



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MELATONİNİN MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TEDAVİSİNDE
PROGNOSTİK DEĞERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kamala NAJAFOVA

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İsmet KIRPINAR

İSTANBUL



T.C.

**BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MELATONİNİN MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TEDAVİSİNDE
PROGNOSTİK DEĞERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kamala NAJAFOVA

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İsmet KIRPINAR

İSTANBUL

MART 2022

Bu tez, Bezmialem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 20201223 kodlu proje ile desteklenmiştir.



Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi Kamala NAJAFOVA, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Melatoninin Majör Depresif Bozukluk Tedavisinde Prognostik Değeri” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Prof.Dr. İsmet KIRPINAR
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri: Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK
İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi
İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi
Psikoloji Bölümü

Doç. Dr. Onur YILMAZ
Doğuş Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü

Teslim Tarihi: 01 Mart 2022

Savunma Tarihi: 15 Mart 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Kamala NAJAFOVA

İmza

....../....../.....

XXXXXX

ÖNSÖZ

Yabancı uyruklu biri olarak Türkiye’de uzmanlık eğitimini tamamlamadığım için bu tezim vesilesi ile değer verdiğim insanlara teşekkür etme fırsatı oluştu.

Psikiyatri uzmanlık eğitimim boyunca babacan tavrıyla desteğini her an hissettiren, engin tecrübe ve bilgisini esirgemeyen, asistanı olmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. İsmet KIRPINAR’a,

Asistanlık eğitimim ve tez sürecimde desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK’e,

Eğitimim süresince destek ve emeklerini esirgemeyen, mesleki tecrübelerinden faydalandığım ve birlikte çalışma şansını yakaladığım değerli hocalarım Prof. Dr. Erdem DEVECİ, Doç. Dr. Onur YILMAZ ve Uzm. Dr. Ebru ŞAHAN’a,

Çocuk Psikiyatri ve Nöroloji rotasyonlar sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Gülsen Babacan YILDIZ, Doç. Dr. Ali Güven KILIÇOĞLU, Uzm. Dr. Songül DERİN ve diğer tüm hocalarım ile asistan arkadaşlarıma,

Bu çalışmada değerli katkılarda bulunan Öğr. Gör. Dr. Eray Metin GÜLER’e,

Uzmanlık eğitimim sırasında verdikleri destekleri için Öğr. Gör. Dr. Fatma AKYÜZ KARACAN, Öğr. Gör. Dr. Özge KILIÇ, Uzm. Dr. Havva AFŞAROĞLU ve Uzm. Dr. Gonca DOKUZ’a,

Asistanlık eğitimim ve tez sürecimde yanımda olup desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Uzm. Psikolog Müge ÇOMBAŞ, Dr. Konul NAMAZOVA, Uzm. Dr. Şefika MURSALOVA, Uzm. Dr. Aişe TANGILNTIZ’a,

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, yardım ve desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığımız psikolog arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ekibine, yardımcı sağlık personellerine, tıbbi sekreterlerine ve güvenlik görevlilerimize,

Tüm eğitim sürecim ve zorlu tez döneminde yanımda olan sevgili eşim Rasim AYDIN’a ve kızım Ayana

Ve her daim hayatımı aydınlatmış canım babam Zakir NAJAFOV, annem Fatma İSMAYILOVA ve abim Ceyhun NAJAFOV’a....

Sonsuz sevgi ve hürmetlerimi sunarım

Mart 2022

Dr. Kamala NAJAFOVA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vi
KISALTMALAR.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÖZET.....	xiv
SUMMARY.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Majör Depresif Bozukluk.....	6
2.1.1. Tanım.....	6
2.1.2. Tarihçe.....	6
2.1.3. Epidemiyoloji.....	9
2.1.4. Etiyoloji ve patofizyoloji.....	10
2.1.4.1. Biyokimyasal etkenler.....	10
2.1.4.2. Nöroendokrin etkenler.....	12
2.1.4.3. Nöroinflamatuvar ve nörovasküler etkenler.....	14
2.1.4.4. Nöroanatomik değişiklikler.....	16
2.1.4.5. Çevresel etkenler.....	17
2.1.4.6. Genetik etkenler.....	18
2.1.4.7. Epigenetik.....	21
2.1.4.8. Depresyonda sirkadiyen ritim bozukluğu.....	22
2.1.5. Tanı ölçütleri	26
2.1.6. Klinik seyir.....	27
2.1.7. Majör depresif bozukluğun tedavisi.....	29
2.1.7.1. Tarihçe.....	29
2.1.7.2. Tedavi süreci.....	30

2.2. Fluoksetin.....	34
2.3. Depresyonda Uyku Bozuklukları.....	38
2.4. Depresyonda Yürütücü İşlev Bozuklukları.....	41
2.5. Melatonin.....	43
2.5.1. Tanım	43
2.5.2. Moleküler yapı ve biyosentez	44
2.5.3. Dolaşım ve atılım	46
2.5.4. Etki mekanizması.....	46
2.5.5. Ölçüm.....	48
2.6. Majör Depresif Bozuklukta Melatoninin Rolü.....	50
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	52
3.1. Katılımcılar.....	52
3.1.1. Olguların Seçim Kriterleri.....	53
3.1.2. Hasta Grubu.....	53
3.1.3. Dışlama Kriterleri.....	54
3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler.....	54
3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler Formu.....	54
3.2.2. Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği.....	54
3.2.3. Hamilton Anksiyete Derecelendirme ölçeği.....	55
3.2.4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi.....	55
3.2.5. Wisconsin Eşleme Testi	56
3.2.6. Kan Örneklerin Toplanması.....	57
3.3. İstatistiksel Analizler.....	58
4. BULGULAR.....	59
4.1. Sosyodemografik Verileri.....	59
4.2. Hastaların Klinik Özellikleri.....	60
4.3. Hastalar Arasında İlaç Doz Dağılımı.....	61
4.4. HDDÖ, HADÖ, PUKİ ve WKET skorları.....	62
4.5. Biyokimyasal Parametreler.....	66

4.6. Hastalarda Biyokimyasal Parametrenin Farkının ile Klinik Değişim Arasındaki İlişki.....	68
--	----

5. TARTIŞMA.....	70
-------------------------	-----------

6. SONUÇ.....	79
----------------------	-----------

EKLER.....	80
-------------------	-----------

ÖZGEÇMİŞ.....	93
----------------------	-----------

KAYNAKLAR.....	94
-----------------------	-----------



KISALTMALAR

5-HT: 5-Hidroksitriptamin

5-HIAA: 5-Hidroksiindolasetik Asit

AA-NAT: Arilalkilamin N-asetil Transferaz

AASM: Amerikan Uyku Akademisi

Ach: Asetilkolin

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AD: Alzheimer Demansı

AFMK: N1-Asetil-N2-Formil-5-Metoksikinuramine

AMK: N1-Asetil-5-Metoksikinuramin

BAB: Bipolar Duygudurum Bozukluğu

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BDT: Bilişsel-Davranışsal Terapi

BH: Büyüme Hormonu, Somatotropin

CCG: Saat Kontrollü Genler

CG: Saat Genleri

CRF: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör

DA: Dopamin

DAT: Dopamin Taşıyıcıları

DSM-V: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının Beşinci Baskısı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GABA: γ -Aminobütirik Asit

Glu: Glutamat

Gly: Glisin

HADÖ: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

HPA: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal

HPT: Hipotalamo-Pitüiter-Tiroid

İDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz

İKA: İkinci Kuşak Antipsikotikler

Kyn: Kinurenin
Kyn A: Kinurenik Asit
MAO A: Monoamin Oksidaz A
MAO-İ: Monoamin Oksidaz İnhibitör
MDB: Majör Depresif Bozukluk
MLT: Melatonin
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
NA: Norepinefrin
NaSSA: Norepinefrin ve Spesifik Serotonin Antidepresan
NDGI: Norepinefrin ve Dopamin Gerialım İnhibitörleri
NGİ: Seçici Norepinefrin Gerialım İnhibitörü
NMDA: N-metil D-aspartat
PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
QA: Kinolinik Asit
RIMA: Geri Dönüşümlü Monoamin Oksidaz A İnhibitörü
SCN: Supakiazmatik Çekirdek
SERT: Serotonin Taşıyıcısı
SNRİ: Seçici Noradrenerjik Gerialım İnhibitörü
SSGA: Seçici Serotonin Gerialım Aktivatörü
SSGİ: Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörü
SST: Somatostatin
SVH: Serebrovasküler Hastalıklar
TCA: Trisiklik Antidepresan
TDD: Tedaviye Dirençli Depresyon
TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon
TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
Trp: Tryptofan
WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi

TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri.....	59
Tablo 4.2. Grupların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.3. Hastalar Arasında İlaç Doz Dağılımı.....	61
Tablo 4.4. HDDÖ, HADÖ, PUKİ ve WKET Skorları.....	63
Tablo 4.5. Grupların Melatonin Düzeyleri.....	67
Tablo 4.6. Hastalarda Melatonin Farkının (M48-M0) ile HDDÖ, PUKİ, HADÖ ve WKET Skorların Farkının Arasındaki İlişkileri.....	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Gruplarda HDDÖ skor değişimi.....	65
Şekil 2. Gruplarda HADÖ skor değişimi.....	65
Şekil 3. Gruplarda PUKİ skor değişimi.....	66
Şekil 4. Gruplarda Melatonin düzey değişimi.....	67

MELATONİNİN MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TEDAVİSİNDE PROGNOSTİK DEĞERİ

ÖZET

Giriş: Çalışmamızda majör depresif bozukluk (MDB) tanısı almış hastalarda antidepresan tedavisi başlandıktan 48 saat sonraki plazma melatonin (MLT) düzeyi ile antidepresan tedavinin 8. haftasındaki yanıtı ve bilişsel işlevlerdeki değişiklik ile korelasyonu tespit etmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız kesitsel prospektif eşleştirilmiş vaka-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Ocak 2021 – Ocak 2022 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, DSM-V kriterlerine göre Majör Depresif Bozukluk tanısı konulmuş 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 100 katılımcı dahil edilmiştir. Çalışmadaki tüm katılımcılara Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKİ) ve Wisconsin Kart Eşleşme Testi (WKET) uygulanmıştır. Hastalarla klinik görüşme yapılmış, ölçekler ve nörobilişsel test uygulanmış ve melatonin (MLT) düzeyini ölçmek için kan örnekleri alınmıştır. Antidepresan tedaviden 48 saat sonra plazma melatonin düzeyi ölçülmüş ve antidepresan tedavinin 8.haftasında yanıtın ve yürütücü işlevlerdeki değişiklik ile ilişki değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda antidepresan tedavinin 8.haftasında hem 20mg grupta hem de 40mg grupta HDDÖ skorlarında anlamlı düzeyde azalma görüldü ($p=0,001$; $p=0,002$). Ancak sadece 20mg grupta olan hastaların antidepresan tedavinin 8.haftasında PUKİ skorları anlamlı düzeyde azalma görüldü ($p=0,006$), benzer şekilde de 20mg grup hastaların daha fazla WKET parametrelerinde anlamlı düzeyde azalma/artma saptandı ($p<0,05$). Çoğu çalışmaların sonuçlarından farklı olarak tedavi almamış hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre sabah MLT düzeyinin anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). Tedavi öncesi MLT düzeyi 40mg grupta olan hastalarda 20mg grupta olan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Benzer düzeyde fark 48 saatte de saptandı yani 20mg grup ve 40mg grup hastaların MLT düzeyi 48 saatte anlamlı düzeyde arttı, ancak bu artış 20mg gruptaki hastalarda ($p=0,004$) daha fazla oldu.

Sonuç: Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulgular kanda MLT düzeyinin artması antidepresan tedaviye yanıtı öngörebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular MLT'nin MDB tanısı alan hastaların takip ve tedavilerinde kullanılabilirliği açısından önemli bir biyokimyasal belirteç olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Majör Depresif Bozukluk, melatonin, yürütücü işlevler, fluoksetin

PROGNOSTIC VALUE OF MELATONIN IN THE TREATMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

SUMMARY

Introduction: In our study we aimed to determine the correlation between plasma melatonin (MLT) level after 48 hours of antidepressant treatment and the response at the 8th week of antidepressant treatment and the change in cognitive functions in patients diagnosed with Major Depressive Disorder (MDD).

Method: Our study was planned as a cross-sectional prospective paired case-control study. Between January 2021-January 2022 50 participants diagnosed with Major Depressive Disorder according to DSM-5 criteria and admitted to the Psychiatry Outpatient Clinic of Bezmialem Vakıf University Medical Faculty Hospital and 50 healthy controls were included in the study. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Hamilton Anxiety Rating Scales (HADS), Pittsburgh Sleep Quality Scale (PQSI) and Wisconsin Card Matching Test (WCST) were administered to all participants in the study. The clinical interviews, scales and neurocognitive test were applied and then blood was drawn to measure melatonin levels. The plasma MLT level was measured 48 hours after the antidepressant treatment and the relationship with the response at 8th week of the antidepressant treatment and the change in executive functions was evaluated.

Results: In our study at 8th week of antidepressant treatment there was a significant decrease in HDRS scores in both 20mg group and 40mg group ($p=0.001$; $p=0.002$). However, at 8th week of antidepressant treatment only the patients from the 20mg group had a significant decrease in their PQSI scores ($p=0.006$), similarly, a significant decrease/increase in WCST parameters was found in the patients from the 20mg group ($p<0.05$). Unlike of most studies results, the morning MLT level was found to be significantly higher in the untreated patient group compared to the healthy controls ($p=0.001$). Pre-treatment MLT level was found to be significantly lower in patients from the 40mg group compared to the patients from the 20mg group ($p<0.05$). A similar difference was found in 48 hours MLT levels, both the patients from 20mg group and patients from the 40mg group show significantly increase of MLT in 48 hours, but this increase was higher in the 20mg group ($p=0.004$).

Conclusion: We think that these findings obtained from our study may predict the response to antidepressant treatment with an increase in MLT level in the blood. The findings of our study show that MLT can be an important biochemical marker in terms of its usability in the follow-up and treatment of patients diagnosed with MDD.

Keywords: Major Depressive Disorder, melatonin, executive functions, fluoxetine.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon-çökkün duygudurum, ilgi ve istekte azalma, uyku ve iştahta değişiklik, odaklanmada zorluk, değersizlik, çaresizlik, seilmeme düşünce içeriği gibi belirtiler ile karakterize olan bir psikiyatrik sendromdur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2030 yılına kadar Majör Depresif Bozukluğunun (MDB) dünya çapında hastalık yükünün önde gelen nedeni olacağını öngörmektedir [1]. MDB ruhsal, sosyal ve fiziksel yönden birey ve toplum sağlığını olumsuz yönden etkilemektedir. Dahası farklı türden sağlık sorunlarının da ortaya çıkmasına neden olabilmektedir [2]. Yaşam boyu görülme sıklığı %1,5-%19 arasında olan MDB uygun tedavi edilmediğinde yüksek tedavi maliyetleri, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile çok ciddi toplumsal sorunlara sebep olmaktadır [3-5].

MDB en sık görülen duygudurum bozukluğudur.

Kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık görülür [5, 6].

En az biri çökkün duygudurum ve/veya ilgi, istek azalması olmak üzere, uyku artması ve/veya azalması, iştah artması ve/veya azalması, odaklanma güçlüğü, enerji azalması, psikomotor ajitasyon ve/veya retardasyon, değersizlik ve/veya suçluluk düşünceleri, intihar düşüncesi belirtilerinden en az beşinin iki hafta süreyle ve kişinin işlevselliğini bozacak derecede şiddetli olması durumu Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının Beşinci Baskısında (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) Majör Depresif Bozukluk olarak tanımlanmıştır [7].

Depresyon geçiren hastalarda yürütücü işlevlerde bozulma yaygın olarak görülmektedir. Hastalar sıklıkla dikkat, konsantrasyon, bellek gibi bilişsel alanlarda günlük hayatlarını etkileyecek düzeyde bozukluklardan yakınırlar [8, 9]. 2000’li yıllarda yapılan araştırmalarda depresif hastaların bilişsel işlevlerinde genel bir bozulma olduğunu, ancak özellikle dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerin daha fazla etkilendikleri bulunmuştur [10, 11]. İlerleyen yıllarda yapılan birçok araştırmada geçirilen her depresif atakla beraber hastalarda bellek ile ilgili yakınmalarının arttığı ve yürütücü işlevlerin giderek kötüleştiği saptanmıştır [12, 13].

Uyku ve depresyon ilişkisi karmaşık ve güçlüdür, depresyon uyku sorunlarına yol açabileceği gibi, uyku sorunları da depresyona neden olabilir ya da eşlik edebilir [14].

MDB etiyojisi halen tam olarak netleşmemiştir. MDB etiyojisinde biyolojik ve genetik faktörler, nöroinflamatuvar mediatörler ve psikososyal faktörler gibi etkenler rol oynamaktadır.

Üç temel nörotransmitterin duygudurum bozukluklarının hem patofizyolojisi hem de tedavisi ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bunlar norepinefrin (NE), dopamin (DA) ve serotonin (5-HT). Bu nörotransmitterler sıklıkla uyum içinde çalışmaktadır [13]. MDB etiyojisinde yer alan biyolojik kuram bu bozukluğun monoamin nörotransmitterlerin bir yetersizlik sonucunda oluştuğu varsayımına dayanmaktadır. Nörotransmitterlerin eksikliği postsinaptik reseptörlerin telafi edici bir düzenekle sayılarının artmasına neden olur. Antidepresan tedavisinin başlangıcında nörotransmitter sinaptik düzeyleri akut olarak artar, ancak bu durumun klinik etkisi hastalarda haftalar sonra görülür [13].

Bugüne kadar hiçbir biobelirteç antidepresan tedavi yanıtını tahmin edememiştir [15-17].

N-asetil 5-metoksi triptamin olarak da bilinen melatonin (MLT) hormonu özellikle gece saatlerde epifiz bezi tarafından salgılanır. MLT doğal bir nörotransmitterdir. Pinealositlerde triptofan (Trp) enzimler aracılığı ile 5-HT'e yani serotonine dönüşür. Daha sonra enzimlerin aracılığı ile MLT'e dönüşür [18]. Bu periyotta pineal bezde NE dönüşümü ve bezi innerve eden sempatik liflerden kaynaklanan spontane aktivite tepe yapar. MLT üretimi için hem NE hem de 5-HT gerekir, bu iki nörotransmitter de MDB ile bağlantılı olduğu iyi bilinmektedir [13]. MLT miktarının %60-70'i kanda albumine bağlı olarak dolaşır ve yarı ömrü 3-45 dakika kadardır. Ayrıca, MLT vücutta depolanmaz. Hem hidrofilik hem lipofilik özelliğinden dolayı hızlı şekilde tüm vücut sıvılarına dağılmaktadır. Bu özelliğinden dolayı pineal bezde oluşan MLT miktarıyla plazma MLT düzeyleri arasında güçlü bir korelasyondan söz edilebilir [6]. MLT vücutta birçok biyolojik ve fizyolojik düzenlemelerde görev almaktadır. İnsan biyoritmi (sirkadiyen ritim) üzerine etkili bir hormondur. Ana görevi vücudun biyolojik saatini koruyup biyoritmini ayarlamaktır. Hücrelerin yenilenmesine ve bağışıklık sistemine katkısı iyi bilinen diğer

işlevleridir [18]. 2010 yılından sonra yapılan araştırmalar MLT'nin yaşlanmayla birlikte davranışların düzenlenmesinde de önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur [19]. Bununla birlikte hayvan çalışmalarında sıçanlarda MLT ile bilişsel işlevler bozukluklarının düzelmesi [20] ve yaşa bağlı nörodejenerasyonun durması [21] görülmüştür. 2017 yılında Chen ve ark. MLT'nin bilişsel bozukluğun üzerindeki etkilerini araştırdıkları hayvan çalışmasında benzer bulgular elde etmişlerdir [22].

Orta ve şiddetli MDB tedavisinin ilk seçeneği antidepresan ilaçlardır [6]. Genellikle, ilk tercih Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü (SSGİ) grubundan olan antidepresan ilaçlardır. SSGİ verildiğinde serotonin taşıyıcısının (SERT) blokajına bağlı olarak 5-HT'in düzeyleri yükselir.

Fluoksetin bir SSGİ'dir, buna ek olarak NE geri alımını da inhibe eder [23]. Uzun bir yarılanma ömrü var (2-3 gün), aktif metaboliti ise daha da uzun yarılanma ömrüne (2 hafta) sahiptir [13, 23]. Çalışmalar fluoksetin uygulamasından 24 saat sonra tüm vücutta, pineal bezde de dahil, nörotransmitter düzeylerinde akut artış olduğunu, ardından da MLT sentezinde de artışa yol açabileceğini göstermektedir [15, 24]. Bazı çalışmalarda fluoksetinin ilk dozundan sonra idrar ve tükürükte MLT metabolitlerinin artışı ile ileri zamanda depresif belirtilerin azalması arasında korelasyon gösterilmiştir, bu da ileride MLT ve metabolitlerinin antidepresan tedavisi için bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir [15, 16, 25].

Bu çalışmada ilk aşamada MDB tanısı almış yetişkin hastalarda antidepresan tedavi öncesi ve sağlıklı gönüllülerde MLT düzeyleri ölçülerek depresif belirtiler ve yürütücü işlevler ile değerlendirilecektir. İkinci aşamada ise, hastalar antidepresan tedavinin (fluoksetin 20 mg/gün) 4.haftasında yeterli yanıt alınan (HDDÖ skorlarda $\geq$ %50 azalma olan) ve yeterli yanıt alınmayan (HDDÖ skorlarda $\leq$ %50 azalma olmayan) gruplara ayrılacaktır. Üçüncü aşamada ise, hastaların antidepresan tedaviden 48 saat sonra ölçülen MLT düzeyi ile antidepresan tedavinin 8.haftasındaki depresif belirtilerin şiddeti ve yürütücü işlevlerindeki değişiklikler arasında ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Hasta grubun depresyon ve anksiyete seviyeleri Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ), uyku kalitesi Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Ölçeği (PUKİ) ve yürütücü işlevleri Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) bilgisayar sürümü yardımıyla ölçülecektir.

Bu çalışmanın amacı MDB tanısı almış hastaların antidepresan tedaviden önce ve 48 saat sonra llen MLT düzeylerindeki artışın hastalığın antidepresan tedaviye yanıtının tahmin edebileceğini göstermektir. Hipotezimiz doğrulanırsa bu bir biyokimyasal belirtecin hastaların antidepresan tedavisinde prognostik değeri gsterecektri. Bu da MDD sürecinde hastalarda tedaviye dirençli depresyon (TDD) gelişmesi ve intihar risklerinin azaltılmasını sağlayacağını düşünmekteyiz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Majör Depresif Bozukluk

2.1.1 Tanım

Depresyon terimin birden fazla anlamı vardır. Birincisi, duruma veya olaya karşı gelişen bir stres tepkisi olarak depresif ruh hali [26]. İkincisi, depresif belirtiler ruhsal bozukluğun (unipolar veya bipolar duygudurum bozukluğu, madde kötüye kullanım gibi) bir parçası olarak görülebilir. Öte yandan, DSM-5 ve İCD-10 gibi uluslararası kılavuzlarda tanımlanmış olan depresyon ayrı bir sendromik klinik durum yani bir Majör Depresif Bozukluk olarak gösterilmiştir [7, 27]. Çalışmamızda depresyon ve MDB terimleri aynı anlamda kullanılmaktadır.

MDB manik, karma ve hipomanik dönem öyküsü olmadan ortaya çıkar [28]. En az biri çökkün duygudurum ve/veya ilgi istek azalması olmak üzere, uyku ve iştah artması veya azalması, odaklanma güçlüğü, enerji azalması, psikomotor ajitasyon ve/veya retardasyon, değersizlik ve/veya suçluluk düşünceleri, intihar düşüncesi belirtilerinden en az beşinin iki hafta süreyle ve kişinin işlevselliğini bozacak derecede şiddetli olması durumudur [7].

2.1.2 Tarihçe

MDB bilinen ruhsal bozuklukların en eskilerinden biridir. Eski Mısır Eber papirüsünde, kutsal kitaplarda, Eski Ahit'te, Antik Çağlarda geçen öykü ve efsanelerde depresyon benzeri belirtiler anlatılıyor. Örneğin, Yunan mitolojisinde Niobe efsanesi, Eski Ahit'te yer alan Kral Şaul'un öyküsünde ve Homeros'un İlyada'sındaki Aias'ın intihar öyküsünde depresif bir tablo tanımlanmaktadır.

MÖ. yaklaşık 400 yıllarda Hipokrates (MÖ. 460-357) ruhsal bozuklukları tanımlarken mani ve melankoli terimlerini kullanmıştır. Depresyonu kara safra fazlalığı ile açıkladığı için melankoli (melaine-kara ve chole-safra) olarak adlandırmıştır. Aynı zamanda olumşma nedeniyle de ilgili biyolojik açıklamaların ilk örneklerinden birini ortaya koymuştur.

Efes'li hekim Soranus'un (MS. 1-2. yy) ruhsal bozukluklar alanındaki çalışmaları özellikle göze çarpmaktadır. Çalışmaların birinde akıl hastalıklarının tedavi yöntemlerinden bahsediyor: hastaları sakin konuşma ve jimnastikle etkilemeyi, onları

zihinsel uğraş ve hatta sahnede söyleyiş yapmaya teşvik etmeyi öneriyordur. Soranus diğer yazarlarla, hastayı karanlık bir odaya kilitlemek, bağlamak, dövmek, alkol ile tedavi etmek ve yüksek sesle müzik dinletmek gibi, barbarca tedavi yöntemler üzerine tartışmakta idi. Soranus hastaların tedavisinde bugün lityum içerdiğini bildiğimiz kaynak sularını kullanmıştır.

Batı’da Hipokrat ile Galenik görüş hakimiyeti devam ederken, Türk ve Arap dünyasında ise İbni Sina ve İshak İbni İbrahim gibi hekimlerin görüşleri önem kazanmaktaydı. İbni Sina (MS. 980-1037) ruhu beynin bir işlevi gibi görmüş, burada oluşan bir bozukluğun hastalığı ortaya çıkardığını söylemiştir. Melankolide farklı duygulanım türlerini tanımlamış ve farklı depresif görünümünün vücut sıvılarının farklı oranlarda karışımından kaynaklandığı düşüncesi ile modern nörotransmitter varsayımlarının öncüsü olduğu söylenebilir. İshak İbni İbrahim ise melankolinin doğum öncesi genetik faktörlerle ilişkili olabileceğini düşünmekteydi.

Orta Çağ Avrupa’da ise teolojik inanışlar hastalıklarda hakimiyet kazanmış ve hastalıkların “likantropi” adı verilen şeytani güçlerin egemenliğinden kaynaklandığı düşünülüyordur. 16 yy. A. Vesalius’un (1514-1564) anatomik çalışmaları ile bu dönemdeki görüşler değişmeye başlamıştır. Fizyolojik mekanizmalara açıklamalar yapılmış olsa da Hipokratik ve Galenik görüş devam etmiştir. Depresyonla ilişkili ilk metin R. Burton’nun (1577-1640) 1621 yılında basılan “Melankolinin Anatomisi” adlı eserde idi.

17 yy. sonunda melankolinin oluşum mekanizmasında humoral yaklaşım etkisini yitirmiş ve T. Willis’in (1621-1675) çalışmaları sayesinde kimyasal formülasyonlar hâkim olmaya başlamıştır. T. Willis depresyonun vücut sıvılarının aşırı tuzlanmasına (salinifikasyon) bağlı olduğunu söylemiş ve böylece iatroşimik modeli ileri sürmüştür.

18 yy. Newton ve Bellini’nin mekanik kuramları hem temel bilimleri hem de tıbbi etkilemiştir.

19 yy. ilk yarısında psikiyatrik bozukluklara anatomik ve klinik görüşler oluşmaya başlamıştır. B. Rush (1745-1813) kederin ön planda olduğu melankoli için “tristimania” terimini kullanmıştır. JP. Esquirol gözlemleri sonucunda melankolinin bir akıl hastalığı olduğunu düşünmüş ve “lipemani” kelimesini ortaya çıkarmıştır. 1840 yılında JP. Esquirol depresyon ve maninin bilinen akıl hastalıklarından farklı

olduğunu düşünmüştür. Daha sonra J. Falret 1854 yılında hastaların döngüsel depresyon ve mani yaşadıkları yani “folie circulaire” adlı bir durum tanımlamıştır. İlk kez duygulanım bozukluğu terimi ingiliz psikiyatrist H. Maudsley (1745-1813) kullanmıştır. 1882 yılında alman psikiyatrist K. Kahlbaum siklotimi terimi kullanarak mani ve depresyonun aynı hastalığın evreleri olarak tanımlamıştır. 1899 yılında E. Kraepelin (1856-1926) manik-depresif psikozu tanımlamıştır. A. Meyer (1866-1950) psikobioloji kavramını oluşturmuş ve ruhsal bozuklukların gelişiminde hem psikolojik hem de biyolojik faktörlerin katkıda bulunabileceği hipotezi ileri sürmüştür. Bleuler 1930 yılında “afektif bozukluklar” başlığı altında manik ve depresif sendromlarını bir araya toplamıştır.

20 yy. ise psikanalitik, davranışçı ve bilişsel yaklaşımlar gibi farklı kuramlar depresyon hakkındaki bilgilerimize zenginlik kazandırmıştır. J. Aschoff “zeitgeber” terimini literatüre kazandırmış, ardından F. Halberg ilk kez “sirkadiyen” terimi tanımlamıştır. G. Hildebrandt çalışmalarında kronobioloji ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. H. Akiskal ve W. Kinney (1973) çalışmaları ile duygulanım bozuklukların gelişiminde hem ruhsal hem de biyolojik etkenlerin rolü olduğunu ortaya koymuşlardır.

DSM Birinci Baskısı ilk kez 1952 yılında yayınlanmıştır. İlk sürümünde depresyon, disforik duygudurum ve ilgi kaybı ile seyreden mental bozukluk olarak yer almıştır. DSM İkinci Baskısı 1968 yılında yayınlanmıştır. Bu sürümde ise depresyon nörotik ve psikotik başlıklar altında ele alınmıştır. 1980 yılında yayınlanan DSM Üçüncü Baskısında depresyonun belirtileri ve süresi tanımlanmış ve melankolik, melankolik olmayan ve psikotik olmak üzere üç alt tipi ayrılmıştır. DSM-IV-TR’de ise hastalığın tanımı için gerekli belirti sayısına ve süresine yer verilmiştir. 2013 yılında yayınlanan DSM Beşinci Baskısında ise depresif bozukluklar ayrı bir kategori olarak sınıflandırılmıştır. DSM-5 şu anda en yaygın kullanılan tanı el kitabıdır.

2.1.3 Epidemiyoloji

2008 yılında DSÖ MDB'nin dünya çapında hastalık yükünün üçüncü sırasına koydu ve hastalığın 2030 yılına kadar ilk sırada yer alacağını öngördü [1]. Yaşam boyu görülme sıklığı %1,5-%19 arasında olan MDB uygun tedavi edilmediğinde yüksek tedavi maliyetleri, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile çok ciddi toplumsal sorunlara sebep olmaktadır [3-5].

Majör Depresif Bozukluk en sık görülen duygudurum bozukluğudur.

Araştırmalarda ülke ve kültürden bağımsız olarak MDB'nin kadınlarda erkeklerden iki kat yaygın görüldüğü gösterilmiştir [5, 28]. Cinsiyetten bağımsız olarak %50-%75'de hastalığın bir ya da birden çok sayıda depresme olasılığı bulunmuştur [3, 6].

Depresyon her yaşta görülebilir, ancak orta yaşlarda ve özellikle de 40-50 yaşlar arasında daha sık izlenir [3], çocuklukta veya yaşlılıkta da başlayabilir [5]. Araştırmalarda depresyon en çok boşanmış ve ayrılmış kişiler arasında geliştiği görülmüştür. Literatürde MDB gelişme riskinde ırk ve etnik gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Bu ruhsal bozukluk kırsal alanda kentlere göre daha sık görülmektedir [28].

MDB sıklıkla tekrarlar ve tipik olarak diğer ruhsal bozukluklarla birlikte görülür [29]. Depresyon geçirenlerde ektanı olarak başka bir ruhsal bozukluğun olması riski yüksek bulunmuştur. Çalışmalarda depresyonu olan ergenlerde yetişkinlere kıyasla diğer ruhsal bozuklukların eşlik etmesi daha yüksek olduğunu saptanmıştır. Depresyona en sık eşlik eden ruhsal bozukluklar arasında panik bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluğu ve sosyal kaygı bozukluğu yer almaktadır. Bunun tam tersi yani bu ruhsal bozukluklulardan birisinin olması, duygudurum bozukluğu ektanısı bulunma riskinin arttığı görülmüştür. Literatürde erkeklerde MDB'ye en sık madde kullanım bozukluğu eşlik ettiği, kadınlarda ise kaygı bozukluğu ve yeme bozukluğu eşlik ettiği görülmüştür. Bu var olan komorbidite ruhsal bozukluğun gidişatını kötüleştirir ve intihar riskini artırır. Epidemiyolojik Havza Alanı Çalışmasında (Epidemiological Catchment Area (ECA)) MDB yaşayan hastalarda yaşam boyu madde kullanım bozuklukları, panik bozukluğu ve OKB komorbiditesi sırasıyla %27, %10, %12 olduğu bulunmuştur [30].

2.1.4 Etiyoloji ve patofizyoloji

Son yıllarda depresyon etiyolojisi araştırmalarda bazı ıgır açıcı keşifler yapılmış olmasına rağmen bu hastalığın altında yatan mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır. Genel olarak depresif bozukluğun multifaktoriyel bir hastalık olduğunu ve sosyal, psikolojik, biyolojik etkenler arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklandığı konusunda fikir birliği oluşmuştur. Yakın tarihte depresyonun etiyolojisi araştıran çalışmaların sonuçları en iyi şekilde prototip bir gen-evre (GxE) etkileşim modeli olarak özetlenebilir [31, 32].

2.1.4.1 Biyokimyasal etkenler

Son 50 yılda yapılan alışmalar MDB tanısı alan hastalarda biyokimyasal değişiklikler bu tabloya neden olabileceğine dair kanıtlar sağlamıştır [13, 33, 34]. Bu çalışmaların odak noktası bu üç monoamin nörotansmitter olmuştur: 5-HT, NE ve DA. Biyojenik aminler grubundan olan 5-HT ve NE depresyonun patofizyolojisinde en fazla sözü edilen iki nörotransmitterdir.

Birçok çalışmalardan elde edilen veriler serotonerjik sistemindeki bozuklukların MDB gelişmesinde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir. Bu veriler şöyle özetlenebilir:

- Depresyon ve intihar girişimi olan hastaların BOS'ta 5-HT'nin ana metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asitin (5-HIAA) düşük olması [35, 36];
- MDB tanılı hastalarda hem trombositlerinde hem de ölüm sonrası beyin dokularında 5-HT₂ reseptörlerin yüksek yoğunluğun olması [36] bu da azalmış 5-HT nrotransmisyonunun işaretidir;
- MDB tanılı hastaların trombositlerinde ve orta beyinde SERT'in bağlanma noktalarının (SSGI etki yeri) düşük yoğunlukta olması [36, 37];
- Depresif hastalarda 5-HT'nin öncüsü olan L-Trp plazma konsantrasyonun düşük olması;
- Remisyonunda olan MDB'li hastalarda Serotonin Gerilim İnhibitör düzeyini azaltan müdahalelerde depresif semptomların kısa sürede tekrarlanması [38];

- SERT geninin promotör bölgesinin S aleli olan taşıyıcılarda gelişimin erken dönemlerinde olumsuz olaylar yaşandığında (çocuklukta istismar veya ihmal gibi) depresyon gelişme riskinin yüksek saptanması [39];
- MDB tanılı hastaların BOS'ta Monoamin Oksidaz-A (MAO-A) aktivitesinin yüksek olması [31].

Noradrenerjik sistemlerdeki dengesizlikler de duygudurum bozukluklarında rol oynadığı düşünülmektedir [40]. Yapılan çalışmalar ve ölüm sonrası saptanan bulgular da MDB'de noradrenerjik sistemlerin işlev bozukluğunun rolünü desteklemektedir. Bu bulgular böyle özetlenebilir:

- Depresif hastaların idrarında ve BOS'ta NE metabolitlerin düzeylerinin düşük olması;
- MDB tanısı olan ve intihar ile vefat eden hastaların ölüm sonrası beyin dokusunda β -adrenerjik reseptörlerin yüksek yoğunlukta olması, bu da azalmış NE nörotransmisyonunun işaretidir;
- Depresyona daha yatkın bireylerde stresli durumlarda beyindeki NE devrelerinin aktivitesinin daha fazla artması;
- MDB tanılı hastaların BOS'ta MAO-A aktivitesinin yüksek olması;
- Seçici Noradrenerjik Gerilim İnhibitörü (SNRI) ile tedavi edilen ve remisyonda olan MDB tanılı hastalarda, kanda NE düzeylerinin azaltan müdahalelerde depresif semptomların kısa sürede tekrarlanması;
- MDB tanılı hastalarda büyüme hormonun (BH) klonidine (D2 adrenerjik agonist) yanıtının azalması;
- NE geri alım inhibisyonu yapan antidepresan ilaçların (desipramin, reboksetin ve maprotilin gibi) SSGİ gibi MDB etkili olması [40, 41].

