



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA
ANTİDEPRESAN TEDAVİSİNİN SERUM
NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİNE
ETKİSİNİN VE ANHEDONİ VE SUİSİDALİTE İLE
SERUM NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Elif ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Temmuz 2024
İSTANBUL**



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA
ANTİDEPRESAN TEDAVİSİNİN SERUM
NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİNE
ETKİSİNİN VE ANHEDONİ VE SUİSİDALİTE İLE
SERUM NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Elif ÖZTÜRK

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet Emrah KARADERE**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Temmuz 2024
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Elif ÖZTÜRK'ün hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA ANTİDEPRESAN TEDAVİSİNİN SERUM NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN VE ANHEDONİ VE SUİSİDALİTE İLE SERUM NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ”başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet Emrah KARADERE
(Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

(imza)

(imza)

Tarih: __/07/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA ANTİDEPRESAN TEDAVİSİNİN SERUM NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN VE ANHEDONİ VE SUİSİDALİTE İLE SERUM NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ” başlıklı uzmanlık tezimin tarafımdan ve kendi sözcüklerimle yazıldığını ve bu tezde;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Temmuz, 2024

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Emrah KARADERE katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Elif ÖZTÜRK

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecim boyunca, psikiyatri alanındaki deneyimlerinden ve bilgilerinden her daim yararlandığım, klinik pratiğimde karşılaştığım zorlu durumlarda ve koşullarda her zaman desteğini hissettiğim ve tecrübeleriyle geliştiğim, bölümümü, hastanemi ve işimi sevmemi sağlayan tez danışmanım değerli hocam *Doç. Dr. Mehmet Emrah Karadere*'ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi süresince deneyimlerinden yararlandığım, desteklerini daima hissettiğim başta Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. Aynur Görmez'e, bölümümüz değerleri hocaları Doç. Dr. Hasan Turan Karatepe'ye, Doç. Dr. Rümeysa Yeni Elbay'a, rotasyonlar süresince bilgilerini esirgemeyen Prof. Dr. Vahdet Görmez ve Prof. Dr. Temel Tombul başta olmaz üzere tüm hocalarımıza teşekkür ederim.

Tez sürecim boyunca desteğini daima hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Ferruh Kemal İşman'a teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca deneyimlerinden faydalandığım Uz. Dr. Seda Sarıkaya Erdil ve Uz. Dr. Zülal Çelik başta olmak üzere tüm uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Bölümümüzün kıymetli sekreterleri Ahmet Güçlü ve Yunus Akman'a sabırları, yardımları için teşekkür ederim.

Tez sürecim boyunca biyokimya laboratuvarında birlikte çalıştığımız değerli sekreterimiz Eda Çelik'e teşekkür ederim.

Tez çalışma sürecim içerisinde tanıştığım ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli hemşirelerimiz Hidayet Cerrahoğlu ve Hicap Odabaşoğlu'na teşekkür ederim.

Tez çalışma sürecimde her daim desteğini hissettiğim değerli dönem arkadaşım Battal Emre Şahin'e teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığımız ve desteklerini her daim hissettiğim değerli Dr. Ayşegül Hopur İlhan, Dr. Yavuz Efe, Dr. Damla Parlak, Dr. Hazal Demirer, Dr. Seçil Aksoy, Dr. Pınar Ertunç başta olmak üzere birlikte çalışmanın yanı sıra güzel dostlukları ve arkadaşlıklarından keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini hep hissettiğim değerli annem babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Tez sürecimi ve hayatımın her anını keyifle ve neşe ile geçirmemi sağlayan biricik kızım Erva Kartı'ya teşekkür ederim.

Son olarak tanıdığım günden itibaren manevi desteğini ve keyifli dostluğunu daima hissettiğim, tez sürecim boyunca her zaman yanımda olan ve zor zamanlarımı kolaylıkla atlatmamı sağlayan, eksikliklerimi tamamlayan, ekstrem aktivitelerime eşlik eden, yanımda olduğu için şanslı hissettiğim değerli *Bilal Mert Denizci* 'ye teşekkür ederim.

Dr. Elif ÖZTÜRK



İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DEPRESİF BOZUKLUK	4
2.2. DEPRESİF BOZUKLUKTA NÖROAKSONAL HASAR VE NÖRODEJENERASYON.....	6
2.2.1. Nörodejenerasyon ve nöroprogresyon	6
2.2.2. Nöroinflamasyon	6
2.2.3. Nöroplastisite	7
2.2.4. Nöroenez	8
2.2.5. Anhedoni ve nöroinflamasyon.....	8
2.2.6. Suisidalite ve nöroinflamasyon.....	8
2.3. NÖROFİLAMENTLER.....	9
2.3.1. Nörofilament alt birimleri ve işlevleri	10
2.3.2. Nörofilament hafif zincir ve depresif bozukluk.....	10
2.3.3. Nörofilament hafif zincir ve antidepresan tedavisi.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM	13
3.1. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ.....	13
3.2. OLGU VE KONTROL GRUBUNUN SEÇİMİ	13
3.2.1. MDB grubuna dahil edilme ölçütleri	13
3.2.2. MDB grubu için dışlama ölçütleri	13
3.2.3. Kontrol grubuna dahil edilme ölçütleri.....	14
3.2.4. Kontrol grubu için dışlama ölçütleri	14
3.3. VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ	14
3.3.1. Sosyodemografik veri formu	14
3.3.2. DSM-5 için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-5/CV)	14

3.3.3. Mini mental test	15
3.3.4. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HAM-D)	15
3.3.5. Klinisyen tarafından uygulanan snaith hamilton hoşnutluk değerlendirme ölçeği türkçe formu (SHAPS-C-TR).....	16
3.3.6. İntihar davranışı ölçeği	17
3.3.7. Biyokimyasal süreçler.....	17
3.3.7.1. Plazma NfL seviyesinin tespiti ve değerlendirilmesi	17
3.5. YÖNTEM.....	18
3.6. VERİ ANALİZİ	19
4. BULGULAR.....	21
4.1. DEPRESİF BOZUKLUK VE KONTROL GRUBUNDAKİ SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERE İLİŞKİN BİLGİLER.....	21
4.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME	23
4.3. KORELASYON ANALİZİ	25
4.3.1. Tedavi öncesi korelasyonlar:.....	26
4.3.2. Tedavi sonrası korelasyonlar:	26
4.3.3. Tedavi ile değişim korelasyonları:	27
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	39
EKLER.....	51
EK 1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİLER	51
EK 2. DSM-5 TANI ÖLÇÜTLERİNE DAYALI YAPILANDIRILMIŞ GÖRÜŞME- KLİNİSYEN VERSİYONU (SCID-5/CV).....	53
EK 3. MİNİ MENTAL DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ (MMT).....	55
EK 4. HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D)	56
EK 5. KLİNİSYEN TARAFINDAN UYGULANAN SNAITH-HAMILTON HOŞNUTLUK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ TÜRKÇE FORMU (SHAPS-C-TR)	58
EK 6. İNTİHAR DAVRANIŞI ÖLÇEĞİ (İDÖ).....	64
EK 7. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	65
EK 8. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	67
EK 9. İNTİHAL RAPORU	68

KISALTMALAR

ACTH	: Adenokortikotropik Hormon
APA	: American Psychiatric Association
ASK	: Anterior singulat korteks
AVP	: Arginin-vazopressin
5-HIAA	: 5-hidroksi-indolasetik asit
5-HT	: serotonin
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
bvFTD	: Davranışsal Varyant Frontotemporal Demans
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	: C-reaktif Protein
DA	: Dopamin
DRN	: Dorsal raphe çekirdeği
DSM-5	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKT	: Elektrokonvülsif Tedavi
ENIGMA	: Meta-Analiz Yoluyla Nöro Görüntüleme Genetiğini Geliştirme
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Eksen
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
IF	: Ara Filamentler
IFN-γ	: İnterferon-gama
IL-1β	: İnterlökin-1 β
IL-6	: İnterlökin-6
İDÖ	: İntihar Davranışı Ölçeği
KBB	: Kan-Beyin Bariyeri
KP	: Kynurenik asit
LC	: Locus coeruleus
LTP	: Uzun Dönemli Güçlendirme
MAOI	: Monoamine Oksidaz İnhibitörleri
MDB	: Major Depresif Bozukluk
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi

NE	: Norepinefrin
NfL	: Nörofilament hafif zincir
Nfs	: Nörofilamentler
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
PFK	: Prefrontal korteks
QUIN	: Kinolinik asit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SCID-5-CV	: DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme
SERT	: Serotonin taşıyıcı
SHAPS-C-TR	: Klinisyen Tarafından Uygulanan Snaith Hamilton Hoşnutluk Değerlendirme Ölçeği Türkçe Formu
SNRI	: Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri
SSRI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
STAR*D	: Depresyonu Hafifletmek için Sıralı Tedavi Alternatifleri
TCA	: Trisiklik Antidepresanlar
TLR	: Toll benzeri reseptörleri
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü-alfa
VTA	: Ventral Tegmental Alan

TABLO LİSTESİ

Tablo 4. 1. Araştırmada değerlendirilen tüm gruplar arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması.	22
Tablo 4. 2. Araştırmada değerlendirilen tüm gruplar arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması.	23
Tablo 4. 3. Katılımcıların başlangıç ve 4 hafta sonraki nörofilament hafif zincir (NfL) düzeylerinin karşılaştırılması.	24
Tablo 4. 4. Sağlıklı kontrol grubunda başlangıç ve 4 hafta sonraki NfL değerleri	24
Tablo 4. 5. Depresyon grubunda tedavi öncesi ve sonrası HAM-D, SHAPS, İDÖ ölçek skorları ve NfL düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri	25
Tablo 4. 6. Depresyon grubunda tedavi öncesi ve sonrası HAM-D, SHAPS, İDÖ ölçek skorları ve NfL düzeylerinin karşılaştırılması.	25
Tablo 4. 7. Depresyon grubunda tedavi öncesi HAM-D, SHAPS, İDÖ ölçek skorları ve NfL düzeylerinin korelasyonu.	26
Tablo 4. 8. Depresyon grubunda tedavi sonrası HAM-D, SHAPS, İDÖ ölçek skorları ve NfL düzeylerinin korelasyonu.	26
Tablo 4. 9. Tedavi ile değişim korelasyonları	27

ÖZET

DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA ANTİDEPRESAN TEDAVİSİNİN SERUM NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN VE ANHEDONİ VE SUİSİDALİTE İLE SERUM NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Depresif Bozuklukta nöroaksonal hasar , nöroinflamasyon ve nöroplastisitenin incelendiği bir çok çalışmada, hastalığın etiyopatogenezinde nöron hasarının varlığını düşündüreren bulgular dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada, ilaç kullanmayan Major Depresif Bozukluk tanılı hastaların serum NfL düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması; serum NfL düzeyleri ile anhedoni ve suisidalite ilişkisi ve antidepresan tedavisinin serum NfL düzeylerine etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır. NfL düzeyiyle MDB şiddetinin, klinik belirtilerinin ve tedavi yanıtının ilişkisini incelemek istediğimiz çalışmamızda, elde ettiğimiz bulgularla MDB'nin nöropatolojik etiyolojisinin daha iyi anlaşılması, tedavi yanıtının biomarker düzeyinde değerlendirilmesine katkıda bulunulması amaçlanmaktadır.

Araştırmanın örneklemi Mart 2024 - Nisan 2024 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran Major Depresif Bozukluk tanısı alan hastalardan ve araştırmacının sosyal çevresindeki sağlıklı kontrollerden seçilmiştir. Veri toplama araçları olarak DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Snaith Hamilton Hoşnutluk Değerlendirme Ölçeği (SHAPS-C) ve İntihar Davranışı Ölçeği (İDÖ) ve hastalardan alınan venöz kan örneklerinde değerlendirilen Nörofilament Hafif Zincir Düzeyleri (NfL) kullanılmıştır. Depresyon grubu için 34 katılımcı ve sağlıklı kontrol grubu için 70 katılımcı ile görüşme yapılmıştır. İlk değerlendirmesi yapılan gruplardan hasta grubuna antidepresan tedavisi başlanmıştır ve dört hafta sonra her iki grubun katılımcılarına yeniden değerlendirme yapıp venöz kan örnekleri tekrar alınmıştır. Başlangıçta çalışmaya dahil olan depresyon grubundaki 34 katılımcının 2 tanesi tedavi uyumsuzluğu sebebiyle çalışmayı

tamamlayamamıştır. Sağlıklı kontrol grubundaki 70 katılımcının 21 tanesi tekrar değerlendirmeyi kabul etmemiş ve çalışmayı tamamlayamamıştır.

NfL düzeyleri: sağlıklı grup (SG) ve depresyon grubu (DG) arasında tedavi öncesi NfL düzeyleri sırasıyla 61,97 (37,84 - 212,49) ve 35,06 (28,15 - 46,09) olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesi NfL düzeyi açısından sağlıklı grup depresyon grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($z=-3,681$, $p<0.001$). Tedavi sonrası NfL düzeyleri de SG'de 50,42 (40,65 - 17,070) ve DG'de 35,46 (29,00 - 47,31) olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası NfL düzeyi açısından sağlıklı grup depresyon grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. ($z=-3642$, $p<0.001$). Depresyon grubunun tedavi öncesi NfL düzeyi 35,06 (28,15 - 46,09), tedavi sonrası NfL düzeyi 35,46 (29,00 - 47,31) olarak saptanmış olup; tedavi öncesi ve sonrası NfL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($z=-1,290$, $p=0.197$). NfL ile İDÖ arasında düşük düzeyde pozitif bir korelasyon ($r=0.386$, $p=0.029$) belirlenmiştir. Gruplar arasındaki farklar MDB hastalarında nöroaksonal hasarı gösteren biyobelirteç olan NfL düzeylerinde artış olacağı yönündeki hipotezimizi desteklememektedir. MDB etiolojisinde nöroaksonal hasarın varlığına yönelik ve antidepresan tedavinin nöroaksonal hasarı onarmasına yönelik ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Major Depresif Bozukluk, Nöroaksonal hasar, Nörofilament Hafif Zincir (NfL), Antidepresan Tedavi

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF ANTIDEPRESSANT TREATMENT ON SERUM NEUROFILAMENT LIGHT CHAIN LEVELS IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDERS AND THE RELATIONSHIP BETWEEN ANHEDONIA AND SUICIDALITY AND SERUM NEUROFILAMENT LIGHT CHAIN LEVELS

In many studies examining neuroaxonal damage, neuroinflammation and neuroplasticity in Depressive Disorder, findings suggesting the presence of neuron damage in the etiopathogenesis of the disease attract attention.

This study aimed to compare serum Neurofilament Light Chain (NfL) levels between drug-free Major Depressive Disorder (MDD) patients and healthy controls, investigate associations between NfL levels and symptoms such as anhedonia and suicidality, and assess the impact of antidepressant treatment on NfL levels. Additionally, the study sought to explore the relationship between NfL levels and MDD severity, clinical symptoms, and treatment response, aiming to enhance understanding of MDD's neuropathological basis and contribute insights into treatment response through biomarker analysis.

Participants included 34 MDD patients from Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital's Psychiatry Department outpatient clinic and 70 healthy controls recruited from the researcher's social network. Data collection utilized Structured Clinical Interview for DSM-5, Hamilton Depression Scale (HAM-D), Snaith Hamilton Pleasure Scale (SHAPS-C), Suicidal Behavior Scale (SBS), and serum NfL levels measured from venous blood samples.

Following initial evaluations, antidepressant treatment was initiated in the patient group. Four weeks later, both groups were reassessed, and blood samples were collected again. Out of the initial 34 MDD participants, 2 discontinued due to treatment non-compliance, while 21 out of 70 healthy controls declined reassessment and discontinued participation.

Pre-treatment NfL levels were statistically significantly lower in the MDD group 35.06 (28.15 - 46.09) compared to healthy controls 61.97 (37.84 - 212.49) ($z=-3.681$, $p<0.001$). Post-treatment, NfL levels remained higher in healthy controls 50.42 (40.65 - 170.70) compared to MDD patients 35.46 (29.00 - 47.31) ($z=-3.642$, $p<0.001$), with no significant difference observed within the MDD group between pre-treatment NfL 35.06 (28.15 - 46.09) and post-treatment NfL 35.46 (29.00 - 47.31) levels ($z=-1.290$, $p=0.197$).

A low level positive correlation ($r=0.386$, $p=0.029$) was found between NfL and Suicidal Behavior Scale. The differences between the groups do not support our hypothesis that NfL levels, a biomarker of neuroaxonal damage, would increase in MDD patients. Further research is recommended to explore the presence of neuroaxonal damage in MDD etiology and the potential impact of antidepressant treatments on neuroaxonal repair.

Keywords: Major Depressive Disorder, Neuroaxonal damage, Neurofilament Light Chain (NfL), Antidepressant Treatment

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Depresif bozukluk, en az iki hafta süresince neredeyse her gün, günün büyük bölümünde depresif ruh hali, etkinliklere ilgisizlik veya zevk alamama durumu ile karakterize edilen ve fizyolojik ve bedensel işlevlerde yavaşlamanın da eşlik edebileceği, kişinin işlevselliğini olumsuz yönde etkileyen bir durumdur (1). Ortalama başlangıç yaşı 25-44 yaş arasındadır (2). Major Depresif Bozukluk'un (MDB) yaşam boyu yaygınlığının dünya çapında yaklaşık %16 olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 12 aylık yaygınlığını yüksek gelirli ülkelerde %5.5, düşük gelirli ülkelerde ise %5.9 olarak saptamıştır (3). Ülkemizde yapılan Türkiye Ruh Sağlığı Profili Çalışmasında yıllık MDB yaygınlığı kadınlarda %5.4, erkeklerde %2.3 olmak üzere, tüm nüfusta %4.0 olarak verilmektedir (4).

Depresyonun etiyopatogenezi oldukça karmaşıktır ve bu nedenle hala tam olarak anlaşılamamıştır. MDB'nin gelişiminde genetik, nörolojik, hormonal, immünolojik ve nöroendokrinolojik mekanizmaların önemli bir yeri vardır (5). Majör depresif bozuklukta, nöroinflamasyon ve nöroaksonal hasar varlığını düşündüren kanıtlar giderek artmaktadır (6).

Nöroprogresyon, apoptoz, hücre içi sinyal işlev bozukluğu, azalmış plastisite ve nörojenez dahil olmak üzere nöronal değişiklikleri içeren bir süreçtir. Nörodejenerasyon ise motor, duyuşsal veya bilişsel nöronlarda kronikleşen ve nöronal fonksiyonu ve yaşa bağlı davranışı etkileyen hafif değişikliklerle karakterize edilir. Nöroprogresyon, beynin verimsiz ve yanlış alternatif bağlantı yolları kurduğu ve zaman içinde bilişsel yeteneklerin kaybına yol açan fazık ve ilerleyici bir süreçtir. Bu süreç, hafif dejenerasyon, hücre içi sinyal işlev bozuklukları, apoptoz, azalmış plastisite ve nörogenez gibi nöronal değişikliklerle karakterize edilmektedir. Depresif hastalarda, belirli beyin bölgelerinin boyutlarındaki azalma, azalmış nörogenez, mitokondriyal disfonksiyonu ve HPA eksen dengesizliğini yansıtmaktadır. Bu bölgelerdeki düzensizlik, serebral mikrosirkülasyonu, uyarılabilirlik kontrolünü ve glia-nöronal etkileşimleri etkileyen glia fonksiyonundaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Bu düzensizlik aynı zamanda sinapslarda azalmaya ve duyuların düzenlenmesinden sorumlu beyin bölgelerinde nörotransmitterlerin, özellikle de monoaminlerin düzenlenmesinde bozulmaya yol açmaktadır. Ayrıca, enflamasyon sinyallerinden etkilenen nöronlar reaktif türler üretir ve oksidatif stresi artırır. Genel olarak

nöroprogression, başta depresyon olmak üzere çeşitli durumlarda bilişsel bozuklukların gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (7). Nöroplastisite, beyindeki mitokondri ile ilişkilidir ve enerji sağlayarak dendritik yeniden yapılanma, nörotransmitter salınımı, nörit uzaması ve nöronal farklılaşmayı mümkün kılmaktadır. Depresyonda, bozulmuş mitokondriyal ATP üretimi, değişmiş nöronal plastisite ve nörogenez gibi nörobiyolojik değişikliklerin nöroplastisite ve nörotrofin hipotezini desteklediği düşünülmektedir (8).

Depresyon hipokampal hacim, nörojenez ve hipokampal nöronların apoptozundaki değişikliklerle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, depresyonda hipokampal uzun vadeli güçlenme için gerekli olan sinaptik proteinlerin ve büyüme faktörlerinin azaldığı düşünülmektedir (9). Nörogenez hipotezi, antidepresanların yetişkin hipokampal nörogenezi artırabileceğini ve bunun da potansiyel olarak terapötik etkileriyle bağlantılı olabileceğini öne sürmektedir. Çalışmalar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), noradrenalin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri gibi farklı antidepresan sınıflarının yetişkin hipokampal nörogenezini artırabildiğini göstermektedir. Ek olarak, SSRI'nın stresin nörogenez üzerindeki olumsuz etkilerini tersine çevirdiği bulunmuştur (10). Bununla birlikte, antidepresanların nörogenez üzerindeki olumlu etkilerinin depresif semptomlar üzerindeki terapötik etkileri için gerekli olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Nörogenezdeki artış, SSRI'lar, seçici norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler), MAOI'ler, atipik antidepresanlar dahil olmak üzere farklı antidepresan sınıflarıyla gözlenir ve antidepresanların nörojenik etkisi, kronik tedavi (14-21 gün) gerektirir (10).

Anhedoni (zevk alamama), Majör Depresif Bozukluğun yaygın bir semptomudur ve MDB'li bireylerin yaklaşık %70'inde görülmektedir. Anhedoni, MDB hastalarında düşük işlevsellik, kötü prognoz ve yetersiz tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmektedir. Anhedoni depresyon atakları arasında da devam eden ve intihar düşünceleri ve girişimleri ile ilişkili olduğu düşünülen bir semptomdur. Araştırmalar, anhedoni gelişiminde immün sistemin işlev bozukluğunun önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (11).

İntihar, nüfusun yaklaşık %5,92'sini etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır (12). Suisidal depresyon hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada suisidal hastalarda; sağlıklı bireyler ve suisidal olmayan hastalara kıyasla dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, mediodorsal talamus ve PFC'nin beyaz maddesi dahil olmak üzere belirli beyin bölgelerinde artmış mikrogliya yoğunluğu bulunmuştur (13).

