



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**MAJÖR DEPRESYONLU HASTALARDA SERUM
HİPOKSIYLE İNDÜKLENEBİLEN FAKTÖR-1
DÜZEYLERİ VE ANTİDEPRESAN TEDAVİNİN BU
DÜZEYLERE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Erdoğan

KAYSERİ-2018



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**MAJÖR DEPRESYONLU HASTALARDA SERUM
HİPOKSIYLE İNDÜKLENEBİLEN FAKTÖR-1
DÜZEYLERİ VE ANTİDEPRESAN TEDAVİNİN BU
DÜZEYLERE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Erdoğan

**Danışman
Prof. Dr. Ertuğrul EŞEL**

**Bu araştırma, TTU-2017-7574 Proje No'su ile Erciyes Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2018

TEŞEKKÜR

Başta asistanlık hayatım boyunca destek olan eşime, tez çalışmamda destek sağlayan tez yöneticisi hocam Prof. Dr. Ertuğrul Eşel ve Prof. Dr. Saliha Demirel Özsoy olmak üzere uzmanlık eğitimimde katkısı olan hocalarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MAJÖR DEPRESYON	3
2.1.1. Depresyonun Tanımı.....	3
2.1.2. Depresyonun Tarihçesi	4
2.1.3. Depresyonun Epidemiyolojisi.....	4
2.1.4. Depresyonun Etiyolojisi.....	5
2.1.4.1. Genetik Etkenler	5
2.1.4.2. Psikososyal Etkenler	6
2.1.4.3. Biyolojik Etkenler	7
2.1.4.3.1. Biyojenik Aminler.....	8
Noradrenerjik Sistem:	9
Dopaminerjik Sistem:	9
2.1.4.3.2. Nöroendokrin Düzenleme	9
2.2. Hipoksiyle İndüklenebilen Faktör-1 (HIF-1)	12
2.2.1. HIF-1 alfa'nın Hedef Genleri.....	14
2.3. HIF-1 ve Depresyon.....	15
3. DENEKLER VE YÖNTEM.....	19
3.1. DENEKLER	19
3.2. YÖNTEM	20
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ.....	30
KAYNAKLAR	31
EKLER.....	47
EK-1	47
EK-2.....	48

KISALTMALAR

5HT	: 5-hidroksitriptamin
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BKİ	: Beden kitle indeksi
DSM-5	:Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı Beşinci Baskı
ECS	: Elektrokonvulsif şok
EKT	:Elektrokonvulsif terapi
FGF	:Fibroblast büyüme faktörü
GLUT	: Glukoz transporter
GR	: Glukokortikoid reseptörü
HDDÖ	:Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HIF-1	: Hipoksi ile indüklenen faktör-1
HPA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal
IGF-1	:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
MDB	: Majör depresif bozukluk
NO	: Nitrik oksit
PFK	: Prefrontal korteks
SSS	: Santral sinir sistemi
VEGF	:Vasküler endotelial büyüme faktörü
VEGFR	:Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri.....	22
Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri.....	22
Tablo 3. Hasta grubunda depresif epizod dönemindeki ve tedaviye cevap sonrasındaki depresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 4. Depresif epizod dönemi ve tedaviye yanıt sonrasında hasta ve kontrol gruplarının HIF-1 alfa düzeylerinin karşılaştırılması.	24
Tablo 5. Hasta grubunun korelasyon analizi	24

**MAJÖR DEPRESYONLU HASTALARDA SERUM HİPOKSİ İLE
İNDÜKLENEBİLEN FAKTÖR -1 DÜZEYLERİ VE ANTİDEPRESAN
TEDAVİNİN BU DÜZEYLERE ETKİSİ**

ÖZET

Amaç: Depresyonun tanısı hâlihazırda büyük oranda klinik muayene ile mevcut semptomların subjektif değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Bu nedenle depresyonda tanıya yardımcı olabilecek ya da tedaviye cevabı yordayacak biyolojik belirleyicilerin bulunması büyük önem arz etmektedir. Son yıllarda büyüme faktörlerinin bazılarının depresyonun tanısı ya da tedavisinde biyolojik bir gösterge olarak kullanılabileceğini destekleyen çalışmalar artmıştır. Çünkü büyüme faktörlerinin beyin bazı yapılarındaki nöroenez, nöron büyümesi, farklılaşması ve nörotransmitter üretimi gibi işlevlerde görev aldığı ve bu işlevlerin de depresyonun etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), fibroblast büyüme faktörü-1 (FGF-1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri ile yakından ilişkili olan hipoksi ile indüklenabilen faktör 1 (HIF-1)'in serum düzeyinin majör depresyon hastalarında değişip değişmediği, antidepresan ilaç tedavisine cevapla bu düzeylerde ilave değişiklik olup olmadığı, dolayısıyla HIF-1 düzeylerinin majör depresyon için tanı ya da tedavi göstergesi olarak ele alınıp alınamayacağı hususlarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya majör depresif bozukluk (MDB) tanısı alan 30 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 20 sağlıklı kişi alındı. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) hasta grubuna tedavi başlangıcında ve iki haftalık aralıklarla, kontrol grubuna ise bir kez uygulandı. Serum HIF-1alfa ölçümleri, hastalarda depresif epizod sırasında ve HDDÖ skorunda %50 azalma gerçekleşikten sonra olmak üzere iki kez, kontrollerde ise bir kez ELISA yöntemiyle yapıldı.

Bulgular: Bu çalışmada, hasta grubundaki depresif epizod sırasındaki ve tedavi sonrası HIF-1 alfa düzeyleri kontrol grubundaki HIF-1 alfa düzeylerinden yüksek

bulundu. Hasta grubunda depresif epizod sırasındaki ve tedavi sonrası HIF-1 alfa düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: MDB'nin patofizyolojisinde rolü olabileceği düşünülen büyüme faktörlerinin transkripsiyonel faktörü olan HIF-1 alfanın hem depresif epizod sırasındaki, hem de tedaviye yanıt sonrası serum düzeylerinin kontrollerden yüksek bulunması, HIF-1 alfa'nın MDB'nin patofizyolojisine karışmış olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Ayrıca serum HIF-1 alfa düzeylerinin MDB'de biyolojik bir gösterge olarak kullanılabileceğini de düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Depresyon, hipoksi ile indüklenebilen faktör-1, biyolojik gösterge

SERUM HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR-1 LEVELS IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER AND THE EFFECTS OF ANTIDEPRESSANT TREATMENT ON THESE LEVELS

ABSTRACT

Aim: The diagnosis of depression is currently made largely by clinical examination and subjective assessment of present symptoms. For this reason, it is of great importance to have biological markers that can help diagnose depression or predict treatment response. In recent years there have been many studies supporting the use of some of the growth factors as biological markers in the diagnosis or treatment of depression. Because growth factors are involved in functions such as neurogenesis, neuron growth, differentiation and neurotransmitter production in some structures of the brain, these functions are thought to play a role in the etiopathogenesis of depression. In this study, we investigated whether the serum level of hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF-1), which is closely related to growth factors such as insulin like growth factor-1 (IGF-1), fibroblast growth factor-1 (FGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF), changed in patients with major depression, whether there were further changes in these levels in response to antidepressant drug therapy and whether HIF-1 alpha levels could be regarded as diagnostic or therapeutic markers for major depression.