MDB nöropatolojisinde rol aldığı düşünülen diğer bir sistem ise dopaminerjik sistemdir. Çok sayıda yapılan araştırmalardan elde edilen dopaminerjik sistemdeki disregülasyonun MDB ile bağlantısını gösteren veriler bu şekilde özetlenebilir:

- DA zevk alma merkezindeki ana nörotransmitterdir. Bildiğimiz üzere zevk alamama (anhedonia) MDB'nin çekirdek belirtilerinden biridir [42];
- DA nöronların dejenerasyonu ile karakterize olan Parkinson hastalığında depresyonun yüksek oranda görülmesi;

- Beyin görüntülemeler ve ölüm sonrası yapılan çalışmalar dopamin taşıyıcıların (DAT) bağlanma noktalarının azalmasını ve postsinaptik D2/D3 reseptörlerin sayısının artmasını ortaya koymuştur, bu da azalmış DA nörotransmisyonunu göstermektedir [43];
- Depresyondaki hastaların BOS'ta DA'nın metabolitlerinin düşük olması;
- MDB tanılı hastaların merkez sinir sisteminde (MSS) MAO-A aktivitesinin yüksek olması;
- Monoamin Oksidaz İnhibitörler (MAO-I), DA geri alım inhibitörleri ve DA reseptör agonistler gibi DA nörotransmisyonunu artıran ilaçların antidepresan etki göstermeleri [42-44].

Depresyonun etiyopatofizyolojisinde başka nörotransmitter sistemlerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Bunlar glutamat (Glu), glisin (Gly), γ -aminobütirik asit (GABA), P maddesi, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF), somatostatin (SST), leptin ve asetilkolin (ACh) içeren nöronlardır.

Aminoasit yapılı Glu ve GABA MSS'in temel uyarıcı ve inhibitör nörotransmitterleridir. Çalışmalarda depresyon geçiren hastaların plazma ve BOS'ta GABA düşük düzeyde saptanmıştır [45-47]. Küçükibrahimoğlu ve ark. tarafından yürütülen çalışmada GABA reseptörlerin antidepresan ilaçlar tarafından upregüle oldukları bulunmuştur [48].

2.1.4.2 Nöroendokrin etkenler

Duygudurum bozukluklarında endokrin sistemin rolü genel olarak hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) ve hipotalamo-hipofiz-tiroid (HPT) eksenlerin üzerinden araştırılmaktadır.

HPA eksenini strese verilen yanıtı düzenleyen önemli bir endokrin sistemidir. Strese bağlı olarak HPA ekseninin aktivitesi artar. Hipotalamustan salgılanan CRF ön hipofizden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salgılanmasına yol açar, bu da adrenal bezden kortizol salınımını artırır. Eksenin kendi kendini düzenleyen döngüsü vardır. Sağlıklı kişilerde kortizol salgılanmasının belirgin bir ritmi vardır: sabah saatlerinde doruğa ulaşır, akşama doğru giderek düşer. Depresyonun patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, MDB'de HPA ekseninin fazla

çalıştığını ve negatif geribildirimde bozulma olduğunu göstermektedir. MDB’de HPA ekseninde oluşan değişiklikler şöyle özetlenebilir:

- Günün geç saatlerinde bile yüksek kortizol düzeylerin saptanması [49, 50];
- Deksametazon (Dex) uygulamasından sonra sabah kortizolün baskılanmaması, bu da negatif geribildirim duyarsızlığını göstermektedir [50, 51];
- Eksojen ACTH’a yanıt olarak kortizol salınımının artması [50, 52];
- CRF uygulamasına yanıt olarak ACTH salınımının azalması [50, 53];
- Kombine Dex-CRF testinde ACTH ve kortizol salınımının artması [50, 54, 55];
- BOS’ta yüksek CRF düzeylerin olması [50, 56, 57];
- Yüksek CRF konsantrasyonlarına telafi edici değişiklikleri yansıttığı varsayılan beyin CRHR1 reseptörlerinin ve mRNA’nın aşağı regülasyonu olması [50, 58].

Nöroendokrin araştırmaların başka bir odak noktası da HPT eksenidir. Tiroid hormonları vücutta metabolizma ve protein sentezinin düzenlenmesinden sorumludurlar. En sık görülen HPT eksenindeki bozukluk subklinik veya klinik hipotiroidizimdir. Çalışmalar klinik hipotiroidizimin sıklıkla depresif semptomlarla [50, 59] ve subklinik hipotiroidizimin ise TDD ile ilişkili [50, 60, 61] olduğunu göstermiştir. Ancak bazı çalışmalarda depresyon hastalarında tiroid disfonksiyonu bulunamamıştır [50, 62, 63]. MDB tanılı hastalarda en sık bildirilen bozukluklar şunlardır: normal ve/veya yüksek tiroid uyarıcı hormon (TSH), düşük sT3, yüksek sT4 ve yüksek rT3 düzeyleri, TSH’ın TRH’a künt yanıtı, pozitif antitiroid antikorlar ve BOS’ta yüksek TRH konsantrasyonları [50, 62]. Ne kadar da çalışmalar HPT eksenin disfonksiyonu ile MDB arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuş olsa da daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır [50, 63, 64].

BH tüm beyinde eksprese edilen bir nöropeptittir. NE ve DA uyarımı ile ön hipofizden salgılanır. BH salgılanması SST ve CRH ile inhibe olur. Son yıllarda yapılmış çalışmalar SST’nin temel işlevini beyindeki kortikal devreleri ve bilişsel işlevleri düzenlemekte olduğunu tespit etmiştir [65, 66]. Song ve ark. tarafından 2021 yılında yürütülen çalışmada depresyon geçiren hastaların BOS’ta SST

konsantrasyonun azaldığını ancak remisyonda tekrar normal düzeye döndüğünü bulunmuştur [66]. Bu da SST'in MDB etiopatolojisindeki rolünü anlamak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymuş oldu.

2.1.4.3 Nöroinflamatuvar ve nörovasküler etkenler

Ne kadar da MDB'nin etiopatolojisinde monoamin kurama öncülük tanınsa da bu hastalığın gelişmesini açıklamaya çalışan birçok farklı hipotez savunulmaktadır. Bunlardan birisi de “nöroinflamasyon ve nörovasküler depresyon” hipotezidir. Nöroinflamasyon bir anlamda bağışıklık, endokrin ve sinir sistemlerinin allostatik etkileşimidir. Nöroinflamasyon HPA eksenini aktive ederek, glukokortikoidlere karşı direncin ve proinflamatuvar sitokin düzeylerini artırarak, 5-HT sentezini ve metabolizmasını, nöronal apoptoz, nörogenез ve nöroplastisiteyi etkilemesi MDB'nin patofizyolojisinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Vasküler depresyon hipotezi serebrovasküler hastalıkların (SVH) depresyonun öngörücüsü veya gelişme nedeni veya sürdürmesine sebep olabileceğini savunur [67]. Başka bir ifadeyle, SVH risk faktörlerin varlığı depresyon riskini artırmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve inme geçiren hastalarda depresyon yaygınlığının (prevalansın) yüksek saptanması bu hipotezi desteklemektedir. Geç başlangıçlı depresyon ile ilgili literatür taramasından elde edilen veriler (sık görülen sessiz serebral iskemi ve beyaz cevher hiperintensitesi gibi) depresif semptomların kortiko-striato-pallido-talamo-kortikal devrelerin disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir [68-70].

Sitokinler inflamatuvar mediatör olarak hücre arası sinyalleşmesinde yer almaktadır, ayrıca da nörotransmitter sistemleri (özellikle serotonerjik sistemini), beyin işlevleri ve duygudurumu da etkilemektedirler [70-73]. Bildiğimiz üzere strese karşı verilen tepki HPA eksen ve sempatoadrenal sistem ile yakından ilişkilidir. Kronik ve yoğun strese maruz kalınca sitokinler mRNA'yı ve CRH'yı etkileyerek HPA eksen aktivitesini ve kortizol salgılanmasını artırır, bu da glukokortikoid reseptörlerini duyarsızlaştırır ve HPA ekseninin negatif geribildirim sistemini baskılar. Geçmişte bu tür hiperkortizolemi bağışıklık sisteminin fonksiyonlarını zayıflattığı düşünülürdü ancak son yıllarda yapılan çalışmalar proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanması hiperkortizoleminin devam etmesine sebep olduğunu göstermiştir. Sitokinlerin HPA eksenini etkilediği ve bu mekanizmaların depresyonun etiyolojisinde katkıda

bulunduğu düşünölmektedir [70, 74]. MDB etiyoöojisinde sitokin hipotezini [71, 75] destekleyen bir çok veri toplanmıştır. Bu verileri şöyle özetlenebilir:

- MDB tanısı olan hastalarda proinflatuar sitokinlerin plazma konsantrasyonu, IL1, IL6, IL2 reseptörleri ve plazma akut faz protein konsantrasyonlarının yüksek olması [75, 76];
- İmmünolojik yanıtlarla ilişkili hastalıklarda (influenza, kronik hepatit, romatoid artrit gibi) depresyon görölme yaygınlığının yüksek olması [77, 78];
- Viral enfeksiyon veya kanser gibi hastalıklarda uygulanan IFN α tedavisini alan hastaların %25-%50'de depresyon gelişmesi sitokinlerin MDB etiyoöojisinde rolü olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca IFN α tedavisi devam ettikçe çökkün duygudurum, anksiyete, sinirlilik, isteksizlik, bilişsel işlevlerde bozukluklar, yorgunluk ve ağrı gibi belirtilerin de devam ettiğı görölmüştür [79];
- Sitokinler monoamin sistemlerin (özellikle de serotonerjik sisteminin) çalışmasını da etkilemektedir. Trp 5-HT sentezinde anahtar bir amino asittir ve indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) tarafından metabolize edilir. IL1, IL2, IL6 ve IFN α IDO'nun aktivitesini artırır. Bazı çalışmalar immünoterapi alan hastalarda (yani bağışıklığı baskılanmış) ve ateroskleroz, romatoid artrit hastalığının varlığında (yani edinilmiş immün yetmezliği olan hastalarda) İDO aktivitesinin arttığını ve serum Trp konsantrasyonunun azaldığını raporlamışlardır. İDO'un aktivitesi doğrudan IFN γ ve TNF α tarafından artırılıyor [80]. Çalışmalardan elde edilen veriler sitokinlerin BOS'ta 5-HT'nin düzeyinin düşmesinde rol oynadığını göstermektedir. Araştırmalar sitokinlere benzer bir rolü olan İL1 β enjekte edildiğinde hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde ve amigdalada 5-HT kullanımının arttığını, yanı sıra limbik sistemden 5-HT ve hipotalamustan NE salınımının da arttığını raporlamışlardır [66, 70, 81];
- MDB tanılı hastaların nörogörüntöleme çalışmalarında frontal lob, temporal lob ve insulada bazal aktivitenin azaldığını ve serebellum, subkortikal yapı, limbik sistemde aktivitenin arttığını görölmüştür [82, 83]. Hayvan çalışmaları ayrıca sitokin enjeksiyonunun hipokampusu etkileyerek belleğin işlevini inhibe ettiğini ortaya koymuştur [70, 84].

Bu veriler SVH önlenmesi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar vasküler depresyonun önlenmesine de yardımcı olabileceğı düşündürmektedir.

2.1.4.4 Nöroanatomik Değişiklikler

Nörogörüntüleme psikiyatrik bozuklukların altında yatan nörobiyolojik mekanizmaları araştırmak için güvenilir ve noninvazif bir yöntemdir [85, 86]. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile yapılan çalışmalarda depresyonda hipokampus, prefrontal korteks, amigdala ve insulanın etkilendikleri gösterilmiştir [87-89].

Araştırmalarda görüntülenen anterior singulat kortekste (ACC) değişiklikler depresyon ile ilgili yapılacak çalışmalar için potansiyel odak noktasıdır. 2020 yılında Gray ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde ACC duygudurum düzenlemede [90-94] ve duygusal uyarıların işlenmesinde [95-97] rol aldığını göstermişlerdir, bu da ACC MDB'deki rolü hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu desteklemektedir [98].

Son 20 yılda yapılan nörogörüntüleme çalışmalardan elde edilen veriler hipokampal hacimde azalmanın MDB patofizyolojisi ile ilişkisini ortaya koymuştur [99-103]. MDB'de hipokampal hacimde azalma ile ilgili hipotezler, hipokampusun strese etkilenebileceğini [103] ve bunun da depresyonda sık görülen bilişsel [104] ve bellek işlevlerindeki bozukluklarda [105, 106] rolü olabileceğini savunmaktadırlar [98].

Araştırmalarda ayrıca sağ amigdala ve sağ putamen bölgeleri de dikkat çekmektedir. Sağlıklı kontrollere kıyasla MDB tanısı olan hastalarda amigdalada anormal aktivasyon görülmüştür [107]. 13 ayrı beyin görüntüleme çalışmalarının meta-analizinde MDB tanısı olan ancak tedavi almayan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla amigdalada anlamlı düzeyde hacim değişiklikleri tespit edilmiştir [108].

Putamenin MDB patofizyolojisindeki potansiyel rolü daha az incelenmiş olsa da depresyonda bu bölgede hacimsel ve şekil değişiklikleri görülmüştür [109]. Ayrıca MDB'de anhedoninin şiddeti ile beyinde anormal nöral aktivite arasındaki ilişkini araştıran çalışmalarda putamende işlevsel bozukluk tespit edilmiştir [109]. Çalışmalarda elde edilen veriler amigdala ve putamenin MDB'ki potansiyel rollerinin araştırılmasına devam edilmesinin gerektiğini göstermektedir.

2017 yılında yapılan büyük çaplı bir araştırmada MDB tanısı olan hastalarda sağ orta oksipital ve alt temporal giruslarda sağlıklı kontrollere kıyasla kortikal kalınlıkta azalma olduğu tespit edilmiştir [110]. 2018 yılında Cheng ve ark. ise

retrosplenial korteksin ve diğer anahtar beyin bölgelerin arasındaki değişen fonksiyonel bağlantının depresyonda ruminasyon semptomları ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır [111].

Yapılan çalışmalar MDB’de duyguların tanınması ve değerlendirmesi ile ilişkili beyin bölgelerinde (amigdala, hipokampus, insula, prefrontal korteks gibi) bozukluklar olduğunu ortaya koymuştur. Gerçekten de bu bölgeler duyguların işlenmesinde yer alan afektif ağın bir parçasıdır ve duygudurum bozukluklarda değişikliklere uğradıkları çok sayıda çalışmalarla kanıtlanmıştır [112]. Sonuç olarak bu bölgelerin MDB patofizyolojisindeki potansiyel rolünü ve daha fazla araştırılmasının önemini anlamaktayız.

2.1.4.6 Çevresel etkenler

MDB etiolojisinde kalıtsal genetik faktörler açıkça rol oynamasına rağmen bu bozukluğun gelişme riskinin önemli bir kısmı yaşam deneyimine, özellikle geçmişte ve/veya yakın zamanda yaşanan stresli olaylara ve çevreye atfedilir. Önceki çalışmalar olumsuz erken yaşam olayları ve travmatik deneyimler gibi negatif çevresel faktörlerin etkisinin önemini ortaya koysa da, bunların MDB’yi öngörmek için yeterli olmadığını göstermiştir [113]. Çocukluk çağı travmatik olaylar ne yazık ki toplumumuzda ve dünya çapında yaygın yaşanmaktadır. DSÖ’nün verdiği bilgilere göre, erişkinlerin çocukluk dönemlerinde yaklaşık %25’inin fiziksel istismara uğradığı, kadınların %20’nin ve erkeklerin %8’inin çocukluklarında cinsel istismara maruz kalmışlardır. 2010 yılında Türkiye’de UNİCEF tarafından yapılan “Çocuk İstismarı ve Aile İçi Şiddet” konulu araştırmasına göre 7-18 yaş grubu çocuklarda duygusal istismarın %51, fiziksel istismarın %43, cinsel istismarın %3 oranında yaşandığı saptanmıştır [114]. Duygusal istismar ve ihmalin yaygınlığı muhtemelen cinsel ve fiziksel istismardan çok daha yüksektir ancak ölçülmesi daha zor olduğu için rakamlar diğer istismar türlerine oranla daha düşük saptanmaktadır. Ayrıca bu çocukların büyük bir yüzdesi ebeveynlerinden birini veya her ikisini birden kaybetmekte ya da bakım sağlayamayan bir ebeveynle birlikte yaşamaktadır. Çocuklukta istismar öyküsü olan kadınlarda böyle bir öyküsü olmayan kadınlara kıyasla depresyon gelişmesi riski dört kat daha yüksektir [115]. Çocuklukta istismar öyküsü olan bireyler yalnızca travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) geliştirme açısından değil aynı zamanda panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, bipolar duygudurum bozukluk (BAB) ve

şizofreni için de daha yüksek risk taşımaktadırlar [116, 117]. Bununla birlikte araştırmalar olumsuz erken yaşam olayları öyküsü olan birçok mağdurun depresyon veya başka herhangi bir psikiyatrik hastalık geliştirmedini göstermiştir. 2000'li yıllarda yapılan bir çalışmada elde edilen bulgular [118] belgelenmiş istismar veya ihmal öyküsü olan çocukların %48'nin yetişkinlikte herhangi psikiyatrik bozukluk için kriterleri karşılamadığını göstermiştir. Bu bireylerin dayanıklılıkları iyi ebeveyn bakımına, kişiliklerine ve iyi akran ilişkilerine bağlanılmıştır [119]. Depresyona genetik yatkınlık ile gelişimin önemli aşamalarında travmatik deneyimlerin yaşanması arasında güçlü bir bağ olduğu iyi bilinmektedir. Travmatik erken yaşam olayları depresyon riskini artırsa da görülen bu ki, bireylerin aynı stresli olaya tepki verme şekillerinde önemli farklılıklar vardır ve bu farklılıklar kısmen genetik faktörlerle açıklanabilir. Özetle, çocukluk çağı travmanın ve depresyon arasındaki ilişkiye bir dizi nörobiyolojik yol (CRF ve HPA eksen düzensizliği gibi) aracılık eder ve karmaşık genetik mekanizmalar tarafından yönetilir [31] ve bu ilişkiyi anlamak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.4.5 Genetik etkenler

Genetik, genleri ve onların fonksiyonlarını ya da bozukluklarını inceleyen bir bilim dalıdır. Şimdiye kadar aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen veriler genetik faktörlerin MDB'nin etiyolojisinde rolü olduğunu kanıtlamıştır [120, 121]. MDB'nin kalıtım derecesi yaklaşık %30-%40'tır, ancak tekrarlayan ve erken başlangıçlı depresyon için bu rakamlar daha yüksek olabilir [121].

Aile çalışmaları bir duygudurum bozukluğunun ailesel olup olmadığını araştırır. Aile temelli çalışmalardan elde edilen kanıtlar depresif hastaların birinci derece akrabalarında depresyon gelişme riskin artması ile birlikte bu bozukluğun ailesel bir kümelenmesini açıkça göstermiştir [122, 123]. Aileler hem genetik hem de çevresel faktörleri paylaşıyorlar ve bu faktörlerin depresyon gelişmesindeki katkı payını ölçmek genetik epidemiyolojik çalışmaların odak noktası olmuştur. Klasik genetik modelleme fenotipik varyansı genetik ve çevresel bileşenlere ayırır. Soyağacında kalıtım derecesi sonradan ilave genetik etkilere atfedilebilen fenotipik varyansın oranı olarak tahmin edilebilir [123, 124]. Bu tür modelleme ikiz veya evlat edinme çalışmalarında yapılır. Evlat edinme çalışmaları ailesel geçişte genetik ve çevresel etkenleri ayırt etmede alternatif bir yaklaşım sunuyor. MDB araştırmasında

erken evlat edinme çalışmaları küçük örneklerle yapılmıştır ve sonuçları çelişkili idi [121]. Monozigotik ve dizigotik ikizleri karşılaştıran ikiz çalışmaları depresyonun orta derecede kalıtsal olduğunu göstermiştir. 2000 yılında Sullivan ve ark. ve 2021 yılında Kendall ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda MDB kalıtsallığı %37 olarak bulunmuştur [121, 123]. Aynı zaman diliminde yapılan ikiz çalışmalar da %29-%49 arasında benzer rakamlar göstermiştir ve tedavi edilen veya tekrarlayan MDB vakalar arasında daha yüksek yüzdeler olduğunu tespit etmiştir [125-127]. Bu çalışmalar aynı zamanda paylaşılan aile ortamı faktör varyansının %0-%11 arasında olduğunu bulmuştur [123, 125-127]. İkiz çalışmalardan elde edilen bulguların aksine yakın tarihli bir evlat edinme çalışması çok daha düşük bir kalıtsallık (yaklaşık %16) ve aile ortamının daha yüksek bir katkısı olduğunu bildirmiştir [123, 126].

MDB'in kalıtılabilirliği ile ilgili en merak uyandıran sorulardan biri de bozukluğun genetik mimarisinde cinsiyet farklılıklarının olup olmadığıdır. Ülke ve kültürden bağımsız olarak depresyonun kadınlarda erkeklerden iki kat yaygın olduğu görülmüştür [5, 28]. Bu konu ile ilgili yapılan araştırmaların ilk meta-analizinde MDB kalıtsallığındaki cinsiyet farklılıklarına ilişkin nicel veya nitel kanıtlar saptanmamıştır [121], ancak daha yakın tarihli çalışmalarda cinsiyetler arasındaki genetik korelasyonun yüksek saptanmasına [125, 126] rağmen, kadınlarda erkeklere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir depresyon kalıtsallığı bulunmuştur. Bu sonuçlar genetik riskin tamamının olmasa da çoğunun MDB'nin oldukça poligenik doğasıyla tutarlı olarak cinsiyetler arasında paylaşıldığını göstermektedir [123, 126]. Araştırmalar genetik olarak daha çok homojen MDB alt tipleri tanımlamaya hedeflemiştir [121, 123]. Erken başlangıçlı ve tekrarlayan depresyonu olan ebeveynlerin çocuklarında MDB gelişmesinin ihtimali daha yüksektir [126]. Tekrarlayan depresyon vakaları arasındaki kalıtım oranı (%41) tek atak geçirenlere (%28) göre önemli ölçüde daha yüksektir [123, 128] ve doğum sonrası depresyonun (%44-%54) doğum sonrası olmayan depresyondan (%32) kalıtılabilirliği daha yüksektir [123, 129].

Ruhsal bozukluk ve genler arasındaki ilişkiyi netleştirmek için aday genlerle yapılan çalışmalar (candidate gene studies), genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (Genom-Wide Association Studies, GWAS) ve tüm genom dizilimi dahil olmak üzere birçok yaklaşım kullanılmıştır.

Aday genler ile bozukluk oluşumu arasındaki ilişki temel olarak genetik varyantların yalnızca MDB riskini artırmakla kalmayıp aynı zamanda altta yatan biyolojik ve moleküler mekanizmaları da açıklayabildiği gözlemine dayandırılmıştır [39]. MDB ile ilgili ilk aday gen çalışmaları kırk yıl önce gerçekleştirilmiştir. Halen günümüzde de duygudurum bozukluğun patofizyolojisinde ve ilaç etki mekanizmalarında yer aldığı düşünülen genlere odaklanılmış ve araştırmaları da devam etmektedir [130, 131]. Aday genler ile ilk çalışmalar monoamin nörotransmisyonu ile ilgili genlerdeki polimorfizmleri analiz etmeye odaklandı. Bu hedef genler SERT geni (SCL6A4), 5-HT (5-HTR1A, 5-HTR2A, 5-HTR1B, 5-HTR2C) ve DA reseptörleri (D3, D4) genlerdir. Çalışmalar bu genlerin bir dereceye kadar depresif bozuklukla bağlantılı olduğunu ortaya koydu ancak meta-analizlerden alınan sonuçların çelişikliği replikasyon çalışmalarının eksikliğine bağlanılmıştır [131, 132]. Yakın tarihli çalışmalar G×E etkileşim analizleri için ideal adaylar olan üç geni, Forkhead box (Fox) O1, Transforming Growth Factor (TGF)-b1 ve α2 makroglobulin (A2M), tanımlamıştır. Çevresel ve genetik faktörlerin ruhsal bozukluğun gelişimine eşit derecede katkıda bulunduğu düşünülmektedir [133]. 2020 yılında Çin’de yapılan çalışmada FoxO1 rs17592371 ve rs2297626, A2M rs669 ve rs226415 ve TGF-b1 rs12462166 allellerinin MDB ile ilişkili olduğu bulunmuştur [134]. Elde edilen bulgular FoxO1’in hipokampus ve korpus striatumda eksprese edildiğini ve ruhsal bozuklukların (MDB de dahil) patofizyolojik sürecinde rolü olduğunu göstermiştir [135, 136]. A2M bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynadığı saptandığından beri, A2M’nin MDB’nin etiyopatofizyoloji araştırmalarında yer alması şaşırtıcı değildir. Araştırmalar A2M ekspresyonunun MDB hastalarında daha fazla olduğunu kanıtlamıştır [137, 138]. Bildiğimiz üzere, TGF-b1 otoimmün yanıtını kısıtlıyor ve bağışıklık sistemin stabilitesini koruyor. Çalışmalar TGF-b1’in MDB’de proinflamatuvar sitokinler ve anti-inflamatuvar sitokinlerin dengesizliğini regule edebileceğini bulmuştur [133, 139]. MDB’de SERT-bağlı polimorfik bölge (5-HTTLPR) geni ve SNP rs140700’ün hem çevre ile hem de birbirleriyle etkileşime girdiğini ve 5-HTTLPR x rs140700 x E (GxGxE) etkileşiminin anlamlı olduğu saptanmıştır [140]. FoxO1, α2M ve TGF-b1 genleri sadece çevresel faktörlerle etkileşmekle kalmaz, aynı zamanda MDB’de G×E etkileşiminde katkısı olan birçok başka genlerle etkileşir. Özetle, FoxO1, A2M ve TGF-b1 genleri kişiselleştirilmiş tıbbın gelişmesinde katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [134].

Bugüne kadar 1500'den fazla yayın ve 200'den fazla aday gen varyansları değerlendirilmiştir ancak elde edilen sonuçlar çelişkili bulunmuştur. Bu çalışmaların çoğu büyük ölçüde yetersizdi çünkü nüfusa göre sınıflandırmadan yoksundu ve bildirilen önem seviyeleri beklentileri aşmadı [141]. Gözlenen otozomal resesif ve minör alel frekansları (Minor Allele Frequencies, MAF) temel alınarak yayınlanmış tüm aday gen varyansları genom çapında anlamlılıkta mevcut GWAS'ta saptanabilir olmalıdır [141]. Çalışmalardan elde edilen verilerde polimorfizmi en çok çalışılan 18 aday genin haritalanmasında, dopamin reseptörü D2 hariç, hiçbir MDB ile anlamlı seviyede ilişkilendirilemedi [142].

Aday gen çalışmaları GWAS'ın ortaya çıkışına kadar MDB'deki genetik araştırmaların temel dayanağıydı ve bazıları hala bu alanda en çok alıntı yapılan çalışmalar arasında yer alıyor [143]. Ancak tutarlı bir ilişkinin olmaması aday gen çalışmalarının artık yapılmasının anlamsız olduklarına dair bir tutuma yol açmıştır [142, 144, 145]. Depresyonun önemli genetik unsurlara sahip olmasına rağmen, etiopatolojisi ile doğrudan bağlantılı hiçbir spesifik genomik değişiklik veya polimorfizm bulunamamıştır [5, 146, 147]. Sonuç olarak, GWAS çalışmaları depresif bozukluğun son derece poligenik olduğunu, yüzlerce genin rol oynadığını [148] ve bireyler arasındaki genotipik varyasyonlar yalnızca olumsuz çevresel faktörlere maruz kalındığında depresyon riskini arttığını [116] ortaya koydu.

2.1.4.7 Epigenetik

Epigenetik DNA dizisindeki değişikliklerden kaynaklanmayan ama aynı zamanda irsi olan gen ifadesi değişikliklerini inceleyen bir bilim dalıdır. Bir genin eksprese edilmesini ya da susturulmasını sağlayan epigenetik kontrol kromatin yapısının değiştirilmesi sayesinde gerçekleşir. Bunu yapabilen kimyasal modifikasyonlar arasında metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon ve s. yer almaktadır. Tüm bunlar nörotransmisyon, ilaçlar ve çevre tarafından düzenlenmektedir. Örn. DNA ya da histonlar metillenmesi kromatini sıkılaştırmakta bu da transkripsiyon faktörlerinin DNA'nın promoter bölgelerine erişimini önlemektedir yani gen eksprese edilmeyerek (susturularak) RNA ya da protein üretilmemektedir. Histonların demetilasyonu ise tam tersi genleri aktive eder.

MDB etiolojisini açıklamak için tek başına genetik veya çevresel yaklaşımların başarılı olmaması nedeniyle son yıllarda genetik ve çevresel faktörlerin

etkileşimine odaklanan hipotez yaygınlaşmaya başlamıştır. 2000’li yıllarda yapılan hayvan çalışmalarından elde edilen veriler transkripsiyonel disregülasyon MDB’de dahil olmak üzere birçok ruhsal hastalığın altında yatabileceğini düşündürmektedir [149, 150]. 2010’lu yıllarda geliştirilen bir hipotez ise genetik yatkınlıklarla birlikte belirli çevresel faktörlerin ruhsal bozuklukların gelişmesinde rolü olabileceğini savunmuştur [151]. Son 20 yılda yapılan hayvan çalışmaları olumsuz erken yaşam olayların genomda kalıcı epigenetik izler bırakabileceğini göstermiştir [152-155]. Bu bulgulara ek olarak, MAO-I antidepresanların histon demetilaz LSD1’in güçlü inhibitörü olduğuna ve duygudurum dengeleyici olarak kullanılan bir antikonvülzan olan valproatın da aynı zamanda bir histon deasetilaz inhibitörü olduğuna dair kanıtların bulunması depresyonun patofizyolojisindeki epigenetik mekanizmaların araştırmasına yönelik çalışmalara hız kazandırmıştır [156, 157].

Depresyondaki epigenetik çalışmalardan elde edilen verileri doğrulanması için hayvan modellerinde ve insanlarda da tekrarlanması gerekmektedir. Ayrıca epigenomik verilerin transkriptomik, proteomik ve metabolomik veriler gibi diğer verilerle entegre edilmesi depresif bozukluğun daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir [158, 159].

2.1.4.8 Depresyonda sirkadiyen ritim bozukluğu

Gezegelimizdeki yaşam 24 saatlik aydınlık-karanlık döngüye göre ayarlanmıştır. Sirkadiyen terimi “circa” (yaklaşık) ve “dies” (gün) Latince sözcüklerin birleşmesinden oluşmuş ve” yaklaşık bir gün” anlamında kullanılmaktadır. Sirkadiyen ritim canlılarda fizyolojik ve biyolojik süreçlerin dış çevre ile uyum içinde olmasını ve değişen koşullarda ritmik işleyişinin sürdürülmesini sağlar. İnsanda uyku-uyanıklık döngüsü en temel sirkadiyen ritimdir. Endojen sirkadiyen ritimlerin yaklaşık 24 saat periyodu vardır ve ışık en önemli ritim düzenleyicisidir. Diğer düzenleyiciler ise sosyal ve fiziksel aktivitelerdir.

19 yy. elektrik ışığının kullanmasının yaygınlaşması gündüz ve gece arasındaki sınırı belirsizleştirdi. Sonuç olarak, geceleri ışığa maruz kalma (televizyon, bilgisayar ve akıllı telefon kullanımı, gece vardiyası) sirkadiyen ritimi bozmakta ve bu da sağlık ve ruhsal sorunların (kardiovasküler ve endokrin hastalıklar, ruhsal ve davranışsal bozukluklar gibi) artmasının nedenlerinden bir olarak sayılabilir [160, 161].

2017 yılında Bedrosian ve Nelson tarafından yapılan derlemede gece ışığa maruz kalmanın sirkadiyen ritimi bozduğunu ve bunun da duygudurum bozuklukları ile ilişkili olabileceğini öne sürdüler [162]. Vardiyalı çalışma da uykunun sirkadiyen ritmini bozmaktadır. 2017 yılında Lee ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde vardiyalı çalışmanın artmış depresyon riski ile ilişkisini saptamışlardır [163]. Sirkadiyen ritim bozukluğunun nedenlerinden biri de çağımız hastalıklarından biri olan jet-lag'dır. Jet-lag kısa zamanda birden fazla saat dilimi değiştirerek seyahat ederken gelişen geçici uyku bozukluklarıdır [164]. Sirkadiyen ritimlerin senkronize olması için belli bir süre geçmesi gerekir, bu dönemde de jet-lag yaşayanlar düzensiz uyku, gün içinde enerji azlığı, hormonal ve gastrointestinal sistemlerde bozukluklar ve duygudurum dalgalanmalarından yakınırlar. Bu belirtilerin tümü sirkadiyen ritimin bozulduğunu göstermektedir. Bildiğimiz üzere uyku bozuklukları MDB, BAB, TSSB, yaygın anksiyete bozukluğu ve diğer ruhsal bozukluklar için bir tanı kriteridir [165]. Özetle teknolojik gelişmeler hayatımıza dahil oldukça gece ışığına maruziyetimiz artıyor bu da sonuç olarak sirkadiyen ritimin desenkronizasyonuna neden oluyor [162]. Limbik sistem, monoamin nörotransmitter sistemleri ve HPA aksı gibi duygudurum düzenlenmesi ile ilişkili bölgeler sirkadiyen ritim kontrolü altında olduğunu göz önüne alırsak sirkadiyen ritim bozuklukların artması ile duygudurum bozuklukların yaygınlığının artması ile ilişkilendirilmesi olağandır [162, 166].

Mevsimsel Özellikli Depresyon başka adıyla Mevsimsel Afektif Bozukluk (Seasonal Affect Disorder, SAD) en az bir atağın düzenli olarak belli bir mevsimde başlaması ve yatışması ile karakterize olan kronik MDB veya BAB alt tipidir. Depresif semptomlar en sık sonbahar veya kış aylarında başlar ve ilkbahar-yaz aylarında ya tama yakın geriler ya da hipomani/mani atağa geçerler. Tanıyı koymak için bu örüntü en az 2 yıl sürmüş olmalıdır [7]. SAD gündüzlerin kısa olduğu ülkelerde daha sık görülür. 2018 yılında Ho ve ark., 2019 yılında Menculini ve ark. ve 2020 yılında Pjrek ve ark. tarafından yürütülen çalışmalarda son 10 yılda bu bozukluğun etiyopatofizyolojisini açıklamaya çalışan çok sayıda hipotezi tartışarak bu konuya açıklık getirmeye çalışmışlardır [167-171]. Bunların arasında en çok araştırılan hipotezlerden biri de SAD'ın sirkadiyen ritim bozulması sonucunda geliştiğini savunmaktadır. Sirkadiyen ritimin en önemli düzenleyicisinin gün ışığı olduğunu düşünürsek depresif atağın sonbahar ve kış aylarında ortaya çıkması olağandır. Bu hipotez fototerapinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar ile

desteklenmektedir. Biyolojik saatin ayarlamasını sağlayan MLT'nin salgılanmasındaki bozukluklar sirkadiyen ritimi desenkronize edebileceğini, bunun da uyku bozukluklarına ve subklinik depresif belirtilere yol açabileceğini varsaymaktadır [172]. Gerçekten de kış aylarında başlayan SAD'ta sadece depresif duygudurum, ilgi ve istek azalması, enerji azlığı ve odaklanmada güçlük gibi tipik MDB belirtilerin yanı sıra hipersomni, sabah yorgunluğu, iştah (özellikle karbonhidrat içeren gıdaları aşırma) ve kilo artışı gibi atipik semptomlar da görülmektedir [173]. SAD hastalarında faz kayması hipotezini esas alarak yapılan çalışmalarda MLT salgılanmasında değişiklikler araştırılmış ve sirkadiyen ritim bozuklukları sadece faz kaymasına değil, bu ritimlerin amplitutlerinin azalmasına, hatta kaybolmasına bağlı olabileceğini keşfetmişlerdir. Özetle SAD gelişiminde sirkadiyen ritim ve MLT, 5-HT gibi hormonların salgılanmasındaki bozuklukların rol oynadığı düşünülmüş ve buradan yola çıkarak MLT veya agomelatoninin SAD tedavisinde kullanılabilirliği araştırılmıştır. Çalışmalarda agomelatoninin bozulmuş olan sirkadiyen ritimi tekrardan senkronize edebileceği gösterilmiş [174, 175] ve MDB tedavisi için onaylanmıştır [176]. Araştırmacılar başka bir hipotezde ise tam tersini yani gündüz yüksek Mlt düzeylerinin SAD'a neden olabileceğini savunmuşlardır [170]. Ho ve ark. önceki yıllarda yürütülen aile ve ikiz çalışmaların bulgularına dayanarak, GWAS yöntemi ile SAD'ın etiyolojisinde genetik etkenlerin rolünü vurgulamıştır. Aile çalışmalarında SAD hastalarının akrabalarında bu bozukluğun gelişme riskinin %14-%26 olduğunu, ikiz çalışmalarında ise varyansın en az %29 olduğu bulunmuştur. Aday gen ve ilişkilendirme çalışmalarının sonuçları SERT geni olan SLC6A46 ve 5-HT2A reseptör geni olan HTR2A, ayrıca ARNTL, PER2 ve NPAS2 sirkadiyen genlerdeki varyansların da SAD ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. GWAS çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda her ne kadar genom çapında anlamlı bir bulguya rastlanmasa da ZBTB20 aday gen olarak bildirilmiştir [177]. 2019 yılında Nussbaumer-Streit ve ark., Menculini ve ark. ve 2020 yılında da Pjerk ve ark. tarafından yapılan araştırmada SAD tedavisinde ışık terapisinin, SSGİ (özellikle fluoksetin) ve psikoterapilerin eşit derece etkili oldukları sonucuna varmışlardır [170, 175]. Bilim insanları her ne kadar da SAD gelişiminde sirkadiyen ritim bozukluğunu sorumlu tutsa da bu bozukluğun tedavi yöntemleri hakkında yapılan (fototerapi, SSGİ, BDT gibi) araştırmaların sonuçları çelişkilidir [170].