Nörofilamentler (Nfs), fibriler ağlar oluşturdıkları ve böylece yapısal kararlılık ve mekanik strese karşı direnç sağladıkları olgun nöronlardaki ana hücre iskeleti bileşenlerinin biridir. Hafif (Nf-L), orta (Nf-M) ve ağır (Nf-H) olmak üzere üç alt birimden oluşur. Nfs, özellikle büyük miyelinli hücrelerde bol miktarda bulunur (14). Nörofilament hafif zincir (NfL), nöronlara yapısal stabilite sağlayan ve dendritlerde ve nöronal somanın yanı sıra aksonlarda bulunan nörofilamentlerin bir alt birimidir. Nöroinflamatuvar, nörodejeneratif, travmatik veya vasküler yaralanmaların neden olduğu merkezi sinir sistemi nöroaksonal hasarına yanıt olarak, NfL salınımı keskin bir şekilde artar ve NfL, beyin omurilik sıvısı ve kana geçişini sağlayan interstisyel sıvıya ulaşır (15).

Bu çalışmada, ilaç kullanmayan Major Depresif Bozukluk tanılı hastaların serum NfL düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması; serum NfL düzeyleri ile anhedoni ve suisidalite ilişkisi ve antidepresan tedavisinin serum NfL düzeylerine etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Hipotezlerimiz; 1. Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla MDB hasta grubunda serum nörofilament hafif zincir (NfL) düzeyleri daha yüksek olacaktır. 2. Serum NfL düzeyleri depresyon şiddeti ile korelasyon gösterecektir. 3. Anhedoni şiddeti ile serum NfL düzeyleri korelasyon gösterecektir. 3. Suisidalite ile serum NfL düzeyleri korelasyon gösterecektir. 4. Antidepresan tedavisine klinik yanıtla serum NfL düzeylerindeki düşüş korelasyon gösterecektir.

NfL düzeyiyle MDB ve tedavi yanıtının ilişkisini incelemek istediğimiz çalışmamızda, elde ettiğimiz bulgularla MDB'nin nöropatolojik etiyolojisinin daha iyi anlaşılması, tedavi yanıtının biomarker düzeyinde değerlendirilmesine katkıda bulunulması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEPRESİF BOZUKLUK

Çökkünlük keyifsizlik halinden yoğun bir keder durumuna kadar artabilen bir duygudurumdur (16). Majör Depresif Bozukluk, en az iki hafta süren çökkün duygudurum, anhedoni, suçluluk hissi, enerji eksikliği, konsantrasyon bozukluğu, iştah değişiklikleri, uyku bozuklukları veya intihar düşünceleri gibi belirtilerle teşhis edilmektedir. DSM-5'e göre, MDB tanısı almak için bireyin bu semptomlardan beşine sahip olması gerekmektedir. Bu semptomlardan birinin depresif bir ruh hali veya anhedoniye yol açması ve sosyal veya mesleki işlevsellikte bozulmaya neden olması da gerekmektedir. Tanı konulmadan önce manik veya hipomanik atak öyküsü dışlanmalıdır. DSM-5'e göre, başka depresyon türleri de bulunmaktadır, bunlar arasında inatçı depresif bozukluk, yıkıcı duygudurum disregülasyon bozukluğu, premenstrüel disforik bozukluk, madde veya ilaç kullanımıyla ilişkili depresif bozukluk, başka bir tıbbi duruma bağlı depresif bozukluk ve belirtilmemiş depresif bozukluk bulunmaktadır (17).

Depresif bozuklukta yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %5 ile %17 arasındadır. Ortalama başlangıç yaşı 25-44 yaş arasındadır (2). Depresyonun kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görüldüğü bilinmekle birlikte araştırmalar bu farkın giderek azaldığını göstermektedir (4). Yaşam boyu yaygınlığının dünya çapında yaklaşık %16 olduğu tahmin edilmektedir.

Depresyonun etiyopatogenezi oldukça karmaşıktır ve bu nedenle hala tam olarak anlaşılamamıştır. MDB'nin gelişiminde genetik, nörolojik, hormonal, immünolojik ve nöroendokrinolojik mekanizmaların önemli bir yeri vardır (5). MDB'nin etiyolojisinde yaygın şekilde kabul gören monoamin hipotezi, depresyonda biyolojik temeli monoamin nörotransmitterlerinin yani norepinefrin ve serotoninin tükenmesiyle açıklamaya çalışmıştır.

Meta-analizler, MDB'de çeşitli patofizyolojik mekanizmaların (inflamasyon, hipotalamik-hipofiz-aksı (HPA), nörotrofik büyüme ve D vitamini) rolünü açıkça desteklemektedir (18). Son zamanlarda depresif bozukluk etiyopatogenezinin yönelik yapılan çalışmalarda nöroinflamasyon ve nöroaksonal hasar varlığını düşündüren kanıtlar giderek artmaktadır (6).

Depresif bozukluk stresle yakından ilişkilidir ve streste sekonder Hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) ekseninin aktive olmasıyla bilişsel ve emosyonel değişiklikler oluşur (19). HPA eksen, negatif psikolojik ve fizyolojik uyaranlara karşı uyumu sağlayan davranışsal, nöroendokrin, otonomik ve bağışıklık yanıtlarını içeren stres tepkisini düzenleyen nöroendokrin sistem parçasıdır (20).

Hipotalamusun paraventriküler nukleusu (PVN), hipofiz bezinin ön lobu ve adrenal korteks HPA ekseninin ana komponentleridir (21). Strese yanıt olarak PVN tarafından salgılanan ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) olarak adlandırılan peptid, HPA ekseninde temel başlatıcı olarak görev almaktadır (22). Hipotalamo-hipofiz/portal sisteme salınan CRF, ön hipofizden sistemik dolaşıma adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını uyarır (23). ACTH, adrenal korteksten sistemik dolaşıma glukokortikoidlerin (kortizol gibi) salınımını uyarır (24). Strese cevap olarak salınan glukokortikoidlerin nöronlar üzerinde zararlı etkilerinin olduğu düşünülmektedir (19).

Depresyon, şiddeti, süresi ve tedaviye verdiği tepkiye bağlı olarak farklı sonuçlar doğuran karmaşık bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %50' si ilk ataktan sonra tekrar ataklar yaşar. Nüks riski, önceki atak sayısı ile birlikte artar ve diğer tıbbi veya psikiyatrik durumlar, stres ve yetersiz tedavi gibi faktörlerden etkilenebilir (25).

Depresif Bozuklukta erken tedavinin olumlu bir yanıt ve sonuç için çok önemli olduğu bilinmektedir (26). Çok sayıda çalışma, Depresif Bozukluğun tedavi edilmeden bırakılmasının daha uzun hastalık sürelerine ve uzun vadede daha kötü sonuçlara yol açtığını göstermiştir (27,28). Depresif Bozuklukta semptomların başlangıçta daha şiddetli olduğu ve atak süresinin daha uzun olduğu durumların iyileşme sürecinin daha uzun olduğu belirlenmiştir. Başlangıç yaşı, önceki atak sayısı, cinsiyet ve eğitim düzeyi gibi sosyodemografik özelliklerin de tedavi sonuçlarını etkileyebildiği gözlemlenmiştir, ancak bu etkiler çalışmalar arasında farklılık gösterebilmektedir (29,30).

Depresyon tedavisi akut, sürdürme ve idame tedavi şeklinde planlanmaktadır. Akut veya sürdürme dönemlerinde semptomların geri dönmesi nüks; idame döneminde semptomların geri dönmesi ise yeni bir epizod olarak kabul edilmektedir. Depresyon tedavisinde, farmakoterapi, psikoterapi, alternatif tıp ve egzersiz gibi farklı tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Kabul ve kararlılık terapisi, kişilerarası terapi, psikodinamik terapi, bilişsel terapi ve bilişsel davranışçı terapi psikolojik müdahale yöntemleridir. Trisiklik antidepressanlar (TCA) ve monoamin oksidaz inhibitörlerinden oluşan birinci nesil antidepressanlar ve yüksek dozda daha az toksisiteye sahip oldukları için daha çok tercih edilmekte olan seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve seçici serotonin ve norepinefrin geri

alım inhibitörlerinden oluşan ikinci nesil antidepresanlar da farmakolojik tedaviyi oluşturmaktadır (³¹).

Elektrokonvülsif tedavi (EKT) genellikle diğer tedavilerin başarısızlığı veya hastanın hayati tehlikesinin varlığı gibi durumlarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ve vagal sinir stimülasyonu (VNS) gibi diğer tedavi yöntemleri de elektromanyetik enerji kullanarak beyin aktivitesini değiştirmektedir. Psikocerrahi tedavisi, kronik ve şiddetli depresyon gibi geleneksel tedavilere dirençli olan hastalar için bir seçenektir ve tedaviye ancak hasta rızası ve ikinci bir görüşle başlanabilir. Anterior singulotomi ve subkaudat traktotomi depresyon tedavisinde uygulanan temel cerrahi prosedürlerdir ve prefrontal korteks ile limbik sistemin duygu merkezleri arasındaki nöral bağlantıları kesmeyi amaçlamaktadır (³²).

2.2. DEPRESİF BOZUKLUKTA NÖROAKSONAL HASAR VE NÖRODEJENERASYON

2.2.1. Nörodejenerasyon ve nöroprogresyon

Nöroprogresyon, apoptoz, hücre içi sinyal işlev bozukluğu, azalmış plastisite ve nörojenez dahil olmak üzere nöronal değişiklikleri içeren bir süreçtir. Beynin zaman içinde meydana gelen patolojik bir yeniden yapılanmasıdır. Nörodejenerasyon ise motor, duyuşal veya bilişsel nöronlarda kronikleşen ve nöronal fonksiyonu ve yaşa bağlı davranışı etkileyen hafif değişikliklerle karakterize edilir. Tüm nörodejeneratif bozukluklar, nöronal proteinlerin anormal işlenmesini içerir, bu da belirli nöron gruplarında işlev bozukluğuna ve hastalıkların klinik belirtilerine yol açar. Beyin, daha fazla verim elde etmek için nöroplastisite ve nörogelişim yoluyla kendini sürekli olarak yeniden düzenlemektedir (7).

Depresif hastalarda, belirli beyin bölgelerinin boyutlarındaki azalma, azalmış nörojenezi, mitokondriyal disfonksiyonu ve HPA eksenini dengelessizliğini yansıtmaktadır. Bu bölgelerdeki düzensizlik, serebral mikrosirkülasyonu, uyarılabilirlik kontrolünü ve glia-nöronal etkileşimleri etkileyen glia fonksiyonundaki temel bir dengelessizlikten kaynaklanmaktadır. Bu düzensizlik aynı zamanda sinapslarda azalmaya ve duyguların düzenlenmesinden sorumlu beyin bölgelerinde nörotransmitterlerin, özellikle de monoaminlerin düzenlenmesinde bozulmaya yol açmaktadır (7).

2.2.2. Nöroinflamasyon

Nöroinflamasyon, enfeksiyona karşı savunma ve zararlı ajanların uzaklaştırılmasında rol oynayan merkezi sinir sisteminde meydana gelen inflamasyonu ifade

etmektedir. Nöroinflamasyonun temel işlevi beyin homeostazını korumak ve onarmaktır. Ancak anormal bir nöroinflamasyon aktivasyonu ruh hali, sosyal davranışlar ve bilişsel yeteneklerde düzensizliklere neden olabilir (³³).

Nöroinflamasyon, MDB patolojisinin bir parçasıdır ve IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, TNF- α ve IFN- γ gibi pro-enflamatuar sitokinlerin artışıyla ilişkilendirilmektedir. Anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-10 da azalma olduğu da tespit edilmiştir. MDB ile ilişkili kronik nöroinflamasyon, beyindeki inflamasyon kaynaklı zararlı etkilere ve nörodejenerasyona yol açabilir (³⁴). Strese sekonder yükselen IL-6, HPA eksenini işlev bozukluğuna, sinaptik nörotransmisyon değişikliklerine ve nörotrofik faktörlerin azalmasına yol açmaktadır. Yüksek glukokortikoid seviyeleri hipokampüste nörotoksiteyi ve atrofiyi teşvik etmektedir. Kronik hiperkortizolemi ayrıca voltaj kapılı iyon kanallarının işlevini etkileyerek kalsiyum seviyelerinin artmasına neden olarak nöronal hücre ölümünü artırmaktadır (³⁵).

2.2.3. Nöroplastisite

Nöroplastisite, beynin yaralanma, yeni bilgi veya deneyime yanıt olarak sinaptik bağlantıları oluşturma ve yeniden düzenleme yeteneğidir. Bu süreç bazen stimülasyon yoluyla daha yüksek verimliliğe yol açarken, diğer durumlarda nörodejenerasyon süreçleri nedeniyle daha düşük veya hatta sıfır verimliliğe yol açar (7).

Depresyonun nörotrofik hipotezi, nöroplastisitenin depresyonun gelişiminde ve antidepresan ilaçların etkinliğinde önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir. Bir tür nörotrofik faktör olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF), gelişmekte olan beyinde çeşitli nöron türlerinin hayatta kalması ve farklılaşması için büyük öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Yüksek düzeyde nörotransmitter salınımını sürdürmekten, sinaptik iletişimi kolaylaştırmaktan ve öğrenme, hafıza ve duygular için önemli olan nöroplastisiteyi teşvik etmekten sorumlu olduğuna inanılmaktadır. BDNF ayrıca nöronal sağkalımı, dendritik büyümeyi, sinaptogenezi ve nöron olgunlaşmasını da destekler; bunların hepsi depresyonda bozulduğu keşfedilen öğrenme ve adaptif süreçlerin gelişimi için hayati önem taşımaktadır (³⁶). BDNF ekspresyonundaki azalma nöronların morfolojisinde olumsuz değişikliklere yol açmaktadır. Bununla birlikte, antidepresan ilaçların BDNF ekspresyonunu artırarak stres kaynaklı bu morfolojik değişiklikleri potansiyel olarak tersine çevirebildiği düşünülmektedir (10).

2.2.4. Nöroenez

Yeni nöron üretme süreci olan nöroenez, depresyonda ve antidepresan tedavilerin etkinliğinde önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Nöroenez öncelikle gelişim sırasında meydana gelirken, subventriküler ve subgranüler bölgeler gibi yetişkin beyninin belirli bölgelerinde de devam etmektedir. Yetişkin nöroenezinin sinaptik plastisite, hafıza oluşumu, biliş ve özellikle depresyonla ilişkili olarak stresle başa çıkma becerisinde rol oynadığına inanılmaktadır ⁽³⁵⁾.

Nöroenezin gerçekleştiği alanlardan biri hipokampusün dentat girusudur. Bozulmuş yetişkin hipokampal nöroenez ve depresyon karşılıklı olarak nedensel olabilir. Kronik depresyonun hipokampüste apoptozu ya da hücre ölümünü teşvik edici etkileri akut depresyona kıyasla daha uzun sürelidir ⁽³⁷⁾. Akut depresyonun apoptoz üzerindeki etkileri iyileşmenin ardından bir gün içinde kaybolabilirken, kronik depresyonun etkilerinin düzelmesi üç haftayı bulabilmektedir. Depresyon, prefrontal korteks ve amigdala gibi beyin bölgelerindeki değişikliklerle de ilişkilidir. Depresyonlu bireylerde, prefrontal korteksteki kan akışı azalır ve oksijenli hemoglobinde eksiklikler görülebilir ⁽⁹⁾.

2.2.5. Anhedoni ve nöroinflamasyon

Anhedoni (zevk alamama), MDB’de yaygın bir semptomudur ve hastaların yaklaşık %70’inde görülmektedir. Anhedoni depresyon atakları arasında da devam eden ve intihar düşünceleri ve girişimleri ile ilişkili olduğu düşünülen bir semptomdur. Araştırmalar, anhedoni gelişiminde immün sistemin işlev bozukluğunun önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Anhedoni semptomları olan bireylerde TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-17A gibi inflamatuvar sitokin seviyelerinin arttığına dair kanıtlar bulunmaktadır ⁽¹¹⁾. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada MDB’si olan bireyler anhedoni semptomların varlığına veya yokluğuna göre iki gruba ayrılmıştır ve araştırmada anhedonisi olan grupta inflamasyonda rol oynayan bir sitokin olan IL-6 seviyelerinin arttığı bulunmuştur ⁽³⁸⁾. Cunningham ve ark., yüksek kortizol seviyelerine sahip erkek hastalarda daha şiddetli anhedoni semptomları olduğunu bulmuştur ⁽³⁹⁾.

2.2.6. Suisidalite ve nöroinflamasyon

İntihar, nüfusun yaklaşık %5,92’sini etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. Nörobiyoloji alanında devam eden araştırmalar, intihar davranışının bağımsız bir ruhsal bozukluk olarak anlaşılmasını desteklemektedir ⁽¹²⁾.

Schnieder ve arkadaşları suicidal depresyon hastalarını sağlıklı kontrollere karşılaştırdığı çalışmalarında suicidal hastalarda; sağlıklı bireyler ve suicidal olmayan hastalara kıyasla dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, mediodorsal talamus ve PFC'nin beyaz maddesi dahil olmak üzere belirli beyin bölgelerinde artmış mikrogliya yoğunluğu bulmuştur (13). Mikrogliaların potansiyel olarak immün sistem aracılı mekanizmalar yoluyla depresyon ve intihar davranışlarında rol oynayabileceğini düşünülmektedir. Mikroglial hücrelerin sayısındaki artış nöroinflamasyon yoluyla; mikroglial hücrelerin sayısındaki azalmanın da nöronal dejenerasyonu teşvik ederek ve hipokampüste nöroenez inhibisyonu yaparak depresyona neden olduğu düşünülmektedir (12).

2.3. NÖROFİLAMENTLER

NFs, hücrelerde bulunan 10 nm'lik bir filament grubu olan ara filamentler (IF'ler) ailesine aittir. IF'ler keratinler, vimentin, desmin, periferin, glial fibriler asidik protein (GFAP), nörofilament hafif (NfL), nörofilament orta (NfM), nörofilament ağır (NfH), α -interneksin, nükleer laminler ve nestin dahil olmak üzere altı ana protein sınıfından oluşur (⁴⁰).

Nörofilamentler, olgun nöronlardaki temel hücre iskeleti bileşenleridir. Hem periferik sinir sistemi (PSS) hem de merkezi sinir sistemi (MSS) nöronlarının sitoplazmasında, özellikle axonlarda, aynı zamanda hücre gövdelerinde, dendritlerde ve sinapslarda bulunurlar (⁴¹). NfL, NfM ve NfH sırasıyla 68 ila 70 kDa, 145 ila 160 kDa ve 200 ila 220 kDa kütle ağırlık birimine sahiptir (⁴²).

Nörofilament alt birimleri, karmaşık bir yapıya sahiptir ve üç ana bileşenden oluşur. Yapısal özellikleri nörofilament alt birimlerinin fonksiyonunu ve etkileşimini belirlerken, nörodejeneratif hastalıklar gibi patolojik durumlarda da önemli bir rol oynamaktadır (⁴³).

Nörofilamentler, sinir sistemindeki yapı ve işlev için kritik öneme sahip proteinlerdir. Bu proteinler, axon büyümesi ve stabilitesini desteklerken, mitokondriyal stabiliteyi korumaya da yardımcı olurlar. Ayrıca, dendritik dikenlerin yapısını ve sinapsların düzenlenmesini etkileyerek sinir iletimini düzenlerler ve glutamaterjik ve dopaminerjik nörotransmisyon sinapslarının düzenlenmesinde etkin bir rol oynarlar (⁴¹). Nörofilamentler (NFs), diğer ara filamentlerle benzer yapısal iskelet fonksiyonuna sahip olmalarına rağmen, aksonlarda özgün bir düzenleme mekanizmasına sahiptirler. Bu özellikler, sinir iletiminin etkinliği için kritik olan akson kalibresinin genişlemesini ve metabolik olarak stabil büyük bir NF ağının oluşumunu sağlar (⁴³).

Nöron hasarı meydana geldiğinde, nörofilamentler interstisyel sıvıya salınır ve daha sonra beyin omurilik sıvısına (BOS) ve kana yayılır. NfL ve fosforile NfH ölçülmek üzere antikorlar geliştirilmiştir. BOS ve kan nörofilament seviyeleri ELISA veya ECL yöntemleriyle ölçülebilir (14).

2.3.1. Nörofilament alt birimleri ve işlevleri

Psikiyatrik ve nöropsikiyatrik bozukluklarda belirli beyin bölgelerinde görülen NFs alt birimlerindeki değişikliklerin, sinapslardaki değişikliği yansıtabileceği düşünülmektedir (⁴³).

Hafif, orta ve ağır zincir proteinlerin yapıları ve özellikleri birbirinden farklıdır. NfL nörofilamentlerin omurgasını oluştururken, NfM ve NfH yan kollarını oluşturur ve fosforilasyon oranları ve moleküler ağırlık farklılıkları çözünürlük, difüzyon ve proteoliz üzerinde etkili olabilir. NfL ve NfH, benzer kapsayıcı modellere sahip olmalarına rağmen, nörodejeneratif durumlarda artış gösterir ve hastalık ilerledikçe nörofilament seviyeleri artar. NfL, hastalık sonuçlarıyla daha güçlü bir ilişkilendirme yapılabilmesi nedeniyle daha yaygın olarak incelenmektedir (14).

Nörofilamentin fosforilasyon durumu aynı zamanda uzun vadeli güçlenme (LTP) ve uzun vadeli güçlenme depresyonu (LTD) gibi sinaptik plastisite olaylarını da düzenler. Nörofilamentin eksikliği, dendritik omurga ve glutamat reseptörü işlevini etkileyerek sinaptik plastisiteyi bozar. Bu bulgular, nörofilamentlerin sinaptik plastisite ve sosyal hafıza gibi temel nörolojik süreçlerde kritik bir rol oynadığını göstermektedir (⁴³).

Dopamin reseptörleri, çeşitli biyolojik süreçlere katkıda bulunan G-protein-bağlı reseptörlerdir. Bu reseptörler, dopaminerjik sinapsların postsinaptik membranlarında yoğunlaşmıştır. Nörofilamentin C-terminal kuyruğunun dopamin D1 reseptörünün sitoplazmik döngüsü ile etkileşime girebildiği ve bu etkileşimin reseptör bağlanması önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir bu da nörofilamentlerin dopamin reseptörlerinin işlevlerini düzenlemede önemli bir rol oynadığını göstermektedir ⁴³.

