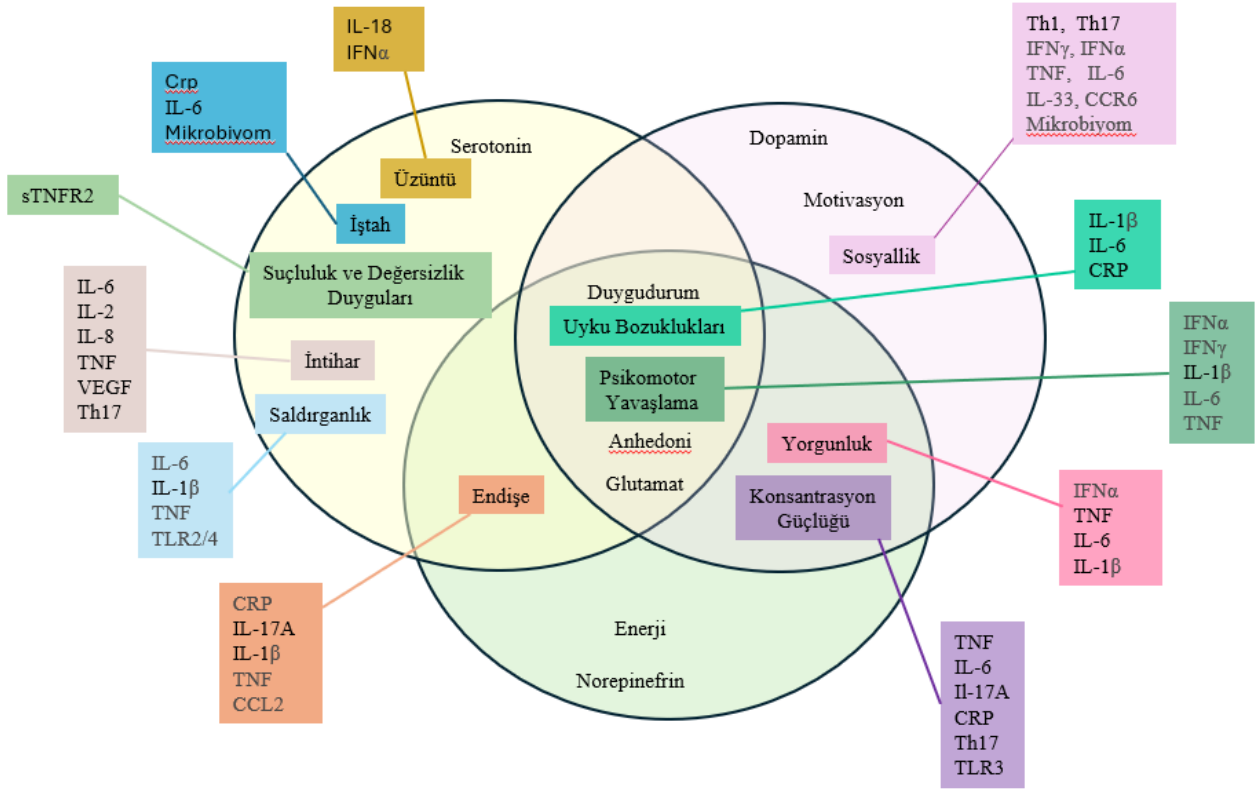
1.1.4.4. İmmünolojik

Birçok çalışma inflamatuvar disregülasyonun depresyonda rol oynadığını göstermiştir (13–15). Depresif hastalarda yapılan çalışmalarda, proinflamatuvar belirteçlerin yüksek seviyelerde olduğu ve bu yükseklik ile depresyon şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (54).

Preklinik çalışmalar, hem periferik hem de merkezi inflamatuvar sitokinlerin, hayvanlarda depresyon benzeri davranışlar geliştirmede rol alabileceğini göstermiştir (10–12). İnflamatuvar sitokinlerin, beyin yapısında ve fonksiyonlarında değişikliklere yol açabileceği ve depresif semptomlara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (69, 70). Ayrıca inflamatuvar sitokinlerin, serotonin öncüsü olan triptofanın metabolizmasını hızlandırarak depresif hastalarda monoamin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (71). İnflamasyonu tetikleyen bir ajan olan interferon-alfa tedavisi alan bireylerde depresif belirtilerde artış olduğu saptanmıştır (72).

Mikroglia adı verilen hücreler beyinde bulunan toplam hücrelerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur ve makrofaj benzeri özelliştirmiş bağışıklık hücreleridir (73). Yapılan çalışmalar mikrogliaların sinaptik modülasyon için önemli olduğunu (örn. sinaps budaması ve nörogenez) ve nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıkların çoğunda aktive olduklarını ve nöroinflamasyonu teşvik ederek patolojiye katkıda bulunduklarını göstermiştir (74).

Yapılan çalışmalar farklı immünolojik değişikliklerin farklı depresif semptomlara neden olduğunu göstermiştir (75). (Şekil-1)



Şekil-1. Depresif semptomların altında yatan olası immünolojik mekanizmalar

1.1.4.5. Ruhsal-Toplumsal

Yapılan çalışmalarda stresli yaşam olayları ile depresyonun korele olduğu bulunmuştur (76–78). İhmal edilen veya duygusal destekten yoksun büyüyen çocukların MDB geliştirme riski artmaktadır (79).

Çocukluk döneminde yaşanan travmalar, örneğin doğal afetler, aile içi şiddet veya kayıplar, ilerleyen yaşlarda MDB geliştirme riskini artırabilir. Sosyal destek eksikliği, işyeri stresi, maddi sıkıntılar gibi çevresel stres faktörleri MDB ile ilişkilendirilmiştir (80). Yine aile içi kayıp, boşanma, iş kaybı, sağlık sorunları gibi stresli yaşam olayları, MDB gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (81).

Düşük özsaygı, düşük benlik değeri ve olumsuz düşüncelerin baskın olduğu düşük benlik saygısı, MDB riskini artırabilir (82). Kendine yönelik olumsuz düşüncelerin, negatif bir olayı

olumsuz bir şekilde değerlendirme eğilimiyle birlikte MDB'nin ortaya çıkmasında önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (83). Bunların yanında, düşük uyumluluk, düşük esneklik ve yüksek düzeyde narsisizm gibi kişilik özellikleri de MDB riskini artırabilir (84). Ayrıca, düşük özgüven, umutsuzluk, içe dönüklük ve aşırı duyarlılık gibi özellikler, MDB tanısı konan bireylerde daha sık görülebilir (85).

1.1.5. Klinik Seyir

Araştırmalar, MDB'nin kronik bir seyir gösterme eğiliminde olduğunu ve tek bir çökkünlük dönemi geçiren hastaların %50-60'ının ikinci kez, iki çökkünlük dönemi geçiren hastaların %70'inin üçüncü kez çökkünlük dönemi geçirdiği ve üç kez çökkünlük dönemi geçirenlerin ise %90'ının hastalığının yinelediği bildirilmiştir. Her yineleme bir sonraki yineleme riskini belirgin oranda artırmaktadır (86). Yapılan araştırmalar, uygun tedaviye erken ve etkili bir şekilde başlanan hastaların daha hızlı bir iyileşme süreci yaşadığını ve daha olumlu bir klinik seyir sergilediğini göstermektedir (87). Klinik seyrin anlaşılması, MDB'nin prognozu ve tedavi yönetimi açısından önemli ipuçları sağlamaktadır.

Depresyonun kötü prognostik faktörleri, depresif belirtilerin şiddetli olması, psikotik belirtilerin varlığı, psikososyal destek azlığı, hastane yatış öyküsünün varlığı, eşlik eden alkol kullanımı, erken başlangıçlı olması, erkek cinsiyet ve ek kişilik bozukluğu tanısının olması şeklinde belirtilmiştir (88).

Yaygın ve ciddi bir sağlık sorunu olan depresif bozukluğa sahip olanlarda tedaviye ulaşım oranı ise sadece %40 civarında kalmaktadır (38).

Depresif bozukluk sebebiyle hastaneye başvuran ve kılavuzlarda önerilen ilk basamak tedaviyi alan bireylerde ilk düzenlenen tedaviyle remisyona ulaşma oranı %27.52'de kalmaktadır ve sonrasında uygulanan ardışık tedavilerle remisyon oranları ancak %60'a kadar çıkmaktadır (3).

Depresif şikayetleri düzelen hastalarda da depresif atağın yineleme oranı %40 civarındadır ve yapılan araştırmalar hastalık dönemlerinin sayısı arttıkça yineleme oranının arttığını ve remisyonda geçen süre azaldığını göstermektedir. (4).

1.1.6. Tedavi

Hafif depresyonda psikoterapi ve egzersiz tercih edilmesi önerilirken, orta ve ağır depresyonda ilk tercih olarak psikofarmakolojik tedaviler önerilmektedir. Seçici serotonin geri

alım inhibitörleri iyi tolere edilebilir ve genellikle depresif bozukluk için birinci basamak farmakolojik tedavi olarak önerilir (89, 90). Yapılan kapsamlı bir derlemede, depresif bozukluğu olan yetişkinlerde tüm antidepresanların plasebodan daha etkin olduğu bulunmuştur (91) ve başka bir incelemede farklı antidepresan tedavilerin depresif bozukluğunda benzer fayda sağladığı bulunmuştur (92). Plasebodan istatistiksel olarak ayrılma tek ilaç çalışmalarında 2-4 haftada , ancak meta-analizlerde 1-2 hafta sonra görülür (93, 94). Psikoterapinin farmakoterapi ile birleştirilmesi, akut tedavi için tek başına farmakoterapiden daha etkili olduğu bulunmuştur; kombine tedavi ayrıca daha düşük nüks riski ile ilişkilidir (90).

Literatürde genel kabul olarak tedaviyi izlemde yanıt ölçütü ölçek puanlarında %50 azalma sağlanması şeklinde tanımlanmıştır (95, 96). Bununla birlikte, eşikaltı düzeyde bile olsa belirtilerin sürmesinin yinleme ve süregenleşme olasılığını artırdığı bulunmuştur dolayısıyla çökkünlük sağaltımının asıl amacı belirtilerin tamamen ortadan kalkması olmalıdır Bununla birlikte, eşikaltı düzeyde bile olsa belirtilerin sürmesinin yinleme ve süregenleşme olasılığını artırdığı bulunmuştur dolayısıyla çökkünlük sağaltımının asıl amacı belirtilerin tamamen ortadan kalkması olmalıdır(97).

Tedaviye dirençli depresyon (TDD) kavramında, hangi türden ve kaç tedaviye yanıtsızlığın ölçüt alınması gerektiği konusunda halen görüş birliği olmamakla birlikte, tedaviye direnç kavramını, ortak bir dil oluşturmak amacıyla yeterli doz ve sürede en az 2 farklı ve uygun antidepresan tedaviye yanıt vermeme olarak tanımlayabiliriz (98–100).

TDD için daha önce tanımlanan önemli risk faktörleri arasında semptom şiddeti, intihar riski, psikotik semptomlar ve komorbid anksiyete bozukluğu yer almaktadır (101).

Yapılan bir yıllık takip çalışmasında TDD geliştiren hastaların daha genç oldukları ve bu hastalarda uykusuzluk, ağrı ve yorgunluk semptomlarının daha sık olduğunu ayrıca madde kullanım bozukluğu ve anksiyete bozukluğu ek tanılarının daha sık olduğu bulunmuştur (102).

Yapılan çalışmalar yapısal nörogörüntülemenin de TDD için öngörücü biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermiştir (103, 104). TDD tahmin gücünü artırmak için birden fazla modaliteden elde edilen verileri kullanmak daha etkin bir yöntem olabilir çünkü her modalite hastanın farklı yönleri hakkında benzersiz bilgiler sunar (105).

Tedavi direnci söz konusu olduğunda ilacın değiştirilmesi, güçlendirme tedavileri, antidepresan kombinasyonları, somatik tedavi yöntemleri gibi ek müdahaleler gündeme gelebilmektedir (90).

1.1.7. Depresif Bozuklukta İşlevsellik

İşlevsellik, bireyin zihinsel veya fiziksel kısıtlamalar olmaksızın toplumsal yaşamda kendisine biçilmiş rollerini yerine getirebilme düzeyidir (106). Psikiyatrik bozukluklarda işlevsellik bozulmasının diğer birçok kronik tıbbi hastalığa göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (107).

Depresyonun fiziksel, bilişsel ve duygusal belirti boyutları psikososyal işlevsellikte önemli ölçüde bozulmaya yol açar. Depresif belirtiler ve bozulmuş fiziksel aktivite arasındaki ilişkinin 3 temel sebebi ; gün boyunca süren neredeyse tüm aktivitelere olan ilgide azalma veya zevk alamama hali, psikomotor ajitasyon veya retardasyon, yorgunluk veya neredeyse her gün gözlenen enerji kaybıdır (108).

Depresif hastalarda görülen kişilerarası ilişkileri devam ettirmekte zorlanma (depresyondaki insanlar sinirli, kötümser ve içe kapanık olarak görülür), verimlilikte düşme (yorgunluk, kararsızlık ve odaklanma sorunu nedeniyle daha az üretken) ve güvenlik zafiyeti (depresif insanlar arasında daha fazla kaza veya yaralanma riski) gibi belirtiler bu hastaların mesleki ve sosyal yaşamlarında ciddi performans kayıplarına neden olmaktadır (109).

Depresyon ve işlevsellik kaybı arasındaki ilişkinin birçok çalışmada gösterilmesiyle beraber depresyon hastalarının ayaktan sağaltımında günlük yaşamlarındaki işlevsellik önem kazanmış (110) ve sağaltım sonuçlarının değerlendirilmesinde sosyal yeti kaybı üzerinde durulmaya başlanmıştır (111). Literatürde depresif belirtilerdeki düzelmenin doğrudan işlevsellikte düzelmeye yol açmayabileceği, dolayısıyla depresyon belirtilerinin ve işlevsellik kaybının birbirlerinden bağımsız olarak değerlendirilmesinin daha uygun olacağı yönünde görüşler belirtilmiştir (112).

1.2. Depresif Bozuklukta Nörogörüntüleme

MDB ve diğer affektif bozukluklarda emosyon düzenlenmesiyle ilgili beyin bölgelerinde fonksiyonel ve yapısal bozukluklar olduğu gösterilmiştir (113). MDB hastalarında yapılan yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında kortikal kalınlık, gri madde hacmi ve beyaz

madde bütünlüğü ile ilgili bozukluklar olduğu saptanmıştır (114, 115). Sosyal, emosyonel ve kognitif ağlarda görev alan, depresyon nörobiyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen insulada, negatif emosyon ile ilişkili olan amigdala ve talamusta, karar verme, çalışan bellek ve dikkatin düzenlenmesinde görevli ACC’de , bellek fonksiyonlarında önemli rolü olan hipokampüste, prefrontal korteks, nukleus kaudatus ve putamende yapısal değişiklikler gösterilmiştir (116–119) .

Konu ile ilgili yapılacak çalışmalarla ilerleyen zamanlarda hipokampal atrofi gibi anatomik veya fonksiyonel değişikliklerin prognozunu öngörülmesinde ve tanı koymada yeni biyobelirteçler olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

21 çalışmanın incelendiği bir analizde; depresif bozuklukta hipokampus orbitofrontal korteks, prefrontal korteks, frontal ve temporal girus, insular lob, talamus, bazal ganglionlar, beyincik, amigdala ve singulat kortekste gri madde hacimlerinde azalma olduğunu gösterilmiştir (5).

Hipokampus gibi beyin yapılarında ve hatta toplam beyin hacminde azalmanın, daha uzun süreli depresyon ile ilişkili olabileceği bulunmuştur. ENIGMA Konsorsiyumunun yakın zamanda yaptığı uluslararası bir çalışmada 1728 MDB tanılı hasta ile 7199 kontrol karşılaştırılmış ve MDB’de hipokampus hacminin anlamlı bir düzeyde azaldığı saptanmıştır (120). Depresyonun süresi uzadıkça hipokampal volümde azalmanın arttığı bulunmuştur (121, 122).

Yapılan çalışmalarda düşük hipokampus hacminin antidepresan tedavisine geç yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir (123, 124). Başka bir çalışmada ise 8 haftalık fluoksetin tedavisine yanıt vermeyen 10 kadın hastada sağ hipokampus hacmi daha düşük saptanmıştır (125). 2 ve 3 yıllık izlem çalışmalarında daha küçük hipokampal hacmin daha kötü tedavi sonuçlarıyla ilişkisi olduğu bulunmuştur (126, 127) ve yapılan bir meta-analizde antidepresan tedavi alan hastalarda küçük hipokampal hacimlerin daha kötü tedavi yanıtı ve daha az remisyon oranını öngördüğü bulunmuştur (128).

Hipokampusun anatomik ve fonksiyonel altbölümleri depresif bozuklukta eşit bir şekilde etkilenmemektedir (129). Çalışmalarda hipokampusun farklı bölgelerinin stresörlere ve antidepresan tedaviye farklı yanıtlar verdiği gösterilmiştir (130). MDB hastalarında hipokampusun özellikle cornu ammonis ve dentat girus bölgelerinde büyük olasılıkla stresle ve tekrarlayan nörotoksik etkilerle ilişkili olduğu düşünülen hacim azalması saptanmıştır (131–133). Hastaların hipokampusun CA1 alt bölümünden oluşan kuyruk kısmında kontrollere göre anlamlı, MDB

ağırlığı ile korele bir küçülme saptanmıştır (134). Ancak MDB hastalarında kontrollere göre hipokampus hacminde farklılık saptamayan çalışmalar da vardır (125, 135–137).

Anterior singulat korteks'in MDB'de önemli bir rol oynadığı görülmüştür. ACC, MDB'nin dikkat, problem çözme, motivasyon, karar verme gibi önemli işlevlerinden sorumludur (138–140).

Meta-analitik incelemeler, depresif bireylerde sağlıklı kontrollere göre anterior singulat kortekste hacimsel azalmalar olduğunu belgelemiştir (117, 141–143). Yapılan meta-analizlerde, ACC'deki hacimsel azalmanın depresyondaki herhangi bir yapısal farklılık için en büyük etki boyutuna sahip olduğunu bulmuştur (142, 144). Yapılan çalışmalarda ilk atak depresif hastalarda bilateral ACC hacminde azalma bulunmuştur (5, 145). Ayrıca depresif bozuklukta ACC hacminin azalması daha şiddetli depresyon ile ilişkilendirilmiştir (146, 147).

Çalışmalar ayrıca tedavi sürecinin başlarında ACC'deki yapısal varyasyonların genel tedavi etkinliğini öngörmeye bir biyobelirteç görevi görebileceğini göstermektedir (148). ACC'in başlangıç hacminin daha yüksek olduğu hastalarda semptomların daha hızlı azalma gösterdiği bulunmuştur (104, 149). ACC hacminin tek bir ketamin infüzyonundan sonra hızlı semptom azalmasını önemli ölçüde öngördüğü gösterilmiştir (100).

ACC hacimlerinin 8 haftalık fluoksetin tedavisinden sonra daha hızlı ve daha fazla semptomatik iyileşmeyi öngördüğü (150) ve kaudal kısım hacimlerinin 16 haftalık bilişsel davranışçı terapi ile yapılan başka bir çalışmada semptom iyileşmesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (151).

Yüksek ailesel riske sahip, tedavi almamış 8-21 yaş arası çocuk ve gençlerde yapılan bir çalışmada hastaların bilateral hipokampus hacimleri kontrollerinkine göre düşük bulunmuştur (152). Yine yapılan bir çalışmada depresif annelerin kızlarında hipokampus hacminin yaşlılarına göre daha küçük olduğu (153), 193 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ise yine MDB'li annelerin çocuklarında kognitif gerilikler olduğu, MDB, anksiyete bozuklukları, davranım bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıkların daha sık olarak gözlemlendiği, ayrıca çocukların pozitif affektleri daha az sergiledikleri, negatif davranım ve affetlere daha yatkın oldukları belirtilmiş ve bu davranış, emosyonel ve kognitif değişikliklerin 18 ay gibi erken dönemlerde bile gözlenebildiği saptanmıştır (154). Bu ve buna benzer endofenotip olarak düşünülebilecek bulgular saptanabilirse ve hastalık başlamadan önce alınabilecek önlemlerle MDB sıklığının ve dolayısı ile hastalık yükünün azaltılabileceği düşünülmektedir (155).

Antidepresan tedavisi alan depresif bozukluk hastaları için yapılan yapısal nörogörüntüleme çalışmalarının tedaviye yanıt veren hastalarla vermeyenleri sınıflandırmasında doğruluk oranı %64 ila %89 arasında bulunmuştur (7–9). Bu bağlamda depresif bozukluğun seyrini, şiddetini ve patofizyolojisini daha iyi anlamak açısından nörogörüntülemenin önemi gün geçtikçe artmaktadır.

1.3. Myelin Basic Protein

Miyelin kelimesi Alman patolog Rudolf Ludwig Carl Virchow tarafından Yunanca myelos kelimesinden türetilmiştir (156). MBP, kompakt miyelin kılıf oluşumundaki kritik rolü nedeniyle miyelin membranının 'yönetici' molekülü olarak adlandırılmıştır (157). MBP, lipid çift katmanlı yüzeylere bağlandıktan sonra α -helikal yapılara katlanır ve membrana sıkıca bağlanır ve sonra MBP muhtemelen kısa yapılandırılmış segmentler oluşturur (158) ayrıca kalmodulin ve hücre iskeleti proteinleri gibi diğer birçok proteine bağlandığı ve bunlarla etkileşime girdiği gösterilmiş ve sinyal yollarında rol oynadığı öne sürülmüştür (159, 160).