Sirkadiyen ritimi düzenleyen ana merkez suprakiazmatik çekirdektir (SCN). 2014 yılında Partch ve ark. tarafında yapılan derlemede ve 2015 yılında Takahashi ve ark. tarafından yapılan hayvan çalışmasında SCN moleküler saatin 24 saatlik bir dizi transkripsiyonel-translasyonel feedback döngüler içerdiğini bulmuşlardır [178, 179]. SCN hücrelerin sitozolünde oluşan CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycle Kaput) ve BMAL1 (Brain and Muscle ARNT-like protein 1) kompleksi çekirdeğe geçip periyot (PER1, PER2, PER3) ve kriptokrom (CRY1 ve CRY2) genlerin ekspresiyonunu başlatır. PER-GRY proteinleri daha sonradan çekirdekte olan CLOCK-BMAL1 komplekse bağlanarak kendi transkripsiyonlarını sonlandırır. CLOCK-BMAL1 kompleksi ayrıca REV-ERB α ve ROR α çekirdek reseptörlerin ekspresiyonunu aktive eder. Oluşan protein BMAL1 promotor bölgesine bağlanarak onun transkripsiyonunu düzenler [180]. REV-ERB α BMAL1 transkripsiyonunu baskımlarken, ROR α onu aktive eder. Bu iki geribildirimli döngü moleküler saatin temelini oluşturuyor, ancak genlerin karmaşık etkileşimi ve post-translasyon modifikasyonlar bu işlemlerin tamamlanmasının yaklaşık 24 saat sürmesinin nedenidir [178, 179]. Bu transkripsiyonel-translasyonel geribildirimli döngü endojen sirkadiyen ritmin temelini oluşturuyor.

Uyku-uyanıklık döngüsü, vücut ısısı ve MLT, glukokortikoid, BH gibi çoğu hormonların salgılanması SCN kontrolü altındadır.

90'lı yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler MDB ve sirkadiyen ritimler arasında güçlü bir ilişki olduğunu kanıtlamıştır. Depresyon geçiren çoğu hasta belirtilerinin sabah saatlerinde daha şiddetli olduğundan yakınırılar. 2009 yılında Emens ve ark. çalışmasında depresyonun şiddeti ile sirkadiyen ritimin desenkronizasyon derecesi arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır [181]. 2013 yılında Li ve ark. tarafından yapılan sirkadiyen gen ekspresyon çalışmasında MDB tanısı alan hastaların ölüm sonrası beyin hücrelerinde özellikle CG (Clock Genes) genlerde değişiklikler bulunmuştur [182]. 2017 yılında Vадnie ve ark. tarafından yapılan derlemede sirkadiyen ritimlerdeki bozulmalar MDB'nin ayırt edici belirtilerinin altında yattığını gösterilmiştir, özellikle MDB'de uyku-uyanıklık (REM latansında uzama, REM dönemin uzaması ve yavaş dalga uyku süresinin azalması gibi), sosyal ritimler, hormon salgılanma ritimleri (azalmış Mlt ve kortizol salınımı gibi) ve vücut ısısı ritimlerindeki (gece vücut sıcaklığının artışı gibi) değişiklikler dikkat çekmiştir [183]. Işık tedavisi, uyku deprivasyonu ve

antidepresanlar (SSGİ, SNGİ ve agomelatin gibi) sirkadiyen ritimi doğrudan etkilemektedir.

Özetle tüm bu veriler depresyonun etiopatofizyolojisinde sirkadiyen ritimlerinin önemli rolünü göstermektedir.

2.1.5 Tanı ölçütleri

DSM-5’de Majör Depresif Bozukluğu Depresyon Bozuklukları başlık altında toplanan Yıkıcı Duygudurum Düzensizliği Bozukluğu, Distimi, Premenstrüel Disfori Bozukluğu, Maddenin/İlacın Yol Açtığı Depresyon Bozukluğu, Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Depresyon Bozukluğu, Tanımlanmış/Tanımlanmamış Depresyon Bozukluğu arasında bulunmaktadır.

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 depresif (çökkün) duygudurum ya da ilgisini yitirme ya da zevk almamadır (anhedoni).

1. Depresif (çökkün) duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn; umutsuzdur, kendisini boşlukta hissedir) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı olma).

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.

3. Kilo vermeye çalışmıyor iken kilo verme ya da kilo alma (örn; bir ay içinde ağırlığının %5’inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün yeme isteğinde azalma ya da artma.

4. Neredeyse her gün uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon.

6. Neredeyse her gün bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (anenerji).

7. Neredeyse her gün değersizlik veya aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallı olabilir).

8. Neredeyse her gün düşünmekte veya odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama.

9. Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

A-C tanı ölçütleri bir majör depresyon dönemini oluşturur.

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

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

2.1.6 Klinik seyir

Depresif dönemler genellikle sinsi başlar. Depresyon döneminin gidiş ve sonlanışı eskiden düşünüldüğü gibi iyi değil. Tek bir depresif atak geçiren hastaların %50-%60'ı ikinci kez, iki atak geçirenler ise %70'i üçüncü depresif atağını geçirmektedir. Yineleme riskini artıran etkenler arasında ileri yaş, psikotik belirtilerin varlığı, sosyal fobi ve alkol bağımlılığı gibi ektanilerin bulunmasıdır. MDB kronikleşme ve tekrarlama eğilimindedir.

Tedavinin sürdürme döneminde depresif belirtiler yine ortaya çıkarsa relaps yani nüks olarak adlandırılır. Relaps yeni bir depresyon atağı değil tedavi edilen atağın yeniden ortaya çıkmasıdır. Altı aylık idame tedavisinin ardından hasta düzelmiş halini semptomatik ve işlevsel olarak sürdürüyorsa iyileşme yani recovery adlandırılıyor. Bundan sonra yeni bir depresyon atağı ortaya çıkarsa yineleme yani rekürrens olarak tanımlanır.

Depresif duygudurum ve ilgi veya istek kaybı MDB'nin çekirdek belirtileridir. Hastalar hüznü, kederli, değersiz veya umutsuz hissettiklerini söyleyebilirler, depresif belirtiyi genellikle acı veren duygusal durum olarak tanımlarlar. Neredeyse tüm depresif hastalar enerji azlığından yakınıyor, işleri bitirmekte güçlük çeker. Çoğu hasta düzensiz ve yüzeysel uykudan, özellikle sabah uyanmaktan, iştah azalmasından

ve kilo kaybından şikâyet eder. Hastaların %50'i yakınmalarında sabahleyin artma ve akşamları azalma tarif eder. Depresyonun başka sık rastlanan belirtisi ise kaygıdır. Depresyon geçiren hastalarda yürütücü işlev bozuklukları yaygın olarak görülmektedir. Hastalar sıklıkla dikkat, konsantrasyon, bellek gibi bilişsel alanlarda günlük hayatlarını etkileyecek düzeyde bozukluklardan yakınır [8, 9]. Yapılan birçok araştırmada geçirilen her depresif atakla beraber hastalarda bellek ile ilgili yakınmalarının arttığı ve yürütücü işlevlerin giderek kötüleştiği saptanmıştır [12, 13].

2014 yılında Isometsä E. tarafından yapılan derlemede tüm intihar girişimlerin yaklaşık yarısı ila üçte ikisinin duygudurum bozukluğu tanılı hastalar tarafından gerçekleştirildiğini ortaya koymuştur. İntihar girişimleri çoğunlukla MDB'nin akut dönemlerinde ve bozukluğun başlangıcında gerçekleşir [184]. Bu nedenle duygudurum bozuklukların tedavisi intiharı önlemenin merkezinde yer almaktadır. Depresif hastaların üçte ikisi intihar düşüncelerin olduğunu tarifler ve %10-%15 ise intihar ile vefat eder. Duygudurum bozukluğu tanısı alan hastalarda yaşam boyu tamamlanmış intihar riski %5'tir. Yapılan çalışmalarda BAB tanılı hastaların MDB'li hastalara kıyasla daha fazla intihar girişimlerde bulundukları görülmüştür [184]. İntihar riski artıran faktörleri arasında genç yaş, zayıf sosyal destek, şiddetli veya tekrarlayan depresyon nöbetleri, psikotik belirtiler, melankolik tip MDB, kişilik bozuklukları (özellikle sınırda kişilik bozukluğu), alkol ve madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı veya fiziksel hastalıklar gibi ektanılı hastalıkların varlığı gösterilmiştir. Ek olarak önceki intihar girişim öyküsü veya ailede intihar öyküsünün olması, umutsuzluk, saldırganlık veya dürtüsellik de bu riski artırmaktadır. İntihar girişimleri daha fazla kadın popülasyonda görülürken, tamamlanmış intihar vakaları daha çok erkek popülasyonda görülmektedir. 2018 yılında Bergfeld ve ark. tarafından yapılan derlemede TDD olan hastalarda dirençli olmayan hastalara kıyasla intihar riski 10 kat yüksek olduğu bulunmuştur [185]. Bir kişinin intihar etme karar almasını etkileyen psikolojik ve nörobilişsel faktörleri ve duygudurumdan etkilenen intihar düşüncelerini anlamak intihar davranışları önlemek için önemlidir. İşte psikoterapi ve nörobilimin odaklanması gereken alan da budur.

2.1.7 Majör depresif bozukluğun tedavisi

2.1.7.1 Tarihçe

1950 yılından beri çok sayıda yapılan araştırmalara rağmen depresyona neden olan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmış değildir.

Yirminci yüzyılın ilk yıllarında depresyon “melankoli” olarak tanımlanırdı ve çoğunlukla barbituratlar ve amfetaminlerle tedavi edilirdi.

Klinik olarak kullanılan hemen hemen tüm antidepresan ilaçlar 1950'lerde TCA (Trisiklik Antidepresan) olan imipramin ve antitüberküloz ilacı olan iproniazidin (MAO-I) depresyonda etkili olduğunun tesadüfen keşfedilmesinden sonra geliştirildi. Bu iki ilacın MAO bloke ederek hücre dışı monoamin seviyelerinin yükselmesine neden olduğu keşfedilmesi MSS'de “katekolamin eksikliği” hipotezinin geliştirilmesine yol açmıştır [186]. Sonraki yıllarda SSGİ'in (fluoksetin gibi) etki mekanizması SERT ve/veya NAT'ı inhibe ederek hücre dışı monoamin seviyelerinin artmasına yol açtığı ortaya çıkması da bu hipotezi desteklemiştir [187]. Bu iki antidepresan ilacın ortaya çıkması psikiyatri dalında ve ilaç endüstrisinde devrim yarattı. Gerçekten de MDB için bu yeni tedavilerin keşfi duygudurum bozukluğunun patofizyolojisi hakkında yeni kuramların geliştirilmesine yol açmıştır. On yıl sonra diğer TCA'lar (amitriptilin, nortriptilin, desipramin ve klomipramin) sentezlendi. Ancak MAO-I'lerle tedavi edilen hastalarda ortaya çıkan intolerans ve yan etkiler (nefrotoksisite ve hipertansiyon gibi) bu ilaçların kullanımını sınırlamıştır. 1965 yılında depresyon etiyolojisinde “monoamin eksikliği” hipotezin öne sürülmesi bazı ilaç şirketlerin odak noktası 5-HT geri alımını hedefleyen yeni ilaçlar araştırması oldu. Böylece Eli Lilly and Company tarafından bir SSRI-LY110140 numaralı bileşik (fluoksetin) geliştirildi. İlk olarak 1986 yılında Belçika'da kullanım için bir ilaç olarak onaylandı, 1987 yılında ise FDA tarafından “Prozac” olarak onaylandı. Çok sayıda klinik çalışma fluoksetinin antidepresan etkinliğinin TCA kadar güçlü olduğunu ancak daha az yan etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte fluoksetin ile ilişkili bazı yan etkiler (baş ağrısı, ishal gibi) tedaviye uyumu bozabilmektir. Özetle bu antidepresan ilaç 1980'lerden beri reçete ediliyor ve sadece depresyon tedavisinde değil başka ruhsal bozuklukların tedavisinde de kullanılmaktadır.

2.1.7.2 Tedavi süreci

Duygudurum bozuklukları yaygın, tedavileri yüksek maliyetli, yaşam kalitesini düşürmekte ve en önemlisi morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Antidepresan ilaçlar ve psikoterapiler çoğu kılavuzda birinci basamak tedaviler olarak yer almaktadır.

MDB tedavisinin hedefi erken tanı koymak, semptomları kontrol altına almak, tam klinik remisyona ulaşmak, özürlülük oranını azaltmak, yinelemeyi önlemek, sosyal işlevselliği ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Sürdürme tedavisi remisyona ulaştıktan sonra genellikle 6 ay devam eder.

MDB biyolojik etiyolojisi hakkındaki klasik kuram, depresyonun monoamin nörotransmitterlerin (5-HT, DA, NE) bir yetersizlik sonucu oluştuğu varsayımına dayanmaktadır. Bu nörotransmitter eksikliği postsinaptik reseptörlerin telafi edici bir düzenekle sayılarının artmasına neden olur. Antidepresan tedavisinin başlangıcında nörotransmitter sinaptik düzeyleri akut olarak artar ancak bu durumun klinik etkisi hastalarda haftalar sonra görülür [13]. Antidepresan ilaçların klinik etkilerini göstermesinin neden 1 ila 6 hafta arasında sürdüğü halen netleşmemiştir. Antidepresan etkisinin gecikmeli olmasını presinaptik reseptörlerin adaptasyonu gibi nöronal adaptif mekanizmalar ile açıklanabilir. MDB’de yüksek intihar riski olduğundan bu tedaviye gecikmiş cevap bir sorun oluşturmaktadır. Ayrıca antidepresan kullanan depresif hastaların yalnızca yaklaşık %50’i tam remisyona ve %80’i ise kısmi remisyona ulaşmaktadır. Bunları göz önüne alarak daha etkili tedaviler ve bu tedavilere yanıtı göngören biobelirteçlere de ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

MDB’nin etiyolojisi ve patofizyolojisi hakkındaki bilgiler sınırlı olsa da depresyon hastaları için farmakoterapi, psikoterapi ve somatik tedavi (EKT, rTMS gibi) gibi birkaç etkili tedavi vardır. 2016 yılında güncellenmiş CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) kılavuzları orta ve şiddetli majör depresif bozukluğu için birinci basamak tedavi olarak ikinci nesil antidepresanları önermektedir [188]. Giderek daha çok çalışma depresif hastalarda antidepresan kullanımının etkili olduğunu desteklemektedir [189].

MDB için toplam tedavi süresi aşağıdaki gibi üç aşamaya ayrılabilir [190]:

- Tedavinin akut aşaması (8-12 hafta): Mümkün olduğunca tama yakın klinik iyileşme sağlamak hedeflenir. Akut dönem tedavinin sonucu hastalığın seyrini ve prognozunu belirler.

- Tedavinin takviye aşaması (4-9 ay): Prensip olarak etkili ilaçlar ve etkili dozda kullanılmaya devam edilir. Araştırmalar antidepresanların MDB'nin tekrarlamasını etkili bir şekilde önleyebileceğini gösterir. Bilişsel-Davranışçı Terapi (BDT) gibi psikoterapiler de nüks ve rekürrens riskini etkili bir şekilde azalttığı için önerilir.

- Tedavini sürdürme aşaması (genellikle 2-3 yıl): Çoklu nüks veya reziduel semptomları olan hastalar için uzun süreli sürdürme tedavisi önerilir.

Genelde MDB'de monoterapi önerilir. Yeterli doz ve süre ile (4 haftadan fazla) yanıt alınamazsa mevcut tedavide diğer antidepresanlarla değiştirilmesi düşünülebilir. TDD'da etkinliği artırmak için farklı grup ve farklı mekanizmaları etkileyen antidepresanlar birlikte kullanılabilir. Antidepresan seçilirken hastanın yaşı, ek hastalıkları ve antidepresan ilacın farmakolojik mekanizmaları göz önünde bulundurulmalıdır. Antidepresanların etkinliğindeki farklılığa dayanarak mevcut kanıtlar en iyi seçenek olarak belirli bir antidepresanı önermek için yeterli değildir. 2018 yılında Cipriani ve ark. tarafından 21 antidepresanın plasebo kontrollü ve birebir uygulamalarını içeren meta-analiz araştırmasında agomelatin, amitriptilin, essitalopram, mirtazapin, paroksetin, venlafaksin ve vortiksetinin diğer antidepresanlardan daha etkili olduğunu ve agomelatin, sitalopram, essitalopram, sertralin ve vortiksetin diğer antidepresanlardan daha tolere edilebilir olduğunu göstermişlerdir. Bu meta-analiz çalışmasına dahil edilen tüm antidepresanların MDB'de plasebodan daha etkili oldukları kanıtlanmıştır [191].

Birinci basamak önerilen antidepresanlar şunlardır: SSGI (fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, sitalopram ve essitalopram), SNGI (duloksetin, venlafaksin, milnasipran), norepinefrin ve spesifik serotonerjik antidepresanlar (NaSSA: mirtazapin), norepinefrin ve dopamin gerialım inhibitörleri (NDGI: bupropion), seçici serotonin gerialım aktivatörü (SSGA), seçici norepinefrin gerialım inhibitörü (NGI) ve geri dönüşümlü monoamin oksidaz A

inhibitörü (RIMA). İkinci basamak antidepresanlar arasında serotonin parsiyel agonist antidepresanlar (SMA) ve trisiklik antidepresanlar (TCA) yer almaktadır.

Son zamanlarda antidepresan ilaç kullanımı artmakta olduğu gözlemlenmektedir. Bu ilaçların kolay erişilebilirliği, mevcut tedavi alternatifleri, klinik uygulama ve ulusal kılavuzlar gibi çeşitli faktörlere atfedilebilir. 2013 yılında Türkiye Sağlık Bakanlığı, Türkiye İstatistik Kurumu, Türkiye Ruh Sağlığı Profili ve Intercontinental Marketing Service verileri üzerine yapılan bir araştırmada ülkemizdeki psikotrop ilaç kullanımı değerlendirilmiştir. 2003 yılında 14,24 milyon kutu antidepresan kullanılırken, 2012 yılı sonu itibarıyla bu sayı %162 artışla 37,35 milyon kutu olmuştur. Antidepresan içeren reçete sayısı sonraki 5 yılda %50 artışla 2007 yılında 18,14 milyondan, 2012 yılın sonunda 26,60 milyona ulaşmıştır [192].

Antidepresan ilaçların yanı sıra psikoterapilerin de depresyonda etkili olduğu [191, 193, 194], her ikisinin de yaklaşık olarak eşit derecede etkili olduğu [195, 196] ve kombine tedavilerin tek başına psikoterapiden [197, 198] veya tek başına antidepresan tedaviden [199] daha etkili olduğu iyi bilinmektedir. Bununla birlikte birçok hasta mevcut tedavilere yeterli yanıt vermemekte [200] ve hastanın hangi tür tedaviye yanıt vereceği öngörülememektedir [201]. Psikoterapi ruhsal bozuklukları konuşarak tedavi etme yöntemlerinin genel ismidir. 2000’li yıllardan başlayarak çok sayıda yapılan randomize kontrollü çalışmalar BDT [193, 202], kişilerarası terapi [194], davranışsal terapi [203, 204], destekleyici terapi [205] ve psikodinamik terapinin [206] depresyon tedavisinde etkili olduğunu kanıtlamışlardır. 2021 yılında Huibers ve ark. tarafından yürütülen bireysel psikoterapi ile ilgili araştırmasında depresyonda BDT’nin kanıta dayalı psikoterapi olması nedeni ile en kapsamlı araştırılan terapi olduğunu ortaya koymuştur.

BDT duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, somatoform bozukluk ve madde kullanım bozukluğu gibi çeşitli ruhsal bozuklukların tedavisi için kanıta dayalı psikolojik müdahalelerden biridir. Bilişsel-davranışsal kurama göre depresyonda duygudurum bozukluğu bilişsel bozukluğa ikincil olarak gelişiyor. Depresyona yatkın kişilerde erken yaşam dönemlerden başlayarak yerleşmiş olan kendisine, geleceğe ve dış dünyaya karşı olumsuz kavramları yani şemaları vardır. Çok sayıda yapılmış araştırmalar MDB’de BDT’nin etkinliği kanıtlamıştır. 2012 yılında Fennl ve ark. tarafından yapılan 115 çalışmanın meta-analizinde BDT’nin depresyon için etkili bir tedavi olduğunu ve farmakoterapi ile kombine tedavinin tek

başına farmakoterapiden önemli ölçüde daha etkili olduğunu gösterilmiştir [207]. Duygudurum bozuklukları için tedavi kılavuzları psikoterapileri etkili ve uygun strateji olarak görmektedir. Psikoterapötik müdahaleler çoğunlukla hafif veya orta-hafif şiddette depresyon için önerilmektedir. BDT kime önerilebilir? Danışmanın isteği üzerine, çocuk ve ergen grubuna, hamile veya hamilelik planlayanlara, emziren annelere, tıbbi eşitılar varlığında, psikotrop ilaçlara tolere edemeyenlere ve s. gibi özel durumlarda BDT önerilebilir. BDT için mutlak kontrendikasyon bulunmamaktadır. Ancak psikotik bozukluklarda ve/veya intihar eğilimi olan MDB tanıılı hastayı tek başına BDT ile yönetmek zor olabilir ve böyle durumlarda psikotrop tedavilere öncelik verilmesi düşünülebilir [208].

2020 yılında Voineskos ve ark. tarafından yapılan derlemede birkaç büyük çaplı klinik çalışmalarda MDB tedaviye yanıt oranları incelenmiştir [209]. 2000'li yıllarında yürütülen STAR-D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) çalışmasında 4 farklı antidepresan ilaç uygulanmasından sonra remisyon oranı %67 olarak saptanmıştır [210]. Antidepresan ilaçların MDB tedavisinde etkili olmalarına rağmen yaklaşık 3 hastadan 1'inde remisyon sağlanamamaktadır [211]. İki antidepresan ilaç tedavisi başarısız olduğunda artık TDD'den bahsedilebilir [210]. TDD tanısını koymadan önce "pseudo-direnç"i dışlamak gerekmektedir [212]. "Pseudo-direnç" antidepresan ilaçların suboptimal dozlarda reçete edilmesi, tolere edilemeyen yan etkilerin gelişmesi ve/veya hastanın tedaviye uyumsuzluğu gibi çeşitli nedenlerden tedaviyi erken dönemlerde bırakan hastalarda gelişebilir. Ayrıca anksiyete bozuklukları, kişilik bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları gibi eşitılar da klinik tabloyu karıştırabilir ve tedaviyi zorlaştırabilir [213, 214].

CANMAT kılavuzunda antidepresan tedaviye erken yanıt (2-4 hafta sonra ölçek skorlarında >%20-30 azalma) ilerideki (6-12 hafta sonra) tedaviye yanıt ve remisyon ile ilişkilendirmiştir [188, 215]. CANMAT antidepresan tedavinin 2-4 haftasında erken yanıt alınamayan hastaların mevcut tedavisinde ya ilaç dozun artırılmasını ya da başka antidepresan ilaca geçiş yapılmasını önermektedir. 2009 yılın kılavuzlarında MDB hastaların remisyonla ulaştıktan sonra 6-9 ay daha antidepresan tedavinin devam edilmesini, ancak tekrarlama riski yüksek olan hastalara tedavinin ≥ 2 yıl uzatılması önerilmekteydi. Sonraki yıllarda yapılan çalışmaların meta-analizlerinden elde edilen bulgular da bu öneriyi desteklemektedir. Tedaviye kısmi (ölçek skorlarında %25-%49 azalma) ya da hiç yanıt yoksa (ölçek

skorlarında <%25 azalma) klinisyen ilk önce antidepresan ilacın etkin dozda uygulandığından emin olmalıdır. Birçok hasta ilacı subterapötik dozda ve/veya yetersiz süre kullanmaktadır. Daha sonra klinisyen tanıyı yeniden gözden geçirip, tedavide mevcut ilacın dozunun artırılması, güçlendirme yapılması, psikoterapi eklenmesi veya nörostimülasyon yaklaşımları (rTMS gibi) düşünülmelidir. 2012 yılında MDB tedavisinde SSGİ yanıt alınamayan hastalarda çeşitli stratejiler karşılaştırmalı şekilde incelenmiştir ve SSGİ grubundan olan veya olmayan antidepresana geçiş, ikinci kuşak antipsikotikler (İKA) ile antidepresan güçlendirme ve diğer yaklaşımların üstünlüğünü destekleyen kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır [216]. Aynı grup veya başka grup antidepresan ilaca geçişi inceleyen çalışmaların bulguları CANMAT kılavuzlarında özetlenmiştir [188]. Birkaç çalışma antidepresan değiştirme stratejilerin plaseboya kıyasla daha yararlı olduğunu göstermiştir. Ancak bu derlemede aynı antidepresan ile devam etmek ile başka ilaca geçiş stratejileri karşılaştıran sadece üç çalışma dahil edilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda mevcut tedaviyi sürdürme veya değiştirme stratejilerinin üstünlüğüne dair tutarlı bir kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır [217].

Augmentasyon veya güçlendirme genellikle antidepresan grubundan olmayan bir ilacın eklenmesini içermektedir. 2020 yılında Voineskos ve ark. tarafından yapılan derlemede TDD tedavisinde antidepresan ilaçlara lityum, T3 ve İKA eklenmesi, psikoterapi, beyin stimülasyonu (EKT, rTMS, derin beyin stimülasyonu, vagal stimülasyon) ve ketamin, psilosibin, antiinflamatuvar ilaçlar gibi deneysel yaklaşımlar incelenmiştir [209]. MDB tedavisine yönelik hem CANMAT hem de NICE kılavuzları ilk antidepresan ilaca kısmi veya hiç cevap alınmayan hastalar için en uygun öneriler bulunmaktadır. Ne kadar yeni yaklaşımlar geliştirilmiş olsa da TDD'yi bir hastalık olarak anlamak ve tedavi etmek için daha fazla araştırmalar gerekmektedir.

2.2 Fluoksetin

Fluoksetin 1988 yılında depresyon tedavisi için piyasaya sürülmüştür, o zamandan beri fluoksetin dünyada neredeyse en çok reçete edilen antidepresan ilaç haline gelmiştir. Daha sonraki yıllarda obsesif-kompulsif bozukluk, premenstrüel disfori bozukluğu, bulimia nervroza ve çocuk ve ergen grubunda MDB'nin tedavisinde kullanım için onaylanmıştır [218].

Biyokimyasal olarak fluoksetin (Lilly 110140: 3-(p-triflorometilfenoksi)-N-metil-3-fenilpropilamin) hem in vitro hem de in vivo deneylerinde 5-HT geri alımının inhibitörü ve eşit potens gösteren R(-) ve S(+) enantiyomerleri olan rasemik moleküllü bir SSGİ'dir [219]. Fluoksetin N-demetilasyon yoluyla norfluoksetine metabolize edilir. Norfluoksetin aktif metabolit olarak bir SSGİ gibi davranır ancak ana bileşikten daha güçlü bir etkiye sahiptir [220]. Bu aktif metabolit aynı zamanda bir enantiyomerik formda da bulunur, ancak fluoksetin enantiyomerlerinin aksine, S-norfluoksetin 5-HT geri alımını inhibe etmede R-enantiyomerinden 20 kat daha güçlüdür [221].

Farmakokinetik açıdan bakıldığında fluoksetin gastrointestinal sistemden emiliyor ve hepatic ilk geçiş metabolizması nedeniyle oral biyoyararlanım < %90'dır [222]. Oral uygulamadan 6-8 saat sonra plazma tepe konsantrasyonuna ulaşır. Fluoksetin yüksek lipofilik profile sahiptir ve plazma proteinleri ile güçlü bağ oluşturduğundan dolayı vücutta yaygın şekilde dağılır. Böylece fluoksetin ve metaboliti norfluoksetin yüksek konsantrasyonlarda beyne ulaşır. Radyoaktif izotoplar kullanılan ilk insan çalışmalarında fluoksetinin 30 gün içinde yaklaşık %75'nin idrarla atıldığı ve %10'nun da feçesten geri emildiği saptanmıştır [23]. CYP enzimleri fluoksetin ve norfluoksetinin metabolizmasında ve atılmasında önemli rol oynarlar. Ayrıca her iki bileşik in vitro ve in vivo olarak CYP2D6 enzimi inhibe ediyorlar. Fluoksetin ve norfluoksetinin S-enantiyomeri her ikisinin R-enantiyomerlerinden altı kat daha güçlüdür [223]. Fluoksetinin yarılanma ömrü uzundur (1-3 gün), ancak aktif metabolitin yarılanma ömrü ise daha uzundur (7-15 gün) [224], bunun ilaç kesildiğinde çekilme belirtilerinin gelişmemesini sağlayan bir avantaj olarak düşünülebilir.

1975 yılında Wong ve ark. fluoksetin ile ilk in-vitro çalışmalarında sıçan beyninden izole edilen sinaptozomlarda seçici olarak 5-HT geri alımını inhibe ettiğini görmüşlerdir. Hatta 1995 yılında 5500'den fazla makalenin derlemesi ile yaptıkları çalışmada da fluoksetinin 5-HT reseptörlerinin DA ve NE reseptörlerine kıyasla daha yüksek afinite gösterdiğini savunmuşlardır. Bu hipotezi 1998 yılında Owens ve ark. yaptıkları in-vitro çalışmasından elde ettikleri bulgularla desteklemişlerdir [225-227]. 5-HT geri alımında en belirgin azalma serebral korteks ve beyin sapında görüldü ve fluoksetinin 5-HT geri alımı inhibisyonu maksimum seviyeye uygulamadan

4 saat sonra meydana geldiği görülmüştür [226]. Monoamin taşıyıcıları ile yapılan birkaç çalışmada fluoksetinin SERT için güçlü afinite, ancak DAT ve NAT için ise zayıf ya da hiç afinite göstermediği görülmüştür [225, 228, 229]. Ayrıca fluoksetin 5-HT₁, 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlere nispeten zayıf afinite göstermiştir, ancak bunların arasında en güçlü afinite 5-HT₂ reseptörü için görülmüştür [220, 225, 230]. İlerleyen yıllarda ise fluoksetin ile yapılan birçok araştırmada prefrontal kortekste (PFK) sadece 5-HT değil NE ve DA düzeylerinde de artış olduğu bildirilmiştir. 1999 yılında Pozzi ve ark. fluoksetin ve sitalopram etkilerini karşılaştırarak bu olayın hangi yolla gerçekleştiğini araştırmışlardır. Fluoksetinin PFK'de hatta akumbens çekirdekte DA düzeyini arttırdığını görmüşlerdir ve bunu da kortekste 5-HT geri alımını baskılayarak değil NE geri alımını inhibe ederek gerçekleştiğini gözlemlemişlerdir [231]. 2000'li yıllarda yapılan araştırmalar da bu hipotezi desteklemiştir [228]. Mikrodializ çalışmaları fluoksetin uygulamasından kısa süre sonra rafe çekirdeklerinde 5-HT'nin hem sentezinde hem de metabolizmasında bir azalma ve haliyle sinaptik aralıkta 5-HT seviyeleri arttırdığını ortaya koymuştur [232]. Ayrıca frontal korteks, striatum, diensefalon ve hipokampus gibi diğer beyin bölgelerinde de 5-HT düzeyinde bir artış bildirilmiştir [232-235]. Diğer SSGİ'den farklı olarak fluoksetin PFK'te DA ve NE konsantrasyonunu da artırmaktadır [228, 230], hatta mikrodializ çalışmaları fluoksetinin hipotalamus ve ventral tegmental alanda da NE ve DA artırdığını [236, 237] göstermiştir. Bu etkinin 5-HT_{2C} reseptörü ile bir etkileşimden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür ve gerçekten de fluoksetinin bu reseptör için nispi yüksek afinitesinden dolayı bir 5-HT_{2C} reseptörü antagonisti olarak gösterilmiştir [238]. 5-HT_{2C} hem ventral tegmental dopaminerjik hem de locus ceruleusdaki noradrenerjik nöronlar üzerinde inhibitör etkisi iyi bilinmektedir [236]. Ancak bazı çalışmalardan elde edilen bulgular uzun süreli fluoksetin uygulamasının diensefalon, striatum, hipokampus ve frontal korteks gibi beyin bölgelerinde kortikal NE ve DA düzeylerini değiştirmeden [239, 240] 5-HT düzeylerinde kalıcı bir artışa neden olduğunu [233, 241, 242] ve bunun da pinealositlerde MLT sentezini ve metabolizmasını etkilediğini göstermiştir. Uzun süreli yüksek NE ve 5-HT düzeylerin pinealosit metabolizması üzerindeki etkileri halen araştırılmaktadır. MLT öncüsü olan 5-HT en çok pinealositlerde bulunmaktadır ve 5-HT sentezi MLT sentezinden 100 dk önce ikiye katlanır ve sonradan %50 azalır, bu da 5-HT MLT'e dönüştürülmesinden kaynaklanmaktadır [243-248].

Son zamanlarda fluoksetinin bu antidepresan etkisine katkıda bulunabilecek epigenetik modifikasyon indüksiyonunun rolü olabileceği açıklanmıştır. Çeşitli beyin bölgelerindeki asitlenmiş histon seviyelerindeki değişiklikler [249] ve ayrıca mRNA'nın ekspresyonundaki değişiklikler [250, 251] depresyonun patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir. Fluoksetinin antidepresan etkisini incelemeyi hedefleyen çalışmalarda ilaç uygulamasından sonra birkaç nörotrofik faktör değerlendirilmiştir. Fluoksetinin BDNF transkripsiyonu üzerinde "bifazik" bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. İlk olarak tedaviden 4 saat sonra aşağı regülasyonunu indüklediği ve ardından 24 saat sonra bir artışa neden olduğu gösterilmiştir [252, 253]. Ek olarak uzun süreli fluoksetin kullanılması hipokampusta cAMP-ilişkili element bağlayıcı proteini (cAMP-related element binding protein) de artırır [254, 255], bu protein de bildiğimiz üzere BDNF veya TrkB (tropomyosin related kinase B) reseptörü gibi nöroplastisite ile ilgili moleküllerin gen ekspresyonunu yönlendiren büyük bir transkripsiyon faktörüdür. Çalışılan en yaygın nörotrofik faktör BDNF olmasına rağmen, diğer faktörler de araştırılmıştır. Örn. uzun süreli fluoksetin tedavisinden sonra nöroplastisite ve hücre adaptasyonu ile ilgili olan hipokampal nöronlarda vasküler endotelial büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü 2 düzeylerinde bir artış görülmüştür [256, 257]. Fluoksetinin ayrıca nöronal devrelerin yeniden düzenlenmesini sağlayarak nöroplastisiteyi artırması da dikkate değerdir [258, 259]. Çok sayıda çalışmada uzun süreli fluoksetin tedavisi hipokampal subgranüler zonda nörogenezi ve hücre proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir [255, 257, 260-262].

