

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ADLİ TIP ANABİLİM DALI**

**POSTMORTEM İNTİHAR OLGULARININ SANTRAL SİNİR
SİSTEMİNDE KI67, GLİAL FİBRİLAR ASİDİK PROTEİN VE
VİTAMİN D RESEPTÖRÜNÜN
ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nevin CAVLAK**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahim TÜRKOĞLU**

**ELAĞIĞ
2018**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahim TÜRKOĞLU

Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahim TÜRKOĞLU _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Tezin planlanma ve yürütülmesi aşamasında bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen, rotasyon süresince beni kendi asistanlarından ayırmayan patoloji eğitimimde büyük katkıları olan sevgili hocam Prof. Dr. İbrahim Hanifi Özercan 'a ve patolojinin değerli hocalarına, beni bölüm arkadaşları gibi görüp emek ve zamanlarını fedakarca sunan Araştırma Görevlisi Dr. Gülistan Türken ve Dr. Burcu Yazıcı'ya ve patolojinin sevgi dolu çalışkan personellerine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez aşamasında ve uzmanlık eğitimi boyunca desteklerini esirgemediği anlar için Dr. Öğretim Üyesi Abdurrahim Türkoğlu'na ve başta Araştırma Görevlisi Dr. Muhammet Batbaş olmak üzere, Dr. Ahmet Demir'e, Dr. Ömer Tokgözlü'ye, Dr. Vahap Göçük'e ve Dr. İsa Yalçinkaya'ya, özellikle otopsi yapmada donanıma katkısı olan Uzm. Dr. N. Harun Vicdanlı'ya, asistanlığı sırasında adli tıp eğitimimde bana fırsat eşitliği sağlayan Dr. Öğretim Üyesi Ferhat Turgut Tunçez'e ve eğitimimde önemli katkısı olan Prof. Dr. Mehmet Tokdemir'e ve Dr. Öğretim Üyesi Turgay Börk'e, uzmanlık tezime destek veren Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimine (TF.17.46) teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimi sürecinde desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme ve arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

İntihar sonucu ölüm trajik bir toplum sağlığı problemidir. Bu ölümlerin bir kısmını majör depresif hastalar oluşturmaktadır. Major depresyon etiyolojisi henüz aydınlığa kavuşturulmasa da hipokampus ve kaudat nükleusun etkili olduğunu düşündüren bazı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada intihar ederek ölen olguların hipokampus ve kaudat nükleusları kontrol gruplarıyla histopatolojik olarak karşılaştırılması amaçlandı.

Bu çalışmada postmortem sol hipokampus ve kaudat nükleuslar intihar ederek ölen tedavisiz majör depresif olgular (n=7) ile psikiyatrik olarak normal kontrol grubundan (n=6) elde edildi. Hipokampus ve kaudat nükleus Vitamin D reseptörü ve glial fibril asidik protein antikorlarıyla boyandı. Ki67 antikoru ile hipokampus boyandı.

Anterior ve posterior dentat girus Ki67 pozitif hücre sayısında majör depresyon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Majör depresyon grubunda anterior dentat girusda Ki67 pozitif hücre sayısı ile yaş arasında negatif bir ilişki saptandı ($r=-0,867$ $p<0,05$). Anterior dentat girus, posterior dentat girus ve kaudat nükleusta glial fibril asidik protein antikorlarıyla immunreaktif alan fraksiyonunda intihar ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Anterior dentat girusda Vitamin D Reseptörü immunreaktif granüler hücre yüzdesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0,05$); posterior dentat girusda bulunmadı. Kaudat nükleusta Vitamin D Reseptörü immunreaktif nöron pozitifliği majör depresyon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç olarak intihar ederek ölen tedavisiz majör depresyon olgularında anterior hipokampusta immunohistokimyasal olarak daha fazla değişime uğradığı ve Vitamin D Reseptörü granüler hücrede koruyucu faktör olarak artış gösterdiği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Hipokampus, vitamin d reseptörü, kaudat nükleus

ABSTRACT

THE SIGNIFICANCE OF Ki67, GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN AND VITAMIN D RECEPTOR IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF POSTMORTEM SUICIDE VICTIMS

Death by suicide is a tragic public health concern. Some of these victims are patients with major depressive disorder. Although the etiology of the major depressive disorder has not been clarified yet, some studies suggest that hippocampus and the caudate nucleus play effective roles. In this study, it was aimed to compare hippocampus and caudate nuclei of suicide group with control group histopathologically.

In this study postmortem left hippocampus and caudate nucleus were collected from suicide victims with untreated major depressive disorder (n=7) and psychiatrically normal controls (n=6). The hippocampi and the caudate nuclei were stained with Vitamin D receptor and glial fibrillary acidic protein antibodies. The hippocampi were stained with Ki67 antibodies.

There were no significant differences between suicide and the control groups in the number of Ki 67 positive cells in the anterior and posterior dentate gyrus ($p>0.05$). There was a negative correlation between the number of Ki67 positive cells and age in the suicide in the anterior dentate gyrus ($r=-0.867$ $p<0.05$). The area fraction of glial fibrillary acidic protein immunoreactivity was not significant between groups in the anterior, posterior dentate gyrus and caudat nucleus ($p>0,05$). In the anterior dentate gyrus, but not posterior dentate gyrus, the granular cell percentage with Vitamin D receptor immunoreactivity was significantly higher compared to that of the control group ($p<0.05$). The neuronal positivity for the Vitamin D receptor immunoreactivity was not significantly different between the two groups in the caudate nucleus ($p>0.05$).

As a result, it was concluded that the immunohistochemical alterations in the anterior hippocampus were higher in the suicide victims with untreated major

depressive disorder and there was an increase in the Vitamin D receptor in the granular cells as a protective factor.

Key words: Hippocampus, vitamin d receptor, caudate nucleus



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Sinir Sisteminin Gelişimi	1
1.2. Hipokampus Gelişimi ve Fonksiyonu	2
1.3. Kaudat Nükleusun Gelişimi ve Fonksiyonları	6
1.4. İntihar Sonucu Ölümler ve Major Depresyon	7
1.4.1. Hipokampus ve depresyon	8
1.4.2. Dentat Girus ve Ki67	8
1.5. Kaudat nükleus ve depresyon	9
1.6. Glial Fibrilar Asidik Protein	9
1.7. Vitamin D ve Depresyon	10
1.8 Vitamin D Reseptörü	10
2. GEREÇ ve YÖNTEM	12
2.1. Olguların Seçimi	12
2.2. Dokuların Hazırlanışı	12
2.3. Preparatların Değerlendirilmesi	12
2.4. İstatistiksel Yöntem	13
3. BULGULAR	14
4. TARTIŞMA	21
4.1. Hipokampus ve Ki67	21
4.2. Hipokampusta ve GFAP	22
4.3. Hipokampus ve VDR	22
4.4. Kaudat Nükleus	23

5. KAYNAKLAR

26

6. ÖZGEÇMİŞ

36



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Olguların demografik ve histolojik özellikleri	14
Tablo 2. Ki67 pozitifliğinin [hücre/mm granüler hücre tabakası (GHT)] olgulara göre dağılımı	16



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Temporal boynuz içerisinde arka kısmında koroid pleksus bulunan hipokampus görüntüsü	3
Şekil 2. Hipokampusun sagittal kesitte görünümü	4
Şekil 3. Beynin koronal kesitinde kaudat nükleusun baş kısmının görünümü	7
Şekil 4. Dentat Girus subgranüler zonda Ki67 hücre pozitifliği (ok işareti)	15
Şekil 5. Anterior DG granüler hücre tabakasında VDR IR granüler hücre yüzdesi	17
Şekil 6. Dentat Girus granüler hücre tabakasında VDR IR granüler hücre görünümü	18
Şekil 7. Kaudat nükleus GFAP IR boyamaları kişiden kişiye farklılık gösterdiği belirlendi. (a) 34 yaş intihar olgusu, (b) 37 yaş intihar olgusu	19
Şekil 8. Kaudat nükleusta nöronlarda VDR IR pozitifliği (ok işareti)	20

KISALTMALAR LİSTESİ

ASY	: Ateşli silah yaralanması
CA	: Cornu Ammonis
DG	: Dentat girus
GABA	: Gamma amino bütirik asit
GDNF	: Glial kökenli nörotrofik asit
GFAP	: Glial fibrilar asidik protein
GHT	: Granüler hücre tabakası
IR	: İmmunreaktivite
KVH	: Kardiovasküler hastalık
MD	: Major depresyon
MDB	: Major depresyon bozukluğu
NGF	: Sinir büyüme faktörü
PMI	: Postmortem interval
VDR	: Vitamin D reseptörü

1. GİRİŞ

Anatomik olarak sinir sistemi santral sinir sistemi (beyin, spinal kord ve gözün nöral parçasıyla ilişkilidir) ve periferik sinir sistemi (periferik ganglion, sinirler ve santral sinir sistemindeki ganglionlarla ilişkilidir) olarak ikiye ayrılır (1).

1.1. Sinir Sisteminin Gelişimi

Embriyonik gelişiminin üçüncü haftasında başlıca orta hat mesoderm tarafından salınan kimyasal sinyallere yanıt olarak ektodermin uzunlamasına bir bandı nöral plağı oluşturmak için kalınlaşır (2). Kısa süre sonra nöral plak iki kenarından nöral katlantılar oluşturarak orta hatta bir nöral oluk meydana getirir. Nöral oluk derinleşirken nöral kıvrıntılar ile kuşatılır (3). Dördüncü haftanın başında ileride servikal spinele tekabül eden bir seviyede nöral oluk orta yoldan birleşmeye başlar (2). Birleşme kranial ve kaudal olarak ilerlemekte ve dördüncü haftanın sonunda oluk içi boş bir silindir olan nöral tüpe dönüşmektedir (1, 2). Bu ilerleyişe nöralasyon denir (1).

Erken nöral tüpün duvarı kalın psödostratifiye silindirik nöroepitelden oluşmaktadır (4).