MBP'in mRNA transkriptinin alternatif splicinginden kaynaklı olarak çeşitli boyut ve yük izoformları mevcuttur (161). Klasik MBP, Golli gen kompleksinin bir ürünüdür (162) ve Golli kompleksinin mevcut 10 ekzonunun 7'si MBP'yi oluşturur (163). İnsan MBP'si 17.2, 18.5, 20.2 ve 21.5 kDa'lık 4 farklı boyutta izoformdan oluşur . 18,5 kDa izoformu, yetişkin insan miyelinde en bol bulunan ve üzerinde en çok çalışılan türdür (164).

MBP, merkezi sinir sisteminde en bol bulunan ikinci miyelin proteindir: Merkezi sinir sistemi miyelindeki kuru protein kütesinin yaklaşık %30'unu oluşturur. MBP, periferik sinir sisteminde daha az bulunur ve burada toplam miyelin proteininin yalnızca %5-%18'ini oluşturur (165). Santral sinir sisteminde miyelinin ana protein bileşenlerinden biri olan, beyin omurilik sıvısına veya kan dolaşımına girebilen ve yüksek oranda immünojenik özelliklere sahip, çekirdekte sinyal iletiminde görev alan, hücre iskeleti ile etkileşimlere giren ve diğer miyelin proteinlerinin ekspresyonunda düzenleyici işleve sahip bir proteindir (16).

Hayvan çalışmalarında, nöroenezin sınırlandırılmasının antidepresan etkiyi önlediği ve özellikle stresli durumlarda depresyon benzeri semptomlara yol açtığı gösterilmiştir (166). Depresyon tedavisi gören hastalarda, tedavi görmemiş depresyon grubuna ve depresyonu olmayan gruba kıyasla önemli ölçüde daha fazla bölünen nöronal progenitör hücre bulunmaktadır (167). Bu

nedenle nörojenezin, antidepresan klinik etkilerinin temeli olabilecek strese karşı dayanıklılığı kolaylaştırdığı öne sürülmüştür (168).

MBP proteini, hem serumda hem de BOS'ta beyin dokusu hasarı ve nörodejeneratif hastalık için olası bir biyobelirteç olarak incelenmiş ve kullanılmıştır (169–171). Otoantikörler tarafından tanınır (172), parçalanır (173, 174) ve immünoproteazom için etkili bir substrattır (175). Şizofreni hastalarında MBP'e karşı otoantikör titrelerinin sağlıklı bireylere göre ~1,8 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (176). Yine şizofreni hastalarında kısa süreli antipsikotik tedavi sırasında antikörlerin MBP hidrolize edici aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (177). Kamaeva ve arkadaşları bipolar bozuklukta serum immünoglobülinlerinin MBP'yi hidrolize etme yeteneği ile miyelin hasarı ve inflamasyon arasında bir bağlantı olabileceğini öne sürmüştür (178). Yapılan çalışmada MBP'in, sinir büyümesine ve aksonal rejenerasyona aracılık ettiği bulunmuştur (179).

Sıçanlarla yapılan bir çalışma tek doz modifiye MBP ile immünizasyon antidepresan etkinliğini göstermiştir ve modifiye MBP'in kronik stresin sebep olduğu mikrogliya aktivasyonunu engellediği ve kronik stresin sebep olduğu TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyelerinde artışı engellediği bulunmuştur ve aynı zamanda MBP'in kronik stresin BDNF ekspresyonuna yaptığı olumsuz etkiden koruduğu bulunmuştur (17). Ayrıca MBP, depresif bozukluk gelişiminde tatmin edici bir teşhis kabiliyeti sergilemiştir ve depresif bozukluğu olan hastalarda, MBP'de önemli bir artış görünürken tekrarlayan depresif atakları olan bireylerde kan serumunda MBP seviyelerinin ilk atağını yaşayanlara göre yüksek olduğu bulunmuştur (19).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Örneklemi

Çalışmanın örneklemini Temmuz 2024 – Kasım 2024 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine ayaktan başvuran, en az bir klinisyen hekim tarafından klinik görüşme ile değerlendirilerek DSM-5'e göre Depresif Bozukluk tanısı almış olan ve çalışmayı yürüten araştırmacı klinisyen tarafından çalışmayla ilgili bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarla yapılan ikinci bir görüşme ile DSM-5'e göre Depresif Bozukluk tanısı doğrulanan hastalar oluşturmaktadır. Çalışmaya katılımı kabul eden DSM-5 Major depresif bozukluk tanı kriterlerini karşılayan 30 hasta dahil edildi

Kontrol grubu olarak; Depresif Bozukluk tanılı hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından benzer özellikler gösteren, dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriterlerini içermeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir.

2.1.1. Depresif Bozukluk Hastaları için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. DSM-5 kriterlerine göre Depresif bozukluk tanısı almak
2. 18 ile 65 yaş arası olmak,
3. Okur yazar olmak, uygulanan testlerde sözel iletişim kurabilme becerisine sahip olmak
4. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak ve gönüllü onam formunu doldurmak

2.1.2. Depresif Bozukluk Hastaları için Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. DSM-5 kriterlerine göre Depresif Bozukluk dışında psikiyatrik bozukluğu olması
2. Sol elini kullanması
3. Bilinen kronik inflamatuvar hastalık, kanser, allerjik veya immünolojik bir hastalığın bulunması (ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus gibi)
4. Aktif bir enfeksiyon hastalığı varlığı
5. Ağır kafa travması öyküsü, epilepsi ve başka bir major nörolojik bozukluk varlığı
6. Alkol ya da madde kullanım bozukluğu olması
7. Mental retardasyonu olması

8. Demans ve diğer organik mental bozukluğun olması
9. Aktif olarak antibiyotik, anti-inflamatuar ve immünsüpresif ilaç kullanımı (NSAİİ ve steroid kullanımı gibi)
10. Klostrofobi olması
11. Katılımcının çalışmaya katılım konusunda gönüllü olmaması

2.1.2. Kontrol Grubu için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Hasta grubuyla yaş, cinsiyet ve eğitim açısından benzer olmak
2. 18 ile 65 yaş arası olmak,
3. Okur yazar olmak, uygulanan testlerde sözel iletişim kurabilme becerisine sahip olmak
4. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak ve gönüllü onam formunu doldurmak

2.1.2. Kontrol Grubu için Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. DSM-5 kriterlerine göre psikiyatrik bozukluğu olmaması
2. Sol elini kullanması
3. Bilinen kronik inflamatuvar hastalık, kanser, allerjik veya immünolojik bir hastalığın bulunması (ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus gibi)
4. Aktif bir enfeksiyon hastalığı varlığı
5. Ağır kafa travması öyküsü, epilepsi ve başka bir major nörolojik bozukluk varlığı
6. Alkol ya da madde kullanım bozukluğu olması
7. Mental retardasyonu olması
8. Demans ve diğer organik mental bozukluğun olması
9. Aktif olarak antibiyotik, anti-inflamatuar ve immünsüpresif ilaç kullanımı (NSAİİ ve steroid kullanımı gibi)
10. Klostrofobi olması
11. Katılımcının çalışmaya katılım konusunda gönüllü olmaması

2.2. Çalışma Dizaynı

Çalışmaya katılmayı reddetme veya görüşmeyi herhangi bir noktada sonlandırma hakkına sahip oldukları açıklanarak, kayıtlarının gizli tutulacağına dair güvence verilerek çalışmanın amacı anlatılmış, çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan hastalara ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılara araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında sözel ve yazılı bilgi verildikten sonra sözel ve yazılı onamları alınmıştır (EK). Çalışmaya bu aşamadan sonra resmen dahil olmuş olan katılımcılara SCID-5-CV, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS), Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ) uygulanmış ve ölçekler sonrasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi kan verme biriminde sarı kapaklı biyokimya tüpüne olacak şekilde kanları alınmıştır. Sonrasında hastalara Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapısal MRG çekimleri yapılmıştır.

Hasta grubunun 2 aylık takip süreci boyunca rutin poliklinik kontrolleri yapılmış ve 2 ayın sonunda MADRS ve HAM-D ölçekleri tekrarlanmıştır. Kontrol grubunda ilk görüşmede yapılan ölçekler ve tetkikler dışında ek bir görüşme, tetkik ve takip yapılmamıştır.

Çalışmanın başlangıcında istatistiksel olarak yapılan güç analizine göre, %10'luk hata payı da eklenerek, en az 34 Depresif Bozukluk tanılı katılımcı dahil edilmesi gerektiği hesaplanmıştır.

2.3. Etik Kurul Onayı ve Finansman

Araştırmanın etik izni, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 2023/203 protokol numarası ile alınmıştır. (EK)

Destek ve finansman TTU-2024-15884 Tıpta Uzmanlık proje kodu ile BAP tarafından sağlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan hastalara ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılara araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında sözel ve yazılı bilgi verildikten sonra sözel ve yazılı onamları alınmıştır

2.4. Bilgilendirilmiş Onam Formu

Çalışmanın amacı, yöntemleri ve takviminin açıklandığı, katılımcı ve hekimin sorumluluklarının ve gerekli durumlar için iletişim bilgilerinin yer aldığı, katılımcıların çalışmaya

kabul ettiklerini onayladıklarını imzalayarak belirttikleri formdur. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu için iki farklı bilgilendirilmiş onam formu bulunmaktadır. Katılımcılar önce hasta veya sağlıklı kontrol grubu olarak ayrıldıktan sonra çalışmanın amacı ve yöntemleri konusunda bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler ayrıldıkları gruba uygun bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalayarak yazılı onamlarını vermiştir.

2.5. Sosyodemografik Veri Formu ve Olgu Formu

Bu formlar çalışmaya uygun olacak sosyodemografik verileri kaydedebilmek amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır. Katılımcının sosyodemografik bilgileri (yaş, eğitim durumu, medeni durumu, yaşadığı yer, mesleği...), iletişim numaraları ve kronik hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, bağımlılık yapıcı madde kullanıp kullanmadığı gibi bilgiler yer almaktadır.

2.6. Ölçekler

2.6.1. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

İlk olarak 1960 yılında Max Hamilton tarafından yayınlanan 17 soruluk ölçek, depresyonun şiddetini değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden biridir (180). Depresif bozuklukların klinik özelliklerini yansıtan sorulardan oluşur. Hastanın duygudurumu, işlevselliği, cinsel istek, iştah ve uyku özellikleri, bedensel belirtiler, suçluluk ve intihar düşünceleri, anksiyete, hipokondriazis, içgörü, bilişsel fonksiyon ve ajitasyon varlığı değerlendirilir. Toplam 8 puan ve üzeri depresyon belirtileri varlığını gösterirken toplam 7 puan ve altı remisyonu gösterir (181). Ölçek klinisyen tarafından doldurulur. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1998 yılında yapılmıştır (182).

2.6.2. Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS)

Tedavi etkilerine duyarlı olacak şekilde tasarlanmış bir depresyon değerlendirme ölçeği olarak 1979 yılında Montgomery ve Asberg tarafından yayınlanan ölçek, 10 maddeden oluşur ve bu 10 maddenin tamamı depresyonun çekirdek belirtilerini tanımlar (183). 0-60 arasında puan alınabilir ve puan arttıkça depresyon belirti şiddetinin arttığını ifade etmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2001 yılında yapılmıştır (184).

2.6.3. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ)

Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği, Rosa ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir . Dört maddeden oluşmaktadır. Görüşmeci tarafından uygulanır. Dörtlü likert tip bir ölçektir. Yüksek puan kötü işlevselliği göstermektedir (185). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve Uykur tarafından yapılmıştır (186). İşlevselliği özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişiler arası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri şeklinde altı alt grupta değerlendirmiştir. Özerklik bireyin kendi başına belirli görevleri yerine getirmesi ve kendine bakabilmesidir. Mesleki işlevsellik maaşlı bir işte çalışabilme, görevleri sürdürebilme, mesleki kazanımlar elde edebilme kapasitesidir. Bilişsel işlevsellik konsantre olma, zihinsel hesaplamalar yapma, problem çözme gibi yetenekleri içerir. Mali konular, kendi parasını yönetme becerisini ifade eder. Kişilerarası ilişkiler alanı, ailesiyle ve çevresindeki kişilerle sosyal ilişkiler kurabilmesi, ilişkileri sürdürebilme kapasitesiyle ilgilidir. Boş zaman aktiviteleri, egzersiz, spor gibi aktiviteler yapabilme ve hobilere sahip olmayı ifade eder.

2.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve İşlenmesi

2.7.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme tetkikleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan 3 Tesla MRG cihazında (Magnetom Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) 16 kanallı kafa koili kullanılarak yapılmıştır. MRG tetkiki T1 ağırlıklı aksiyel 3 Boyutlu Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) ve aksiyel Fluid Attenuated Inversion recovery (FLAIR) sekanslarını içermekteydi. Yapısal beyin görüntüleri için kullanılan aksiyel T1 MPRAGE sekansının parametreleri şu şekildeydi: TR = 1400 ms, TE = 2.5 ms, TI=900, FA = 9°, FOV= 256x256 mm, matriks 256 x 256, rezolüsyon 1 x 1 x 1 mm, piksel bandwidth= 220 Hz, kesit sayısı 192. Beyinde lezyon tespiti için radyolog tarafından değerlendirilen aksiyel FLAIR sekansının parametreleri şu şekildeydi: TR = 8000 ms, TE = 85 ms, TI=2370, FOV=165x220 mm, matriks 173 x 256, piksel bandwidth= 285 Hz, kesit kalınlığı 4 mm, kesit sayısı 27). Herhangi bir beyin lezyonu tespit edilen gönüllülerin beyin görüntüleri analize dahil edilmemiştir.

2.7.2. Görüntülerin İşlenmesi

Hastaya ait olan 3 boyutlu T1 MPRAGE görüntüler mricon programı ile DCOM formatından NIFTI formatına dönüştürüldü. <https://volbrain.net/services/vol2Brain> sayfasından ücretsiz üyelik işlemi yapılarak hastaya ait herhangi bir bilgi girilmeden sisteme yüklendi (187). Tam otomatik olarak, insan etkileşimi olmadan çalışan sistem beyin hacim analizlerini otomatik olarak raporladı.

2.8. Biyokimyasal İnceleme

Myelin basic proteine karşı gelişen otoantikorların ölçümü için gerekli olan periferik venöz kan, hasta grubundan ve sağlıklı kontrol grubundan ilk başvuru sırasında, sarı kapaklı biyokimya kan tüplerine alınmıştır. Kan alımları hastaların mevcut durumlarına uygun olarak KTÜ Farabi Hastanesi Kan Alma Birimi ya da KTÜ Farabi Hastanesi kan alma biriminde görevli sağlık ekibince yapılmıştır. Alınan kanlar, analiz edilene kadar KTÜ Farabi Hastanesi Biyokimya biriminde, uygun koşullarda (-80°C’de) saklanmıştır.

2.8.1. Kan Örneklerinin Eldesi

Çalışmaya katılan bireylerin seperatör jelli biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri, oda sıcaklığında 30 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandı. Sonrasında tüpler 1800×g’de 10 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonrası serum kısımları dikkatlice 1.5 mL’lik kapaklı tüplere aktarıldı ve çalışılncaya kadar -80°C’de saklandı.

2.8.2. İnsan anti-myelin basic protein antibody (anti-MBP) Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serum örneklerinde anti-MBP seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Finetest Biotechnology Laboratory, Cat No: EH4812, Lot No:FN241114 Houston, Texas USA) kullanılarak sandviç ELISA yöntemi ile belirlendi.

2.8.3. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

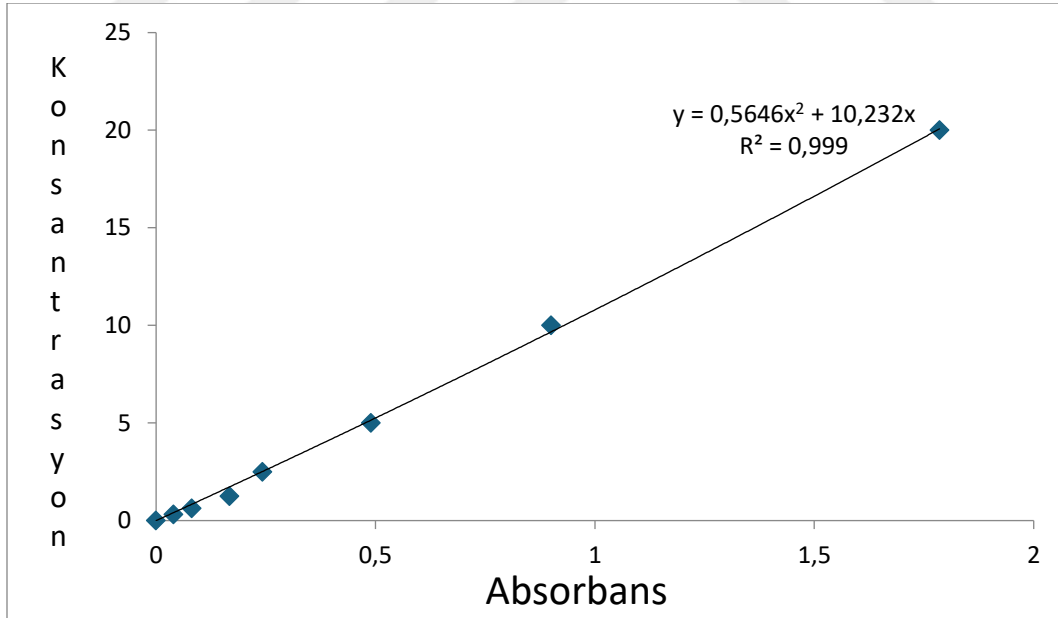
-80 °C’de muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi. Anti-MBP standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 100 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi. ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara 100 µL serum örnekleri ilave edildi. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 90 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 2 kez yıkandı. Her bir kuyucuğu 100 µL biyotinlenmiş antijen working çözeltisi eklendi. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona

birakıldı. İnkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 3 kez yıkandı. Her bir kuyucuğu 100 µL HRP-Streptavidin Konjugat (SABC) çözeltisi eklendi. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı.

2.8.4. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

Renklendirme için her bir kuyucuğa önce 90 µL TMB Substrat çözeltisi eklendi. 37°C’de karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi. Örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Serum örneklerinin sonuçları ng/mL olarak verildi. Bu çalışmanın % CV değerleri 11.6 ng/mL konsantrasyon değerinde %4.16, 2.65 ng/mL konsantrasyon değerinde %6.28 olarak bulundu.

Absorbans konsantrasyon grafiği aşağıdaki gibi bulunmuş olup ölçüm sonuçları bu grafiğe göre raporlanmıştır.



Şekil 2. Absorbans konsantrasyon grafiği

2.9. Verilerin İstatistiksel Değerlendirme Yöntemi

Araştırma verileri IBM SPSS 26.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler sayı ve yüzde, interval değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan ve IQR olarak verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Student T testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin birbirleriyle olan korelasyonu Pearson korelasyon testi ile, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin birbirleriyle olan korelasyonu Spearman korelasyon testi ile, diğer değişkenlerin etkisini arındırarak değişkenler arası korelasyon parsiyel korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel önemlilik seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir

3. BULGULAR

Çalışmaya 34 hasta dahil edildi. 4 hasta Kranial MR işlemine gelmediği için çalışma dışı kaldı. Otuz hastanın başlangıç Anti-MBP değerlerinin hastalık şiddeti, işlevsellik, hipokampus ve ACC hacimleri ile ilişkisi değerlendirildi. Çalışmaya katılan 30 hastanın 5'i aktif antidepresan tedavi almaktaydı, 25'i antidepresan tedavi almıyordu ve bu 25 hastada yeni başlanan antidepresan tedavinin 2 aylık tedavi yanıtı ile ilişkisi değerlendirildi. Aşağıda hastalara başlanan antidepresan tedaviler özetlenmiştir. Hastalara hangi antidepresan tedavi rejiminin başlanacağı, hastaların şikayetlerine ve ilaçların etki ve yan etki profillerine bakılarak, hastaya özel olarak, takip eden primer hekimi tarafından belirlenmiştir. Araştırmacılar hastalarda seçilen tedavi kararlarına dahil olmamıştır.

Çalışmamızın hasta grubunda ilk kontrolde tedavi şeması; 7 kişiye essitalopram monoterapisi, 4 kişiye fluoksetin monoterapisi, 2 kişiye vortiokseti monoterapisi, 1 kişiye sertralin monoterapisi, 4 kişiye olanzapin+fluoksetin, 1 kişiye venlafaksin+ketiapin, 1 kişiye sertralin+aripiprazol, 1 kişiye sertralin+olanzapin, 1 kişiye sertralin+mirtazapin, 1 kişiye sertralin+trazadon, 1 kişiye fluoksetin+trazadon, 1 kişiye buprapion+ ketiapin olarak düzenlendi.