TCA ilaçların yan etkilerine benzer belirtilerin gelişmemesinin nedeni diğer nörotransmitter reseptörlerine (D1 ve D2 dopaminerjik, α - ve β -adrenerjik, muskarinik kolinerjik ve H1-histaminik reseptörlere gibi) düşük afiniteye atfedilmiştir [220, 225]. 2004 yılında Rossi ve ark. fluoksetinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yapılan çalışmaların derlemesinde depresif hastalarda kısa süreli fluoksetin uygulamasının plaseboya kıyasla daha etkili olduğunu (HDDÖ ve Klinik Global İzlenim skorlarına dayanarak) bulmuşlardır. İntihar düşüncesi ve eylemi açısından yapılan araştırmalarda fluoksetinin plaseboya kıyasla intihar düşüncelerini daha fazla (%72,2) azalttığı ortaya çıkmıştır. Bu derlemede yer alan Beasley ve ark. tarafından yapılan araştırmada TCA kullananlarda ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, sedasyon ve baş dönmesi gibi yan etkilerin görülme sıklığı yüksek saptanmış iken 20-80 mg/gün fluoksetin kullananlarda ise mide bulantısı, ishal, insomnia, iştah

azalması ve rinit gibi yan etkilerin görülme sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak ilginç olarak 20 mg/gün fluoksetin tedavisi ile plasebo karşılaştırıldığında ise yan etki görülme sıklığının benzer olduğu ortaya çıkmıştır. Özetle fluoksetinin hastanın tedaviye uyumunu etkileyecek baş ağrısı, bulantı, ishal, iştah azalması, cinsel işlev bozukluğu, uykusuzluk, anksiyete gibi yan etkileri olsa da bunların çoğu genellikle 10-15 gün içinde azalır ya da tamamen yok olur. Fluoksetin kullananlarda ender görülse de hayati önem taşıyan ve ajitasyon, konfüzyon, hipertermi, aritmi, diyare ve tremor belirtileri ile seyreden “serotonin sendromu” gelişebilir. Yukarıda bahsedilen yan etkiler genellikle paroksetin, sertralin, sitapram ve fluvoksamin gibi diğer SSGİ’de de görülmektedir [218].

Fluoksetin ile ilgili bilgiler şöyle özetlenebilir [262]:

- Fluoksetin bir SSGİ’dir, diğer nörotransmitter reseptörlerini etkilemeden birçok beyin bölgesinde 5-HT yani serotoninin konsantrasyonunu artırır;
- Fluoksetin ve aktif metaboliti norfluoksetinin uzun bir yarı ömre sahip olmaları çekilme sendromun en aza indirmesi nedeniyle avantajlı olduğu kesindir;
- Uzun süreli fluoksetin tedavisi 5-HT otoreseptörlerinin desensitizasyonu gibi serotonerjik sistemlerde adaptif değişikliklere neden olur;
- Fluoksetin nöroplastisiteyi ve nörogenezi artırabilir;
- Genel olarak çalışmalar uzun süreli fluoksetin tedavisi depresif-benzeri davranışları, kaygıyı ve bilişsel işlevleri iyileştirdiğini göstermektedir;
- Klinik deneyler depresyon tedavisinde fluoksetinin antidepresan etkinliğini ve güvenilirliğini doğrulamıştır ve diğer durumlar için de kullanımını onaylamıştır;
- Fluoksetin CYP enzimlerini inhibe eder ve ilaç etkileşimleri görülebilir.

2.3 Depresyon ve uyku bozuklukları

Memelilerde uyku iki, REM ve REM-dışı (NREM), dönüşümlü periyotlardan oluşur. Bebeklerin uykusu polifaziktir. Amerikan Uyku Akademisi (AASM) tarafından yapılan sınıflandırmada 3 aşama (N1, N2, N3) bulunmaktadır [263]. Yatağa girdikten kısa bir süre sonra NREM evre 1 ile başlar ve REM uykusuna ulaşmadan önce aşamalı olarak 2. ve 3. evrelerden geçer. REM uykusu uyku başladıktan yaklaşık

90-100 dakika sonra başlıyor. Uyku ilerledikçe REM ve NREM uyku döngüleri yaklaşık olarak her 90 dakikada bir değişir. REM uykusu canlı rüya görme ve solunum yollarının ve uzuvların iskelet kasların tonusunun azalması ile, NREM uykusu ise senkron EEG kompleksleri ile karakterizedir.

Evre 1 uyku başlangıcıdır. Bu aşamada kolayca uyanılır. Evre 2’de spesifik EEG kompleksleri görülür. Uykunun bu aşamasında dış uyaranlarla uyandırılmak daha zordur. Uyku NREM evre 3 boyunca devam eder. Bu evre EEG kompleksler nedeniyle derin uyku veya delta uykusu olarak adlandırılır. REM dönemi uyku döngüsü boyunca NREM dönemleriyle dönüşümlü olarak yer değiştiriyor. REM döngüleri giderek uzar. Uyku döngüsünün sonuna doğru REM döngülerinin artması sirkadiyen bir düzeni temsil ettiğini düşünülmektedir. Ayrıca vücut sıcaklığındaki değişikliklere de bağlı olabilir [264].

Psikiyatrik bozukluklarda uyku değişkenlerinin araştırılmasında en çok depresyon çalışılmış [265]. Uyku ve depresyonun ilişkisi karmaşık ve çift yönlüdür; depresyon uyku sorunlarına yol açabileceği gibi, uyku sorunları da depresyona neden olabilir [266]. Bu çift yönlü ilişkinin açıklaması sirkadiyen ritimin bozulmasında saklı olabilir. 2012 yılında Kondratova ve Kondratov tarafından yapılan çalışmada yaşlı popülasyonda SCN nöronlarının işlevi yaşlanma süreciyle birlikte azalması ile uykusuzluk ve depresyon prevalansında artışı göstermişleridir [267]. MDB tanımlı hastaların yaklaşık %80’i uykusuzluktan (insomnia) ve %15-%35’i ise aşırı uykululuktan (hipersomnia) yakınır [268].

Günlük ritimlerin önemli bir parçası olan uyku-uyanıklık döngüsü, uykusuzluk dahil birçok uyku bozuklukları sirkadiyen ritim bozukluklarına atfedilmese de, depresif hastalarda az çok bozulur [269, 270]. Ancak vardiyalı çalışma gibi diğer uyku-dışı (non-sleep) sirkadiyen ritim bozuklukları da depresyon için risk faktörüdür. Hatta 2019 yılında Torquati ve ark. tarafından yapılan meta-analizde vardiyalı çalışan kadınlarda sağlıklı kontrollere kıyasla depresyon geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır [271]. 2022 yılında Zhang ve ark. tarafından uyku bozuklukları ve uyku-dışı sirkadiyen ritim bozuklukları ile ilgili bir meta-analizinde insomnia, hipersomnia, kısa ve uzun uyku süreleri, obstruktif uyku apnesi veya huzursuz bacak sendromunun varlığı depresyon gelişmesinin öngörücüsü olabileceklerini savunmuşlardı. Bu çalışma hem uyku bozukluklarını hem de

uyku-dışı sirkadiyen ritim bozukluklarının depresyonun etiyolojisindeki rolünü nicel ve analitik bir şekilde araştıran ilk çalışmadır [272].

Depresyon geçiren hastalarda aşağıdaki karakteristik uyku-EEG değişiklikleri görülür:

- Bozulmuş uyku devamlılığı (continuity): uzamış uyku latansı, sık sık uyanmalar, sabah erken uyanmalar;
- REM uykusunun disinhibisyonu: kısaltılmış REM latansı, 0-20 dk kadar uzamış ilk REM periyotu, artmış REM yoğunluğu, özellikle ilk REM döneminde;
- NREM periyottaki değişiklikler (evre N2 ve N3 azalması, N3'ün birinci uyku döngüsünden ikinci uyku döngüsüne kayması) [268, 273, 274].

Kısa REM latansı mani, şizofreni, şizoaffektif bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluğu ve diğer psikiyatrik bozukluklarda da bildirildiği için depresyonun spesifik bir belirteci olduğu görüş [275] tartışmalıdır [273]. Neredeyse tüm antidepresanların (mirtazapin, bupropion hariç) hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde REM uykusunu baskıladığı (uzamış REM latansı, REM süresinin ve yoğunluğunun azalması olarak) görülmüştür [273].

90'lı yıllarda yapılan araştırmalardan elde edilen veriler depresif hastalarda uyku bozuklukların ve intihar davranışın arasındaki ilişkide serotonerjik sisteminde bozukluk varsayımının gelişmesini sağlamıştır. Ancak 2010 yılında McCall ve ark. tarafından yapılan çalışmada uykusuzluğun 5-HT yoluyla intihar riskini artırmadığını hatta uyku bozuklukların serotonerjik sistemde bozukluğa yol açtığını gözlemlemişlerdir [276]. Son 10 yılda yapılan çok sayıda çalışma hem depresyon hem de uyku bozuklukları intihar için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Ancak epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler çelişkilidir. Bazı araştırmalar MDB tanılı hastalarda intiharı, hastalığın klinik semptomlarından kaynaklandığını göstermiştir [277, 278]. 2019 yılında Fang ve ark. yürüttüğü çalışmada ise Çin'de yaşayan ilk atak MDB geçiren hastalarda, hem insomnia hem de hipersomnia intihar düşünceler ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır [279]. Aynı yılda Wang ve ark. tarafından depresif hastaların uyku bozuklukları ve intihar davranışların arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye yönelik yapılan çalışmaların ilk meta-analizinde kabuslar ve insomnia gibi uyku bozuklukların depresif hastalarda intihar riskini artırdığının

sonucuna varmışlardır [280]. Bu bulguları doğrulamak ve uyku bozukluklarının depresif hastalarda intihar riskini artırmasının altında yatan mekanizmaları daha iyi anlamak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

MDB’de uyku bozuklukların şiddetini artıran sirkadiyen ritim bozuklukları ve işsizlik, boşanma gibi psikososyal faktörleri de göz ardı etmemek gerekir [281]. Bununla birlikte psikososyal faktörler, uyku bozuklukları ve intihar davranışlarının arasındaki ilişki halen tam açıklanmamıştır ve bunu ele almak için çok sayıda araştırmalar gerekmektedir.

2022 yılında Zang ve ark. tarafından yapılan meta-analizde hipersomni depresyon gelişiminin bir öngörücüsü olarak sayılmakta iken, gündüz aşırı uykululuk (excessive daytime sleepiness, EDS) depresyon öngörücüsü olarak keşfedilmiştir [272]. Akşam kronotipi, sirkadiyen ritim uyumsuzluğunu düşündüren EDS için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir [282].

Özetle uyku süreçleri ve sirkadiyen ritim sistemi depresyon tedavisi için ileride yapılacak araştırmaların ilgi odağı olabilir.

2.4 Depresyonda Yürütücü İşlev Bozuklukları

Yürütücü işlevler bilişlerimizi destekleyen, duygu, düşünce ve davranışlarımızı üst düzeyde denetleyen, muhakeme, eyleme geçme ve sosyal etkileşim için önemli, öğrenme ve değişen koşullara uyum sağlamayı destekleyen bir dizi nörokognitif işlevlerdir [283-285]. Yürütücü işlevler gereğinde alışkanlıklarımızı değiştirmek, riskleri değerlendirip karar vermek, gelecek için plan yapmak, eylemleri önceliklendirmek ve sıralamak, yeni durumlarla başa çıkmak gibi eylemlerle çevreye uyum sağlamamıza destek olur. Başka bir deyişle yürütücü işlevler neredeyse tüm günlük hayatımız sürdürmek için gereklidir. Bu nedenle yürütücü işlevlerdeki bozulmalar yaşam kalitesini düşürmektedir ve afektif semptomlar gibi ciddi sonuçları vardır. Bu nedenle bu bilişsel işlevlerdeki bozukluklar duygusal, davranışsal ve psikotik bozukluklar için risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür [286].

Yürütücü işlevler modelin üç bileşeni vardı: güncelleme (updating), görevler arası geçiş yapma (shifting) ve engelleme (inhibition) [287]. Çoğu araştırmalarda depresyonda güncelleme bileşenini değerlendirmek için n-back task kullanılmaktadır [287, 288]; görevler arası geçiş yapma bileşenini değerlendirmek için

çoğu zaman WKET, İz sürme Testi B kısmı kullanılmaktadır [289]; engelleme bileşeni değerlendirmek için ise Stroop testi kullanılmaktadır.

Yürütücü işlev bozuklukları depresyon geçiren hastalarda yaygın görülmektedir. Hastalar dikkat, konsantrasyon, bellek gibi bilişsel alanlarda günlük hayatlarını etkileyecek düzeyde bozukluklardan yakınırlar [8, 9]. Birçok araştırmacı MDB’de bilişsel işlevlerde spesifik olmayan değişiklikler (motivasyon azalması, bilişsel işlemlerin başlatmasında zorluk, düşük işleme hızı gibi) olduğunu savunmuşlardır. Ancak 2000’li yıllarda yapılan araştırmalarda depresif hastalarda bilişsel işlevlerde genel bir bozulma olduğunu ancak özellikle dikkat, hafıza ve yürütücü işlevlerin daha fazla etkilendiklerini bulmuşlardır [10, 11]. Hammar ve ark. ve Triverdi ve ark. dürtü kontrol ve sözel akıcılığı gibi belirli alanlarda yürütücü işlevlerde bozulma olduğunu savunmuşlardır. Bu bozulmalar yaştan, depresyonun şiddetinden ve alt tipinden bağımsız olduklarını, hatta hastalık gerilese de bu bozulmalar devam etmekte olduğunu ortaya koymuşlardır [9, 290, 291]. Son olarak, Nilsson ve ark. depresyonda bilişsel işlevlerdeki bozulmaların dikkat eksikliğine ikincil olarak geliştiğini savunulan hipotezi ortaya koydular. Bu hipotez yürütücü işlevlerin işleyişi daha temel süreçlere bağlı olmasına ve bu nedenle yürütücü işlevlerin nörobilişsel işlevlerin işleyişinin tamamını yansıttığı varsayımına dayanmaktadır [292].

Bu zamana kadar yapılan sayısız araştırmalara rağmen depresyonda bilişsel işlevlerdeki bozukluklarının altında yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Nuno ve ark. 1993-2020 yılları arasında depresyon ile bilişsel işlevler bozuklukları arasında olan ilişkiyi araştıran çalışmaların derlemesinde, tıpkı Nilson ve ark. gibi depresyon geçiren hastalarda remisyonunda da bu bozuklukların daha az şiddette de olsa devam ettiğini göstermişlerdir [293-296]. Bu derlemede yer alan araştırmalardan biri de 2014 yılında Gorwood ve ark. tarafından 2048 kişi ile yapılan bir çalışmada çoklu depresif nöbet geçiren hastaların daha şiddetli psikomotor retardasyon deneyimlediklerini ve bu nedenle testleri daha geç bitirdiklerini saptamışlardır [296, 297]. Ancak bazı çalışmalarda ise depresif nöbet sayısı ile test performansın arasında ilişki bulunamamıştır [294, 298-301]. Örn. 2015 yılında Talarowska ve ark. tarafından 210 depresyon geçiren hastalar ile yürütülen çalışmada çoklu depresif nöbet geçirenlerin ilk depresif atak geçirenler ile kıyasla bilişsel performansları daha kötüydü, ancak ilk bu düşük performansı ikinci depresif nöbet

geçirenler sergilemeye başlamışlardır. Özetle, bilişsel performans depresif nöbet sayısı ile ilişkilendirilmemiştir [301]. Sözü geçen derlemede ele alınan başka bir konu da bilişsel performans ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki idi. Bu konuda Pimentel ve ark. ve Sneed ve ark. çalışmaları dikkat çekmektedir. Bu çalışmalarda antidepresan tedaviye az yanıt veren hastalar antidepresan tedaviye yeterli yanıt veren hastalar ile kıyasla daha kötü bilişsel performans sergilemişlerdir, bu da gelecekteki tedaviye yanıt ile bilişsel işlevler arasında korelasyon olabileceğini düşündürmüştür [302, 303]. Dunkin ve ark. yürütücü işlevler ile fluoksetin tedavisine yanıt arasında ilişki saptamışlardır, bu da bilişsel işlevler bozukluğunun ilerideki tedaviye yetersiz yanıtı öngöreceğini ortaya koymuştur [304]. Bununla birlikte çalışmalardan elde edilen veriler bu konuda daha fazla araştırmanın ihtiyacını vurgulamaktadır.

2.5 Melatonin

2.5.1 Tanım

Melatonin ilk kez 1958 yılında pineal bez kaynaklı bir molekülün kurbağa ve balığın koyu renkli derisinin pigment hücrelerindeki MLT granüllerinin aglütine ederek rengini açması ile keşfedilmiştir. Sonradan memelilerde pigment üzerine etkisinin olmadığı anlaşılmıştır [305, 306]. Daha sonra MLT'nin tüm omurgalılarda mevcut olduğu ve epifiz bezi tarafından ritmik olarak salgılandığı ve sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde rol oynadığı bulundu [307]. Bu rolde MLT geceleri zirve yapar, “karanlık” bilgisini iletir ve ışık tarafından baskılanır. MLT'nin bilinen etkilerin spektrumu keşif edilenin çok ötesindedir.

Bu arada MLT'nin birçok omurgalı dokusunda sentezlendiği ve bakterilerden, protozoalardan bitkilere, mantarlardan omurgasızlara kadar hemen hemen her yerde bulunduğu bilinmektedir [308, 309].

Fetüs ve yeni doğanların epifiz bezleri MLT üretmediğinden dolayı tek kaynağı maternal MLT'dir. Araştırmalar 4-10 aylık bebeklerde pineal MLT oluşmaya başladığını, prepubertal dönemde zirveye ulaştığını, ergenlikten sonra azaldığını ve yetişkin seviyesine ulaştığını saptamıştır [310-312]. Bazı araştırmacılara göre, 25 yaşından sonra [313], bazılarına göre ise 40 yaşından sonra [314] pineal bezde MLT üretimin seviyesi %60 altına iner. Daha da ilginç, MLT üretimi ergenlikten sonra her yaş kadında her zaman daha yüksek olduğu bulunmuştur [315].

2.5.2 Moleküler yapı ve biyosentez

Yapısal olarak MLT (N-asetil-5-metoksitriptamin), iki fonksiyonel grubu olan indolamindir [316]. Özellikle, gece saatlerde epifiz bezi tarafından salgılanır, karaciğer tarafından metabolize olur ve idrarla atılır. MLT salgılanması pinealosit hücrelerin ışığa duyarlı olmasına bağlıdır. Bu duyarlılık sayesinde ışıkla ortaya çıkan engellenme, karanlıkta ortadan kalkar ve melanositlerin MLT salgılanması tekrar artar. Özellikle gece saat 23:00–05:00 sıralarında MLT salgılanması zirve yapar ve kandaki konsantrasyonu 3-10 kat artar [317]. MLT salınımı özel bir sirkadiyen ritmine sahiptir. Akşam 21.00-22.00 saatlerinde artmaya başlar, 02.00-04.00'de en üst düzeye ulaşır. Sabah 05.00-07.00'de azalmaya başlar ve 07.00'den sonra bazal seviyelere düşer. MLT'nin kan konsantrasyonu gündüz saatlerinde yaklaşık 0-20 pg/dL düzeylerinde iken, gece saatlerinde 50-200 pg/dL düzeylerine yükselir. Gece boyunca ortalama 30 mg'a yakın MLT sentezlenir [317-319].

MLT'nin biyosentezinin ana yolu sırasıyla Trp'nin 5-hidroksilasyon, dekarboksilasyon, N-asetilasyon ve O-metilasyondan oluşur. Trp esansiyel bir aminoasittir. Alternatif yol daha düşük hızda olsa da MLT 5-HT'nin O-metilasyonu ve ardından 5-metoksitriptaminin N-asetilasyonu veya Trp'nin O-metilasyonu ve ardından dekarboksilasyon ve N-asetilasyonu yoluyla oluşturulabilir [320]. Burada görev alan triptofan hidroksilaz enzimi 5-HT üretim yolağının ilk enzimidir ve yolağın hız kısıtlayıcı basamağını oluşturur. Ancak 5-HT'nin N-asetilasyonu MLT oluşumu için hız sınırlayıcıdır. Bu Trp hidroksilaz enzimi tetrahidrobiopterini, B6 ve O₂'yi kofaktör olarak kullanıyor. Bu reaksiyonlar pineal bez dışında MSS'te ve karaciğerde de gerçekleşiyor. Oluşan 5-hidroksitriptofan 5-HT ve MLT sentezi için doğal bir ara metabolittir. 5-hidroksitriptofan kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen bir maddedir [321]. 5-hidroksitriptofan L-aminoasit dekarboksilaz enzimi ile karboksil grubunu kaybederek 5-hidroksitriptamin'e yani serotonine dönüşür. 5-HT kan-beyin bariyerini geçemez. 5-HT daha sonra arilalkilamin N-asetil transferaz (AA-NAT) enzimi aracılığı ile asetillenerek N-asetilserotonin'e (NAS) dönüşür. N-asetilserotonin ise HIOMT ile MLT'ne dönüşür. Pinealositlerde gece saatlerinde 5-HT sentezi MLT sentezinden 100 dk önce ikiye katlanır sonraki saatlerde ise %50 azalır bu 5-HT miktarının azalması MLT'nin sentezinin artmasından yani serotoninin melatonine dönüştürülmesinden kaynaklanmaktadır [243-248]. 2021 yılında Lee ve ark. tarafından yapılan hayvan çalışmasında, salınan 5-HT otokrin/parakrin

yoluyla pinealositlerdeki 5-HT_{2C} reseptörler ile etkileşerek hücrelerde MLT sentezini NE'ye karşı duyarlılığını artırır [322].

Sempatik terminaller tarafından salınan NE pinealositlerin zarındaki β - ve α -noradrenerjik reseptörler ile etkileşime girer ve MLT sentezini tetiklemek için cAMP-PKA-CREB ve PLC-Ca⁺⁺-PKC yollarını aktive eder. Memelilerin epifizinde hız sınırlayıcı enzim olan AA-NAT SCN'nin kontrolü altındadır. Noradrenerjik stimülasyon ayrıca MAP kinaz fosfataz 1'i upregüle eder, bu da MAP kinaz yolu tarafından baskılanmayı önler [323]. β 1 reseptörlerinin uyarılmasıyla MLT sentezinin yaklaşık %85'i, α 1 reseptörlerinin uyarılmasıyla da sentezin yaklaşık %15'i gerçekleşir [324]. Hayvan deneylerinde NAT enzimin aktivitesi ve dolayısıyla MLT'nin kan düzeyinin karanlıkta zirve yaptığı gösterilmiştir. Bu periyotta pineal bezde NE'nin dönüşümü ve bezi innerve eden sempatik sinir liflerinden kaynaklanan spontane aktivite tepe yaptığı görülmektedir. Işığa maruz kalındığında ise bu sempatik aktivite baskılanırken NAT enzimi aktivitesi ve MLT kan seviyesi hızla azalmaktadır [325]. Omurgalılarda MLT sentez yerleri yalnızca epifiz bezi veya retina değil, aynı zamanda Harder bezi, membranöz koklea, mononükleer lökositler, cilt ve epifizden birkaç yüz kat daha fazla MLT içeren gastrointestinal sistemdir [326]. Ancak bu sentezlenen MLT'nin kan dolaşımındaki MLT düzeyine katkısı çok küçüktür.

Yukarıda da söylenen gibi MLT'in sentezinin baskılanmasında anahtar unsur ışıktır. Işık retinadaki fotoreseptörler aracılığıyla retinohipotalamik yolla önce SCN ve sonra paraventriküler nükleusa iletilir, sonra sinirler aracılığıyla çıkan impuls medulla spinalisin intermediolateral kolonundan geçerek süperior servikal gangliona ulaşır [244]. Daha sonra postganglionik sinirler aracılığıyla ile pineal beze ulaşır. Bu süperior servikal gangliondan çıkan sinyaller pinealositlerin aktivitesini karanlıkta artırırken, aydınlıkta azaltmaktadır.

Hem lipofilik hem de hidrofilik özelliğinden dolayı üretilen MLT depolanamaz. Bu nedenle kan ve vücut sıvılarına hızlı dağılmaktadır. Bu özelliğinden dolayı pineal bezde oluşan MLT miktarıyla ve serum MLT düzeyleri arasında güçlü bir korelasyondan söz edilebilir [324]. Dolaşımdaki MLT yarı ömrü yaklaşık kırk dakikadır.

2.5.3 Dolaşım ve atılım

Dolaşımda MLT genellikle albümine baēlanır, karaciēerde sitokrom P450 izoformları (esas olarak CYP1A2) tarafından 6-hidroksimelatonin'e metabolize edilir ve 6-sülfatoksimelatonin olarak idrarla atılır. MSS'de ise MLT N1-asetil-N2-formil-5-metoksikinuramine (AFMK), sonra ise arilamin formamidaz veya hemoperoksidaz yardımı ile N1-asetil-5-metoksikinuramin'e (AMK) indirgeniyor [312, 327]. Şaşırtıcıdır ki, sayısız enzimatik (indoleamin 2,3-dioksijenaz, miyeloperoksidaz), psödoenzimatik (oksoferril hemoglobin, hemin), fotokatalitik veya serbest radikal reaksiyonlar ile da aynı ürün yani AFMK ortaya çıkıyor [312, 326, 328]. MLT metabolitlerinin yaklaşık olarak %50-%80'i sülfat deriveleri ve %5-%30'u glukronid deriveleri şeklinde idrar yoluyla atılır. MLT yaklaşık olarak %1 ise deēiřmeden atılır. 6-sülfatoksimelatonin üretimi MLT plazma seviyelerini yansıttığı düşünölmektedir, bu nedenle idrarda 6-sülfatoksimelatonin ölçümü epifiz fonksiyonunu ve MLT üretimini deēerlendirmek için kullanılan bir yöntemlerden biridir.

2.5.4 Etki mekanizması

MLT insan vücudunun biyolojik saatinin ayarlanmasında ve çeşitli fizyolojik işlevlerde yer alan önemli bir hormon olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalardan toplanan veriler MLT'nin olaēanüstü eylem çeřitliliēinin (pleiotropik etkiler) altını çizdi [19, 329-331]. Pleiotropi tek bir genin birden fazla fenotipik özelliēi etkilemesi durumudur. Böylece bir gendeki yeni bir mutasyon bazı ya da tüm özellikler üzerinde aynı anda etkili olur.

MLT'in pleiotropik etkilerin spektrumuna uyku/uyanıklık döngüsü ve hipotalamik/hipofiz aksların kontrolü, kan lipit, glisemik ve vazomotor regölasyon, doğrudan ve dolaylı antiapoptotik ve antioksidan etkiler, antidepresan ve antiinflamatuvar etkiler dahildir.

MLT lipofilik ve hidrofilik özelliēinden dolayı hücre zarını, organelleri ve nükleer membranları kolaylıkla geçebilir. MLT hem membran hem de çekirdek reseptörlerle etkileşir, aynı zamanda hücre içi proteinlere de baēlanabilir. MLT doğrudan ve dolaylı yollardan antioksidan sistemini aktiveştirir. 2015 yılında Vriend ve ark. tarafından yapılan araştırmada MLT'nin doğrudan bir proteazom inhibitörü olarak CG ekspresyonunu etkilediēi de keşfedilmiştir [332]. MLT'nin

spesifik üç tip membran reseptörü bulunmuştur: MT1 (insanlarda MTNR1A), MT2 (insanlarda MTNR1B) ve MT3 (amfibi ve kuşlarda) [18, 333]. Bu reseptörler MSS'te özellikle hipofizin pars tuberalis kısmında, hipotalamusun SCN'da, mediobasal hipotalamusta, talamusta, temporal, parietal ve frontal kortekste, hipokampusta, bazal ganglionlarda, retinada ve cerebellumda bulunmuşlardır. Periferal sistemlerde ise yağ dokusunda, böbreklerde, pankreasta, parotis bezlerde, adrenal bezlerde, dalakta, kemikte, deride, immun hücrelerde ve kardiovasküler sistemde bulunmuşlardır [312, 333]. MLT etkileri akut (immediate effects) ve ileriye dönük (prospectivve effects) olarak ayrılmıştır. İlkine örnek olarak antioksidan etkisi, cAMP-PKA-CREB ve cGMP'nin azaltılması, potasyum ve kalsiyum kanallarının düzenlenmesi gösterilebilir. Olası etkiler ikiye ayrılır. Proksimal veya ardışık (proximal or consecutive) olarak adlandırılan ilki, sabah MLT üretimi durdurulduktan hemen sonra görülür, örnek olarak cAMP/PKA/CREB yolağın hipersensitizasyonu [334]. İkincisi ise, uzak veya uzun süreli (distal or prolonged) etkilerdir. Bunlar CG ve CCG transkripsiyonu ve/veya translasyonudur [335-341]. Saat genleri birkaç genin transkripsiyon ve translasyon döngüsünü içeren karmaşık bir sistemin parçasıdır ve ortaya çıkan proteinlerin etkisi 24 saatlik bir süreye sahiptir [342]. Bu proteinler 24 saat boyunca neredeyse tüm hücre işlevlerinden sorumlu olan ve CCG olarak adlandırılan genlerin de transkripsiyonunu ve translasyonunu da kontrol edebilir. Özetle, sadece gece boyunca üretilip salınmasına rağmen MLT CG ve CCG döngüsünün kontrolü üzerinden günün 24 saati boyunca hücre ve doku fonksiyonunu kontrol edebilmektedir [327].

2000'li yıllardan beri nörobilişsel bozukluklar (demans gibi) ile ilgili yapılmış araştırmalardan elde edilen bulgular MLT'nin nöroplastisite ve yürütücü işlevlerde (bellek gibi) önemli rolü olduğunu göstermiştir. Bildiğimiz üzere, yaşlılarda, özellikle Alzheimer Demans (AD) hastalarında, MLT düzeyi azalır. Tüm demans türlerinde bellek de dahil bütün bilişsel işlevlerde bozulma görülmektedir ancak AD'de kayıt belleğinde bozulma daha belirgindir. Sıçanlarda MLT sentezinin baskılanması AD benzeri patolojik değişikliklere neden olmakta ve MLT takviyesi ile bu süreç tersine dönmektedir [343]. MLT hipokampal kültürlerde dendritogenezi uyarmaktadır [344]. 2011 yılında Hardeland ve ark. ve 2013 yılında Corrales ve ark. tarafından yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular; MLT yaşlanma ile beraber davranışların düzenlenmesinde de önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur [19]. Sıçanlarla yapılan

benzer çalışmalarda MLT uygulaması bilişsel işlevlerde bozukluğun düzelmesi [20] ve yaşa bağlı nörodejenerasyonun durduğu [21] görülmüştür. 2013 yılında Wang ve ark.'ın yaptığı hayvan çalışmasında MLT'nin, sıçanlarda skopolamin kaynaklı sinaptik bozukluğunu azalttığını, EPACs/miR-124/Egr1 sinyal yolağı ile sinaptik proteinlerin ekspresyonunu artırdığını ve dendritlerin dejenerasyonunu durdurduğunu saptamışlardır [345]. Bu yolak hipokampusta belleğin işlevinde önemli rol oynamaktadır. İlerleyen yıllarda yürütülen hayvan çalışmalarından elde edilen bulgular da nörobilişsel bozuklukların tedavisinde MLT'nin önemli rolünü vurgulamıştır [22].

Başka iyi bilinen etkisi ise sirkadiyen ritimlerin eşzamanlamasıdır. Bu MLT'nin etkisi kronobiyolojik diye adlandırılır. İnsan sirkadiyen ritimlerin en güçlü senkronizelerindendir. MLT bu etkisini sirkadiyen zamanlama sisteminin çeşitli seviyelerindeki etkisine bağlıdır. Bu sisteme SCN ve CG bulunan dokular (yağ dokusu, pankreas, üreme organları gibi) dahildir. Sirkadiyen ritimler yıl boyunca gelişen değişikliklere uyum sağlamamıza yardımcı oluyor. MLT'nin mevsimsel senkronizasyonu hipofiz bezinin pars tuberalis'e etkisi üzerinden başlar. Oradan sinyal, tanisitler adı verilen özel glial hücreler aracılığıyla hipotalamusa ve birkaç yolak aracılığıyla da distal hipofize iletilir. Bu sistemin yardımı ile MLT uyku/uyanıklık döngüsü, enerji metabolizması, glisemik ve kan lipid profili kontrolü, üreme, gebelik ve fetal gelişimi, kardiyovasküler, bağışıklık ve sinir sistemlerini, nörogelişim ve nöroplastisiteyi kontrol edebilmektedir [312, 346-350].

2.5.5 Ölçüm

MLT'nin keşfinden sonraki 15 yıl içinde bu hormonun miktarını sadece kimyasal yöntemler (örn. fluorometri) ile ölçülebilirdi. O dönemde yapılan çok sayıdaki çalışmaların sonucunda epifiz bezinden Trp MLT'e dönüştüren yol keşif edildi ve bu araştırmalarda yeni bir dönem başlattı [351, 352]. Bu keşiften sonra MLT'nin, özellikle biyolojik sıvılarda, ölçümü için basit ve kolay yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur, çünkü MLT'nin biyolojik sıvılarda düşük konsantrasyonda ve diğer bileşikler ile bağlı olması nedeniyle miktarını ölçmek analistler için ciddi bir sorun oluşturmaktaydı. Şimdiki zamanda MLT ve metabolitleri kan, BOS, tükürük ve idrarda bakılabilir.

Sonraki yıllar boyunca bioassay, fiziko-kimyasal (örn. sıvı kromatografisi, GLC-spektrometri) ve immünolojik yöntemler (örn. radioimmünoassay, ELİSA) de dahil olmak üzere çok sayıda yöntemler keşfedilmiştir. Çalışmamızda MLT ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) kitleri ile ölçülmüştür.

2000’li yıllarda yapılan çalışmalarda tükürükte ve idrarda ölçülen MLT metabolitlerin düzeyi ile BOS ve plazma MLT düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır. Tükürükte MLT metabolitlerin düzeyi dolaşımdaki serbest MLT seviyesini yansıttığı düşünülmekte idi [353, 354]. Kan örneklerdeki düzeyler genellikle tükürükte bulunan düzeyden yaklaşık on kat daha yüksektir. MLT düzeyinin kan örneklerde ölçümleri invaziv prosedür olmaktan dolayı çoğu araştırmalarda MLT tükürükten ve idrardan ölçümü tercih edilmiştir. Çalışmalar idrardaki MLT’nin metaboliti olan 6-sülfatoksimeletonin düzeyinin plazma ve tükürükteki MLT konsantrasyonu ile tutarlı bir şekilde körele olduğu göstermiştir. [15, 355-357].

Non-invazif yöntemlerden biri olan MLT tükürükte ölçümü üretilen toplam MLT miktarını belirlemek yerine hormonun üretiminin başlangıcını belirlediği için araştırmalarda kullanımı sınırlanmıştır. Ek olarak ölçümün doğru olması için 24 saat içinde toplanan tükürük gerekmekte idi. 2021 yılında Chojnowska ve ark. stres, anksiyete ve depresyon için biobelirteç çalışmaların derlemesinde hem tanı koymada hem de tedavi izleminde yol gösterecek MLT, kortizol, İgA gibi bazı maddeleri incelemişlerdir. Depresyonu stres tepkiden ayırmak için MLT ve kortizol yardımcı olabileceğini savunmuşlardır. Derlemeye dahil olan çalışmalarda bu maddeler tükürükte ölçülmüştür. Ancak ne kadar da non-invaziv ve ucuz bir yöntem olsa da tükürüğün yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, diyet, kullanılan ilaçlar ve ağız hijyeni gibi çok sayıda faktörlerden etkilenmesi biobelirteç gibi kullanımını sınırlamaktadır [358].

MLT düzeyinin tespiti için kullanılan başka non-invaziv yöntemlerden biri de idrar örneklerinde MLT metabolitlerinin ölçümüdür. Ancak çalışmada kullanılacak idrarın tüm gün ve gece boyunca toplanması, ışığa maruz kalmaması ve toplandıktan sonra kısa sürede laboratuvara teslim edilmesi gerekmektedir. Bu nedenlerden dolayı araştırmalarda bu yöntemin de kullanımı sınırlıdır.

2017 yılında Gururajan ve ark. depresyon için biomarker araştıran çalışmaların derlemesinde birkaç biobelirteç örnekleme yöntemlerini incelemişlerdir ve periferik kan örneklerin bazı sınırlamalar olmasına rağmen hem kolay ve hızlı toplanması hem

de kan örneklerinde aynı anda birden fazla biomarker incelenebilecek olması avantaj olarak sunmuşlardır. İdrar ve tükürük örneklemelerin protein analizinden ziyade steroidlerin düzeyinin ölçümü için daha uygun olduğunu saptamışlardır. İdrar ve tükürük örneklerin laboratuvara ulaştırma sürecinde mikrobiyal kontaminasyon ve proteoliz reaksiyonların yüksek düzeyde olması araştırmalarda kullanılmasını sınırlamaktadır [359]. 2018 yılında Mora ve ark. klinik uygulamada kullanılabilecek antidepresan tedavi yanıtı öngören biyobelirteçleri araştırırken yaptıkları derlemede benzer sonuçlara varmışlardır [17].