Bu epitel üç zona şekillenir (1) :

- **Ventriküler zon:** Progenitor hücrelerin sinir dokusunun çoğu hücrelerine dönüştüğü yer (mikroglia hariç)
- **İntermediat zon:** Kortikal plaka doğru nöronların göç ettiği yer ve fazla nöronların apoptozisle yıkıldığı yer
- **Kortikal plaka :** Serebral korteksin gri maddesini oluşturacak alandır (1).

Ventriküler zondaki bazı nöroepitel hücreleri, nöroblast denilen primordiyal nöronlara farklılaşırlar (4). İmmatur nöronlar ventriküler zondan ayrılır ve intermediat zona göç eder ve hücreler bölünme kapasitesini kaybederek işlevsel nöronlara farklılaşır (1).

Nöroepitelyal hücreleri, nöroblast hücrelerini oluşturduktan sonra merkezi sinir sisteminin primordial destekleyici hücreleri olan gliyoblastlara farklılaşırlar (4). Gliyoblastlardan bazıları astrosit hücreleri oluşturmak üzere astroblastlara, diğerleri oligodentrositleri oluşturmak üzere oligodentroblastlara dönüşür (4). Nöroepitelyal hücreler nöroblastları ve glioblastları oluşturduktan sonra ependimoblastları meydana

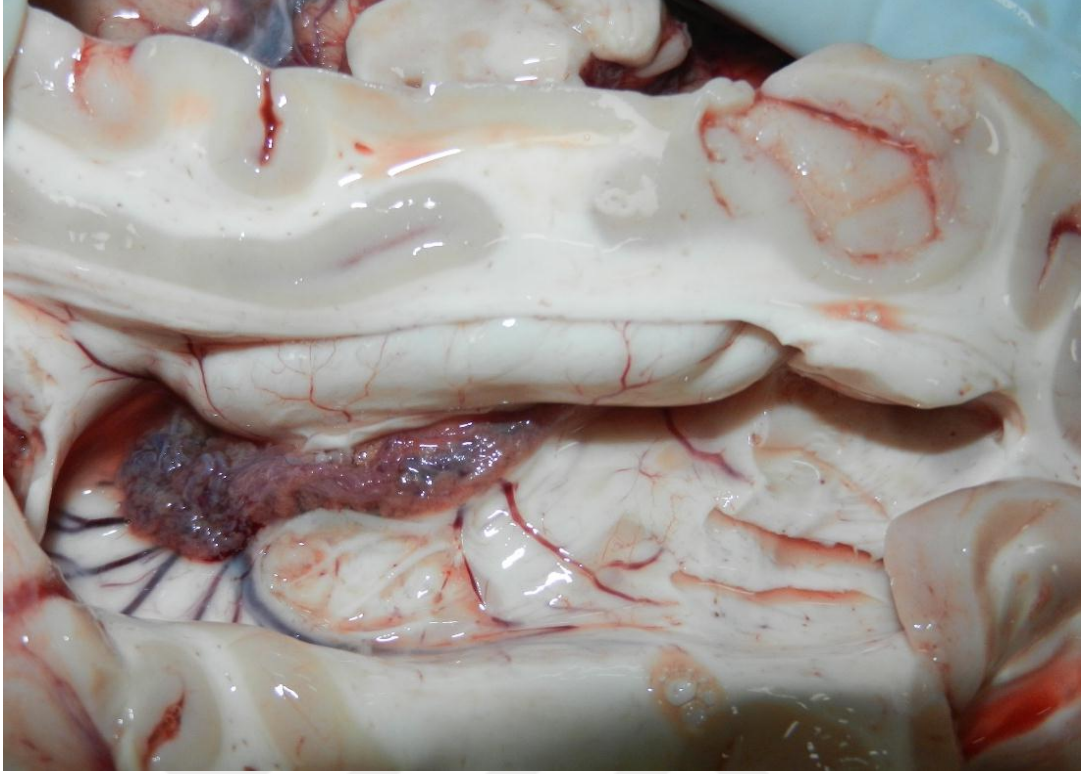
getiriler (1, 4). Ependimoblastlardan koroid pleksusun komponenti olan koroid epitel hücreleri ve merkezi sinir sisteminin ventrikül kavitesinde sıralanan ependimal hücreleri ortaya çıkar (1).

Nöral oluğun nöral tüp haline gelmesiyle baş ve kuyruk kısmında, kranial (anterior) ve kaudal (posterior) nöroporlar adı verilen amnion sıvısı ile ilişkide kalan iki açıklık oluşur (3). Kranial nöropor yaklaşık 25. günde kapanırken; kaudal nöropor iki gün sonra kapanır (4). Henüz kranial nöropor kapanmadan daha hızlı büyüdüğü için öne bükülen nörol boruda üç primer beyin vezikülü görülür (3). Bunlar prosensefalon (forebrain), mesensefalon (midbrain) ve rhombensefalon (hindbrain) dur (2). Primer veziküllerden ikisi tekrar bölünür (2). Beşinci haftada prosensefalon, telensefalon ve diensefalon bölünürken (4); rhombensefalon, metensefalon ve miyelensefalona dönüşür (5).

Telensefalon yetişkin beynin serebral hemisferlerini oluşturur (2). Diensefalondan epifiz, hipotalamus, talamus, hipofiz, retina ve birkaç diğer küçük yapılar gelişir (2, 6). Miyelensefalon medulla oblongataya dönüşürken; metensefalon pons ve serebelluma dönüşür (2, 4).

1.2. Hipokampus Gelişimi ve Fonksiyonu

Hipokampus fetal beyinde (postkonstipasyon 12-32. hafta) temporal lobun medial kenarının genişlemesi ile ortaya çıkar (7). Böylece hipokampus lateral ventrikülün temporal boynuzunun zeminine uzunlamasına yerleşmiş vaziyette bir çıkıntı olarak görülür (7). Hipokampus parahipokampal girus içinde ön ucunda amigdala olup giderek incelererek arka ucu korpus kallosum splenium yanına uzanan yaklaşık 5 cm uzunluğunda bir yapıdır (2) (Şekil 1). Hipokampusun hafif genişlemiş ön ucu hayvan patisine benzerliğinden dolayı pes hipokampi olarak bilinir (7, 8) (Şekil 2).



Şekil 1. Temporal boynuz içerisinde arka kısmında koroid pleksus bulunan hipokampus görüntüsü

Hipokampusun transvers kesitinde üç farklı zon bulunur: Dentat girus (DG), hipokampus proper ve subiculum (2). DG ve hipokampus proper birbirini içerisine giren iki forma sahiptir (2, 8). Subiculum bir ucunda hipokampus proper ile diğer ucunda parahipokampal girusla devam eden geçiş zonudur (2).



Şekil 2. Hipokampusun sagital kesitte görünümü

Hipokampal proper koç başına benzerliğinden dolayı Cornu Ammonis (CA) olarak adlandırılmaktadır(2, 7). Ammon koç başlı eski bir mısır tanrısıdır(7). Cornu ammonis piramidal tabakanın özelliklerine göre CA1-4 olarak ayrılır. CA1 subikuluma yakinken CA4 DG un konkavitesi içerisinde yer alır (8).

Cornu Ammonis histolojik olarak yedi tabakadan oluşur: alveus, stratum oriens, stratum pyramidale, stratum radiatum, stratum lacunosum, stratum molekulare

- **Alveus:** Hipokampusun ventriküler yüzeyini oluşturur (8). Hipokampal formasyona giren çıkan aksonları içeren kalın bir beyaz cevher tabakasıdır (7). Bu lifler medial sınır boyunca hipokampusun fimbriyası olarak şekillenir (2) ve korpus kallosum spleniumun yanında hipokampusun sonlanmasından sonra forniksin bir kolu olarak devam eder (7).
- **Stratum oriens:** Piramidal hücrelerin bazal dentritlerini ve birçoğu internöronlar olan çeşitli nöronları barındırır (9).

- **Stratum pyramidale:** Majör tabakadır. Cornu ammonisin temel elementi olan piramidal nöronları içerir (7). Piramidal gövde, tabanı alveusa, apeksi hipokampal sulkusa dönük olan tiangular bir yapıya sahiptir (8).
- **Stratum radiatum:** Başlıca piramidal nöronların apikal dentritlerini içerir (8). Burada apikal dentritler septal nükleus lifleri schaffer kollaterali ve komissur lifleriyle bağlantı oluşturur (8, 9)
- **Stratum lucidum:** Burada yosunsu lifler piramidal hücrelerin apikal dentritleri ile sinapslar oluşturur, CA1 ve CA 2 bu tabakayı içermez (9).
- **Stratum lakunozum:** Ağırlıklı olarak perforant liflerden ve schaffer kollaterallerinden oluşan cornu ammonisin yüzeyine paralel çok sayıda aksonal fasikül içerir (8).
- **Stratum molekulare:** Gelişim sırasında hızlı girinti kaybı nedeniyle cornu ammonisin stratum molekülaresi ile DG'nin stratum molekülaresi ile karışır (7, 8). Bu tabaka ayrıca internöronlar olarak kabul edilen birkaç nöron içerir. Perforan liflerin kollateralleriyle temas halinde piramidal hücrelerin apikal dentritlerinin dallanmalarını da içerir (8).

Son iki tabaka bazı kaynaklarda beraber ifade edilmektedir (9).