3.1. Tanımlayıcı Özellikler

Tablo 3. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

		Depresyon hastaları	Kontrol grubu	p**
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	23 (76,7)	23 (76,7)	1,000
	Erkek	7 (23,3)	7 (23,3)	
Kiminle yaşıyor	Yalnız	4 (13,3)	6 (20)	0,729
	Aile	26 (86,7)	24 (80)	
Çalışma durumu	Çalışmıyor	14 (46,7)	3 (10)	-
	Çalışıyor	11 (36,7)	20 (66,7)	
	Emekli	0 (0)	1 (3,3)	
	Öğrenci	5 (16,7)	6 (20)	
Medeni durum	Bekar	11 (36,7)	11 (36,7)	-
	Evli	15 (50)	18 (60)	

	Boşanmış	3 (10)	1 (3,3)	
	Dul	1 (3,3)	0 (0)	
Hastane yatışı	Yok	24 (80)	30 (100)	
	Bir kez	4 (13,3)	0 (0)	
	Çok kez	2 (6,7)	0 (0)	
Ailede öykü	Yok	16 (53,3)	26 (86,7)	
	Var	14 (46,7)	4 (13,3)	0,011
Elektrokonvulsif tedavi öyküsü	Yok	30 (100)	30 (100)	-
İntihar girişimi	Yok	30 (100)	30 (100)	-
Sigara kullanımı	Yok	18 (60)	23 (76,7)	
	Var	12 (40)	7 (23,3)	0,267
Alkol	Yok	27 (90)	29 (96,7)	
	Var	3 (10)	1 (3,3)	0,612
Yaş (ort±ss)		37,2±11,9	37,1±12	0,588*
Boy (ort±ss)		163,1±8,9	164,2±7,2	0,340*
Kilo (ort±ss)		71,5±16,5	67,8±12,8	0,974*
Eğitim yılı (ort±ss)		12,6±3,4	12,9±3,3	0,702*
Hastalık başlangıç yaşı (ort±ss)		30,2±10,1	-	-
İlk şikayetlerden itibaren geçen süre (yıl) (ort±ss)		7,2±8,3	-	-

*Student T testi

**Kikare testi

Araştırmaya 30 depresyon hastası 30 da kontrol grubu olmak üzere 60 kişi dahil edildi. Her iki grubunda %76,7'si (n=23) kadındı. Depresyon hastalarının yaş ortalaması 37,2±11,9 kontrol grubunun ise 37,1±12 olarak saptandı (p=0,588). Depresyon hastalarında aile öyküsü (%46,7) kontrol grubuna (%13,3) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p=0,011). Her iki grubun yaşadıkları kişiler, çalışma durumları, medeni durumları, hastane yatış öyküleri, elektrokonvulsif tedavi öyküleri, intihar girişimi, sigara ve alkol kullanımları, boy, kilo ve eğitim yılı ayrıca depresyon hastalarının hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre Tablo 3'de gösterildi.

3.2. Depresyon Hastaları ve Kontrol Grubunun HAM-D, MARDS ve KİDÖ

Karşılaştırılması

Depresyon hastalarının HAM-D ölçeği ilk ölçüm puanı medyan 19 (16-22) kontrol grubunun ise 2 (1-2) olarak saptandı ve depresyon hastalarında anlamlı şekilde yüksekti (p<0,001). Depresyon hastalarının tedavi sonrası kontrol puanı medyan 7,5 (4-10) olarak saptandı ve ilk ölçüm

ile kontrol ölçümü arasında medyan 12 (7-14) puan azalma vardı. Bu değişim hastaların %76,7'sinde (n=23) %50 veya daha fazlaydı.

Depresyon hastalarının MADRS ölçeği ilk ölçüm puanı medyan 28 (26-34) kontrol grubunun ise 2 (1-3) olarak saptandı ve depresyon hastalarında anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Depresyon hastalarının tedavi sonrası kontrol puanı medyan 11,5 (8-16) olarak saptandı ve ilk ölçüm ile kontrol ölçümü arasında medyan 16,5 (11-23) puan azalma vardı. Bu değişim hastaların %66,7'sinde (n=20) %50 veya daha fazlaydı.

Depresyon hastalarının KİDÖ-Özerklik puanı medyan 4 (2-7) kontrol grubunun 0 (0-0) olarak saptandı ve depresyon hastalarında anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Depresyon hastalarının KİDÖ-Mesleki İşlevsellik puanı medyan 0 (0-4) kontrol grubunun 0 (0-0) olarak saptandı ve depresyon hastalarında anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Depresyon hastalarının KİDÖ-Bilişsel İşlevsellik puanı medyan 5 (3-8) kontrol grubunun 0 (0-1) olarak saptandı ve depresyon hastalarında anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Depresyon hastalarının KİDÖ-Mali Konular puanı medyan 0 (0-2) kontrol grubunun 0 (0-0) olarak saptandı ve depresyon hastalarında anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Depresyon hastalarının KİDÖ- Kişilerarası İlişkiler puanı medyan 5,5 (4-11) kontrol grubunun 0 (0-1) olarak saptandı ve depresyon hastalarında anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Depresyon hastalarının KİDÖ-Boş Zaman Etkinlikleri zaman arası puanı medyan 3,5 (2-5) kontrol grubunun 1 (0-2) olarak saptandı ve depresyon hastalarında anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun HAM-D, MADRS ve KİDÖ karşılaştırılması

		Depresyon hastaları	Kontrol grubu	p*
		Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	
HAM-D	İlk ölçüm	19 (16-22)	2 (1-2)	<0,001
	Kontrol	7,5 (4-10)	-	-
	Değişim	%50'den az [n (%)]	-	-
		%50 veya daha fazla [n (%)]	-	
	İlk-kontrol farkı	12 (7-14)	-	

MADRS	İlk ölçüm		28 (26-34)	2 (1-3)	<0,001
	Kontrol		11,5 (8-16)	-	-
	Değişim	%50'den az [n (%)]	10 (33,3)	-	-
		%50 veya daha fazla [n (%)]	20 (66,7)	-	
	İlk-kontrol farkı		16,5 (11-23)	-	
KİDÖ	Özerklik		4 (2-7)	0 (0-0)	<0,001
	Mesleki İşlevsellik		0 (0-4)	0 (0-0)	<0,001
	Bilişsel İşlevsellik		5 (3-8)	0 (0-1)	<0,001
	Mali Konular		0 (0-2)	0 (0-0)	<0,001
	Kişilerarası İlişkiler		5,5 (4-11)	0 (0-0)	<0,001
	Boş Zaman Etkinlikleri		3,5 (2-5)	1 (0-2)	<0,001

*Mann Whitney U testi

3.3. Depresyon Hastalarında HAM-D ve MADRS ölçeklerinin KİDÖ Ölçeği ile İlişkisi

Depresyon hastalarında HAM-D ölçeği ile MADRS ölçeği arasında mükemmel korelasyon ($r=0,880$ $p<0,001$), KİDÖ-Özerklik ile iyi derecede korelasyon ($r=0,696$ $p<0,001$) ve KİDÖ-Bilişsel İşlevsellik ile ($r=0,497$ $p=0,005$), KİDÖ-Kişilerarası İlişkiler ile ($r=0,432$ $p=0,017$), KİDÖ-Boş Zaman Etkinlikleri ile ($r=0,509$ $p=0,004$) orta derecede korelasyon vardı. HAM-D ölçeği ile KİDÖ-Mesleki İşlevsellik ve KİDÖ-Mali Konular arasında ise anlamlı bir korelasyon yoktu.

Depresyon hastalarında MADRS ölçeğinin KİDÖ- Özerklik ile arasında iyi derecede korelasyon ($r=0,642$ $p<0,001$), KİDÖ-Bilişsel İşlevsellik ile ($r=0,567$ $p=0,001$), KİDÖ-Kişilerarası İlişkiler ile ($r=0,517$ $p=0,003$), KİDÖ-Boş Zaman Etkinlikleri ile ($r=0,545$ $p=0,002$) orta düzeyde korelasyon vardı. MADRS ölçeği ile KİDÖ-Mesleki İşlevsellik ve KİDÖ-Mali Konular arasında ise anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo 5).

Tablo 5. Depresyon hastalarında HAM-D ve MADRS ölçeklerinin KİDÖ ile ilişkisi

	HAM-D		MADRS	
	r	p	r	p
MADRS	0,880	<0,001	-	-
KİDÖ-Özerklik	0,696	<0,001	0,642	<0,001
KİDÖ-Mesleki İşlevsellik	-0,182	0,335	-0,107	0,574

KİDÖ-Bilişsel İşlevsellik	0,497	0,005	0,567	0,001
KİDÖ-Mali Konular	0,201	0,287	0,241	0,200
KİDÖ-Kişilerarası İlişkiler	0,432	0,017	0,517	0,003
KİDÖ- Boş Zaman Etkinlikleri	0,509	0,004	0,545	0,002

3.4. Depresyon Hastaları Ve Kontrol Grubunun ACC ve Hipokampus Hacimleri ve Anti-MBP Değerlerinin Karşılaştırılması

Depresyon hastalarının hipokampus hacmi ortalama $8,1\pm0,8$ kontrol grubunun $8,3\pm0,7$ olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,383$). Depresyon hastalarının hipokampus hacim yüzdesi ortalama $0,61\pm0,04$ kontrol grubunun $0,62\pm0,04$ olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,716$). Depresyon hastalarının ACC hacmi ortalama $10,9\pm1,7$ kontrol grubunun $11,4\pm1,8$ olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,260$). Depresyon hastalarının ACC hacim yüzdesi ortalama $0,8\pm0,1$ kontrol grubunun $0,8\pm0,1$ olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,344$). Depresyon hastalarının anti-MBP değeri ortalama $6,1\pm2,3$ kontrol grubunun $3,0\pm5,1$ olarak saptandı ve depresyon hastalarının anti-MBP değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,004$) (Tablo 6).

Tablo 6. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun hacim ve anti-MBP değerlerinin karşılaştırılması

	Depresyon hastaları	Kontrol grubu	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Hipokampus hacmi	$8,1\pm0,8$	$8,3\pm0,7$	0,383
Hipokampus hacim yüzdesi	$0,61\pm0,04$	$0,62\pm0,04$	0,716
ACC hacmi	$10,9\pm1,7$	$11,4\pm1,8$	0,260
ACC hacim yüzdesi	$0,8\pm0,1$	$0,8\pm0,1$	0,344
Anti-MBP	$6,1\pm2,3$	$3,0\pm5,1$	0,004

*Student T testi

Tablo 7. Aile öyküsü olan depresyon hastaları ve kontrol grubunun hacim ve anti-MBP değerlerinin karşılaştırılması

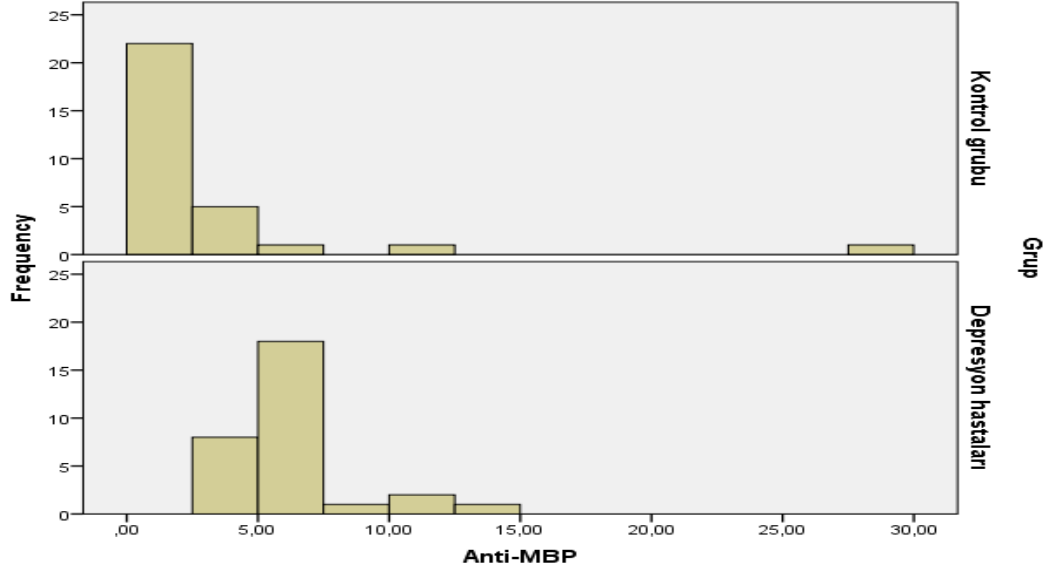
	Aile öyküsü olan depresyon hastaları	Kontrol grubu	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Hipokampus hacmi	8,2±0,8	8,3±0,7	0,784
Hipokampus hacim yüzdesi	0,62±0,36	0,62±0,04	0,879
ACC hacmi	11,4±1,7	11,4±1,8	0,986
ACC hacim yüzdesi	0,9±0,1	0,8±0,1	0,830
Anti-MBP	7,0±2,7	3,0±5,1	0,010

*Student T testi

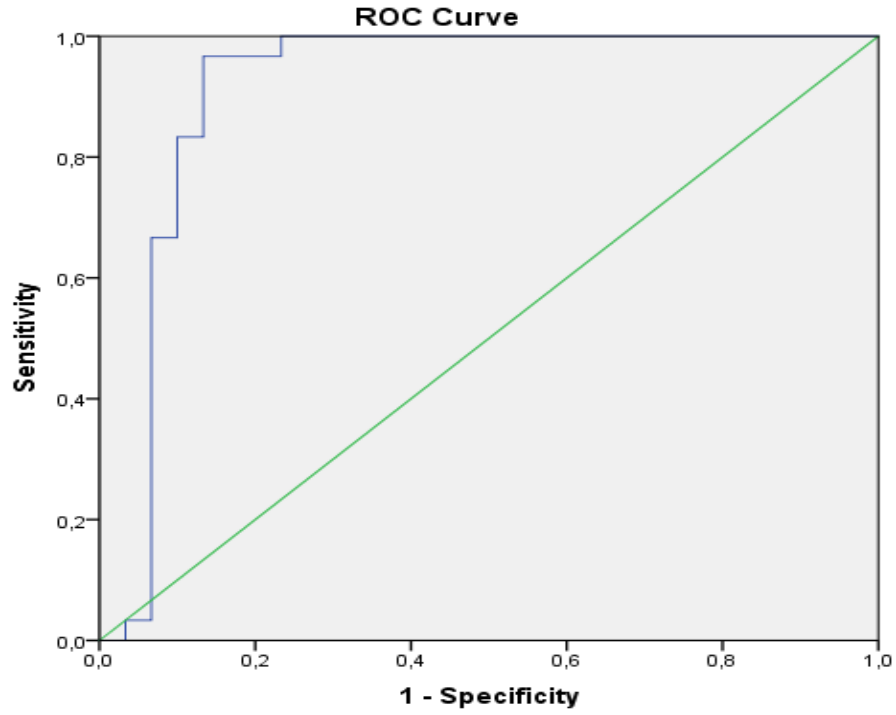
Aile öyküsü olan depresyon hastalarının hipokampus hacmi ortalama 8,2±0,8 kontrol grubunun 8,3±0,7 olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark yoktu (p=0,784). Aile öyküsü olan depresyon hastalarının hipokampus hacim yüzdesi ortalama 0,62±0,36 kontrol grubunun 0,62±0,04 olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark yoktu (p=0,879). Aile öyküsü olan depresyon hastalarının ACC hacmi ortalama 11,4±1,7 kontrol grubunun 11,4±1,8 olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark yoktu (p=0,986). Aile öyküsü olan depresyon hastalarının ACC hacim yüzdesi ortalama 0,9±0,1 kontrol grubunun 0,8±0,1 olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark yoktu (p=0,830). Aile öyküsü olan depresyon hastalarının anti-MBP değeri ortalama 7,0±2,7 kontrol grubunun 3,0±5,1 olarak saptandı ve depresyon hastalarının anti-MBP değeri anlamlı şekilde yüksekti (p=0,010) (Tablo 7).

3.5. Anti-MBP'nin Depresyon Hastalarını Tahmin Edebilirliği

Depresyon hastaları ve kontrol grubunun anti-MBP değerlerinin dağılımı Şekil 1'de depresyon tanısı koyulabilen kesme değeri hesaplamak için yapılan ROC analizi Şekil 2'de gösterildi.



Şekil 3. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun anti-MBP değerlerinin dağılımı



AUC (Eğri altında kalan alan):0,914 (%95GA 0,824-1,000) $p<0,001$

Şekil 4. Anti-MBP'in depresyon tanısı ROC analizi

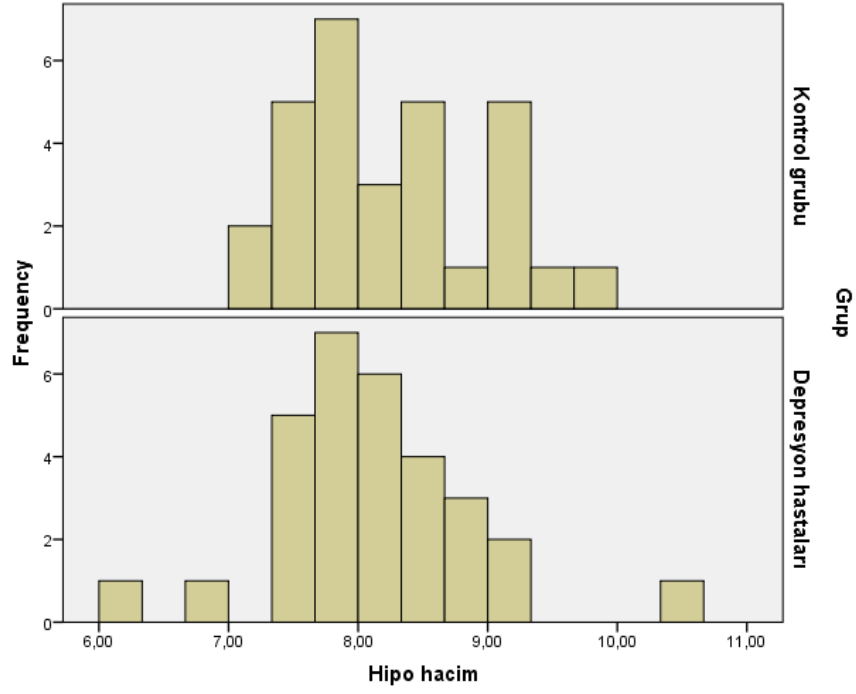
Tablo 8. Anti-MBP ROC analizi ile belirlenen kesme değerlerine göre sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri

		% (%95GA)
<i>Kesme değeri: 3,195 ve üstü</i>	Sensitivite	96,7 (85,5-99,6)
	Spesifisite	86,7 (71,3-95,3)
	Pozitif prediktif değer	87,9 (73,7-95,8)
	Negatif prediktif değer	96,3 (84,0-99,6)
<i>Kesme değeri: 2,745 ve üstü</i>	Sensitivite	100,0
	Spesifisite	76,7 (59,6-88,9)
	Pozitif prediktif değer	81,8 (66,4-91,1)
	Negatif prediktif değer	100,0

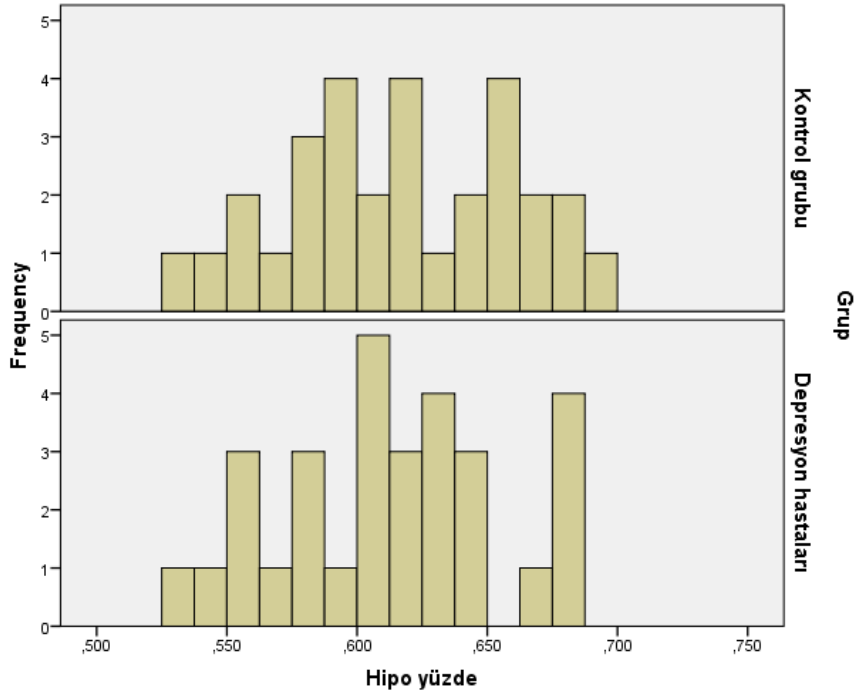
ROC analizine göre anti-MBP için kesme değeri 3,195 alındığında ve bu değer ve üstü depresyon kabul edildiğinde sensitivite %96,7 (85,5-99,6) spesifisite %86,7 (71,3-95,3) pozitif prediktif değer %87,9 (73,7-95,8) ve negatif prediktif değer %96,3 (84,0-99,6) olarak saptandı. Anti-MBP için kesme değeri 2,745 alındığında ve bu değer ve üstü depresyon kabul edildiğinde sensitivite %100 spesifisite %76,7 (59,6-88,9) pozitif prediktif değer %81,8 (66,4-91,1) ve negatif prediktif değer %100 olarak saptandı (Tablo 8).