MSS nöronlarında meydana gelen hasarlar ve fizyolojik değişiklikler, nörofilament salınımını artırır. Bu salınımın sonucunda BOS'ta yükselir ve daha sonra kanda yüksek seviyelere ulaşır (⁴⁴).

2.3.2. Nörofilament hafif zincir ve depresif bozukluk

Nörofilament hafif zincir (NfL), sağlıklı gençlerin ve çocukların beyin omurilik sıvısına salgılanır ve BOS'ta kolayca ölçülebilirken, nöroaksonal hasara neden olan

süreçlerden sonra artan miktarlarda NfL BOS'a salınır ve daha sonra kana boşaltılır. NfL salınımı, membran parçalanmasının yanı sıra düzenlenmiş eksozom salınmasının bir sonucu olarak da gerçekleşebilir. NfL seviyeleri, ticari olarak temin edilebilen sandviç ELISA yöntemleri kullanılarak BOS'ta güvenilir bir şekilde ölçülebilir. Nörodejeneratif hastalığı olmayan bireylerde BOS'ta NfL ortalama konsantrasyonu yaklaşık birkaç yüz pg/ml ile 1 ng/ml arasındadır ve yaşla birlikte artar. Buna paralel olarak, patolojik olmayan koşullar altında, NfL kan konsantrasyonu BOS'a göre yaklaşık 15 ila 60 kat daha düşüktür (15).

MDB olan hastalarda artan nörofilament hafif zincir (NfL) seviyelerinin kümülatif beyin hasarından ziyade aktif nöropatolojik süreçlere işaret ettiğini düşünülmektedir. Bu da MDB'de hızlandırılmış beyin yaşlanması kavramını desteklemektedir. Hipokampal nörofilament proteinlerinin konsantrasyonu farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahalelerden etkilenebilir. Bu da nöroplastisite değişikliklerinin tersine çevrilebilirlik potansiyelini düşündürmektedir. Psikiyatri pratiğinde beyin patolojisinin in-vivo belirteçleri eksik olduğundan, NfL terapötik müdahalelerin uzun vadeli etkileri üzerine gelecekte yapılacak araştırmalar için değerli bir hedef olabilir. MDB hastalarında yüksek NfL seviyelerinin devam eden patolojik süreçlere işaret ettiğini ve bu süreçlerin anlaşılmasının MDB için etkili tedaviler geliştirilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir (45).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, majör depresif bozuklukta nöroinflamasyon ve nöroaksonal hasara dair kanıtlar bulmuştur. Williams ve arkadaşları, majör depresif bozukluğu olan hastaların aksonlarında, sağlıklı kontrollere kıyasla, özellikle kallozal splenium bölgesinde miyelin yoğunluğunda azalma olduğunu keşfetmiştir (46). Kronik stres üzerine yapılan hayvan çalışmaları da infralimbik kortekste sinapslarda ve miyelinli aksonlarda azalma olduğunu ortaya koyarak depresyon ve nöroaksonal hasar arasındaki ilişkiyi daha da desteklemiştir.

Chen ve arkadaşları Majör Depresif Bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontrollere göre kanda önemli ölçüde daha yüksek NfL konsantrasyonları sergilediğini bulmuştur (47). Ayrıca, Liu ve ekibi, ketamin kullanım bozukluğu olan hastalarda daha yüksek NfL konsantrasyonlarının yaşam boyu depresyon riskiyle ilişkili olduğunu öne sürmüştür (48). Bavato ve meslektaşları, MDB'si olan hastalarda NfL konsantrasyonlarının sağlıklı bireylere ve şizofreni hastalarına kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Majör Depresif Bozukluğu olan hastalar arasında zayıf bilişsel işlevlerin daha yüksek NfL değerleri ile ilişkili olduğunu bulmuştur (45).

2.3.3. Nörofilament hafif zincir ve antidepresan tedavisi

Antidepresan tedavisinin sinir sistemi üzerindeki etkileri uzun süredir araştırılmıştır. Son yıllarda, antidepresanların nöroplastisiteyi artırdığı ve nöronal sağlığı desteklediği öne sürülmüştür ⁽⁴⁹⁾. Kronik hafif strese, PFC' nin hücre yapısında değişiklikler olur, dendritik kompleksler azalır ve böylece sinaptik bağlantı azalır ⁽⁵⁰⁾. Stres hem hipokampusta hem de PFC'de atrofiye yol açabilir; depresyon hastalarında her iki bölgede de morfolojik değişiklik görülmektedir ⁽⁵¹⁾. Sadece hipokampus içinde değil, aynı zamanda prefrontal kortekste de dendritik yeniden şekillenme ve sinaptik temaslardaki değişiklikler gibi nöroplastik etkiler gösterilmiştir ⁽⁵²⁾.

Nöroenezdeki artış, SSRI'lar, SNRI'lar, MAOI'ler, atipik antidepresanlar dahil olmak üzere farklı antidepresan sınıflarıyla gözlenir ve antidepresanların nörojenik etkisi, kronik tedavi (14-21 gün) gerektirir ⁽⁵³⁾. Yapısal MRG çalışmaları, antidepresan tedavi sonrasında, orta frontal kortekste, dorsolateral prefrontal kortekste, posterior singulat kortekste ve vizuel alanlarda gri madde hacminin değiştiğini bildirmiştir ⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Araştırmaya 10 Mart 2024 - 20 Nisan 2024 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine ayaktan başvuran, Major Depresif Bozukluk tanısı yeni konulmuş olan, son üç aydır psikotrop kullanımı olmayan ve depresyon grubu için belirlenen dahil edilme ölçütlerine sahip 34 yetişkin ‘MDB grubu’ olarak alınmıştır. Hastanede çalışan personeller, araştırmacının üye olduğu spor kulübündeki üyeler ve aile sağlığı merkezine rutin taramaları için başvuruda bulunmuş kişiler duyuru yoluyla bilgilendirilmiş olup, kontrol grubu için tespit edilmiş dahil edilme kriterlerine sahip katılımcılardan, MDB hastalarıyla yaş ve cinsiyet olarak benzer 70 adet sağlıklı yetişkin, ‘kontrol grubu’ olarak araştırmaya dahil edilmiştir.

Çalışma Helsinki Bildirgesi’ne göre yürütülmüştür. Çalışmanın finansal kaynağı araştırmacılar tarafından sağlanmıştır. Çalışma, hastanemizin etik kurulu kapalı olması sebebiyle 23 Şubat 2024 tarihinde 154 numaralı karar ile 'Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu' tarafından onaylanmıştır. Tüm katılımcılardan yazılı onam alınmış olup, bilgilendirilmiş onam formları Ek-1'de yer almaktadır.

3.2. OLGU VE KONTROL GRUBUNUN SEÇİMİ

3.2.1. MDB grubuna dahil edilme ölçütleri

- 18-65 yaş arasında olmak
- DSM-5’e göre Major Depresif Bozukluk teşhisi konulmuş olmak
- Son 3 ay içinde psikotrop ilaç kullanmamış olmak
- En az okur-yazar düzeyinde eğitime sahip olmak
- Araştırmaya katılmayı kabul etmek

3.2.2. MDB grubu için dışlama ölçütleri

- Akut veya kronik sistemik ek hastalık teşhisinin olması
- Travmatik beyin hasarı öyküsü olması
- Gebelik veya emzirme durumu

- Alkol ve madde kullanım bozukluğunun varlığı
- Komorbid psikiyatrik hastalığının olması
- Mini mental teste göre bilişsel bozukluğun olması

3.2.3. Kontrol grubuna dahil edilme ölçütleri

- 18-65 yaş arasında olmak
- En az okur-yazar düzeyinde
- DSM-5'te tanımlanmış hastalık teşhisinin olmaması
- Halihazırda psikiyatrik tedavi kullanmıyor olmak
- Araştırmaya katılmayı kabul etmek

3.2.4. Kontrol grubu için dışlama ölçütleri

- Akut veya kronik sistemik ek hastalık teşhisinin olması
- Travmatik beyin hasarı öyküsü olması
- Gebelik veya emzirme durumunun olması
- Alkol ve madde kötüye kullanımının olması
- Mini mental teste göre bilişsel bozukluğun olması

3.3. VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ

3.3.1. Sosyodemografik veri formu

Katılımcıların yaşam süresi, cinsiyet, öğrenim durumu, sigara, alkol, madde kullanımı, daha önce psikiyatrik hastalık ve tedavi öyküsü, nörolojik hastalık öyküsü, otoimmün hastalık öyküsü kronik metabolik hastalık öyküsü, intihar girişim öyküsü, aylık gelir düzeyi, aile bireylerinde psikiyatrik hastalık bulunma öyküsü gibi bilgilerin bulunduğu form geliştirilmiş ve klinisyen tarafından değerlendirilip kaydedilmiştir.

3.3.2. DSM-5 için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-5/CV)

DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-5; SCID-5), DSM-5 tarafından belirlenen psikiyatrik bozukluk tanı ölçütlerini karşılayan kapsamlı bir klinik görüşme aracıdır. Bu yapılandırılmış görüşme, klinik araştırmalarda ve klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. SCID-5, DSM-5'te tanımlanan tüm psikiyatrik bozuklukları kapsayacak şekilde tasarlanmıştır. Görüşme süreci, belirli bir sıra ve yapı izleyerek, klinik belirtileri ve semptomları değerlendirmek için standartlaştırılmış bir yaklaşım sunar. Görüşme, kapsamlı bir değerlendirme yapmak için bilgili bir klinik

uzman tarafından gerçekleştirilir. SCID-5'in yapısı, özgül tanı ölçütlerine dayalı olarak oluşturulmuştur. Görüşme, bireyin semptomları ve yaşam öyküsü hakkında detaylı bilgi toplamak amacıyla yapılandırılmıştır. Bu bilgi, DSM-5'te belirtilen tanı ölçütlerine göre değerlendirilir ve uygun tanı konulur. SCID-5, araştırmacıların ve klinisyenlerin bir dizi psikiyatrik bozukluğu sistematik bir şekilde değerlendirmesine olanak tanır. Bu yapılandırılmış görüşme, güvenilir ve geçerli bir tanısal araç olarak kabul edilir ve geniş bir yelpazedeki psikiyatrik bozuklukları değerlendirme yeteneği sunar ⁽⁵⁸⁾. SCID-5'in Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2018 senesinde Bayad ve arkadaşlarınca tasarlanmıştır ⁽⁵⁹⁾.

3.3.3. Mini mental test

Mini Mental Test (MMT), bilişsel fonksiyonların hızlı bir şekilde değerlendirilmesi için kullanılan yaygın bir ölçektir. Bu test, bilişsel bozuklukların tanısını koymak, hastalığın ilerlemesini izlemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için sıklıkla kullanılır. MMT, çeşitli bilişsel alanları kapsayan basit bir testtir. Bellek, dikkat, dil, hesaplama ve yürütme fonksiyonları gibi temel bilişsel yetenekleri değerlendirmek için tasarlanmıştır. Test, kısa bir süre içinde uygulanabilir ve sonuçlar kolayca yorumlanabilir. Testin yapısal bileşenleri arasında kelime geri çağırma, nesne tanıma ve yönergeleri izleme gibi görevler bulunur. Testten alınabilecek en yüksek puan 30'dur. Mini Mental Testi'nin (MMT) kesme puanı genellikle 24 olarak kabul edilir ve daha düşük puanlar bilişsel bozukluğun varlığını gösterebilir. MMT, klinik ortamlarda ve araştırma çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu test, hızlı ve kolay uygulanabilirliği sayesinde pratik bir araçtır ve çeşitli nörolojik ve psikiyatrik durumların değerlendirilmesinde yardımcı olabilir ⁽⁶⁰⁾. Testin Türk toplumunda validasyon ve güven çalışması Güngen ve arkadaşlarınca 2002 senesinde yürütülmüştür ⁽⁶¹⁾.

3.3.4. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HAM-D)

Araştırma kapsamında, katılımcıların depresyon düzeylerini ölçmek için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) kullanılmıştır. Ölçeğin ilk olarak geliştirilmesine öncülük eden kişi İskoç psikiyatrist Max Hamilton'dır ⁽⁶²⁾. HAM-D, depresyonun semptomlarını objektif bir şekilde ölçmek için geliştirilmiş olan ve 17 maddelik sorulardan oluşan ve yaygın kullanılan bir ölçektir. Türkçe HAM-D'nin validasyon ve güven çalışması Akdemir ve arkadaşlarınca gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar, Türkçe versiyonunun depresyon semptomlarını doğru ve güvenilir bir şekilde değerlendirmede etkili olduğunu göstermişlerdir ⁽⁶³⁾.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, depresyon belirtilerini değerlendirmek için bir dizi madde içerir ve klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir. Her maddenin yanında, depresif semptomların şiddetini belirlemek için bir dizi ifade bulunur ve katılımcılar bu ifadeler arasından kendilerine en uygun olanı seçerler. Her bir madde için puanlar toplanarak, genel bir HAM-D puanı elde edilir. Bu puanlar genellikle belirli bir dönemde (genellikle son 1 hafta) yaşanan semptomların şiddetini yansıtmak üzere kullanılır⁽⁶³⁾. Uyku ile ilişkili, bedensel ve cinsel belirtileri, ağırlık azalması ve farkındalık ilgili maddeleri 0-2, öteki maddeler 0-4 arasında değerlendirilmiştir⁽⁶⁴⁾. Ölçeğin alabileceği minimum ve maksimum skorlar, belirli semptomların varlığına göre değişkenlik gösterebilir, ancak genellikle 0 ile 53 arasında bir aralıkta değerlendirilir. 7 puanın altı depresyon yokluğunu, 8-15 arası düşük düzeyde depresyonu, 16-28 arası ılımlı düzeyde depresyonu ve 29 puanın üzeri yoğun düzeyde depresyonu yansıtmaktadır⁽⁶³⁾. HAM-D'yi daha çok tedavi takibi için kullanılır, tedavi yanıt kriteri skorda %50 düşüşün olması; iyileşme kriteri ise skorun 7'den az olmasıdır⁽⁶⁴⁾.

3.3.5. Klinisyen tarafından uygulanan snaith hamilton hoşnutluk değerlendirme ölçeği türkçe formu (SHAPS-C-TR)

Snaith ve Hamilton aracılığıyla geliştirilen Snaith Hamilton Hoşnutluk Değerlendirme Ölçeği, zevk alma kapasitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan ve klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir⁽⁶⁵⁾. Ölçek, klinik ve araştırma alanlarında kullanılan, psikometrik olarak geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracıdır. SHAPS-C-TR katılımcıların zevk aldıkları aktiviteleri ve genel zevk alma düzeylerini değerlendirmelerini sağlayan bir anket formatında tasarlanmıştır. Ölçek, 14 maddeden oluşmaktadır ve katılımcılara belirli aktivitelerle ilgili zevk alma düzeylerini derecelendirmelerini istemektedir. Her bir madde, katılımcının belirli bir aktiviteyi yaparken hissettiği zevk miktarını belirten "Tamamen katılıyorum / Katılıyorum / Katılmıyorum / Tamamen katılmıyorum" şeklinde yanıtları içerir, ancak analiz ayrı araştırmalarda ikili veya dörtlü Likert skalası biçiminde uygulanabilmektedir. Elde edilen zevk alma skoru, anhedoni belirtilerinin varlığını veya yokluğunu değerlendirmek için kullanılır. Daha yüksek bir skor, daha yüksek bir zevk alma kapasitesini gösterirken, daha düşük bir skor anhedoni belirtilerinin varlığını işaret edebilir. Hekim aracılığıyla yapılan Snaith-Hamilton Hoşnutluk Değerlendirme Ölçeği'nin Türkçe'ye uyarlaması ve geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2015 yılında Keskir ve arkadaşları tarafından yapılmış ve anhedoni incelenmesinde uygulanabilecek bir değerlendirme aracı olduğu belirtilmiştir⁶⁶. Bu skalanın, tanımlı bir zaman aralığındaki anhedoniye izleyebildiği, psikopatoloji mevcudiyeti ve incelenen

kişilerin nüfus özelliklerinden etkilemediği, ve hem hasta grubu hem de normal populasyon için uygun olduğu bildirilmiştir ⁽⁶⁷⁾.

3.3.6. İntihar davranışı ölçeği

İntihar Davranışı Ölçeği (İDÖ), Linehan ve arkadaşlarınca geliştirilmiş olup intihar riskini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir ölçektir ⁽⁶⁸⁾. Bireylerin intihar düşünceleri, niyetleri ve girişimleri hakkında bilgi toplar ve dört unsurdan meydana gelmektedir. İlk madde intihar niyeti ve teşebbüsüyle ilgilidir, daha önceki intihar deneyimini sorgular ve Likert skalası 0 ile 5 aralığında derecelendirilir. İkinci madde intihar fikriyle ilişkilidir ve 0-4 aralığında Likert skalasıyla derecelendirilir. Üçüncü madde intihar tehlikesiyle ilişkili olup hayır yanıtı 0 evet yanıtı 1 olarak derecelendirilir. Dördüncü madde yineleme riskiyle ilişkilidir ve Likert skalasıyla 0-4 aralığında derecelendirilir ⁽⁶⁹⁾. Ölçek geçmiş özkıym davranışları, risk faktörleri ve gelecekteki intihar riski dahil olmak üzere çeşitli boyutları kapsayan kapsamlı bir ölçektir. Derecelendirmede maksimum skor 14 ve minimum skor 0'dır. Artan skorlar intihar riskinin artışı ile ilişkilidir ⁽⁶⁸⁾. İntihar Davranışı Ölçeğinin Türkçe validasyon ve güven çalışması 1995 senesinde Bayam ve arkadaşlarınca gerçekleştirilmiştir ⁽⁶⁹⁾.

3.3.7. Biyokimyasal süreçler

3.3.7.1. Plazma NfL seviyesinin tespiti ve değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubunun venöz kan örnekleri araştırmacı tarafından sarı kapaklı 5m jelli vakumlu biyokimya tüpü kullanılarak alınmıştır. Toplanan kan numuneleri oda sıcaklığında bekletildikten sonra biyokimya laboratuvarında 4000 devirde 10 dakika kadar santrifüj edilmiş ve serum ependorflara aktarılarak analiz zamanına kadar -80 derece buzdolabında muhafaza edilmiştir.

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarları'nda NfL' ye ait serum parametreleri, çift antikor sandviç enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile Human Neurofilament Light Chain (NfL) ELISA Kit (SUNRED marka) aracılığıyla üretici firmanın talimatları doğrultusunda belirlenmiştir. Bu kit, insan serumu, kan plazması ve diğer ilgili doku sıvısı örneklerinde Nörofilament hafif zincirini (NfL) test etmek için kullanılır. Kit, numunelerdeki İnsan Nörofilament-hafif zinciri (NfL) düzeylerini incelemek amacıyla çift antikorlu sandviç enzime bağlı immünosorbent testinden (ELISA) istidafe edilir. Human Nörofilament hafif zinciri (NfL) monoklonal antikoruyla kaplı olan monoklonal antikor Enzim kuyucuğuna Nörofilament

hafif zinciri (NfL) eklenip, inkübe edildi; ardından biyotin ile etiketlenmiş Nörofilament hafif zinciri (NfL) antikorları eklenerek immün kompleks oluşturmak için Streptavidin-HRP ile birleştirildi; ardından inkübasyon gerçekleştirilip saf enzimi izole etmek için yeniden yıkandı. Sonrasında Kromojen Solüsyon A, B eklendi, sıvının renk tonu maviye değişti ve asit tarafından renk tonu sarıya dönüştü. Rengin kroma değeri ve numunenin Human Nörofilament-Hafif Zinciri (NfL) konsantrasyonu pozitif korelasyon göstermiştir.

Yatay olarak standart yoğunluğu, dikey olarak optik yoğunluk (OD) değerini alındı, grafik kağıdına kalibrasyon eğrisi resmedildi. Numune grafiği ile numune OD değerine denk gelen yoğunluk tespit edildi (sonuç örnek yoğunluğudur) veya standart yoğunluk ve OD değeri ile standart eğrinin düz çizgi regresyon denklemini hesaplandı, denklemdaki örnek OD değeri ile örnek yoğunluğunu hesaplandı. Testin sensitivite değeri: 0,75ng/L dir. Bu tahlilin hassasiyeti, sıfırdan ayırt edilebilen en düşük protein konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır. Test aralığı: 1ng/L→200ng/L'dir. Tahlil İçi Duyarlılık: Az, orta ve çok düzeyde Human NfL kapsayan 3 örnek birbiri ardına laboratuvar plakası üzerinde 20 sefer denenmiştir. Testler arası Duyarlılık: az, orta ve çok düzeyde Human NfL kapsayan 3 örnek, her bir plakada 8 replikat olmak üzere 3 farklı plakada test edilmiştir.

3.5. YÖNTEM

İlk aşamada, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvurmuş olan ve ilk değerlendirmesini yapmış olan hekimi tarafından Major Depresif Bozukluk tanısı konulmuş olan, son 3 ayda psikotrop kullanımı olmayan ve değerlendirmeyi yapan hekim tarafından SSRI veya SNRI grubu antidepresan tedavisi başlanması planlanan 44 hastaya araştırmacı tarafından çalışma hakkında bilgi verildi. Gönüllü olarak katılmayı kabul edenler DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5/CV) ile araştırmacı aracılığıyla yeniden değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda, DSM-5 e göre MDB teşhis kriterlerine uygun olan ve son üç aylık dönemde psikotrop kullanımı olmayan 18-65 yaş aralığındaki gönüllü kişiler çalışmaya dahil edilirken dışlama kriterlerinde belirtilen komorbid psikiyatrik bozukluk ve nörolojik hastalık tanısı olan 10 kişi çalışmaya dahil edilmedi. Eş zamanlı olarak Depresif Bozukluk hastalarında depresyon şiddeti, anhedoni şiddetini ve suisidaliteyi değerlendirmek için; “Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Snaith Hamilton Hoşnutluk Değerlendirme Ölçeği ve İntihar Davranışı Ölçeği” araştırmacı tarafından uygulandı. Eş zamanlı olarak araştırmacı tarafından sarı kapaklı 5ml jelli vakumlu biyokimya tüpüne venöz kan örnekleri alındı. Kontrol grubuna ait gönüllüler için araştırmacıların çalıştığı kurumlardaki ve sosyal alanlarındaki kişilere duyuru yapıp gönüllü olmayı kabul eden 90 kişiyle iletişime geçildi ve araştırma

hakkında bilgi verildikten sonra onamları alınıp araştırmacı tarafından DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme- (SCID-5/CV) ile psikiyatrik açıdan değerlendirmeleri yapıldı. DSM-5 e göre psikiyatrik hastalık tanı kriterlerini karşılamayan ve dışlama kriterlerindeki özellikleri olmayan 70 kişiden araştırmacı tarafından sarı kapaklı 5ml jelli vakumlu biyokimya tüpüne venöz kan örnekleri alındı. Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS) üzerinden randevu ayarlayarak muayane oldukları ilk değerlendirmeyi yapan hekimin reçetelediği ve araştırmacı tarafından ticari ismi veya etken maddesi bilinmeyen SSRI veya SNRI tedavisi başlanan hasta grubundan ve ilaç kullanımı olmayan kontrol grubundan alınan venöz kan örnekleri; oda ısısında 2 saat bekledikten sonra Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda açılır rotorlu santrifüj aletinde 10dk, 4000 devir santrifüj edilip serum ependorf tüpüne aktarıldı ve -80 derecede analizin yapılacağı güne kadar saklandı.