Hipokampusu içeren kortikal dokunun devam eden büyümesinden DG sorumludur (7). DG'nin yüzeyi dişli görünüme sahip olduğundan bu adı almıştır (7). DG histolojik olarak üç tabakadan oluşmaktadır (7, 8). Stratum molekulare, stratum granulosum ve polimorfik tabaka (8):

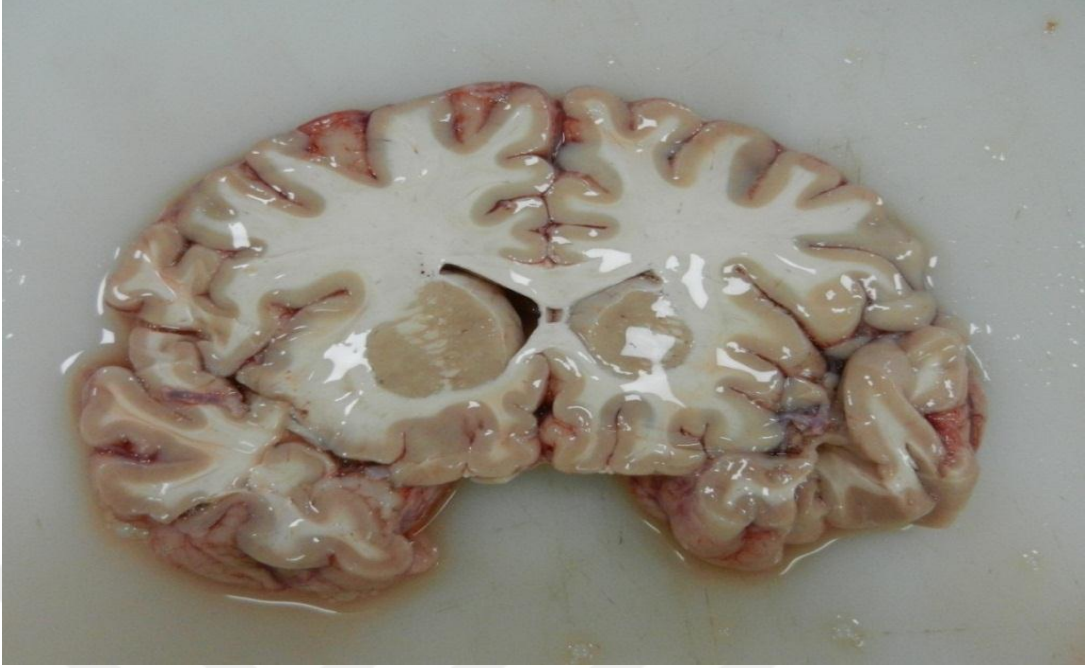
- **Stratum molekulare:** Kalın bir tabaka olup cornu ammonisin stratum molekülaresinden hipokampal sulkus ile ayrılır. Hipokampal sulkusa yakın olan dış ikide üçlük kısmı perforant yolun fiberlerini alır. İç birde üç kısmı ise granüle tabakayla ilişkili komissur ve septal liflerden oluşur. Az miktarda internöronlar içerir.
- **Stratum granulosum:** Yuvarlak küçük fakat yoğun paketlenmiş, tabakanın ayırt edilmesini sağlayan granüler nöronların gövdelerinden oluşur. Granüler nöronların aksonları yosunsu lifler olarak adlandırılır. Yosunsu lifler polimorfik tabakaya oradan da CA3 ve CA 4' e ulaşır.

- **Polimorfik tabaka:** Granüler tabakayı CA 4 ile birleştirir. Granüler nöronlarının aksonları tarafından çaprazlanır. Az miktarda internöron içerir (8).

Hipokampal formasyonun en iyi anlaşılan fonksiyonları, kısa süreli bellekte bilginin muhafaza edilmesi ve uzun süreli deklaratif belleğe aktarılmasıdır (7).

1.3. Kaudat Nükleusun Gelişimi ve Fonksiyonları

Ön beyin veziküllerinin tabanındaki nöroepitel proliferasyon olarak pek çok pirimitif nörosit oluşturur (3). Primitif nörositler lateral ventriküler kavitesi üzerine kollektif şekilde yayılarak altıncı haftada içinde serebral hemisferin tabanında belirgin bir şişkinlik olarak korpus striatumu oluştururlar (3, 4). Serebral korteks farklılaşırken giren ve çıkan liflerden oluşan capsula interna korpus striatum boyunca geçer ve burayı nükleus caudatus ve nükleus lentiformis olarak ikiye ayırır. Nükleus caudatus lateral ventrikül hatlarına uyacak şekilde C harfini alır (2,4). Baş ve genişlemiş gövdesi kornu frontalin tabanında ve lateral ventrikülün pars centralisinde yer alır (Resim 3), buna karşın kuyruğu kornu temporalin tavanına uyacak şekilde U şeklini alır (4).



Şekil 3. Beynin koronal kesitinde kaudat nükleusun baş kısmının görünümü

Korpus striatum, normal olarak, öğrenilen hareketlerin bölümleri için talimatların hatırlandığı ve bunların motor nöronlara kortikospinal ve retikospinal yolları tarafından montaj ve nihai uygulama için motor korteksine iletilmesi için kullanılabilir (7).

Ayrıca uzun süreli belleği ifade eden nöron değişiklikleri parieto-okspito-temporal ve frontal ilişki korteksi boyunca mevcut olduğuna inanılmaktadır ve bazı araştırmacılar korpus striatum, talamus ve serebellumun da dahil olduğundan şüphelenmektedir (7).

1.4. İntihar Sonucu Ölümler ve Major Depresyon

Dünyada her 40 saniyede bir insan, bir yılda yaklaşık 800.000 insan intihar sonucu ölmektedir (10). Tüm intiharların yaklaşık %60'ı duygudurum bozukluğu ile ilgili olarak ortaya çıkmaktadır (11). Bu intiharların bir kısmında ekonomik, iş stresi, ailevi sorunlar gibi stres etkenleri sonucu oluşan depresif intiharlardır.

Majör depresyon (MD) depresif ruh hali, ilgi istekte azalmanın olduğu iki ana semptomların yanında uyku ve iştah düzensizliği, psikomotor ajitasyon veya retardasyon, enerji azlığı, değersiz ve suçlu hissetme, konsantrasyon kaybı, intihar düşüncesi gibi semptomların eşlik ettiği ruhsal bir hastalıktır (12). İntihar mortalitesi açısından en önemli psikiyatrik hastalık olan Majör depresif bozukluğun (13)

yapılan birçok çalışmalara rağmen alta yatan etiyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır (14).

1.4.1. Hipokampus ve depresyon

Depresyonda etkin olduğu düşünülen limbik sistemin bir parçası olan hipokampus ile ilgili literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Arnone ve arkadaşlarının (15) magnetik rezonans görüntüleme yönelik meta analiz çalışmasında unipolar depresyonlu hastalarda hipokampusda (bilateral hipokampus sağ ve sol hipokampus ve hipokampal gri cevher) morfolojik azalma olduğu gösterilmiştir. Postmortem hipokampusun sterolojik olarak değerlendirildiği bir çalışmada ise kronik /tekrar eden depresyonlu kişilerin total volüm, hastalığın süresi artıkça azaldığı belirtilmiştir (16). Bu volümdeki azalmanın nöron, glia sayısında yoğunluğunda veya gövde boyutundaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (17).

1.4.2. Dentat Girus ve Ki67

Ericson ve ark.'nın (18) yaptığı bir çalışmada yetişkin insan hipokampusunda nörogenesis olduğu saptanmıştır. İnsan hipokampusunda yetişkin nörogenesisin belirlenmesiyle beraber yetişkin nörogenesisin depresyonu da içine alan nöropsikiyatrik hastalıklar üzerine etkisi araştırılmıştır. Jacobs ve ark.'nın (19) yaptığı bir çalışmada DG'de nörogenesiste strese bağlı azalmaların depresyon ataklarının oluşmasında önemli bir nedensel faktör olduğunu ileri sürmüştür. Yapılan bir çalışmada prenatal stresin juvenil rhesus maymunlarının DG'de nörogenesisin inhibisyonla sonuçlandığı belirtilmiştir (20). Başka bir çalışmada ise yetişkin rat hipokampusunda kaçınılmaz stres etkeni sonrası hücre çoğalmasının azaldığı gösterilmiştir (21). Yetişkin non human primatlar üzerine yapılan bir çalışma da ise yetişkin non human primatların tekrarlanan ayırma stresine maruz kalması, azalmış hipokampal nörogenesisin eşlik ettiği depresyon benzeri davranışlara yol açmıştır (22). Bu bulgular nörogenesisin depresyon etiyolojisinde etkin bir rol aldığının göstermektedir.

Hipokampusta yetişkin nörogenesisin köken aldığı prekürsör hücreler dentat girusun granüler hücre tabakası ile hilus arasındaki dokuda subgranular zon olarak adlandırılan dar bir bantta yer almaktadır (23). Hipokampus DG'de bölünen

hücrelerin tespitinde Ki67 tercih edilen markerlardan biridir. Ki67 tüm mitotik süreç boyunca bölünen hücrelerden eksprese olan bir nükleer proteindir (24). Bunu yanında Ki67 çoğalan hücreleri belirlerken bu hücrelerin nöron ve glia hücreleri ayrımını yapamaz (25).

1.5. Kaudat nükleus ve depresyon

Kaudat nükleus duygu, motivasyon, bilinç ve hareketlerin düzenlenmesinde rol alan subkortikal bir alandır (26). Kaudat nükleusun bu rolleri ve literatürdeki bazı çalışmalar depresyon patofizyolojisinde etki olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada sol basal gangliadaki lezyonların MD ile güçlü bir ilişkisi olduğunu belirlenmişken; başka bir çalışmada kaudat infarktlar inme sonrası depresyonla ilişkili bulunmuştur (27, 28). Literatürde görüntüleme yöntemleriyle yapılan bazı çalışmalarda depresif hastalarda kaudat hacminde azalma saptanırken (29-32); bazı çalışmalarda bir değişim saptanmamıştır (33, 34).

1.6. Glial Fibrillar Asidik Protein

Glial hücrelerin en sık görülen çeşidi astrositlerdir (17). Astrositler nöronlara besin transferinde öncülük etmede, sinaptik iletimin sürdürülmesinde, ekstraselüler alanda elektrolit ve nörotransmitterin tamponlanması da dahil olmak üzere çok sayıda işlevi olan hücrelerdir (35-39).

Olgun ve reaktif astrosit hücreleri tarafından sitoskeletal ara filamentlerin birincil bileşeni olan Glial fibriller asidik protein (GFAP) sentezi gerçekleşir (40, 41). GFAP astrosite spesifik bir protein olup immunohistokimyasal çalışmalarda diğer glia hücrelerinden ayrılmasında kullanılmaktadır (14).