3.6. Hipokampus Hacmi ve Hacim Yüzdesi ile ACC Hacmi ve Hacim Yüzdesinin Depresyon Hastalarını Tahmin Edebilirliği

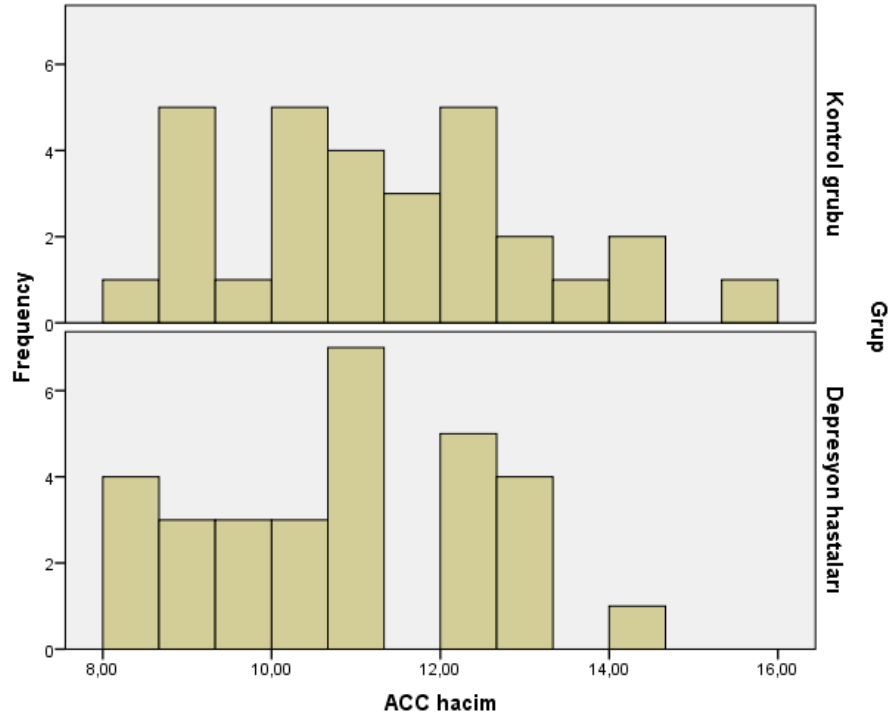
Depresyon hastaları ve kontrol grubunun hipoampüs hacmi, hipokampus hacim yüzdesi, ACC hacmi ve ACC hacim yüzdesi dağılımı Şekil 3-6'da depresyon tanısı koyulabilen kesme değeri hesaplamak için yapılan ROC analizi Şekil 7'de gösterildi. ROC analizine göre bu değişkenlerin hiçbiri depresyon için iyi bir kesme değerine sahip değildi.



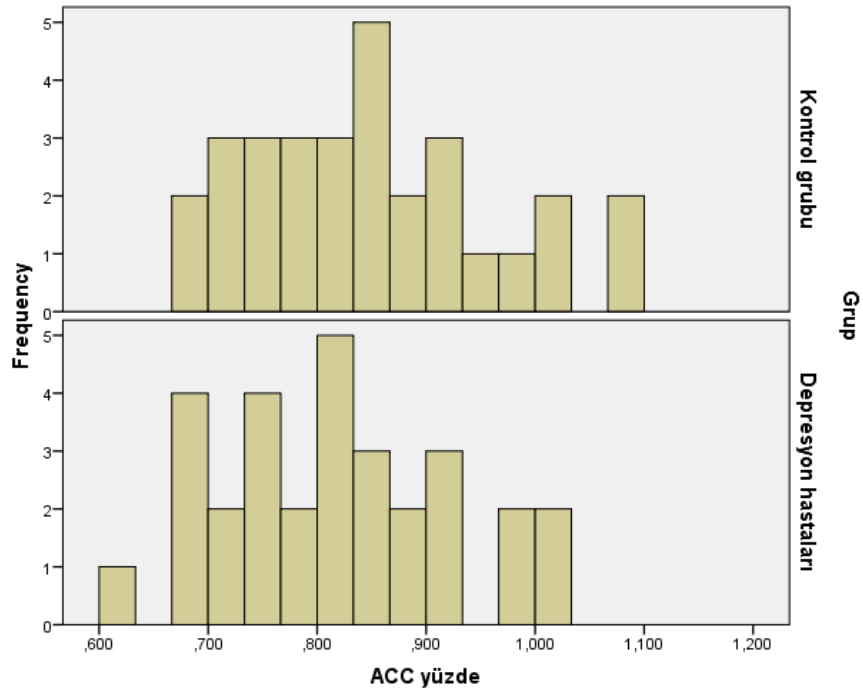
Şekil 5. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun hipokampus hacim değerlerinin dağılımı



Şekil 6. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun hipokampus hacmi yüzde değerlerinin dağılımı

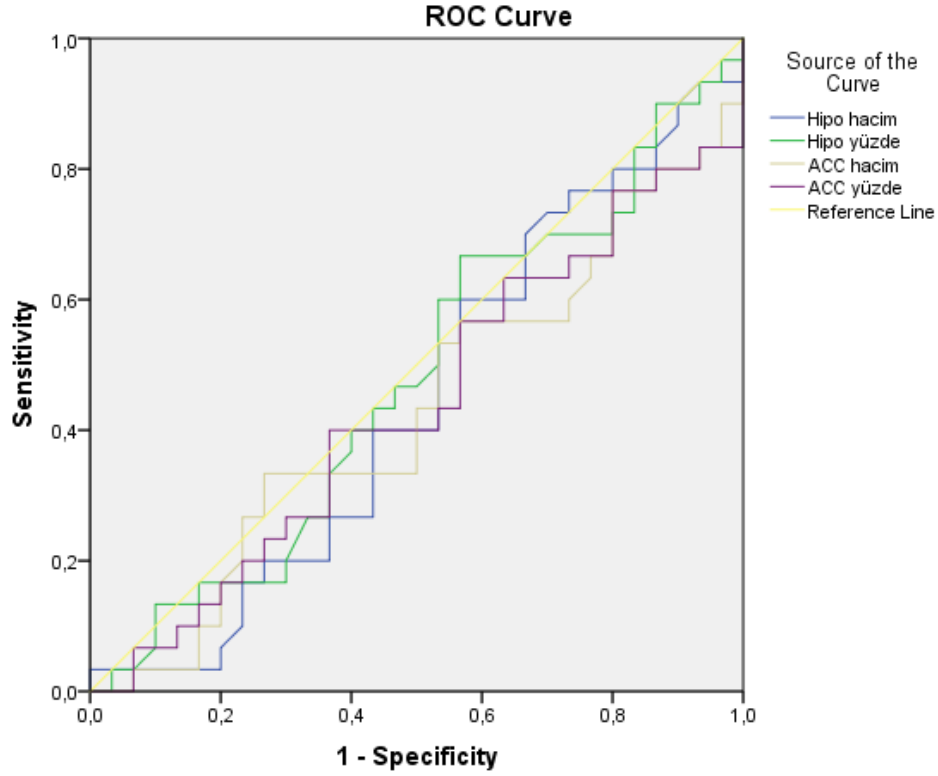


Şekil 7. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun ACC hacim değerlerinin dağılımı



Şekil 8. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun ACC yüzde değerlerinin dağılımı

Şekil 8. Depresyon hastaları ve kontrol grubunun ACC hacmi yüzde değerlerinin dağılımı



Diagonal segments are produced by ties.

Hipo hacim: AUC (Eğri altında kalan alan):0,444 (%95GA 0,297-0,592) $p=0,460$

Hipo yüzde: AUC (Eğri altında kalan alan):0,477 (%95GA 0,329-0,625) $p=0,756$

ACC hacim: AUC (Eğri altında kalan alan):0,431 (%95GA 0,285-0,577) $p=0,359$

ACC yüzde: AUC (Eğri altında kalan alan):0,437 (%95GA 0,290-0,583) $p=0,399$

Şekil 9. Hipokampus hacmi ve hipokampus hacmi yüzdesi ile ACC hacmi ve hacim yüzdesinin depresyon tanısı ROC analizi

3.7. Anti-MBP ile Hipokampus Hacmi, Hipokampus Hacim Yüzdesi, ACC Hacmi ve ACC Hacim Yüzdesi Değerlerinin İlişkisi

Anti-MBP ile hipokampus ve ACC hacminin ve hacim yüzdesinin verilerinin korelasyonu Tablo 9'de gösterildi. Buna göre kontrol grubundakilerin ACC hacmi yüzde değerleri sonuçları ile

anti-MBP arasında pozitif yönlü düşük orta düzeyde korelasyon ($r=0,369$ $p=0,045$) varken diğer değerler ile anti-MBP arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

Tablo 9. Anti-MBP ile hipokampus hacmi, hipokampus hacim yüzdesi, ACC hacmi ve ACC hacim yüzdesi değerlerinin ilişkisi

		Anti-MBP	
		Korelasyon katsayısı	p
Hipokampus hacmi	Depresyon hastaları	-0,250	0,183
	Kontrol grubu	-0,114	0,550
	Tümü	-0,215	0,099
Hipokampus hacim yüzdesi	Depresyon hastaları	-0,063	0,740
	Kontrol grubu	0,003	0,987
	Tümü	-0,055	0,678
ACC hacmi	Depresyon hastaları	0,093	0,624
	Kontrol grubu	0,229	0,224
	Tümü	0,022	0,869
ACC hacim yüzdesi	Depresyon hastaları	0,268	0,152
	Kontrol grubu	0,369	0,045
	Tümü	0,155	0,238

Pearson korelasyon testi

3.8. Depresyon Hastaları ve Kontrol Grubunun Hacim ve Anti-MBP Değerlerinin Ölçek Puanlarıyla İlişkisi

Depresyon hastaları içinde veya kontrol grubu içinde bakıldığında anti-MBP değerleri ile HAM-D, MADRS ve KİDÖ ölçekleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Tüm gruplara birlikte bakıldığında ise anti-MBP ile HAM-D arasında ($r=0,641$ $p<0,001$), MADRS arasında ($r=0,628$ $p<0,001$) ve KİDÖ-Kişilerarası İlişkiler arasında ($r=0,651$ $p<0,001$) iyi derecede korelasyon vardı. Anti-MBP ile KİDÖ-Özerklik arasında ($r=0,583$ $p<0,001$) ve KİDÖ-Bilişsel İşlevsellik arasında ($r=0,540$ $p<0,001$) orta düzeyde korelasyon vardı. Anti-MBP ile KİDÖ-Mesleki İşlevsellik

arasında ($r=0,323$ $p=0,012$), KİDÖ-Mali Konular arasında ($r=0,329$ $p=0,010$) ve KİDÖ-Boş Zaman Etkinlikleri arasında ($r=0,334$ $p=0,009$) düşük orta düzeyde korelasyon vardı (Tablo 10).

Tablo 10. Anti-MBP ile HAM-D, MADRS ve KİDÖ ölçek puanlarının ilişkisi

		Anti-MBP	
		Korelasyon katsayısı	p
HAM-D	Depresyon hastaları	0,076	0,688
	Kontrol grubu	-0,166	0,380
	Tümü	0,641	<0,001
MADRS	Depresyon hastaları	0,043	0,820
	Kontrol grubu	-0,141	0,481
	Tümü	0,628	<0,001
KİDÖ-Özerklik	Depresyon hastaları	-0,142	0,457
	Kontrol grubu	0,054	0,778
	Tümü	0,583	<0,001
KİDÖ-Mesleki İşlevsellik	Depresyon hastaları	-0,020	0,917
	Kontrol grubu	0,011	0,955
	Tümü	0,323	0,012
KİDÖ-Bilişsel İşlevsellik	Depresyon hastaları	0,015	0,938
	Kontrol grubu	-0,303	0,104
	Tümü	0,540	<0,001
KİDÖ-Mali Konular	Depresyon hastaları	-0,134	0,480
	Kontrol grubu	-	-
	Tümü	0,329	0,010
KİDÖ-Kişilerarası İlişkiler	Depresyon hastaları	-0,120	0,526
	Kontrol grubu	-	-
	Tümü	0,651	<0,001
	Depresyon hastaları	-0,104	0,586
	Kontrol grubu	-0,277	0,138

KİDÖ-Boş Zaman Etkinlikleri	Tümü	0,334	0,009
-----------------------------------	------	--------------	--------------

Spearman korelasyon testi

Kontrol grubundakilerde hipokampus hacmi ile KİDÖ-Bilişsel İşlevsellik arasında orta derecede ($r=0,422$ $p=0,020$) korelasyon vardı. Hipokampus hacmi ile diğer ölçek puanları arasında hem depresyon hem kontrol grubu hem de tümünde anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo 11).

Tablo 11. Hipo hacim ile hamilton, MADRS ve KİDÖ ölçek puanlarının ilişkisi

		Hipokampus hacmi	
		Korelasyon katsayısı	p
HAM-D	Depresyon hastaları	0,251	0,180
	Kontrol grubu	0,078	0,682
	Tümü	-0,006	0,966
MADRS	Depresyon hastaları	0,149	0,433
	Kontrol grubu	0,129	0,495
	Tümü	-0,015	0,911
KİDÖ- Özerklik	Depresyon hastaları	0,201	0,287
	Kontrol grubu	0,247	0,189
	Tümü	0,028	0,834
KİDÖ-Mesleki İşlevsellik	Depresyon hastaları	-0,226	0,229
	Kontrol grubu	0,204	0,280
	Tümü	-0,150	0,253
KİDÖ-Bilişsel İşlevsellik	Depresyon hastaları	-0,072	0,704
	Kontrol grubu	0,422	0,020
	Tümü	0,001	0,996
KİDÖ-Mali Konular	Depresyon hastaları	-0,073	0,700
	Kontrol grubu	-	-

	Tümü	-0,092	0,486
KİDÖ- Kişilerarası İlişkiler	Depresyon hastaları	0,023	0,904
	Kontrol grubu	-	-
	Tümü	-0,085	0,518
KİDÖ-Boş Zaman Etkinlikleri	Depresyon hastaları	0,249	0,185
	Kontrol grubu	0,072	0,704
	Tümü	0,078	0,556

Spearman korelasyon testi

Kontrol grubundakilerde hipokampus hacim yüzdesi ile KİDÖ-Boş Zaman Etkinlikleri arasında düşük orta derecede ($r=0,366$ $p=0,047$) korelasyon vardı. Hipokampus hacim yüzdesi ile diğer ölçek puanları arasında hem depresyon hem kontrol grubu hem de tümünde anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo 12).

Tablo 12. Hipokampus hacmi yüzdesi ile HAM-D, MADRS ve KİDÖ ölçek puanlarının ilişkisi

		Hipokampus hacmi yüzdesi	
		Korelasyon katsayısı	p
HAM-D	Depresyon hastaları	0,106	0,578
	Kontrol grubu	0,287	0,124
	Tümü	0,056	0,673
MADRS	Depresyon hastaları	0,037	0,846
	Kontrol grubu	0,249	0,184
	Tümü	0,029	0,828
KİDÖ- Özerklik	Depresyon hastaları	-0,068	0,722
	Kontrol grubu	0,204	0,280
	Tümü	-0,006	0,964
KİDÖ-Mesleki İşlevsellik	Depresyon hastaları	-0,191	0,312
	Kontrol grubu	-0,011	0,955
	Tümü	-0,149	0,255
KİDÖ-Bilişsel İşlevsellik	Depresyon hastaları	-0,035	0,856
	Kontrol grubu	0,180	0,341
	Tümü	0,020	0,881
	Depresyon hastaları	-0,148	0,435

KİDÖ-Mali	Kontrol grubu	-	-
Konular	Tümü	-0,091	0,488
KİDÖ-Kişilerarası	Depresyon hastaları	-0,345	0,062
İlişkiler	Kontrol grubu	-	-
	Tümü	-0,129	0,327
KİDÖ-Boş	Depresyon hastaları	0,117	0,539
Zaman	Kontrol grubu	0,366	0,047
Etkinlikleri	Tümü	0,178	0,174

Spearman korelasyon testi

ACC hacmi ile ölçek puanları arasında hem depresyon hem kontrol grubu hem de tümünde anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo 13).

Tablo 13. ACC hacmi ile HAM-D, MADRS ve KİDÖ ölçek puanlarının ilişkisi

		ACC hacmi	
		Korelasyon katsayısı	p
HAM-D	Depresyon hastaları	0,017	0,927
	Kontrol grubu	-0,080	0,676
	Tümü	-0,113	0,389
MADRS	Depresyon hastaları	0,082	0,665
	Kontrol grubu	-0,078	0,681
	Tümü	-0,095	0,469
KİDÖ-Özerklik	Depresyon hastaları	0,018	0,927
	Kontrol grubu	-0,161	0,396
	Tümü	-0,106	0,420
KİDÖ-Mesleki İşlevsellik	Depresyon hastaları	0,128	0,501
	Kontrol grubu	0,290	0,121
	Tümü	0,050	0,706
KİDÖ-Bilişsel İşlevsellik	Depresyon hastaları	0,005	0,978
	Kontrol grubu	0,017	0,927
	Tümü	-0,097	0,460
	Depresyon hastaları	0,225	0,232

KİDÖ-Mali	Kontrol grubu	-	-
Konular	Tümü	0,096	0,465
KİDÖ-	Depresyon hastaları	-0,001	0,995
Kişilerarası	Kontrol grubu	-	-
İlişkiler	Tümü	-0,112	0,396
KİDÖ-Boş	Depresyon hastaları	-0,012	0,951
Zaman	Kontrol grubu	-0,353	0,056
Etkinlikleri	Tümü	-0,195	0,135

Spearman korelasyon testi

ACC hacim yüzdesi ile ölçek puanları arasında hem depresyon hem kontrol grubu hem de tümünde anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo 14).

Tablo 14. ACC hacim yüzdesi ile HAM-D, MADRS ve KİDÖ ölçek puanlarının ilişkisi

		ACC hacim yüzdesi	
		Korelasyon katsayısı	p
HAM-D	Depresyon hastaları	-0,098	0,607
	Kontrol grubu	0,028	0,881
	Tümü	-0,118	0,367
MADRS	Depresyon hastaları	-0,015	0,939
	Kontrol grubu	-0,024	0,900
	Tümü	-0,109	0,406
KİDÖ-Özerklik	Depresyon hastaları	-0,134	0,479
	Kontrol grubu	-0,247	0,189
	Tümü	-0,177	0,177
KİDÖ-Mesleki İşlevsellik	Depresyon hastaları	0,299	0,108
	Kontrol grubu	0,225	0,231
	Tümü	0,129	0,324
KİDÖ-Bilişsel İşlevsellik	Depresyon hastaları	0,056	0,767
	Kontrol grubu	-0,167	0,379
	Tümü	-0,118	0,368

KİDÖ-Mali Konular	Depresyon hastaları	0,253	0,177
	Kontrol grubu	-	-
	Tümü	0,114	0,386
KİDÖ-Kişilerarası İlişkiler	Depresyon hastaları	-0,149	0,431
	Kontrol grubu	-	-
	Tümü	-0,144	0,273
KİDÖ-Boş Zaman Etkinlikleri	Depresyon hastaları	-0,090	0,635
	Kontrol grubu	-0,282	0,131
	Tümü	-0,189	0,148

Spearman korelasyon testi

3.9. Depresyon Hastalarında Tedavi Yanıtı ve Etkileyen Faktörler

Depresyon hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası HAM-D ölçek puanları arasında %50'den az değişim olanların anti-MBP ortalaması $8,5 \pm 3,2$ iken, %50 ve üstü değişim olanların anti-MBP ortalaması ise $5,6 \pm 2,0$ olarak saptandı ve %50 ve üstü değişim olanların anti-MBP değeri anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0,020$). %50'den az veya %50 ve üstü düşüş olan hastaların diğer hacim ve hacim yüzdesi değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Depresyon hastalarında HAM-D başlangıç ve tedavi sonrası değişim durumlarına göre hacim ve anti-MBP değerlerinin karşılaştırılması

	HAM-D yanıt		p*
	%50'den az (n=5)	%50 ve üstü (n=20)	
	Ort±SS	Ort±SS	
Hipokampus hacmi	$7,8 \pm 0,4$	$8,1 \pm 0,8$	0,581
Hipokampus hacim yüzdesi	$0,60 \pm 0,05$	$0,61 \pm 0,04$	0,594
ACC hacmi	$10,3 \pm 1,7$	$11,1 \pm 1,8$	0,378
ACC hacim yüzdesi	$0,78 \pm 0,13$	$0,84 \pm 0,11$	0,347
Anti-MBP	$8,5 \pm 3,2$	$5,6 \pm 2,0$	0,020

**Student T testi*

Depresyon hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası MADRS ölçek puanları arasında %50'den az değişim olan hastalar ile %50 ve üstü değişim olan hastaların hipokampus ve ACC hacimleri ve hacim yüzdeleri ve anti-MBP değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Depresyon hastalarında MADRS ölçeğinin başlangıç ve tedavi sonrası değişim durumlarına göre hacim ve anti-MBP değerlerinin karşılaştırılması

	MADRS yanıt		p*
	%50'den az (n=9)	%50 ve üstü (n=16)	
	Ort±SS	Ort±SS	
Hipokampus hacmi	7,6±0,6	8,2±0,8	0,060
Hipokampus hacim yüzdesi	0,61±0,04	0,61±0,04	0,728
ACC hacmi	10,1±1,6	11,4±1,8	0,092
ACC hacim yüzdesi	0,80±0,13	0,84±0,11	0,427
Anti-MBP	7,3±2,7	5,5±2,2	0,090

**Student T testi*

Tablo 17. Depresyon hastalarında Hamilton ölçeğinin başlangıç ve tedavi sonrası değişim durumlarına göre cinsiyet, aile öyküsü, yaş, hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre değerlerinin karşılaştırılması

	HAM-D yanıt	p**
--	-------------	-----

		%50'den az (n=5)	%50'den az (n=20)	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	3 (60)	16 (80)	0,562
	Erkek	2 (40)	4 (20)	
Ailede öykü	Yok	3 (60)	10 (50)	1,000
	Var	2 (40)	10 (50)	
Yaş (ort±ss)		36,4±9,5	35,8±12	0,912*
Hastalık başlangıç yaşı (ort±ss)		32,7±9	29,3±9,7	0,487*
İlk şikayetlerden itibaren geçen süre (yıl) (ort±ss)		3,7±2,8	6,6±8,2	0,206*

*Student T testi

**Kikare testi

Depresyon hastalarında tedavi ile HAM-D değişim oranına göre cinsiyet, aile öyküsü, yaş, hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 17).