Materials and methods: Thirty patients with major depression and 20 healthy control subjects were enrolled in the study. Depressive symptoms were monitored by the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) at baseline and every two-week intervals until the treatment response in the patient group and once in the control group. Serum HIF-1alpha levels were measured with ELISA during depressive episode and after treatment response in the patient group and once in the control group.

Results: In this study, during depressive episode and after treatment response HIF-1 alpha levels of the patient group were found to be higher than the HIF-1 alpha levels of the control group. Any significant difference between during depressive episode and after treatment response HIF-1 alpha levels of the patient group was not

determined.

Conclusion: The fact that serum levels of HIF-1 alpha, a transcriptional factor of growth factors thought to play a role in the pathophysiology of MDD, were higher both during depressive episodes and after treatment response in the patients than in controls suggests that HIF-1 alpha may be involved in the pathophysiology of MDD. It also suggests that serum HIF-1 alpha levels can be used as a biological marker in MDD.

Key Words: Depression, hypoxia inducible factor-1, biological markers

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Majör depresyon tüm toplumlarda yaygın olarak görülen, hastaların %15'inin intihar sonucu kaybedildiği önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada maluliyete en fazla neden olan hastalık grubunu depresif bozukluklar oluşturmaktadır ve depresyonun genel toplumda hayat boyu görülme oranı %10-15 gibi yüksek seviyelerdedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre iş göremezlikle geçirilen yılların hem erkeklerde hem de kadınlarda birinci nedeni depresyondur ve 2030 yılında majör depresif bozukluğun en sık görülen hastalık olacağı tahmin edilmektedir (1). Depresyonun tanısı hâlihazırda büyük oranda klinik muayene ile, yani mevcut semptomların subjektif değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Bu nedenle depresyonda tanıya yardımcı olabilecek ya da tedavi seçimini yönlendirebilecek biyolojik belirleyicilerin bulunması büyük önem arz etmektedir.

Depresyonun nörotrofin hipotezi, bu hastalığın ortaya çıkmasının beyinde nöroenezin (yeni nöron yapımı) ve nörotrofik faktörlerin azalmasıyla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (2). Bu nedenle son yıllarda depresyonda büyüme faktörleri araştırılmaya başlanmış ve büyüme faktörlerinin bazılarının depresyonun tanısı ya da tedavisinde biyolojik bir gösterge olarak kullanılabileceğini ileri süren çalışmalar artmıştır. Büyüme faktörlerinin beynin bazı yapılarındaki nöroenez, nöron büyümesi, farklılaşması ve nörotransmitter üretimi gibi işlevlerde görev aldığı ve bu işlevlerin de depresyonun etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. HIF-1 alfa hücresel düzeyde oksijen düşüşüne yanıt veren major bir transkripsiyon faktörüdür. Angiogenesis, eritropoezis, embriyonik gelişim, hücre çoğalması ve sağkalımı gibi pek çok fonksiyonu vardır (3). Hedef genleri arasında insülin benzeri

büyüme faktörü-1 (IGF-1), fibroblast büyüme faktörü-1 (FGF-1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), eritropoetin (EPO), glukoz transporter-1 (GLUT-1), laktat dehidrogenaz (LDH), fosfogliserat kinaz (PGK-1), endotelin ve adrenerjik reseptörler sayılmaktadır (4). VEGF'in depresyon patofizyolojisinde önemli rolünün olabileceğini gösteren kanıtlar vardır. HIF-1 alfa ve VEGF arasındaki ilişki göz önüne alındığında depresyonda HIF-1 alfa'nın da rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada majör depresyon hastalarında serum HIF-1 alfa düzeylerinin değişip değişmediği, antidepresan ilaç tedavisine cevapla bu düzeylerde ilave değişiklik olup olmadığı, dolayısıyla HIF-1 alfa düzeylerinin majör depresyon için tanısal ya da tedavi göstergesi olarak ele alınıp alınamayacağı hususlarını araştırmayı amaçladık. Bu amaçla majör depresyon hastalarında depresif epizod döneminde ve tedaviye yanıt sonrasında serum HIF-1alfa düzeyleri ölçülmüş ve sağlıklı kontrollerin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MAJÖR DEPRESYON

2.1.1. Depresyonun Tanımı

Depresyon sözcüğü çökme, derin üzüntü duyma, işlevsel ve yaşamsal aktivitede bozulma gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Bir hastalık olarak depresyon ise, olağan etkinliklerden ve daha önce kişiye zevk veren durumlardan eskisi gibi zevk alamama, çökkünlük, değersizlik, üzüntü ve bazende bunaltılı bir duygudurumla kendini gösteren bir klinik tablodur. Buna benzer duygular olumsuz yaşam olaylarına karşı yaygın olarak verilen bir tepki olarak gözlenebilirse de, tepki olarak ortaya çıkan her benzer duygudurumu depresyon hastalığı olarak kabul etmemek gerekir. Majör depresif bozukluk (MDB); derin üzüntülü bazen de bu üzüntüye bunaltının eşlik edebileceği bir duygudurumla birlikte düşünce, konuşma, hareket ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama ve bunların yanı sıra değersizlik, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık gibi duygu ve düşünceler ile birlikte giden bir sendromdur (5). Gerçek bir depresyonda bu gibi duygular hem daha uzun sürer hem de kişinin işlevselliğini bozacak düzeyde yoğun olarak izlenir. Ayrıca zihinsel ve fiziksel alanda enerji azlığı ile kendini gösteren psikomotor yavaşlama ve düşünce içeriği kısıtlılığı ile belirgin bilişsel işlevlerde yavaşlama görülür (6).

Günümüzde, MDB'nin en geçerli ve yaygın olarak kullanılan tanı ölçütleri, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı Beşinci Baskı (DSM-5) (Ek 1) ve

Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması–10 sınıflama sistemlerinin her ikisinde de yer almaktadır (5,7). Depresyon tanısı depresif duygudurum ya da ilgi/istek azlığı ve alışagelmış etkinliklerden zevk alamama (anhedoni) belirtilerinden en az birinin bulunması şarttır. Bunlara ek olarak karamsarlık, suçluluk düşünceleri, değersizlik duyguları, kendine güvende azalma, yineleyici ölüm düşünceleri, konsantrasyon güçlüğü, uyku bozukluğu, iştahsızlık ve kilo kaybı ya da aşırı iştah ve kilo alımı belirtilerinden birkaçının varlığı ile konur (5).