Astrosit disfonksiyonunun majör depresyonda etkin olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada glial ablasyon sağlayan farmakolojik ajan L_α aminoasid asitin prefrontal kortekse infüzyonu sonucu depresyon benzeri davranışlar ortaya çıkmıştır (42). Başka bir çalışmada kronik sosyal strese maruz kalan ratların hipokampusunda GFAP seviyelerinde azalma görülmüştür (43). Postmortem insan dokusu üzerinde yapılan bir çalışmada genç major depresyon bozukluğu (MDB) olan olguların kontrol grubuna göre prefrontal kortekste GFAP immunreaktivite (IR) alan fraksiyonu anlamlı olarak düşük bulunmuştur (38). Yapılan farklı çalışmalarda MDB'lerde anterior singulat kortek

beyaz cevherinde, dorsolateral prefrontal korteks iç katlarında, amigdala ve serebellumda GFAP IR'nin azalması rapor edilmiştir (44-48).

1.7. Vitamin D ve Depresyon

Majör depresyonun patofizyolojisinde etkin olduğu düşünülen bir başka etken ise D vitaminidir. Vitamin D'in iki kaynağı vardır: Bitkisel kaynaklı ergokalsiferal ve hayvan kaynaklı cholecalciferol (49). Bu iki form önce karaciğerde sonra başlıca böbreklerde hidroksilasyona uğrayarak aktif form olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e dönüşür (49). Son hidroksilasyon aşamasında yer alan 1α hidroksilasyon enzimi böbrek dışında beyinde dahil olmak üzere bir çok hücrede tanımlanmıştır (50).

Vitamin D'nin depresyonla ilişkisine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İki bin yetmiş katılımlı 65 yaş üstü kişilerini kapsayan bir çalışmada, D vitamini eksikliğinde depresif belirtiler riskinde belirgin artış bildirilmiştir (51). Yaş aralığının 15- 39 olduğu 7970 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada düşük vitamin D seviyesi ile depresyon riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (52). Bunun yanında depresyonun kişide oluşturduğu davranışsal tutumlarının D vitamin eksikliğine neden olabileceği ve bu sonuçları doğrulayabileceği düşünülmektedir. Bu tür karıştırıcı faktörlerin etkinliği azaltan prospektif çalışmalarda yapılmıştır. Altmış beş yaş ve üstü 954 yetişkin üzerinde 6 yıllık bir prospektif çalışmada, başlangıçta düşük D vitamini ve ardından gelen depresyon arasındaki ilişkiyi incelenmiştir (53); başlangıçta 25OHD_3 seviyesi diğer olgulara göre düşük olan olguların 3 ve 6 yıldaki depresyon ölçümlerinde anlamlı derecede yüksek skorlar aldığı görülmüştür.

1.8. Vitamin D Reseptörü

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hedef gen kontrolü sağlayarak gösterdiği biyolojik aktivitelerini Vitamin D Reseptörü (VDR) aracılığıyla gerçekleştirir. VDR nükleer reseptör ailesine ait olup transkripsiyon faktör indükleyen ligand olarak rol alır (54). Çeşitli çalışmalarda santral sinir sisteminde nöronal ve non-nöronal hücrelerde VDR varlığı tespit edilmiştir (50, 55, 56). İnsan beyinde prefrontal korteks, hipokampus, cingulat girus, talamus, hipotalamus, substantia nigra, depresyonun patofizyolojisinde etkileyen çoğu bölgeyi de içeren birçok alanda VDR tanımlanmıştır (50).

Bu çalışmada tedavisiz MDB sahip intihar ederek ölmüş olgular ile psikiyatrik olarak normal olan kontrol gruplarının sol hipokampus subgranular zonda

Ki67 ile sol hipokampus ve kaudat nükleus GFAP ve VDR ile boyanarak elde edilen sonuçlar literatür eşliğinde tartışılması amaçlandı.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Olguların Seçimi

Yaklaşık bir yıl içerisinde Elazığ ilinde otopsisı yapılan 16 erkek olgu yakınlarından yazılı onam alınarak beyin dokuları toplandı. Çalışmaya alınan intihar olguları yakınlarından alınan anamneze göre DSM V majör depresyon kriterlerine göre seçildi. İntihar olgularından kan sonuçlarına göre antidepresan ilaç varlığı tespit edilen 2 olgu ile patoloji sonuçlarında serebrovasküler patoloji saptanan bir olgu çalışmadan çıkarıldı. Tedavisiz majör depresyon hastası 7 intihar olgusu, yakınlarından alınan anamnez ve kan toksikoloji sonuçları ve son altı ay içinde reçete bilgilerine göre psikiyatrik rahatsızlığı olmayan 6 kontrol olgusu ile kıyaslandı.

2.2. Dokuların Hazırlanışı

Tüm olgulardan sol hipokampus ile baş kaudat nükleus değerlendirilmeye alındı. Sol hipokampus lateral genikulat başlangıcından kesilerek anterior ve posterior olarak ikiye ayrıldı. Her bölümden yaklaşık 8 kesit elde edildi. Monoklonal antikor Ki67 sol hipokampusun boyanmasında kullanılırken; monoklonal GFAP antikoru ve abcam 3805 Vitamin D Reseptörü antikoru sol hipokampus ve baş kaudat nükleusun boyanmasında kullanıldı.

2.3. Preparatların Değerlendirilmesi

Vitamin D Reseptör ve Ki67 ile boyanan preparatlar Olympus BX53 mikroskopta 40x büyütmede kör olarak sayıldı. Ki67 hipokampus dentat girusta subgranüler tabaka bölgesinde sayıldı. Sayılan Ki67 pozitif hücre sayısı sayma işleminin yapıldığı granüler hücre tabakası boyuna bölünerek hücre/mm olarak ifade edildi. Granüler hücre tabaka boyu Olympus cellsens standart 1.13 programı kullanılarak ölçüldü. VDR hipokampus dentat girusta 10 farklı alandan 100 granüler hücre de pozitif hücre sayılarının ortalaması alınarak çıkan sonuç yüzde olarak hesaplandı. Kaudat nükleusta 40x büyütmede 7 farklı alanda VDR pozitifliği olan nöronlar sayılan toplam nöronlara oranlanarak çıkan sonuçlar yüzde olarak ifade edildi. Hipokampus DG 4x lik büyütmede, kaudat nükleus 20x büyütmede birbirleriyle çakışmayan seri fotoğraf çekimleri yapıldı. Fotoğraflar JPEG olarak kaydedildi. Bu fotoğraflar Image J 1.48v (National Institutes of Health

<https://imagej.nih.gov/ij/index.html>) programında 8 bit formatına dönüştürüldü. Fotoğraflardaki hipokampus DG sınırları image j programı kullanılarak striata molekülara tabakasını ayıran hipokampal sulkus ile CA 4 piramidal nöronların tespit edildiği yere kadarki alan olarak belirlendi. GFAP IR alanlar ve sınırları belirlenen total alan non immunreaktif alanların arka plan olarak referans gösterilerek image j'nin eşdeğer özelliği kullanılarak ölçüldü. GFAP IR alanlar total alana oranlanarak alan fraksiyonu şeklinde hesaplandı. Kaudat nükleustaki çekimler hücre heterojenliğinin olduğu boyalı alanlarla sınırlandırıldı.

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı.

2.4. İstatistiksel Yöntem

Veriler SPSS 22 (IBM) programına aktarılarak Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Çalışılan parametreler ile yaş, postmortem interval (PMI), dokuların formolde kalış süreleri, depresyon süresi ile ilişkisi ve VDR IR ile Ki67 pozitifliği arasında ilişki spearman korelasyon analiziyle araştırıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak alındı.

3. BULGULAR

Toplamda 13 olgu bulunup, yedisi intihar ederek ölen tedavisiz MDB olgusu, altı olgu ise sağlıklı kontrol grubu idi. MDB yaş aralığı 32-56(ortanca;ortalama±standart hata 44±3,7) iken; kontrol grubunun yaş aralığı 28-50(41,6±3,4) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların demografik ve histolojik özellikleri

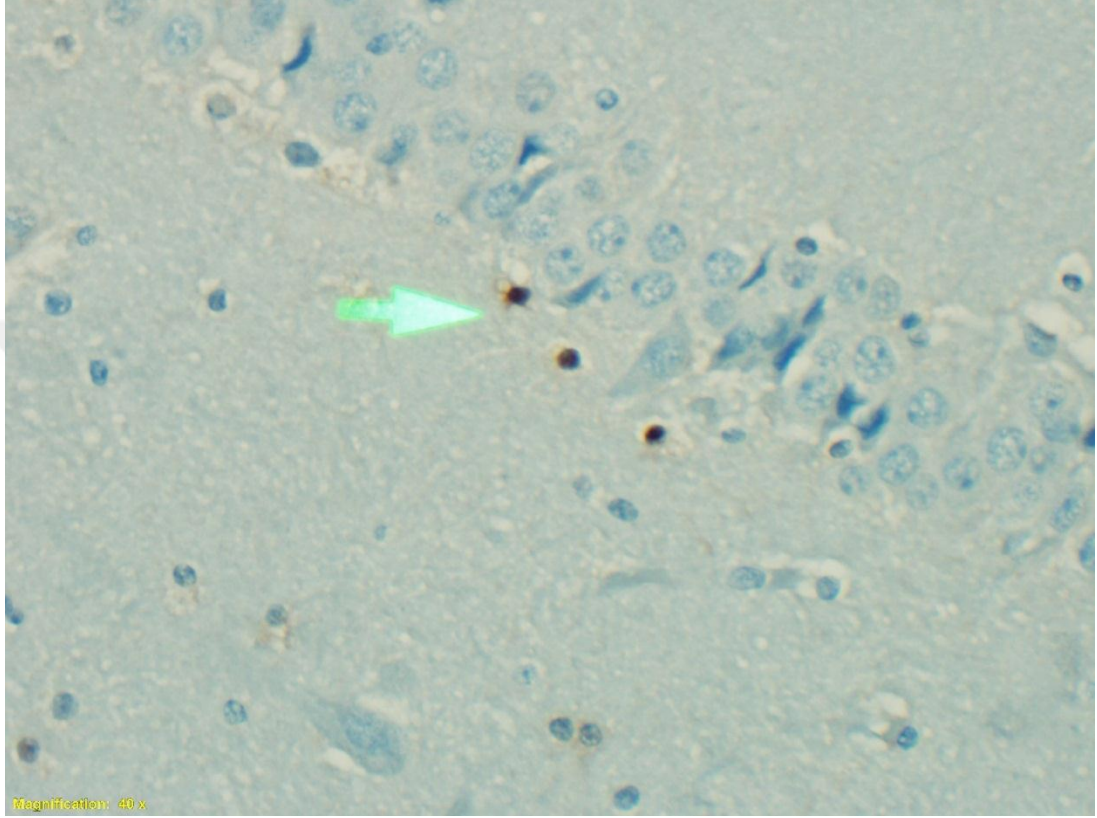
No	Grup	Yaş	PMI (saat)	Formolde kalış süresi (gün)	Ölüm Nedeni	Depresyon süresi (ay)
1	MDB	46	17	283	İntoksikasyon	22
2	MDB	56	5	281	ASY	6
3	Kontrol	48	8	340	KVH	-
4	Kontrol	50	15	153	KVH	-
5	MDB	32	60	184	Ası	4
6	MDB	34	10	154	Ası	8
7	Kontrol	37	13	329	Pulmoner tromboemboli	-
8	MDB	55	5	147	Ası	25
9	MDB	37	15	114	Ası	10
10	Kontrol	28	5	204	ASY	-
11	MDB	48	58	118	Ası	14
12	Kontrol	48	6	21	KVH	-
13	Kontrol	40	8	28	Travma	-