Hasta grubu 4 haftalık SSRI/SNRI tedavisi sonrasında poliklinik kontrolüne çağrıldı. Kontrolde Snaith Hamilton Hoşnutluk Değerlendirme Ölçeği ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve İntihar Davranışı Ölçeği tekrarlandı. 4 haftalık antidepresan tedavisini düzenli kullanan katılımcıların araştırmacı tarafından tekrardan sarı kapaklı 5ml jelli vakumlu biyokimya tüpüne venöz kan örnekleri alındı. İlaç kullanımı olmayan kontrol grubu da 4 hafta sonra yeniden değerlendirme için çağrıldı ve SCID-5 /CV ile değerlendirildi psikiyatrik hastalık tanı kriterlerini karşılamayan kişilerden araştırmacı tarafından tekrardan sarı kapaklı 5ml jelli vakumlu biyokimya tüpüne venöz kan örnekleri alındı. Alınan kanlar Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda açılır rotorlu santrifüj aletinde 10dk, 4000 devir santrifüj edilip serum ependorf tüpüne aktarıldı ve -80 derecede analiz gününe kadar saklandı. Tüm numuneler toplandıktan sonra Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda ELISA kiti kullanılarak ölçüm yapıldı.

3.6. VERİ ANALİZİ

Verilerin istatistiksel inceleme için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 28 paket programı uygulanmıştır. Sosyodemografik verilerin incelenmesinde gauss dağılımlı parametrik ölçümler için ortalama ve standart sapma, gaussian olmayan dağılımlı parametrik ölçümler için ortalama ve (Q1-Q3); parametrik olmayan değişkenler için sıklık ve oran hesaplandı. Gruplardaki kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare testi veya Fisher's exact testi kullanıldı. Verilerin gauss dağılımına uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. 2'li grupların karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için Mann-Whitney U, bağımlı gruplar için Wilcoxon İşaretli Sıra Testi kullanıldı. Normal dağılım

gösteren değişkenlerin karşılaştırmalarında korelasyonun hesaplanmasında Pearson normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Spearman korelasyon analizleri uygulandı. Anlamlı sonuç için toplam alfa hatası düzeyi %5 olarak uygulanmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. DEPRESİF BOZUKLUK VE KONTROL GRUBUNDAKİ SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERE İLİŞKİN BİLGİLER

Bu çalışmada toplam 81 katılımcının verileri analiz edildi. Katılımcılar Depresyon Grubu (DG) ve Sağlıklı Grup (SG) olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Çalışmaya başlangıçta depresyon grubundan 44, sağlıklı gruptan 90 yetişkin alınmış olup, SCID-5/CV ile ilk değerlendirme sonucu depresyon grubundaki 10 katılımcı ve kontrol grubundaki 20 katılımcı dahil edilme kriterlerini karşılamadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Depresyon grubundaki 2 katılımcı tedavi uyumsuzluğu nedeniyle, sağlıklı gruptaki 21 katılımcı tekrar değerlendirmeye gelmek istemediklerini belirterek çalışmadan ayrılmıştır. Çalışmaya dahil olan katılımcıların demografik verileri Tablo 1 'de verilmiştir.

Grupların yaş ortalaması ve standart sapmaları sırasıyla Sağlıklı Grup (SG) için $32,76 \pm 84,89$ ve Depresyon Grubu (DG) için $33,28 \pm 14,200$ olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($z=-0,682$, $p=0,496$).

Araştırmada değerlendirilen Sağlıklı Grubun 29'unun (%59,2) kadın, 20'sinin (%40,8) erkek, 28'inin (%51,1) bekar, 19'unun (%38,8) evli, 2'sinin (%4,1) boşanmış, 2'sinin (%4,1) okur-yazar, 3'ünün (%6,1) ilk öğrenim mezunu, 7'sinin (%14,3) lise mezunu, 37'sinin (%75,5) üniversite mezunu, 7'sinin (%14,3) öğrenci, 5'inin (%10,2) ev hanımı, 10'unun (%20,4) işçi, 17'sinin (%34,7) memur, 1'inin (%2,0) emekli, 9'unun (%18,4) serbest meslek grubunda, 2'sinin (%4,1) asgari ücret düzeyinde gelir sahibi, 40'ının (%81,6) 1 asgari ücretten yüksek 3 asgari ücretten düşük aylık gelir düzeyinin olduğu, 7'sinin (%14,3) 3 asgari ücretten yüksek aylık gelir düzeyine sahip olduğu, 48'inin (%98,0) kentte yaşadığı, 16'sının (%32,7) sigara kullandığı bulundu.

Araştırmada değerlendirilen Depresyon Grubunun 26'sının (%81,3) kadın, 6'sının (%18,8) erkek, 16'sının (%50,0) bekar, 11'inin (%34,4) evli, 5'inin (%15,6) boşanmış, 6'sının (%18,8) ilkokul mezunu, 16'sının (%50,0) lise mezunu, 10'unun (%31,3) üniversite mezunu, 2'sinin (%6,3) işsiz, 10'unun (%31,3) öğrenci, 6'sının (%18,8) ev hanımı, 3'ünün (%9,4) işçi, 3'ünün (%9,4) memur, 1'inin (%3,1) emekli, 7'sinin (%21,9) serbest meslek grubunda, 10'unun (%31,3) asgari ücret düzeyinde gelir sahibi, 19'unun (%59,4) 1 asgari ücretten yüksek 3 asgari ücretten düşük aylık gelir düzeyinin olduğu, 3'ünün (%9,4) 3 asgari

ücretten yüksek aylık gelir düzeyine sahip olduğu, 3'sinin (%100,0) kentte yaşadığı, 17'sinin (%53,1) sigara kullandığı bulundu.

Ki-Kare Analizine göre Depresyon Grubu (DG) ve Sağlıklı Grup (SG) arasında vakaların eğitim düzeyi ($\chi^2=18,770$, $p<0,001$), meslek durumu ($\chi^2=13,405$, $p=0,022$), gelir düzeyi ($\chi^2=10,903$, $p=0,004$), ailesinde psikiyatrik hastalığın olma ($\chi^2=7,237$, $p=0,010$) durumlarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı olduğu tespit edildi.

Çalışmada incelenen sağlıklı grubun 5'inin (%10,2) geçmişte depresyon tanısı aldığı ve tedavi gördüğü, 5'inin (%10,2) geçmişte depresyon dışı psikiyatrik öyküye sahip olduğu bulundu.

Araştırmada değerlendirilen Depresyon Grubunu 5'inin (%15,6) geçmişte depresyon tanısı aldığı ve tedavi gördüğü, 4'ünün (%12,5) geçmişte depresyon dışı psikiyatrik öyküye sahip olduğu, 3'ünün (%9,4) intihar girişim öyküsünün olduğu, 3'ünün (%9,4) psikoterapiye devam ettiği bulundu.

Her iki grupta da bedensel hastalık ve ilaç kullanımı olan katılımcı sayısı 0 (%0,0), nörolojik hastalık ve ilaç kullanımı olan katılımcı sayısı 0 (%0,0)'dır.

Tablo 4. 1. Araştırmada değerlendirilen tüm gruplar arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması.

		Grup				z/ χ^2	p
		Sağlıklı Grup (n=49)		Depresyon Grubu (n=32)			
		Frekans(n)	Yüzde(%)	Frekans(n)	Yüzde(%)		
Yaş (yıl) (ort. /SS)		32,76±8,489		33,28±14,200		-0,682	0,496
Cinsiyet						3,372	0,066
	Kadın	29	%59,2	26	%81,3		
	Erkek	20	%40,8	6	%18,8		
Medeni Durum						3,105	0,230
	Bekar	28	%51,1	16	%50,0		
	Evli	19	%38,8	11	%34,4		
	Boşanmış	2	%4,1	5	%15,6		
Eğitim						18,770	<0,001
	Okur-yazar	2	%4,1	0	%0,0		
	İlkokul	3	%6,1	6	%18,8		
	Lise	7	%14,3	16	%50,0		
Üniversite		37	%75,5	10	%31,3		
Meslek						13,405	0,022
	İşsiz	0	%0,0	2	%6,3		
	Öğrenci	7	%14,3	10	%31,3		
	Ev Hanımı	5	%10,2	6	%18,8		
	İşçi	10	%20,4	3	%9,4		
	Memur	17	%34,7	3	%9,4		
	Emekli	1	%2,0	1	%3,1		
	Serbest	9	%18,4	7	%21,9		

Tablo 4. 2. Araştırmada değerlendirilen tüm gruplar arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması.

	Grup				z/ χ^2	p
	Sağlıklı Grup (n=49)		Depresyon Grubu (n=32)			
	Frekans(n)	Yüzde(%)	Frekans(n)	Yüzde(%)		
Gelir Düzeyi					10,903	0,004
Asgari Ücret	2	%4,1	10	%31,3		
1-3 Asgari Ücret	40	%81,6	19	%59,4		
3+ Asgari Ücret	7	%14,3	3	%9,4		
Yaşadığı Yer					0,661	0,416
Kent	48	%98,0	32	%100,0		
İlçe	1	%2,0	0	%0,0		
Sigara Kullanımı					2,556	0,109
Evet	16	%32,7	17	%53,1		
Hayır	33	%67,3	15	%46,9		
Geçmiş Depresyon Tanı ve Tedavi Öyküsü					0,144	0,704
Evet	5	%10,2	5	%15,6		
Hayır	44	%89,8	27	%84,4		
Depresyon Dışı Psikiyatrik Öykü					0,000	1,000
Evet	5	%10,2	4	%12,5		
Hayır	44	%89,8	28	%87,5		
İntihar Girişim Öyküsü					2,504	0,114
Evet	0	%0,0	3	%9,4		
Hayır	49	%100,0	29	%90,6		
Devam Ettiği Psikoterapi					2,504	0,114
Evet	0	%0,0	3	%9,4		
Hayır	49	%100,0	29	%90,6		
Bedensel Hastalık Ve İlaç Kullanımı					0,000	1,000
Evet	0	%0,0	0	%0,0		
Hayır	49	%100,0	32	%100,0		
Nörolojik Hastalık ve İlaç Kullanımı					0,000	1,000
Evet	0	%0,0	0	%0,0		
Hayır	49	%100,0	32	%100,0		
Ailede Psikiyatrik Öykü					7,237	0,010
Evet	13	%26,5	18	%56,3		
Hayır	36	%73,5	14	%43,8		

Ort.= Ortalama, SS=Standart Sapma, n=kişi sayısı

 χ^2 =Ki-Kare Testi, p=anlamlılık değeri probability

4.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Tedavi öncesi ve sonrası klinik değerlendirmeler, iki grup arasındaki tedavi etkilerini ve değişimlerini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. NfL düzeyleri, HAM-D, SHAPS ve İDÖ skorları değerlendirilmiştir.

NfL düzeyleri:

Sağlıklı Grup (SG) ve Depresyon Grubu (DG) arasında tedavi öncesi NfL düzeyleri sırasıyla 61,97 (37,84 - 212,49) ve 35,06 (28,15 - 46,09) olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesi NfL düzeyi açısından sağlıklı grup depresyon grubuna nazaran istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($z=-3,681$, $p<0.001$).

Tedavi sonrası NfL düzeyleri de SG’de 50,42 (40,65 - 170,70) ve DG’de 35,46 (29,00 - 47,31) olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası NfL düzeyi açısından sağlıklı grup depresyon grubuna nazaran istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. ($z=-3,642$, $p<0.001$).

Tablo 4. 3. Katılımcıların başlangıç ve 4 hafta sonraki nörofilament hafif zincir (NfL) düzeylerinin karşılaştırılması.

	Sağlıklı Grup (n=49)		Depresyon Grubu* (n=32)		z	p
	Median	(Q1-Q3)	Median	(Q1-Q3)		
Başlangıç NfL	61,97	(37,84 - 212,49)	35,06	(28,15 - 46,09)	-3,681	<0,001
4 hafta sonraki NfL	50,42	(40,65 - 170,70)	35,46	(29,00 - 47,31)	-3,642	<0,001

p=anlamlılık değeri probability

z=Man Whitney u testi

*Depresyon Grubundaki katılımcılar 4 hafta boyunca SSRI/SNRI tedavisi almıştır.

Sağlıklı kontrol başlangıç ve 4 hafta sonra NfL değerleri

Başlangıç NfL düzeyi $140,62 \pm 148,668$, 4 hafta sonra NfL düzeyi $104,69 \pm 85,273$ olarak saptanmış olup; başlangıç NfL düzeyi, 4 hafta sonrasındaki NfL düzeyinden istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($z=-2,024$, $p=0,043$).

Tablo 4. 4. Sağlıklı kontrol grubunda başlangıç ve 4 hafta sonraki NfL değerleri

SG	Başlangıç		4 hafta sonra		z	p
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma		
NfL Düzey	$140,62 \pm 148,668$		$104,69 \pm 85,273$		-2,024	0,043

Tedaviye başlanmadan önceki HAM-D skorları 17 (14 - 21.75), tedavi sonrası HAM-D skorları 6.5 (4 - 10) olarak saptanmıştır. HAM-D skoru açısından tedavi sonrası skor tedavi öncesi skora göre istatistiksel açıdan önemli olarak daha düşük bulunmuştur ($z=-4,906$, $p<0.001$).

Tedaviye başlanmadan önceki SHAPS-C skorları 7.5 (5 - 11.75), tedavi sonrası SHAPS-C skorları 0.5 (0 - 3) olarak saptanmıştır. SHAPS-C skoru açısından tedavi sonrası

skor tedavi öncesi skora göre istatistiksel açıdan önemli olarak daha düşük tespit edilmiştir ($z=-4,405$, $p<0.001$).

Tedavi öncesi İDÖ skorları 4 (3 - 8), tedavi sonrası İDÖ skorları 4 (3 - 8) olarak saptanmış olup; tedavi öncesi ve tedavi sonrası İDÖ skorları arasında istatistiksel açıdan önemli fark tespit edilmemiştir ($z=0,000$, $p=1.000$).

Tedavi öncesi NfL düzeyi 35,06 (28,15 - 46,09), tedavi sonrası NfL düzeyi 35,46 (29,00 - 47,31) olarak saptanmış olup; tedavi öncesi ve tedavi sonrası NfL düzeyi açısından istatistiksel olarak önemli fark tespit edilmemiştir ($z=-1,290$, $p=0.197$).

Tablo 4. 5. Depresyon grubunda tedavi öncesi ve sonrası HAM-D, SHAPS, İDÖ ölçek skorları ve NfL düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri

Depresyon Grup	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		z	p
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma		
HAM-D Skor	17,56 ± 4,543		7,75 ± 5,338		-4,906	<0,001
SHAPS Skor	7,72 ± 4,050		2,03 ± 3,198		-4,405	<0,001
İDÖ Skor	5,38 ± 2,562		5,38 ± 2,562		0,000	1,000
Flament Düzey	47,26 ± 37,449		67,51 ± 125,242		-1,290	0,197

Tablo 4. 6. Depresyon grubunda tedavi öncesi ve sonrası HAM-D, SHAPS, İDÖ ölçek skorları ve NfL düzeylerinin karşılaştırılması.

Depresyon Grup	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		z	p
	Median	(Q1-Q3)	Median	(Q1-Q3)		
HAM-D Skor	17 (14 - 21,75)		6,5 (4 - 10)		-4,906	<0,001
SHAPS-C Skor	7,5 (5 - 11,75)		0,5 (0 - 3)		-4,405	<0,001
İDÖ Skor	4 (3 - 8)		4 (3 - 8)		0,000	1,000
NfL Düzey	35,06 (28,15 - 46,09)		35,46 (29,00 - 47,31)		-1,290	0,197

Açıklama: HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, SHAPS-C: Klinisyen aracılığıyla gerçekleştirilen Snaith-Hamilton Hoşnutluk Değerlendirme Ölçeği, İDÖ: İntihar Davranışı Ölçeği, NfL: Nörofilament Hafif Zincir

p=anlamlılık değeri probability

z=Man Whitney u testi

4.3. KORELASYON ANALİZİ

Tedavi öncesi ve sonrası korelasyon analizleri, NfL düzeyleri, HAM-D, SHAPS-C ve İDÖ skorları arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla yapılmıştır.

4.3.1. Tedavi öncesi korelasyonlar:

NfL ile İDÖ arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon ($r=0.386$, $p=0.029$) saptanmıştır.

HAM-D ile SHAPS-C arasında orta seviyede doğrusal ilişki ($r=0.362$, $p=0.042$) saptanmıştır.

HAM-D ile İDÖ arasında orta seviyede doğrusal ilişki ($r=0.476$, $p=0.006$) saptanmıştır.

SHAPS-C ile İDÖ arasında orta seviyede doğrusal ilişki ($r=0.355$, $p=0.046$) saptanmıştır.

Tablo 4. 7. Depresyon grubunda tedavi öncesi HAM-D, SHAPS, İDÖ ölçek skorları ve NfL düzeylerinin korelasyonu.

Tedavi Öncesi		Nöroflament	HAM-D	SHAPS	İDÖ
NfL	r	1,000	0,208	0,149	0,386*
	p	-	0,253	0,415	0,029
HAM-D	r	0,208	1,000	0,362*	0,476**
	p	0,253	-	0,042	0,006
SHAPS-C	r	0,149	0,362*	1,000	0,355*
	p	0,415	0,042	-	0,046
İDÖ	r	0,386*	0,476**	0,355*	1,000
	p	0,029	0,006	0,046	-

Açıklama: HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, SHAPS-C: Klinisyen aracılığıyla gerçekleştirilen Snaith-Hamilton Hoşnutluk Değerlendirme Ölçeği, İDÖ: İntihar Davranışı Ölçeği, NfL: Nörofilament Hafif Zincir

p=anlamlılık değeri probability

4.3.2. Tedavi sonrası korelasyonlar:

HAM-D ile SHAPS arasında güçlü doğrusal ilişki ($r=0.596$, $p<0.001$) saptanmıştır. İDÖ ile İDÖ arasında orta seviyede doğrusal ilişki ($r=0.390$, $p=0.027$) saptanmıştır.

Tablo 4. 8. Depresyon grubunda tedavi sonrası HAM-D, SHAPS, İDÖ ölçek skorları ve NfL düzeylerinin korelasyonu.

Tedavi Sonrası		Nöroflament	HAM-D	SHAPS	İDÖ
NfL	r	1,000	-0,021	0,234	0,347
	p	-	0,909	0,197	0,052
HAM-D	r	-0,021	1,000	0,596**	0,331
	p	0,909	-	0,000	0,064
SHAPS	r	-0,021	1,000	0,596**	0,331
	p	0,909	-	0,000	0,064
İDÖ	r	0,347	0,331	0,390*	1,000
	p	0,052	0,064	0,027	.

Açıklama: HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, SHAPS-C: Klinisyen aracılığıyla gerçekleştirilen Snaith-Hamilton Hoşnutluk Değerlendirme Ölçeği, İDÖ: İntihar Davranışı Ölçeği, NfL: Nörofilament Hafif Zincir
p=anlamlılık değeri probability

4.3.3. Tedavi ile değişim korelasyonları:

Antidepresan tedavisi sonrası ölçek puanları değerlendirildiğinde HAM-D skorları ile anhedoni puanları arasında orta seviyede doğrusal ilişki ($r=0.557$, $p=0.002$) saptanmıştır.

Tablo 4. 9. Tedavi ile değişim korelasyonları

Tedavi ile Değişim		HAM-D	NfL	Anhedoni
HAM-D	r	1,000	-0,288	0,557**
	p	-	0,110	0,002
NfL	r	-0,288	1,000	-0,003
	p	0,110	-	0,988
Anhedoni	r	0,557**	-0,003	1,000
	p	0,002	0,988	-

Açıklama: HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, NfL: Nörofilament Hafif Zincir
p=anlamlılık değeri probability

5. TARTIŞMA

Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol ile MDB hasta grupları sosyodemografik verileri incelendiğinde sağlıklı kontrol grubu hasta grubuna göre eşleştirilerek yapıldığından yaş, cinsiyet ve medeni durum açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Grupların yaş ortalaması ve standart sapmaları sağlıklı grup için $32,76 \pm 84,89$ ve depresyon grubu için $33,28 \pm 14,200$ olarak saptanmıştır. Çelik ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada depresif bozukluğun her yaşta görülmekle birlikte özellikle 25-44 yaşları arasında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (2). Topuzoğlu ve ark. (2015) depresif bozukluk yaygınlığının 35-44 yaş aralığında en yüksek olduğunu bildirmiştir (⁷⁰). Dünya çapında yapılan bir çalışmada depresif bozukluk için ortalama başlangıç yaş aralığı 30-35 olarak bildirilmiş (⁷¹) olup çalışma verilerimiz bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Cinsiyet açısından incelendiğinde kadınların oranı sağlıklı grupta (SG) %59,2 (n=29), depresyon grubunda (DG) %81,3 (n=26) olarak saptanmıştır. Erkeklerin oranı sırasıyla %40,8 (n=20) ve %18,8 (n=6) olarak saptanmıştır. Verilerimiz yapılan çalışmalarda bulunan depresif bozukluğu kadınlarda daha sık görüldüğü bilgisiyle tutarlı bulunmuştur (¹⁷).

Medeni durum açısından çalışmamızdaki veriler gözlemlendiğinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli farklılık tespit edilmemiştir. SG'de bekarların oranı %51,1 (n=28), DG'de ise %50,0 (n=16) olarak saptanmıştır. Evli katılımcıların oranı SG'de %38,8 (n=19), DG'de %34,4 (n=11) olup, boşanmış katılımcıların oranı SG'de %4,1 (n=2), DG'de %15,6 (n=5) olarak bulunmuştur.