MLT epifiz bezinden doğrudan üçüncü ventrikülde salgılandığı için en güvenilir metot BOS ölçümüdür [360]. Ancak son yıllardaki çalışmalarda epifizden salgılanan MLT lomber ponksiyon gerektiren BOS yerine kıyasla daha az invaziv olan kan örneklerinde ölçülmüştür. Çalışmalar sağlıklı kontrol gruplarda serum ve BOS MLT seviyelerini körele olduğunu ortaya koymuştur.

2.6 Majör Depresif Bozuklukta Melatoninin Rolü

Uyku ve sirkadiyen ritim bozukluğu şizofreni, BAB ve MDB gibi birçok psikiyatrik bozukluğun ortak bir özelliğidir [361]. Sirkadiyen ritimlerdeki bozukluk depresyonun ayrılmaz bir parçasını oluşturur [362]. Depresif hastalarda uyku bozuklukları (insomnia veya hipersomnia) yanı sıra vücut ısısı regülasyonun ve NE, TSH ve MLT gibi hormonların salgılanmasında günlük ritminde değişik ampilitutlar görülmesi duygudurum bozuklukların gelişiminde “kronobiyoloji” hipotezinin gelişmesine yol açtı [363, 364]. “Karanlık hormonu” olarak da bilinen MLT diğer hormonların salgılanmasını düzenler ve vücudun sirkadiyen ritmini korur, ayrıca uyku modülasyonu ve antidepresan, anksiyolitik, nöroprotektif, antiinflamatuvar, üreme, antihipertansif ve ağrıkesici özellikleri de gösterir ve sayılan her alandaki bozukluklar depresyonun şiddetine katkıda bulunabilir [331].

MDB etiyojisinde “monoamin eksikliği” hipotezi esas alırsak 5-HT eksikliği yeterli miktarda MLT sentezini engelleyebilir. 2000 yılında Uz ve ark. tarafından yürütülen hayvan çalışmalarında ASMT ve AANAT enzimlerini kodlayan genlerin çalışmadığında 5-HT'nin MLT'e dönüştürülmesinde azalma gözlemlenmiştir [365]. 2000'li yıllarda yapılan çalışmalar MLT sentezi CG kontrolünde olduğu [339], CG ise SCN kontrolünde olduğunu ortaya koymuştur [366].

2004 yılında Crasson ve ark. hastane şartlarında depresif belirtili 14 kişi (7 erkek ve 7 kadın) ve sağlıklı kontrol grubu ile yürüttükleri çalışmada plazma MLT ve idrarda 6-sulfatomelatonin değerleri karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda plazma MLT düzeylerin tepe yapması kontrol gruba kıyasla 77dk geç olduğu görülmüştür. Bunun dışında plazma MLT düzeylerinde ne hasta ve sağlıklı gruplar ne de erkekler ve kadınlar arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. 23.00-07.00 ve 07.00-11.00 arasında toplanan idrar örneklerinde 6-sulfatomelatonin düzeyleri gecedan sabaha doğru hasta grubunda artarken, kontrol grubunda azaldığı görülmüştür. Sonradan MLT tepe değeri ve gece toplanan idrar örneklerinde 6-sulfatomelatonin düzeyleri karşılaştırılmış ve sağlıklı grupta bu iki değerin arasında anlamlı ilişki saptanmışken, hasta grubunda bu ilişkiye rastlanmasa da bu çalışmadan elde edilen bulgular depresyonda MLT salgılanmasında faz kayması varsayımını desteklemekte idi [367]. 2012 yılında Khaleghipour ve ark. ve 2017 yılında Melo ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda da depresyonda genellikle MLT sentezinde azalma veya salgılanma ritminde bir faz kayması saptanmıştır [368, 369]. Ancak ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda bu sonuçlar desteklenememiştir, hatta bazı çalışmalarda MLT düzeyi yüksek bulunmuşken, bazılarında ise bu düzeylerde değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu çalışmalardaki tutarsızlık kullanılan ilaçlar, yaş ve mevsim gibi faktörlerden kaynaklanmış olabilir [367]. 2021 Tonon ve ark. benzer amaçla hem hayvan hem de insan çalışmalarını incelemişler ve yayınladıkları derlemede depresif belirtilerin ve antidepresan tedaviden bir gün sonra sinaptik düzeyde gözlemlenen nörotransmitter artışı arasında ilişki araştırılmıştır. Bir çalışmada depresif belirtileri olan 22 kadın hasta dahil edilmiştir ve nortriptilin tedavisi uygulanmıştır, başka araştırmada da 22 kadın hasta dahil edilmiştir ve fluoksetin tedavisi uygulanmıştır. Antidepresan tedavinin 8.haftasında değerlendirilen hastaların sadece tedaviye yanıt verenlerde tedaviden bir gün sonra toplanan idrar örneklerinde ölçülen MLT metabolitlerinde artış saptanmıştır [370]. Bu verileri MLT ve metabolitleri antidepresan tedavi yanıtı öngörebileceğini ve tedavi değişiklik kararını daha erken alınmasını ve TDD gelişmesini önlemede yardımcı olacağını düşündürmektedir. Halen depresyonu teşhis etmek veya bireysel tedavilere verilen yanıtları tahmin etmek için klinik olarak kabul edilmiş hiçbir biyobelirteç yoktur. Toplumların sağlığı ve ekonomisi üzerinde önemli etkisi olan etkili öngörücü belirteçler geliştirmek için depresyonun tüm etyopatolojik yollarını bilmemiz ve anlamamız gerekir.

3. YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje no: 20201223) ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.09.2020 tarihinde 9/37 karar no ile onaylanmıştır. Çalışmaya katılmadan önce her bir katılımcıya çalışmada yapılacak işlemler ayrıntılı bir şekilde anlatılmış ve gönüllü olur formu alınmıştır.

3.1 Katılımcılar

Çalışmamız prospektif eşleştirilmiş vaka-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Ocak 2021-Ocak 2022 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve DSM-5 kriterlerine göre tanısı konmuş olan 50 Majör Depresif Bozukluk ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 100 katılımcı dahil edilmiştir.

Yapılacak işlemler konusunda katılımcılar ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Görüşmeye sosyodemografik ve klinik bilgilerin yer aldığı veri formları doldurularak başlanmıştır. Çalışmaya devam eden katılımcılara yine araştırmacı tarafından hastalık şiddetinin anlaşılması amacıyla HDDÖ, HADÖ, PUKİ, ayrıca yürütücü işlevleri değerlendirmek amacıyla bilgisayarda WKET uygulanmıştır. Hastalardan fluoksetin 20 mg/gün tedavisi başlamadan önce ve 48 saat sonra aynı saatlerde (8.00-9.00) kan alımı gerçekleştirilmiştir. Benzer zaman aralığında da sağlıklı kontrol grubunda da kan örnekleri alınmıştır. Tedavi başladıktan dört hafta sonra hastalar tekrar aynı ölçekler (HDDÖ, HADÖ, PUKİ) ile değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirme sonucunda hastaların fluoksetin 20 mg/gün tedavisine yeterli yanıt alınan ($HDDÖ \geq 50$ azalma) ve yeterli yanıt alınmayan ($HDDÖ \leq 50$ azalma) olarak iki gruba ayrılmıştır. Fluoksetin 20 mg/gün tedavisine yeterli yanıt alınmayan gruptaki hastaların tedavisinde Fluoksetin 40 mg/gün'e artırılmıştır. Diğer gruptaki hastaların tedavisi değiştirilmeden devam edilmiştir. Tedavi başladıktan sekiz hafta sonra tüm hastalar tekrar aynı ölçeklerle (HDDÖ, HADÖ, PUKİ, WKET) değerlendirilmiştir.

MLT seviyeleri gün içinde dalgalanabilen diurnal hormonlar olduğu için bütün hasta ve kontrollerde sabah saat 8:00-9:00 arasında psikiyatri kliniğinde jelli

biyokimya tüpüne kan alımı yapılmış ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek çalışma tamamlanıncaya kadar serumlara alınıp, alikotlanıp -80°C’de saklanmıştır. Örneklem alımı tamamlandıktan sonra serum örnekleri Bilimsel Araştırma Projesi desteği ile ticari olarak satın alınan İnsan Melatonin ELISA kitleri (Elabscience E-EL-H2016, pg/mL) ile fotometrik yöntemle MLT düzeylerinin ölçümü yapılmıştır.

Çalışmamızda MDB tanısı almış hastalarda tedaviden önce ve 48 saat sonra ölçülen MLT düzeylerindeki değişiklik ile sekiz hafta sonra antidepresan tedavi yanıtının arasındaki ilişki incelenmiştir.

3.1.1 Olguların seçim kriterleri

3.1.2 Dahil olma kriterleri

Hasta grubu

1. 18-64 yaş arasında olmak
2. DSM-V tanı kriterlerine göre major depresif bozukluk tanısı almış olmak
3. Ek başka medikal ve psikiyatrik hastalık tanısının olmaması
4. $BMI \leq 30$
5. Okur yazar olmak
6. Fluoksetin tedavisinin ilk 48 saat içerisinde alkol, sigara, kafein, teofilin kullanmıyor olmak
7. Son 1 ayda psikotrop ilaç kullanmıyor olmak
8. Çalışmaya katılmaya onay vermek

Kontrol grubu gönüllüleri

1. 18-64 yaş arası
2. Ek medikal ve psikiyatri hastalığı olmayan
3. Son 48 saatte sigara, alkol, kafein, teofilin kullanmıyor olmak

3.1.3 Dışlama kriterleri

1. 18 yaşından küçük ve 64 yaşından büyük olmak
2. Mental retardasyonu olması
3. Ek medikal ve psikiyatrik hastalığın olması
4. $BMI \geq 30$
5. Okur yazar olmayanlar
6. Son 48 saatte sigara, alkol, kafein ve/veya teofilin kullanıyor olmak
7. Son 1 ayda psikotrop ilaç kullanmış olmak
8. Çalışmaya katılmaya onaylamamak

3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik ve klinik özellikler veri formu

Çalışmanın amacına yönelik olarak araştırmacılar tarafından oluşturulmuş major depresif bozukluk tanılı hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim durumu gibi sosyodemografik özellikleri ile hastalık başlangıç yaşı, süresi, şu anda kullanmakta oldukları ve geçmişte kullandıkları tedaviler, ek tanılı psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalıklar, alkol, kafein ve/veya teofilin kullanım durumları gibi klinik değişkenleri içeren sosyodemografik ve klinik veri formu tüm katılımcılara uygulandı.

3.2.2 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) M.Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilen bir ölçektir [371]. Depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla görüşmeci tarafından dolduruluyor. İlk 17 maddesi olan ölçeğe sonradan ekler yapılarak 21 ve 24 maddeye kadar çıkmıştır. Ruh hali, çalışma ve etkinlikler, somatik semptomlar, kilo kaybı, uykusuzluk, suçluluk düşünceleri, intihar, anksiyete, psikomotor ajitasyon/retardasyon, içgörü gibi alt grupları bulunmaktadır. Ölçeğin puan aralıkları:

- 0-7 Depresyon yoktur
- 8-16 Hafif
- 17-23 Orta
- ≥ 24 Şiddetli.

Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır [372].

3.2.3 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) 1959 yılında M.Hamilton tarafından geliştirilen ve anksiyetenin şiddetini ölçen ilk ölçeklerdendir [373]. Anksiyete belirtilerin şiddetini değerlendirmek için görüşmeci tarafından dolduruluyor. Mizaç, gerilim, korkular, uykusuzluk, kognitif işlevler, somatik ve otonomik semptomlar alt grupları bulunmaktadır. Ölçeğin puan aralığı:

- 0-5 Anksiyete yok
- 6-14 Minör anksiyete
- >15 Majör anksiyete

Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve ark. tarafından yapılmıştır [374].

3.2.4 Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) Buysse ve ark. tarafından 1989 yılında uyku kalitesini nicesel değerlendirmesi için geliştirilmiştir [375]. Toplam yirmi dört soru içermektedir. Bunların on dokuzu kendini değerlendirme sorusudur, beşi ise oda arkadaşı/partneri tarafından yanıtlanır. Bu beş sorunun cevapları hesaplamaaya dahil edilmiyor. On dokuz soru uyku kalitesi ile ilgili değişik maddeler içermektedir. Bunlar uyku latansını, uyku süresini, uyku ile ilgili özel problemlerin sıklık ve şiddeti saptamak içindir. Puanlanan maddeler yedi bileşen şeklinde gruplandırılmıştır. Bu bileşenler öznel uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğudur. Bu bileşenlerin toplamı, toplam indeks puanını oluşturuyor.

Toplam puan 0-21 arasındadır. PUKİ toplam puanın beş ve üzerinde olması uyku kalitesini kötü olduğunu gösteriyor.

Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve ark. tarafından yapılmıştır [376].

3.2.5 Wisconsin Eşleme Testi

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) Berg tarafından geliştirilmiştir [377], ancak testin son hali Heaton tarafından verilmiştir [378]. WKET genellikle frontal bölge işlevlerini değerlendirmek için kullanılmaktadır. WKET ölçtüğü işlevler arasında soyut irdeleme, kavram oluşturma [379], perseverasyon, kural uygulama [380], kavramsal irdeleme, dikkat ve konsantrasyon [381], karmaşık dikkat [382], özellik belirleme, kural öğrenme [383] gibi kavramlar sayılabilir. Bu test soyut düşünme ve kategori ya da kuralı değiştirme davranışını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir.

Mevcut çalışmada WKET'in klasik formunun bilgisayar sürümü kullanılmıştır. WKET'in bilgisayar sürümünde farklı sayı, renk ve şekil içeren dört adet hedef/uyarıcı kart yatay düzlemde olmak üzere bilgisayar ekranının alt kısmında yer almıştır. Hedef ve tepki kartlarının her birinde değişik renk (kırmızı, yeşil, sarı ve mavi) ve miktarlarda (bir, iki, üç ve dört) şekiller (üçgen, yıldız, artı, daire) bulunmaktadır. WKET'te katılımcıların yapması gereken görev uyarıcı kartı hedef kartlardan biriyle eşleştirmektir (tepki), fakat bu bilgi katılımcıya verilmemektedir. Katılımcılar bu eşleştirmeyi klavye üzerinde olan dört adet tuş (1,2,3,4) kullanarak yapmışlardır. Katılımcılar yaptıkları her bir eşleştirmeden sonra ekranda “Doğru” ya da “Yanlış” ifadeleriyle geribildirim almışlardır. 10 doğru eşleştirmeden sonra katılımcıya geribildirim verilmeksizin eşleştirme kategorisi program tarafından değiştirilmiştir. Her bir katılımcı için doğru ve hata puanları yazılım tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır.

WKET uygulaması sonucu 13 puan hesaplanmaktadır. Bunlar sırasıyla:

1. Toplam tepki sayısı: Testin tamamlanması sırasında kullanılan kart sayısıdır.
2. Toplam doğru sayısı: Doğru eşlemenin yapıldığı kartların toplam sayısıdır.
3. Toplam yanlış sayısı: Doğru eşlemenin yapılamadığı kartların toplam sayısıdır.
4. Perseveratif tepki sayısı: Ardışık on doğru tepkiden sonra da bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplam sayısıdır.
5. Perseveratif olmayan hata sayısı: Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısının çıkarılması ile elde edilir.

6. Perseveratif hata sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda yanlış olanların sayısıdır.
7. Tamamlanan kategori sayısı: Art arda on defa doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplam sayısıdır.
8. Perseveratif hata yüzdesi: Toplam perseveratif hata sayısının testteki toplam tepki sayısına bölünüp yüzle çarpılması ile elde edilir.
9. İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamıdır.
10. Kavramsal düzey tepki sayısı: En az üç tanesi birbirini izleyen doğru tepkilerin toplamıdır.
11. Kavramsal düzey tepki yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek, yüzle çarpılması ile elde edilir.
12. Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı: Katılımcının art arda 5-9 doğru tepki verdiği, ancak 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısıdır.
13. Öğrenmeyi öğrenme puanı: En az 3 kategoriye tamamlayan katılımcılarda hesaplanır.

3.2.6 Kan örneklerinin toplanması

Majör Depresif Bozukluk tanılı 50 hasta ile sağlıklı 50 gönüllüden psikiyatri kliniğinde görevli bir hemşire tarafından kübital venden kan alındı. Melatonin seviyeleri gün içinde dalgalanabilen diurnal hormonlar olduğu için bütün hasta ve kontrollerde sabah saat 8:00-9:00 arasında psikiyatri kliniğinde jelli biyokimya tüpüne kan alımı yapılmış ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek çalışma tamamlanıncaya kadar serumlara alınıp, alikotlanıp -80°C'de saklanmıştır. Örneklem alımı tamamlandıktan sonra serum örnekleri Bilimsel Araştırma Projesi desteği ile ticari olarak satın alınan İnsan Melatonin ELISA kitleri (Elabscience E-EL-H2016, pg/mL) ile fotometrik yöntemle melatonin düzeylerinin ölçümü yapılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile incelendi, normal dağılıma sahip özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney u testi kullanıldı. Ayrıca sayısal verilerin iki den fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren özellikler için Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve Dunn ikili karşılaştırma testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman veya Pearson korelasyon katsayısı ile test edildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler medyan min maks, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Sosyodemografik Verileri

Çalışmaya DSM-V kriterlerine göre Majör Depresif Bozukluk tanısı alan 50 kadın ve 50 sağlıklı kadın dahil edildi.

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Sağlıklı kontrol ve hasta gruplar arasında yaş ortalamaları, eğitim seviyeleri, BKİ, medeni durum açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Majör Depresif Bozukluk tanısı alan hastaların yaş ortalaması 20mg grupta $24,93\pm4,54$ idi, 40 mg grupta yaş ortalaması $23,06\pm4,81$ idi, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $23,34\pm2,66$ idi.

20mg grup hastaların 20’i (%52,6), 40mg grup hastaların 8’i (%66,7) ve kontrol grubundaki katılımcıların 27’i (%54) bekar idi ($p=0,653$).

20mg grup hastaların 18’i (%47,4), 40mg grup hastaların 6’ı (%50) ve kontrol grubundaki katılımcıların 26’ı (%52) üniversite mezunu idi ($p=0,673$).

Hasta grubundaki katılımcıların 10’a (%10) sigara kullanma öyküsü varken kontrol grubundaki katılımcıların sigara kullanımına ya da kullanım öyküsü saptanmamıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri.

		Kontrol		20mg grup		40mg grup		Test istatistiği	P
		n	%	n	%	n	%		
Yaş grubu	18-25	21	42,0	16	42,1	6	50,0	$\chi^2=1,82$	0,936
	26-35	15	30,0	13	34,2	2	16,7		
	36-45	9	18,0	5	13,2	2	16,7		
	45-65	5	10,0	4	10,5	2	16,7		
BKİ ort $\pm$ SS		23,34 $\pm$ 2,66		24,93 $\pm$ 4,54		23,06 $\pm$ 4,81		F=2,30	0,106
Medeni durum	Evli	21	42,0	14	36,8	3	25,0	$\chi^2=2,45$	0,653
	Bekar	27	54,0	20	52,6	8	66,7		
	Boşanmış	2	4,0	4	10,5	1	8,3		
Eğitim	İlköğretim	11	22,0	10	26,3	1	8,3	$\chi^2=2,34$	0,673
	Lise	13	26,0	10	26,3	5	41,7		
	Yükseköğretim/Üniversite	26	52,0	18	47,4	6	50,0		
Sigara öyküsü	Var	0	0,0	6	15,8	4	33,3	$\chi^2=14,23$	0,001
	Yok	50	100,0	32	84,2	8	66,7		

χ^2 : Ki Kare test İstatistik değeri F: Anova test değeri; BKİ: Beden Kitle İndeksi

4.2 Hastaların Klinik Özellikleri

Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

20mg grup hastaların 24’ü (%63,2) ilk depresif nöbet geçirmekte idi, 40mg grup hastaların 5’i (%41,7) ilk depresif nöbet geçirmekte idi.

20mg grup hastaları 2’in (%5,3) hastalık süresi >10 yıl idi, 40 mg grup hastaların 2’in (%16,7) hastalık süresi >10 yıl idi.

Sağlıklı kontrol ve hasta gruplarındaki katılımcıların psikotrop ilaç kullanım öyküsü ve MDB aile öyküsü oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı idi ($p<0,05$).

Hasta grubun katılımcılarının psikotrop ilaç kullanım öyküsü oranı kontrol grubun katılımcılarının psikotrop ilaç kullanım öyküsü oranına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek idi ($p=0,002$). Sağlıklı kontrol grup katılımcıların 8’e (%16) psikotrop ilaç kullanım öyküsü mevcut idi. 20mg grup hastaların 10’a (%26,3), 40mg grup hastaların 8’e (%66,7) ilaç kullanım öyküsü mevcut idi.

Hasta grubun katılımcılarının ailede MDB öyküsü oranı kontrol grubundaki katılımcılarının aile MDB öyküsü oranına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek idi ($p=0,032$). Sağlıklı kontrol grup katılımcıların 9’a (%18) ailede MDB öyküsü mevcuttu idi. 20mg grup hastaların 16’a (%42,1), 40mg grup hastaların 52’e (%41,7) ailede MDB öyküsü mevcut idi.

Tablo 4.2. Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Kontrol		20mg grup		40mg grup		Test istatistiği	P
	n	%	n	%	n	%		
MDB								
Süresi								
0-1 yıl			24	63,2	5	41,7	$\chi^2=5,99$	0,112
1-5 yıl			8	21,1	1	8,3		
5-10 yıl			4	10,5	4	33,3		
10 yıl üstü			2	5,3	2	16,7		
İlaç kullanımı öyküsü								
Var	8	16	10	26,3	8	66,7	$\chi^2=12,92$	0,002
Yok	42	84	28	73,7	4	33,3		
Ailede MDB								
Var	9	18	16	42,1	5	41,7	$\chi^2=6,858$	0,032
Yok	41	82	22	57,9	7	58,3		
Kronik hastalık								
Var	0	0	0	0	0	0	.	.
Yok	50	100	38	100	12	100		
Ek psikiyatrik hastalık								
Var	0	0	0	0	0	0	.	.
Yok	50	100	38	100	12	100		

χ^2 : Ki Kare test İstatistik değeri

MDB: Majör Depresif Bozukluk

4.3 Hastalar Arasında İlaç Doz Dağılımı

Antidepresan (fluoksetin) tedavisinin 4.haftasında yapılan psikiyatrik muayenede ve uygulanan HDDÖ puanlarını esas alarak hastalar iki gruba ayrıldı (Tablo 4.6.).

20mg gruba HDDÖ skorlarda $\geq$ %50 azalma olan 38 (%76) kadın dahil edildi. 40mg gruba ise HDDÖ skorlarda $\leq$ %50 azalma olmayan 12 (%24) kadın dahil edildi.

20mg gruptaki hastaların tedavisi fluoksetin 20 mg/gün olarak devam edildi, 40mg gruptaki hastaların ise mevcut tedavisinde fluoksetin 40 mg/gün'e artırıldı.

Tablo 4.3. Hastalar Arasında İlaç Doz Dağılımı.

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)
20 mg	38 (%76)	0 (0)
40 mg	12 (%24)	0 (0)
İlaç kullanmayan	0 (0)	50 (100)

4.4 HDDÖ, HADÖ, PUKİ ve WKET Skorları

Sağlıklı ve hasta gruplar arasında HDDÖ, HADÖ, PUKİ ve WKET skorları karşılaştırılmış ve sonuçları Tablo 4.4’de özetlenmiştir.

Hastaların HDDÖ, HADÖ ve PUKİ skorların karşılaştırılması sırasıyla Şekil 1, 2, 3’de gösterilmiştir.

Hasta grubunun tedavi öncesi HDDÖ skorun ortalaması orta şiddette depresyona, HADÖ skorun ortalaması minör anksiyeteyi, PUKİ skorun ortalaması ise düşük kaliteli uykuya işaret etmektedir.

40mg gruptaki hastaların tedavi öncesi HDDÖ ortalama skoru 22,5 olduğu, 20mg gruptaki hastalarda ise tedavi öncesi HDDÖ ortalama skoru 22 olduğu yani benzer değerde olduğu saptandı ($p<0,05$). Antidepresan tedavinin 8.haftasında 20mg grupta olan hastaların HDDÖ skorları 4 idi yani anlamlı düzeyde azalma görüldü ($p=0,001$). Benzer olarak antidepresan tedavinin 8.haftasında 40mg grupta olan hastalarda da HDDÖ skorları 5,5 idi, yani anlamlı düzeyde azalma saptandı ($p=0,002$). Bu da antidepresan tedavi ile 8 hafta içinde depresif belirtilerin tama yakın gerilediğini göstermektedir.

40mg grupta olan hastaların tedavi öncesi PUKİ ortalama skoru 8 idi ve 20mg gruptaki hastaların tedavi öncesi PUKİ ortalama skoru da 8 idi yani benzer değerlerde idi ($p<0,05$). 20mg grupta olan hastaların antidepresan tedavinin 8.haftasında PUKİ skorları 5,5 idi yani anlamlı düzeyde azalma görüldü ($p=0,006$), ancak 40mg grupta olan hastaların antidepresan tedavinin 8.haftasında PUKİ skorları 7,5 idi, yani anlamlı düzeyde azalma olmadığı görüldü ($p=0,165$), bu da 40mg grupta olan hastaların 20mg grupta olan hastalara kıyasla uyku kalitesinin artmadığını göstermektedir.

Sağlıklı grup ve tedavi almayan hasta grubun WKET ile yürütücü işlevleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak hastaların WKET puanları tedavi sürecinde anlamlı düzeyde değişiklik gösterdi ($p<0.05$). 20mg grupta olan hastaların tedavi sırasında WKET skorlarındaki anlamlı düzeyde değişiklik aşağıdaki parametrelerde olmuştur: toplam doğru sayısı ($p=0,001$), toplam yanlış sayısı ($p=0,001$), perseveratif tepki sayısı ($p=0,001$), tamamlanan kategori sayısı ($p=0,001$), perserveratif hata yüzdesi ($p=0,001$), kavramsal düzey tepki yüzdesi ($p=0,001$), 40mg grupta olan hastaların tedavi sırasında

WKET skorlarındaki anlamlı düzeyde değişiklik ise bu iki parametrelerde olmuştur: toplam doğru sayısı (p=0,040), toplam yanlış sayısı (p=0,041), bu da antidepresan tedavi ile yürütücü işlevlerin iyileşmesini göstermektedir, ancak bu iyileşmenin 20 mg grupta daha fazla kategorilerde olduğunu saptadık.

Tablo 4.4. HDDÖ, HADÖ, PUKİ ve WKET Skorları.

	Grup			KW	p
	Kontrol M (min maks)	20 mg M (min maks)	40 mg M (min maks)		
HDDÖ 0	^a 2 (0 5)	^b 22 (17 26)	^b 22,5 (18 29)	KW=75,51	0,001
HDDÖ 2		4 (1 10)	5,5 (4 16)	z=-2,62	0,009
z/p		-5,38/ 0,001	-3,07/ 0,002		
HADÖ 0	^a 1 (0 5)	^b 4,5 (2 10) ⁺	^b 4 (3 14)	KW=71,53	0,001
HADÖ 2		1 (0 3)	1 (1 5)	z=-0,99	0,319
z/p		-5,34/ 0,001	-2,95/ 0,003		
PUKİ 0	^a 3 (0 9)	^b 8 (2 15)	^b 8 (3 15)	KW=42,89	0,001
PUKİ 2		5,5 (0 13)	7,5 (3 14)	z=-1,03	0,302
z/p		-2,77/ 0,006	-1,40/ 0,165		
Toplam doğru sayısı 0	81 (32 113)	78,5 (27 111)	90,5 (69 103)	KW=4,75	0,094
Toplam doğru sayısı 1		98 (35 112)	101 (66 113)	z=-1,07	0,285
z /p		-3,32/ 0,001	-2,06/ 0,040		
Toplam yanlış sayısı 0	47 (15 96)	49,5 (17 101)	37,5 (25 59)	KW=4,76	0,093
Toplam yanlış sayısı 1		30 (16 93)	27 (15 62)	z=-1,05	0,296
z /p		-3,57/ 0,001	-2,05/ 0,041		
Perserveratif tepki sayısı 0	25 (8 126)	31,5 (8 114)	21,5 (14 43)	KW=1,45	0,484
Perserveratif tepki sayısı 1		16 (5 114)	14 (5 47)	z=-0,64	0,524
z /p		-3,43/ 0,001	-1,77/ 0,077		
Perserveratif olmayan hata sayısı 0	19 (2 75)	20 (3 87)	14,5 (10 38)	KW=3,63	0,163
Perserveratif olmayan hata sayısı 1		16 (3 52)	13 (9 29)	z=-0,59	0,554
z /p		1,86/ 0,063	-0,27/ 0,782		
Perseveratif hata sayısı 0	22,5 (8 94)	27 (8 85)	19,5 (13 41)	KW=2,14	0,344
Perseveratif hata sayısı 1		15 (5 87)	13,5 (5 41)	z=0,64	0,524
z /p		-1,86/ 0,063	-1,92/ 0,055		

Tamamlanan kategori sayısı 0	4 (0 10)	2 (0 9)	4,5 (0 8)	KW=2,89	0,236
Tamamlanan kategori sayısı 1		6 (0 10)	7,5 (1 9)	z=-0,77	0,443
z /p		-3,62/ 0,001	-1,85/ 0,064		
Perseveratif hata yüzdesi 0	17,58 (6,25 73,44)	21,09 (6,25 66,41)	15,24 (10,16 32,03)	KW=2,14	0,344
Perseveratif hata yüzdesi 1		11,72 (3,91 67,97)	10,55 (3,91 32,03)	z=-0,64	0,524
z /p		3,33/ 0,001	-1,92/ 0,055		
İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı 0	22 (10 125)	22,5 (10 111)	20 (11 67)	KW=0,04	0,982
İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı 1		12,5 (10 102)	14 (10 49)	z=-0,81	0,421
z /p		-1,61/ 0,107	-0,56/ 0,575		
Kavramsal düzey tepki yüzdesi 0	51,56 (4,69 85,94)	44,93 (3,13 85,1)	58,21 (39,06 76,56)	KW=3,90	0,142
Kavramsal düzey tepki yüzdesi 1		69,53 (4,69 86,72)	73,05 (20,31 86,72)	z=-0,76	0,447
z /p		-3,43/ 0,001	-1,53/ 0,126		
Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı 0	1 (0 5)	1 (0 9)	3 (0 7)	KW=6,34	0,042
Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı 1		1 (0 6)	2 (0 5)	z=-1,87	0,060
z /p		0,44/ 0,663	-0,18/ 0,857		
Öğrenmeyi öğrenme puanı 0	0,33 (-22,93 8,68)	0,1 (-22,9 6,31)	-0,13 (-9,74 9,47)	KW=1,14	0,565
Öğrenmeyi öğrenme puanı 1		0 (-10,29 5,39)	0,52 (-2,27 7,45)	z=-0,50	0,625
z /p		-0,76/ 0,445	-0,36/ 0,721		

(a,b,c) Üst indislerindeki farklı harfler Kuruskal Wallis post hoc testi (Dunn) istatistiksel anlamlılığı

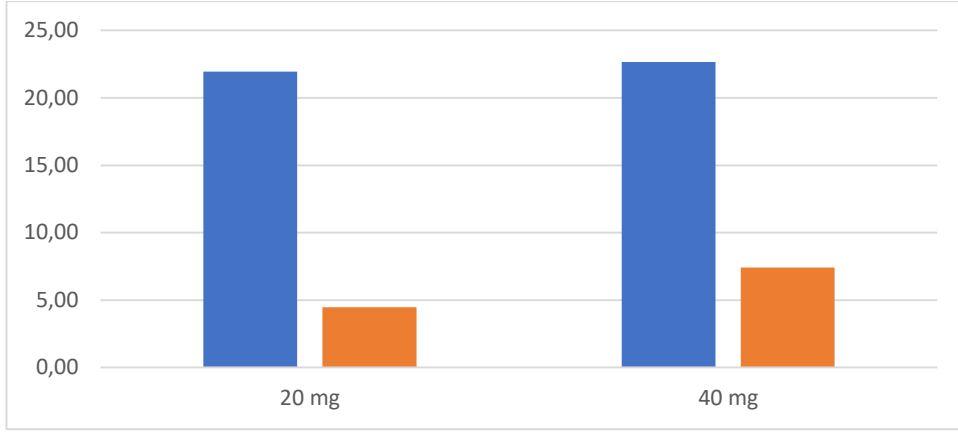
(p<0,05) ifade etmektedir.

HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

HADÖ: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

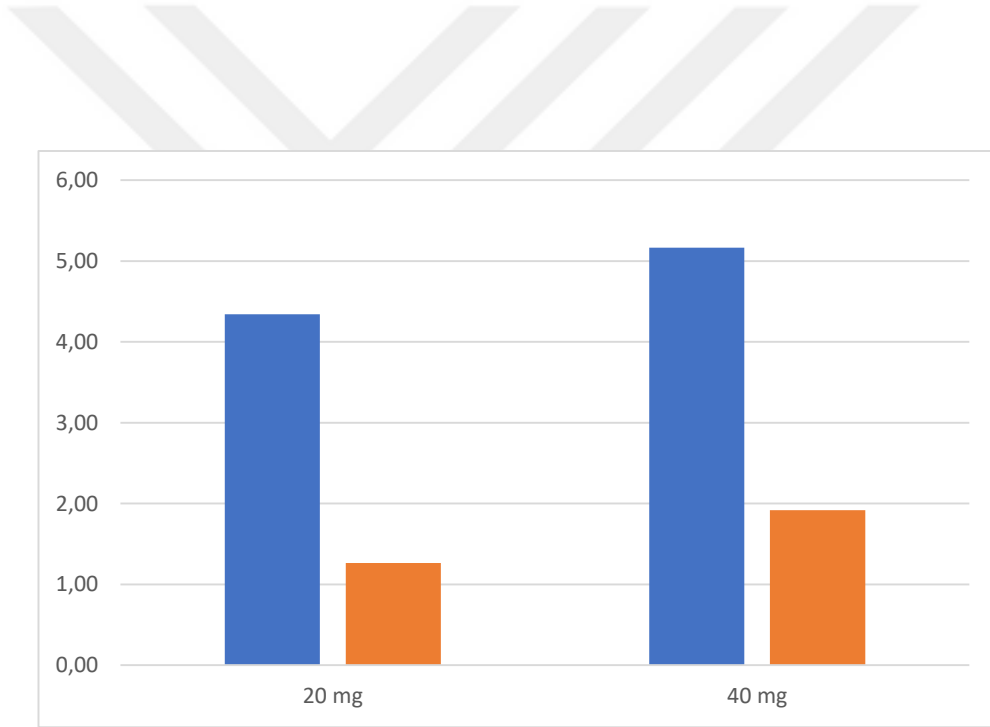
PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi



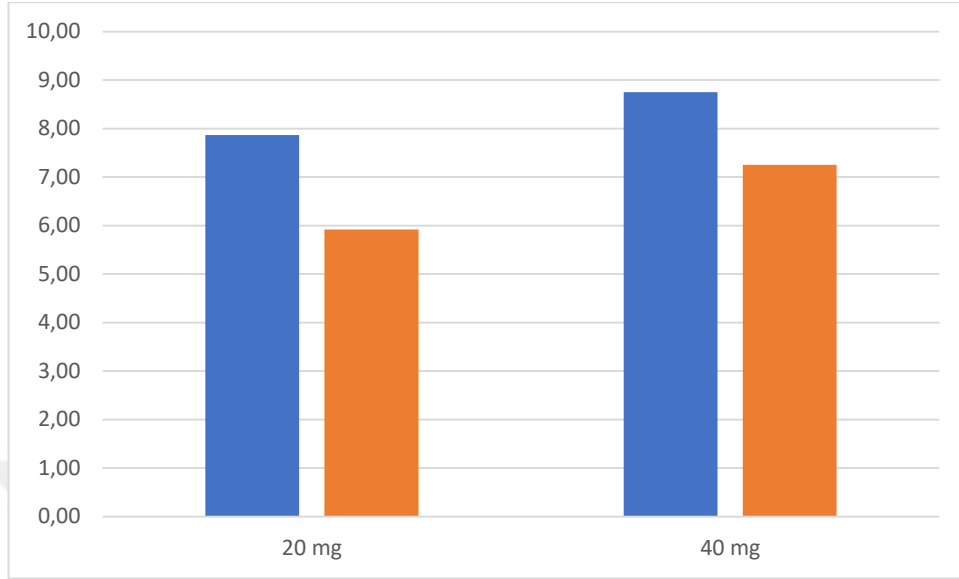
Şekil 1. Hasta Gruplarında HDDÖ skor değişimi.

HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği



Şekil 2. Hasta Gruplarında HADÖ skor değişimi.

HADÖ: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği



Şekil 3. Hasta Gruplarında PUKİ skor değişimi.

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

4.5 Biyokimyasal Parametreler

Sağlıklı ve hasta gruplarda MLT düzeyleri karşılaştırılmış ve sonuçları Tablo 4.5’de özetlenmiştir. Hasta grupların MLT düzeyleri Şekil 5’e gösterilmiştir.

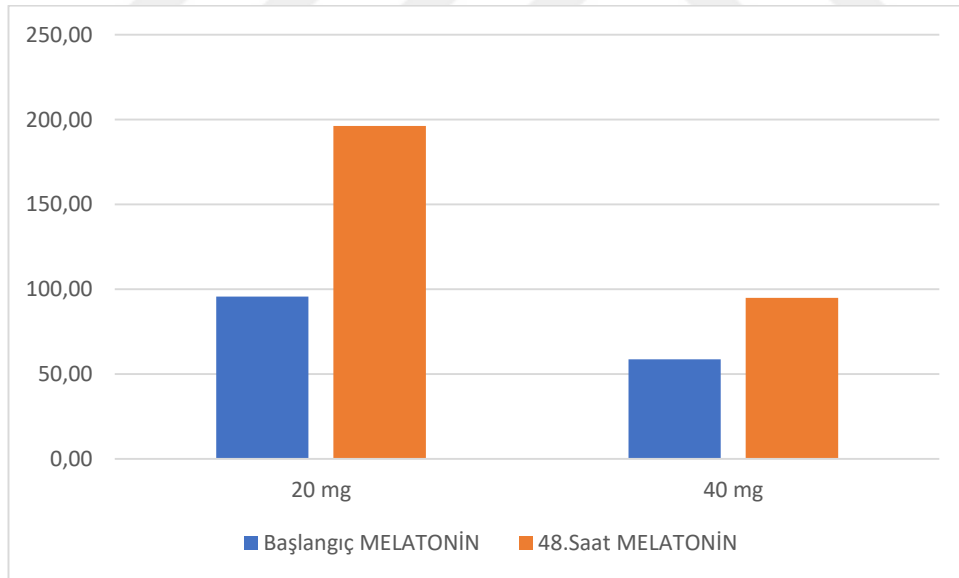
MLT düzeyinin sağlıklılarda (36,12 pg/mL) tedavi almamış hastalar ile kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($p=0.001$).

40mg grupta olan hastalarda tedavi öncesi MLT düzeyinin (MLT.0 -54,76 pg/mL) 20mg grupta olan hastaların tedavi öncesi MLT düzeyi (MLT.0-91,34 pg/mL) ile kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$). 40mg grupta olan hastaların tedaviden 48 saat sonra ölçülen MLT düzeyinin (MLT.48-81,91 pg/mL) 20mg grupta olan hastaların tedaviden 48 saat sonra ölçülen MLT düzeyi (MLT.48-207,34 pg/mL) kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($p=0,001$). 20mg grup ve 40mg grup hastaların MLT düzeyi 48 saatte anlamlı düzeyde arttı, ancak bu artış 20mg gruptaki hastalarda ($p=0,004$) daha fazla olduğunu saptadık.

Tablo 4.5. Grupların Melatonin Düzeyleri.

		Grup			Test	p
		Kontrol	20 mg	40 mg		
		Medyan (min maks)	Medyan (min maks)	Medyan (min maks)		
Tedavi	Öncesi					
Melatonin						
Düzeyi		*36,12 (22,28 62,27)	b91,34 (57,38 189,80)	c54,76 (35,78 91,83)	KW=71,42	0,001
Tedaviden 48 saat						
Sonra	Melatonin ...		207,34 (131,04 263,57)	81,91 (56,42 147,77)	z=-4,97	0,001
Düzeyi						
Test /p	...		Z=-5,29/ 0,001	Z=-3,06 / 0,002		

KW değeri Kruskall Wallis z değeri Mann Whitnet U testinden elde edildi. ^(a,b,c) Üst indislerindeki farklı harfler Kuruskal Wallis post hoc testi (Dunn) istatistiksel anlamlılığı ($p<0,05$) ifade etmektedir.

**Şekil 5. Gruplarda Melatonin Düzeylerin Değişimi**

4.6 Hastalarda Biyokimyasal Parametrenin Farkının ile Klinik Değişim Arasındaki İlişki

20mg grup hastaların ve 40mg grup hastaların tedaviden 48 saat sonra ölçülen MLT düzeylerinin (MLT.48) tedavi öncesi ölçülen MLT düzeylerinden (MLT.0) çıkarılması ile elde edilen MLT fark değerleri tedavi sonrası HDDÖ, HADÖ, PUKİ ve WKET skorların tedavi öncesinden çıkarılması ile elde edilen fark değerleri arasındaki ilişkiler incelenip Tablo 4.6’da özetlenmiştir.

20mg grup hastaların MLT fark değerleri ile HADÖ skorların fark değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r=-0,519;0,001$).

20mg grup hastaların MLT fark değerleri ile diğer ölçek puanların fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkilere rastlanmadı ($p>0,05$).

40mg grup hastaların MLT fark değerleri ile ölçek puanların fark değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkilere rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Hastalarda Melatonin Farkının ile HDDÖ, PUKİ, HADÖ ve WKET Skorların Farkının Arasındaki İlişkiler.

		20mg grup	40mg grup
		MLT.48- MLT.0	MLT.48-MLT.0
HDDÖ.2-HDDÖ.0	r	0,173	-0,021
	p	0,300	0,948
	n	38	12
HADÖ.2-HADÖ.0	r	-0,519*	-0,025
	p	0,001	0,939
	n	38	12
PUKİ.2-PUKİ.0	r	0,088	0,549
	p	0,601	0,064
	n	38	12
Toplam doğru sayısı.1- Toplam doğru sayısı.0	r	-0,147	-0,355
	p	0,379	0,257
	n	38	12
Toplam yanlış sayısı.1- Toplam yanlış sayısı.0	r	0,135	0,355
	p	0,420	0,257
	n	38	12
Perseveratif tepki sayısı.1- Perseveratif tepki sayısı.0	r	-0,057	0,502
	p	0,733	0,097

	n	38	12
Perseveratif olmayan hata sayısı.1- Perseveratif olmayan hata sayısı.0	r	0,184	-0,262
	p	0,268	0,411
	n	38	12
Perseveratif hata sayısı.1- Perseveratif hata sayısı.0	r	-0,057	0,502
	p	0,733	0,097
	n	38	12
İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı.1- İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı.0	r	0,275	-0,240
	p	0,165	0,477
	n	27	11
Kavramsal düzey tepki yüzdesi.1- Kavramsal düzey tepki yüzdesi.0	r	-0,077	-0,175
	p	0,644	0,587
	n	38	12
Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı.1- Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı.0	r	-0,084	-0,193
	p	0,618	0,549
	n	38	12
Öğrenmeyi öğrenme puanı.1- Öğrenmeyi öğrenme puanı.0	r	-0,144	0,139
	p	0,555	0,701
	n	19	10

r: Pearson korelasyon katsayısı, *n*: gözlem sayısı, **p*<0,05
HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği;
HADÖ: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği;
PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi;
WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi

5.TARTIŞMA

MDB uygun tedavi edilmediğinde yüksek tedavi maliyetleri, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile çok ciddi toplumsal sorunlara sebep olmaktadır [3-5]. MDB en sık görülen duygudurum bozukluğudur ve her yaşta görülebilir.

Son yıllarda depresyon etiyolojisi araştırmalarda bazı çığır açıcı keşifler yapılmış olmasına rağmen bu hastalığın altında yatan mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır. Son 50 yılda yapılan çalışmalar MDB tanısı alan hastalarda biyokimyasal değişiklikler tabloya neden olabileceğini dair kanıtlar sağlamıştır [13, 33, 34]. Bu çalışmaların odak noktası bu üç monoamin nörotansmitter olmuştur: 5-HT, NE ve DA [13]. MDB etiyolojisinde yer alan biyolojik kuram depresyonun monoamin nörotransmitterlerin bir yetersizlik sonucunda oluştuğu varsayımına dayanmaktadır. MLT sentezi hem 5-HT hem de NE gerektirmektedir. O zaman MLT düzeyi düşük saptandığında haliyle bu monoaminlerinde düşük olduğu varsayılabilir. Antidepresan tedavisinin başlangıcında nörotransmitter sinaptik düzeyleri akut olarak artar, ancak bu durumun klinik etkisi hastalarda haftalar sonra görülür [13].

Antidepresanların klinik etkilerini göstermesinin neden bir ila altı hafta arasında sürdüğü halen netleşmemiştir. Depresyonda yüksek intihar risk varlığından bu tedaviye gecikmiş cevap bir sorun oluşturmaktadır. Ayrıca, antidepresan kullanan depresif hastaların yalnızca yaklaşık %50'i tam remisyona, %80'i ise kısmi remisyona ulaşmaktadır. Tedavilere yanıtı öngören biobelirteçlerin tanımlanması tedavi değişiklikleri kararın daha kısa sürede alınmasını sağlayacaktır, bu da hastalığın sonuçlarını olumlu etkileyecektir.

Çalışmamızda MDB geçiren hastalarda antidepresan tedavinin 8.haftasında başarılı olup olmayacağını öngörebilmek için tedavi öncesi ve sonrası ölçülen MLT düzeylerinin biyobelirteç gibi kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Bu çalışmada ilk aşamada depresyon geçiren ancak tedavi almayan veya son bir ayda antidepresan ilaç kullanmayan hastalarda ve benzer sosyodemografik özelliklere sahip hiçbir kronik hastalığı ve ek psikiyatrik bozukluğu olmayan sağlıklı gönüllülerde MLT düzeylerin değerlendirilmiştir. Çalışmamızın ikinci aşamasında ise hastalar antidepresan (fluoksetin) tedavisinin 4.haftasında tekrar değerlendirilmiş olup ve yeterli yanıt alınan (HDDÖ skorlarda $\geq$ %50 azalma) 20mg grup ve yeterli yanıt

alınmayan (HDDÖ skorlarda $\leq$ %50 azalma olmayan) 40mg grup olarak ayrılmıştır. 20mg grupta olan hastaların tedavisi aynı doz antidepresan ile devam edilmiş, yeterli yanıt alınmayan 40mg grupta olan hastaların mevcut tedavilerinde fluoksetin 40 mg/gün'e yükseltilmiştir. Çalışmamızın üçüncü aşamasında ise antidepresan tedavisinden 48 saat sonra ölçülen MLT düzeylerinin artışı ile hastalarda sekiz hafta sonra antidepresan tedavi yanıtı arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çalışmaya olgu grubuna DSM-V kriterlerine göre Majör Depresif Bozukluk tanısı alan 50 kadın ve kontrol gurubuna 50 sağlıklı kadın dahil edildi.

Çalışmamızda erkek hastalar çalışmaya katılmayı daha sık reddetti ve bu da cinsiyet orantısızlığına neden oldu. 2019 yılında Caumo ve ark. ve 2021 yılında Dmitrzak-Weglarz ve ark. yürüttükleri araştırmalarda böyle durum ile karşı kaşıya kalmışlardır [384, 385].

2016 yılında güncellenmiş CANMAT kılavuzları orta ve şiddetli majör depresif bozukluğu için birinci basamak tedaviler olarak ikinci nesil antidepresanları öneriyor [188]. 2018 yılında Cipriani ve ark. yaptıkları meta-analiz çalışmasında ikinci nesil antidepresanların MDB'de plasebodan daha etkili olduklarını kanıtlamışlardır [191].

Hasta grubunun tedavi öncesi HDDÖ skorun ortalaması orta şiddette depresyon, HADÖ skorun ortalaması minör anksiyete ve PUKİ skorun ortalaması ise düşük kaliteli uykuya işaret etmekte idi.

Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsedilen bilgileri ve CANMAT kılavuzların önerilerini dikkate alarak hastalara ikinci nesil antidepresan yani SSGİ tedavisi uygulanmıştır. Çalışmamızda hastaların psikiyatri muayenesinde hastalığın seyrini ve bilişsel işlevlerini değerlendirmeye yardımcı olacak birkaç ölçek kullanılmıştır. Bunlar HDDÖ, HADÖ, PUKİ ve WKET'tir.

Mikrodiyaliz çalışmaları fluoksetin uygulamasından kısa süre sonra rafe çekirdeklerinde 5-HT'nin hem sentezinde hem de metabolizmasında bir azalma ve haliyle hücre dışı 5-HT seviyeleri arttırdığını ortaya koymuştur [232]. Fluoksetin bir SSGİ'dir, buna ek olarak NE geri alımını da inhibe eder [23]. Tsuiki ve ark. tarafından yapılan çalışmada fluoksetin uygulamasından sonra tüm beyin bölgelerinde 5-HT düzeyi akut olarak artmakta ve bu da MLT sentezinde bir artış yol açabileceğini göstermektedir [386]. Bu bulgu sonradan yapılan çalışmalar ile

desteklenmiştir [15, 16, 25]. Bizim çalışmamızda da fluoksetin tedavisi uygulandıktan 48 saat sonra MLT düzeylerinde anlamlı artış ve sekiz hafta sonra depresif belirtilerde tama yakın azalma görülmüştür.

STAR-D gibi benzer araştırmalar MDB hastaların üçte ikisi ilk antidepresan ilaca yeterli yanıt göstermediğini saptamıştır [188, 210]. MDB kronikleşme ve tekrarlama eğiliminde olduğunu göz önüne aldığımızda tedavi yanıtın öngörülmesi ve erken müdahale edilmesi hayati önem arz etmektedir.

2014 yılında Kudlow ve ark. antidepresan tedaviye yeterli yanıt alınmayan durumlardaki tutumları inceleyen ile ilgili randomize kontrollü çalışmaları gözden geçirmişlerdir [215]. 1995-2011 yılları arasında birinci nesil antidepresan ilaçlar ile yapılan çalışmalarda araştırmacılar tedavi yanıtın gecikmiş olabileceğini ve hastaların mevcut tedavilerinde antidepresan ilaç değişimi kararı almadan önce en az sekiz hafta beklemek gerektiğini savunmuşlardır. Bununla birlikte, takip eden yıllarda yapılan çalışmalarda antidepresan etkilerin daha erken (1-2 hafta içinde) ortaya çıktığı görülmüştür [215, 387, 388]. Yukarıda bahsedilen derlemeye dahil edilen araştırmalarda antidepresan tedavinin erken döneminde depresif belirtilerin yeterli düzeyde azalmaması durumu ilerideki tedavi yanıtın belirteci olabileceğini ortaya koymuştur. Bu da TDD gelişmesini öngörmesini sağlamada yardımcı olacaktır. Bu araştırmalarda antidepresan tedavinin 2-4. haftasında depresif belirtilerde azalma < %25 ise tedaviye yanıt olmadığı ve depresif belirtilerde azalma %25-%49 aralığında ise kısmi yanıt olarak kabul edilmiştir [215].

Çalışmamızda da bunu göz önüne alarak hasta grubunu antidepresan tedavinin 4.haftasında psikiyatrik muayene ve uygulanan ölçekleri temel alarak iki gruba ayırdık. 1.grupa yani 20mg gruba HDDÖ skorlarda $\geq$ %50 azalma olan 38 (%76) kadın dahil edildi. 2.grupa yani 40mg gruba ise HDDÖ skorlarda $\leq$ %50 azalma olmayan 12 (%24) kadın dahil edildi. 20mg gruptaki hastaların tedavisi fluoksetin 20 mg/gün olarak devam edildi, 40mg gruptaki hastaların ise mevcut tedavisinde fluoksetin 40 mg/gün'e artırıldı.

Antidepresan tedavini 8.haftasında çoğu çalışmalardaki gibi benzer sonuçlar [188, 189, 191, 210, 389] elde etmiş olduk yani her iki grupta olan hastaların depresif belirtileri tama yakın gerilemiştir. Bunu hasta grupları arasında tedavi öncesi ve tedavinin 8.haftasında uygulanan HDDÖ, HADÖ, PUKİ ve WKET skorları

göstermekte idi. Hem 20mg grup hastaların hem de 40mg grup hastaların tedavinin 8.haftasında uygulanan HDDÖ skorlarının anlamlı düzeyde azaldığını saptadık ($p=0,001$; $p=0,002$), ancak bu iyileşmenin 20mg grupta daha fazla ve daha düşük antidepresan ilaç ile olduğunu gördük.

Yapılan literatür taramasında psikiyatrik bozukluklarda uyku değişkenlerinin araştırılmasında en çok depresyon çalışılmış olduğu görüldü [265]. MDB tanımlı hastaların yaklaşık %80'i inomnia ve %15-%35'i ise hipersomniadan yakınırırlar [268]. 90'lı yıllarda yapılan araştırmalardan elde edilen veriler depresif hastalarda uyku bozuklukların ve intihar davranışın arasındaki ilişkide serotonerjik sisteminde bozukluk hipotezin gelişmesini sağlamıştır. Ancak 2010 yılında McCall ve ark. tarafından yapılan çalışmada uykusuzluğun 5-HT yoluyla intiharın riski artırmadığını hatta uyku bozukluklarının serotonerjik sistemde bozukluğa yol açtığını savunmuşlardır [276]. Özetle uyku süreçleri ve sirkadiyen ritim sistemi depresyon tedavisi için ileride yapılacak araştırmaların ilgi odağı olabilir.

Çalışmamızda uyku kalitesini değerlendirmek için PUKİ ölçeği kullanılmıştır. 20mg grupta olan hastaların antidepresan tedavinin 8.haftasında PUKİ skorlarında anlamlı düzeyde azalma görüldü ($p=0,006$), ancak 40mg grupta olan hastaların PUKİ skorlarında anlamlı düzeyde azalma olmadığı saptandı ($p=0,165$), bu da 40mg grupta olan hastaların 20mg grupta olan hastalar ile kıyasla uyku kalitesinin artmadığını göstermektedir. 20mg grupta olan hastaların hem tedavinin 4.haftasında hem de 8.haftasında HDDÖ skorlarında azalma 40mg grup hastaların benzer HDDÖ skorlarına kıyasla anlamlı derecede daha fazla idi, bu da depresif belirtilerin kısa sürede gerilediğini göstermektedir. Hatta 20mg grup hastalarında antidepresan tedaviden 48 saat sonra MLT düzeyi 40mg grup hastaların antidepresan tedaviden 48 saat sonra MLT düzeyi ile kıyasla anlamlı derecede daha fazla olduğunu saptadık. İnsanda uyku-uyanıklık döngüsü en temel sirkadiyen ritimi ve bu ritimin en güçlü senkronizelerinden birisinin MLT olduğu iyi bilinmektedir. Yukarıdaki bulguları göz önünde bulundurursak bu uyku kalitesinin artması olağandır.

Yürütücü işlevler bozukluğu depresyon geçiren hastalarda yaygın görülmektedir. Hastalar dikkat, konsantrasyon, bellek gibi bilişsel alanlarda günlük hayatlarını etkileyecek düzeyde bozukluklardan yakınırırlar [8, 9]. Bu zamana kadar yapılan sayısız araştırmalara rağmen depresyonda bilişsel işlevlerin bozukluklarının altında yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Nuno ve ark. 1993-2020 yıllar

arasında depresyon ile bilişsel işlevler bozuklukları arasında olan ilişkiyi araştıran çalışmaların derlemesinde depresyon geçiren hastalarda remisyonda da bu bozuklukların daha az şiddette de olsa devam ettiğini göstermişlerdir [293-296].

2018 yılında Miyata ve ark. yaptıkları çalışmada depresif belirtiler olan 70 hastanın ve 67 sağlıklı kontrolleri araba kullanma yeteneklerini, yürütücü işlevlerini WKET ve Sürekli Performans Testi ile değerlendirilmiştir. WKET değerlendirmesinde gruplar arasında kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı dışında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.009$) [390]. 2021 yılında Steinke ve ark. tarafından sağlıklı gönüllüler ile yürütülen çalışmada bilgisayarda uygulanan WKET'in manuel uygulanan WKET'e kıyasla güvenilirliğini araştırmışlar ve bazı katılımcıların talimatların yanlış anladıklarını, bazılarının ise yorgunluktan daha kötü performans sergiledikleri ortaya çıkmıştır. Çalışma sırasında WKET'in bilgisayar sürümü araştırmalarda daha genç yaşta kişilere uygulanması geçersiz WKET değerlendirmelerinin azalacağını öngörmektedir. Bu nedenle test ortamlarının bilgisayar üzerinden uygulanan WKET'in güvenilirliği ve geçerliliği üzerindeki etkilerini incelemek için araştırmalar gereklidir [391].

Benzer olarak çalışmamızda da sağlıklı kontrol grup ve tedavi öncesi hasta grubun WKET ile yürütücü işlevleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamızda ≥ 35 yaş üstü olan sağlıklı kontrol grubunda 14 katılımcı ve hasta grubunda ise 13 katılımcı var idi. İlkokul/lise mezunu olan katılımcı sayısı sağlıklı kontrol grubunda toplam 24 idi, hasta grubunda ise toplam 26 idi. Bilişsel işlevleri değerlendirmek için sadece WKET'in kullanılması, ≤ 35 yaş sağlıklı ve hasta sayısının az olması ve çoğunlukla ilkokul/lise mezunu olması çalışmamızda yürütücü işlevler değerlendirilmesinde sağlıklı ve hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamasına neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Ancak Pimontel ve ark. ve Sneed ve ark. tarafından yapılan çalışmaların sonuçlarına [302, 303] benzer çalışmamızda hastaların WKET puanları tedavi sürecinde anlamlı düzeyde değişiklik gösterdi ($p<0.05$). 20mg grupta olan hastaların tedavi sırasında WKET skorlarındaki anlamlı düzeyde değişiklik aşağıdaki parametrelerde olmuştur: toplam doğru sayısı ($p=0,001$), toplam yanlış sayısı ($p=0,001$), perserveratif tepki sayısı ($p=0,001$), tamamlanan kategori sayısı ($p=0,001$), perserveratif hata yüzdesi ($p=0,001$), kavramsal düzey tepki yüzdesi ($p=0,001$), bu da hastaların strateji geliştirmesi, bilişsel esnekliğin, karmaşık problemleri çözme, tepki

değiştirme, seçici dikkati sürdürme yeteneklerinde tedavi ile arttığını göstermiştir. Bununla birlikte 40mg grupta olan hastaların tedavi sırasında WKET skorlarındaki anlamlı düzeyde değişiklik ise sadece bu iki parametrede olmuştur: toplam doğru sayısı ($p=0,040$), toplam yanlış sayısı ($p=0,041$), tamamlanan kategori sayısının ve öğrenmeyi öğrenme puanlarının anlamlı derecede değişmediği dikkat çekmektedir, bu da bu grup hastalarda kavram oluşturmadaki eksikliği ve bilişsel esnekliğin artmadığını şeklinde yani antidepresan tedavi ile yürütücü işlevlerin kısmen iyileştiğinin lehine yorumlanabilir.

Zheng ve ark., Freitas ve ark. ve Gadad ve ark. tarafından yürütülen çalışmalarda fluoksetinin ilk dozundan sonra idrar ve tükürükte MLT metabolitlerinin artışı ile ileri zamanda depresif belirtilerin azalması arasında anlamlı pozitif korelasyon bulmuşlardır, bu da MLT ve metabolitlerinin antidepresan tedavisi için bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir [15, 16, 25]. 2021 yılında Dmitrzak-Weglarz ve ark. tarafından 94 hasta ve 84 sağlıklı kontrol grubu ile yürütülen çalışmada hem BAB hem de unipolar depresyondaki hastalarda sağlıklı gruba kıyasla tedavi öncesi MLT düzeyleri anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Tedaviden sonra MLT düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir [384]. Bu çalışmalar ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da MLT düzeyleri tedaviden kısa süre sonra anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

MDB etiolojisinde “monoamin eksikliği” hipotezi esas alırsak 5-HT eksikliği yeterli miktarda MLT sentezini engelleyebilir. Literatüre baktığımızda depresif hastalarda MLT sentezinde azalma veya salgılanma ritminde bir faz kayması görülmektedir [368, 369]. Ancak 2012 yılında Khaleghipour ve ark. tarafından yürütülen araştırmadaki gibi bizim çalışmamızda da benzer olarak sabah MLT düzeyinin tedavi almamış hastalarda sağlıklı grup (36,12 pg/mL) ile kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.001$). 40mg grupta olan hastalarda tedavi öncesi melatonin düzeyinin (MLT.0-54,76 pg/mL) 20mg grupta olan hastaların tedavi öncesi melatonin düzeyi (MLT.0-91,34 pg/mL) ile kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Çalışmamız Khaleghipour ve ark. tarafından MDB tanısı alan hastaların gece ve sabah MLT düzeylerini araştırmak için yapılan araştırmaya benzer olarak yürütülmüştür. Biz de ek hastalık ve psikiyatrik bozukluğu olan hastaları çalışmadan dışladık. Farklı olarak çalışmamızda erkek katılımcı dahil olunmamıştır. İlaç etkileşimini dışlamak için çalışmamıza bir ay psikotrop ilaç kullanmayan hastalar

dahil edilmiştir, ancak bu sözü giden araştırmaya bir hafta süre ile psikotrop ilaç kullanmayan hastalar dahil edilmiştir. Benzer şekilde kan örnekleri saat 08.00'de toplanmıştır. Farklı olarak Khaleghipour ve ark. araştırmasında aynı günün gece yarısında da kan örnekleri toplanmıştır. Kan örneklerindeki MLT düzeyi benzer şekilde ELİSA kitleri ile ölçülmüştür. Sonuç olarak hasta grubunda olan kadınlarda sabah MLT düzeyleri $14.28 \text{ pg/mL} \pm 3.28$ iken, erkeklerde ise $18.81 \text{ pg/mL} \pm 96.2$ idi; sağlıklı grupta olan kadınlarda $10.62 \text{ pg/mL} \pm 2.52$ iken, erkeklerde $11.27 \text{ pg/mL} \pm 4.34$ saptanmıştır. Ancak hasta grubundan gece yarısı alınan serum örneklerinde MLT düzeyi çoğu çalışmalardaki gibi sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük bulunmuştur; hasta grubundaki kadınlarda gece yarısı MLT düzeyi $37.48 \text{ pg/mL} \pm 7.11$ iken, erkeklerde $48.85 \text{ pg/mL} \pm 11.66$ idi, sağlıklı grupta sağlıklı grupta olan kadınlarda $62.29 \text{ pg/mL} \pm 4.10$, erkeklerde $73.39 \text{ pg/mL} \pm 9.96$ bulunmuştur.

Bundan farklı sonuçlar 2016 yılında Oğlodek ve ark. 160 katılımcı ile yürüttüğü çalışmada MLT ve nörotrofin düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında korelasyon araştırırken bulunmuştur. Bu çalışmada bizim araştırmadan farklı olarak MLT düzeyi tükürük örneklerden ölçülmüştür. Örnekler gece 03.00 30 dk içinde toplanmıştır. Bu çalışmada ise orta şiddetli depresyon geçiren hem kadın hem erkekte sağlıklı kontrol gruba kıyasla MLT düzeyinde anlamlı fark saptanmamıştır [392].

Depresif hastalarda sabah MLT düzeyinin yüksek olmasının nedeni halen bilinmemektedir. Bununla birlikte, beynin temporal bölgedeki bozukluklar ile ilişkili yüksek sabah MLT düzeyleri depresyon geçiren hastaların REM uykusu bozukluklarına neden olabileceği görülmektedir [393]. Bununla birlikte, çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçlar bireysel farklılıklar, dinlendirici olmayan gece uykusu ve gece sık sık uyanmalardan kaynaklanabilir. Çoğu depresif hasta gece sık uyanmadan yakınırlar. Uyku bozuklukları MDB kriterlerinden biri olduğunu dikkate alırsak bu sonuçlar şaşırtıcı olmamaktadır. Ayrıca bu kişilerde vücut ısısı, kortizol ve melatonin salgılanmasında sirkadiyen ritminde tepeye ulaşma bir ile üç saat arasında gecikmeli gerçekleşir, bu da sabah yüksek MLT düzeylerinin nedenlerinden biri olabilir. Sabah MLT düzeyleri kullanılan ilaçlar, yaş ve mevsim gibi faktörlerden de etkilenmiş olabilir [367]. Sağlıklı gönüllülerden kan örnekleri çoğunlukla kış mevsiminde toplanması da sabah düşük MLT düzeylerini açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Bu sonuçlar MLT'nin depresyon etiyopatofizyolojisinde ve

prognozunda önemini göstermektedir. Araştırmamız, bu konuda daha geniş örneklem sayıları ile yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

MLT epifiz bezinden doğrudan üçüncü ventrikülde salgılandığı için en güvenilir metot BOS ölçümüdür [360]. Ancak son yıllarda çalışmalarda epifizden salgılanan MLT lomber ponksiyon gerektiren BOS örnekleri yerine kıyasla daha az invaziv olan kan örnekler kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmalar sağlıklı kontrol gruplarda serum ve BOS melatonin seviyelerini körele olduğunu ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda da MLT kan örneklerinde ölçülmüştür.

2004 yılında Crasson ve ark. hastane şartlarında depresif belirtili 14 kişi (7 erkek ve 7 kadın) ve sağlıklı kontrol grubu ile yürüttükleri çalışmada plazma MLT ve idrarda 6-sulfatomelatonin değerleri karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda plazma MLT düzeylerin tepe yapması kontrol gruba kıyasla 77dk geç olduğu bulunmuştur. Bunun dışında plazma MLT düzeylerinde ne hasta ve sağlıklı gruplarda ne de erkekler ve kadınlar arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Sonradan MLT tepe değeri ve gece toplanan idrar örneklerinde 6-sulfatomelatonin düzeyleri karşılaştırıldı. Sağlıklı grupta bu iki değer arasında anlamlı ilişki saptanmışken, hasta grubunda bu ilişkiye rastlanmasa da MLT salgılanmasında faz kaymasını göstermekteydi [367].

20mg grupta olan hastaların tedavi öncesi melatonin düzeyi MLT.0-91,34 pg/mL ölçüldü, 40mg grupta olan hastalarda tedavi öncesi melatonin düzeyin ise MLT.0-54,76 pg/mL ölçüldü. 20mg grupta olan hastaların tedaviden 48 saat sonra ölçülen MLT düzeyi MLT.48-207,34 pg/mL idi, 40mg grupta olan hastaların tedaviden 48 saat sonra ölçülen MLT düzeyi ise MLT.48-81,91 pg/mL idi. 20mg grupta olan hastaların tedaviden 48 saat sonra melatonin düzeyinin 40mg grupta olan hastalarda tedaviden 48 saat sonra melatonin düzeyi ile kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,001$). 20mg grup ve 40mg grup hastaların MLT düzeyi 48 saatte anlamlı düzeyde arttı, ancak bu artış 20mg gruptaki hastalarda ($p=0,004$) daha fazla olduğunu saptadık.

Bu verileri değerlendirdiğimizde 20mg gruptaki hastalarda hem daha fazla MLT düzeylerinde artış hem de daha çok depresif belirtilerde gerileme olduğunu göz önünde bulundurursak tedaviden 48 saat sonra artan MLT düzeyi ile sekiz hafta sonra antidepresan tedavisine yanıtı öngörebileceğinden bahsedebiliriz.

Ancak niceliksel olarak bu bulguların Tablo 4.6’da analizi yapıldığında MLT düzeyindeki fark ile HDDÖ, PUKİ ve WKET skorların arasındaki farkta anlamlı korelasyon saptanamadı. Bunun MLT düzeyinin nicel ve değişken bir veri olduğunu, ancak ölçek skorların nitel veriler olması ile açıklanabilir. Bu da şunu gösteriyor ki bazı yöntemler anlamlı sonuç vermese bile tabloları ayrı ayrı inceleyerek kendimiz anlamlı sonuca ulaşabiliriz.

Sabah MLT düzeyinin tedavi almamış hastalarda sağlıklı grup ile kıyasla anlamlı derecede yüksek olması çoğu çalışmaların sonuçları ile çelişmektedir. Bu da MLT’nin MDB etiyopatofizyolojisindeki rolünün önemini göstermektedir ve bu konuda daha geniş örneklem sayıları ile araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar MDB’nin biyolojik temellerini anlamamıza yardımcı olacaktır.

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında erkek katılımcıların olmaması, bilişsel işlevleri değerlendirmek için tek bir test (WKET) kullanılması, 40mg grupta sayıca az hasta olması, sağlıklı grupta katılımcılarda psikotrop kullanım öyküsü varlığı sayılabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular; MLT’nin MDB tanısı alan hastaların takip ve tedavilerinde kullanılabilirliği açısından önemli bir biyokimyasal belirteç olabileceğini göstermiştir.

8.SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler MDB tanılı hastalarda antidepresan tedavi başladıktan 48 saat sonra MLT düzeyinin ≥ 90 pg/mL olursa sekiz hafta sonra depresif belirtilerin tama yakın oranda gerileyeceğinin öngörebileceğini göstermektedir. Ancak bu düzey ≤ 90 pg/mL olursa sekiz hafta sonra depresif belirtilerde (özellikle uyku süreci ile ilgili) kısmen gerilemenin öngörülebileceği üzerine, tedavide CANMAT ve benzeri kılavuzları esas alarak tedavi değişiklikleri önerilebilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular MLT'nin MDB tanısı alan hastaların takip ve tedavilerinde kullanılabilirliği açısından önemli bir biyokimyasal belirteç olabileceğini göstermiştir. MDB hem kronikleşme ve tekrarlama eğiliminde olduğunu hem de duygudurum bozukluklarında görülen yüksek intihar riskini göz önüne aldığımızda tedaviye verilecek yanıtın öngörülmesi ve mevcut tedaviye erken müdahale edilebilmesi hayati önem arz etmektedir.

Elde ettiğimiz bazı sonuçlar çoğu çalışmaların sonuçları ile çelişmekte idi, bu da MDB etiolojisinde MLT rolünü araştıran geniş çaplı çalışmalara ihtiyacı vurgulamaktadır. Bu araştırmalar duygudurum bozuklukların biyolojik temellerini anlamamıza yardımcı olacaktır.

EKLER

EK A: HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

İsim: _____ Tarih: _____

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

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

2) Suçluluk duyguları

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

3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

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

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

- 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
- 1- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.
- 2- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.
- 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
- 4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

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

10) Psikik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- İlmli
- 3- Şiddetli
- 4- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

- 0- Yok
- 1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

- 0- Yok
- 1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2- Herhangi bir kesin şikâyet 2 puanla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

- 0- Yok
- 1- Kuruntulu.
- 2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.
- 3- Sık sık şikâyet ediyor, yardım istiyor.
- 4- Hipokondriak delüzyonlar.

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağılı olarak kilo kaybı.
- 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

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

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklerle, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HDDÖ skoru:

EK B: HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

İsim: _____ **Tarih:** _____

1. Anksiyeteli Mizaç:

- 0:** Hasta her zamankine göre daha az / daha çok güvensiz veya huzursuz değildir.
- 1:** Hastanın her zamankinden daha güvensiz veya huzursuz olduğu kuşkuludur.
- 2:** Hasta daha açık olarak, kontrolde zorlandığı bir anksiyete, beklenti veya irritabilite durumunda olduğunu söyler. Ancak durum hastanın güncel yaşamını etkileyecek boyutta değildir.
- 3:** Anksiyete veya güvensizlik zaman zaman daha şiddetlidir; endişeler gelecekte olabilecek büyük yaralanmalar ve zararlar üstünde yoğunlaşmaktadır. Örneğin panik atakları, ağır dehşet duygusu olmaktadır. Zaman zaman hastanın yaşamını etkilemektedir.
- 4:** Dehşet duygusu, hastanın yaşamını belirgin derecede etkileyecek boyutlardadır.

2. Gerilim:

- 0:** Hasta her zamankine göre daha az veya çok gerilimli değildir.
- 1:** Hasta her zamankinden daha sinirli ve gergin olduğunu belirtmektedir.
- 2:** Hasta gevşeyemediğini, iç huzursuzluk ile dolu olduğunu ve bunu kontrolde zorlandığını açıkça belirtir. Ancak bu durum gündelik yaşamını çok etkilemez.
- 3:** İç huzursuzluğu ve sinirlilik hastanın günlük çalışmasını zaman zaman etkileyecek derecede veya sıklıktadır.
- 4:** Gerilimler ve huzursuzluklar hastanın yaşamı ve işine her zaman etki etmektedir.

3. Korkular:

- 0:** Yok
- 1:** Varsa da şüpheli
- 2:** Hastada fobik anksiyete vardır, ama onunla mücadele edebilmektedir.

3: Hastanın fobik anksiyetesi ile mücadele etmesi ve onu yenmesi zorlaşmıştır.