ASY: ateşli silah yaralanması KVH: kardiovasküler hastalık

Çalışmaya alınan hiçbir olguda kanda ve son 6 aylık reçete dökümünde anti depresan ilaç kullanımı saptanmadı.

Kontrol grubu ile intihar grubu arasında yaş, PMI, dokuların formolde kalma süresi açısından bir fark bulunmadı (p=0,774; p=0,280; p=0,886)

Dentat Girus subgranular zonda Ki67 pozitif hücre sayısı (hücre/mm GHT) MDB grubu le kontrol grubu arasında anterior ve posterior DG’da istatiksel bir fark saptanmadı ($p=0,098$; $p=0,176$) (Şekil 4) Toplamda 13 olgunun altısında Ki67 pozitifliği gözlenmedi (Tablo 2).



Şekil 4. Dentat Girus subgranüler zonda Ki67 hücre pozitifliği (ok işareti)

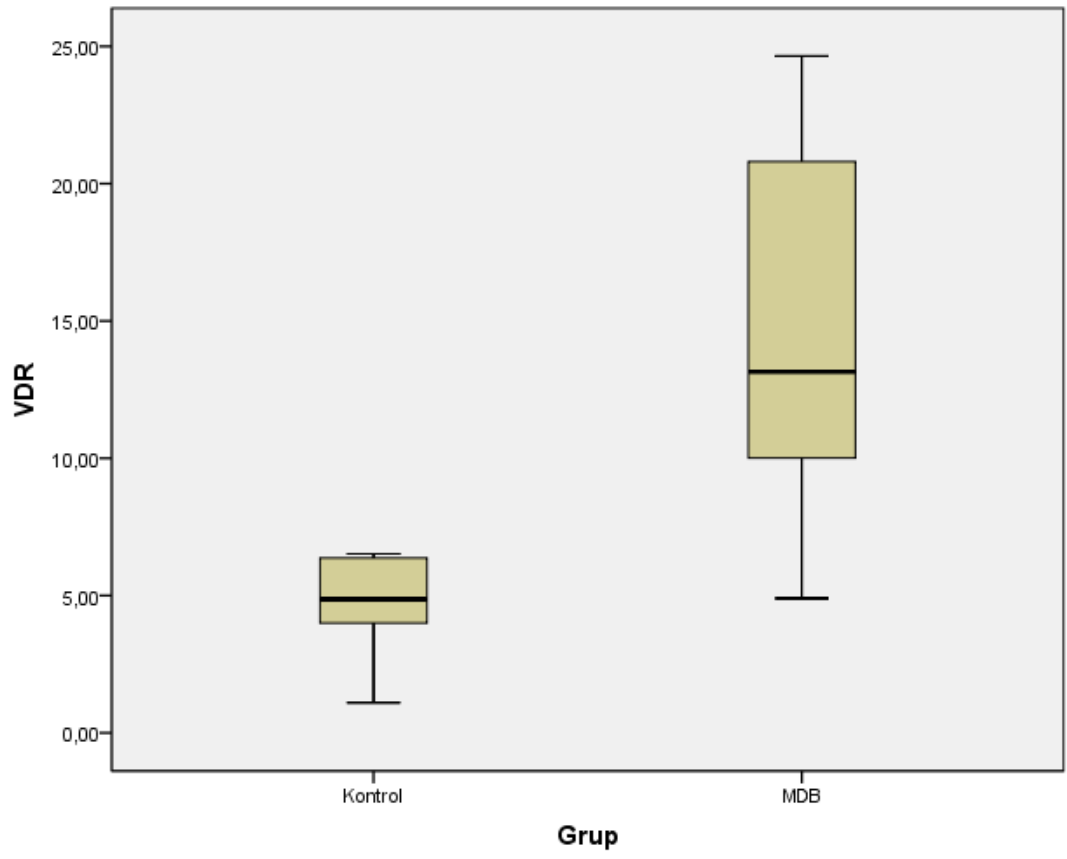
Tablo 2. Ki67 pozitifliğin [hücre/mm granüler hücre tabakası (GHT)] olgulara göre dağılımı

Yaş	Grup	Anterior	Posterior
		Hipokampus Ki67 Pozitif Hücre/mm GHT	Hipokampus Ki67 Pozitif Hücre/mm GHT
34	MDB	0,12	1,53
37	MDB	0,39	1,79
32	MDB	0,53	1,29
28	Kontrol	2,90	1,50
40	Kontrol	2,96	2,49
37	Kontrol	3,25	4,37
50	Kontrol	5,64	5,08
46	MDB	-	-
56	MDB	-	-
48	Kontrol	-	-
55	MDB	-	-
48	MDB	-	-
47	Kontrol	-	-

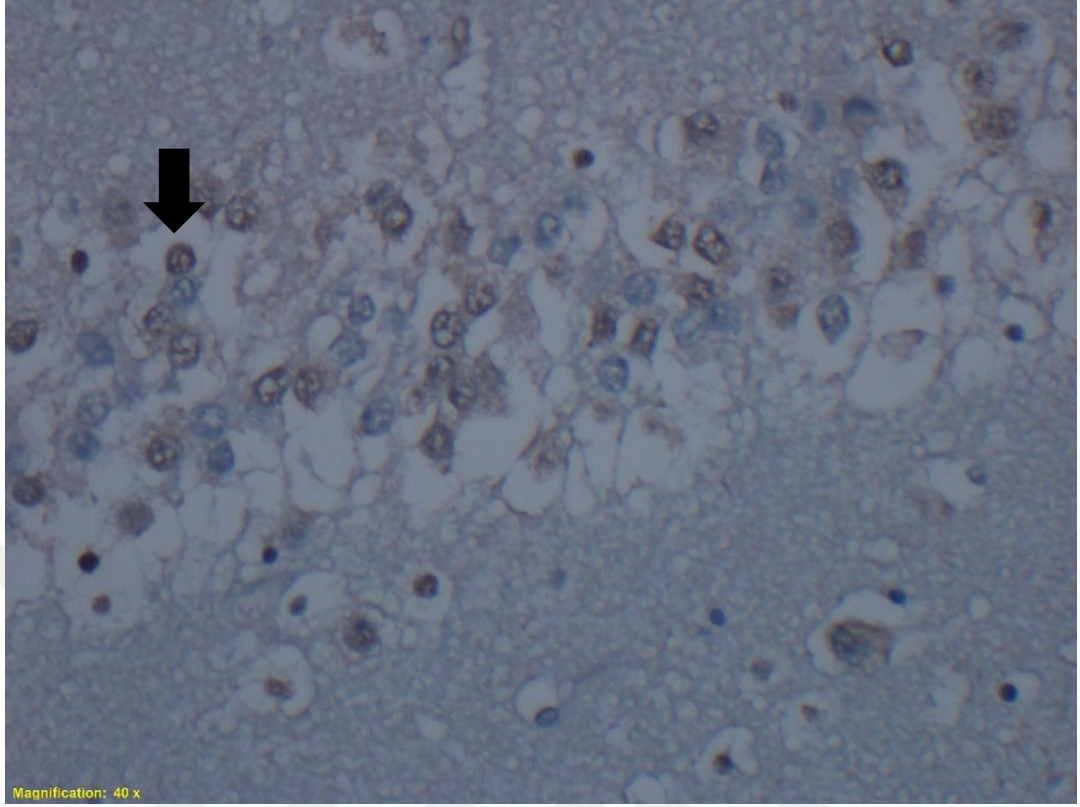
Anterior DG’da GFAP IR alan fraksiyonu (%) MDB grupta ortalanca 28,9 (aralık =13,5-34,1; ortalama $\pm$ standart hata =27 $\pm$ 2,4) kontrol grubu ortalanca değer 29,1 (25,4-38,4; 31,2 $\pm$ 2,2) olup aralarında istatistiksel bir fark saptanmadı (p=0,391).

Posterior DG’de GFAP IR alan fraksiyonu MDB grupta ortalanca 26,7 (13,7-31,8; 26 $\pm$ 2,2); kontrol grubunda 29,7 (22,8-39,2; 29,9 $\pm$ 2,5) olup aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,475).

Anterior DG granüler tabakada VDR IR granüler hücre yüzdesi (%) MDB grupta ortalanca değer 13,2 (4,9-24,6; 14,9 $\pm$ 2,9); kontrol grubunda 4,9 (1,1-6,5; 4,6 $\pm$ 0,8) olup MDB grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,009) (Şekil 5, 6).