MDB da medeni durumun etkisine yönelik yapılan çalışmalarda depresyon tehditinin evlenmemişlerde, eşi vefat etmiş ve ayrılmış olanlarda evlilerden daha büyük olduğu bildirilmiştir (^{72,73}). Hiç evlenmemiş bireylerde riskin boşanmış olan bireylerden daha düşük olduğu gösterilmiştir (⁵⁸). Çalışmamızın verileri mevcut literatürü destekler niteliktedir.

Katılımcıların eğitim durumu incelendiğinde, her iki grubun da en az okur yazar düzeyinde olduğu görülmüş olup; ilkokul mezunu katılımcıların oranı SG'de %6,1 (n=3), DG'de %18,8 (n=6), lise mezunu katılımcıların oranı SG'de %14,3 (n=7), DG'de %50,0 (n=16) ve yüksekokul mezunu katılımcıların oranı SG'de %75,5 (n=37), DG'de %31,3

(n=10) olarak tespit edilmiştir. Eğitim durumu açısından yapılan veri analizinde, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir. Eğitim düzeyi ve depresyon riskine yönelik literatür incelendiğinde depresyonun eğitim düzeyi ile sıkı bir şekilde ilişkili olduğu ve düşük eğitim düzeyine sahip bireylerde depresyon riskinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (^{74,75}). Çalışmamızdaki veriler incelendiğinde depresyon grubundaki eğitim düzeyinin sağlıklı gruba göre daha az olması mevcut literatürü desteklemektedir.

Meslek durumu incelendiğinde, SG'de işsiz katılımcı bulunmazken (%0,0, n=0), DG'de işsiz oranı %6,3 (n=2) olarak belirlenmiştir. Ev hanımı oranı SG'de %10,2 (n=5), DG'de %18,8 (n=6), işçi oranı SG'de %20,4 (n=10), DG'de %9,4 (n=3) olarak bulunmuştur. Memur oranı SG'de %34,7 (n=17), DG'de %9,4 (n=3), emekli oranı her iki grupta da %2,0 (n=1) ve %3,1 (n=1) olarak benzer bulunmuş, serbest meslek oranı ise SG'de %18,4 (n=9), DG'de %21,9 (n=7) olarak tespit edilmiştir. Meslek durumu açısından yapılan veri analizinde, istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir. İşsizlik ve depresyon arasındaki bağlantıyı araştıran bir meta-analizde, işsizliğin depresyon riskini artırdığını ve bu riskin uzun süreli işsizlik durumlarında daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, işsizlik sürecinin psikososyal stres, maddi zorluklar ve sosyal izolasyon gibi faktörler aracılığıyla depresyon gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (⁷⁶).

Katılımcıların gelir düzeyleri incelendiğinde asgari ücret düzeyinde gelir elde edenlerin oranı SG'de %4,1 (n=2), DG'de %31,3 (n=10), 1-3 asgari ücret düzeyinde gelir elde edenlerin oranı SG'de %81,6 (n=40), DG'de %59,4 (n=19) ve 3 asgari ücretin üzerinde gelir elde edenlerin oranı SG'de %14,3 (n=7), DG'de %9,4 (n=3) olarak belirlenmiştir. Gelir düzeyi açısından yapılan veri analizinde, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir. Depresyon riski ve gelir düzeyi ile ilgili literatür incelendiğinde daha düşük gelir düzeyine sahip bireylerin depresyon belirtilerinin daha sık görüldüğü ve bu durumun sosyal ve ekonomik stres faktörleriyle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (^{77,78}).

SG'de %26,5 (n=13), DG'de %56,3 (n=18) oranında katılımcının ailesinde psikiyatrik öykü mevcuttur. Ailede psikiyatrik öykü açısından gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmıştır. Depresyon grubu istatistiksel olarak sağlıklı gruba göre daha yüksek aile psikiyatrik öykü saptanmıştır. Gershon ve ark. (2013), genetik ve ailevi faktörlerin depresyon patogeneziindeki rolünü incelediği meta-analizde, ailede bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk ve diğer psikiyatrik bozukluk öyküsünün, bireylerin depresyon riskini artırdığını bulmuşlardır. Özellikle, genetik yatkınlığın yanı sıra aile içindeki psikososyal stres faktörlerinin de depresyon gelişiminde etkili olduğunu vurgulamışlardır (⁷⁹). Çalışmamızdaki bulgular mevcut verileri destekler niteliktedir.

Tedavi öncesi ve sonrası klinik değerlendirmeler, iki grup arasındaki tedavi etkilerini ve değişimlerini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. NfL düzeyleri, HAM-D, SHAPS ve İDÖ skorları değerlendirilmiştir.

SG ve DG arasında tedavi öncesi NfL düzeyleri sırasıyla 61,97 (37,84 - 212,49) ve 35,06 (28,15 - 46,09) olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesi NfL düzeyi açısından sağlıklı grup deney grubuna göre istatistiksel önemli olarak daha yüksek saptanmıştır ($z=-3,681$, $p<0.001$).

Aksonal hasara neden olan patolojik süreçlerde, nörofilament hafif zincir (NfL), BOS ve periferik kana önemli miktarda salınır. NfL yanıtının farklı yapısal beyin değişikliklerine duyarlılığı, NfL seviyelerinin beyaz madde lifleri, global beyin hacmi ve lokal atrofi (örneğin hipokampus) değişiklikleri ile ilişkilerini gösteren görüntüleme çalışmalarında doğrulanmıştır. NfL'nin sağlıklı bireylerde bilişsel işlevsellik ile ilişkisi, subklinik düzeyde mikroyapısal değişikliklerin tespitinde NfL düzeylerinin yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu da göstermektedir ⁽⁴⁵⁾. NfL ile majör afektif bozukluklar arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır ⁽⁴⁷⁾. Jakobsson ve arkadaşları bipolar bozukluğu olan orta derecede hasta hastalarda daha yüksek NfL seviyeleri bildirirken, Besse ve arkadaşları majör depresif bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında NfL konsantrasyonlarında bir fark bulamamıştır ^(80,81). Zachrisson ve arkadaşları MDB'da yüksek NfL seviyeleri olduğunu göstermiştir ⁽⁸²⁾. Spanier ve arkadaşları tedaviye dirençli majör depresyonda yüksek plazma NfL seviyelerinin kalıcı aksonal hasarla ilişkili olduğu hipotezini öne sürmüştür ⁽⁸³⁾. Eratne ve arkadaşları BOS NfL'nin psikiyatrik, nörodejeneratif ve nörolojik bozuklukların ayırıcı tanısında umut vaat ettiğini bulmuştur ⁽⁸⁴⁾. Ayrıca yüksek bazal plazma NfL, bilişsel gerilemenin prognostik bir belirtici olduğu düşünülmektedir ⁽⁸⁵⁾. Al Shweiki ve arkadaşları, davranışsal varyant frontotemporal demansı (bvFTD) psikiyatrik bozukluklardan ayırt etmek ve psikiyatrik bozuklukların seyrinde nörodejenerasyonu ekarte etmek için serum NfL'yi bir biyobelirteç olarak göstermiştir ⁽⁸⁶⁾. Şizofreni hastaları ve MDB'de NfL üzerine yapılan ön çalışmalarda, MDB öyküsü olan 11 yaşlı kadından oluşan bir örnekleme artmış BOS NfL seviyeleri bildirilmiş olup ⁽⁸⁷⁾, MDB veya şizofreni tanısı almış yaşlı hastalardan oluşan diğer küçük örneklemelerde normal serum NfL seviyeleri bildirilmiştir ^(80,86,88). Williams ve arkadaşları, majör depresif bozukluğu olan hastaların aksonlarında, sağlıklı kontrollere kıyasla, özellikle kallozal splenium bölgesinde miyelin yoğunluğunda azalma olduğunu keşfetmiştir ⁽⁴⁶⁾. Kronik stres üzerine yapılan hayvan çalışmaları da infralimbik kortekste sinapslarda ve miyelinli aksonlarda azalma olduğunu ortaya koyarak depresyon ve nöroaksonal hasar arasındaki ilişkiyi daha da desteklemiştir.

Bununla birlikte, NfL ile majör afektif bozukluklar arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır (⁴⁷).

Depresyon ve NfL düzeylerine yönelik yapılan çalışmalar incelendiğinde literatürde çelişkili sonuçların varlığı dikkat çekmektedir. Çalışmamızın verileri incelendiğinde serum NfL düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek çıkmış olup tüm katılımcıların değerleri serum NfL düzeyleri için referans aralığındadır. Çalışmamızda plazma NfL seviyesinin sağlıklı gruba nazaran yüksek olacağı yönündeki hipotezimiz doğrulanmamış olup, literatürde NfL'nin MDB etiopatogenezinde önemli olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra, MDB ile nöroaksonal hasarı ilişkilendirmeyen çalışmaların da mevcut olduğu görülmektedir.

Sağlıklı grupta başlangıç NfL düzeyi $140,62 \pm 148,668$, 4 hafta sonra NfL düzeyi $104,69 \pm 85,273$ olarak saptanmış olup; başlangıç NfL düzeyi, 4 hafta sonrasındaki NfL düzeyinden istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($z=-2,024$, $p=0,043$).

Depresyon grubunda tedavi öncesi NfL düzeyi $35,06$ ($28,15 - 46,09$), tedavi sonrası NfL düzeyi $35,46$ ($29,00 - 47,31$) olarak saptanmış olup; tedaviden önce ve tedaviden sonra NfL düzeyi açısından istatistiksel açıdan önemli farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç, NfL düzeylerinin depresyon tedavisinin etkisini yansıtmayabileceğini veya NfL düzeylerinin kısa vadede değişmeyebileceğini göstermektedir. Khalil ve ark., (2018) NfL, merkezi sinir sistemindeki nöroaksonal hasarın bir göstergesi olarak kabul edilmekte olup, nörodejeneratif hastalıklarda ve akut nörolojik olaylarda anlamlı düzeyde artış gösterdiğini bulmuştur. Ancak, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarda NfL düzeylerindeki değişiklikler daha belirsiz olabilir. Bu durum, depresyonun nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif süreçlere etkisinin daha karmaşık olabileceğini düşündürmektedir (⁸⁹).

Antidepresan tedavisiyle ilişkili nörogörüntüleme biyobelirteçlerinin tanımlanması antidepresanların ruh halini iyileştirdiği nöral mekanizmaları anlamamıza katkı sağlayabilir. Çalışmalar kronik antidepresan uygulamasının yetişkin hipokampusta nörojenezi arttırdığını göstermektedir (⁹⁰). Bununla birlikte, antidepresanların nöroenez üzerindeki olumlu etkilerinin depresif semptomlar üzerindeki terapötik etkileri için gerekli olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (10). Sadece hipokampus içinde değil, aynı zamanda prefrontal kortekste de dendritik yeniden şekillenme ve sinaptik temaslardaki değişiklikler gibi nöroplastik etkiler gösterilmiştir (⁵²). Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) artan miyelinleşme, plastisite ve miyelin onarımı ile ilişkilendirilmiştir (⁹¹).

Santarelli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, nöroenezin engellenmesinin antidepresanların depresif benzeri davranışlar üzerindeki olumlu etkilerini ortadan

kaldırdığını göstermiştir. Bu çalışma, antidepresanların davranışsal etkileri için yetişkin hipokampal nörogenezin önemini vurgulamaktadır ⁽⁹²⁾. Ayrıca, antidepresanların nörogenez üzerinde olumlu etkiler göstermesinin genellikle 2-4 hafta sürdüğünü belirtmek gerekir; bu da monoamin hipotezinin öne sürdüğü gibi yanıtlarında gecikme sorununu ele almaktadır. BDNF, FGF2, GDNF ve VEGF gibi nörotrofik/büyüme faktörlerinin hipokampüste nörogenezi artırdığı bilinmektedir. Trisiklik antidepresan olan amitriptilinin astrositlerde bu büyüme faktörlerinin ekspresyonunu ve salgılanmasını indükleyebildiğine dair kanıtlar vardır (10).

Monoaminlerin geri alımını ve yıkımını engelleyen antidepresanların kronik kullanımının yetişkin hipokampüsünde sinaptik plastisiteyi artırdığı düşünülmektedir. Bu, yeni nöronların doğumunun artmasını, nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu ve sinaps oluşumunun düzenlenmesini içermektedir (10).

2017 yılında Sanna ve ark. Tarafından yapılan çalışmada akut ve kronik davranışsal umutsuzluk paradigmalarına maruz kalan farelerin hipokampüsünde amitriptilinin fosforile edilmiş ağır nörofilament alt birimi (NfH) seviyeleri üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Nöroplastisiteyi incelemek için belirteç olarak farelerin hipokampüsündeki NfH fosforilasyon durumunun değerlendirildiği çalışmada, tekrarlanan amitriptilin uygulaması sonrasında, amitriptilinin farelerde stres yanıtı olan NfH fosforilasyonundaki azalmayı önlediği gözlenmiştir ⁽⁹³⁾. Amitriptilinle yapılan diğer bir çalışma diğer antidepresanlardan farklı olarak özellikle TRKB adlı bir reseptöre bağlandığı ve beyin türevli sinir büyüme faktörü (BDNF) sinyalini artırdığı bulunmuştur ⁽⁹⁴⁾. Fluoksetinle yapılan çalışmalar fluoksetinin; büyüme desteği, otofaji ve ATP gliotransmisyonu gibi astrositik fonksiyonları da düzenleyerek nörotransmisyon ve yetişkin nörogenezi üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir ⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾.

Tipik antidepresanlar beyinde zamanla birikir ve birkaç haftalık tedavi sonrasında bir düzeye ulaşır. Bu durum, klinik yanıtın ancak ilaçların yüksek beyin konsantrasyonlarına ulaştıklarında etkili olabileceğini düşündürmektedir ^(98,99). Mevcut çalışmalar antidepresanların nöronal plastisiteyi etkileyerek beyin ağlarının yeniden yapılanmasına yardımcı olabileceğini düşündürmektedir ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾.

Şu ana kadarki çalışmalar incelendiğinde antidepresan tedavisinin nöroplastisiteye etkisinin incelendiği ancak doğrudan nöroaksonal hasarı geri çevirme etkisine yönelik çalışmaların az olduğu görülmüş olup çalışmamızın verileri antidepresanların NfL düzeyinde azalma sağlayarak nöroaksonal hasarı geri çevirebileceği yönündeki hipotezimizi desteklememektedir.

Bu çalışmada, depresif bozuklukta antidepresan tedavisinin etkisi, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) skorları üzerinden incelenmiştir. HAM-D, depresyonun şiddetini ölçmek için yaygın olarak kullanılan, klinik değerlendirme bazlı bir ölçektir ve bu nedenle antidepresan tedavisinin etkinliğini değerlendirmede kritik bir araç olarak kabul edilir ⁽⁶²⁾. Çalışmamızın bulguları, tedaviden önce ve sonra uygulanan HAM-D skorları arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olduğunu göstermektedir. Tedavi öncesi HAM-D skorları 17 (14 - 21.75) olarak belirlenirken, tedavi sonrası HAM-D skorları 6.5 (4 - 10) olarak belirlenmiştir. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup ($z=-4.906$, $p<0.001$), antidepresan tedavisinin depresyon semptomlarını hafifletmede etkili olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir. Tedavi öncesi ve sonrası HAM-D skorlarının karşılaştırılması, depresyon semptomlarının antidepresan tedavisi ile önemli ölçüde azaldığını ortaya koymaktadır. Bu bulgu, literatürdeki diğer çalışmalarla da uyumludur ve antidepresanların depresyon tedavisinde etkinliğini bir kez daha doğrulamaktadır ⁽¹⁰³⁾. Bir meta-analizde antidepresan tedavinin, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) puanlarında anlamlı bir düşüş sağladığı görülmüştür Depresyon tedavisi sonrası HAM-D skorlarının incelendiği çalışmalarda benzer düşüşler gözlemlenmiştir ^(104,105).

Bu çalışmada, tedavi öncesi ve tedavi sonrası Klinisyen aracılığıyla gerçekleştirilen Snaith-Hamilton Hoşnutluk Değerlendirme Ölçeği (SHAPS-C) skorları arasındaki fark incelenmiştir. Bulgularımız, tedavi öncesi SHAPS-C skorlarının ortalama 7.5 (5 - 11.75) iken, tedavi sonrası SHAPS-C skorlarının ortalama 0.5 (0 - 3) olduğunu göstermektedir. Bu değişim istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($z=-4.405$, $p<0.001$).

Literatürde, anhedoni tedavisinin etkinliği üzerine yapılan çeşitli çalışmalar da benzer sonuçlar ortaya koymaktadır. Örneğin, Nutt ve arkadaşları (2007), depresyon tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların anhedoni semptomlarını anlamlı derecede azalttığını bildirmiştir ⁽¹⁰⁶⁾. Benzer şekilde, Pizzagalli ve arkadaşlarının (2010) yaptığı bir çalışmada, depresyon tedavisinin anhedoni semptomları üzerindeki etkisi incelenmiş ve tedavi sonrası SHAPS-C skorlarında anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir ⁽¹⁰⁷⁾. Bu bulgular, anhedoni tedavisinde kullanılan yöntemlerin etkinliğini desteklemektedir. Tedavi sonrası SHAPS-C skorlarındaki bu önemli düşüş, tedavi sürecinin bireylerin zevk alma kapasitesini artırmada etkili olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, bu çalışma, anhedoni tedavisinin etkinliğini ve tedavi sonrası SHAPS-C skorlarındaki anlamlı düşüşü göstermektedir. Bu bulgu, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olup, antidepresan tedavisinin anhedoni düzeylerini azalttığı bulgusunu desteklemektedir.

İDÖ skorları değerlendirildiğinde tedaviye başlamadan önceki ve tedaviye başladıktan sonraki değerler arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık saptanmamıştır. Antidepresan tedavisinin intihar riski üzerine etkisine yönelik çalışmalar incelendiğinde tedavinin başlangıcından itibaren intihar düşünceleri ve davranışları üzerinde belirgin bir azalma sağladığını, depresif semptomların remisyonu ile intihar riskinin azalması arasında güçlü bir ilişki olduğu gözlenmiştir (^{108,109}). İntihar davranışı ölçeği geçmiş intihar davranışları, aktif intihar riski ve yaşam boyu intihar riskini belirleyen (⁶⁸) bir ölçek olup çalışmaya dahil edilen katılımcıların aktif intihar düşünce ve planının olmadığı görülmüş olup bu durumun tedavi ile skorların değişmemesini açıklar nitelikte olduğu düşünülmektedir.

Tedavi öncesinde NfL ile İDÖ arasında düşük seviyede doğrusal ilişki ($r=0.386$, $p=0.029$) saptanmıştır. İntihar, nüfusun yaklaşık %5,92'sini etkileyen mühim bir toplum sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. Nörobiyoloji alanında devam eden araştırmalar, intihar davranışının bağımsız bir ruhsal bozukluk olarak anlaşılmasını desteklemektedir (12).

Hipokampus (HC), strese karşı duyarlılık gösteren bir beyin bölgesidir ve intihar patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Hipokampusun önemli histopatolojik değişikliklerle birlikte intihar vakalarında daha küçük olduğu görülmüştür (¹¹⁰).

Jiao ve arkadaşları sol HC'deki belirli bir elektrofizyolojik bağlantı ve dinamiğin MDB'li hastalarda intihar düşünceleriyle bağlantılı olduğunu göstermiştir (¹¹¹).

İntihar düşüncesi olan depresif hastalarda intihar düşüncesi olmayan depresyon hastalarına kıyasla hipokampüste hacimsel bir değişiklik gözlenmezken, azalmış bir dinamik aktivite gösterilmiştir (^{111,112}). Cao ve arkadaşları intihar girişimi bulunan kişilerde sol hipokampusta bölgesel bir asimetrinin olduğunu göstermiştir (¹¹³). Tekrarlayan veya akut olarak güçlü intihar girişimleri olan MDB hastaları, ilk intihar girişimi olanlara, intihara meyilli olmayanlara veya sağlıklı kontrol grubuna göre daha küçük hipokampal hacimlere sahiptir (132-134).

Bagheri ve arkadaşları intihar girişim öyküsü olanlarda sağlıklı kontrollere kıyasla nöronal hasar, beyin hasarı ve inflamasyonun değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılan serum Nöron spesifik enolaz (NSE) seviyesinin, ve özellikle astrositlerde ara filament proteini olan serum glial fibriler asidik protein (GFAP) seviyesi ile birlikte intihar girişimcilerinde anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (¹¹⁷).

Schnieder ve arkadaşları suicidal depresyon hastalarını sağlıklı kontrollere karşılaştırdığı çalışmalarında suicidal hastalarda; sağlıklı bireyler ve suicidal olmayan hastalara kıyasla dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, mediodorsal talamus ve PFC'nin beyaz maddesi dahil olmak üzere belirli beyin bölgelerinde artmış mikrogliya yoğunluğu bulmuştur (13).

Literatür incelendiğinde bir çalışmada bipolar bozukluk tanısı almış hastaların BOS'unda NfL düzeylerinde hafif bir artış olduğu buna rağmen, NfL düzeyleri ile manik veya hipomanik ataklar, intihar girişimleri veya psikotik semptomlar gibi klinik sonuçlar arasında belirgin bir ilişki bulunmadığı görülmüştür ^(81,118). Ramezani ve ark. (2022) intihar girişimi öyküsü olan bipolar bozukluk ve MDB tanısı almış kişiler üzerinde yaptığı çalışmada intihar girişimlerinin nöroaksonal hasara neden olabileceğini bildirmiştir ⁽¹¹⁹⁾. Çalışmamızın verileri incelendiğinde İntihar Davranışı Ölçek (İDÖ) puanları ile NfL düzeyleri arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon mevcut verileri destekler niteliktedir.

Bu çalışma çeşitli kısıtlılıklar taşımaktadır. İlk olarak, örneklemimizi oluşturan katılımcı sayıları, güncel çalışmalara nazaran daha az kişiyi ihtiva etmektedir. Sınırlı örneklem büyüklüğü, nisbeten kısa süreli ve kesitsel bir çalışma olması, hastalık aktivitesi ve tedavi etkisi ile NfL değişiklikleri arasındaki nedensel ilişki hakkında sonuçlar çıkarmamızı engellemiş olabilir.

Tanı almış tıbbi hastalıkları olanları dışlamış olsak da kardiyovasküler risk faktörleri, böbrek fonksiyonları, uyku düzenleri ve fiziksel aktivite düzeyleri, iş stresleri ve ek psikososyal faktörler örneklerimizde sistematik olarak değerlendirilmemiştir ve tüm bunlar NfL seviyeleri üzerinde bir etkiye sahip olabilirler (138-140).