Depresyon hastalarında tedavi ile MADRS değişim oranına göre cinsiyet, aile öyküsü, yaş, hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Depresyon hastalarında MADRS ölçeğinin başlangıç ve tedavi sonrası değişim durumlarına göre cinsiyet, aile öyküsü, yaş, hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre değerlerinin karşılaştırılması

		MADRS yanıt		p**
		%50'den az (n=9)	%50'den az (n=16)	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	7 (77,8)	12 (75)	1,000
	Erkek	2 (22,2)	4 (25)	
Ailede öykü	Yok	5 (55,6)	8 (50)	1,000
	Var	4 (44,4)	8 (50)	

Yaş (ort±ss)	36,8±11	38,1±12,4	0,774*
Hastalık başlangıç yaşı (ort±ss)	31,1±10,4	29,4±9,3	0,681*
İlk şikayetlerden itibaren geçen süre (yıl) (ort±ss)	5,7±4,6	6,2±8,8	0,885*

*Student T testi

**Kikare testi

Tedavi öncesi ve sonrası HAM-D ölçek puanları arasında oluşan değişim ile hipokampus hacmi, hipokampus hacim yüzdesi, ACC hacmi, ACC hacim yüzdesi, anti-MBP, yaş, ilk şikayetlerden itibaren geçen süre ve hastalık başlangıç yaşı arasında korelasyon yoktu ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Depresyon hastalarında HAM-D ölçeğinin başlangıç ve tedavi sonrası farkı ile hacim ve anti-MBP değerlerinin korelasyonu

	HAM-D değişim	
	r	p
Hipokampus hacmi	0,233	0,262
Hipokampus hacim yüzdesi	0,055	0,793
ACC hacmi	0,369	0,070
ACC hacim yüzdesi	0,326	0,112
Anti-MBP	-0,207	0,321
Yaş	0,099	0,638
Hastalık başlangıç yaşı	-0,128	0,542
İlk şikayetlerden itibaren geçen süre	0,259	0,211

*Spearman korelasyon testi

Tablo 20. Depresyon hastalarında MADRS ölçeğinin başlangıç ve tedavi sonrası farkı ile hacim ve anti-MBP değerlerinin korelasyonu

	MADRS değişim
--	---------------

	r	p
Hipokampus hacmi	0,191	0,361
Hipokampus hacim yüzdesi	-0,094	0,655
ACC hacmi	0,406	0,044
ACC hacim yüzdesi	0,312	0,128
Anti-MBP	-0,212	0,308
Yaş	0,024	0,909
Hastalık başlangıç yaşı	-0,117	0,578
İlk şikayetlerden itibaren geçen süre	0,048	0,821

**Spearman korelasyon testi*

Depresyon hastalarında tedavi öncesi ve sonrası MADRS ölçek puanları arasında değişim ile ACC hacmi arasında orta düzeyde korelasyon ($r=0,406$ $p=0,044$) vardı. Tedavi öncesi ve sonrası MADRS ölçek puanları arasında değişim ile hipokampus hacmi, hipokampus hacim yüzdesi, ACC hacim yüzdesi, anti-MBP, yaş, hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre arasında korelasyon yoktu (Tablo 20).

Depresyon hastalarında tedavi öncesi ve sonrası HAM-D ölçek puanları arasında değişim kadınlar ve erkekler arasında ayrıca aile öyküsü olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı farklı değildi ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Cinsiyet ve aile öyküsüne göre depresyon hastalarında HAM-D ölçeğinin başlangıç ve tedavi sonrası farkların karşılaştırılması

		HAM-D değişim	p*
		Med (IQR)	
Cinsiyet	Kadın	12 (9-14)	0,586
	Erkek	9,5 (7-15)	
Ailede öykü	Yok	12 (7-13)	0,274
	Var	12,5 (10-15,5)	

**Mann Whitney U testi*

Depresyon hastalarında tedavi öncesi ve sonrası MADRS ölçek puanları arasında değişim kadınlar ve erkekler arasında ayrıca aile öyküsü olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı farklı değildi ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Cinsiyet ve aile öyküsüne göre depresyon hastalarında MADRS ölçeğinin başlangıç ve tedavi sonrası farkların karşılaştırılması

		MADRS değişim	p*
		Med (IQR)	
Cinsiyet	Kadın	16 (13-21)	0,726
	Erkek	14 (10-21)	
Ailede öykü	Yok	16 (10-18)	0,313
	Var	16,5 (13,5-25)	

*Mann Whitney U testi

Anti-MBP değerleri ile yaş, hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0,05$). Kadın ve erkeklerin anti-MBP değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,181$) (Tablo 23).

Tablo 23. Anti-MBP değerlerinin tanımlayıcı özelliklerle ilişkisi

		Anti-MBP	p*
Yaş		-0,053	0,689
Hastalık başlangıç yaşı		-0,134	0,481
İlk şikayetlerden itibaren geçen süre		-0,099	0,604
Cinsiyet	Kadın	4,2±3,0	0,181
	Erkek	5,9±7,0	

*Pearson korelasyon testi

**Kikare testi

Hipokampus hacim değerleri ile yaş, hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0,05$). Erkeklerin hipokampus hacim değeri kadınlara göre anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,015$) (Tablo 24).

Tablo 24. Hipokampus hacim değerlerinin tanımlayıcı özelliklerle ilişkisi

	Hipokampus hacim	p*
--	------------------	----

Yaş		-0,149	0,256
Hastalık başlangıç yaşı		-0,334	0,071
İlk şikayetlerden itibaren geçen süre		0,242	0,198
Cinsiyet	Kadın	8,0±0,6	0,015
	Erkek	8,7±0,9	

*Pearson korelasyon testi

**Kikare testi

Hipokampus hacim yüzdesi değerleri ile yaş, hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0,05$). Kadın ve erkeklerin hipokampus hacim yüzdesi değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,679$) (Tablo 25).

Tablo 25. Hipokampus hacim yüzdesi değerlerinin tanımlayıcı özelliklerle ilişkisi

		Hipokampus hacim yüzdesi	p*
Yaş		0,065	0,621
Hastalık başlangıç yaşı		-0,203	0,281
İlk şikayetlerden itibaren geçen süre		0,299	0,108
Cinsiyet	Kadın	0,62±0,04	0,679
	Erkek	0,61±0,05	

*Pearson korelasyon testi

**Kikare testi

ACC hacim değerleri ile ilk şikayetlerden itibaren geçen süre arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($p=0,661$). ACC hacim değerleri ile yaş arasında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,534$ $p<0,001$) korelasyon vardı. ACC hacmi ile hastalık başlangıç yaşı arasında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,525$ $p=0,003$) korelasyon vardı. Erkeklerin ACC hacim değerleri kadınlara göre anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,028$) (Tablo 26).

Tablo 26. ACC hacim değerlerinin tanımlayıcı özelliklerle ilişkisi

	ACC hacmi	p*
--	------------------	-----------

Yaş		-0,534	<0,001
Hastalık başlangıç yaşı		-0,525	0,003
İlk şikayetlerden itibaren geçen süre		-0,084	0,661
Cinsiyet	Kadın	10,8±1,7	0,028
	Erkek	12,0±1,6	

*Pearson korelasyon testi

**Kikare testi

ACC hacim yüzdesi değerleri ile ilk şikayetlerden itibaren geçen süre arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($p=0,602$). ACC yüzde değerleri ile yaş arasında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,523$ $p<0,001$) korelasyon vardı. ACC yüzde ile hastalık başlangıç yaşı arasında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,529$ $p=0,003$) korelasyon vardı. Kadın ve erkeklerin ACC yüzde değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,641$) (Tablo 27).

Tablo 27. ACC hacim yüzdesi değerlerinin tanımlayıcı özelliklerle ilişkisi

		ACC hacim yüzdesi	p*
Yaş		-0,523	<0,001
Hastalık başlangıç yaşı		-0,529	0,003
İlk şikayetlerden itibaren geçen süre		-0,099	0,602
Cinsiyet	Kadın	0,83±0,11	0,641**
	Erkek	0,84±0,10	

*Pearson korelasyon testi

**Kikare testi

ACC hacmi ile hastalık başlama yaşı arasında yaşa göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizinde ikisi arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($r=-0,273$ $p=0,152$) (Tablo 28).

Tablo 28. ACC hacmi ile ACC hacmi ile hastalık başlama yaşı arasında parsiyel korelasyon

		ACC hacmi	
		r	p*
Hastalık başlama yaşı	Yaşa göre	-0,273	0,152

*Parsiyel korelasyon

ACC hacmi yüzdesi ile hastalık başlama yaşı arasında yaşa göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizinde ikisi arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($r=-0,268$ $p=0,160$) (Tablo 29).

Tablo 29. ACC hacmi yüzdesi ile ACC hacmi yüzdesi ile hastalık başlama yaşı arasında parsiyel korelasyon

		ACC yüzde	
		r	p*
Hastalık başlama yaşı	Yaşa göre	-0,268	0,160

*Parsiyel korelasyon

4. TARTIŞMA

4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler

Çalışmada depresif bozukluk tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu olarak tanımlanan iki grup birbirleriyle yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilerek çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamıza depresif bozukluk grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda 23 kişi (%76,7) kadın ve 7 kişi (%23,3) erkek olarak toplamda 60 katılımcı gönüllü olmuştur. Çalışmamızda depresif bozukluğu teslim eden grupta kadın katılımcının fazla olması literatürde depresif bozukluğun kadınlarda görülme sıklığının fazla olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur (188–190).

Depresif bozukluk grubunda hastalık başlangıç yaşı $30,2 \pm 10,1$ olarak tespit edilmiştir. Yine depresif bozukluk grubunda ilk psikiyatrik şikayetlerden itibaren geçen süre ortalama $7,2 \pm 8,3$ yıl olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda depresif bozukluğun ortalama başlangıç yaşı da daha önceki epidemiyolojik çalışmalarla uyumludur (188, 190).

Çalışmaya katılan depresif bozukluk hastalarının 4'ü (%13,3) yalnız, 26'si (%86,7) ailesiyle yaşamaktaydı, sağlıklı kontrollerde ise 6 kişi (%20) yalnız ve 24 kişi (%80) ailesiyle yaşamaktaydı. Kiminle yaşadıkları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,729$). Epidemiyolojik çalışmalarda depresif bozukluğun yalnız yaşayanlarda daha sık olduğu belirtilmekle birlikte (188, 190) çalışmamızın örneklem büyüklüğü ve çalışmamızda çalışmaya katılımın gönüllülük usulüncelmesi gibi özellikler göz önüne alındığında iki grup arasında anlamlı fark çıkmamasının açıklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada katılımcıların çalışma durumu incelendiğinde depresyon grubunda 14 kişi (%46,7) işsiz, 11 kişi (%36,7) çalışan ve 5 kişi (%16,7) öğrenci olarak tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise 3 kişi (%10) işsiz, 20 kişi (%66,7) çalışan, 1 kişi (%3,3) emekli ve 6 kişi (%20) öğrenci olarak tespit edilmiştir. Katılımcılar çalışma durumu açısından incelendiğinde örneklem büyüklüğünün küçük olması istatistiksel olarak bir değerlendirmeyi mümkün kılmasa da depresif bozukluk grubunda çalışmayan kişilerin fazlalığı literatürle uyumludur (189).

Çalışmada medeni durum incelendiğinde depresyon grubunda 11 kişi (%36,7) bekar, 15 kişi (%50) evli, 3 kişi (%10) boşanmış ve 1 kişi (%3,3) dul olarak tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise 11 kişi (%36,7) bekar, 18 kişi (%60) evli ve 1 kişi (%3,3) boşanmış olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya katılım sağlayan depresif bozukluk tanılı hastaların 4'ünün (%13,3) bir kez ve 2 tanesinin (%6,7) birden fazla kez hastane yatışı bulunmaktadır.

Çalışmamızda katılımcılar psikiyatrik yönden aile öyküsü açısından incelendi. Depresif bozukluk grubunda aile öyküsü 14 kişi (%46,7) de tespit edildi, hasta grubunda aile öyküsü 4 kişi (%13,3) de tespit edildi ve bu fark anlamlıydı ($p=0,011$). Çalışmada aile öyküsünün depresif bozukluk grubunda anlamlı bir şekilde fazla olması literatür ile uyumludur (191, 192).

Çalışmaya gönüllü olan kimsede intihar öyküsü ve EKT öyküsü bulunmamaktadır. Alkol kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,612$).

Gruplar sigara kullanımına göre karşılaştırıldığında depresif bozukluk hasta grubunda 12 kişi (%40) sigara kullanmakta, 18 kişi (%60) sigara kullanmamaktadır. Sağlıklı kontrol grubunda ise 7 kişi (%23,3) sigara kullanmakta ve 23 kişi (%76,7) sigara kullanmamaktadır. İki grubun arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,267$). Bu çalışmada sigara kullanımı açısından iki grup arasında fark bulunmasa da literatürde depresif bozukluğun yüksek sigara kullanım oranlarıyla ilişkili olduğu (193), depresif semptomların daha düşük sigara bırakma oranıyla ilişkili olduğu (194) ve sigara bırakmanın depresif semptomları azaltabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (195). Çalışmamızın örneklem küçüklüğü ve çalışmaya katılımın gönüllülük esasına dayanması bu farklılığı açıklayabilir.

4.2. Depresif bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun MADRS, HAM-D ve KİDÖ Değerlerinin Karşılaştırılması

Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubuna başlangıçta sadece bir kez MADRS, HAM-D ve KİDÖ yapılmıştır. Depresif bozukluk tanılı grupta başlangıçta MADRS, HAM-D ve KİDÖ yapılmıştır ayrıca takiplerinin 2. ayında MADRS ve HAM-D tekrarlanmıştır.

Depresyon hastalarının HAM-D ilk ölçüm puanı medyan 19 (16-22), tedavi sonrası kontrol puanı medyan 7,5 (4-10) olarak saptandı ve ilk ölçüm ile kontrol ölçümü arasında medyan 12 (7-14) puan azalma vardı. Bu değişim hastaların %80'inde ($n=20$) %50 veya daha fazlaydı.

Depresyon hastalarının MADRS ölçeği ilk ölçüm puanı medyan 28 (26-34) ve tedavi sonrası kontrol puanı medyan 11,5 (8-16) olarak saptandı ve ilk ölçüm ile kontrol ölçümü arasında medyan 16,5 (11-23) puan azalma vardı. Bu değişim hastaların %64'ünde (n=16) %50 veya daha fazlaydı.

MADRS ve HAM-D ölçeklerine göre tedaviye yanıt etkileyen parametrelere baktığımızda cinsiyet, aile öyküsü, yaş, hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Depresyon hastalarının KİDÖ-Özerklik puanı anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Depresyon hastalarının KİDÖ-Mesleki İşlevsellik puanı anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Depresyon hastalarının KİDÖ-Bilişsel İşlevsellik puanı anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Depresyon hastalarının KİDÖ-Mali Konular puanı anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Depresyon hastalarının KİDÖ-Kişilerarası İlişkiler puanı anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Depresyon hastalarının KİDÖ-Boş Zaman Etkinlikleri anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$).

Tedaviye yanıt anlamında literatürde yapılan en geniş çalışma olan STAR*D çalışmasında ilk basamak tedaviye yanıt oranları %47 olarak bulunmuştur (3). Yine çeşitli çalışmalarda depresif bozukluğu olan hastaların ilk tedaviye %30 ila %40 arasında cevap vermediği gösterilmiştir (196–198).

Çalışmamızda MADRS'ne göre %64 ve HAM-D'ne göre %80 bulunan tedaviye yanıt oranları çalışmamızda ek hastalıkların dışlanması ve esnek bir tedavi rejimi uygulanması gibi faktörleri de göz önüne aldığımızda literatürle uyumludur.

Depresif bozukluğun işlevsel bozuklukla ilişkili olduğu genel olarak kabul görmüştür (199–201). Wells ve arkadaşları, depresif bozukluk hastalarının işlevselliğinin, kronik tıbbi rahatsızlıkları olan hastaların işlevselliğine benzer veya daha kötü olduğunu göstermiştir (107). Yapılan bir başka çalışmada eşikaltı depresif semptomları olan bireylerde de işlevselliğin bozulduğu gösterilmiştir (202). Çalışmamızda işlevsellik alt boyutlarının tümünde depresif bozukluk grubunda kontrol gurubuna oranla işlevsellikle tespit edilen kötüleşme literatürle uyumludur.

Çalışmamızda depresyon hastalarında Hamilton ölçeği ile MADRS ölçeği arasında yüksek derecede korelasyon bulunmuştur ($r=0,880$ $p<0,001$). Yapılan çalışmalarda bazı küçük ölçekli

Çalışmalarda farklılıklar olsa da MADRS ve HAM-D arasında gl bir korelasyon bulunmuştur (203, 204). Çalışmamızda iki ölçeğin yüksek korelasyon göstermesi literatürle uyumludur.

HAM-D ve MADRS lekleriyle KİDÖ arasındaki ilişkiye baktığımızda; KİDÖ alt ölçeklerinden özerklik, bilişsel işlevsellik, kişilerarası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri ile MADRS ve HAM-D arasında anlamlı bir ilişki vardı. KİDÖ alt ölçekleri olan mesleki işlevsellik ve mali konular ile MADRS ve HAM-D arasında anlamlı bir ilişki çıkmamıştır. Mesleki işlevsellikte anlamlı bir ilişki bulunmamasının sebebi depresif bozukluk grubunda bir işte çalışan kişilerin sayısının azlığı -11 kişi- olabilir. Mali konularda anlamlı bir ilişki bulunmamasının sebebi depresif bozuklu grubunun semptomlarının şiddetinin azlığı olabilir, işlevsellik ağır depresif bozuklukta belirgin olarak bozulmaktadır (28).

HAM-D skorlarında başlangıç ve tedavi sonrası oluşan değişime baktığımızda hastanın başvuru esnasındaki yaşı ve hastalık başlangıç yaşı ile anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. HAM-D skorlarında gerçekleşen değişim ile hastanın ilk şikayetlerinden itibaren geçen süre arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. MADRS skorlarında başlangıç ve tedavi sonrası oluşan değişime baktığımızda hastanın başvuru esnasındaki yaşı, hastanın ilk şikayetlerinden itibaren geçen süre ve hastalık başlangıç yaşı ile anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Literatürde hem depresif bozukluğun başlangıç yaşının prognozu etkilediğini gösteren (205–207) hem de hastalığın başlangıç yaşının prognozla ilişkisini bulamayan çalışmalar mevcuttur (208–210). Yine literatürde hastanın yaşının hastalığın prognozunu etkilediğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte (205), hastanın yaşının prognozla bir ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar çoğunluktadır (207–211). Yapılan çalışmalarda hastanın ilk şikayetlerinden itibaren geçen srenin hastalığın gidişatını etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (205, 206).

4.3. Depresif bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun Anti-MBP Değerlerinin Karşılaştırılması

Bu tez çalışması literatür incelendiği kadarıyla depresif bozukluk ve anti-MBP ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızda depresyon grubu ve sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında anti-MBP miktarının depresyon grubunda anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,004$). Aynı zamanda yapılan ROC analizi ile anti-MBP kesme değeri 3,195 olarak alındığında depresif

bozukluğu olan bireyleri sağlıklı bireylerden %95 güven aralığında %96,7 duyarlılık, %86,7 özgüllük, %87,9 pozitif prediktif değer ve %96,3 negatif prediktif değerle ayırdığı bulunmuştur.

Aynı zamanda çalışmamızda HAM-D skorlarında %50 düzelmeyi tedaviye yanıt olarak aldığımızda tedaviye yanıt vermeyen hastalarda daha yüksek anti-MBP değerleri saptanmıştır. ($p=0,020$). Fakat MADRS ve HAM-D skorlarında başlangıç ve 2. ayda yapılan kontrollerde oluşan farkla anti-MBP değerleri anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anti-MBP değerleri ile yaş, hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Kadın ve erkeklerin anti-MBP değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu veriler ışığında değerlendirildiğinde anti-MBP'in bu tanımlayıcı özelliklerden bağımsız olarak depresif bozukluğun patogenezinde rol oynadığı düşünülebilir.

Duygudurum bozukluklarında myelinizasyonun bozulduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (212, 213). MBP'nin, oligodendrogliaların myelin yapım aktivitesini yansıttığı ve MBP'in kanda tespit edilmesinin beyindeki miyelinleşmenin bozulduğunun göstergesi olduğu kabul edilmektedir (18).

MBP, merkezi sinir sisteminde en bol bulunan ikinci miyelin proteindir (165). Santral sinir sisteminde miyelinin ana protein bileşenlerinden biri olan, beyin omurilik sıvısına veya kan dolaşımına girebilen ve yüksek oranda immünojenik özelliklere sahip, çekirdekte sinyal iletiminde görev alan, hücre iskeleti ile etkileşimlere giren ve diğer miyelin proteinlerinin ekspresyonunda düzenleyici işleve sahip bir proteindir (16).