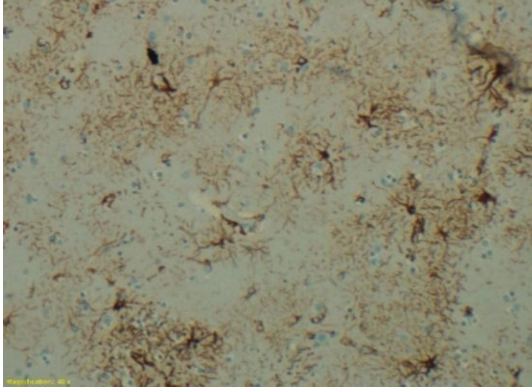
Şekil 5. Anterior DG granüler hücre tabakasında VDR IR granüler hücre yüzdesi



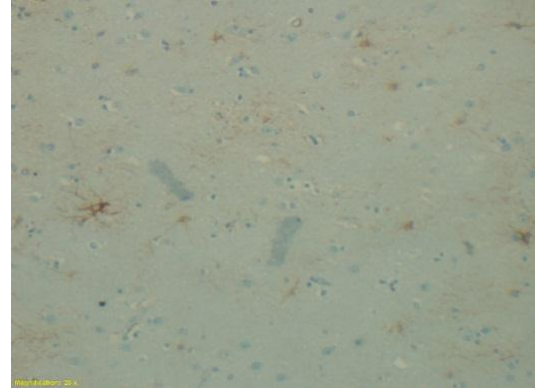
Şekil 6. Dentat Girus granüler hücre tabakasında VDR IR granüler hücre görünümü

Posterior DG granüler tabakada VDR IR granüler hücre yüzdesi (%) MDB grupta 10,6 (5,2-22,9; $11,8 \pm 2,4$); kontrol grubunda 5,4 (4,2-20,5; $8,3 \pm 2,5$) olup aralarında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,116$)

Kaudat nükleusta GFAP IR boyama alanlarının gliozisle ilişkili olmaksızın bazı olgularda her alanda eşit dağılım gösterdiği bazı olgularda küçük bir alana sınırlı olduğu görülmüştür (Şekil 7a, b).



Şekil a

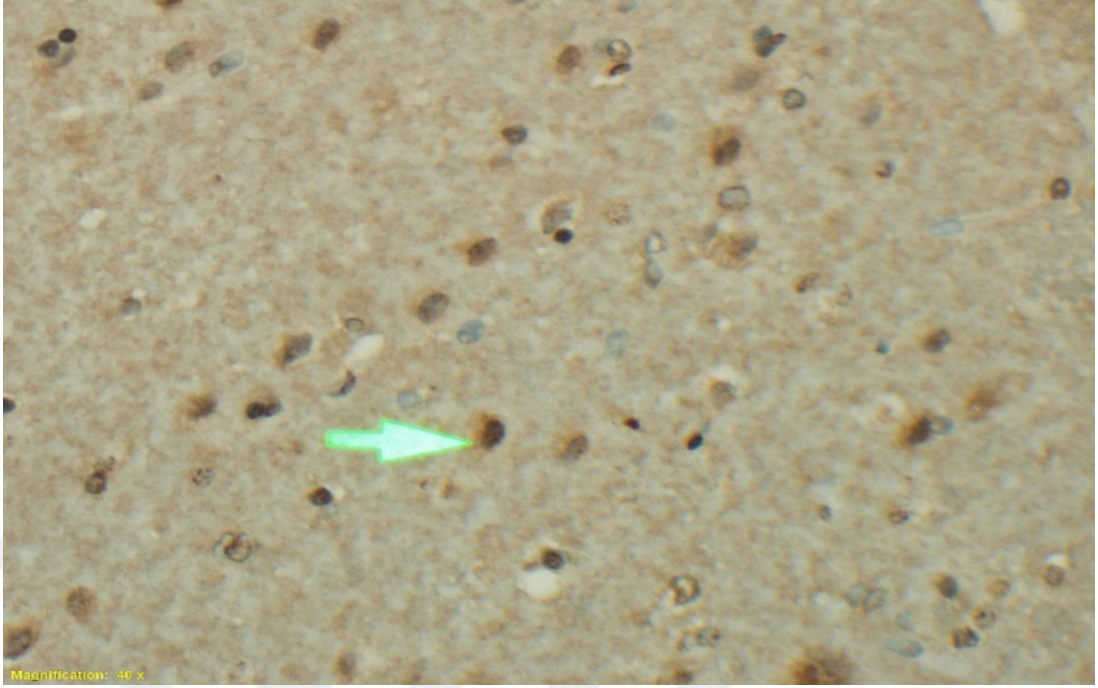


Şekil b

Şekil 7. Kaudat nükleus GFAP IR boyamaları kişiden kişiye farklılık gösterdiği belirlendi. (a) 34 yaş intihar olgusu, (b) 37 yaş intihar olgusu

Kaudat nükleusta GFAP IR alan fraksiyonu (%) 16,7 (8,2-29,4; $17,9 \pm 3,1$); kontrol grubunda 11,3 (5,6-24,8; $13,6 \pm 3,4$) olup aralarında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0,252$).

Kaudat nükleus nöronlarında VDR IR pozitif hücre yüzdesi MDB grubunda 22,3 (11,7-34,8 $22,3 \pm 2,8$); kontrol grubunda 19,5 (8,3-60; $28,3 \pm 8,8$) olup aralarında istatistiksel bir fark bulunmadı ($p=0,99$) (Şekil 8)



Şekil 8. Kaudat nükleusta nöronlarda VDR IR pozitifliği (ok işareti)

Tedavisiz major depresyon olgu grubunda anterior DG’de Ki67 pozitif hücre sayısı, yaş ile negatif korelasyon ($r=-0,867$ $p=0,012$) gösterirken; PMI, dokunun formolde kalış süresi ile korelasyon bulunmadı. Posterior DG’de Ki67, GFAP IR ve VDR IR ile kaudat nükleus GFAP IR ve VDR IR’nin yaş, PMI, formolde kalış süresi arasında bir korelasyon saptanmadı.

Gruplara ayırmadan Ki67 pozitifliği saptanan olgular değerlendirilmeye alındığında anterior DG Ki67 pozitifliği ile VDR IR’si arasında negatif bir korelasyon saptandı ($r=-0,857$ $p=0,014$).

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada MDB olgularında sol hipokampusda Ki67, GFAP, VDR IR ve sol baş kaudat nükleusda GFAP ve VDR IR düzeylerinde değişiklik olup olmadığı araştırıldı.

4.1. Hipokampus ve Ki67

Reif ve ark.'nın (25) yaptığı bir çalışmada anterior hipokampusta bölünen hücrelerin depresif hastalarda kontrol grubuna göre bir fark olmadığını belirtmiştir. Boldiri ve ark.'nın (57) yaptığı bir çalışmada tedavisiz majör depresyon hastalarında kontrol grubuna göre DG'de Ki67 pozitifliği %50 daha az bulunmasına karşın bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada ise intihar olgularında anterior ve posterior DG'de Ki67 pozitifliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu. Bu durum çalışmadaki olgu sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Bunun yanında bazı MBD ve kontrol olgularında Ki67 pozitif hücre olmaması sonucu etkilemiş olabilir. Bunlarla beraber Ki67 pozitif hücre bulunmaması, Reif ve ark.'nın (25) yaptığı çalışmada da rastlanmış olup 62 yaşa kadarki olgularda Ki67 pozitifliği gözlemlendiği belirtilmiştir (58). Dennis ve ark.'nın (59) yaptığı bir çalışmada 8 erişkin olgudan 2'sinde Ki67 pozitifliği saptamıştır. Başka bir çalışmada DG'de doublecortin pozitif hücrelerde 38 yıldan sonra Ki67 pozitifliği saptamamıştır (58). Temporal lob epilepsi cerrahi materyallerinin de kullanıldığı Sorrells ve ark.'nın (60) yaptığı yakın tarihli bir çalışmada ise nöron markerleri kombine olarak kullanılmış, 13 yaşından sonra hiçbir olguda nörogenesis saptanmamış, ayrıca Ki67 pozitifliğinin yaşla beraber azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların aksine nöropsikiyatrik olguların dışlanarak yapıldığı bir çalışmada DG'de sessiz çoğalan hücreler yaşla beraber azalma göstermekle beraber varlığını sürdürdüğü ve Ki67 pozitifliği yaşla beraber değişim göstermediği belirtilmiştir (61). Bu çalışmada ise MDB olgularında anterior DG Ki67 pozitif hücre sayısı ile yaş arasında negatif bir ilişki saptandı. Bütün bunlar dikkate alındığında kişinin yaşam tarzı, kullandığı ilaçlar, sahip olduğu nöropsikiyatrik hastalıklar erişkin yaşta DG çoğalan hücre havuzunda etkili olabileceğini düşündürmektedir.

4.2. Hipokampusta ve GFAP

Cobbs ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sol hipokampusun rostral bölgesinde GFAP IR alan fraksiyonu DG'de kontrol grubuna göre kadınlarda anlamlı olarak düşük bulunurken, erkeklerde bulunmamıştır (17). Bu çalışmada da hem anterior hem posterior DG'de GFAP IR alan fraksiyonu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Miguel-Hidalgo ve ark.'nın (38) yaptığı çalışmada MDB hastalarıyla kontrol grubu arasında dorsolateral prefrontal kortekste GFAP IR alan fraksiyonu açısından anlamlı fark gözlenmezken; MDB olguları yaş gruplarına göre ayrıldığında 45 yaş ve altı MDB grubunun 45 yaş üstü MDB grubu ve kontrol grubuna göre GFAP IR'de alan fraksiyonunda anlamlı bir düşüş belirlenmiştir. Aynı çalışmada yaşlı MDD grubunun yaşlı kontrol grubuna göre GFAP IR alan fraksiyonu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (38). Si ve arkadaşlarının (47) western blot yöntemiyle yaptığı bir çalışmada 60 yaş altı MDB grubu ile aynı yaş kontrol grubuna kıyasla dorsolateral prefrontal kortekste GFAP düzeyinde anlamlı bir düşüş saptanırken; 60 yaş üstü MDB grubu ile aynı yaş kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hipokampus üzerine yapılan eski bir çalışmada yaşla GFAP seviyesinin anlamlı bir korelasyon (62) göstermiş olduğu da dikkate alındığında, bu çalışmada GFAP düzeylerinin anlamlı bulunmaması yaş aralığının geniş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bunun yanında sayının yetersiz olması da bir başka kısıtlayıcı etken olarak görülebilir.