Çalışmamızdaki NfL değerleri periferik kanda ELISA yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Daha invaziv bir yöntem olan BOS'taki NfL düzeylerinin incelemesinin nöroaksonal hasarı tespit etmekte daha sensitif olduğu bilinmektedir ⁽¹²³⁾. SIMOA (Single Molecule Array) gibi yüksek hassasiyetli teknikler NfL düzeylerinin ölçümünde önemli bir rol oynamaktadır. SIMOA yöntemi, düşük yoğunluklu proteinlerin, özellikle BOS gibi kompleks biyolojik örneklerde, çok düşük konsantrasyonlarda bile güvenilir bir şekilde tespit edilmesini sağlar ancak ülkemizde çalışılmamaktadır ^(124,125).

MDB'de nöroaksonal tutulumun varlığını ve antidepresan tedavisinin nöroaksonal düzeyde etkisini daha iyi anlamak için, gelecekteki araştırmalar, hastalıklarının farklı evrelerindeki hastaları içeren daha uzun süreli gözlemlere odaklanmalıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Hipotez 1 (Doğrulanmadı): Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla MDB hasta grubunda serum nörofilament hafif zincir (NfL) düzeyleri daha yüksek olacaktır.

Hipotez 2 (Doğrulanmadı): Serum NfL düzeyleri depresyon şiddeti ile korelasyon gösterecektir.

Hipotez 3 (Doğrulanmadı): Anhedoni şiddeti ile serum NfL düzeyleri korelasyon gösterecektir.

Hipotez 4 (Doğrulandı): Suisidalite ile serum NfL düzeyleri korelasyon gösterecektir.

Hipotez 5 (Doğrulanmadı): Antidepresan tedavisine klinik yanıtla serum NfL düzeylerindeki düşüş korelasyon gösterecektir.

Çalışmamızda 18-65 aralığındaki MDB tanılı yetişkinlerle yaşları ve cinsiyetleri bakımından benzer sağlıklı kontrol grubunun serum NfL seviyeleri ile mukayese edilmiştir.. Ayrıca plazma NfL seviyelerinin MDB'li bireylerde anhedoni şiddeti, intihar davranışı ve hastalık şiddeti ve antidepresan tedavisi gibi farklılıklarla ilişkisi değerlendirilmiştir.

MDB ve sağlıklı grup arasında plazma NfL seviyeleri açısından sağlıklı grup lehinde istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilmiştir. Literatürde MDB tanı grubunda NfL düzeylerinde yükselmeye yönelik tutarsız bulgular mevcut olup doğrudan NfL düzeyi ile hastalık şiddeti, anhedoni, intihar davranışı ve antidepresan tedavi etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Tedavi öncesi hastalık şiddeti ve anhedoni şiddetini değerlendirdiğimiz ölçekler ile NfL düzeyleri arasında korelasyon bulunmamış olup intihar davranışı ile NfL düzeyleri arasında düşük seviyede korelasyon saptanmıştır.

Bu çalışmada, depresyon grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Nörofilament Hafif Zincir (NfL) düzeylerinin karşılaştırılması incelenmiştir. Sonuçlar tedaviye başlamadan önce ve tedaviye başladıktan sonra ölçülen NfL seviyeleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olmadığını ortaya koymaktadır. NfL düzeylerinin depresyon tedavisi sürecinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermemesi, depresyonun biyolojik belirteçleri konusunda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ortaya

koymaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, NfL'nin depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklardaki rolünü daha iyi anlamak için daha uzun süreli ve geniş kapsamlı olmalıdır. Ayrıca, depresyon tedavisinin biyolojik belirteçler üzerindeki etkisini değerlendirmek için farklı biyomarkerların da incelenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmanın bulguları, depresyon tedavisinin nöroaksonal hasar üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini ve NfL düzeylerinin depresyonun biyolojik belirteci olarak kullanımının daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir. Ancak, NfL düzeylerinin depresyon tedavisinde kullanılabilirliği konusunda kesin yargılara varmak için daha çok ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavi öncesi intihar davranışını değerlendirdiğimiz ölçek puanları ile serum NfL düzeyleri arasında düşük seviyede korelasyon olduğu saptanmıştır. Tedavi sonrası ölçek skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı düşüşün olmadığı görülmüş olup tedavi sonrası NfL değerleri ile İntihar Davranışı Ölçek puanları arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tedavi sonrası hastalık şiddeti, anhedoni şiddetini değerlendirdiğimiz ölçekler ile tedavi sonrası NfL düzeyleri arasında korelasyon bulunmamış olup, antidepresan tedavisi ile mevcut ölçeklerde tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Tedavi öncesindeki NfL değerlerinin yüksek olmayışının klinik belirtilerdeki iyileşmeye NfL düzeyindeki düşüşün eşlik etmemesini açıklayabileceği düşünülmüştür.

MDB ve sağlıklı grup arasında yaş ortalamaları, cinsiyetleri ve medeni durumları, ek hastalığa sahip olma durumu gibi parametreler açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca eğitim durumu açısından MDB ve sağlıklı grup arasında istatistiksel açıdan önemli farklılık tespit edilmiştir. Sağlıklı grubun eğitim düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Meslek durumu ve gelir düzeyleri bakımından yapılan veri analizinde, gruplar arasında önemli farklılık saptanmıştır.

Sonuç olarak; MDB’de beyinde yapısal ve morfolojik değişikliklerin varlığını, nöron ve sinaps yapısında farklılıkları ve nöroplastisiteyi, nöroinflamasyonu, glial aktivasyonu, oksidatif strese bağlı nöronal hasarlanmaların varlığını bildiren kanıtlar giderek artmaktadır. Bunun yanı sıra MDB’de nöroaksonal hasarı tespit etmeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Nöron hasarını tespit etmede kullanılan bir biyobelirteç olan plazma NfL seviyesi üzerinden MDB ve sağlıklı grubu kıyasladığımız çalışmamızda MDB’de sürmekte olan nöroaksonal hasarın mevcudiyetine ilişkin istatistiksel açıdan önemli bir bulgu tespit edemedik. Bu bağlamda, MDB’de nöroaksonal hasar olmadığı görüşünü destekleyebileceği gibi, NfL düzeylerindeki artışla karakterize olan nörodejeneratif hastalıklar ile MDB’nin ortak semptomları paylaştığı koşullarda ayırıcı tanı açısından plazma NfL seviyesinin

değerlendirilmesinin yararlı olabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamız, anitedepresan tedavisinin plazma NfL düzeylerine etkisini araştıran ve plazma Nfl düzeyleri ile depresyon şiddet ve klinik parametrelerini değerlendiren ilk çalışma olması nedeniyle gelecek çalışmalara ışık tutabilecek özelliktedir. Diğer yandan daha detaylı ve homojen dağılıma sahip örnekleme ve daha sensitif yöntemlerin kullanıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Prof. Dr. Ertuğrul KÖROĞLU. Depresif Bozukluk. **In:** Klinik Psikiyatri. Esenkal Yayıncılık; 2020. p. 171,172.
2. Çelik FH, Hoccoğlu Ç. Major Depresif Bozukluk' Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Çağdaş Tıp Derg.* 2016; 6: 51–66. [Cited 2024 Jun 9] Available from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/gopctd/issue/24113/255971>
3. World Health Organization. *Depression and other common mental disorders: global health estimates.* 2017.
4. Prof Dr. Orhan ÖZTÜRK, Prof. Dr. N. Aylin ULUŞAHİN. Depresif Bozukluk , Epidemiyoloji. **In:** Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: 2020. p. 273.
5. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006; 27: 24–31.
6. Csabai D, Wiborg O, Czéh B. Reduced Synapse and Axon Numbers in the Prefrontal Cortex of Rats Subjected to a Chronic Stress Model for Depression. *Front. Cell. Neurosci.* 2018; 12. [Cited 2024 May 17] Available from <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2018.00024>
7. Ruiz NAL, del Ángel DS, Olguín HJ, Silva ML. Neuroprogression: the hidden mechanism of depression. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018; 14: 2837–45. [Cited 2024 May 29] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6214587/>
8. Song Y, Cao H, Zuo C, Gu Z, Huang Y, Miao J, et al. Mitochondrial dysfunction: A fatal blow in depression. *Biomed. Pharmacother.* 2023; 167: 115652. [Cited 2024 May 29] Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S07533332223014506>
9. Liu W, Ge T, Leng Y, Pan Z, Fan J, Yang W, et al. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plast.* 2017; 2017: 6871089. [Cited 2024 May 29] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5299163/>
10. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018; 72: 3–12. [Cited 2024 May 29] Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pcn.12604>
11. Li Y, Yue Y, Chen S, Jiang W, Xu Z, Chen G, et al. Combined serum IL-6, C-reactive protein, and cortisol may distinguish patients with anhedonia in major

- depressive disorder. *Front. Mol. Neurosci.* 2022; 15: 935031. [Cited 2024 May 31] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9449462/>
12. Brisch R, Wojtylak S, Saniotis A, Steiner J, Gos T, Kumaratilake J, et al. The role of microglia in neuropsychiatric disorders and suicide. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022; 272: 929–45. [Cited 2024 May 31] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9388452/>
 13. Schnieder TP, Trencavska I, Rosoklija G, Stankov A, Mann JJ, Smiley J, et al. Microglia of Prefrontal White Matter in Suicide. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2014; 73: 880–90. [Cited 2024 May 31] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4141011/>
 14. Gordon BA. Neurofilaments in disease: what do we know? *Curr. Opin. Neurobiol.* 2020; 61: 105–15. [Cited 2024 Jun 6] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198337/>
 15. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, D’Anna L, Russo M, Steinacker P, et al. The multifaceted role of neurofilament light chain protein in non-primary neurological diseases. *Brain.* 2022; : awac328. [Cited 2024 Jun 6] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9494370/>
 16. Prof Dr. Orhan ÖZTÜRK. Depresif Bozukluk. **In:** Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: 2020.
 17. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. **In:** StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [Cited 2024 May 19]. [Cited 2024 May 19] Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>
 18. Vrieze E, Demyttenaere K, Bruffaerts R, Hermans D, Pizzagalli DA, Sienaert P, et al. Dimensions in major depressive disorder and their relevance for treatment outcome. *J. Affect. Disord.* 2014; 155: 35–41.
 19. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024; 9: 30. [Cited 2024 May 19] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10853571/>
 20. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006; 8: 383–95. [Cited 2024 May 19] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181830/>
 21. Dwyer JB, Aftab A, Radhakrishnan R, Widge A, Rodriguez CI, Carpenter LL, et al. Hormonal Treatments for Major Depressive Disorder: State of the Art. *Am. J. Psychiatry.* 2020; 177: 686–705. [Cited 2024 May 19] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7841732/>
 22. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science.* 1981; 213: 1394–7.
 23. Rotondo F, Butz H, Syro LV, Yousef GM, Di Ieva A, Restrepo LM, et al. Arginine vasopressin (AVP): a review of its historical perspectives, current research and

- multifunctional role in the hypothalamo-hypophysial system. *Pituitary*. 2016; 19: 345–55. [Cited 2024 May 19] Available from <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=84954320484&partnerID=8YFLogxK>
24. Perogamvros I, Ray DW, Trainer PJ. Regulation of cortisol bioavailability--effects on hormone measurement and action. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2012; 8: 717–27.
 25. Preventing Recurrent Depression: Long-Term Treatment for Major Depressive Disorder. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*. 2007; 9: 214–23. [Cited 2024 May 24] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1911177/>
 26. Riedel M, Möller H-J, Obermeier M, Adli M, Bauer M, Kronmüller K, et al. Clinical predictors of response and remission in inpatients with depressive syndromes. *J. Affect. Disord*. 2011; 133: 137–49.
 27. Rost K, Zhang M, Fortney J, Smith J, Coyne J, Smith GR. Persistently poor outcomes of undetected major depression in primary care. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 1998; 20: 12–20.
 28. Kautzky A, Dold M, Bartova L, Spies M, Kranz GS, Souery D, et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr. Scand*. 2019; 139: 78–88. [Cited 2024 May 24] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6586002/>
 29. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl. Psychiatry*. 2019; 9: 127.
 30. Unipolar depression in adults: Course of illness. [Cited 2024 May 24] Available from <https://medilib.ir/uptodate/show/14693>
 31. Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med*. 2016; 164: 350–9. [Cited 2024 May 27] Available from <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M15-2570>
 32. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr. Danub*. 2018; 30: 273–84.
 33. Chen Y, Dai J, Tang L, Mikhailova T, Liang Q, Li M, et al. Neuroimmune transcriptome changes in patient brains of psychiatric and neurological disorders. *Mol. Psychiatry*. 2023; 28: 710–21. [Cited 2024 May 23] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9911365/>
 34. Tran AA, De Smet M, Grant GD, Khoo TK, Pountney DL. Investigating the Convergent Mechanisms between Major Depressive Disorder and Parkinson's Disease. *Complex Psychiatry*. 2021; 6: 47–61. [Cited 2024 May 27] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7923894/>
 35. Tayab MA, Islam MN, Chowdhury KAA, Tasnim FM. Targeting neuroinflammation by polyphenols: A promising therapeutic approach against inflammation-associated depression. *Biomed. Pharmacother*. 2022; 147: 112668.

[Cited 2024 May 31] Available from
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222000567>

36. Subermaniam K, Teoh SL, Yow Y-Y, Tang YQ, Lim LW, Wong KH. Marine algae as emerging therapeutic alternatives for depression: A review. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2021; 24: 997–1013. [Cited 2024 May 31] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8591755/>
37. Tartt AN, Mariani MB, Hen R, Mann JJ, Boldrini M. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications. *Mol. Psychiatry.* 2022; 27: 2689–99. [Cited 2024 May 19] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9167750/>
38. Tang W, Liu H, Chen L, Zhao K, Zhang Y, Zheng K, et al. Inflammatory cytokines, complement factor H and anhedonia in drug-naïve major depressive disorder. *Brain. Behav. Immun.* 2021; 95: 238–44.
39. Cunningham S, Mazurka R, Wynne-Edwards KE, Milev RV, Pizzagalli DA, Kennedy S, et al. Cortisol reactivity to stress predicts behavioral responsivity to reward moderation by sex, depression, and anhedonia. *J. Affect. Disord.* 2021; 293: 1–8.
40. Yuan A, Rao MV, Veeranna, Nixon RA. Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017; 9: a018309. [Cited 2024 Jun 9] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5378049/>
41. Gafson AR, Barthélemy NR, Bomont P, Carare RO, Durham HD, Julien J-P, et al. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain.* 2020; 143: 1975–98. [Cited 2024 Jun 6] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7363489/>
42. Zhao H, Mo M, Miao C, Li L, Yang H, Liu Y, et al. Association of serum biomarker neurofilament light concentration with post-stroke depression: A preliminary study. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2020; 64: 17–25. [Cited 2024 Jun 9] Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163834320300220>
43. Yuan A, Nixon RA. Specialized roles of neurofilament proteins in synapses: Relevance to neuropsychiatric disorders. *Brain Res. Bull.* 2016; 126: 334–46.
44. Thebault S, Booth RA, Freedman MS. Blood Neurofilament Light Chain: The Neurologist's Troponin? *Biomedicines.* 2020; 8: 523. [Cited 2024 Jun 6] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7700209/>
45. Bavato F, Cathomas F, Klaus F, Gütter K, Barro C, Maceski A, et al. Altered neuroaxonal integrity in schizophrenia and major depressive disorder assessed with neurofilament light chain in serum. *J. Psychiatr. Res.* 2021; 140: 141–8.
46. Williams MR, Sharma P, Macdonald C, Pearce RKB, Hirsch SR, Maier M. Axonal myelin decrease in the splenium in major depressive disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019; 269: 387–95.
47. Chen M-H, Liu Y-L, Kuo H-W, Tsai S-J, Hsu J-W, Huang K-L, et al. Neurofilament Light Chain Is a Novel Biomarker for Major Depression and Related Executive

- Dysfunction. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2021; 25: 99–105. [Cited 2024 Jun 6] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8832224/>
48. Liu Y-L, Bavato F, Chung A-N, Liu T-H, Chen Y-L, Huang M-C, et al. Neurofilament light chain as novel blood biomarker of disturbed neuroaxonal integrity in patients with ketamine dependence. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry.* 2021; 22: 713–21.
 49. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol. Psychiatry.* 2002; 7: S29–34. [Cited 2024 Jun 6] Available from <https://www.nature.com/articles/4001016>
 50. Kolb B, Gibb R. Plasticity in the prefrontal cortex of adult rats. *Front. Cell. Neurosci.* 2015; 9: 15. [Cited 2024 Jun 6] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315042/>
 51. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003; 100: 1387–92.
 52. Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F, Cerqueira JJ, Palha JA, et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol. Psychiatry.* 2009; 14: 764–73, 739.
 53. Aboukhatwa M, Dosanjh L, Luo Y. Antidepressants are a rational complementary therapy for the treatment of Alzheimer’s disease. *Mol. Neurodegener.* 2010; 5: 10. [Cited 2024 Jun 6] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2845130/>
 54. Kong L, Wu F, Tang Y, Ren L, Kong D, Liu Y, et al. Frontal-Subcortical Volumetric Deficits in Single Episode, Medication-Naïve Depressed Patients and the Effects of 8 Weeks Fluoxetine Treatment: A VBM-DARTEL Study. *PLoS ONE.* 2014; 9: e79055. [Cited 2024 Jun 6] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888377/>
 55. Kraus C, Ganger S, Losak J, Hahn A, Savli M, Kranz GS, et al. Gray matter and intrinsic network changes in the posterior cingulate cortex after selective serotonin reuptake inhibitor intake. *NeuroImage.* 2014; 84: 236–44. [Cited 2024 Jun 6] Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913008987>
 56. Jung J, Kang J, Won E, Nam K, Lee M-S, Tae WS, et al. Impact of lingual gyrus volume on antidepressant response and neurocognitive functions in Major Depressive Disorder: a voxel-based morphometry study. *J. Affect. Disord.* 2014; 169: 179–87.
 57. Smith R, Chen K, Baxter L, Fort C, Lane RD. Antidepressant effects of sertraline associated with volume increases in dorsolateral prefrontal cortex. *J. Affect. Disord.* 2013; 146: 414–9.
 58. Shabani A, Masoumian S, Zamirinejad S, Hejri M, Pirmorad T, Yaghmaeezadeh H. Psychometric properties of Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders-Clinician Version (SCID-5-CV). *Brain Behav.* 2021; 11: e01894. [Cited 2024 Jun 7] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8119811/>

59. Bayad S, Elbir M, Topbaş Ö, Kocabaş T, Topak O, Çetin Ş, et al. DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin (SCID-5) Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirliği. 2018.
60. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12: 189–98.
61. Eker E, Yaşar R, Ertan T, Güngen C. Standardize mini mental test'in türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg.* 2002; 13: 273–81. [Cited 2024 Jun 7] Available from <http://search/yayin/detay/19471>
62. Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1960; 23: 56–62. [Cited 2024 Jun 6] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC495331/>
63. Akdemir A, Örsel DS, Dağ İ, Türkçapar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği- güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikol. Psikofarmakol. Derg.* 1996; 4: 251–9. [Cited 2024 Jun 6] Available from <http://search/yayin/detay/41533>
64. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2004; 192: 595–601.
65. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 1995; 167: 99–103.
66. Kesebir S, Yıldız H, Göçmen D, Tezcan E. Snaith-Hamilton Hoşnutluk Değerlendirme Ölçeği: Geçerlik, Güvenilirlik, Toplumumuzda Psikometrik Özellikleri. *Cukurova Med. J.* 2015; 40: 252–7. [Cited 2024 Jul 17] Available from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/cumj/issue/4204/55441>
67. Gurcan A, Basar K, Sen ZD, Karakasli AA. Reliability and Validity of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale Clinician Administered Turkish Form. *Turk. J. Psychiatry.* 2021; [Cited 2024 Jun 6] Available from <http://www.turkpsikiyatri.com/default.aspx?modul=doi&doi=u25844>
68. Linehan MM, Nielsen SL. Assessment of suicide ideation and parasuicide: Hopelessness and social desirability. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1981; 49: 773–5.
69. Bayam G, Dilbaz N, Bitlis V, Holat H, Tüzer T. İNTİHAR DAVRANIŞI İLE DEPRESYON, ÜMİTSİZLİK, İNTİHAR DÜŞÜNCESİ İLİŞKİSİ: İNTİHAR DAVRANIŞ ÖLÇEĞİ GEÇERLİLİK, GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI. *Kriz Derg.* 1995; 3: 223–5. [Cited 2024 Jun 7] Available from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/kriz/issue/41107/496871>
70. Topuzoğlu A, Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Tanık FA, Zağlı N, et al. The epidemiology of major depressive disorder and subthreshold depression in Izmir, Turkey: Prevalence, socioeconomic differences, impairment and help-seeking. *J. Affect. Disord.* 2015; 181: 78–86.

71. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol. Psychiatry*. 2022; 27: 281–95.
72. Smith ML, Kakuhikire B, Baguma C, Rasmussen JD, Perkins JM, Cooper-Vince C, et al. Relative wealth, subjective social status, and their associations with depression: Cross-sectional, population-based study in rural Uganda. *SSM - Popul. Health*. 2019; 8: 100448. [Cited 2024 Jun 25] Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352827319301119>
73. Lin I-F, Brown SL, Wright MR, Hammersmith AM. Depressive Symptoms Following Later-life Marital Dissolution and Subsequent Repartnering. *J. Health Soc. Behav*. 2019; 60: 153–68. [Cited 2024 Jun 25] Available from <https://doi.org/10.1177/0022146519839683>
74. Brown MJ, Joseph C, James T, Haider MR, Zahnd WE, Cohen SA. Gender and Racial/Ethnic Disparities in Social Determinants of Health and Subjective Cognitive Decline: The Mediating Role of Depression. *J. Gerontol. Nurs*. 2022; 48: 13–22. [Cited 2024 Jun 25] Available from <https://journals.healio.com/doi/abs/10.3928/00989134-20220110-01>
75. Lee YY, Stockings EA, Harris MG, Doi S a. R, Page IS, Davidson SK, et al. The risk of developing major depression among individuals with subthreshold depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Psychol. Med*. 2019; 49: 92–102.
76. Paul KI, Moser K. Unemployment impairs mental health: Meta-analyses. *J. Vocat. Behav*. 2009; 74: 264–82. [Cited 2024 Jun 25] Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001879109000037>
77. Lorant V, Delière D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic Inequalities in Depression: A Meta-Analysis. *Am. J. Epidemiol*. 2003; 157: 98–112. [Cited 2024 Jun 25] Available from <https://doi.org/10.1093/aje/kwf182>
78. Pförtner T-K, Pfaff H, Elgar FJ. The Role of Welfare State Characteristics for Health and Inequalities in Health from a Cross-National Perspective: A Critical Research Synthesis. *KZfSS Köln. Z. Für Soziol. Sozialpsychologie*. 2019; 71: 465–89. [Cited 2024 Jun 25] Available from <http://link.springer.com/10.1007/s11577-019-00606-w>
79. Gershon ES, Alliey-Rodriguez N. New ethical issues for genetic counseling in common mental disorders. *Am. J. Psychiatry*. 2013; 170: 968–76.
80. Besse M, Belz M, Folsche T, Vogelgsang J, Methfessel I, Steinacker P, et al. Serum neurofilament light chain (NFL) remains unchanged during electroconvulsive therapy. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*. 2020; 21: 148–54.
81. Jakobsson J, Bjerke M, Ekman CJ, Sellgren C, Johansson AGM, Zetterberg H, et al. Elevated concentrations of neurofilament light chain in the cerebrospinal fluid of bipolar disorder patients. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol*. 2014; 39: 2349–56.