MBP proteini, hem serumda hem de BOS'ta beyin dokusu hasarı ve nörodejeneratif hastalık için olası bir biyobelirteç olarak incelenmiş ve kullanılmıştır (169–171). Otoantikorlar tarafından tanınır (172), parçalanır (173, 174) ve immünoproteazom için etkili bir substrattır (175). Şizofreni hastalarında MBP'e karşı otoantikor titrelerinin sağlıklı bireylere göre ~1,8 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (176). Yine şizofreni hastalarında kısa süreli antipsikotik tedavi sırasında antikorların MBP hidrolize edici aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (177). Şizofrenide negatif belirtilerin pozitif belirtilere göre tedaviyle daha az düzelme gösterdiği bildirilmiştir (214) ve yapılan çalışmada şizofrenide negatif semptomları olan hastalarda pozitif semptomları olanlara göre antikorların MBP hidrolize edici aktivitesinde fazlalık göstermiştir (176). Kamaeva ve arkadaşları bipolar bozuklukta serum immünoglobülinlerinin MBP'yi hidrolize etme yeteneği ile miyelin

hasarı ve inflamasyon arasında bir bağlantı olabileceğini öne sürmüştür (178). Ayrıca depresif bozukluğu olan hastalarda, MBP'de önemli bir artış görünürken tekrarlayan depresif atakları olan bireylerde kan serumunda MBP seviyelerinin ilk atağını yaşayanlara göre yüksek olduğu bulunmuştur (19).

Depresif bozukluğun patogenezi ve myelin basic protein ile ilgili önceki çalışmalar göz önüne alındığında bizim çalışmamızda da anti-MBP değerlerinin depresif bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunması literatürde ilk olmasının yanında depresif bozukluğun nörodejeneratif yapısını göz önüne aldığımızda aynı zamanda literatürle de uyumludur. Yine tedaviye yanıt olmayan hastalarda anti-MBP'in yüksek olması da anti-MBP'in myelin hasarı ve inflamasyonla olan ilişkisiyle açıklanabilir.

Fried ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada depresif bozukluğun tanı kriterlerinin çeşitli kombinasyonları incelendiğinde 1030 farklı klinik tablo oluştuğunu hesaplamıştır (20). Örneğin, melankolik özellikli depresyon daha ağır şiddette seyreden, tedaviye yanıt oranları daha düşük olan, yatan hastalarda daha sık olan, psikososyal etkenlerden bağımsız ortaya çıkan, deksametazon baskılama testinde bozulma ve REM uyku latansında kısalma gibi biyolojik anormalliklerin görülme olasılığı daha yüksek olan bir depresif bozukluk türüdür (21, 215). Aynı zamanda depresif bozukluğun inflamatuvar bir alt tipine dair kanıtlar literatürde tartışılmaktadır (216–218). Deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar immüno-metabolik düzensizlikler ile depresyon arasında çift yönlü bir ilişkiyi vurgulamaktadır (219, 220). İştah artışı, uyku artışı, yorgunluk gibi atipik özellikler ve bunlara bağlı motivasyon azlığı “inflamatuvar” tip depresif bozuklukla ilişkisi en fazla olan semptomlardır (221).

Myelin basic proteine karşı gelişen antikorlar tedaviye yanıt vermeyen hastalarda daha yüksek saptandı ancak ölçek değişimi ile korele saptanmadı. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda antikorların yüksek saptanıp, ölçek puanlarında oluşan değişimle anlamlı bir ilişki saptanmamasının nedenleri depresif bozukluğun heterojen doğası ve örneklem büyüklüğümüz olabilir. Anti-MBP daha yüksek olan, biyolojik anormalliklerin eşlik ettiği, tedaviye dirençli bir kısım “inflamatuvar” tip depresif bozukluğu olan hasta grubu tedaviye cevap vermemiş olabilir fakat bu alt türü ait olmayan hastalarda depresif bozukluğun şiddeti anti-MBP düzeyleriyle ilişkili olmayabilir. Anti-MBP değerleri yüksek olan ve daha fazla inflamasyonla ilişkili olan bir depresif bozukluk tipinin tanımlanması durumunda güncel depresif bozukluk farmakoterapisine

ek/alternatif olarak anti-enflamatuvar tedavilerin eklenmesi yeni bir araştırma konusu olacaktır. Depresif bozukluğun anti-MBP ile ilişkisini daha iyi anlamak için daha büyük örneklemlerle çalışmalar gerekmedir. Ayrıca anti-MBP'in depresif bozukluğa sebep olan mekanizmalarla ilişkisi aydınlatacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yine çalışmamızda MADRS skorlarında %50 düzelmeyi tedaviye yanıt olarak aldığımızda anti-MBP değerlerinin tedaviye yanıtla ilişkisi bulunamadı ($p=0,090$). Bu farklılık da iki ölçeğin doğasından kaynaklanıyor olabilir. HAM-D somatik ve psikolojik semptomlara neredeyse eşit derecede odaklanmaktayken, MADRS somatik semptomlardan çok psikolojik semptomlara odaklanmaktadır (222). Ayrıca literatürde farmakoterapinin, iştah ve uyku gibi vejetatif belirtilere depresyonun diğer semptomlarından daha önce etki ettiği de belirtilmiştir (223). Anti-MBP'in HAM-D için tedaviye yanıtı öngörüp MADRS için görmemesinin ölçeklerin yapısından kaynaklanabileceği düşünülmekle birlikte yanıt vermeyen olgularda anti-MBP değerleri istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte yüksek saptanmıştır, bu bağlamda daha büyük örneklemlerle çalışmalarda bu veriler tekrar test edilmelidir.

Çalışmamızda anti-MBP değerleri ve KİDÖ değerleri, depresif bozukluk ve sağlıklı kontrolleri ayrı gruplar olarak aldığımızda anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sağlıklı kontrollere göre Anti-MBP yüksek olan depresif bozukluk grubunda işlevselliğin düşük olması ve anti-MBP'nin düşük olduğu sağlıklı kontrollerde işlevselliğin korunmuş olması beklenen bulgudur ve anti-MBP değerleri grupları kendi içerisinde ayırtıramamıştır. Fakat tüm katılımcıları değerlendirdiğimizde KİDÖ ölçeği alt boyutlarına baktığımızda; özerklik ($p<0,001$), mesleki işlevsellik ($p<0,012$), bilişsel işlevsellik ($p<0,001$), mali konular ($p=0,010$), kişiler arası ilişkiler ($p<0,001$), boş zaman etkinlikleri ($p=0,009$) olarak ayrılan 6 alt boyutta da ölçek değerleri anti-MBP değerleri ile ilişki saptanmıştır. Yapılan çalışmalar immünolojik değişikliklerin çeşitli depresif semptomlara neden olduğunu göstermiştir (75) (Şekil-1). Sıçanlarla yapılan bir çalışma tek doz modifiye MBP ile immünizasyonun kronik stresin sebep olduğu mikrogliya aktivasyonunu engellediği ve kronik stresin BDNF ekspresyonuna yaptığı olumsuz etkiden koruduğu bulunmuştur (17). Yine antikorların MBP hidrolize edici aktivitesinin şizofrenide negatif semptomlarla pozitif korelasyon göstermesi, yine serum immünoglobülinlerinin MBP'yi hidrolize etme yeteneği ile miyelin hasarı ve inflamasyon arasında bir bağlantı olabileceğini gösteren çalışmalara

baktığımızda ayrıca çalışmamızda gösterildiği gibi anti-MBP yüksekliğinin tedaviye yanıtı olumsuz etkilediği göz önüne alınınca anti-MBP değerlerinin yükselmesiyle işlevselliğin azalması beklenen bir bulgudur.

Çalışmamızda anti-MBP değerleri arttıkça ölçek puanları artmakta, depresif semptomların şiddeti artmakta ve işlevsellik düşmektedir. Bu bağlamda anti-MBP'in inflamasyon ile ilişkisi düşünüldüğünde depresif belirtilerin oluşmasında ve şiddetinde inflamasyonun önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir ve inflamasyonun depresif bozukluğun patogenezinde ve prognozundaki yerinin aydınlatılması için daha ileri çalışmalara gerek vardır. Her depresyona uyan “standart” bir tedavi yerine kişiselleştirilmiş tedavilerin uygulanması açısından da depresyon-inflamasyon ilişkisinin aydınlatılmaya ihtiyacı vardır.

4.4. Depresif bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun hipokampüs ve anterior singulat korteks hacmi ve toplam beyin hacmine göre yüzdesel değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda erkeklerin hipokampüs ve ACC hacim değeri kadınlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hipokampüs ve ACC hacmi yüzdesi değerleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Literatürde erkeklerin beyin hacimlerinin kadınlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (224, 225). Çalışmamızın verileri bu bakımdan literatürle uyumludur ve yapılacak çalışmalarda bu cinsiyet farkını değerlendirme dışı bırakmak için beyin hacimlerinin yüzdesel değerlerinin değerlendirilmesinin daha uygun bir yöntem olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hipokampüs hacim değerleri ile yaş, hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Hipokampüs hacmi yüzdesi değerleri ile yaş, hastalık başlangıç yaşı ve ilk şikayetlerden itibaren geçen süre arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

Literatürde yaşlandıkça hipokampal hacimlerde azalma olduğunu gösteren çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte (226–228) , yaşlandıkça hipokampal hacimlerde azalma olmadığı gösteren çalışmalar da vardır (229, 230). Çalışmamızın $37,2 \pm 11,9$ yaş ortalaması olması sebebiyle hipokampal hacimde ve hipokampüs hacmi yüzdesinde istatistiksel bir fark oluşturacak yıkımın henüz oluşmadığını düşünebiliriz.

Depresif hastalarda yapılan 3 yıllık ve 5 yıllık izlem çalışmalarında hipokampal hacimde anlamlı bir değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (126, 136), çalışmamız da ilk şikayetlerden itibaren geçen süre ile hipokampus hacimlerinin ve hipokampus hacmi yüzdelerinin arasında ilişki olmaması açısından bu çalışmalarla benzer sonuçlar vermiştir. Ayrıca çalışmamızda ACC hacim değerleri ve ACC hacmi yüzde değerleri ile ilk şikayetlerden itibaren geçen süre arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaması da yine bu çalışmalarla uyumludur.

ACC hacim değerleri ve ACC hacmi yüzde değerlerinin çalışmaya katılanların yaşı arttıkça azaldığı bulunmuştur. Tüm çalışmalar olmasa da (231) yapılan çalışmaların çoğu yaşlanmanın ACC hacminde küçülmeye ilişkili olduğunu göstermiştir (232–234). Çalışmamız bu açıdan literatürle uyumludur. Çalışmamızda ACC hacmi değerleri ve ACC hacim yüzde değerlerinin hastalık başlangıç yaşı azaldıkça arttığı bulunmuştur fakat yaşa göre düzeltilindiğinde bu anlamlılık kaybolmuştur.

Çalışmamızda anti-MBP değerlerin ACC ve hipokampus hacim değerleriyle anlamlı bir ilişkisi bulunmadı. Ayrıca hipokampus ve ACC hacimlerinde ve hacimlerinin total beyin hacmine göre yüzdesel dağılımında depresif bozukluk ile sağlıklı kontrol arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. ACC ve hipokampus hacimlerinin MADRS, HAM-D ve KİDÖ ölçekleriyle de anlamlı bir ilişkisi bulunamadı.

Hastalık fazı, tedavi durumu ve genetik altyapı gibi özellikler görüntüleme çalışmalarının sonuçlarını etkileyebilmektedir (120).

Eker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipokampal hacim azalmalarının 40 yaşın altındaki hasta gruplarında olağandışı olduğu ve semptomları orta şiddette olan ve komorbiditesi olmayan genç, ilk atak MDB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla hipokampal hacim azalmasının olmadığı belirtilmiştir (135). Literatürde hipokampal hacmin depresif bozuklukta azalmadığı gösteren çalışmalar olduğu gibi (136, 137, 235) , hipokampal hacmin anlamlı bir düzeyde azaldığını saptayan çalışmalar da mevcuttur (5, 120).

Depresif bozuklukta ACC hacimlerinin sağlıklı kontrollere göre farklı olmadığını bulan çalışmalar olduğu gibi (228, 230, 231), farklı bulan çalışmalar da literatürde mevcuttur (141–143).

Hastalarımızın ortalama $7,2 \pm 8,3$ yıl hastalık öyküsü olması, $37,2 \pm 11,9$ yaş ortalaması olması ve gerçek hasta popülasyonunu yansıtmayacak şekilde ek hastalık öyküsü olanların

dışlanması gibi faktörler bu durumu açıklayabilir. Bu ilişkilerin daha iyi aydınlatılabilmesi için daha büyük ölçekli örneklerde test edilmeleri gerekmektedir.

ACC hacmi fazla olan depresif hastalarda MADRS ($p=0,044$) ölçeğinin başlangıç ve 2. ay kontrol değerleri arasında puan düşüşündeki fark anlamlı şekilde fazla bulunurken HAM-D ölçeğinde bu anlamlılık tespit edilemedi. Hipokampus hacminde her iki ölçek için de anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Anterior singulat hacimlerinin 8 haftalık fluoksetin tedavisinden sonra daha hızlı ve daha yüksek semptom iyileşmesini öngördüğü (150) ve kaudal kısmın 16 haftalık bilişsel davranışçı terapi ile yapılan başka bir çalışmada semptom iyileşmesi ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (151). ACC'in başlangıç hacminin daha yüksek olduğu hastalarda semptomların daha hızlı azalma gösterdiği bulunmuştur (104, 149). Meta-analizler, ACC'deki hacimsel azalmanın depresyondaki herhangi bir yapısal farklılık için en büyük etki boyutu olduğunu bulmuştur (142, 144).

Bizim çalışmamızda da hipokampus değil ama ACC hacimlerinin MADRS puanlarında düşüşü öngörmesi ACC hacimlerinin herhangi bir yapısal farklılık için en büyük etki boyutu olduğunu bulan meta-analizle uyumludur. Çalışmamızda hipokampus hacim değerleriyle ölçek değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Depresif bozuklukta semptomların şiddetini etkileyen birçok faktör (yaşam olayları, damgalanma, ek hastalıklar v.b.) olduğu ve çalışmamızın küçük örnekleme göz önüne alındığında nörogörüntüleme sonucu elde edilen verilerin depresyonun şiddetine etkisini inceleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu kesitsel çalışmada Anti-MBP ile ACC ve hipokampus hacimleri arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Ancak bu hacimleri etkileyen çoklu etmenler olması (nörogelişimsel etmenler, genetik vs..) sebebiyle daha ileri takip çalışmalarıyla yüksek anti-MBP düzeyi olan hastalarda nörogörüntüleme sonrası elde edilen hacim değerlerinin incelenmesine ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Çalışmamızda anti-MBP değerlerinin depresif bozukluğu olan bireyleri sağlıklı kontrollerden ayırmakta özgül ve duyarlı bir yöntem olarak gelecek vaat ettiği saptanmıştır. Ayrıca anti-MBP'in tedaviye yanıt ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Tedaviye dirençli depresif bozuklukta anti-MBP düzeylerini değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yine çalışmamızda ACC hacminin yüksekliği HAM-D ve MADR-S skorlarındaki düşüş ile korele saptanmıştır. Antidepresan tedavisi alan depresif bozukluk hastaları için yapılan yapısal nörogörüntüleme çalışmalarının tedaviye yanıt veren hastalarla vermeyenleri sınıflandırmasında doğruluk oranı %64 ila %89 arasındadır (7–9). Yine makine öğrenmesine bağlı tedavi sonucunu tahmin modelleri üzerine yapılan bir meta-analizde tedaviye yanıt oranlarını %65-75 doğrulukta tahmin ettiğini bulunmuştur (239).

Bulgularımız gelecekte depresif bozuklukta tedavi sonucunu tahmin etmeye yönelik modellerde anti-MBP'in de yer alma potansiyelinin olduğu düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızdan elde edilen bulguların, oldukça yüksek düzeyde hastalık yüküne neden olan depresif bozukluk ile ilgili bilgilerimizi arttırmak, patofizyolojisini aydınlatmak, tedaviye yanıtla ilgili öngörülerde bulunulacak yöntemler geliştirmek açısından literatüre katkı sağladığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda anti-MBP değerleriyle ACC ve hipokampus hacmi arasında bir ilişki bulunmasa da myelin basic proteine karşı gelişen antikolar, miyelin hasarı ve inflamasyon arasında bir bağlantı olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (18). Bu bağlamda depresif bozuklukta anti-MBP ile santral sinir sisteminde oluşan değişikliklerin ilişkisini değerlendirecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

- Depresyon nörobiyolojisi, klinik görünümleri ve tedavi yanıtı açısından oldukça heterojen bir hastalıktır. Çalışmamızın örneklem büyüklüğü bu heterojen doğayı yansıtmakta yetersiz kalmış olabilir.
- Depresif bozuklukla takip ettiğimiz hastaları her ne kadar 2 ay takip etmiş olsak dahi takipler sırasında yaşanan yaşam olaylarının ölçek puanlarını etkileyebileceği de göz önüne alınmalıdır.

- Tedavi yanıtını daha tutarlı değerlendirecek daha büyük örnekleme olan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Özgeçmiş değerlendirmesinde hastaların önceki epizod sürelerini, sayılarını ve epizod içinde antidepresan aldıkları gün sayısını hatırlamayla ilgili kişisel güçlükler olduğundan bu veriler çalışmaya dahil edilmemiştir.

5.2. Çalışmanın Güçlü Yanları

- Çalışmamız depresif bozuklukta anti-MBP değerlerini ölçen ilk çalışmadır.
- Yine çalışmamız depresif bozuklukta anti-MBP değerlerinin nörogörüntülemeyle ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.
- Çalışmamızda anti-MBP değerlerini etkileyebileceği düşünülen olası ek hastalıklar dışlanmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Richards D (2011). Prevalence and clinical course of depression: a review. *Clinical psychology review* 31: 1117–1125.
2. Ünüvar N, Mollahalıloğlu S, Yardım N (2006). *Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması*.
3. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M (2008). The STAR*D study: treating depression in the real world. *Cleveland Clinic journal of medicine* 75: 57–66.
4. Keller MB (2005). Issues in Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 66.
5. Amidfar M, Quevedo J, Z. Réus G, Kim YK (2021). Grey matter volume abnormalities in the first depressive episode of medication-naïve adult individuals: a systematic review of voxel based morphometric studies. *International journal of psychiatry in clinical practice* 25: 407–420.
6. Bartlett EA, DeLorenzo C, Sharma P, Yang J, Zhang M, Petkova E, Weissman M, McGrath PJ, Fava M, Ogden RT, *et al.* (2018). Pretreatment and early-treatment cortical thickness is associated with SSRI treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2018 43:11 43: 2221–2230.
7. Costafreda SG, Chu C, Ashburner J, Fu CHY (2009). Prognostic and Diagnostic Potential of the Structural Neuroanatomy of Depression. *PLOS ONE* 4: e6353.
8. Gong Q, Wu Q, Scarpazza C, Lui S, Jia Z, Marquand A, Huang X, McGuire P, Mechelli A (2011). Prognostic prediction of therapeutic response in depression using high-field MR imaging. *NeuroImage* 55: 1497–1503.
9. Liu F, Guo W, Yu D, Gao Q, Gao K, Xue Z, Du H, Zhang J, Tan C, Liu Z, *et al.* (2012). Classification of Different Therapeutic Responses of Major Depressive Disorder with Multivariate Pattern Analysis Method Based on Structural MR Scans. *PLOS ONE* 7: e40968.
10. Kent S, Bluth RM, Dantzer R, Hardwick AJ, Kelley KW, Rothwell NJ, Vannice JL (1992). Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin

1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89: 9117.
11. Yirmiya R (1996). Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Research* 711: 163–174.
12. Plata-Salamán CR, Borkoski JP (1993). Centrally administered bacterial lipopolysaccharide depresses feeding in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 46: 787–791.
13. Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, Attia J (2012). A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: Exploring the causes of heterogeneity. *Brain, Behavior, and Immunity* 26: 1180–1188.
14. Howren MB, Lamkin DM, Suls J (2009). Associations of depression with c-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 71: 171–186.
15. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS (2014). Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 53: 23–34.
16. Whitaker JN (1998). Myelin basic protein in cerebrospinal fluid and other body fluids. <http://dx.doi.org/10.1177/135245859800400105> 4: 16–21.
17. Han Y, Sun CY, Meng SQ, Tabarak S, Yuan K, Cao L, Yan W, Xu LZ, Deng JH, Zhu WL, *et al.* (2019). Systemic immunization with altered myelin basic protein peptide produces sustained antidepressant-like effects. *Molecular Psychiatry* 2019 25:6 25: 1260–1274.
18. Parshukova DA, Smirnova LP, Kornetova EG, Semke A V., Buneva VN, Ivanova SA, Reschke CR (2020). IgG-Dependent Hydrolysis of Myelin Basic Protein of Patients with Different Courses of Schizophrenia. *Journal of Immunology Research* 2020: 8986521.
19. Levchuk LA, Roschina O V., Mikhailitskaya E V., Epimakhova E V., Simutkin GG, Bokhan NA, Ivanova SA (2023). Serum Levels of S100B Protein and Myelin Basic Protein as a Potential Biomarkers of Recurrent Depressive Disorders. *Journal of Personalized Medicine* 13: 1423.

20. Fried EI, Nesse RM (2014). Depression is not a consistent syndrome: an investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study. *Journal of affective disorders* 172: 96.
21. Ozturk O, Ulusahin A (2020). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 16th ed. Nobel Tıp Kitabevleri.
22. Ali Z, El-Mallakh RS (2022). Suicidal Depression in Ancient Egypt. *Archives of suicide research : official journal of the International Academy for Suicide Research* 26: 1607–1623.
23. Omrani A, Holtzman NS, Akiskal HS, Ghaemi SN (2012). Ibn Imran’s 10th century Treatise on Melancholy. *Journal of affective disorders* 141: 116–119.
24. Laurens A Du (1938). *A discourse of the preservation of the sight: of melancholike diseases; of rheumes, and of old age* - University of Leicester.
25. Neuberg SL, Smith DM, Hoffman JC, Russell FJ (1994). When We Observe Stigmatized and “Normal” Individuals Interacting: Stigma by Association. <http://dx.doi.org/10.1177/0146167294202007> 20: 196–209.
26. Sadock B, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan HI (Eds.) (2009). *Kaplan & Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry* Lippincott Williams & Wilkins.
27. Zimmerman M, Spitzer RL (1989). Melancholia: from DSM-III to DSM-III-R. *The American journal of psychiatry* 146: 20–28.
28. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™*, 5th ed. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™*, 5th ed Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.
29. Ferrari A (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry* 9: 137–150.
30. Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, Birnbaum H, Greenberg P, Hirschfeld RMA, Jin R, Merikangas KR, Simon GE, Wang PS (2006). Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *The American journal of psychiatry* 163: 1561–1568.