2.1.2. Depresyonun Tarihçesi

Depresyon ve benzeri ruhsal hastalıkların tanımlama ve sınıflandırma çabaları antik çağlara kadar uzanır. Sümer ve Mısır kaynaklarında bu konuda bazı bilgilere rastlanmıştır. İlk kez eski Yunanda Hipokrat bu sendromun belirtilerini tanımlamış ve etiyolojisi ile ilgili bir açıklama getirmiştir. Hipokrat ekolü vücutta insanın emosyonları ile ilgili dört sıvının bulunduğu (kan, sarı safra, kara safra, lenf) ve bunlardan kara safra ve lenf sıvısının mani, melankoli ve paronaya gelişimine neden olduğunu ileri sürmüştür. Hipokrat'ın "eğer üzüntü uzun sürerse artık melankolidir" sözü, o zamanlarda depresyonun bir rahatsızlık olarak değerlendirildiğine dair fikir vermektedir (8).

Kraepelin bugün depresyon olarak adlandırdığımız durumu manik depresif hastalık ve involusyonel depresyon adı altında ele almış ve dementia prekoks ile ayrımını açık bir biçimde yapmıştır. Kraepelin depresyonun kişide çoğunlukla doğuştan var olan biyolojik bir zeminle ilgili olduğunu savunmuştur. Kraepelin'in nozolojik çalışmaları bu yüzyıl içinde, gerek ruhsal rahatsızlıkların tanımlanması, gerekse psikiyatrik hastalıkların etiyolojik ve kategorik olarak sınıflandırılma çabalarında yol gösterici olmuştur (8).

2.1.3. Depresyonun Epidemiyolojisi

MDB tüm dünyada yeti yitimi oluşturan nedenler içinde dördüncü sırada iken, gelişmiş ülkelerde ilk sıradadır. Depresyonun hayat boyu yaygınlığı çeşitli çalışmalar incelendiğinde %10-15 arasındadır, kadınlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görülmektedir (9).

Depresyon her yaşıta görülebilirse de orta yaşlarda ve özellikle de 25–44 yaşları arasında daha sık görülen bir hastalıktır (10). Kabaca toplumda her 10 kişiden birinde izlenmekte olup, her 4 kadından ve her 8-10 erkekten birisi yaşamları boyunca en az bir kez depresif epizod geçirmektedir (11). Yaşam boyu MDB yaygınlığını Angst % 4.4-19.6, Blazerve arkadaşları ise %17 olarak belirtmiştir (10,11).

Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışmasının verilerine göre ise genel popülasyonda 12 aylık depresif nöbet yaygınlığı kadınlarda %5.4, erkeklerde %2.3, tüm nüfusta %4 olarak bulunmuştur (12). Türkiye’de 900 kişilik örnekleme kapsayan başka bir araştırmada, MDB’un bir aylık yaygınlığının % 18.8 (Kadınlarda % 22.5, erkeklerde % 11.6) olduğu saptanmıştır (13).

2.1.4. Depresyonun Etiyolojisi

Depresif bozukluğun etiyolojisinde rol oynayan etkenler aynı zamanda birbirleriyle de etkileşen genetik, psikososyal ve biyolojik etkenler olarak üç başlıkta ele alınabilir. Depresyonun karmaşık ve heterojen bir klinik sendrom olması nedeniyle hastalığın etiyolojisinde farklı biyolojik, psikolojik ya da çevresel faktörlerin söz konusu olması doğaldır (14).

2.1.4.1. Genetik Etkenler

Depresyonun genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimin sonucunda gelişen bir hastalık olduğu bilinmektedir. Major depresif bozukluğu olan bireylerin birinci dereceden akrabalarında hastalanma riski genel topluma göre belirgin ölçüde yüksektir. Ancak bu ailesel geçiş bipolar bozuklukta daha belirgindir. İkiz çalışmalarında eş hastalanma oranı tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek tespit edilmiştir (15).

MDB’nin patofizyolojisinde rol oynadığı ileri sürülen birçok nörotransmitterin reseptörleri, geri alım pompaları, ayrıca büyüme faktörleri ve ilişkili protein yapısındaki maddelerin hem gen ekspresyon düzeyleri hem de ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin MDB’nin tanısı ya da tedavisinin belirlenmesinde biyolojik gösterge olup olamayacaklarını araştıran çalışmalar sürdürülmektedir.

Postmortem çalışmalarda MDB'li hastaların hipokampus ve prefrontal korteks (PFK) bölgelerinde 5-hidroksitriptamin 1A reseptörü (5-HT1A) mRNA düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (16). MDB'de periferik kan dolaşımında 5HT taşıyıcısı mRNA düzeylerinin arttığını (17) ya da azaldığını (18) bildiren çalışmalar da vardır. Postmortem ve in vivo görüntüleme çalışmalarını birleştiren bir meta-analiz, birçok beyin bölgesinde 5HT taşıyıcısı ifadesinde azalma olduğunu ortaya koymuştur (19). Bunun dışında MDB'lu hastalarda trombosit 5-HT1A reseptörü ifadesinin artmış olduğunu bildiren çalışmalar vardır (20).

Depresyonla ilişkili olabileceği düşünülen gen allellerindeki polimorfik varyasyonları değerlendiren çalışmalarda depresyona neden olan kesin bir gen bölgesi saptanamamıştır. Depresyonda serotonin 2A reseptörü, serotonin taşıyıcısı, BDNF, monoamin oksidaz-A, triptofan hidroksilaz ve glukokortikoid reseptörleri (GR) ile ilişkili genlerdeki polimorfizmler biyolojik gösterge olarak araştırılmıştır (21,22). Bu araştırmaların sonuçları bütünüyle değerlendirildiğinde gen çalışmalarının MDB riskini belirgin ölçüde artıran tek bir ortak gen varyantı tespit edilemediğini söyleyebiliriz.

2.1.4.2. Psikososyal Etkenler

Depresyonun özellikle ilk epizodlarına travmatik yaşam olaylarının öncülük ettiğine dair klinik gözlemler vardır. Erken yaşam stresine maruz kalan insan beyinde uzun süreli değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bu uzun süreli değişiklikler çeşitli nörotransmitterlerin fonksiyonlarında ve intranöronal sinyal sistemlerinin işlev ve yapılarında değişiklikler şeklinde olabilmektedir. Böylece kişi sonraki yaşamında bir stresör olmasa da depresyon için daha yüksek risk taşıyabilmektedir (23).

Stresöre maruz kalan her bireyde depresyon gelişmemesi ve yaşam olaylarının yatkınlığı olanlarda tetikleyici bir rol oynaması, duyarlılığın altında genetik etkenlerin bulunduğuna işaret etmektedir. Depresyon gelişebileceğinin öngörülmesini sağlayan en önemli yaşam olayının on bir yaş öncesi ebeveyn kaybı olduğu ileri sürülmüştür. Depresyonun başlamasını tetikleyen en önemli çevresel stres kaynağı ise eş kaybı olarak kabul edilmektedir (23,24).