4.3. Hipokampus ve VDR

1 α dihidroksivitamin D3'ün kemik dokusundaki kalsiyum homeostazı rolü yanında merkezi sinir sistemi fonksiyonlarındaki rolüne dair kanıtlar artmaktadır (63). Yapılan bir çalışmada primer astrosit kültüründe 1 α dihidroksivitamin D3, sinir büyüme faktörü (NGF) ve nörotropin 3 ekspresyonunu artırırken; nörotropin 4 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (64, 65). Başka bir çalışmada 1 α dihidroksivitamin D3, glial kökenli nörotrofik faktör (GDNF) ekspresyonunun güçlü bir indükatörü olduğu belirlenmiştir (66). Non nöronal hücrelerin yanında embriyonik hipokampal hücre kültürlerinde de NGF artışı olduğu saptanmıştır (63, 67, 68). Bunlarla beraber 1,25(OH)₂D₃ kolin asetiltransferaz enziminin gen ekspresyonunun artışı aracılığıyla asetilkolin gibi nöromediatörlerin sentezinin

modifiyesinde önemli bir faktördür (69). Vitamin D GABA'erjik nörotransmisyonla ilişkili gen ekspresyonuna etkisi (70) olduğu ve katekolamin biyosentezinden sorumlu tirozin hidroksilaz ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur (71,72).

Yapılan bir çalışmada VDR dansitesi birkaç dokuda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tarafından düzenlendiği belirlenmiştir (73). Bunun yanında vitamin D eksikliği olan annelerden doğan neonatal ratlarda VDR'de bir değişim saptanmamıştır (74). Yapılan başka bir çalışmada gestasyonel dönemde vitamin D'den yoksun bırakılan yetişkin yavrularda VDR mRNA içeriğinde değişiklik saptanmamıştır (75). Bu durum vitamin D düzeylerinin VDR regülasyonunda tek başına etkin olmadığını düşündürmektedir. Bu çalışmada anterior DG'de intihar olgularında VDR IR hücre yüzdesi kontrol grubuna göre yüksek bulunurken; posterior DG'de anlamlı bir fark bulunmadı. Hipokampusun farklı anatomik bölgelerin farklı etkilenmesi farklı işlevler üstlenmesiyle ilgili olabilir. Nitekim hipokampusun anterior parçasının duygu düzenlemede rol alırken; posterior parçasının çoğunlukla bilişsel işlevlerde etkin olduğu belirtilmiştir (76). Yapılan postmortem bir çalışmada depresyon hastalarının anterior ve orta DG'de granüler hücre sayısının kontrol gruplarına göre daha az olduğu, posterior DG'de değişim göstermediği bulunmuştur (77). Bütün bunlar dikkate alındığında duyguların düzenlenmesinde etkin rol oynayan anterior hipokampusun intihar olgularında olumsuz etkilendiği VDR' nin nöron koruyucu faktör ve nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde etkin rolleri düşünüldüğünde bir savunma mekanizması olarak anterior DG'de VDR artışı saptanmış olabileceğini düşündürmektedir.

Hayvan deneyi ve kültür ortamında yapılan çalışmalarda vitamin D'nin proliferasyon önleyici etkisi gösterilmiştir (63, 67, 74). Bu çalışmada anterior DG Ki67 pozitif hücre sayısı ile VDR IR arasında negatif bir korelasyon bulunması vitamin D'nin hücre proliferasyonu önlediğine yönelik çalışmaları destekler niteliktedir.

4.4. Kaudat Nükleus

Magnetik rezonans görüntü çalışmalarının yer aldığı bir meta analiz çalışmasında; sağ ve sol kaudat nükleus ayrı ayrı değerlendirildiğinde kaudat hacimde anlamlı bir fark saptanmazken, total kaudat hacminde depresif hastalarda

azaldığı belirlenmiştir (15). Shah ve ark.'nın (78) yaptığı bir çalışmada ise tedaviye dirençli depresif hastalar iyileşen hastalar ve sağlıklı kişilere göre daha küçük kaudat dokusuna sahip olduğu bulunmuştur. Bütün bunlar kaudat nükleusdaki değişimlerin depresyonun kalıcılığı ile bağlantılı olduğu şeklinde yorumlanabilir (79). Yapılan bir çalışmada inflamasyonun GFAP ekspresyonu artırdığı ve MD'in inflamasyonun artmış indeksleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (80). İntihar eden depresif olgularla yapılan bir çalışmada kaudat nükleusta GFAP mRNA ve protein seviyeleri kontrol grubuna göre bu çalışmadan farklı olarak daha düşük çıkmıştır (81). Buna ek olarak MD'de astrositlerin bazı genlerin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (82, 83). Bütün bunlar GFAP düzeylerinin MD depresyonlu bireylerde olasılıkla ilk aşamada artış gösterirken; depresyonun süre ve şiddetin etkisiyle astrositlerin disfonksiyone olması ile azaldığını düşündürmektedir. Bu çalışmada hipokampustan farklı olarak kaudat nükleusta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da GFAP alan fraksiyonu intihar eden olgularda yüksek nöronlardaki VDR oranları düşük bulundu. Bu durum kaudat nükleusun MD'de hipokampus gibi ilk aşamada etkilenmediği şeklinde yorumlanabilir. Bunun yanında kaudat nükleusun tedavi alan depresif hastalar ile almayanlar arasındaki ilişkiyi ve depresyonun başlangıç süresi ile olan ilişkisine yönelik çalışmaların eksikliği bu konu hakkında yorum yapmayı zorlaştırmaktadır.

Bu çalışmada kısıtlılık oluşturan en önemli etken çalışmanın yapıldığı zaman aralığının darlığı ve bunun sonucu olarak örneklem sayısının az olmasıdır.

Başka bir kısıtlılık ise literatürde VDR'nin subsellüler dağılımı ile ilgili tartışmalardır. Literatürde VDR'nin nükleer boyama yaptığı ve bunun en spesifik antikörlerin monoklonal olduğu belirtilmiştir (84). Buna karşın VDR'nin subsellüler dağılımını araştırıldığı bir çalışmada (85) VDR'nin embriyonik dönemde nükleer dağılımının baskın olduğu, erişkin dönemde ise bağırsak ve böbrekte membranöz dağılım gösterdiği bu dağılımın beyinde olmadığı monoklonal antikör kullanarak göstermiştir. Buna karşın Dursun ve ark.'ı poliklonal antikör kullanarak nöronlarda membranöz VDR bulunduğunu göstermiştir (86). Bütün bunlar poliklonal ve monoklonal antikörler spesifikliği konusunda tartışmalar oluşturmaktadır. VDR'nin subsellüler dağılımı konusunda yaşanan bu tartışmalar bu reseptörün işlevi konusunda halen yeterli veriler olmamasında kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmada bir başka kısıtlayıcı durum kaudat nükleusun GFAP IR boyamalarında yaşanmıştır. Boyama alanlarının gliozisle ilişkili olmaksızın bazı olgularda her alanda eşit dağılım gösterdiği bazı olgularda küçük bir alana sınırlı olduğu görülmüştür. Bu durum Migue-Hidalgo ve ark.'nın (38) yaptığı çalışmada da gözlenmiştir.

Sonuç olarak intihar eden MDB olgularda anterior hipokampusun immunohistokimyasal olarak değişimler gösterdiği ve VDR'nin bulunduğu dokuda olumsuz şartlarda nöron koruyucu işlevlerinin bir sonucu olarak artış göstermiş olabileceği düşünülmektedir.



5. KAYNAKLAR

1. Kierszenbaum A, Tres LL. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. 4th Edition, Philadelphia: Saunders, 2016.
2. Vanderah TW, Gould DJ. Nolte's the Human Brain: An Introduction to its Functional Anatomy. 7th Edition, Philadelphia: Elsevier, 2016.
3. Alkan F, Sinir sistemi gelişimi. Embriyoloji Ders Kitabı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2008: 194-209.
4. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Dalçık H (Çeviren) s. 379-402. Onuncu baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2016.
5. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's Human Embryology. 5th Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015.
6. Sadler, TW. Langman's Medical Embryology. 12th edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
7. Kiernan JA, Rajakumar N. Barr's The Human Nervous System An Anatomical Viewpoint. 10th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
8. Duvernoy HM. The Human Hippocampus an Atlas of Applied Anatomy. Berlin: Springer, 1988.
9. Mai JK, Paxinos G. The Human Nervous System. 3th Edition, London: Elsevier, 2012.
10. Preventing suicide: a resource for media professionals, update 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/en/).
11. Robins E, Murphy G, Wilkinson RH Jr Gassner S, Kayes J. Some clinical considerations in the prevention of suicide based on a study of 134 successful suicides. Am J Public Health 1959; 49: 888-899.

12. Amerikan Psikiyatri Birliđi, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-5). Korođlu E (Çeviren). Beşinci baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliđi, 2014.
13. Aaltonen KI, Isometsä E, Sund R, Pirkola S. Decline in suicide mortality after psychiatric hospitalization for depression in Finland between 1991 and 2014. *World Psychiatry* 2018; 17: 110-112.
14. Rajkowska G, Stockmeier C. Astrocyte Pathology in Major Depressive Disorder: Insights from Human Postmortem Brain Tissue. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 1225–1236.
15. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 1–16.
16. Cobb JA, Simpson J, Mahajan GJ, Overholser JC, Jurjus GJ, Dieter L, et al. Hippocampal volume and total cell numbers in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 299–306.
17. Cobb JA, O'Neill K, Milner J, Mahajan GJ, Lawrence TJ, May WL, et al. Density of GFAP-immunoreactive astrocytes is decreased in left hippocampi in major depressive disorder. *Neuroscience* 2016; 316: 209–220.
18. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313–1317.
19. Jacobs BL, van Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 262–269.
20. Coe CL, Kramer M, Czéh B, Gould E, Reeves AJ, Kirschbaum C, et al. Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile Rhesus monkeys. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1025–1034.