31. KALAÇA S (2013). *TÜRKİYE KRONİK HASTALIKLAR VE RİSK FAKTÖRLERİ SIKLIĞI ÇALIŞMASI*.
32. Helvacı Çelik F, Hocaoglu Ç (2016). Major Depresif Bozukluk' Tanımı, Etyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi* 6: 51–66.
33. Hamurcu H (2012). Depresyonun Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Dergisi* 5: 7–13.
34. Suicide (2024). . Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>. [Accessed: 30 December 2024].
35. Ferrari AJ, Norman RE, Freedman G, Baxter AJ, Pirkis JE, Harris MG, Page A, Carnahan E, Degenhardt L, Vos T, *et al.* (2014). The burden attributable to mental and substance use disorders as risk factors for suicide: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS ONE* 9.
36. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry* 157: 1552–1562.
37. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL (2006). A Swedish national twin study of lifetime major depression. *The American journal of psychiatry* 163: 109–114.
38. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD (2006). Recent developments and current controversies in depression. *Lancet (London, England)* 367: 153–167.
39. Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, Warner V, Verdelli H, Pilowsky DJ, Grillon C, Bruder G (2005). Families at high and low risk for depression: a 3-generation study. *Archives of general psychiatry* 62: 29–36.
40. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, Krystal JH, Gelernter J (2006). Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biological psychiatry* 59: 673–680.
41. Ninan I, Bath KG, Dagar K, Perez-Castro R, Plummer MR, Lee FS, Chao M V. (2010). The BDNF Val66Met Polymorphism Impairs NMDA Receptor-Dependent Synaptic Plasticity in the Hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 30: 8866.

42. Gonul AS, Kitis O, Eker MC, Eker OD, Ozan E, Coburn K (2011). Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with hippocampus volumes in drug-free depressed patients. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 12: 110–118.
43. Miozzo R, Eaton WW, Joseph Bienvenu O, Samuels J, Nestadt G (2020). The serotonin transporter gene polymorphism (SLC6A4) and risk for psychiatric morbidity and comorbidity in the Baltimore ECA follow-up study. *Comprehensive psychiatry* 102.
44. Stahl SM (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 4th ed. Cambridge University Press.
45. Fries GR, Saldana VA, Finnstein J, Rein T (2023). Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. *Molecular psychiatry* 28: 284–297.
46. Schildkraut JJ, Kety SS (1967). Biogenic amines and emotion. *Science (New York, NY)* 156: 21–30.
47. Schildkraut JJ (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The American journal of psychiatry* 122: 509–522.
48. Jans LAW, Riedel WJ, Markus CR, Blokland A (2007). Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Molecular psychiatry* 12: 522–543.
49. Drevets WC, Thase ME, Moses-Kolko EL, Price J, Frank E, Kupfer DJ, Mathis C (2007). Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. *Nuclear medicine and biology* 34: 865–877.
50. Savitz J, Drevets WC (2009). Bipolar and Major Depressive Disorder: Neuroimaging the Developmental-Degenerative Divide. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 33: 699.
51. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science (New York, NY)* 274: 1527–1531.

52. McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush AJ, Wilson AF, Sorant AJM, Papanicolaou GJ, Laje G, Fava M, *et al.* (2006). Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *American journal of human genetics* 78: 804–814.
53. Lemonde S, Turecki G, Bakish D, Du L, Hrdina PD, Bown CD, Sequeira A, Kushwaha N, Morris SJ, Basak A, *et al.* (2003). Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23: 8788–8799.
54. Saveanu R V., Nemeroff CB (2012). Etiology of depression: genetic and environmental factors. *The Psychiatric clinics of North America* 35: 51–71.
55. Bekhbat M, Li Z, Mehta ND, Treadway MT, Lucido MJ, Woolwine BJ, Haroon E, Miller AH, Felger JC (2022). Correction to: Functional connectivity in reward circuitry and symptoms of anhedonia as therapeutic targets in depression with high inflammation: evidence from a dopamine challenge study (Molecular Psychiatry, (2022), 27, 10, (4113-4121), 10.1038/s41380-022-01715-3). *Molecular Psychiatry* 27: 4122.
56. Lambert G, Johansson M, Ågren H, Friberg P (2000). Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Archives of general psychiatry* 57: 787–793.
57. Volkow ND, Morales M (2015). The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 162: 712–725.
58. Treadway MT, Zald DH (2011). Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 35: 537–555.
59. Heinz A, Schmidt LG, Reischies FM (1994). Anhedonia in schizophrenic, depressed, or alcohol-dependent patients--neurobiological correlates. *Pharmacopsychiatry* 27 Suppl 1: 7–10.
60. Isık E, Isık U (2013). *Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar* Ankara: Ziraat Grup Matbaacılık.

61. Pearson Murphy BE (1991). Steroids and depression. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 38: 537–559.
62. Craig Nelson J, Davis JM (1997). DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry* 154: 1497–1503.
63. Schatzberg AF, Keller J, Tennakoon L, Lembke A, Williams G, Kraemer FB, Sarginson JE, Lazzeroni LC, Murphy GM (2014). HPA axis genetic variation, cortisol and psychosis in major depression. *Molecular psychiatry* 19: 220–227.
64. Stetler C, Miller GE (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: A quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine* 73: 114–126.
65. Berlin I, Payan C, Corruble E, Puech AJ (1999). Serum thyroid-stimulating-hormone concentration as an index of severity of major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2: 105–110.
66. Riemann D, Voderholzer U (2003). Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *Journal of affective disorders* 76: 255–259.
67. Soares CN (2017). Depression and Menopause: Current Knowledge and Clinical Recommendations for a Critical Window. *The Psychiatric clinics of North America* 40: 239–254.
68. Almeida OP, Yeap BB, Hankey GJ, Jamrozik K, Flicker L (2008). Low free testosterone concentration as a potentially treatable cause of depressive symptoms in older men. *Archives of general psychiatry* 65: 283–289.
69. Miller AH, Maletic V, Raison CL (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry* 65: 732–741.
70. Felger JC, Treadway MT (2017). Inflammation Effects on Motivation and Motor Activity: Role of Dopamine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 42: 216–241.
71. Dean J, Keshavan M (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian journal of psychiatry* 27: 101–111.

72. Lotrich FE (2009). Major depression during interferon- α treatment: vulnerability and prevention. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 11: 417.
73. Kim SU, De Vellis J (2005). Microglia in health and disease. *Journal of Neuroscience Research* 81: 302–313.
74. Yirmiya R, Rimmerman N, Reshef R (2015). Depression as a Microglial Disease. *Trends in Neurosciences* 38: 637–658.
75. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* 107: 234–256.
76. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *The American journal of psychiatry* 156: 837–841.
77. Bjørndal LD, Ebrahimi O V., Røysamb E, Karstoft KI, Czajkowski NO, Nes RB (2024). Stressful life events exhibit complex patterns of associations with depressive symptoms in two population-based samples using network analysis. *Journal of Affective Disorders* 349: 569–576.
78. Bjørndal LD, Kendler KS, Reichborn-Kjennerud T, Ystrom E (2023). Stressful life events increase the risk of major depressive episodes: A population-based twin study. *Psychological Medicine* 53: 5194–5202.
79. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Aguilar-Gaxiola S, Alhamzawi AO, Alonso J, Angermeyer M, *et al.* (2010). Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 197: 378–385.
80. Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC (2010). Childhood Adversities and Adult Psychiatric Disorders in the National Comorbidity Survey Replication I: Associations With First Onset of DSM-IV Disorders. *Archives of General Psychiatry* 67: 113–123.
81. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ (1995). Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *The American journal of psychiatry* 152: 833–842.

82. The interactional nature of depression: Advances in interpersonal approaches. (2004). *The interactional nature of depression: Advances in interpersonal approaches*. doi:10.1037/10311-000.
83. Gotlib I, Hammen C (2002). *Handbook of depression*. The Guilford Press.
84. Klein DN, Kotov R, Bufferd SJ (2011). Personality and depression: explanatory models and review of the evidence. *Annual review of clinical psychology* 7: 269–295.
85. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA (2002). Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *The American journal of psychiatry* 159: 1133–1145.
86. Segal Z V., Pearson JL, Thase ME (2003). Challenges in preventing relapse in major depression: Report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression. *Journal of Affective Disorders* 77: 97–108.
87. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, *et al.* (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry* 163: 1905–1917.
88. Sadock BJ (2016). *Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri Klinik Psikiyatri Onbirinci Baskı*, 11th ed. Güneş Tıp Kitapevleri.
89. Depression in adults: treatment and management NICE guideline (2022). . Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng222. [Accessed: 1 January 2025].
90. Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, Beaulieu S, Bhat V, Blier P, Blumberger DM, Brietzke E, Chakrabarty T, *et al.* (2024). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l’humeur et de l’anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. *Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne de Psychiatrie* 69: 641.
91. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, *et al.* (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21

- antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)* 391: 1357–1366.
92. Furukawa TA, Maruo K, Noma H, Tanaka S, Imai H, Shinohara K, Ikeda K, Yamawaki S, Levine SZ, Goldberg Y, *et al.* (2018). Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica* 137: 450–458.
 93. Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, Petersen TJ, Fava M (2006). A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *Journal of clinical psychopharmacology* 26: 56–60.
 94. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z (2006). Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Archives of general psychiatry* 63: 1217–1223.
 95. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of general psychiatry* 48: 851–855.
 96. Mulder RT, Joyce PR, Frampton C (2003). Relationships among measures of treatment outcome in depressed patients. *Journal of Affective Disorders* 76: 127–135.
 97. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, *et al.* (1998). Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *Journal of affective disorders* 50: 97–108.
 98. Fabbri C, Hagenaars SP, John C, Williams AT, Shrine N, Moles L, Hanscombe KB, Serretti A, Shepherd DJ, Free RC, *et al.* (2021). Genetic and clinical characteristics of treatment-resistant depression using primary care records in two UK cohorts. *Molecular psychiatry* 26: 3363–3373.
 99. Fabbri C, Kasper S, Kautzky A, Bartova L, Dold M, Zohar J, Souery D, Montgomery S, Albani D, Raimondi I, *et al.* (2019). Genome-wide association study of treatment-resistance

- in depression and meta-analysis of three independent samples. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 214: 36–41.
100. Lullau APM, Haga EMW, Ronold EH, Dwyer GE (2023). Antidepressant mechanisms of ketamine: a review of actions with relevance to treatment-resistance and neuroprogression. *Frontiers in neuroscience* 17.
 101. Kautzky A, Dold M, Bartova L, Spies M, Kranz GS, Souery D, Montgomery S, Mendlewicz J, Zohar J, Fabbri C, *et al.* (2019). Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta psychiatrica Scandinavica* 139: 78–88.
 102. Cepeda MS, Reps J, Ryan P (2018). Finding factors that predict treatment-resistant depression: Results of a cohort study. *Depression and Anxiety* 35: 668.
 103. Johnston BA, Steele JD, Tolomeo S, Christmas D, Matthews K (2015). Structural MRI-Based Predictions in Patients with Treatment-Refractory Depression (TRD). *PLOS ONE* 10: e0132958.
 104. Phillips JL, Batten LA, Tremblay P, Aldosary F, Blier P (2015). A Prospective, Longitudinal Study of the Effect of Remission on Cortical Thickness and Hippocampal Volume in Patients with Treatment-Resistant Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 18: 1–9.
 105. Brodersen KH, Deserno L, Schlagenhaut F, Lin Z, Penny WD, Buhmann JM, Stephan KE (2014). Dissecting psychiatric spectrum disorders by generative embedding. *NeuroImage: Clinical* 4: 98–111.
 106. Bowling A (2003). *Current state of the art in quality of life measurement*. BMJ Books.
 107. Sherbourne CD, Wells KB, Meredith LS, Jackson CA, Camp P (1996). Comorbid anxiety disorder and the functioning and well-being of chronically ill patients of general medical providers. *Archives of general psychiatry* 53: 889–895.
 108. Mehta S, Mittal PK, Swami MK (2014). Psychosocial Functioning in Depressive Patients: A Comparative Study between Major Depressive Disorder and Bipolar Affective Disorder. *Depression research and treatment* 2014.

109. Harder HGeorge, Wagner Shannon, Rash JA. (2019). *Mental illness in the workplace : psychological disability management* Routledge.
110. Keller M (2001). Role of serotonin and noradrenaline in social dysfunction: A review of data on reboxetine and the Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS). *General Hospital Psychiatry* 23: 15–19.
111. Kasper S (1999). From symptoms to social functioning: differential effects of antidepressant therapy. *International clinical psychopharmacology* 14 Suppl 1.
112. Akkaya C, Yusuf İVRİOĞLU ES, Sarandöl A, Sayg ın EKER S, Kirli S, Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dal ı U, Doç Y (2006). Majör Depresif Bozuklukta Sertralin ve Reboksetinin Sosyal İşlev Kaybı Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması : Randomize Açık Etiketli Bir Çalışma Comparison of Effects of Sertraline and Reboxetine on the Loss of Social Functioning in Major Depressive Disorder: A Randomized, Open-Labeled Study 19: 5–13.
113. Cusi AM, Nazarov A, Holshausen K, MacQueen GM, McKinnon MC (2012). Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 37: 154–169.
114. Han KM, Choi S, Jung J, Na KS, Yoon HK, Lee MS, Ham BJ (2014). Cortical thickness, cortical and subcortical volume, and white matter integrity in patients with their first episode of major depression. *Journal of affective disorders* 155: 42–48.
115. Nakano M, Matsuo K, Nakashima M, Matsubara T, Harada K, Egashira K, Masaki H, Takahashi K, Watanabe Y (2014). Gray matter volume and rapid decision-making in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 48: 51–56.
116. Cauda F, D’Agata F, Sacco K, Duca S, Geminiani G, Vercelli A (2011). Functional connectivity of the insula in the resting brain. *NeuroImage* 55: 8–23.
117. Lai CH (2013). Gray matter volume in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Psychiatry research* 211: 37–46.

118. Price JL, Drevets WC (2009). Neurocircuitry of Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010 35:1 35: 192–216.
119. Qiu L, Lui S, Kuang W, Huang X, Li J, Li J, Zhang J, Chen H, Sweeney JA, Gong Q (2014). Regional increases of cortical thickness in untreated, first-episode major depressive disorder. *Translational Psychiatry* 2014 4:4 4: e378–e378.
120. Schmaal L, Veltman DJ, Van Erp TGM, Smann PG, Frodl T, Jahanshad N, Loehrer E, Tiemeier H, Hofman A, Niessen WJ, *et al.* (2016). Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Molecular psychiatry* 21: 806–812.
121. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN* 34: 41.
122. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999). Depression Duration But Not Age Predicts Hippocampal Volume Loss in Medically Healthy Women with Recurrent Major Depression. *Journal of Neuroscience* 19: 5034–5043.
123. Soriano-Mas C, Hernandez-Ribas R, Pujol J, Urretavizcaya M, Deus J, Harrison BJ, Ortiz H, Lopez-Sol M, Menchon JM, Cardoner N (2011). Cross-sectional and longitudinal assessment of structural brain alterations in melancholic depression. *Biological psychiatry* 69: 318–325.
124. Sämann PG, Höhn D, Chechko N, Kloiber S, Lucae S, Ising M, Holsboer F, Czisch M (2013). Prediction of antidepressant treatment response from gray matter volume across diagnostic categories. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 23: 1503–1515.
125. Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA (2000). Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry* 47: 1087–1090.
126. Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I, Born C, Bottlender R, Palladino T, Reiser M, Möller H-J, Meisenzahl EM (2008). Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes

- in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 33: 423–430.
127. Kronmüller KT, Pantel J, Köhler S, Victor D, Giesel F, Magnotta VA, Mundt C, Essig M, Schröder J (2008). Hippocampal volume and 2-year outcome in depression. *The British Journal of Psychiatry* 192: 472–473.
 128. Colle R, Dupong I, Colliot O, Deflesselle E, Hardy P, Falissard B, Ducreux D, Chupin M, Corruble E (2018). Smaller hippocampal volumes predict lower antidepressant response/remission rates in depressed patients: A meta-analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry* 19: 360–367.
 129. Malykhin N V., Bouchard TP, Camicioli R, Coupland NJ (2008). Aging hippocampus and amygdala. *Neuroreport* 19: 543–547.
 130. Malykhin N V., Coupland NJ (2015). Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience* 309: 200–213.
 131. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Trevor Young L (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100: 1387–1392.
 132. Warner-Schmidt JL, Duman RS (2006). Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus* 16: 239–249.
 133. Stratmann M, Konrad C, Kugel H, Krug A, Schöning S, Ohrmann P, Uhlmann C, Postert C, Suslow T, Heindel W, *et al.* (2014). Insular and hippocampal gray matter volume reductions in patients with major depressive disorder. *PloS one* 9.
 134. Maller JJ, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB (2007). Hippocampal volumetrics in depression: the importance of the posterior tail. *Hippocampus* 17: 1023–1027.
 135. Eker C, Kitis O, Taneli F, Eker OD, Ozan E, Yucel K, Coburn K, Gonul AS (2010). Correlation of serum BDNF levels with hippocampal volumes in first episode, medication-free depressed patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 260: 527–533.

136. Isikli S, Ugurlu O, Durmusoglu E, Kizilates G, Kitis O, Ozan E, Eker C, Coburn K, Gonul AS (2013). Altered hippocampal formation shape in first-episode depressed patients at 5-year follow-up. *Journal of psychiatric research* 47: 50–55.
137. Axelson DA, Doraiswamy PM, McDonald WM, Boyko OB, Tupler LA, Patterson LJ, Nemeroff CB, Ellinwood EH, Krishnan KRR (1993). Hypercortisolemia and hippocampal changes in depression. *Psychiatry research* 47: 163–173.
138. Rushworth MFS, Behrens TEJ, Rudebeck PH, Walton ME (2007). Contrasting roles for cingulate and orbitofrontal cortex in decisions and social behaviour. *Trends in cognitive sciences* 11: 168–176.
139. Allman JM, Hakeem A, Erwin JM, Nimchinsky E, Hof P, Hixon FP (2001). The Anterior Cingulate Cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences* 935: 107–117.
140. Bush G, Luu P, Posner MI (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences* 4: 215–222.
141. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M (2012). Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of affective disorders* 138: 9–18.
142. Koolschijn PCMP, Van Haren NEM, Lensvelt-Mulders GJLM, Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human brain mapping* 30: 3719–3735.
143. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM (2012). Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 22: 1–16.
144. Bora E, Harrison BJ, Davey CG, Yücel M, Pantelis C (2012). Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal-thalamic circuits in major depressive disorder. *Psychological medicine* 42: 671–681.

145. Peng J, Liu J, Nie B, Li Y, Shan B, Wang G, Li K (2011). Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: A voxel-based morphometry study. *European Journal of Radiology* 80: 395–399.
146. Boes AD, Uitermarkt BD, Albazron FM, Lan MJ, Liston C, Pascual-Leone A, Dubin MJ, Fox MD (2018). Rostral anterior cingulate cortex is a structural correlate of repetitive TMS treatment response in depression. *Brain Stimulation* 11: 575–581.
147. Leung KK, Lee TMC, Wong MMC, Li LSW, Yip PSF, Khong PL (2009). Neural correlates of attention biases of people with major depressive disorder: a voxel-based morphometric study. *Psychological medicine* 39: 1097–1106.
148. Pirnia T, Joshi SH, Leaver AM, Vasavada M, Njau S, Woods RP, Espinoza R, Narr KL (2016). Electroconvulsive therapy and structural neuroplasticity in neocortical, limbic and paralimbic cortex. *Translational Psychiatry* 6: e832.
149. Herrera-Melendez A, Stippl A, Aust S, Scheidegger M, Seifritz E, Heuser-Collier I, Otte C, Bajbouj M, Grimm S, Gärtner M (2021). Gray matter volume of rostral anterior cingulate cortex predicts rapid antidepressant response to ketamine. *European Neuropsychopharmacology* 43: 63–70.
150. Chen CH, Ridler K, Suckling J, Williams S, Fu CHY, Merlo-Pich E, Bullmore E (2007). Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biological psychiatry* 62: 407–414.
151. Fujino J, Yamasaki N, Miyata J, Sasaki H, Matsukawa N, Takemura A, Tei S, Sugihara G, Aso T, Fukuyama H, *et al.* (2015). Anterior cingulate volume predicts response to cognitive behavioral therapy in major depressive disorder. *Journal of affective disorders* 174: 397–399.
152. MacMaster FP, Mirza Y, Szeszko PR, Kmiecik LE, Easter PC, Taormina SP, Lynch M, Rose M, Moore GJ, Rosenberg DR (2008). Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder. *Biological psychiatry* 63: 385–390.