Bilişsel yaklaşıma göre depresyon kişinin yaşadığı herhangi bir yaşam olayının kendisinde daha önceden mevcut, ancak işlevsel olmayan olumsuz şemaları harekete geçirmesiyle meydana gelmektedir. Bilişsel yanlışlıklar kayıp veya engellenmenin abartılmış, kişiselleştirilmiş ve olumsuz bir tarzda yorumlanmasıyla olumsuz yaşam olaylarına karşı duyarlılığı artırır. Beck'in bilişsel modeli bilişsel değerlendirmenin birçok düzeyi olduğunu ileri sürer. En yüzeyde olan düzey kendiliğinden ortaya çıkan, kişiye doğru gelen, sorunlu davranış veya rahatsız edici duygularla ilişkili olan otomatik düşüncelerdir (25).

Bilişsel kurama göre kişinin kendisini, çevresini ve geleceğini algılaması ile kendisini nasıl duyumsadığı ve kendisine nasıl davrandığı arasında bir etkileşim bulunmaktadır. Depresifler kendilerini, çevrelerini ve geleceklerini tümüyle olumsuz değerlendirirler ve karamsar senaryolar yazarlar. Bu kişiler her olayda önce olumsuz yönlerini algılar ve düşünürler. Kendilerini beceriksiz, sorunlarını çözümsüz görürler. Sorunlarının gelecekte de süreceğine inanırlar ve bunları çözecek yetilerinin olmadığı kanısındadırlar (26).

Martin Seligman'a göre depresyon baş edilemeyen geçmiş yaşantılardan öğrenilen bir davranış kalıbıdır. Deneysel olarak köpeklere rastgele, hoş gitmeyen elektrik şoku verilmiş, elektrik şokundan kaçmaları engellenmiş ve sonunda köpekler bu uyarandan kaçma davranışını bırakmış, teslim olmuş ve çaresizlik içine düşmüşlerdir (öğrenilmiş çaresizlik kavramı). Bu gözlem insanlara da genişletilerek Seligman'ın kuramında depresyonun, bireyin olumsuz yaşam olaylarından kaynaklanan kayıpları sonucu gerçek ya da hayali anlamda kontrolü yitirmesiyle oluştuğu ileri sürülmüştür (6,27).

2.1.4.3. Biyolojik Etkenler

Depresyonun etiyolojisinde, bahsedilen genetik ve psikososyal etkenler dışında, beynin yapısal, işlevsel ve biyokimyasal özelliklerini içeren biyolojik etkenlerin çok önemli rol oynadığı ve günümüzdeki tedavisinin büyük oranda bu biyolojik etkenlere yönelik olduğu bilinmektedir.

2.1.4.3.1. Biyojenik Aminler

Depresyonun klasik monoaminerjik hipotezi, duygudurum bozukluklarının etiolojisini aydınlatmada biyolojik bir temel oluşturmuştur. 1950’lerde İproniazid’in antidepresan etkilerinin görülmesi üzerine, “Monoamin Hipotezi” ortaya atılmıştır (28). Özellikle serotonin, noradrenalin ve dopamin depresyonu biyolojik temelde açıklamaya yönelik hipotezlerde merkezî rol oynayan nörotransmitterlerdir (29).

Serotonerjik Sistem:

Serotonin santral ve periferik dokularda triptofandan sentezlenen bir amindir (30). Santral sinir sisteminde (SSS) serotonerjik nöronlardorsal ve median raphe nükleusundan kaynaklanır ve eksitatuvar nörotransmisyonu inhibe eder. SSS serotonerjik etkinliği depresyonda da bozuklukları görülen duygudurumun düzenlenmesi, uyku-uyanıklık, yeme isteği, libido, dikkat, anksiyete, termoregülasyon, solunum kontrolü, motor tonus, bulantı, ağrı duyusu, agresyon gibi işlevlerle yakından ilişkilidir (31). Serotonin diğer monoaminlerle etkileşime girerek bu işlevlerde rol oynar. Serotonin yıkım ürünlerinin beyinde düşük bulunması ile depresyonda serotonerjik etkinlikte bir azalma olabileceği varsayımını ileri sürmüşlerdir (32). Sinaptik aralıkta serotonin düzeyini artıran seçici serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri ile başarılı sonuçlar alınması (33), intihar edenlerde (34) ve girişimde bulunanlarda (35) beyin omurilik sıvısı serotonin düzeyinin düşük olması bulguları, depresyonda serotonin işlev bozukluğunun bulunduğuna işaret etmektedir. Ancak monoamin depleksiyonunun sağlıklı insanlarda depresyona neden olmazken tedavi sonrası remisyonadaki hastalarda relapsa neden olması (36), düzeylerinin normal olmasına rağmen depresyonun devam etmesi ve antidepresan tedavi ile sinaptik serotonin düzeylerinin kısa sürede normale dönmesine rağmen klinik etkinin 2-3 hafta sonra ortaya çıkması gibi bulgular, monoamin düzeylerindeki değişikliklerin tek başına depresyonun nedeni olamayacağı düşüncesini doğurmuş ve araştırmacıları sinaptik aralıktaki reseptör ve bunun ötesindeki hücre içi iletim yollarını da içine alan başka düzeneklerin olası rollerini araştırmaya sevk etmiştir (37). Serotonin reseptörlerinde antidepresan tedavi ile down regülasyon olması ve bunun klinik iyileşme ile eş zamanlı olması monoamin reseptör hipotezini ortaya çıkarmıştır (37).

Noradrenerjik Sistem:

Depresyonda presinaptik adrenerjik otoreseptörlerde bir aktivasyon sonucu sinaptik aralığa noradrenalin salınımının azaldığı düşünülmektedir (29). Depresyonu olan hastalarda beyin omurilik sıvısında noradrenalin metabolitlerinin düşük olduğu bildirilmiştir (38). Noradrenalin sistemi PFK işlevlerini düzenler. Noradrenalin sistemi bozukluğu, dikkati yöneltme ve sürdürme, çalışma belleği gibi birçok PFK işlevinin bozulmasına neden olur. Depresyonu olan veya intihar etmiş bireylerde yapılan postmortem çalışmalarda frontal kortekste ve lokus seruleusta alfa-2 reseptör yoğunluğu ve affinitesinde artış bulunmuştur (39,40). Depresyonda, alfa-1 adrenerjik postsinaptik reseptörlerin sayı ve duyarlılığındaki azalma ve inhibitör etkili alfa-2 adrenerjik presinaptik reseptörlerde artış olduğu ve inhibitör alfa-2 adrenerjik reseptörlerin noradrenalin salınımını azalttığı, bu reseptörlerin serotonerjik nöronlarda da bulunduğu için serotonin salınımını da kontrol ederek benzer şekilde serotonin salınımını da azalttıkları ileri sürülmektedir (29).