4: Fobik anksiyete hastanın gündelik yaşamını ve işini açıkça etkilemektedir.

4. Uykusuzluk:

0: Her zamanki uyku süresi ve derinliği

1: Uyku süresi şüpheli bir şekilde veya hafifçe azalmıştır (örneğin uykuya dalmada zorluklara ikincil), ama uyku derinliğinde değişiklik yok.

2: Uyku derinliğinde de azalma vardır, uyku daha yüzeyseldir. Uyku bütün olarak bozulmuştur.

3: Uyku derinliği kadar uyku süresi de değişmiştir. Bölünmüş uyku süreleri toplamı 24 saatte birkaç saati geçmez.

4: Burada uyku süresini saptamak zordur, zira uyku o derecede yüzeyseldir ki, hasta kısa uyuklama, kestirme dönemlerinden söz eder.

5. Entellektüel (kognitif):

0: Hastanın her zamankinden fazla / az hafıza ve / veya yoğunlaşma güçlüğü yoktur.

1: Hastanın yoğunlaşma ve / veya hafıza güçlükleri olduğu kuşkuludur.

2: Hastanın günlük rutin çalışmasına yoğunlaşması büyük bir çaba ile bile zordur.

3: Yoğunlaşma, hafıza ve karar vermede daha belirgin güçlükler, örneğin bir makaleyi okumada veya bir TV programını sonuna kadar izlemede zorlanma. Yoğunlaşmada azalma veya hafıza zaafı görüşmeyi açıkça etkilememişse, 3 puan verin.

4: Hasta görüşme anında yoğunlaşma ve/veya hafıza ve/veya karar vermede güçlükleri olduğunu göstermişse.

6. Depresif mizaç:

0: Doğal mizaç

1: Hastanın her zamankinden daha ümitsiz veya hüzünlü olup olmadığı kuşkuludur, örneğin hasta her zamankinden daha depresif olduğunu muğlak bir şekilde ifade etmektedir.

2: Hasta can sıkıcı deneyimlerle daha açık bir şekilde uğraşmaktadır, ama hala ümitsiz veya çaresiz değildir.

3: Hasta depresyon ve / veya ümitsizliğin açık nonverbal belirtilerini göstermektedir.

4: Hastanın ümitsizlik veya çaresizlik konularındaki atıfları veya aynı konudaki nonverbal işaretleri görüşmeyi kaplamakta ve hastanın dikkati bunlardan uzaklaştıramamaktadır.

7. Somatik (muskuler):

0: Hasta her zamankine göre kaslarında daha az / çok sızı veya sertlik hissetmez.

1: Hasta, kaslarında her zamankine göre daha fazla sızı veya sertlik hissetmektedir.

2: Semptomlar ağrı niteliği kazanmıştır.

3: Kas ağrısı belli bir dereceye kadar hastanın günlük işini ve yaşamını etkilemektedir.

4: Kas ağrıları çoğu zaman vardır ve hastanın günlük yaşamı ve işini açık olarak etkilemektedir.

8. Somatik (duygusal):

0: Yok.

1: Hastanın söz ettiği basınç veya karıncalanma semptomlarının (örneğin kulaklarda, gözlerde veya ciltte) her zamankinden daha fazla olduğu kuşkuludur.

2: Kulaklardaki basınç hissi çınlamaya, gözlerdeki görme bozukluklarına, ciltteki ise karıncalanma ve batmalara dönüşmüştür.

3: Genelleşmiş semptomlar hastanın günlük yaşamını ve işini bir dereceye kadar etkilemektedir.

4: Genelleşmiş duysal semptomlar çoğu zaman vardır ve hastanın günlük yaşamı ve işini açıkça etkilemektedir.

9. Kardiovasküler semptomlar:

0: Yok.

1: Varsa da kuşkulu

2: Kardiyovasküler semptomlar mevcut, ama hasta semptomları hala kontrol edebilmektedir.

3: Hasta kardiyovasküler semptomları kontrol etmede zorlanmakta, dolayısıyla bunlar hastanın günlük yaşamı ve işini belli bir derecede etkilemektedir.

4: Kardiyovasküler semptomlar çoğu zaman vardır ve hastanın günlük yaşamı ve işini açıkça etkilemektedir.

10. Solunum semptomları:

0: Yok.

1: Varsa da kuşkulu

2: Solunum semptomları var, ama hasta halen semptomları kontrol edebilmektedir.

3: Hasta solunum semptomlarını kontrol etmede zaman zaman güçlük çekmekte, dolayısı ile bu semptomlar hastanın günlük yaşamı ve işini belli bir derecede etkilemektedir.

4: Solunum semptomları çoğu zaman vardır ve hastanın günlük yaşamı ve işini açıkça etkilemektedir.

11. Gastrointestinal semptomlar:

0: Yok.

1: Varsa da kuşkulu (ya da hastanın her zamanki gastrointestinal duyularından farklı olduğu kuşkulu).

2: Yukarıda söz edilen abdominal semptomlardan bir veya birkaçı var, ama hasta halen semptomları kontrol edebiliyor.

3: Hasta gastrointestinal semptomları kontrolde zaman zaman zorlanmakta, dolayısıyla semptomlar hastanın günlük yaşamı ve işini belli bir derecede etkilemektedir, örneğin barsak kontrolünü kaybetme eğilimi.

4: Gastrointestinal semptomlar çoğu zaman vardır ve hastanın günlük yaşamı ve işini açıkça etkiler, örneğin barsak kontrolünü kaybetme.

12. Genitoüriner semptomlar:

0: Yok.

1: Varsa da kuşkulu (ya da hastanın her zamanki genitoüriner semptomlardan farklı olduğu kuşkulu).

2: Yukarıda söz edilen genitoüriner semptomlardan bir veya daha fazlası var ama hastanın günlük yaşamı ve işini etkilememektedir.

3: Hastada yukarıda söz edilen genitoüriner semptomlardan bir veya daha fazlası vardır ve bunlar hastanın günlük yaşamı ve işini belli bir derecede etkiler, örneğin idrarını tutamama eğilimi.

4: Genitoüriner semptomlar çoğu zaman vardır ve hastanın günlük yaşamı ve işini açıkça etkiler, örneğin idrarını tutamama.

13. Otonomik semptomlar:

0: Yok.

1: Varsa da kuşkulu

2: Yukarıda söz edilen otonom semptomlardan bir veya daha fazlası var, ama hastanın günlük yaşamı ve işini etkilememektedir. .

3: Hastada yukarıda anlatılan otonom semptomlardan bir veya daha fazlası vardır ve bunlar hastanın günlük yaşamı ve işini belli bir derecede etkilemektedir.

4: Otonom semptomlar çoğu zaman vardır ve hastanın günlük yaşamı ve işini açıkça etkiler.

14. Görüşme sırasındaki davranış:

0: Hasta anksiyeteli görünmemekte.

1: Hastanın anksiyeteli olduğu kuşkuludur.

2: Hasta orta derecede anksiyetelidir.

3: Hasta açıkça anksiyetelidir.

4: Hasta anksiyeteye kaplıdır, örneğin bütün bedeni titremektedir.

Derecelendirme:

0-5 : Anksiyete yok

6-14 : Minör anksiyete

>15 : Majör anksiyete

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKi)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.

Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
c	Tuvalete gittiniz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
h	Ağrı duydunuz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
i	Diğer nedenler	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
- Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

☐ 0 Çok iyi	☐ 1 Oldukça iyi	☐ 2 Oldukça kötü	☐ 3 Çok kötü
------------------------------------	--	---	-------------------------------------
- Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

☐ 0 Hiç	☐ 1 Haftada 1'den az	☐ 2 Haftada 1 - 2 kez	☐ 3 Haftada 3'ten çok
--------------------------------	---	--	--
- Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

☐ 0 Hiç	☐ 1 Haftada 1'den az	☐ 2 Haftada 1 - 2 kez	☐ 3 Haftada 3'ten çok
--------------------------------	---	--	--
- Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

☐ 0 Hiç problem oluşturmadı	☐ 2 Bir dereceye kadar problem oluşturdu
☐ 1 Yalnızca çok az bir problem oluşturdu	☐ 3 Çok büyük bir problem oluşturdu
- Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

☐ 0 Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok	☐ 2 Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
☐ 1 Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var	☐ 3 Partner aynı yatakta
- Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

	Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	Gürültülü horlama	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3

EK D: SOSYODEMOGRAFİK FORMU

1.Adınız, Soyadınız:

2.Yaşınız:

3.Cinsiyetiniz: a) kadın b) erkek

4. Medeni durumunuz: a) Evli
b) Bekar
c) Boşanmış
d) Eşinden ayrı yaşıyor
e) Eşi vefat etmiş

5. Eğitim düzeyiniz: a) İlköğretim
b) Lise
c) Yüksek okul / Üniversite
d) Diğer.

6. Herhangi bir kronik hastalığınız var mı? (Şeker, Kalp hastalığı, Hipertansiyon, Barsak hastalığı, Nörolojik rahatsızlık vs).

a) Evet (lütfen belirtiniz) b) Hayır

7. Herhangi bir ek psikiyatrik rahatsızlığınız (Anksiyete bozukluğu, Primer insomnia, Obsesiv-kompulsiv bozukluk ve s.) var mı?

a) Evet (lütfen belirtiniz) b) Hayır

8. Ailede majör depresif bozukluk geçiren oldu mu?

a)Evet b)Hayır

9. Sigara kullanıyor musunuz? Kaç senedir?

a) Evet b) Hayır

10. Alkol kullanıyor musunuz? Kaç senedir?

a) Evet b) Hayır

11. Günde kaç fincan kahve içiyorsunuz?

12. Günde kaç bardak çay içiyorsunuz?

13. Şu anki kilonuz

14. Şu anki boyunuz

15. İlk depresif nöbet tanısını kaç yaşınızda aldınız?

16. Kaç yıldır depresif nöbet hastalığınız mevcut?

a) 0-1 yıl

b) 1-5 yıl

c) 5-10 yıl

d) >10 yıl

17. Son 1 ayda depresif nöbet hastalığınız için ilaç kullandınız mı?

a) Evet

b) Hayır

18. Evet ise adı/dozumg

19. son 10 yılda depresif nöbet hastalığınız için ilaç kullandınız mı?

a) Evet

b) Hayır

MELATONİNİN MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TEDAVİSİNDE PROGNOSTİK DEĞERİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 13	% 13	% 6	% 7
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	www.capps.org İnternet Kaynağı	% 1
3	openaccess.bezmialem.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Yakın Doğu Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
6	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% 1
7	www.medimagazin.com.tr İnternet Kaynağı	% 1
8	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1

KAYNAKLAR

1. Organization, W.H., *The global burden of disease: 2004 update*. 2008: World Health Organization.
2. YETİM, B. and Y. ÇELİK, *DEPRESYON HASTALARINDA YAŞAM KALİTESİ*.
3. Çelik, F.H. and Ç. Hocaoglu, *Major depresif bozukluk'tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme*. Çağdaş Tıp Dergisi, 2016. **6**(1): p. 51-66.
4. Olchanski, N., et al., *The economic burden of treatment-resistant depression*. Clinical therapeutics, 2013. **35**(4): p. 512-522.
5. Malhi, G.S. and J.J. Mann, *Depression*. The Lancet, 2018. **392**(10161): p. 2299-2312.
6. Öztürk, M.O. and A. Uluşahin, *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. 2014: Nobel Tıp Kitabevleri.
7. Birliği, A.P., *DSM-5 tanı ölçütleri başvuru el kitabı*. E. Köroğlu (Çev. Ed.), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.
8. Goodall, J., et al., *Neurocognitive functioning in depressed young people: a systematic review and meta-analysis*. Neuropsychology review, 2018. **28**(2): p. 216-231.
9. Hammar, Å., et al., *Enduring cognitive dysfunction in unipolar major depression: a test-retest study using the Stroop paradigm*. Scandinavian journal of psychology, 2010. **51**(4): p. 304-308.
10. Elliott, R., *The neuropsychological profile in primary depression*. Cognitive deficits in brain disorders, 2002: p. 273-293.
11. Landrø, N.I., T.C. Stiles, and H. Sletvold, *Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression*. Cognitive and Behavioral Neurology, 2001. **14**(4): p. 233-240.
12. Fossati, P., A.-M. Ergis, and J. Allilaire, *Executive functioning in unipolar depression: a review*. L'encéphale, 2002. **28**(2): p. 97-107.
13. Stahl, S.M., *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 2021: Cambridge university press.
14. Staner, L., *Comorbidity of insomnia and depression*. Sleep medicine reviews, 2010. **14**(1): p. 35-46.
15. Jury Freitas, J., et al., *6-Sulfatoxymelatonin predicts treatment response to fluoxetine in major depressive disorder*. Therapeutic advances in psychopharmacology, 2019. **9**: p. 2045125319881927.
16. Zheng, P., et al., *Identification and validation of urinary metabolite biomarkers for major depressive disorder*. Molecular & Cellular Proteomics, 2013. **12**(1): p. 207-214.
17. Mora, C., et al., *Blood biomarkers and treatment response in major depression*. Expert review of molecular diagnostics, 2018. **18**(6): p. 513-529.
18. Özçelik, F., et al., *Melatonin: Genel özellikleri ve psikiyatrik bozukluklardaki rolü*. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2013. **5**(2): p. 179-203.
19. Hardeland, R., et al., *Melatonin—A pleiotropic, orchestrating regulator molecule*. Progress in neurobiology, 2011. **93**(3): p. 350-384.
20. Yoo, D.Y., et al., *Melatonin improves D-galactose-induced aging effects on behavior, neurogenesis, and lipid peroxidation in the mouse dentate gyrus via increasing pCREB expression*. Journal of Pineal Research, 2012. **52**(1): p. 21-28.
21. Corrales, A., et al., *Long-term oral administration of melatonin improves spatial learning and memory and protects against cholinergic degeneration in middle-aged T s65 D n mice, a model of D own syndrome*. Journal of pineal research, 2013. **54**(3): p. 346-358.
22. Chen, B.H., et al., *Melatonin improves cognitive deficits via restoration of cholinergic dysfunction in a mouse model of scopolamine-induced amnesia*. ACS chemical neuroscience, 2017. **9**(8): p. 2016-2024.

23. Bergstrom, R., et al., *Clinical pharmacology and pharmacokinetics of fluoxetine: a review*. The British Journal of Psychiatry, 1988. **153**(S3): p. 47-50.
24. Reiersen, G.W., et al., *Chronic fluoxetine treatment increases daytime melatonin synthesis in the rodent*. Clinical pharmacology: advances and applications, 2009. **1**: p. 1.
25. Gadad, B.S., et al., *Peripheral biomarkers of major depression and antidepressant treatment response: current knowledge and future outlooks*. Journal of affective disorders, 2018. **233**: p. 3-14.
26. Neurological, P., *Developmental Disorders: Meeting the Challenge in the Developing World*. Institute of Medicine (US) Committee on Nervous System Disorders in Developing Countries. 2001, Washington (DC): National Academies Press (US).
27. Harrison, J.E., et al., *ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century*. BMC medical informatics and decision making, 2021. **21**(6): p. 1-10.
28. Sadock, B., *Kaplan Sadock Synopsis of Psychiatry Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri*. Çeviri Editörü. Prof. Dr. Ali Bozkurt. Çocuk Psikiyatrisi, Bebek Çocuk ve Ergen Gelişimi, 2016: p. 1082-1107.
29. Kessler, R.C., et al., *Epidemiology of depression*. 2014.
30. Hunt, G.E., et al., *Prevalence of comorbid substance use in major depressive disorder in community and clinical settings, 1990–2019: Systematic review and meta-analysis*. Journal of affective disorders, 2020. **266**: p. 288-304.
31. Saveanu, R.V. and C.B. Nemeroff, *Etiology of depression: genetic and environmental factors*. Psychiatric Clinics, 2012. **35**(1): p. 51-71.
32. Czéh, B., et al., *Animal models of major depression and their clinical implications*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2016. **64**: p. 293-310.
33. Delgado, P.L., *Depression: the case for a monoamine deficiency*. Journal of clinical Psychiatry, 2000. **61**(6): p. 7-11.
34. Elhwuegi, A.S., *Central monoamines and their role in major depression*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2004. **28**(3): p. 435-451.
35. Chatzittofis, A., et al., *CSF 5-HIAA, cortisol and DHEAS levels in suicide attempters*. European Neuropsychopharmacology, 2013. **23**(10): p. 1280-1287.
36. Mann, J.J., et al., *Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients*. Neuropsychopharmacology, 1996. **15**(6): p. 576-586.
37. Drevets, W.C., et al., *PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression*. Biological psychiatry, 1999. **46**(10): p. 1375-1387.
38. Charney, D.S., *Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression*. Journal of Clinical Psychiatry, 1998. **59**(14): p. 11-14.
39. Caspi, A., et al., *Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene*. Science, 2003. **301**(5631): p. 386-389.
40. Ressler, K.J. and C.B. Nemeroff, *Role of norepinephrine in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders*. CNS spectrums, 2001. **6**(8): p. 663-670.
41. Nemeroff, C.B., et al., *Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs*. Biological psychiatry, 2008. **63**(4): p. 424-434.
42. Nestler, E.J. and W.A. Carlezon Jr, *The mesolimbic dopamine reward circuit in depression*. Biological psychiatry, 2006. **59**(12): p. 1151-1159.
43. Meyer, J.H., et al., *Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression*. Neuroreport, 2001. **12**(18): p. 4121-4125.
44. Dunlop, B.W. and C.B. Nemeroff, *The role of dopamine in the pathophysiology of depression*. Archives of general psychiatry, 2007. **64**(3): p. 327-337.

45. Romeo, B., et al., *Meta-analysis of central and peripheral γ -aminobutyric acid levels in patients with unipolar and bipolar depression*. Journal of psychiatry & neuroscience: JPN, 2018. **43**(1): p. 58.
46. Fee, C., M. Banasr, and E. Sibille, *Somatostatin-positive gamma-aminobutyric acid interneuron deficits in depression: cortical microcircuit and therapeutic perspectives*. Biological psychiatry, 2017. **82**(8): p. 549-559.
47. Godfrey, K.E., et al., *Differences in excitatory and inhibitory neurotransmitter levels between depressed patients and healthy controls: a systematic review and meta-analysis*. Journal of psychiatric research, 2018. **105**: p. 33-44.
48. Küçükibrahimoğlu, E., et al., *The change in plasma GABA, glutamine and glutamate levels in fluoxetine-or S-citalopram-treated female patients with major depression*. European journal of clinical pharmacology, 2009. **65**(6): p. 571-577.
49. Stetler, C. and G.E. Miller, *Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research*. Psychosomatic medicine, 2011. **73**(2): p. 114-126.
50. Dwyer, J.B., et al., *Hormonal treatments for major depressive disorder: state of the art*. American Journal of Psychiatry, 2020. **177**(8): p. 686-705.
51. Hansson, P.B., et al., *Cognitive functioning and cortisol suppression in recurrent major depression*. PsyCh journal, 2013. **2**(3): p. 167-174.
52. Amsterdam, J.D., et al., *The ACTH stimulation test before and after clinical recovery from depression*. Psychiatry research, 1987. **20**(4): p. 325-336.
53. Arborelius, L., et al., *The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders*. The Journal of endocrinology, 1999. **160**(1): p. 1-12.
54. Ising, M., et al., *Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression—a potential biomarker?* Biological psychiatry, 2007. **62**(1): p. 47-54.
55. Menke, A., et al., *Time-dependent effects of dexamethasone plasma concentrations on glucocorticoid receptor challenge tests*. Psychoneuroendocrinology, 2016. **69**: p. 161-171.
56. Hartline, K.M., M.J. Owens, and C.B. Nemeroff, *Postmortem and Cerebrospinal Fluid Studies of Corticotropin-releasing Factor in Humans a*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1996. **780**(1): p. 96-105.
57. Banki, C.M., et al., *CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia*. The American journal of psychiatry, 1987.
58. Merali, Z., et al., *Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABAA receptor subunits in frontal cortical brain region*. Journal of Neuroscience, 2004. **24**(6): p. 1478-1485.
59. Joffe, R.T., *Hormone treatment of depression*. Dialogues in clinical neuroscience, 2011. **13**(1): p. 127.
60. Howland, R.H., *Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment*. The Journal of clinical psychiatry, 1993.
61. Hickie, I., et al., *Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression*. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 1996. **30**(2): p. 246-252.
62. Hage, M.P. and S.T. Azar, *The link between thyroid function and depression*. Journal of thyroid research, 2012. **2012**.
63. Demartini, B., et al., *Prevalence of depression in patients affected by subclinical hypothyroidism*. Panminerva medica, 2010. **52**(4): p. 277-282.
64. Fountoulakis, K.N., et al., *Peripheral thyroid dysfunction in depression*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2006. **7**(3): p. 131-137.
65. Kvitsiani, D., et al., *Distinct behavioural and network correlates of two interneuron types in prefrontal cortex*. Nature, 2013. **498**(7454): p. 363-366.

66. Song, Y.-H., J. Yoon, and S.-H. Lee, *The role of neuropeptide somatostatin in the brain and its application in treating neurological disorders*. Experimental & Molecular Medicine, 2021. **53**(3): p. 328-338.
67. Aizenstein, H.J., et al., *Vascular depression consensus report—a critical update*. BMC medicine, 2016. **14**(1): p. 1-16.
68. Alexopoulos, G.S., et al., '*Vascular depression*'hypothesis. Archives of general psychiatry, 1997. **54**(10): p. 915-922.
69. Sneed, J.R. and M.E. Culang-Reinlieb, *The vascular depression hypothesis: an update*. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 2011. **19**(2): p. 99-103.
70. Jeon, S.W. and Y.-K. Kim, *The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder*. Journal of inflammation research, 2018. **11**: p. 179.
71. Anisman, H. and Z. Merali, *Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions*. Annals of medicine, 2003. **35**(1): p. 2-11.
72. Raison, C.L., L. Capuron, and A.H. Miller, *Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression*. Trends in immunology, 2006. **27**(1): p. 24-31.
73. Miller, A.H., V. Maletic, and C.L. Raison, *Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression*. Biological psychiatry, 2009. **65**(9): p. 732-741.
74. De Souza, E.B., *Corticotropin-releasing factor receptors: physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders*. Psychoneuroendocrinology, 1995. **20**(8): p. 789-819.
75. Jeon, S.W. and Y.K. Kim, *Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: cause or consequence in that illness?* World journal of psychiatry, 2016. **6**(3): p. 283.
76. Kim, Y.-K., et al., *The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2016. **64**: p. 277-284.
77. Adinolfi, L.E., et al., *Chronic hepatitis C virus infection and depression*. Clinics in liver disease, 2017. **21**(3): p. 517-534.
78. Pollak, Y. and R. Yirmiya, *Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2002. **5**(4): p. 389-399.
79. Al-Huthail, Y.R., *Neuropsychiatric side-effects of interferon alfa therapy for hepatitis C and their management: a review*. Saudi Journal of Gastroenterology, 2006. **12**(2): p. 59.
80. Jeon, S.W. and Y.-K. Kim, *Inflammation-induced depression: its pathophysiology and therapeutic implications*. Journal of neuroimmunology, 2017. **313**: p. 92-98.
81. Pace, T.W., F. Hu, and A.H. Miller, *Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression*. Brain, behavior, and immunity, 2007. **21**(1): p. 9-19.
82. Yurgelun-Todd, D.A., S. Sava, and M.K. Dahlgren, *Mood disorders*. Neuroimaging Clinics of North America, 2007. **17**(4): p. 511-521.
83. Gong, Q. and Y. He, *Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview*. Biological psychiatry, 2015. **77**(3): p. 223-235.
84. Capuron, L., A. Ravaud, and R. Dantzer, *Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-α treatments in cancer patients*. Psychosomatic medicine, 2001. **63**(3): p. 376-386.
85. Masdeu, J.C., *Neuroimaging in psychiatric disorders*. Neurotherapeutics, 2011. **8**(1): p. 93-102.

86. Kupfer, D.J., E. Frank, and M.L. Phillips, *Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives*. The Lancet, 2012. **379**(9820): p. 1045-1055.
87. Hagan, C.C., et al., *Adolescents with current major depressive disorder show dissimilar patterns of age-related differences in ACC and thalamus*. NeuroImage: Clinical, 2015. **7**: p. 391-399.
88. Malykhin, N. and N. Coupland, *Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder*. Neuroscience, 2015. **309**: p. 200-213.
89. Stratmann, M., et al., *Insular and hippocampal gray matter volume reductions in patients with major depressive disorder*. PloS one, 2014. **9**(7): p. e102692.
90. Drevets, W.C., et al., *Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders*. Nature, 1997. **386**(6627): p. 824-827.
91. Drevets, W.C., J.L. Price, and M.L. Furey, *Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression*. Brain structure and function, 2008. **213**(1-2): p. 93-118.
92. Mayberg, H.S., et al., *Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness*. American journal of psychiatry, 1999. **156**(5): p. 675-682.
93. Seminowicz, D.A., et al., *Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis*. Neuroimage, 2004. **22**(1): p. 409-418.
94. Hamani, C., et al., *The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression*. Biological psychiatry, 2011. **69**(4): p. 301-308.
95. Gotlib, I.H., et al., *Subgenual anterior cingulate activation to valenced emotional stimuli in major depression*. Neuroreport, 2005. **16**(16): p. 1731-1734.
96. Huebl, J., et al., *Processing of emotional stimuli is reflected by modulations of beta band activity in the subgenual anterior cingulate cortex in patients with treatment resistant depression*. Social cognitive and affective neuroscience, 2016. **11**(8): p. 1290-1298.
97. Ramirez-Mahaluf, J.P., et al., *Subgenual anterior cingulate cortex controls sadness-induced modulations of cognitive and emotional network hubs*. Scientific reports, 2018. **8**(1): p. 1-16.
98. Gray, J.P., et al., *Multimodal abnormalities of brain structure and function in major depressive disorder: a meta-analysis of neuroimaging studies*. American Journal of Psychiatry, 2020. **177**(5): p. 422-434.
99. Sheline, Y.I., et al., *Hippocampal atrophy in recurrent major depression*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1996. **93**(9): p. 3908-3913.
100. Sheline, Y.I., *Depression and the hippocampus: cause or effect?* Biological psychiatry, 2011. **70**(4): p. 308.
101. Bremner, J.D., et al., *Hippocampal volume reduction in major depression*. American Journal of Psychiatry, 2000. **157**(1): p. 115-118.
102. Campbell, S. and G. MacQueen, *The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression*. Journal of psychiatry & neuroscience, 2004.
103. MacQueen, G. and T. Frodl, *The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research?* Molecular psychiatry, 2011. **16**(3): p. 252-264.
104. Sampath, D., M. Sathyanesan, and S.S. Newton, *Cognitive dysfunction in major depression and Alzheimer's disease is associated with hippocampal-prefrontal cortex dysconnectivity*. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2017. **13**: p. 1509.
105. MacQueen, G.M., et al., *Recollection memory deficits in patients with major depressive disorder predicted by past depressions but not current mood state or treatment status*. Psychological Medicine, 2002. **32**(2): p. 251-258.

106. Dillon, D.G., *The neuroscience of positive memory deficits in depression*. Frontiers in psychology, 2015. **6**: p. 1295.
107. Victor, T.A., et al., *Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder*. Archives of general psychiatry, 2010. **67**(11): p. 1128-1138.
108. Hamilton, J.P., M. Siemer, and I.H. Gotlib, *Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies*. Molecular psychiatry, 2008. **13**(11): p. 993-1000.
109. Lu, Y., et al., *The volumetric and shape changes of the putamen and thalamus in first episode, untreated major depressive disorder*. NeuroImage: Clinical, 2016. **11**: p. 658-666.
110. Schmaal, L., et al., *Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group*. Molecular psychiatry, 2017. **22**(6): p. 900-909.
111. Cheng, W., et al., *Increased functional connectivity of the posterior cingulate cortex with the lateral orbitofrontal cortex in depression*. Translational Psychiatry, 2018. **8**(1): p. 1-10.
112. Zhang, X., et al., *First-episode medication-naïve major depressive disorder is associated with altered resting brain function in the affective network*. PloS one, 2014. **9**(1): p. e85241.
113. Klengel, T. and E.B. Binder, *Gene—environment interactions in major depressive disorder*. The Canadian Journal of Psychiatry, 2013. **58**(2): p. 76-83.
114. BAKIR, E. and S. KAPUCU, *Çocuk ihmali ve istismarının Türkiye’de yapılan araştırmalara yansması: Bir literatür incelemesi*. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 2017. **4**(2): p. 13-24.
115. Mullen, P.E., et al., *The long-term impact of the physical, emotional, and sexual abuse of children: A community study*. Child abuse & neglect, 1996. **20**(1): p. 7-21.
116. Heim, C. and E.B. Binder, *Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics*. Experimental neurology, 2012. **233**(1): p. 102-111.
117. Heim, C., et al., *The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans*. Psychoneuroendocrinology, 2008. **33**(6): p. 693-710.
118. McGloin, J.M. and C.S. Widom, *Resilience among abused and neglected children grown up*. Development and psychopathology, 2001. **13**(4): p. 1021-1038.
119. Collishaw, S., et al., *Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment: Evidence from a community sample*. Child abuse & neglect, 2007. **31**(3): p. 211-229.
120. McGuffin, P., S. Cohen, and J. Knight, *Homing in on depression genes*. 2007, Am Psychiatric Assoc. p. 195-197.
121. Sullivan, P.F., M.C. Neale, and K.S. Kendler, *Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis*. American journal of psychiatry, 2000. **157**(10): p. 1552-1562.
122. Sullivan, P.F., et al., *Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo*. Molecular psychiatry, 2009. **14**(4): p. 359-375.
123. Kendall, K., et al., *The genetic basis of major depression*. Psychological Medicine, 2021: p. 1-14.
124. Visscher, P.M., W.G. Hill, and N.R. Wray, *Heritability in the genomics era—concepts and misconceptions*. Nature reviews genetics, 2008. **9**(4): p. 255-266.
125. Kendler, K.S., et al., *A Swedish national twin study of lifetime major depression*. American Journal of Psychiatry, 2006. **163**(1): p. 109-114.

126. Kendler, K.S., et al., *The genetic epidemiology of treated major depression in Sweden*. American Journal of Psychiatry, 2018. **175**(11): p. 1137-1144.
127. Polderman, T.J., et al., *Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies*. Nature genetics, 2015. **47**(7): p. 702-709.
128. Fernandez-Pujals, A.M., et al., *Epidemiology and heritability of major depressive disorder, stratified by age of onset, sex, and illness course in Generation Scotland: Scottish Family Health Study (GS: SFHS)*. PloS one, 2015. **10**(11): p. e0142197.
129. Viktorin, A., et al., *Heritability of perinatal depression and genetic overlap with nonperinatal depression*. American Journal of Psychiatry, 2016. **173**(2): p. 158-165.
130. Beckman, G., et al., *Serum protein and red cell enzyme polymorphisms in affective disorders*. Human heredity, 1978. **28**(1): p. 41-47.
131. Clarke, H., et al., *Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis*. Psychological medicine, 2010. **40**(11): p. 1767-1778.
132. Hu, Y., et al., *Association analysis between mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase (MEK) gene polymorphisms and depressive disorder in the Han Chinese population*. Journal of affective disorders, 2017. **222**: p. 120-125.
133. Uher, R. and A. Zwickler, *Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness*. World Psychiatry, 2017. **16**(2): p. 121-129.
134. Zhao, M., et al., *Association between FoxO1, A2M, and TGF- β 1, environmental factors, and major depressive disorder*. Frontiers in psychiatry, 2020. **11**: p. 675.
135. Hyde, C.L., et al., *Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent*. Nature genetics, 2016. **48**(9): p. 1031-1036.
136. Howard, D.M., et al., *Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways*. Nature communications, 2018. **9**(1): p. 1-10.
137. Wray, N.R., et al., *Research review: polygenic methods and their application to psychiatric traits*. Journal of child psychology and psychiatry, 2014. **55**(10): p. 1068-1087.
138. Dudbridge, F., *Power and predictive accuracy of polygenic risk scores*. PLoS genetics, 2013. **9**(3): p. e1003348.
139. Visscher, P.M., et al., *Five years of GWAS discovery*. The American Journal of Human Genetics, 2012. **90**(1): p. 7-24.
140. Lazary, J., et al., *New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype*. Biological psychiatry, 2008. **64**(6): p. 498-504.
141. Flint, J. and K.S. Kendler, *The genetics of major depression*. Neuron, 2014. **81**(3): p. 484-503.
142. Border, R., et al., *Imputation of behavioral candidate gene repeat variants in 486,551 publicly-available UK Biobank individuals*. European Journal of Human Genetics, 2019. **27**(6): p. 963-969.
143. McIntosh, A.M., P.F. Sullivan, and C.M. Lewis, *Uncovering the genetic architecture of major depression*. Neuron, 2019. **102**(1): p. 91-103.
144. Border, R., et al., *No support for historical candidate gene or candidate gene-by-interaction hypotheses for major depression across multiple large samples*. American Journal of Psychiatry, 2019. **176**(5): p. 376-387.
145. Duncan, L.E. and M.C. Keller, *A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry*. American Journal of Psychiatry, 2011. **168**(10): p. 1041-1049.
146. Lacerda-Pinheiro, S.F., et al., *Are there depression and anxiety genetic markers and mutations? A systematic review*. Journal of affective disorders, 2014. **168**: p. 387-398.

147. Corfield, E., et al., *A continuum of genetic liability for minor and major depression*. Translational psychiatry, 2017. **7**(5): p. e1131-e1131.
148. Shadrina, M., E.A. Bondarenko, and P.A. Slominsky, *Genetics factors in major depression disease*. Frontiers in psychiatry, 2018. **9**: p. 334.
149. Charney, D.S. and H.K. Manji, *Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention*. Science's STKE, 2004. **2004**(225): p. re5-re5.
150. Krishnan, V. and E.J. Nestler, *The molecular neurobiology of depression*. Nature, 2008. **455**(7215): p. 894-902.
151. Peter, C.J. and S. Akbarian, *Balancing histone methylation activities in psychiatric disorders*. Trends in molecular medicine, 2011. **17**(7): p. 372-379.
152. McGowan, P.O., et al., *Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse*. Nature neuroscience, 2009. **12**(3): p. 342-348.
153. McGowan, P.O., et al., *Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats*. PloS one, 2011. **6**(2): p. e14739.
154. Murgatroyd, C., et al., *Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress*. Nature neuroscience, 2009. **12**(12): p. 1559-1566.
155. Weaver, I.C., et al., *Epigenetic programming by maternal behavior*. Nature neuroscience, 2004. **7**(8): p. 847-854.
156. Harwood, A., *Neurodevelopment and mood stabilizers*. Current molecular medicine, 2003. **3**(5): p. 472-482.
157. Lee, M.G., et al., *Histone H3 lysine 4 demethylation is a target of nonselective antidepressive medications*. Chemistry & biology, 2006. **13**(6): p. 563-567.
158. Dalton, V.S., E. Kolshus, and D.M. McLoughlin, *Epigenetics and depression: return of the repressed*. Journal of affective disorders, 2014. **155**: p. 1-12.
159. Januar, V., R. Saffery, and J. Ryan, *Epigenetics and depressive disorders: a review of current progress and future directions*. International journal of epidemiology, 2015. **44**(4): p. 1364-1387.
160. Dominoni, D.M., J.C. Borniger, and R.J. Nelson, *Light at night, clocks and health: from humans to wild organisms*. Biology letters, 2016. **12**(2): p. 20160015.
161. Bedrosian, T.A., L.K. Fonken, and R.J. Nelson, *Endocrine effects of circadian disruption*. Annual Review of Physiology, 2016. **78**: p. 109-131.
162. Bedrosian, T. and R. Nelson, *Timing of light exposure affects mood and brain circuits*. Translational psychiatry, 2017. **7**(1): p. e1017-e1017.
163. Lee, A., et al., *Night shift work and risk of depression: meta-analysis of observational studies*. Journal of Korean Medical Science, 2017. **32**(7): p. 1091-1096.
164. Choy, M. and R.L. Salbu, *Jet lag: current and potential therapies*. Pharmacy and Therapeutics, 2011. **36**(4): p. 221.
165. American Psychiatric Association, D. and A.P. Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Vol. 5. 2013: American psychiatric association Washington, DC.
166. Lambert, K.G., et al., *Brains in the city: Neurobiological effects of urbanization*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2015. **58**: p. 107-122.
167. Gordijn, M. and Y. Meesters, *The effects of blue-enriched light treatment compared to standard light treatment in seasonal affective disorder*. Journal of Affective Disorders, 2012. **136**(1-2): p. 72-80.
168. Kripke, D.F., et al., *Photoperiodic and circadian bifurcation theories of depression and mania*. F1000Research, 2015. **4**.
169. Wirz-Justice, A., *Seasonality in affective disorders*. General and comparative endocrinology, 2018. **258**: p. 244-249.