82. Zachrisson OC, Balldin J, Ekman R, Naesh O, Rosengren L, Agren H, et al. No evident neuronal damage after electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res.* 2000; 96: 157–65.
83. Spanier S, Kilian HM, Meyer DM, Schlaepfer TE. Treatment resistance in major depression is correlated with increased plasma levels of neurofilament light protein reflecting axonal damage. *Med. Hypotheses.* 2019; 127: 159–61.
84. Eratne D, Loi SM, Walia N, Farrand S, Li Q-X, Varghese S, et al. A pilot study of the utility of cerebrospinal fluid neurofilament light chain in differentiating neurodegenerative from psychiatric disorders: A ‘C-reactive protein’ for psychiatrists and neurologists? *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2020; 54: 57–67. [Cited 2024 Jun 9] Available from <https://doi.org/10.1177/0004867419857811>
85. Mielke MM, Syrjanen JA, Blennow K, Zetterberg H, Vemuri P, Skoog I, et al. Plasma and CSF neurofilament light: Relation to longitudinal neuroimaging and cognitive measures. *Neurology.* 2019; 93: e252–60.
86. Al Shweiki MR, Steinacker P, Oeckl P, Hengerer B, Danek A, Fassbender K, et al. Neurofilament light chain as a blood biomarker to differentiate psychiatric disorders from behavioural variant frontotemporal dementia. *J. Psychiatr. Res.* 2019; 113: 137–40.
87. Gudmundsson P, Skoog I, Waern M, Blennow K, Zetterberg H, Rosengren L, et al. Is there a CSF biomarker profile related to depression in elderly women? *Psychiatry Res.* 2010; 176: 174–8.
88. Katisko K, Cajanus A, Jääskeläinen O, Kontkanen A, Hartikainen P, Korhonen VE, et al. Serum neurofilament light chain is a discriminative biomarker between frontotemporal lobar degeneration and primary psychiatric disorders. *J. Neurol.* 2020; 267: 162–7. [Cited 2024 Jun 9] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6954884/>
89. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders - PubMed. [Cited 2024 Jul 3] Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171200/>
90. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D’Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol. Psychiatry.* 2000; 48: 732–9. [Cited 2024 Jun 6] Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322300009355>
91. Bartzokis G. Neuroglialpharmacology: myelination as a shared mechanism of action of psychotropic treatments. *Neuropharmacology.* 2012; 62: 2137–53.
92. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science.* 2003; 301: 805–9.
93. Sanna MD, Ghelardini C, Galeotti N. Effect of amitriptyline treatment on neurofilament-H protein in an experimental model of depression. *Brain Res. Bull.* 2017; 128: 1–6.
94. Sw J, X L, Cb C, D W, Ra H, G X, et al. Amitriptyline is a TrkA and TrkB receptor agonist that promotes TrkA/TrkB heterodimerization and has potent neurotrophic

- activity. *Chem. Biol.* 2009; 16. [Cited 2024 Jun 26] Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19549602/>
95. Levy MJF, Boulle F, Emerit MB, Poilbout C, Steinbusch HWM, Van den Hove DLA, et al. 5-HTT independent effects of fluoxetine on neuroplasticity. *Sci. Rep.* 2019; 9: 6311. [Cited 2024 Jun 26] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6474908/>
 96. Kinoshita M, Hirayama Y, Fujishita K, Shibata K, Shinozaki Y, Shigetomi E, et al. Anti-Depressant Fluoxetine Reveals its Therapeutic Effect Via Astrocytes. *EBioMedicine.* 2018; 32: 72–83.
 97. Peng L, Gu L, Li B, Hertz L. Fluoxetine and all other SSRIs are 5-HT_{2B} Agonists - Importance for their Therapeutic Effects. *Curr. Neuropharmacol.* 2014; 12: 365–79. [Cited 2024 Jun 26] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4207076/>
 98. Karson CN, Newton JE, Livingston R, Jolly JB, Cooper TB, Sprigg J, et al. Human brain fluoxetine concentrations. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1993; 5: 322–9.
 99. Kornhuber J, Retz W, Riederer P. Slow accumulation of psychotropic substances in the human brain. Relationship to therapeutic latency of neuroleptic and antidepressant drugs? *J. Neural Transm. Suppl.* 1995; 46: 315–23.
 100. Casarotto PC, Giryh M, Fred SM, Kovaleva V, Moliner R, Enkavi G, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell.* 2021; 184: 1299. [Cited 2024 Jun 26] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7938888/>
 101. Lesnikova A, Casarotto PC, Fred SM, Voipio M, Winkel F, Steinzeig A, et al. Chondroitinase and Antidepressants Promote Plasticity by Releasing TRKB from Dephosphorylating Control of PTP σ in Parvalbumin Neurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2021; 41: 972–80.
 102. Fred SM, Laukkanen L, Brunello CA, Vesa L, Göös H, Cardon I, et al. Pharmacologically diverse antidepressants facilitate TRKB receptor activation by disrupting its interaction with the endocytic adaptor complex AP-2. *J. Biol. Chem.* 2019; 294: 18150–61.
 103. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Is it time to replace the Hamilton Depression Rating Scale as the primary outcome measure in treatment studies of depression? *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 25: 105–10.
 104. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJJ, Sawyer AT, Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cogn. Ther. Res.* 2012; 36: 427–40. [Cited 2024 Jun 25] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584580/>
 105. Serafini G, Adavastro G, Canepa G, De Berardis D, Valchera A, Pompili M, et al. The Efficacy of Buprenorphine in Major Depression, Treatment-Resistant Depression and Suicidal Behavior: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 2410. [Cited 2024 Jun 25] Available from <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/8/2410>

106. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure - David Nutt, Koen Demyttenaere, Zoltan Janka, Trond Aarre, Michel Bourin, Pier Luigi Canonico, Jose Luis Carrasco, Steven Stahl, 2007. [Cited 2024 Jul 3] Available from <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881106069938>
107. Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to Rewards in Unmedicated Individuals With Major Depressive Disorder | American Journal of Psychiatry. [Cited 2024 Jul 3] Available from <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2008.08081201>
108. Lagerberg T, Matthews AA, Zhu N, Fazel S, Carrero J-J, Chang Z. Effect of selective serotonin reuptake inhibitor treatment following diagnosis of depression on suicidal behaviour risk: a target trial emulation. *Neuropsychopharmacology*. 2023; 48: 1760–8. [Cited 2024 Jun 26] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10579366/>
109. Plöderl M, Amendola S, Hengartner MP. Observational studies of antidepressant use and suicide risk are selectively published in psychiatric journals. *J. Clin. Epidemiol.* 2023; 162: 10–8. [Cited 2024 Jun 26] Available from [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(23\)00187-7/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(23)00187-7/fulltext)
110. Zhang L, Lucassen PJ, Salta E, Verhaert PDEM, Swaab DF. Hippocampal neuropathology in suicide: Gaps in our knowledge and opportunities for a breakthrough. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022; 132: 542–52. [Cited 2024 Jul 3] Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763421005716>
111. Li J, Duan X, Cui Q, Chen H, Liao W. More than just statics: temporal dynamics of intrinsic brain activity predicts the suicidal ideation in depressed patients. *Psychol. Med.* 2019; 49: 852–60. [Cited 2024 Jul 3] Available from <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/more-than-just-statics-temporal-dynamics-of-intrinsic-brain-activity-predicts-the-suicidal-ideation-in-depressed-patients/853D2BEBB2E69E3464F3005B0AE089A6>
112. Resting-state amplitude of low-frequency fluctuation is associated with suicidal ideation - Lan - 2019 - Depression and Anxiety - Wiley Online Library. [Cited 2024 Jul 3] Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/da.22888>
113. Cao J, Chen J, Kuang L, Ai M, Fang W, Gan Y, et al. Abnormal regional homogeneity in young adult suicide attempters with no diagnosable psychiatric disorder: A resting state functional magnetic imaging study. *Psychiatry Res. Neuroimaging*. 2015; 231: 95–102. [Cited 2024 Jul 3] Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925492714002637>
114. Kang W, Shin J-H, Han K-M, Kim A, Kang Y, Kang J, et al. Local shape volume alterations in subcortical structures of suicide attempters with major depressive disorder. *Hum. Brain Mapp.* 2020; 41: 4925–34. [Cited 2024 Jul 3] Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hbm.25168>
115. Colle R, Chupin M, Cury C, Vandendrie C, Gressier F, Hardy P, et al. Depressed suicide attempters have smaller hippocampus than depressed patients without

- suicide attempts. *J. Psychiatr. Res.* 2015; 61: 13–8. [Cited 2024 Jul 3] Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395614003513>
116. Sarkinaite M, Gleizniene R, Adomaitiene V, Dambrauskiene K, Raskauskiene N, Steibliene V. Volumetric MRI Analysis of Brain Structures in Patients with History of First and Repeated Suicide Attempts: A Cross Sectional Study. *Diagnostics.* 2021; 11: 488. [Cited 2024 Jul 3] Available from <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/3/488>
 117. Bagheri M, Ghaneialvar H, Oshnokhah M, Salari S. GFAP and Neuron Specific Enolase (NSE) in the Serum of Suicide Attempters. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2022; 36: 103. [Cited 2024 Jul 3] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9700409/>
 118. Isgren A, Sellgren C, Ekman C-J, Holmén-Larsson J, Blennow K, Zetterberg H, et al. Markers of neuroinflammation and neuronal injury in bipolar disorder: Relation to prospective clinical outcomes. *Brain. Behav. Immun.* 2017; 65: 195–201.
 119. Ramezani M, Simani L, Fard MG, Abbaszadeh F, Shadnia S. Increased levels of neurofilament light chain in suicide attempters' serum. *Transl. Neurosci.* 2022; 13: 218–23. [Cited 2024 Jun 26] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9356285/>
 120. Casaletto KB, Kornack J, Paolillo EW, Rojas JC, VandeBunte A, Staffaroni AS, et al. Association of Physical Activity With Neurofilament Light Chain Trajectories in Autosomal Dominant Frontotemporal Lobar Degeneration Variant Carriers. *JAMA Neurol.* 2023; 80: 82–90.
 121. Tristão-Pereira C, Fuster V, Oliva B, Moreno-Arciniegas A, Garcia-Lunar I, Perez-Herreras C, et al. Longitudinal interplay between subclinical atherosclerosis, cardiovascular risk factors, and cerebral glucose metabolism in midlife: results from the PESA prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev.* 2023; 4: e487–98.
 122. Zhang X, Ma L, Liang D, Song B, Chen J, Huang Y, et al. Neurofilament Light Protein Predicts Disease Progression in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *J. Park. Dis.* 2023; 13: 485–99.
 123. Alirezai Z, Pourhanifeh MH, Borran S, Nejati M, Mirzaei H, Hamblin MR. Neurofilament light chain as a biomarker, and correlation with magnetic resonance imaging in diagnosis of CNS-related disorders. *Mol. Neurobiol.* 2020; 57: 469–91. [Cited 2024 Jun 26] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6980520/>
 124. Kouchaki E, Dashti F, Mirazimi SMA, Alirezai Z, Jafari SH, Hamblin MR, et al. Neurofilament light chain as a biomarker for diagnosis of multiple sclerosis. *EXCLI J.* 2021; 20: 1308–25. [Cited 2024 Jun 26] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8481790/>
 125. Shim Y. Clinical Application of Plasma Neurofilament Light Chain in a Memory Clinic: A Pilot Study. *Dement. Neurocognitive Disord.* 2022; 21: 59–70. [Cited 2024 Jun 26] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9085534/>



EKLER

EK 1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİLER

İSİM SOYİSİM:

DOĞUMDAN GELEN CİNSİYET:

1-Erkek

2-Kadın

YAŞ:

MEDENİ DURUMU:

Evli

Bekar

Boşanmış

Dul

ÇALIŞMA DURUMU:

Çalışmıyor

Çalışıyor

ÖĞRENİM DURUMU:

Öğrenci

Son Mezun Olunan

İlköğretim ve altı

Lise

Üniversite ve üstü

GELİR DURUMU:

Düşük (1 Asgari Ücret)

Orta (1-3 Asgari Ücret)

Yüksek (>3 Asgari Ücret)

ADRES:

TELEFON NUMARASI:

E-POSTA ADRESİ:

SİGARA KULLANIMI:

Evet

Hayır

ALKOL KULLANIMI:

Evet
Hayır

MADDE KULLANIMI:

Evet
Hayır
Madde Kullanımı Varsa Çeşidi:

YAŞAM BOYU TANI DEĞERLENDİRMESİ (GEÇMİŞTE VE AKTİF):

Geçmiş Tanı:
Şu Anki Tanı:

PSİKOTROP KULLANIMI VARSA EN SON KULLANIM ZAMANI VE DOZU:

GEÇMİŞTE KULLANDIĞI PSİKOTROP:

HALEN ALDIĞI PSİKOTERAPİ:

Var:
Yok:

İNTİHAR GİRİŞİMİ ÖYKÜSÜ:

Var:
Yok:

DÜZENLİ İLAÇ KULLANIMI VE/VEYA TAKİP GEREKTİREN BEDENSEL HASTALIK:

Var:
Yok:

DÜZENLİ İLAÇ KULLANIMI VE/VEYA TAKİP GEREKTİREN NÖROLOJİK HASTALIK:

Var:
Yok:

HALEN DÜZENLİ KULLANMAKTA OLDUĞU İLAÇ TEDAVİSİ (NÖROLOJİK VE DİĞER):

Var:
Yok:

AİLESİNDE PSİKİYATRİK HASTALIK ÖYKÜSÜ

Var:
Yok:

**EK 2. DSM-5 TANI ÖLÇÜTLERİNE DAYALI YAPILANDIRILMIŞ GÖRÜŞME-
KLİNİSYEN VERSİYONU (SCID-5/CV)**

	Şu anda	Yaşam boyu
DUYGUDURUM EPİZODLARI		
Major depresif epizod		
Manik epizod		
Hipomanik Epizod		
Distimik bozukluk		
Genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozukluğu		
Madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu		
PSİKOTİK SEMPTOMLAR		
Hezeyanlar		
Hallüsinasyonlar		
Dezorganize konuşma ve davranış		
Katatonik davranış		
Negatif semptomlar		
PSİKOTİK BOZUKLUKLAR		
Şizofreni		
Şizofreniform bozukluk		
Şizoaffectif bozukluk		
Sanrısız bozukluk		
Kısa psikotik bozukluk		
Genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluk		
Madde kullanımının yol açtığı psikotik bozukluk		
Başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk		
DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI		
Bipolar I bozukluk		
Bipolar II bozukluk		
Başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk		
Başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk		
MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARI		
Alkol kullanım bozukluğu		
Sedatif/hipnotik anksiyolitik kullanım bozukluğu		
Kanabis kullanım bozukluğu		
Uyarıcı kullanım bozukluğu		
Opiyat kullanım bozukluğu		
Fensiklidin kullanım bozukluğu		

	Şu anda	Yaşam boyu
Başka halüsinojen kullanım bozukluğu		
Uçucular kullanım bozukluğu		
Diğer madde kullanım bozukluğu		
ANKSİYETE VE DİĞER BOZUKLUKLAR		
Panik bozukluğu		
Agorafobi		
Toplumsal kaygı bozukluğu		
Yaygın anksiyete bozukluğu		
OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUK ve TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU		
Obsesif-kompulsif bozukluk		
Travma sonrası stres bozukluğu		
ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ/HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU		
Erişkin dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu		
DİĞER BOZUKLUKLAR / TANI ÖLÇÜTÜ OLMADAN İÇERİLEN HASTALIKLAR		
Adet öncesi disfori bozukluğu		
Özgül fobi		
Ayrılma anksiyetesi bozukluğu		
Biriktiricilik bozukluğu		
Beden algısı bozukluğu		
Trikotillomani		
Deri yolma bozukluğu		
Uykusuzluk bozukluğu		
Aşırı uykululuk bozukluğu		
Anoreksiya nevroza		
Bulimiya nevroza		
Kaçıngan / kısıtlı yiyecek alımı		
Bedensel belirti bozukluğu		
Hastalık kaygısı bozukluğu		
Aralıklı patlayıcı bozukluk		
Kumar oynama bozukluğu	? - +	? - +
Uyum bozukluğu	? - +	? - +

EK 3. MİNİ MENTAL DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ (MMT)

Ek 1: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST			
Ad Soyad:	Tarih:	Yaş:	
Eğitim (yıl):	Meslek:	Akıl El:	
T. Puan:			
YÖNELİM (Toplam puan 10)			
Hangi yıl içindeyiz.....		()	
Hangi mevsimdeyiz.....		()	
Hangi aydayız.....		()	
Bu gün ayın kaçı.....		()	
Hangi gündeyiz.....		()	
Hangi ülkede yaşıyoruz.....		()	
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız.....		()	
Şu an bulunduğunuz semt neresidir.....		()	
Şu an bulunduğunuz bina neresidir.....		()	
Şu an bu binada kaçınca kattasınız.....		()	
KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)			
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın			
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanımı) Her doğru isim 1 puan.....			()
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)			
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.			
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65).....			()
HATIRLAMA (Toplam puan 3)			
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıktan sonra söyleyin.			
(Masa, Bayrak, Elbise).....			()
LİSAN (Toplam puan 9)			
a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)			()
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan.....			()
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan.....			()
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)			()
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada).....			()
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan).....			()
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizim. (arka sayfada) (1 puan).....			()

EK 4. HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D)

HAMILTON DEPRESYONU DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

- | | |
|--|--|
| 1. Depresif ruh hali
(keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik) | 0. Yok
1. Yalnızca soruları cevaplariken 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 veya sözsüz olarak belirtiyor. |
| 2. Suçluluk duyguları | 0. Yok
1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor. |
| 3. İntihar | 0. Yok.
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir). |
| 4. Uykuya dalamamak | 0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor. |
| 5. Geceyanısı uyanmak | 0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.
2. Gece yanısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın). |
| 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 zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yataarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir. |

8. Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)	0. Düşünceleri ve konuşması normal. 1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor. 2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon 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 sorun yok. 1. Subjektif gerilim ve irritabilite. 2. Küçük şeylere üzülüyor. 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	<u>Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:</u> <i>Gastrointestinal:</i> Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme <i>Kardiyovasküler:</i> Palpitasyon, baş ağrısı <i>Solunumla ilgili:</i> 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 şikayet 2 puanla değerlendirilir.	
14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)	0. Yok. 1. Hafif. 2. Şiddetli. 3. Anlaşılmadı.	
15. Hipokondriyaklık	0. Yok. 1. Kuruntulu 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda. 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor. 4. Hipokondriyaklık delüzyonları.	
16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)	A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları) 0. Kilo kaybı yok. 1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama. 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.	

17. Durumu hakkında görüşü	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. 0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde. 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor. 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.
----------------------------	--

EK 5. KLİNİSYEN TARAFINDAN UYGULANAN SNAITH-HAMILTON HOŞNUTLUK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ TÜRKÇE FORMU (SHAPS-C-TR)

Bu değerlendirmenin amacı, geçen hafta (ya da başka bir zaman dilimi süresince) ne ölçüde zevk alınabildiğinin belirlenmesidir. Bu görüşmede on dört farklı alandaki durum ya da etkinlikten alınan zevk, kolaylaştırıcı sorular yardımıyla değerlendirilmeye çalışılmaktadır.

Önerilen sorular yardımıyla katılımcının değerlendirilen alanda **genelde** zevk aldığı durum veya etkinlikler saptanmaya çalışılmalıdır. Sorular tek tek sorulmalı, yanıt beklenmeli, cevap alınamadığında sonraki soruya geçilmelidir.

1. Her alan için zevk alınan durum veya etkinlik saptandıktan sonra **genelde** bu durum veya etkinlikten ne kadar zevk aldığı değerlendirilmelidir.
2. a) Son bir hafta (ya da başka bir zaman dilimi) içinde durum veya etkinlikten ne kadar zevk aldığı değerlendirilmelidir.
3. b) Son bir hafta (ya da başka bir zaman dilimi) içinde sorgulanan durum veya etkinlik gerçekleşmediyse, gerçekleşmiş olsaydı ne kadar zevk alacağı değerlendirilmelidir. (Örnek: “Eğer geçen hafta en sevdiğiniz yemeği yeme fırsatınız olmuş olsaydı bundan ne kadar zevk alırdınız?”)
4. Genele göre son bir hafta (ya da başka bir zaman dilimi) içinde bu durum veya etkinlikten alınan zevkin değişip değişmediği sorgulanarak değerlendirilmelidir.

Değerlendirilen alan duyudurumu nasıl olursa olsun kişi için hiçbir zaman zevk verici olmamış olabilir. Bu durumda kişinin **genelde** aldığı zevk için “Hiç”, son bir hafta (ya da başka bir zaman dilimi) içinde aldığı zevk için “Hiç”, genele göre son bir hafta (ya da başka bir zaman dilimi) içinde aldığı/alacağını düşündüğü zevkin değerlendirmesinde ise “Aynı” seçenekleri kodlanmalıdır. Örneğin; Kişi kitap, dergi, gazete vb. materyalleri okumaktan hiç zevk almamış olabilir. Bu durumda **genelde** aldığı zevk için “Hiç”, son bir hafta (ya da başka bir zaman dilimi) içinde aldığı/alacağını düşündüğü zevk için “Hiç” ve son bir haftanın (ya da başka bir zaman diliminin) **genele** göre karşılaştırılması için de bir değişiklik olmadığından “Aynı” seçeneği kodlanmalıdır.