Dopaminerjik Sistem:

Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, depresyonda dopamin aktivitesinin azaldığını göstermektedir. Depresyonda mezolimbik dopamin yolağında işlevsel bozukluk olduğuna ve dopamin tip 1 (D1) reseptörünün depresyonda hipoaktif olduğuna ilişkin son zamanlarda ileri sürülen kuramlar da vardır (29).

2.1.4.3.2. Nöroendokrin Düzenleme

Depresyonda en çok araştırılan iki endokrin sistem hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen ile hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenidir. HPA eksen hiperaktivitesi ile depresyon arasındaki güçlü ilişki uzun zamandır bilinmektedir (37). Glukokortikoidlerin nöroenez, bellek oluşumu ve emosyonları düzenleyen ve stres sisteminde anahtar rol oynayan görevleri vardır (41). Stresin hipokampus üzerindeki olumsuz etkilerine ve antidepresanların stresin hipokampal etkilerini geri çevirmedeki rolüne glukokortikoidler aracılık etmektedir (42).

MDB'li hastaların bir kısmında sürekli artmış kortizol ve kortikotropin salgılatıcı hormon salınışı olduğu bildirilmekte ve bu gibi bulguların MDB'deki artmış HPA aktivitesine işaret ettiği ileri sürülmektedir (43,44). Depresyonlu hastalarda anormal

uyanma kortizol düzeyleri, kortizol salınışının diüurnal ritminde bozukluklar ve deksametazon supresyon testi gibi farmakolojik baskılama testine ya da deneysel strese anormal kortizol cevabı gibi HPA eksen bulguları bildirilmektedir (45-47). Depresyondaki HPA eksen değışikliklerinin çoğunlukla durumsal olduğu, yani tedavi ile düzeldiği kabul edilir (48,49). MDB'deki artmış HPA eksen aktivitesinin nedeninin büyük oranda endojen glukokortikoidlerin eksen üzerinde oluşturduğu negatif geribildirim azalmış olması olduğu öne sürölmektedir (50). Bu da kısmen depresyon hastalarında GR ifadesinin azalmış olmasıyla ilişkilidir (43). Depresyonlu hastaların bir kısmında bulunan artmış kortizolün beyindeki GR ifadesi ve işlevinin azalmasına kompensatuar olarak geliştiği ileri sürölmektedir (51). Nitekim postmortem insan çalışmalarında MDB'li hastaların frontal ve temporal bölgelerinde GR mRNA ifadesinde azalma olduğu gösterilmiştir (50). Preklinik çalışmalarda antidepresan kullanımının beyindeki GR ifadesi ve işlevini yukarı ayarladığı (upregüle ettiği), dolayısıyla HPA eksenin negatif geribildirimini artırdığı gösterilmiştir (43).

2.1.4.3.3. Depresyonda Nöroplastisite ve Nörotrofin Hipotezi

Son yıllarda duygudurum bozukluğu alanındaki araştırmalar monoamin hipotezinden nöroplastisite ile ilgili araştırmalara kaymıştır. Nöroplastisite öğrenme, öğrenileni değıştirme, unutma ve bütün bu süreçlerde görev alan nöronal yapı ve devrelerdeki işlevsel ve yapısal değışikliklere işaret etmektedir (52). Nöronal yapı ve ağın iç ve dış uyaranlara yanıt olarak, kendini şekillendirmesini ve bu sayede davranış değışikliğinin olmasını, kısaca nöronal uyumu ifade etmektedir.

Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda çevresel, davranışsal ve farmakolojik uyaranlara beynin uygun cevaplar üretebilmesini sağlayan nöral plastisitenin temelini, nöronların sayısı ve yapısındaki değışikliklerin oluşturduğu anlaşılmıştır (53). Nöronal plastisite davranışsal değışikliklere yol açabilen yeni kortikal sinapsların oluşması (kortikal sinaptogenez), nörogenez, yeni nöral devrelerin kurulması, diğer bir ifadeyle nöronal ağın yeni bir organizasyonu olarak da düşünölebilmektedir (54).

Günümüzde nöronların kendini yenileme veya onarma yeteneği ile yeni nöronların oluşması olarak tanımlanabilecek nörogenezin erişkin dönemde dedevam ettiği

anlaşılmıştır. Erişkin beyinde nörogenezin devam ettiği ilk kez ratlarda gösterilmiştir (55). Nörogenez, progenitör hücrelerden yeni işlevsel nöronların oluşması sürecidir (56). Yakın zamanda hayvanlarda yapılan bir çalışmada çevresel zenginleştirme gibi uyaranların dendritik uzamaları tetikleme gibi yollarla nöroplastisiteyi aktive ettiği gösterilmiştir (57).

Nöral plastisitedeki eksiklik ya da işlev bozukluğunun çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların nedeni ya da sonucu olabileceği iddia edilmektedir. Nöronal uyumsal kapasitenin süregelen bozukluğu beyinde hatalı veya işlevsiz ilettime neden olarak çeşitli hastalıklara yol açıyor olabilir.

Depresyonda nörotrofin hipotezi, emosyonel ve bilişsel süreçlerin oluşturulduğu beyin bölgelerindeki normal olmayan nöroplastik aktivitenin depresyona yol açabileceğini ileri sürmektedir ve depresyon hastalarındaki azalmış BDNF düzeyi ve bu düzeyin antidepresan tedavi ile artışı gibi verilere dayanmaktadır (2,58). Sinir sisteminde bozulmuş nörogenezin veya azalmış nörotrofik faktörlerin hastalığın gelişimine neden olduğu, yapısal ve işlevsel bozukluklara yol açtığı, en azından katkıda bulunduğu varsayılmaktadır (59).

Hayvan çalışmalarında hipokampustaki nörogenezin kortizol düzeyi, serotonerjik iletim, çevresel uyaranlar gibi birçok iç ve dış faktörden etkilendiği bildirilmektedir (42,60). Bu etkenlerin ve stresin neden olduğu nörotrofik faktör düzeyinde veya iletimindeki bozukluklar nöroplastik değişikliklere neden olmakta, bu şekilde depresif semptomlarla sonuçlanabilen hipokampus atrofi meydana gelmekte ve bu atrofi de antidepresanlarla tersine çevrilebilmektedir (2,61). Bütün bu bilgiler, hayvanlarda hipokampustaki bozulmuş nörogenez ile depresyondaki davranışsal ve bilişsel semptomlar arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir.