153. Rao U, Hammen CL, Poland RE (2010). Longitudinal course of adolescent depression: neuroendocrine and psychosocial predictors. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 49: 141–151.
154. Goodman SH, Garber J (2017). Evidence-Based Interventions for Depressed Mothers and Their Young Children. *Child development* 88: 368–377.
155. Weissman MM, Berry OO, Warner V, Gameroff MJ, Skipper J, Talati A, Pilowsky DJ, Wickramaratne P (2016). A 30-Year Study of 3 Generations at High Risk and Low Risk for Depression. *JAMA psychiatry* 73: 970–977.
156. Virchow R (1854). Ueber das ausgebreitete Vorkommen einer dem Nervenmark analogen Substanz in den thierischen Geweben. *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin* 6: 562–572.
157. *Cell Biology and Pathology of Myelin* (1997). *Cell Biology and Pathology of Myelin* Springer US. doi:10.1007/978-1-4615-5949-8.
158. Raasakka A, Ruskamo S, Kowal J, Barker R, Baumann A, Martel A, Tuusa J, Myllykoski M, Bürck J, Ulrich AS, *et al.* (2017). Membrane Association Landscape of Myelin Basic Protein Portrays Formation of the Myelin Major Dense Line. *Scientific Reports* 2017 7:1 7: 1–18.
159. Vassall KA, Bamm V V., Harauz G (2015). MyelStones: the executive roles of myelin basic protein in myelin assembly and destabilization in multiple sclerosis. *Biochemical Journal* 472: 17–32.
160. Boggs JM, Rangaraj G, Heng YM, Liu Y, Harauz G (2011). Myelin basic protein binds microtubules to a membrane surface and to actin filaments in vitro: Effect of phosphorylation and deimination. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 1808: 761–773.
161. Boggs JM (2006). Myelin basic protein: A multifunctional protein. *Cellular and Molecular Life Sciences* 63: 1945–1961.
162. Grima B, Zelenika D, Pessac B (1992). A Novel Transcript Overlapping the Myelin Basic Protein Gene. *Journal of Neurochemistry* 59: 2318–2323.

163. Givogri MI, Bongarzone ER, Schonmann V, Campagnoni AT (2001). Expression and regulation of golli products of myelin basic protein gene during in vitro development of oligodendrocytes. *Journal of Neuroscience Research* 66: 679–690.
164. Aggarwal S, Snaidero N, Pähler G, Frey S, Sánchez P, Zweckstetter M, Janshoff A, Schneider A, Weil MT, Schaap IAT, *et al.* (2013). Myelin Membrane Assembly Is Driven by a Phase Transition of Myelin Basic Proteins Into a Cohesive Protein Meshwork. *PLOS Biology* 11: e1001577.
165. Garbay B, Heape AM, Sargueil F, Cassagne C (2000). Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Progress in neurobiology* 61: 267–304.
166. Malhi GS, Mann JJ (2018). Depression. *Lancet (London, England)* 392: 2299–2312.
167. Gururajan A, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF (2016). Molecular biomarkers of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 64: 101–133.
168. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R (2017). Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 77: 317–326.
169. Kim HJ, Tsao JW, Stanfill AG (2018). The current state of biomarkers of mild traumatic brain injury. *JCI Insight* 3.
170. Zavialova MG, Shevchenko VE, Nikolaev EN, Zgoda VG (2017). Is myelin basic protein a potential biomarker of brain cancer? <http://dx.doi.org/10.1177/1469066717719810> 23: 192–196.
171. Katsavos S, Anagnostouli M (2013). Biomarkers in Multiple Sclerosis: An Up-to-Date Overview. *Multiple Sclerosis International* 2013: 340508.
172. Belogurov AA, Kurkova IN, Friboulet A, Thomas D, Misikov VK, Zakharova MYu, Suchkov S V., Kotov S V., Alehin AI, Avalle B, *et al.* (2008). Recognition and Degradation of Myelin Basic Protein Peptides by Serum Autoantibodies: Novel Biomarker for Multiple Sclerosis. *The Journal of Immunology* 180: 1258–1267.

173. Ponomarenko NA, Durova OM, Vorobiev II, Belogurov AA, Telegin GB, Suchkov S V., Misikov VK, Morse HC, Gabibov AG (2006). Catalytic activity of autoantibodies toward myelin basic protein correlates with the scores on the multiple sclerosis expanded disability status scale. *Immunology Letters* 103: 45–50.
174. Ponomarenko NA, Durova OM, Vorobiev II, Belogurov AA, Kurkova IN, Petrenko AG, Telegin GB, Suchkov S V., Kiselev SL, Lagarkova MA, *et al.* (2006). Autoantibodies to myelin basic protein catalyze site-specific degradation of their antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103: 281–286.
175. Kuzina ES, Chernolovskaya EL, Kudriaeva AA, Zenkova MA, Knorre VD, Surina EA, Ponomarenko NA, Bobik T V., Smirnov I V., Bacheva A V., *et al.* (2014). Immunoproteasome enhances intracellular proteolysis of myelin basic protein. *Doklady Biochemistry and Biophysics* 2013 453:1 453: 300–303.
176. Parshukova D, Smirnova LP, Ermakov EA, Bokhan NA, Semke A V., Ivanova SA, Buneva VN, Nevinsky GA (2019). Autoimmunity and immune system dysregulation in schizophrenia: IgGs from sera of patients hydrolyze myelin basic protein. *Journal of Molecular Recognition* 32: e2759.
177. Kazantseva DA; V;, Boiko AS;, Mednova IA;, Smirnova LP;, Kornetova EG;, Lentini G, Mignani S, Kamaeva DA, Kazantseva D V, Boiko AS, *et al.* (2023). The Influence of Antipsychotic Treatment on the Activity of Abzymes Targeting Myelin and Levels of Inflammation Markers in Patients with Schizophrenia. *Biomedicines* 2023, Vol 11, Page 1179 11: 1179.
178. Kamaeva DA, Smirnova LP, Vasilieva SN, Kazantseva D V., Vasilieva AR, Ivanova SA (2022). Catalytic Antibodies in Bipolar Disorder: Serum IgGs Hydrolyze Myelin Basic Protein. *International Journal of Molecular Sciences* 23: 7397.
179. Yan Z, Chu L, Jia X, Lin L, Cheng S (2021). Myelin basic protein enhances axonal regeneration from neural progenitor cells. *Cell & Bioscience* 11: 80.
180. HAMILTON M (1960). A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 23: 56–62.

181. Romera I, Pérez V, Menchón JM, Polavieja P, Gilaberte I (2011). Optimal cutoff point of the Hamilton Rating Scale for Depression according to normal levels of social and occupational functioning. *Psychiatry Research* 186: 133–137.
182. Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD, Demirergi N, Dag I, Özbay MH (2001). Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive psychiatry* 42: 161–165.
183. Montgomery SA, Asberg M (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 134: 382–389.
184. Kara Özer S, Demir B, Tuğal Ö, Kabakçı E, Kâzm YAZICI M, Doç Y, görev A, Psikolog K, Ü Tp Fak H, B D PA (n.d.). Montgomery-Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: Değerlendiriciler Aras› Güvenilirlik ve Geçerlik Çalışmas› Türk Psikiyatri Dergisi 2001; 12(3):185-194.
185. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos J, *et al.* (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH* 3.
186. Uykur B, Psikiyatri A, Ömer A (n.d.). Türk Psikiyatri Dergisi 2012;23(3):193-200 Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği'nin Türkçe Sürümünün Bipolar Bozuklukta Güvenilirliği ve Geçerliği •.
187. Manjón J V., Coupé P (2016). Volbrain: An online MRI brain volumetry system. *Frontiers in Neuroinformatics* 10: 197669.
188. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, Grant BF (2018). Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* 75: 336–346.
189. Gutiérrez-Rojas L, Porras-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA (2020). Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Brazilian Journal of Psychiatry* 42: 657.

190. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N, *et al.* (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine* 9: 90.
191. Rasic D, Hajek T, Alda M, Uher R (2014). Risk of Mental Illness in Offspring of Parents With Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Family High-Risk Studies. *Schizophrenia Bulletin* 40: 28–38.
192. Van Dijk MT, Murphy E, Posner JE, Talati A, Weissman MM (2021). Association of Multigenerational Family History of Depression With Lifetime Depressive and Other Psychiatric Disorders in Children: Results from the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) Study. *JAMA Psychiatry* 78: 778–787.
193. Stubbs B, Vancampfort D, Firth J, Solmi M, Siddiqi N, Smith L, Carvalho AF, Koyanagi A (2018). Association between depression and smoking: A global perspective from 48 low- and middle-income countries. *Journal of Psychiatric Research* 103: 142–149.
194. Ranjit A, Latvala A, Kinnunen TH, Kaprio J, Korhonen T (2020). Depressive symptoms predict smoking cessation in a 20-year longitudinal study of adult twins. *Addictive Behaviors* 108: 106427.
195. Lembke A, Johnson K, DeBattista C (2007). Depression and smoking cessation: Does the evidence support psychiatric practice? *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 3: 487.
196. Adli M, Bauer M, Rush AJ (2006). Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. *Biological psychiatry* 59: 1029–1038.
197. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, *et al.* (2006). Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *The New England journal of medicine* 354: 1231–1242.
198. Fava M, Rush AJ (2006). Current status of augmentation and combination treatments for major depressive disorder: a literature review and a proposal for a novel approach to improve practice. *Psychotherapy and psychosomatics* 75: 139–153.

199. Lin CH, Yen YC, Chen MC, Chen CC (2014). Depression and pain impair daily functioning and quality of life in patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders* 166: 173–178.
200. Rhebergen D, Beekman ATF, de Graaf R, Nolen WA, Spijker J, Hoogendijk WJ, Penninx BWJH (2010). Trajectories of recovery of social and physical functioning in major depression, dysthymic disorder and double depression: a 3-year follow-up. *Journal of affective disorders* 124: 148–156.
201. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289: 3095–3105.
202. Backenstrass M, Frank A, Joest K, Hingmann S, Mundt C, Kronmüller KT (2006). A comparative study of nonspecific depressive symptoms and minor depression regarding functional impairment and associated characteristics in primary care. *Comprehensive psychiatry* 47: 35–41.
203. Santi NS, Biswal SB, Naik BN, Sahoo JP, Rath B (2023). Comparison of Hamilton Depression Rating Scale and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: Baked Straight From a Randomized Study. *Cureus* 15: e45098.
204. Guizzaro L, Morgan DDV, Falco A, Gallo C (2020). Hamilton scale and MADRS are interchangeable in meta-analyses but can disagree at trial level. *Journal of clinical epidemiology* 124: 106–117.
205. Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Uzun S, Cusa BV, Kozumplik O, Kudlek-Mikulic S, Mustapic M, Barisic I, Muck-Seler D, Pivac N (2013). The lack of association between components of metabolic syndrome and treatment resistance in depression. *Psychopharmacology* 230: 15–21.
206. Kautzky A, Baldinger-Melich P, Kranz GS, Vanicek T, Souery D, Montgomery S, Mendlewicz J, Zohar J, Serretti A, Lanzenberger R, et al. (2017). A New Prediction Model for Evaluating Treatment-Resistant Depression. *The Journal of clinical psychiatry* 78: 215–222.

207. Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Serretti A, *et al.* (2007). Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *The Journal of clinical psychiatry* 68: 1062–1070.
208. Rosso G, Rigardetto S, Bogetto F, Maina G (2012). A randomized, single-blind, comparison of duloxetine with bupropion in the treatment of SSRI-resistant major depression. *Journal of Affective Disorders* 136: 172–176.
209. Papakostas GI, Petersen T, Iosifescu D V., Roffi PA, Alpert JE, Rosenbaum JF, Fava M, Nierenberg AA (2003). Axis III disorders in treatment-resistant major depressive disorder. *Psychiatry Research* 118: 183–188.
210. Petersen T, Hughes M, Papakostas GI, Kant A, Fava M, Rosenbaum JF, Nierenberg AA (2002). Treatment-resistant depression and Axis II comorbidity. *Psychotherapy and psychosomatics* 71: 269–274.
211. Bares M, Novak T, Kopecek M, Stopkova P, Kozeny J, Höschl C (2012). The early improvement of depressive symptoms as a potential predictor of response to antidepressants in depressive patients who failed to respond to previous antidepressant treatments. Analysis of naturalistic data. *European Psychiatry* 27: 522–527.
212. Valdés-Tovar M, Rodríguez-Ramírez AM, Rodríguez-Cárdenas L, Sotelo-Ramírez CE, Camarena B, Sanabrais-Jiménez MA, Solís-Chagoyán H, Argueta J, López-Riquelme GO (2022). Insights into myelin dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *World journal of psychiatry* 12: 264–285.
213. Williams MR, Sharma P, Macdonald C, Pearce RKB, Hirsch SR, Maier M (2019). Axonal myelin decrease in the splenium in major depressive disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 269: 387–395.
214. Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP (2014). Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 24: 645–692.

215. Parker G (2017). Diagnosing melancholic depression: some personal observations. *Australasian psychiatry : bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* 25: 21–24.
216. Jokela M, Virtanen M, David Batty G, Kivimaki M (2016). Inflammation and Specific Symptoms of Depression. *JAMA psychiatry* 73: 87–88.
217. Suneson K, Lindahl J, Hårsmar SC, Söderberg G, Lindqvist D (2021). Inflammatory Depression—Mechanisms and Non-Pharmacological Interventions. *International Journal of Molecular Sciences* 22: 1640.
218. Miller AH, Haroon E, Felger JC (2017). Therapeutic Implications of Brain-Immune Interactions: Treatment in Translation. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 42: 334–359.
219. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB (2014). Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA psychiatry* 71: 1121–1128.
220. Milaneschi Y, Lamers F, Berk M, Penninx BWJH (2020). Depression Heterogeneity and Its Biological Underpinnings: Toward Immunometabolic Depression. *Biological Psychiatry* 88: 369–380.
221. Penninx BWJH, Lamers F, Jansen R, Berk M, Khandaker GM, De Picker L, Milaneschi Y (2025). Immuno-metabolic depression: from concept to implementation. *The Lancet Regional Health - Europe* 48: 101166.
222. Santi NS, Biswal SB, Naik BN, Sahoo JP, Rath B (2023). Comparison of Hamilton Depression Rating Scale and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: Baked Straight From a Randomized Study. *Cureus* 15: e45098.
223. Bhar SS, Gelfand LA, Schmid SP, Gallop R, DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Beck AT (2008). Sequence of improvement in depressive symptoms across cognitive therapy and pharmacotherapy. *Journal of affective disorders* 110: 161.

224. Eliot L, Ahmed A, Khan H, Patel J (2021). Dump the “dimorphism”: Comprehensive synthesis of human brain studies reveals few male-female differences beyond size. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 125: 667–697.
225. Ritchie SJ, Cox SR, Shen X, Lombardo M V., Reus LM, Alloza C, Harris MA, Alderson HL, Hunter S, Neilson E, *et al.* (2018). Sex Differences in the Adult Human Brain: Evidence from 5216 UK Biobank Participants. *Cerebral Cortex (New York, NY)* 28: 2959.
226. Mu Q, Xie J, Wen Z, Weng Y, Shuyun Z (1999). A Quantitative MR Study of the Hippocampal Formation, the Amygdala, and the Temporal Horn of the Lateral Ventricle in Healthy Subjects 40 to 90 Years of Age. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 20: 207.
227. Schuff N, Amend DL, Knowlton R, Norman D, Fein G, Weiner MW (1999). Age-related metabolite changes and volume loss in the hippocampus by magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Neurobiology of Aging* 20: 279–285.
228. Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD (2004). Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: Replicability of regional differences in volume. *Neurobiology of Aging* 25: 377–396.
229. Sullivan E V., Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A (1995). Age-related decline in MRI volumes of temporal lobe gray matter but not hippocampus. *Neurobiology of Aging* 16: 591–606.
230. Du AT, Schuff N, Chao LL, Kornak J, Jagust WJ, Kramer JH, Reed BR, Miller BL, Norman D, Chui HC, *et al.* (2006). Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus. *Neurobiology of Aging* 27: 733–740.
231. Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, McQuain J, Briggs SD, Loken WJ, Thornton AE, Acker JD (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in Vivo: Differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex* 7: 268–282.
232. Grieve SM, Clark CR, Williams LM, Peduto AJ, Gordon E (2005). Preservation of limbic and paralimbic structures in aging. *Human Brain Mapping* 25: 391–401.

233. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 14: 21–36.
234. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C (2003). Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: A shrinking brain. *Journal of Neuroscience* 23: 3295–3301.
235. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos LA, Djang WT, Webb MC, Figiel GS, Spritzer CE (1993). Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry* 50: 7–16.
236. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry* 51: 273–279.
237. Frodl T, Jäger M, Born C, Ritter S, Kraft E, Zetzsche T, Bottlender R, Leinsinger G, Reiser M, Möller HJ, *et al.* (2008). Anterior cingulate cortex does not differ between patients with major depression and healthy controls, but relatively large anterior cingulate cortex predicts a good clinical course. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 163: 76–83.
238. Monkul ES, Hatch JP, Nicoletti MA, Spence S, Brambilla P, Lacerda ALT, Sassi RB, Mallinger AG, Keshavan MS, Soares JC (2006). Fronto-limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Molecular Psychiatry* 2007 12:4 12: 360–366.
239. Lee Y, Ragguett RM, Mansur RB, Boutilier JJ, Rosenblat JD, Trevizol A, Brietzke E, Lin K, Pan Z, Subramaniapillai M, *et al.* (2018). Applications of machine learning algorithms to predict therapeutic outcomes in depression: A meta-analysis and systematic review. *Journal of affective disorders* 241: 519–532.



EKLER

serafettinyilmaz@ktu.edu.tr

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSSEL ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Major Depresif Bozuklukta Myelin Basic Proteine Karşı Gelişen Antikor Düzeyleri, Yapısal Nörogörüntüleme ve Tedavi Yanıtı ile İlişkisi”		
	ARAŞTIRMANIN PROTOKOL/PLAN KODU	2023/203		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Aykut KARAHAN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları		
	TEZ SAHİBİ/DİĞER ARAŞTIRICILAR, UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dr.Samet ÖKSÜZ, Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin YAMAN, Dr.Öğr.Üyesi Selçuk AKKAYA		
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	TEZ ☒ AKADEMİK AMAÇLI ☐		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2	Tarih: 25.12.2023
	Dr.Öğr.Üyesi Aykut KARAHAN'ın sorumluluğunda yürütülmesi planlanan Arş.Gör.Dr.Samet ÖKSÜZ'e ait "Major Depresif Bozuklukta Myelin Basic Proteine Karşı Gelişen Antikor Düzeyleri, Yapısal Nörogörüntüleme ve Tedavi Yanıtı ile İlişkisi" başlıklı 2023/203 no.lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen <u>araştırma/tez-başvuru</u> dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. S. Murat KESİM

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. S. Murat KESİM Başkan:	Tıbbi Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Murat LİVAOĞLU Başkan Yrd.:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer.	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL Üye:	Göğüs Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nazım Ercüment BEYHUN Üye:	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ali GÜNER Üye:	Genel Cerrahi	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLİ
Doç. Dr. Demet SAĞLAM AYKUT Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLİ
Doç. Dr. Burcu GÜVEN Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin YAMAN Raportör:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒	OYLAMAYA KATILMADI
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep SAĞNAK YILMAZ Üye:	Tıbbi Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

EK 3. KİDÖ

KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki alanlar dikkate alındığında, hasta ne düzeyde zorluk yaşamaktadır? Hastaya işlevsellik açısından zorluk çekebileceği alanlarla ilgili sorular sorun ve aşağıdaki yanıt ölçeğine göre puan verin: (0): hiç zorlanma yok (1): çok az zorlanma, (2): orta derecede zorlanma, (3): aşırı derecede zorlanma

ÖZERKLİK	
1. Evde sorumluluk üstlenme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
2. Kendi başına yaşayabilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
3. Alışveriş yapabilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
4. Kendine bakabilme (bedensel bakım, kişisel temizlik)	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
MESLEKİ İŞLEVSELLİK	
5. Maaşlı bir işte çalışabilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
6. Verilen görevleri gerektiği kadar çabuk yerine getirme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
7. Eğitim aldığı meslek alanında çalışabilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
8. Mesleki kazanımlar elde etme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
9. Kendisinden beklenen iş yükünü kaldırabilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
BİLİŞSEL İŞLEVSELLİK	
10. Bir kitaba veya filme kendini verebilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
11. Akıldan hesap yapabilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
12. Bir problemi hakkıyla çözebilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
13. Yeni öğrenilen isimleri hatırlayabilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
14. Yeni bilgiler öğrenebilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
MALİ KONULAR	
15. Kendi parasını idare edebilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
16. Parasını dengeli bir şekilde harcayabilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
KİŞİLERARASI İLİŞKİLER	
17. Dostluk ve arkadaşlıkları sürdürebilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
18. Sosyal faaliyetlere katılabilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
19. Yakınlarıyla iyi ilişkiler kurabilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
20. Ailesiyle birlikte yaşama	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
21. Tatmin edici cinsel ilişkilerinin olması	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
22. İlgi duyduğu zevklerini sürdürebilme	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
BOŞ ZAMAN ETKİNLİKLERİ	
23. Egzersiz veya spor yapma	(0) <u> </u> (1) (2) (3)
24. Hobilere veya kişisel ilgilere sahip olma	(0) <u> </u> (1) (2) (3)

EK 4. MADRS

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

I. GÖRÜNEN KEDER

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine yeis, hüznün ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır). Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

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

II. İFADE EDİLEN KEDER

Görünüşe yansıyan veya yansımayan, ifade edilen çöktün duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir. Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

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

III. İÇSEL GERGINLİK

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

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

IV. UYKUDA AZALMA

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

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

V. İŞTAH AZALMASI

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

- ☐ 0 Normal ya da artmış iştah.
- ☐ 1
- ☐ 2 İştah biraz azalmıştır.
- ☐ 3
- ☐ 4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.
- ☐ 5

- ☐ 6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

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

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

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

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

VIII. HİSSEDEMEME

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

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

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

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

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

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

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

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