21. Malberg JE, Duman RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: Reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1562–1571.
22. Perera TD, Dwork AJ, Keegan KA, Thirumangalakudi L, Lipira CM, Joyce N, et al. Necessity of hippocampal neurogenesis for the therapeutic action of antidepressants in adult Nonhuman primates. *PLoS One* 2011; 6:e17600.
23. Kempermann G, Song H, & Gage FH. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2015; 7: a018812.
24. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 Protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182: 311–322.
25. Reif A, Fritzen S, Finger M, Strobel A, Lauer M, Schmitt A, et al. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol Psychiatry*. 2006; 11: 514–522.
26. Lehericy S, Gerardin E. 2002. Normal functional imaging of the basal ganglia. *Epileptic Disord* 2002; 4: 23–30.
27. Starkstein SE, Robinson RG. Affective Disorders and Cerebral Vascular Disease. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 170–182.
28. Vataja R, Leppävuori A, Pohjasvaara T, Mäntylä R, Aronen HJ, Salonen O, et al. Poststroke Depression and Lesion Location Revisited. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 156–162.
29. Bonelli RM, Kapfhammer HP, Pillay SS, Yurgelun-Todd DA. Basal ganglia volumetric studies in affective disorder: What did we learn in the last 15 years? *J Neural Transm* 2006; 113: 255–268.
30. Hickie IB, Naismith SL, Ward PB, Scott EM, Mitchell PB, Schofield PR, et al. Serotonin transporter gene status predicts caudate nucleus but not amygdala or hippocampal volumes in older persons with major depression. *J Affect Disord* 2007;

98: 137–142.

31. Pillay SS, Renshaw PF, Bonello CM, Lafer BC, Fava M, Yurgelun-Todd D. A quantitative magnetic resonance imaging study of caudate and lenticular nucleus gray matter volume in primary unipolar major depression: relationship to treatment response and clinical severity. *Psychiatry Res* 1998; 84: 61–74.
32. Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR, Doraiswamy PM, Na C, Husain MM, et al. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 553–557.
33. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal Volume Reduction in Major Depression. *Am J psychiatry* 2000; 157: 115–117.
34. Lacerda ALT, Nicoletti MA, Brambilla P, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, et al. Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder. *Psychiatry Res - Neuroimaging* 2003; 124: 129–140.
35. Gosselin RD, Gibney S, O'Malley D, Dinan TG, Cryan JF. Region specific decrease in glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the brain of a rat model of depression. *Neuroscience* 2009; 159: 915-925.
36. Iadecola C, Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1369–1376.
37. Schousboe A, Waagepetersen HS. Glial modulation of GABAergic and glutamatergic neurotransmission. *Curr Topics Med Chem* 2006; 6: 929–934.
38. Miguel-Hidalgo JJ, Baucom C, Dilley G, Overholser JC, Meltzer HY, Stockmeier CA, Rajkowska G. Glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the prefrontal cortex distinguishes younger from older adults in major depressive disorder. *Biological psychiatry* 2000; 48: 861-873.

39. Coyle JT, Schwarcz R. Mind glue. Implications of glial cell biology for psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 90–93.
40. Jacque CM, Vinner C, Kujas M, Raoul M, Racadot J, Baumann NA. Determination of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in human brain tumors. *J Neurol Sci* 1978; 35: 147-55.
41. Middeldorp J, Hol EM. GFAP in health and disease. *Prog Neurobiol* 2011; 93: 421-43.
42. Banasr M, Duman RS. Glial Loss in the Prefrontal Cortex Is Sufficient to Induce Depressive-like Behaviors. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 863–870.
43. Araya-Calli's C, Hiemke C, Abumaria N, Flugge G. Chronic psychosocial stress and citalopram modulate the expression of the glial proteins GFAP and NDRG2 in the hippocampus. *Psychopharmacology* 2012; 224: 209–222.
44. Altshuler LL, Abulseoud OA, Foland-Ross L, Bartzokis G, Chang S, Mintz J, et al. Amygdala astrocyte reduction in subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010; 12: 541-549.
45. Gittins RA, Harrison PJ. A morphometric study of glia and neurons in the anterior cingulate cortex in mood disorder. *J Affect Disord* 2011; 133: 328-332.
46. Davis S, Thomas A, Perry R, Oakley A, Kalaria RN, O'brien JT. Glial fibrillary acidic protein in late life major depressive disorder: an immunocytochemical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 556-560.
47. Si X, Miguel-Hidalgo JJ, O'Dwyer G, Stockmeier CA, Rajkowska G. Age-dependent reductions in the level of glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 2088-2096.
48. Fatemi SH, Laurence JA, Araghi-Niknam M, Sary JM, Schulz SC, Lee S, Gottesman II. Glial fibrillary acidic protein is reduced in cerebellum of subjects with major depression, but not schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 69: 317-323.

49. Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: Causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev* 2009; 67: 481–492.
50. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21–30.
51. Stewart R, Hirani V. Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national survey population. *Psychosom Med* 2010; 72: 608–612.
52. Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: The third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med* 2010; 3: 29.
53. Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, Vazzana R, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Depressive Symptoms in Older Women and Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3225–3233.
54. Wrzosek M, Lukaszkiwicz J, Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piatkiewicz P, et al. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Reports* 2013; 65: 271–278.
55. Langub MC, Herman JP, Malluche HH, Koszewski NJ. Evidence of functional vitamin D receptors in rat hippocampus. *Neuroscience* 2001; 104: 49–56.
56. Baas D, Prüfer K, Ittel ME, Kuchler- Bopp S, Labourdette G, Sarliève LL, Brachet P. Rat oligodendrocytes express the vitamin D3 receptor and respond to 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Glia* 2000; 31: 59-68.
57. Boldrini M, Underwood MD, Hen R, Rosoklija GB, Dwork AJ, John Mann J, et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34: 2376–2389.

58. Knoth R, Singec I, Ditter M, Pantazis G, Capetian P, Meyer RP, et al. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. *PLoS One* 2010; 5: e8809.
59. Dennis CV, Suh LS, Rodriguez ML, Kril JJ, Sutherland GT Human adult neurogenesis across the ages: an immunohistochemical study. *Neuropathol. Appl. Neurobiol* 2016; 42: 621–638.
60. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* 2018; 555: 377.
61. Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, Simeon LR, Pavlova I, Poposka V, et al. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell Stem Cell* 2018; 22: 589-599.
62. David JP, Ghazali F, Fallet-Bianco C, Watzet A, Delaine S, Boniface B, et al. Glial reaction in the hippocampal formation is highly correlated with aging in human brain. *Neurosci Lett* 1997; 235: 53–56.
63. Marini F, Bartoccini E, Cascianelli G, Voccoli V, Bavaglia MG, Magni MV, et al. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in embryonic hippocampal cells. *Hippocampus* 2010; 20: 696–705.
64. Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, De Luca HF, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Mol Brain Res* 1994; 24: 70–76.
65. Neveu I, Naveilhan P, Baudet C, Brachet P, Metsis M. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes. *Neuroreport* 1994;6: 124-126.
66. Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport* 1996; 7: 2171-2175.

67. Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003; 343:139–143.
68. Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S. Hippokampal Nöronlardaki Sinir Büyüme Faktörü (NGF) Salınımı Üzerine Vitamin D'nin Etkisi. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi* 2014; 51(2).
69. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 100–105.
70. Feron F, Burne THJ, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental Vitamin D₃ deficiency alters the adult rat brain. *Brain research bulletin* 2005; 65: 141-148.
71. Cui X, Pertile R, Liu P, Eyles DW. Vitamin D regulates tyrosine hydroxylase expression: N-cadherin a possible mediator. *Neuroscience* 2015; 304: 90-100.
72. Sanchez B, Relova JL, Gallego R, Ben-Batalla I, Perez-Fernandez R. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. *J Neurosci Res* 2009; 87:723–732.
73. Darwish H, DeLuca HF. Vitamin D-regulated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1993; 3: 89–116.
74. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D₃ and brain development. *Neuroscience* 2003; 118: 641–653.
75. Eyles D, Almeras L, Benech P, Patatian A, Mackay-Sim A, McGrath J, et al. Developmental vitamin D deficiency alters the expression of genes encoding mitochondrial, cytoskeletal and synaptic proteins in the adult rat brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 538–545.

76. Fanselow MS, Dong HW. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron* 2010; 65: 7–19.
77. Boldrini M, Santiago AN, Hen R, Dwork AJ, Rosoklija GB, Tamir H, Arango V, Mann JJ. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 1068.
78. Shah PJ, Glabus MF, Goodwin GM, Ebmeier KP. 2002. Chronic, treatment resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *Br. J. Psychiatry* 2002; 180: 434–440.
79. Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *Journal of affective disorders* 2009; 117:1-17.
80. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 732-741.
81. Torres-Platas SG, Nagy C, Wakid M, Turecki G, Mechawar N. Glial fibrillary acidic protein is differentially expressed across cortical and subcortical regions in healthy brains and downregulated in the thalamus and caudate nucleus of depressed suicides. *Molecular psychiatry* 2016; 21: 509.
82. Ordway GA, Szebeni A, Chandley MJ, Stockmeier CA, Xiang L, Newton SS, et al. Low gene expression of bone morphogenetic protein 7 in brainstem astrocytes in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 855-68.
83. Chandley MJ, Szebeni K, Szebeni A, Crawford J, Stockmeier CA, Turecki G, et al. Gene expression deficits in pontine locus coeruleus astrocytes in men with major depressive disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2013; 38: 276.
84. Wang Y, Becklund BR, DeLuca HF. Identification of a highly specific and versatile vitamin D receptor antibody. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2010; 494: 166-177.

- 85.** Eyles DW, Liu PY, Josh P, Cui X. Intracellular distribution of the vitamin D receptor in the brain: comparison with classic target tissues and redistribution with development. *Neuroscience* 2014; 268: 1-9.
- 86.** Dursun E, Gezen-Ak D. Vitamin D receptor is present on the neuronal plasma membrane and is co-localized with amyloid precursor protein, ADAM10 or Nicastrin. *PloS one* 2017; 12: e0188605.



6. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Malatya’da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Malatya’da tamamladım. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 2012 yılında mezun oldum. Mecburi hizmetimi Malatya Hekimhan ilçesinde tamamladım. Halen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