Depresyonlu hastalarda hipokampal BDNF düzeylerinin azalmış olduğu, bunun depresyon epizodu sırasında ortaya çıkan ya da depresyona yatkınlığı artıran bir belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (44). Hipokampal bölgede stresle ilişkili olarak volüm ve işlevlerde azalmaya ilişkin veriler bulunmaktadır (62,63). Görüntüleme çalışmalarında depresyonda en sık tekrarlanan bulgulardan birisi olan azalmış hipokampus hacmi (64,65), hastalık süresi, şiddeti, tedaviye kötü yanıt ve rekürrens ile ilişkili bulunmaktadır (66,67). Dolayısıyla nöral gelişimin her aşamasında

yaşamsal değeri olan nörotrofik faktörler depresyon çalışmalarında ilgi odağı olmuştur (68).

Büyüme faktörleri içinde yer alan nörotrofik faktörler nöronal büyüme, farklılaşma, nöroproteksiyon ve rejenerasyon gibi nöronal süreçleri etkileyen polipeptidlerdir (4). SSS'de sentezlenen BDNF, FGF-2, IGF-1 ve VEGF gibi büyüme faktörlerinin erişkin nörogenezinde rol oynadıkları, depresyonun patofizyolojisinde ve antidepresanların etki mekanizmasında işe karıştıkları ileri sürülmüştür (69,70). Bu faktörler bunun dışında apoptoza engel olarak hücrenin atrofiye gitmesini de engeller (44). Nörotrofik faktörler hücre zarı tirozin kinaz ve p75 nörotropin reseptörlerine bağlanıp hücre içi sinyal ileti döngülerini düzenleyerek işlev görmektedirler (71). Bu konuda en çok çalışılanı BDNF olmakla birlikte, IGF-1, FGF-1, VEGF gibi diğer büyüme faktörlerinin de serum ya da plazma düzeylerinin depresyonda ve depresyonun tedavisi ile değişiklik gösterip göstermediği araştırılmaya başlanmıştır. Bazı klinik çalışmalarda MDB'li hastalarda BDNF (72), IGF-1 (73), FGF (74), VEGF (75), nöron büyüme faktörü (76) gibi bazı büyüme faktörlerinin periferik veya SSS düzeylerinin değiştiği, antidepresanların ise bunu normale çevirdiği gösterilmiştir (4). Bu faktörlerin ekspresyonundaki küçük değişiklikler beyin gelişimini değiştirebilmektedir. Beynin erken gelişim basamaklarındaki nörotrofik faktörlerin aracılık ettiği bu süreçlerdeki hatalı yapılanmanın yaşamın daha sonraki evrelerinde birçok nöropsikiyatrik hastalıkta gözlemlenen nöroanatomik ve biyokimyasal değişikliklerin nedeni olabileceği veya böylece bu hastalıklara yatkınlık oluşturabileceği üzerinde durulmaktadır (4).

2.2. Hipoksiyle İndüklenebilen Faktör-1 (HIF-1)

HIF-1, hücresel düzeyde oksijen düşüşüne yanıt veren major bir transkripsiyon faktörüdür (77). PAS (PER-ARNT-SIM) ailesine aittir ve helix-loop-helix (HLH) ailesinin iki protein alt birimini içerir: Bunlar, oksijenle düzenlenen α alt birimi ve aril hidrokarbon reseptör nükleer translokator (ARNT) olarak da bilinen oksijenden bağımsız beta alt birimidir. Alfa alt biriminin transkripsiyonu ve translasyonu sürekli ve bu protein alt biriminin stabilitesi oksijen konsantrasyonuna bağlıdır. Oysa beta alt biriminin transkripsiyonu oksijenden bağımsızdır. Oksijen eksikliğine cevapta, nükleusta alfa ve beta alt birimlerinin dimerizasyonu ortaya çıkar ve bu aktif heterodimer ile hedef genlerde hipoksi response elementi (HRE) ve DNA polimeraz

II'ye bağlanır. Bundan sonra çok sayıda geni transkribe eder (78). Hedef genler arasında eritropoetin, IGF-1, VEGF, glukoztransporter (GLUT-1), fosfogliserat kinaz-1 (PGK-1) laktatdehidrogenaz (LDH), transforme edici büyüme faktörü (TGF- α), endotelin ve adrenerjik reseptörler sayılmaktadır (79). HIF-1 bu faktörlerin ekspresyonunu artırarak anjiogenez, eritropoez, glukoz metabolizması, hücre proliferasyonu ve apoptoza katkıda bulunmaktadır. Embriyonik gelişim sırasında damar gelişimi için zorunlu olan genlerin düzenlenmesinde rolü olduğu ve beyin gelişimi için gerekli olduğu bildirilmiştir (80).

HIF'in alfa ve beta alt ünitelerinin ikisi de genetik farklılıklarına göre üç alt kategoriye ayrılır. HIF alfa alt birimlerinin izoformları: HIF-1 alfa, HIF-2 alfa ve HIF-3 alfa ve beta izoformları ARNT1, ARNT2 ve ARNT3'tür (77).

HIF-1 alfa 120 kDA moleküler ağırlığa sahiptir ve normoksik koşullarda dokuların çoğunda bulunur. Embriogenezde önemli bir rol oynar. Ayrıca HIF-1 alfa aktivitesi hipoksik koşullar altında tüm hücre tiplerinde artmıştır. Bu durum HIF-1 alfa'nın oksijen dengesini sağlamada daha yaygın bir rol oynadığını gösterir (77).

HIF-2 alfa vasküler endotelial hücrelerde keşfedilmiştir, daha sonra böbrek fibroblastları, hepatositler gibi farklı dokularda da varlığı rapor edilmiştir. HIF-2 alfa gelişimde ve olgun akciğer dokuların homeostasisini sağlamada önemlidir (77).

En farklı form olan HIF-3 alfa yapısal olarak HIF-1 alfa ve HIF-2 alfa ile benzerlik gösterir. HIF-3 alfa'nın fonksiyonel özellikleri hala tam olarak bilinmemektedir (77).

Hipoksi ve iskemi durumundan sonra beyinde oksijen seviyesindeki değişikliğe cevap veren bir transkripsiyon faktörü olarak HIF-1 alfa bulunmuştur. HIF-1 alfa mRNA ekspresyonunun 30 ila 60 dakika boyunca hipoksiye maruz bırakılan sıçan ve fare beyinlerinde ilk defa gösterilmiştir. Fokal serebral iskemide HIF-1 alfa'yı kodlayan mRNA seviyelerinde artış gözlenmiştir (81). 7,5 saatlik iskemi sonrasında HIF-1 alfa ekspresyonunda 15-17 kat artış görülmüş ve penumbra 19-24. saatlere kadar da yüksek seyretmeye devam etmiştir (82). HIF-1 alfa hipobarik hipoksi sonrası belirgin olarak artar ve hipoksi düzeldikten 21. güne kadar da bu yükseklik devam eder (83). Baranova ve arkadaşları (2007) orta serebral arter oklüzyonu gerçekleştirdikleri farelerin nöronlarında HIF-1 alfa seviyelerinde iki fazlı ekspresyon paterni göstermişlerdir. HIF-1 alfa'nın bu iki fazlı ekspresyon paterninde,

HIF-1 alfa'nın erken fazda apoptozu kolaylaştırdığı fakat geç fazda hücre sağkalımını artırdığı gösterilmiştir (84). Serebral iskemide penumbra HIF-1 alfa aktive olur ve hedef genlerin transkripsiyonel aktivasyonunu sağlar (82).