170. Menculini, G., et al., *Depressive mood and circadian rhythms disturbances as outcomes of seasonal affective disorder treatment: A systematic review*. Journal of affective disorders, 2018. **241**: p. 608-626.
171. Pjrek, E., et al., *The efficacy of light therapy in the treatment of seasonal affective disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Psychotherapy and psychosomatics, 2020. **89**(1): p. 17-24.
172. Rahman, S.A., et al., *Altered sleep architecture and higher incidence of subsyndromal depression in low endogenous melatonin secretors*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2010. **260**(4): p. 327-335.
173. Praschak-Rieder, N. and M. Willeit, *Treatment of seasonal affective disorders*. Dialogues in clinical neuroscience, 2003. **5**(4): p. 389.
174. Kasper, S., et al., *Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline*. The Journal of clinical psychiatry, 2010. **71**(2): p. 6060.
175. Nussbaumer-Streit, B., et al., *Melatonin and agomelatine for preventing seasonal affective disorder*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019(6).
176. Srinivasan, V., et al., *Role of melatonin in mood disorders and the antidepressant effects of agomelatine*. Expert opinion on investigational drugs, 2012. **21**(10): p. 1503-1522.
177. Ho, K.W.D., et al., *Genome-wide association study of seasonal affective disorder*. Translational psychiatry, 2018. **8**(1): p. 1-8.
178. Partch, C.L., C.B. Green, and J.S. Takahashi, *Molecular architecture of the mammalian circadian clock*. Trends in cell biology, 2014. **24**(2): p. 90-99.
179. Takahashi, J.S., *Molecular components of the circadian clock in mammals*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2015. **17**: p. 6-11.
180. Solt, L.A., D.J. Kojetin, and T.P. Burris, *The REV-ERBs and RORs: molecular links between circadian rhythms and lipid homeostasis*. Future medicinal chemistry, 2011. **3**(5): p. 623-638.
181. Emens, J., et al., *Circadian misalignment in major depressive disorder*. Psychiatry research, 2009. **168**(3): p. 259-261.
182. Li, J.Z., et al., *Circadian patterns of gene expression in the human brain and disruption in major depressive disorder*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013. **110**(24): p. 9950-9955.
183. Vadnie, C.A. and C.A. McClung, *Circadian rhythm disturbances in mood disorders: insights into the role of the suprachiasmatic nucleus*. Neural plasticity, 2017. **2017**.
184. Isometsä, E., *Suicidal behaviour in mood disorders—who, when, and why?* The Canadian Journal of Psychiatry, 2014. **59**(3): p. 120-130.
185. Bergfeld, I.O., et al., *Treatment-resistant depression and suicidality*. Journal of affective disorders, 2018. **235**: p. 362-367.
186. Schildkraut, J.J., *The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence*. American journal of Psychiatry, 1965. **122**(5): p. 509-522.
187. Coppen, A., *The biochemistry of affective disorders*. The British Journal of Psychiatry, 1967. **113**(504): p. 1237-1264.
188. Kennedy, S.H., et al., *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments*. The Canadian Journal of Psychiatry, 2016. **61**(9): p. 540-560.
189. Hieronymus, F., et al., *Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression*. Molecular psychiatry, 2016. **21**(4): p. 523-530.

190. Li, L. and X. Ma, *Practice guideline for prevention and treatment of depressive disorder*. Chin Soc Psychiatry, Beijing, 2015.
191. Cipriani, A., et al., *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*. Focus, 2018. **16**(4): p. 420-429.
192. Aydin, N., et al., *A report by Turkish Association for Psychopharmacology on the psychotropic drug usage in Turkey and medical, ethical and economical consequences of current applications*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2013. **23**(4): p. 390-402.
193. Churchill, R., et al., *A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression*. Health Technology Assessment, 2002. **5**(35): p. 1-173.
194. Cuijpers, P., et al., *Interpersonal psychotherapy for depression: a meta-analysis*. American Journal of Psychiatry, 2011. **168**(6): p. 581-592.
195. Spielmans, G.I., M.I. Berman, and A.N. Usitalo, *Psychotherapy versus second-generation antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis*. The Journal of nervous and mental disease, 2011. **199**(3): p. 142-149.
196. Cuijpers, P., et al., *Comparing psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: adjusting for differential dropout rates*. The Journal of clinical psychiatry, 2010. **71**(9): p. 3453.
197. de Maat, S.M., et al., *Relative efficacy of psychotherapy and combined therapy in the treatment of depression: a meta-analysis*. European Psychiatry, 2007. **22**(1): p. 1-8.
198. Cuijpers, P., et al., *Psychological treatment versus combined treatment of depression: A meta-analysis*. Depression & Anxiety, 2009. **26**: p. 279-288.
199. Cuijpers, P., et al., *Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis*. The Journal of clinical psychiatry, 2009. **70**(9): p. 401.
200. Shelton, R.C., et al., *Therapeutic options for treatment-resistant depression*. CNS drugs, 2010. **24**(2): p. 131-161.
201. Frank, E., et al., *Predictors and moderators of time to remission of major depression with interpersonal psychotherapy and SSRI pharmacotherapy*. Psychological medicine, 2011. **41**(1): p. 151-162.
202. Butler, A.C., et al., *The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses*. Clinical psychology review, 2006. **26**(1): p. 17-31.
203. Ekers, D., D. Richards, and S. Gilbody, *A meta-analysis of randomized trials of behavioural treatment of depression*. Psychological medicine, 2008. **38**(5): p. 611-623.
204. Cuijpers, P., A. van Straten, and E. Warmerdam, *Behavioral treatment of depression: A meta-analysis of activity scheduling*. Clinical Psychology Review, 2007. **27**(3): p. 318-326.
205. Cuijpers, P., et al., *The efficacy of non-directive supportive therapy for adult depression: a meta-analysis*. Clinical psychology review, 2012. **32**(4): p. 280-291.
206. Driessen, E., et al., *The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: a meta-analysis*. Clinical psychology review, 2010. **30**(1): p. 25-36.
207. Cowen, P., P. Harrison, and T. Burns, *Shorter Oxford textbook of psychiatry*. 2012: Oxford university press.
208. Gautam, M., et al., *Cognitive behavioral therapy for depression*. Indian journal of psychiatry, 2020. **62**(Suppl 2): p. S223.
209. Voineskos, D., Z.J. Daskalakis, and D.M. Blumberger, *Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies*. Neuropsychiatric disease and treatment, 2020. **16**: p. 221.

210. Rush, A.J., et al., *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR* D report*. Focus, 2008. **6**(1): p. 128-142.
211. Kennedy, S.H. and P. Giacobbe, *Treatment resistant depression—advances in somatic therapies*. Annals of Clinical Psychiatry, 2007. **19**(4): p. 279-287.
212. Nierenberg, A. and J. Amsterdam, *Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches*. The Journal of clinical psychiatry, 1990. **51**: p. 39-47; discussion 48.
213. Parker, G., et al., *Identifying 'paradigm failures' contributing to treatment-resistant depression*. Journal of affective disorders, 2005. **87**(2-3): p. 185-191.
214. Sackeim, H.A., *The definition and meaning of treatment-resistant depression*. Journal of Clinical Psychiatry, 2001. **62**: p. 10-17.
215. Kudlow, P.A., R.S. McIntyre, and R.W. Lam, *Early switching strategies in antidepressant non-responders: current evidence and future research directions*. CNS drugs, 2014. **28**(7): p. 601-609.
216. Santaguida, P.L., et al., *Treatment for depression after unsatisfactory response to SSRIs*. 2012.
217. Rush, A.J., et al., *Star* d*. CNS drugs, 2009. **23**(8): p. 627-647.
218. Rossi, A., A. Barraco, and P. Donda, *Fluoxetine: a review on evidence based medicine*. Annals of General Hospital Psychiatry, 2004. **3**(1): p. 1-8.
219. Robertson, D.W., et al., *Molecular structure of fluoxetine hydrochloride, a highly selective serotonin-uptake inhibitor*. Journal of medicinal chemistry, 1988. **31**(1): p. 185-189.
220. Hyttel, J., *Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)*. International clinical psychopharmacology, 1994.
221. Wong, D.T., et al., *Norfluoxetine enantiomers as inhibitors of serotonin uptake in rat brain*. Neuropsychopharmacology, 1993. **8**(4): p. 337-344.
222. van Harten, J., *Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors*. Clinical pharmacokinetics, 1993. **24**(3): p. 203-220.
223. Stevens, J.C. and S.A. Wrighton, *Interaction of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine with human liver cytochromes P450*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1993. **266**(2): p. 964-971.
224. Lemberger, L., et al., *Fluoxetine: clinical pharmacology and physiologic disposition*. The Journal of clinical psychiatry, 1985. **46**(3 Pt 2): p. 14-19.
225. Owens, M.J., et al., *Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1997. **283**(3): p. 1305-1322.
226. Wong, D., et al., *A new selective inhibitor for uptake of serotonin into synaptosomes of rat brain: 3-(p-trifluoromethylphenoxy). N-methyl-3-phenylpropylamine*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1975. **193**(3): p. 804-811.
227. Wong, D.T., F.P. Bymaster, and E.A. Engleman, *Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication*. Life sciences, 1995. **57**(5): p. 411-441.
228. Bymaster, F.P., et al., *Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex*. Psychopharmacology, 2002. **160**(4): p. 353-361.
229. Wood, M., A. Broadhurst, and M. Wyllie, *Examination of the relationship between the uptake system for 5-hydroxytryptamine and the high-affinity [3H] imipramine binding site—I Inhibition by drugs*. Neuropharmacology, 1986. **25**(5): p. 519-525.
230. Koch, S., et al., *R-fluoxetine increases extracellular DA, NE, as well as 5-HT in rat prefrontal cortex and hypothalamus: an in vivo microdialysis and receptor binding study*. Neuropsychopharmacology, 2002. **27**(6): p. 949-959.

231. Pozzi, L., et al., *Fluoxetine increases extracellular dopamine in the prefrontal cortex by a mechanism not dependent on serotonin: a comparison with citalopram*. Journal of neurochemistry, 1999. **73**(3): p. 1051-1057.
232. Bel, N. and F. Artigas, *In vivo effects of the simultaneous blockade of serotonin and norepinephrine transporters on serotonergic function*. Microdialysis studies. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1996. **278**(3): p. 1064-1072.
233. Kreiss, D.S. and I. Lucki, *Effects of acute and repeated administration of antidepressant drugs on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine measured in vivo*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1995. **274**(2): p. 866-876.
234. Rutter, J.J. and S.B. Auerbach, *Acute uptake inhibition increases extracellular serotonin in the rat forebrain*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1993. **265**(3): p. 1319-1324.
235. Sabol, K.E., J.B. Richards, and L.S. Seiden, *Fluoxetine attenuates the DL-fenfluramine-induced increase in extracellular serotonin as measured by in vivo dialysis*. Brain research, 1992. **585**(1-2): p. 421-424.
236. Gobert, A., et al., *Serotonin_{2C} receptors tonically suppress the activity of mesocortical dopaminergic and adrenergic, but not serotonergic, pathways: a combined dialysis and electrophysiological analysis in the rat*. Synapse, 2000. **36**(3): p. 205-221.
237. Perry, K. and R. Fuller, *Fluoxetine increases norepinephrine release in rat hypothalamus as measured by tissue levels of MHPG-SO₄ and microdialysis in conscious rats*. Journal of neural transmission, 1997. **104**(8): p. 953-966.
238. Pälvimäki, E.-P., et al., *Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT_{2c} receptor*. Psychopharmacology, 1996. **126**(3): p. 234-240.
239. Amargós-Bosch, M., F. Artigas, and A. Adell, *Effects of acute olanzapine after sustained fluoxetine on extracellular monoamine levels in the rat medial prefrontal cortex*. European journal of pharmacology, 2005. **516**(3): p. 235-238.
240. Tanda, G., R. Frau, and G. Di Chiara, *Chronic desipramine and fluoxetine differentially affect extracellular dopamine in the rat prefrontal cortex*. Psychopharmacology, 1996. **127**(1): p. 83-87.
241. Invernizzi, R., M. Bramante, and R. Samanin, *Role of 5-HT_{1A} receptors in the effects of acute and chronic fluoxetine on extracellular serotonin in the frontal cortex*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1996. **54**(1): p. 143-147.
242. Rutter, J.J., C. Gundlach, and S.B. Auerbach, *Increase in extracellular serotonin produced by uptake inhibitors is enhanced after chronic treatment with fluoxetine*. Neuroscience letters, 1994. **171**(1-2): p. 183-186.
243. Maksimovich, A., *Structure and function of the pineal gland in the vertebrates*. Zhurnal evoliutsionnoi biokhimii i fiziologii, 2002. **38**(1): p. 3-13.
244. Cardinali, D.P. and P. Pévet, *Basic aspects of melatonin action*. Sleep medicine reviews, 1998. **2**(3): p. 175-190.
245. Touitou, Y., *Human aging and melatonin. Clinical relevance*. Experimental Gerontology, 2001. **36**(7): p. 1083-1100.
246. Rohr, U.D. and J. Herold, *Melatonin deficiencies in women*. Maturitas, 2002. **41**: p. 85-104.
247. Nowak, J. and J. Zawilska, *Melatonin and its physiological and therapeutic properties*. Pharmacy World and science, 1998. **20**(1): p. 18-27.
248. Boutin, J.A., et al., *Molecular tools to study melatonin pathways and actions*. Trends in Pharmacological sciences, 2005. **26**(8): p. 412-419.
249. Covington III, H.E., et al., *Hippocampal-dependent antidepressant-like activity of histone deacetylase inhibition*. Neuroscience letters, 2011. **493**(3): p. 122-126.
250. Baudry, A., et al., *miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants*. Science, 2010. **329**(5998): p. 1537-1541.

251. O'Connor, R.M., et al., *microRNAs as novel antidepressant targets: converging effects of ketamine and electroconvulsive shock therapy in the rat hippocampus*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2013. **16**(8): p. 1885-1892.
252. Coppel, A., Q. Pei, and T. Zetterström, *Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment*. Neuropharmacology, 2003. **44**(7): p. 903-910.
253. Khundakar, A. and T. Zetterström, *Biphasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment explained by differential transcript regulation*. Brain research, 2006. **1106**(1): p. 12-20.
254. Nibuya, M., E.J. Nestler, and R.S. Duman, *Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus*. Journal of Neuroscience, 1996. **16**(7): p. 2365-2372.
255. Song, N., et al., *Involvement of CaMKIV in neurogenic effect with chronic fluoxetine treatment*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2013. **16**(4): p. 803-812.
256. Mallei, A., B. Shi, and I. Mocchetti, *Antidepressant treatments induce the expression of basic fibroblast growth factor in cortical and hippocampal neurons*. Molecular pharmacology, 2002. **61**(5): p. 1017-1024.
257. Warner-Schmidt, J.L. and R.S. Duman, *VEGF as a potential target for therapeutic intervention in depression*. Current opinion in pharmacology, 2008. **8**(1): p. 14-19.
258. Hajszan, T., N.J. MacLusky, and C. Leranth, *Short-term treatment with the antidepressant fluoxetine triggers pyramidal dendritic spine synapse formation in rat hippocampus*. European Journal of Neuroscience, 2005. **21**(5): p. 1299-1303.
259. Varea, E., et al., *Chronic fluoxetine treatment increases the expression of PSA-NCAM in the medial prefrontal cortex*. Neuropsychopharmacology, 2007. **32**(4): p. 803-812.
260. Sairanen, M., et al., *Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus*. Journal of Neuroscience, 2005. **25**(5): p. 1089-1094.
261. Santarelli, L., et al., *Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants*. science, 2003. **301**(5634): p. 805-809.
262. Perez-Caballero, L., et al., *Fluoxetine: a case history of its discovery and preclinical development*. Expert opinion on drug discovery, 2014. **9**(5): p. 567-578.
263. Iber, C., *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules. Terminology and Technical Specification*, 2007.
264. Deatherage, J.R., R.D. Roden, and K. Zouhary. *Normal sleep architecture*. in *Seminars in orthodontics*. 2009. Elsevier.
265. Keskin, N. and L. Tamam, *Ruhsal bozukluklarda uyku*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2018. **27**(1): p. 27-38.
266. Baglioni, C., et al., *Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies*. Journal of affective disorders, 2011. **135**(1-3): p. 10-19.
267. Kondratova, A.A. and R.V. Kondratov, *The circadian clock and pathology of the ageing brain*. Nature Reviews Neuroscience, 2012. **13**(5): p. 325-335.
268. Armitage, R., *Sleep and circadian rhythms in mood disorders*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2007. **115**: p. 104-115.
269. Palagini, L., et al., *REM sleep dysregulation in depression: state of the art*. Sleep medicine reviews, 2013. **17**(5): p. 377-390.
270. Wirz-Justice, A., et al., *Circadian rhythms and sleep regulation in seasonal affective disorder*. Acta Neuropsychiatrica, 1995. **7**(2): p. 41-43.
271. Torquati, L., et al., *Shift work and poor mental health: a meta-analysis of longitudinal studies*. American journal of public health, 2019. **109**(11): p. e13-e20.

272. Zhang, M.-M., et al., *Sleep disorders and non-sleep circadian disorders predict depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2022: p. 104532.
273. Steiger, A. and M. Pawlowski, *Depression and sleep*. International journal of molecular sciences, 2019. **20**(3): p. 607.
274. Reynolds, C.F. and D.J. Kupfer, *Sleep research in affective illness: state of the art circa 1987*. Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine, 1987.
275. Kupfer, D. and F.G. Foster, *Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indicator of depression*. The Lancet, 1972. **300**(7779): p. 684-686.
276. McCall, W.V., et al., *Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial*. Sleep medicine, 2010. **11**(9): p. 822-827.
277. Zadka, Ł., et al., *Clinical phenotype of depression affects interleukin-6 synthesis*. Journal of Interferon & Cytokine Research, 2017. **37**(6): p. 231-245.
278. Pan, D., et al., *Gene expression profile in peripheral blood mononuclear cells of postpartum depression patients*. Scientific reports, 2018. **8**(1): p. 1-9.
279. Fang, X., et al., *The association between somatic symptoms and suicidal ideation in Chinese first-episode major depressive disorder*. Journal of affective disorders, 2019. **245**: p. 17-21.
280. Wang, X., S. Cheng, and H. Xu, *Systematic review and meta-analysis of the relationship between sleep disorders and suicidal behaviour in patients with depression*. BMC psychiatry, 2019. **19**(1): p. 1-13.
281. Norra, C., N. Richter, and G. Juckel, *Sleep disturbances and suicidality: a common association to look for in clinical practise and preventive care*. EPMA Journal, 2011. **2**(3): p. 295-307.
282. Luo, C., et al., *Course, risk factors, and mental health outcomes of excessive daytime sleepiness in rural Chinese adolescents: a one-year prospective study*. Journal of affective disorders, 2018. **231**: p. 15-20.
283. Diamond, A., *Executive functions*. Annual review of psychology, 2013. **64**: p. 135-168.
284. Zelazo, P.D., *Executive function and psychopathology: a neurodevelopmental perspective*. Annual Review of Clinical Psychology, 2020. **16**: p. 431-454.
285. Zelazo, P.D., *Executive function: Reflection, iterative reprocessing, complexity, and the developing brain*. Developmental Review, 2015. **38**: p. 55-68.
286. Nolen-Hoeksema, S. and E.R. Watkins, *A heuristic for developing transdiagnostic models of psychopathology: Explaining multifinality and divergent trajectories*. Perspectives on psychological science, 2011. **6**(6): p. 589-609.
287. Friedman, N.P., et al., *Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin*. Journal of experimental psychology: General, 2008. **137**(2): p. 201.
288. Miyake, A., et al., *The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis*. Cognitive psychology, 2000. **41**(1): p. 49-100.
289. Strauss, E., E.M. Sherman, and O. Spreen, *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. 2006: American chemical society.
290. Trivedi, M.H. and T.L. Greer, *Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment*. Journal of affective disorders, 2014. **152**: p. 19-27.
291. Austin, M.-P., P. Mitchell, and G.M. Goodwin, *Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology*. The British journal of psychiatry, 2001. **178**(3): p. 200-206.
292. Nilsson, J., et al., *The interrelationship between attentional and executive deficits in major depressive disorder*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2016. **134**(1): p. 73-82.
293. Nakano, Y., et al., *Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression*. Journal of affective disorders, 2008. **111**(1): p. 46-51.

294. Paelecke-Habermann, Y., J. Pohl, and B. Leplow, *Attention and executive functions in remitted major depression patients*. Journal of affective disorders, 2005. **89**(1-3): p. 125-135.
295. Hasselbalch, B.J., U. Knorr, and L.V. Kessing, *Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review*. Journal of affective disorders, 2011. **134**(1-3): p. 20-31.
296. Nuño, L., et al., *A systematic review of executive function and information processing speed in major depression disorder*. Brain Sciences, 2021. **11**(2): p. 147.
297. Gorwood, P., et al., *Psychomotor retardation is a scar of past depressive episodes, revealed by simple cognitive tests*. European Neuropsychopharmacology, 2014. **24**(10): p. 1630-1640.
298. KARABEKIROGLU, A., et al., *Executive function differences between first episode and recurrent major depression patients*. Turk Psikiyatri Dergisi, 2010. **21**(4): p. 280.
299. Markela-Lerenc, J., et al., *Stroop performance in depressive patients: a preliminary report*. Journal of affective disorders, 2006. **94**(1-3): p. 261-267.
300. Lampe, I.K., M.M. Sitskoorn, and T.J. Heeren, *Effects of recurrent major depressive disorder on behavior and cognitive function in female depressed patients*. Psychiatry research, 2004. **125**(2): p. 73-79.
301. Talarowska, M., M. Zajączkowska, and P. Gałęcki, *Cognitive functions in first-episode depression and recurrent depressive disorder*. Psychiatria Danubina, 2015. **27**(1): p. 0-43.
302. Pimontel, M.A., et al., *A meta-analysis of executive dysfunction and antidepressant treatment response in late-life depression*. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 2016. **24**(1): p. 31-41.
303. Sneed, J.R., et al., *Response inhibition predicts poor antidepressant treatment response in very old depressed patients*. The American journal of geriatric psychiatry, 2007. **15**(7): p. 553-563.
304. Dunkin, J.J., et al., *Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression*. Journal of affective disorders, 2000. **60**(1): p. 13-23.
305. Lerner, A.B., *Hormones and skin color*. Scientific American, 1961. **205**(1): p. 98-112.
306. Lerner, A.B., et al., *Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocyteS1*. Journal of the American Chemical Society, 1958. **80**(10): p. 2587-2587.
307. Reiter, R.J., *The melatonin rhythm: both a clock and a calendar*. Experientia, 1993. **49**(8): p. 654-664.
308. Hardeland, R., *Ubiquitous melatonin-presence and effects in unicells, plants and animals*. Trends Comp. Biochem. Physiol., 1996. **2**: p. 25-45.
309. Hardeland, R. and B. Poeggeler, *Non-vertebrate melatonin*. Journal of pineal research, 2003. **34**(4): p. 233-241.
310. Kennaway, D.J., G.E. Stamp, and F.C. Goble, *Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1992. **75**(2): p. 367-369.
311. Attanasio, A., K. Rager, and D. Gupta, *Ontogeny of circadian rhythmicity for melatonin, serotonin, and N-acetylserotonin in humans*. Journal of pineal research, 1986. **3**(3): p. 251-256.
312. Cipolla-Neto, J. and F.G.d. Amaral, *Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights*. Endocrine reviews, 2018. **39**(6): p. 990-1028.
313. Kennaway, D.J., et al., *Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and aging: new results and a critical review of the literature*. Journal of pineal research, 1999. **27**(4): p. 210-220.
314. Zhou, J.N., et al., *Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age*. Journal of pineal research, 2003. **34**(1): p. 11-16.

315. Wetterberg, L., et al., *Normative melatonin excretion: a multinational study*. Psychoneuroendocrinology, 1999. **24**(2): p. 209-226.
316. Poeggeler, B., et al., *Melatonin's unique radical scavenging properties—roles of its functional substituents as revealed by a comparison with its structural analogs*. Journal of pineal research, 2002. **33**(1): p. 20-30.
317. Çam, A. and M.F. Erdoğan, *Melatonin*. 2003.
318. Claustrat, B., J. Brun, and G. Chazot, *The basic physiology and pathophysiology of melatonin*. Sleep medicine reviews, 2005. **9**(1): p. 11-24.
319. Mollaoğlu, H. and M. Fehmi ÖZGÜNER, *Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü*. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2005. **12**(3): p. 52-56.
320. Sprenger, J., et al., *Melatonin and other 5-methoxylated indoles in yeast: presence in high concentrations and dependence on tryptophan availability*. Cytologia, 1999. **64**(2): p. 209-213.
321. Gomes, P. and P. Soares-da-Silva, *L-DOPA transport properties in an immortalised cell line of rat capillary cerebral endothelial cells, RBE 4*. Brain research, 1999. **829**(1-2): p. 143-150.
322. Lee, B.H., B. Hille, and D.-S. Koh, *Serotonin modulates melatonin synthesis as an autocrine neurotransmitter in the pineal gland*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2021. **118**(43).
323. Link, W.A., et al., *Day-night changes in downstream regulatory element antagonist modulator/potassium channel interacting protein activity contribute to circadian gene expression in pineal gland*. Journal of Neuroscience, 2004. **24**(23): p. 5346-5355.
324. Macchi, M.M. and J.N. Bruce, *Human pineal physiology and functional significance of melatonin*. Frontiers in neuroendocrinology, 2004. **25**(3-4): p. 177-195.
325. Özgüner, F., et al., *Melatonin ve klinik önemi*. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 1995. **2**(4): p. 1-6.
326. Hardeland, R., *Antioxidative protection by melatonin*. Endocrine, 2005. **27**(2): p. 119-130.
327. Amaral, F.G.d. and J. Cipolla-Neto, *A brief review about melatonin, a pineal hormone*. Archives of endocrinology and metabolism, 2018. **62**: p. 472-479.
328. Hardeland, R., S. Pandi-Perumal, and D.P. Cardinali, *Melatonin*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2006. **38**(3): p. 313-316.
329. Hardeland, R., *Melatonin: signaling mechanisms of a pleiotropic agent*. Biofactors, 2009. **35**(2): p. 183-192.
330. Brzęczek, M., K. Słonka, and L. Hyla-Klekot, *Melatonina—hormon o pleiotropowym działaniu*. Pediatria i Medycyna Rodzinna, 2016. **12**(2): p. 127-133.
331. Mahmood, D., *Pleiotropic effects of melatonin*. Drug research, 2019. **69**(02): p. 65-74.
332. Vriend, J. and R.J. Reiter, *Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome*. Journal of pineal research, 2015. **58**(1): p. 1-11.
333. Jockers, R., et al., *Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20*. British journal of pharmacology, 2016. **173**(18): p. 2702-2725.
334. Hazlerigg, D., et al., *Prolonged exposure to melatonin leads to time-dependent sensitization of adenylate cyclase and down-regulates melatonin receptors in pars tuberalis cells from ovine pituitary*. Endocrinology, 1993. **132**(1): p. 285-292.
335. Nagy, A.D., et al., *Melatonin adjusts the expression pattern of clock genes in the suprachiasmatic nucleus and induces antidepressant-like effect in a mouse model of seasonal affective disorder*. Chronobiology international, 2015. **32**(4): p. 447-457.
336. Kandalepas, P.C., J.W. Mitchell, and M.U. Gillette, *Melatonin signal transduction pathways require E-box-mediated transcription of Per1 and Per2 to reset the SCN clock at dusk*. PloS one, 2016. **11**(6): p. e0157824.

337. de Farias, T.d.S.M., et al., *Pinealectomy interferes with the circadian clock genes expression in white adipose tissue*. Journal of Pineal Research, 2015. **58**(3): p. 251-261.
338. Coelho, L., et al., *Daily differential expression of melatonin-related genes and clock genes in rat cumulus–oocyte complex: changes after pinealectomy*. Journal of pineal research, 2015. **58**(4): p. 490-499.
339. Valenzuela, F., et al., *Clock gene expression in adult primate suprachiasmatic nuclei and adrenal: is the adrenal a peripheral clock responsive to melatonin?* Endocrinology, 2008. **149**(4): p. 1454-1461.
340. Hiragaki, S., et al., *Melatonin signaling modulates clock genes expression in the mouse retina*. PloS one, 2014. **9**(9): p. e106819.
341. Zeman, M. and I. Herichova, *Melatonin and clock genes expression in the cardiovascular system*. Front. Biosci, 2013. **5**: p. 743-753.
342. Takahashi, J.S., *Finding new clock components: past and future*. Journal of Biological Rhythms, 2004. **19**(5): p. 339-347.
343. Zhu, L.Q., et al., *Effect of inhibiting melatonin biosynthesis on spatial memory retention and tau phosphorylation in rat*. Journal of pineal research, 2004. **37**(2): p. 71-77.
344. Domínguez-Alonso, A., G. Ramírez-Rodríguez, and G. Benítez-King, *Melatonin increases dendritogenesis in the hilus of hippocampal organotypic cultures*. Journal of pineal research, 2012. **52**(4): p. 427-436.
345. Wang, X., et al., *Melatonin attenuates scopolamine-induced memory/synaptic disorder by rescuing EPACs/miR-124/Egr1 pathway*. Molecular neurobiology, 2013. **47**(1): p. 373-381.
346. Dopico, X.C., et al., *Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology*. Nature communications, 2015. **6**(1): p. 1-13.
347. Roenneberg, T. and J. Aschoff, *Annual rhythm of human reproduction: II. Environmental correlations*. Journal of Biological Rhythms, 1990. **5**(3): p. 217-239.
348. Sivan, Y., et al., *Melatonin production in healthy infants: evidence for seasonal variations*. Pediatric Research, 2001. **49**(1): p. 63-68.
349. Wehr, T.A., *Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications*. Journal of biological rhythms, 2001. **16**(4): p. 348-364.
350. Arendt, J. and B. Middleton, *Human seasonal and circadian studies in Antarctica (Halley, 75 S)*. General and comparative endocrinology, 2018. **258**: p. 250-258.
351. Lerner, A.B., J.D. Case, and Y. Takahashi, *Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands*. J Biol Chem, 1960. **235**(7): p. 1992-1997.
352. Wurtman, R.J., J. Axelrod, and J.E. Fischer, *Melatonin synthesis in the pineal gland: effect of light mediated by the sympathetic nervous system*. Science, 1964. **143**(3612): p. 1328-1330.
353. Kennaway, D. and A. Voultsios, *Circadian rhythm of free melatonin in human plasma*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(3): p. 1013-1015.
354. Kennaway, D.J., *A critical review of melatonin assays: past and present*. Journal of pineal research, 2019. **67**(1): p. e12572.
355. Benloucif, S., et al., *Measuring melatonin in humans*. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2008. **4**(1): p. 66-69.
356. Pandi-Perumal, S.R., et al., *Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2007. **31**(1): p. 1-11.
357. De Almeida, E.A., et al., *Measurement of melatonin in body fluids: standards, protocols and procedures*. Child's Nervous System, 2011. **27**(6): p. 879-891.
358. Chojnowska, S., et al., *Salivary biomarkers of stress, anxiety and depression*. Journal of clinical medicine, 2021. **10**(3): p. 517.

359. Gururajan, A., et al., *Molecular biomarkers of depression*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2016. **64**: p. 101-133.
360. Tricoire, H.I.n., et al., *Melatonin enters the cerebrospinal fluid through the pineal recess*. Endocrinology, 2002. **143**(1): p. 84-90.
361. Jagannath, A., S.N. Peirson, and R.G. Foster, *Sleep and circadian rhythm disruption in neuropsychiatric illness*. Current opinion in neurobiology, 2013. **23**(5): p. 888-894.
362. Germain, A. and D.J. Kupfer, *Circadian rhythm disturbances in depression*. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2008. **23**(7): p. 571-585.
363. Malhi, G. and S. Kuiper, *Chronobiology of mood disorders*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2013. **128**: p. 2-15.
364. Zaki, N.F., et al., *Chronobiological theories of mood disorder*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2018. **268**(2): p. 107-118.
365. Uz, T. and H. Manev, *Prolonged swim-test immobility of serotonin N-acetyltransferase (AANAT)-mutant mice*. Journal of pineal research, 2001. **30**(3): p. 166-170.
366. Buijs, R.M. and A. Kalsbeek, *Hypothalamic integration of central and peripheral clocks*. Nature Reviews Neuroscience, 2001. **2**(7): p. 521-526.
367. Crasson, M., et al., *Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression*. Psychoneuroendocrinology, 2004. **29**(1): p. 1-12.
368. Melo, M.C., et al., *Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: a systematic review*. Sleep medicine reviews, 2017. **34**: p. 46-58.
369. Khaleghipour, S., et al., *Morning and nocturnal serum melatonin rhythm levels in patients with major depressive disorder: an analytical cross-sectional study*. Sao Paulo Medical Journal, 2012. **130**: p. 167-172.
370. Tonon, A.C., et al., *Melatonin and depression: a translational perspective from animal models to clinical studies*. Frontiers in Psychiatry, 2021. **12**.
371. Hamilton, M., *A rating scale for depression*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1960. **23**(1): p. 56.
372. Akdemir, A., et al., *Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale*. Comprehensive psychiatry, 2001. **42**(2): p. 161-165.
373. Hamilton, M., *The assessment of anxiety states by rating*. British journal of medical psychology, 1959.
374. Yazici, M.K., *Hamilton anxiety rating scale: interrater reliability and validity study*. Turk J Psychiatry, 1998. **9**: p. 114-117.
375. Buysse, D.J., et al., *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research*. Psychiatry research, 1989. **28**(2): p. 193-213.
376. Ağargün, M.Y., H. Kara, and Ö. Anlar, *The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index*. Turk Psikiyatri Derg, 1996. **7**(2): p. 107-15.
377. Berg, E.A., *A simple objective technique for measuring flexibility in thinking*. The Journal of general psychology, 1948. **39**(1): p. 15-22.
378. Heaton, R., *Wisconsin card sorting test manual; revised and expanded*. Psychological Assessment Resources, 1981: p. 5-57.
379. Milner, B., *Effects of different brain lesions on card sorting: The role of the frontal lobes*. Archives of neurology, 1963. **9**(1): p. 90-100.
380. Stuss, D.T. and D.F. Benson, *Neuropsychological studies of the frontal lobes*. Psychological bulletin, 1984. **95**(1): p. 3.
381. Karzmark, P. *FACTOR-ANALYSIS OF SPECIAL WISCONSIN CARD SORTING TEST MEASURES IN A COMPREHENSIVE NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT*. in *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1992. SWETS ZEITLINGER PUBLISHERS PO BOX 825, 2160 SZ LISSE, NETHERLANDS.

382. Barceló, F., et al., *The Wisconsin Card Sorting Test and the assessment of frontal function: A validation study with event-related potentials*. Neuropsychologia, 1997. **35**(4): p. 399-408.
383. Perrine, K., *Differential aspects of conceptual processing in the Category Test and Wisconsin Card Sorting Test*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 1993. **15**(4): p. 461-473.
384. Dmitrzak-Weglarz, M., et al., *Molecular regulation of the melatonin biosynthesis pathway in unipolar and bipolar depression*. Frontiers in Pharmacology, 2021. **12**: p. 873.
385. Caumo, W., et al., *Melatonin is a biomarker of circadian dysregulation and is correlated with major depression and fibromyalgia symptom severity*. Journal of pain research, 2019. **12**: p. 545.
386. Tsuiki, K., Y.L. Yamamoto, and M. Diksic, *Effect of acute fluoxetine treatment on the brain serotonin synthesis as measured by the α -methyl-L-tryptophan autoradiographic method*. Journal of neurochemistry, 1995. **65**(1): p. 250-256.
387. Lam, R.W., *Onset, time course and trajectories of improvement with antidepressants*. European Neuropsychopharmacology, 2012. **22**: p. S492-S498.
388. Kudlow, P.A., D.S. Cha, and R.S. McIntyre, *Predicting treatment response in major depressive disorder: the impact of early symptomatic improvement*. The Canadian Journal of Psychiatry, 2012. **57**(12): p. 782-788.
389. Arnow, B.A., et al., *Depression subtypes in predicting antidepressant response: a report from the iSPOT-D trial*. American Journal of Psychiatry, 2015. **172**(8): p. 743-750.
390. Miyata, A., et al., *Driving performance of stable outpatients with depression undergoing real-world treatment*. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2018. **72**(6): p. 399-408.
391. Steinke, A., B. Kopp, and F. Lange, *The Wisconsin card sorting test: split-half reliability estimates for a self-administered computerized variant*. Brain Sciences, 2021. **11**(5): p. 529.
392. Ogłodek, E.A., et al., *Melatonin and neurotrophins NT-3, BDNF, NGF in patients with varying levels of depression severity*. Pharmacological Reports, 2016. **68**(5): p. 945-951.
393. Lam, R.W., *Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants*. International clinical psychopharmacology, 2006. **21**: p. S25-S29.