Bazı alanlarda alınan zevkin değerlendirilmesinde azalmış enerji ve dikkat dağınıklığı karıştırıcı bir etkiye sahip olabilir. Bu durumlar “zevk alamamak”tan ayırt edilmeye çalışılmalıdır. Örneğin; “Eğer bu kadar yorgun hissetmeseydiniz ve en sevdiğiniz niz sahil yolunda yürüyüşe çıksaydınız bundan zevk alır mıydınız?” veya “Eğer dikkatinizi verebilseydiniz, okumaktan zevk alır mıydınız?”

1- Sevilen televizyon veya radyo programından zevk almak:

Önerilen sorular:

TV izler misiniz /radyo dinler misiniz?

TV veya bilgisayardan izlemeyi sevdiğiniz film/dizi/programlar var mı?

Radyodan dinlemeyi sevdiğiniz programlar var mı?

Bunlar nelerdir?

1. Genelde bu programları izlerken/dinlerken ne kadar zevk alırsınız?
2. Onları son (zaman dilimi) içinde izlediniz/dinlediniz mi?
3. (Eğer izledi/dinlediyse) Ne kadar zevk aldınız?
Son (zaman dilimi) içinde izlemiş olsaydınız ne kadar zevk alırdınız?

4. (Eğer izledi/dinlediye) Aldığınız zevk genelde aldığınız zevk kadar mıydı, daha az mıydı, daha çok muydu? (Eğer izlemedi/dinlemediye) Alacağınız zevk genelde aldığınız zevk kadar mı, daha az mı, daha çok mu olurdu?

2- Aile ve yakın arkadaşlarla birlikte olmaktan zevk alma:

Önerilen sorular:

Vaktinizi genellikle kimlerle geçirirsiniz?

Kimlerle vakit geçirmekten daha çok zevk alırsınız?

Örneğin aile veya yakın arkadaşlar?

Bir arada olamasanız da telefonla ya da başka yollarla görüşmekten zevk aldığınız kimler var?

1. Genelde onlarla vakit geçirmekten ne kadar zevk alırsınız?
2. Son (zaman dilimi) içinde onlarla hiç vakit geçirdiniz mi? Telefonla veya herhangi başka bir yolla görüştünüz mü?
3. (Eğer vakit geçirdiyse) Ne kadar zevk aldınız?
(Eğer vakit geçirmediyse) Son (zaman dilimi) içinde birlikte vakit geçirmiş/görüşmüş olsaydınız ne kadar zevk alırdınız?
4. (Eğer vakit geçirdiyse) Aldığınız zevk her zamanki kadar mı, daha az mı, daha çok muydu? (Eğer vakit geçirmediyse) Alacağınız zevk genelde aldığınız zevk kadar mı, daha az mı, daha çok mu olurdu?

3- Hobiler ve uğraşılardan zevk alma:

Önerilen sorular:

İşiniz olduğu için yaptığınız ya da yapmak zorunda olduklarınız dışında sevdiğiniz için yaptığınız faaliyetler/meşgaleler/uğraşı lar/hobileriniz var mı? Nelerdir?

1. Genelde onları yapmaktan ne kadar zevk alırsınız?
2. Son (zaman dilimi) içinde herhangi birini yaptınız mı?
3. (Eğer yaptıysa) Ne kadar zevk aldınız?
(Eğer yapmadıysa) Yapmış olsaydınız ne kadar zevk alırdınız?
4. (Eğer yaptıysa) Aldığınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok muydu?
(Eğer yapmadıysa) Alacağınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok mu olurdu?

4- Sevdiği yemeklerden zevk alma:

Önerilen sorular:

Sevdiğiniz yemekler hangileridir?

Örneğin hangi tatlıları seversiniz?

1. Genelde onları yemekten ne kadar zevk alırsınız?
2. Son (zaman dilimi) içinde herhangi birini yediniz mi?
3. (Eğer yediyse) Ne kadar zevk aldınız?
(Eğer yemediyse) Son (zaman dilimi) içinde yeseydiniz ne kadar zevk alırdınız?
4. (Eğer yediyse) Aldığınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok muydu?

Eğer yemediyse) Alacağınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok mu olurdu?

5- Banyo veya duştan zevk alma:

Önerilen sorular:

Ne sıklıkta banyo yaparsınız/duş alırsınız?

Sakinleştirici veya canlandırıcı bir etkisi olur mu?

Banyo yapmayı/duş almayı sever misiniz?

1. Genelde rahatlatıcı veya canlandırıcı bir banyo yapmaktan/duş almaktan ne kadar zevk alırsınız?
2. Son (zaman dilimi) içinde hiç rahatlatıcı veya canlandırıcı bir banyo yaptınız/duş aldınız mı?
3. (Eğer yaptıysa) ne kadar zevk aldınız?
(Eğer yapmadıysa) Son (zaman dilimi) içinde yapsaydınız/alsaydınız ne kadar zevk alırdınız?
4. (Eğer yaptıysa) Aldığınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok muydu?
(Eğer yapmadıysa) Alacağınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok mu olurdu?

6- Kokulardan zevk alma:

Önerilen sorular:

Ne tür kokuları seversiniz?

Fırından çıkmış taze ekmek kokusu?

Kokusunu en sevdiğiniz çiçekler hangileridir? Başka?

1. Bu kokuları almaktan genelde ne kadar zevk alırsınız?
2. Son (zaman dilimi) içinde bunlardan herhangi birine rast geldiniz mi?
3. (Eğer rast geldiyse) Ne kadar zevk aldınız?
(Eğer rast gelmediyse) Son (zaman dilimi) içinde rast gelmiş olsaydınız ne kadar zevk alırdınız?
4. (Eğer rast geldiyse) Aldığınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok muydu? (Eğer rast gelmediyse) Alacağınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok mu olurdu?

7- Gülümseyen insanlar görmekten zevk alma:

Önerilen sorular:

Gülümseyen insanlar, neşeli çocuklar görmek iyi hissettirir mi?

1. Bunları görmekten genelde ne kadar zevk alırsınız?
2. Son (zaman dilimi) içinde gülümseyen/neşeli insanlar/çocuklar gördünüz mü?
3. (Eğer gördüyse) Ne kadar zevk aldınız?
(Eğer görmediyse) Son (zaman dilimi) içinde görseydiniz ne kadar zevk alırdınız?

4. (Eğer gördüyse) Aldığınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok muydu? (Eğer görmediyse) Alacağınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok mu olurdu?

8- Yakışıklı/güzel görünmek için çaba harcadığınızda yakışıklı/güzel görünmekten zevk alma:

Önerilen sorular:

Görünüşünüze özen gösterir misiniz?

Bakımlı, yakışıklı, güzel görünmek için neler yaparsınız? Bunun için çaba harcamayı sever misiniz? Bu yaptıklarınız sonucunda bakımlı, yakışıklı, güzel görünmek size ne hissettirir?

1. Genelde bun(lar)dan ne kadar zevk alırsınız?
2. Son (zaman dilimi) içinde bakımlı, yakışıklı, güzel görünmek için herhangi bir çaba sarf ettiniz mi?
3. (Eğer çaba harcadıysa) Ne kadar zevk aldınız? Bunu yapmaktan aldığınız zevk her zamanki kadar mı, daha az mı, daha çok muydu?
(Eğer çaba harcadıysa) Son (zaman dilimi) içinde daha bakımlı, yakışıklı, güzel görünmek için çaba sarf etmiş olsaydınız, bun(lar)dan ne kadar zevk alırdınız?
4. (Eğer çaba sarf ettiyse) Aldığınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok muydu? (Eğer çaba sarf etmediyse) Alacağınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok mu olurdu?

9- Gazete/dergi/kitap okumaktan zevk alma:

Önerilen sorular:

Kitap okumaktan hoşlanır mısınız?

Dergilere, gazetelere göz atmaktan hoşlanır mısınız?

İnternette bir yazı okumaktan hoşlanır mısınız?

Bunlar dışında okumaktan hoşlandığınız neler vardır?

1. Genelde bunları okumaktan ne kadar zevk alırsınız?
2. Son (zaman dilimi) içinde bunları yapabildiniz mi?
3. (Eğer yaptıysa) Ne kadar zevk aldınız? mı?
(Eğer yapamadıysa) Son (zaman dilimi) içinde bunları yapmış olsaydınız ne kadar zevk alırdınız?
4. (Eğer yaptıysa) Aldığınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok muydu? (Eğer yapmadıysa) Alacağınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok mu olurdu?

10- Sevdiği içeceklerden zevk alma:

Önerilen sorular:

En sevdiğiniz içecekler nedir? Kahve? Çay? Gazoz? Ayran? Alkollü içecekler?

1. Bunları içmekten genelde ne kadar zevk alırsınız?
2. Son (zaman dilimi) içinde bunları hiç içtiniz mi?
3. (Eğer içtiyse) Ne kadar zevk aldınız?
(Eğer içmediyse) Son (zaman dilimi) içinde içmiş olsaydınız ne kadar zevk alırdınız?

4. (Eğer içtiyse) Aldığınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok muydu?
(Eğer içmediyse) Alacağınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok mu olurdu?

11- Küçük şeylerden zevk alma:

Önerilen sorular:

Gündelik yaşamda size zevk veren küçük sıradan şeyler nelerdir?

Eğlenceli ya da komik bir karikatür/fotoğraf görmek, bir video izlemek?

Güneşli bir gün?

Eski bir tanıdıkla karşılaşmak?

1. Genelde bu tür küçük, sıradan şeylerden ne kadar zevk alırsınız?
2. Son (zaman dilimi) içinde hiç böyle küçük, sıradan şeyler oldu mu?
3. (Eğer olduysa) Ne kadar zevk aldınız?
(Eğer olmadıysa) Son (zaman dilimi) içinde böyle küçük, sıradan şeylerolsaydı ne kadar zevk alırdınız?
4. (Eğer olduysa) Aldığınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok muydu?
(Eğer olmadıysa) Alacağınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok mu olurdu?

12- Seyretmekten zevk alma:

Önerilen sorular:

Ne tür manzaraları seyretmekten hoşlanırsınız?

Günbatımı, güneşin doğuşu, kar yağışı, yıldızlı bir gökyüzü, deniz manzarası?

Bunun dışında seyretmekten zevk aldığınız başka şeyler var mı? Çıtır çıtır yanan ateşin görüntüsü? Oynayan çocuklar?

1. Genelde bunları seyretmekten ne kadar zevk alırsınız?
2. Son (zaman dilimi) içinde bunlardan birini seyrettiniz mi?
3. (Eğer seyrettiyse) Ne kadar zevk aldınız?
(Eğer seyretmediyse) Son (zaman dilimi) içinde bunları seyretseydiniz ne kadar zevk alırdınız?
4. (Eğer seyrettiyse) Aldığınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok muydu?
(Eğer seyretmediyse) Alacağınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok mu olurdu?

13- Başkalarına yardım etmekten zevk alma:

Önerilen sorular:

Başkalarına yardımcı olmaktan hoşlanır mısınız?

Zorlanan birine karşıdan karşıya geçmekte veya bir şey taşımakta yardımcı olmak?

Maddi ihtiyacı olan birine yardımcı olmak?

Aç bir köpeğe su veya yemek vermek?

1. Genelde başkalarına bunu yapmaktan ne kadar zevk alırsınız?

2. Son (zaman dilimi) içinde bunu yaptınız mı?
3. (Eğer yaptıysa) Ne kadar zevk aldınız?
(Eğer yapmadıysa) Son (zaman dilimi) içinde bunu yapsanız ne kadar zevk alırdınız?
4. (Eğer yaptıysa) Aldığınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok muydu?
(Eğer yapmadıysa) Alacağınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok mu olurdu?

14- Takdir edilmekten zevk alma:

Önerilen sorular:

Takdir edilmekten, övülmekten, size iltifat edilmesinden, hoşlanır mısınız?

1. Genelde takdir edilmekten, övülmekten, iltifatlardan ne kadar zevk alırsınız?
2. Son (zaman dilimi) içinde hiç övgü/iltifat aldınız mı?
3. (Eğer aldıysa) Ne kadar zevk aldınız?
(Eğer almadıysa) Son (zaman dilimi) içinde alsaydınız ne kadar zevk alırdınız?
4. (Eğer aldıysa) Aldığınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok muydu?
(Eğer almadıysa) Alacağınız zevk genelde aldığınız kadar mı, daha az mı, daha çok mu olurdu?

Klinisyen Tarafından Uygulanan Snaith-Hamilton Hoşnutluk Değerlendirme Ölçeği Türkçe Yanıt Formu

Klinisyenin kolaylaştırıcı amaçla sorduğu sorulara verilecek belirlenmiş zaman dilimindeki zevkin her zamanki ile karşılaştırılmasına dair yanıtlar, aşağıdaki formda klinisyen ya da ölçeğin uygulandığı kişi tarafından doldurulabilir. “Daha az” yanıtı 1, diğer yanıtlar 0 olarak puanlanır ve toplam puan hesaplanır.

1)		2)		3)		4)	
	☐ Daha az		☐ Daha az		☐ Daha az		☐ Daha az
	☐ Aynı		☐ Aynı		☐ Aynı		☐ Aynı
	☐ Daha çok		☐ Daha çok		☐ Daha çok		☐ Daha çok
5)		6)		7)		8)	
	☐ Daha az		☐ Daha az		☐ Daha az		☐ Daha az
	☐ Aynı		☐ Aynı		☐ Aynı		☐ Aynı
	☐ Daha çok		☐ Daha çok		☐ Daha çok		☐ Daha çok
9)		10)		11)		12)	
	☐ Daha az		☐ Daha az		☐ Daha az		☐ Daha az
	☐ Aynı		☐ Aynı		☐ Aynı		☐ Aynı
	☐ Daha çok		☐ Daha çok		☐ Daha çok		☐ Daha çok
13)		14)					
	☐ Daha az		☐ Daha az		TOPLAM:		
	☐ Aynı		☐ Aynı				
	☐ Daha çok		☐ Daha çok				

EK 6. İNTIHAR DAVRANIŞI ÖLÇEĞİ (İDÖ)

- 1- Hiç kendinizi öldürmeyi düşündüğünüz veya öldürmeye teşebbüs ettiğiniz oldu mu?
A - Asla
B - Bir kez
C -Bazen
D - Sıklıkla
E - Çok sık
F - Her zaman
- 2- Son bir yıl içinde ne kadar sıklıkla kendinizi öldürmeyi düşündünüz?
A - Asla
B - Bir kez
C - Bazen
D - Sıklıkla
E - Çok sık
- 3- Birisine hiç intihar edebileceğinizi veya edeceğinizi söylediniz mi?
A - Evet
B - Hayır
- 4- Bir gün intihara teşebbüs etme olasılığınız nedir?
A - Hiç bir zaman etmem
B - Şu anda düşünmüyorum ama gelecekle ilgili kesin bir şey söyleyemem.
C - Belki
D - Mutlaka
E - Mutlaka birden fazla tekrarlama olasılığım var.

EK 7. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Sizi İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı tarafından yürütülen "Depresif Bozukluk Hastalarında Antidepresan Tedavinin Serum Nörofilament Hafif Zincir Düzeyine Etkisi" başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz araştırmacıya sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Çalışmadan çıkmanız halinde tedavinizde herhangi bir aksaklık olmayacaktır. Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında

olmayınız. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır. Araştırmayla ilgili herhangi bir sorun ile karşılaştığınızda Dr. Elif Öztürk ile 0541 594 60 38 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz.

Araştırmayla İlgili Bilgiler:

1. Araştırmanın Amacı: ilaç kullanmayan depresif bozukluk hastalarında antidepresan tedavinin, klinik belirtilerle birlikte hücre iskeletine etkisine yönelik bir çalışma yapmaktır.
2. Araştırmanın İçeriği: Polikliniğimize randevu alarak başvurmuş hastalar randevu aldıkları hekim tarafından değerlendirilip depresif bozukluk tanısı konulduktan ve muayeneyi yapan hekim tarafından antidepresan (SSRI,SNRI) başlandıktan sonra araştırma hakkında bilgilendirilecek ve araştırma hakkında ayrıntılı bilgi almak isteyen ya da katılmayı düşünenler araştırmacı hekim Dr. Elif Öztürk'e yönlendirilecektir. İlgili hastalarla bir görüşme yapılacaktır, ayrıntılı bilgi verilecektir. Görüşme sırasında size bazı sorular sorulacak ve araştırmacı tarafından DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme yapılacaktır. Sosyodemografi veri formu, Hamilton Depresyon Ölçeği, Mini Mental Test, Snaith Hamilton Hoşnutluk Değerlendirme Ölçeği ve İntihar Davranışı Ölçeği doldurulacaktır. Ölçekler doldurulduktan sonra araştırmacı tarafından sarı kapaklı 5 ml jelli biyokimya tüpüne 1 tüp 5ml kan enjektör yardımıyla alınacaktır.

Kan alma, laboratuvar tetkikleri için kan örneği alma amacı için kullanılır. Kan alma istemi hekim tarafından verilir. Kan, kapalı vakum sistemi kullanılarak ya da iğne ve enjektör ile alınabilir. Kan örneği vermeden önce hasta dinlenmiş ve sakin olmalıdır. Kan alma işlemi sırasında da rahat bir pozisyonda oturmalı ve işlem sakin bir ortamda gerçekleştirilmelidir. Yapılan bir çalışmada, ilk kez kan veren ve stresle baş etmek için dikkati başka yöne çekme, inkar ve yorumu kullanmayı tercih eden donörlerde görsel dikkati çekmenin psikolojik reaksiyonların azaltılmasında etkili olduğu saptanmıştır. Bireyler çeşitli etkenler sonucu kan vermeden korkma nedeni ile hastaneye gelmeyi de erteleyebilmektedir. Bu korkular; iğne korkusu, tıbbi işlemlerle ilgili korkular, kan görme korkusu, kan verme sırasında hastalık bulaşma korkusu, ağrı gibi korkulardır. Damar yaralanmalarını önlemek / en aza indirmek için daima hastanın damar yapısına uygun büyüklükte iğne seçilmelidir. Kan alma işlemi, kan veren birey için bir travmadır. Travma sonrasında ödem, ekimoz, deformite, herhangi bir organın fonksiyon kaybı, kanama, kanamaya bağlı taşikardi, hipotansiyon ve şok yaygın olarak ortaya çıkan belirti ve bulgular olmakla birlikte travmalı hasta yakınmalarının başında akut ağrı gelmektedir. Tıbbi yan etkiler arasında yer alan iğne girişine bağlı en önemli yan etki hematomdur ve en sık gelişen komplikasyondur. Hematom, tromboflebit ya da

enfeksiyonu başlatabilir. Hematom nedenleri; giriş sırasında venin zarar görmesi, damar içindeki iğnenin ya da kataterin çekilmesi sırasında bası uygulanmaması ve vene giriş uygulaması sırasında turnikenin çok sıkı bağlanmasıdır. Kan verme işlemi sırasında ve sonrasında istenmeyen semptomlar gelişebileceği için bulguların izlenmesi ve yorumlanması önemlidir.

a.Araştırmanın Nedeni: Uzmanlık tezi

b.Araştırmanın Öngörülen Süresi: 12 hafta

c.Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 76

2. Çalışmaya Katılım Onayı:

Sayın Dr. Elif Öztürk tarafından Medeniyet Üniversitesi Prof.Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi (kurum adı) Ruh Sağlığı ve Hastalıkları (anabilim dalı adı, ünite adı vb.)'da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Elif Öztürk, 0541 594 60 38 telefon numarası ve Örnek Mh. Güldeste Sk. No:2/1 D:8 Ataşehir-İstanbul adresinden arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası,

Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı: Dr. Elif Öztürk

İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

EK 8. ETİK KURUL ONAY FORMU



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

254

	PROTOKOL KODU 09.2024.154	PROJE ADI Depresif Bozukluk Hastalarında Antdepresan Tedavisinin Serum Nörofilament Hafif Zincir Düzeylerine Etkisinin ve Anhedoni ve Suicidalite ile Serum Nörofilament Hafif Zincir Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÖN VANI/ADI	Doç. Dr. Mehmet Emrah KARADERE

Tarih 23.02.2024

KARAR BİLGİLERİ

Yukarıda beyrana bilgileri verilen araştırma beyrana dayanarak ve ilgili belgeler araştırmanın gerekliliği, amacı, yaklaşım ve planlarını dikkate alınarak bilimsel ve etik açıdan uygunluğunda bulunup bulunmadığına Kurul üyeleri tarafından değerlendirilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katheterlar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurulu bilgilendirilerek proje onayının yeniden yapılması gerekmektedir.

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kararın / EK Çıktısı	Onaylanan Proje ile İlgili	Uzmanın Kararı	İmza
Prof. Dr. Hacer DÖREKENELİ	Romatoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/ Başkan	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Tülin ERGÜN	Dermatoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/Başkan Yard.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Hakan KAYA	Patoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/Çye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. M. Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü. Tıp Fakültesi/Çye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Rıza GÜLHAN	Farmakoloji	M.Ü. Tıp Fak. Çye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Sema SARDAS	Eczacı	İstanbul Üniv. Sağlık Bilimleri Fak./Çye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Bayrak DOĞAN	Dış Hekimi	M.Ü. Dış Hekimliği Fak./Çye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melik ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü. Tıp Fakültesi/Çye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Etil KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü. Tıp Fakültesi/Çye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Mehmet KORAY	Dış Hekimi	İstanbul Üniv. Dış Hekimliği Fak./Çye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü. Tıp Fak. Çye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acibadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Pinar MEGA TİBER	Biyofizik	M.Ü. Tıp Fakültesi/Çye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Zeynep AKGÜN	Sağlık Mesleği olmayan kişi	Serbest Meslek	☐ Var ☐ Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Öncel Ovar AKBAŞ	Hukukçu	Çye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	

EK 9. İNTİHAL RAPORU

DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA ANTİDEPRESAN TEDAVİSİNİN SERUM NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN VE ANHEDONİ VE SUİSİDALİTE İLE SERUM NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU			
%9	%7	%5	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1	
2	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1	
3	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1	
4	www.turkpsikiyatri.com İnternet Kaynağı	<%1	
5	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1	
6	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1	
7	Cil, Mert. "Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Psikososyal İşlevsellikleri, Sosyal Problem Çözme Becerileri ve İlişkili Nörobilişsel ve Sosyal Bilişsel Faktörlerin İncelenmesi", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1	