2.2.1. HIF-1 alfa'nın Hedef Genleri

Hücre ve organlar oksijen düzeyindeki değişimlere uyum sağlama ihtiyacındadırlar. HIF-1 alfa ve hedef genleri, oksijen düzeyindeki bu değişimlere hücre düzeyinde adaptasyon göstermede rol alır. Halen HIF-1 alfa'nın adaptasyonu ile düzenlenen ve farklı görevleri olan 100'den fazla gen tanımlanmıştır (85). Arteriyel endotel hücrelerinde, insan genlerinin %2'den fazlasının, doğrudan ya da dolaylı olarak HIF-1 alfa tarafından düzenlendiği bildirilmiştir (86-88).

2.2.1.1. Anjiyogenez

Anjiyogenez farklı hücre tiplerinde, çok sayıda gen ürününün ekspresyonu ile oluşan karmaşık bir süreçtir (89). Anjiyogenezin farklı basamaklarında, hipoksi ile baş etmek için pek çok genin rol aldığı gösterilmiştir (90-93). Bunlardan en fazla çalışılmış ve en etkin olanı VEGF'dir. VEGF, hipoksik koşullarda endotel hücrelerin sayısının artmasını sağlayarak doğrudan anjiyogenezde rol alır. Böylece VEGF ve birtakım diğer proanjiyogenetik faktörlerin indüksiyonu ile vasküler yoğunluğu artırır ve oksijenin hücre ve dokulara daha kolay girmesini sağlar (86,89,94,95).

2.2.1.2. Glukoz Metabolizması

Oksijenin azalması durumunda hücreler glukoz metabolizma yollarını oksijene bağımlı trikarboksilik asit siklusu yolağından, oksijen bağımsız anaerobik glikoliz yolağına değiştirirler (96,97). Hipoksi ve HIF-1 alfa glikolitik yolağın bütün enzimlerinin aktivitesinin artmasını sağlar (98,99). Laktat ve piruvat gibi glikoliz metabolitlerinin, normokside HIF-1 alfa birikimini artırdığı ve hipoksiyle indüklenebilir gen ifadelerini düzenlediği ve böylece potansiyel bir pozitif geri besleme oluşturduğu belirtilmiştir (86,97,100).

2.2.1.3. Hücre Proliferasyonu ve Sağkalımı

Hipoksi, HIF-1 alfa aracılığı ile IGF-2 ve TGF- α gibi büyüme faktörlerini indükler

(101,102). Bu tür büyüme faktörlerinin kendi akraba reseptörlerine bağlanması sinyal transdüksiyonu yolları aktive ederek hücre proliferasyonunu ve sağkalımını destekler ve HIF-1 alfa'nın kendisinin de ekspresyonunu uyarır (103).

2.2.1.4. Apoptozis

HIF-1 alfa ve hedef genlerinin fonksiyonlarına ters görünmekle beraber hücrenin hipoksiye adaptasyonu yalnızca hücre proliferasyonu ve sağkalım yoluyla olmayıp aynı zamanda bazı durumlarda hücre ölümüyle de bu adaptasyonu gerçekleştirebilir. Yapılan bir çalışmada HIF-1'in kompleks bir rol oynayarak, hipoksik koşullarda apoptozisi indüklediği bildirilmiştir. Aynı araştırma grubu tarafından HIF-1 alfa genlerinde delesyon olan farelerde hipoksiye bağlı apoptozun daha az olduğu gösterilmiştir (86,104).

2.2.1.5. Embriyonik Gelişim

Embriyonik gelişimde HIF-1 alfa, HIF-2 alfa ve HIF-1 beta bileşenlerinin temel rol oynadığı gösterilmiştir (105,106). Bunlardan herhangi birisinin baskılanması durumunda farelerde ölümüne neden olan anormal vasküler gelişim saptanmıştır. Normal fare embriyolarında 8.5 ve 9.5 embriyonik günleri arasında HIF-1 alfa ekspresyonunun artmış olduğu saptanmıştır (97). HIF-1 alfa yetersizliği olan embriyolar yetersiz kan damar yapılanması, defektli nöral ağ gelişimi ve kardiyovasküler malformasyona bağlı olarak 11. embriyonik günde ölmüşlerdir (86,107).

2.3. HIF-1 ve Depresyon

HIF-1 alfa, VEGF'nin en önemli oksijene duyarlı transkripsiyonel aktivatörüdür (108). VEGF, organların gelişim evresine ve fizyolojik aktivitesine bağlı olarak önemli görevleri olan multifonksiyonel moleküldür (109). VEGF endotel, makrofaj, aktive trombosit, T lenfosit, düz kas hücresi, renal hücre, keratinosit, osteoblast, kanser ve beyin hücrelerinde sentezlenmektedir. VEGF endotel hücrelerin proliferasyonunu ve sağkalımını (survival), yeni damar oluşumunu uyarmakta, Nitrik Oksit (NO)'e bağlı vazodilatasyonu ve vasküler geçirgenliği artırmaktadır (110). VEGF hem anjiogeneze hem de nörojenizde görev alan ortak düzenleyici bir faktör olmaya adaydır (111). Bu faktörün beyinde de bulunduğu, büyüme,

farklılaşma, nöroproteksiyon, rejenerasyon ve sinaptik iletim gibi nöronal süreç ve işlevlere katıldığı, nöronlar dışında glial hücreler için de bir büyüme faktörü işlevi görmesine ek olarak strese cevapta da işe karıştığı bildirilmektedir (112,113). VEGF'nin nörojenik etkilerini ya dolaylı yoldan endotelial hücrelerin proliferasyonunu uyarmak suretiyle, ya da doğrudan endotelial hücrelerden diğer nörotrofik faktörlerin salınmasını uyarmak veya nöron prekürsörlerine doğrudan mitojen etki yapmak yollarıyla gösterdiği ileri sürülmektedir (114-117).

Bazı nörolojik hastalıklarda VEGF'nin rolü olduğu anlaşıldıktan sonra ruhsal hastalıklarda da araştırılmaya başlanmıştır (118,119). Stres, egzersiz ve öğrenme gibi uyaranlarla indüklenen bu büyüme faktörlerinin stresi azaltmaya katkı sağladığı iddia edilmektedir. VEGF disregülasyonunun intihar riski ile ilişkili olması (120), stres cevabı üzerine etkisinin olması (121) ve yüksek VEGF düzeyleri ile kanserli hastalardaki depresif durum arasındaki ilişki (122) VEGF'nin depresyondaki rolüne işaret eden bulgulardır. Son çalışmalar VEGF'in depresyonun patogeneğinde bir şekilde rol aldığını düşündürmektedir (123,124). Takebayashi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise (2010), plazma VEGF düzeyleri kontrol grubuna göre hem depresyon hastalarında hem de aile öyküsünde psikiyatrik hastalığı olanlarda yüksek bulunmuştur (125). Depresyonda tedavi olarak kullanılan antidepresan (70,126), antipsikotik (127) gibi psikotropikler; elektrokonvulsif tedavi (EKT) (128) ve uyku deprivasyonu (129) tedavilerinin VEGF düzeyini etkilediği ve depresyonun tedaviye yanıtının VEGF düzeyinden etkilendiği bildirilmiştir. Bir hayvan çalışmasında sessiz nöral progenitor hücrelerin proliferasyonunun elektrokonvulsif tedavi ile indüksiyonuna VEGF'nin aracılık ettiği bulunmuştur (130).

VEGF reseptörlerinden olan VEGF-1 ekspresyonu hipoksi ile düzenlenir ve bu sürece HIF-1 alfa aracılık eder. VEGF'nin düzenlenmesinde en önemli faktör HIF-1 alfa'dır (131,132). MDB'de HIF-1 alfa mRNA ekspresyonu ve VEGF gibi diğer hedef genlerin ekspresyonu da artmıştır (133). Ayrıca remisyon döneminde olan MDB hastalarında HIF-1 alfa mRNA ve LDH seviyeleri de kontrollere göre yüksek bulunmuştur. EKT'de hipokampusta HIF-1 alfa hedef genlerinden olan EPO seviyeleri artmıştır (133,134).

Hipokampusun CA1 bölgesindeki nöronlar beyinde hipoksik hasara en yüksek duyarlılık gösteren hücrelerdir (135). Hipoksik hasarın eşik değerini belirlemek ve

HIF-1 alfa ekspresyonunu indüklemek için fareler çeşitli hipoksi seviyelerine maruz bırakılmıştır. Bir saatlik %7 O₂ maruziyeti sonrası HIF-1 alfa en yüksek seviyeye çıkmıştır. Kırksekiz saatlik hipoksi sonrası hipokampusun CA1 bölgesinde gliosis ve hücre ölümünün arttığı tespit edilmiştir. Beyin dokusuna O₂ desteğinde bir azalma nöronal ölümle sonuçlanan biyokimyasal olayların karmaşık döngüsünü başlatır. Bu olumsuz durumun üstesinden gelebilmek için HIF-1 alfa gibi çeşitli transkripsiyonel faktörlerin indüksiyonu gibi bazı hücresel mekanizmaları aktive eder. Eritropoezi ve anjiogenezi artırmak için hedef genlerin upregülasyonunu sağlamada kilit rol oynar (136). Dolayısıyla HIF-1 alfa aktivitesinin modülasyonu iskemik hasardan kaynaklanan hücre kaybını azaltmak için yenilikçi bir terapötik hedef oluşturmaktadır (78).

İnme sonrası depresyon sıklığının artmış olması, psikolojik ve sosyal faktörlerin dışında vasküler sistemle sinir sistemi arasındaki yakın ilişkiye işaret etmektedir (137). Depresyon ve kalp hastalıklarının sık birlikteliği, bu hastalıkların diğerinin bulunma riskini artırması (138) ve depresyonda hipokampusun sıklıkla etkilenmesi (139) nedeniyle HIF-1 alfa'nın MDB'de rolü olduğu ileri sürülmüştür.

Farelerde depresyonun davranışsal modelinde zenginleştirilmiş çevrenin (enrichment environment) antidepresan benzeri etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, bu etkiye HIF-1 alfa'nın upregülasyonunun aracılık ettiği ve VEGF artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Zenginleştirilmiş ortamın farelerin hipokampusunda VEGF ekspresyonunu, hipokampal CA1 piramidal nöronlarda spinogenezi artırdığı bulunmuştur (78). Bu bilgiler ışığında farelerde antidepresan benzeri etkinin ortaya çıkması için HIF-1 alfa'nın gerekli olduğu ileri sürülmüştür (140).

HIF-1 alfa düzeyi hem oksijene bağımlı hem de oksijenden bağımsız olarak düzenlenir. İskemi ve reperfüzyon reaktif oksijen moleküllerinin artmasına neden olur. Fizyolojik koşullarda reaktif oksijen molekülleri hücre büyümesi ve hücre farklılaşması sırasında sinyal molekülü olarak görev yaparlar. Ancak çeşitli patofizyolojik koşullar altında reaktif oksijen molekülleri hücre ölümüne neden olan çeşitli yolları uyaran moleküller olarak görev yapar. Reaktif oksijen molekülleri arttığı zaman yükselen HIF-1 alfa ve onun hedef genlerinden biri olan EPO aktivitesi nöronları koruyucu etki gösterir (141). MDB'un oksidatif stres koşulları altında geliştiğini gösteren çalışmalar vardır (142). MDB'ta HIF-1 alfa'nın ve hedef

genlerinin aktive olması iskemi ve reperfüzyon hasarına bağılı zararlı etkileri azaltmaya yönelik bir cevap olabilir (133).

HIF-1 alfa kandan astrositlere glukoz girişini sağlar. Astrositte glikoliz gerçekleşir ve laktat oluşur. Oluşan laktat yine HIF-1 alfa sayesinde çeşitli taşıyıcılarla nöronlara girer (133,143). HIF-1 alfa'nın beyindeki bu rolü ile nöronları koruduğı bilinmektedir (144). Nitekim MDB hastalarında yapılan pozitron emisyon tomografisi çalışmalarında amigdalada ve ventral medial frontal kortekste glukoz metabolizmasının arttığı gösterilmiştir (145). Glukoz metabolizmasındaki bu değişimin HIF-1 alfa aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (133).

3. DENEKLER VE YÖNTEM

3.1. DENEKLER

Bu çalışmaya, Haziran 2017-Kasım 2017 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, ayaktan takip edilen, 18-65 yaşları arasında DSM-5 tanı kriterlerine göre MDB depresif epizod tanısı (Ek 1) konan 16 erkek ve 19 kadın olmak üzere toplam 35 hasta alınmıştır. Ancak 5 hasta tedaviye yanıt vermediği için değerlendirme dışı bırakılmıştır. Tedaviye yanıt veren 15 kadın ve 15 erkek hasta değerlendirmeye alınmıştır. Tanı iki ayrı psikiyatrist tarafından bağımsız olarak, klinik muayene ile konulmuştur. Araştırmaya alındıklarında 30 hastanın 15'i venlafaksin, 6'sı fluoksetin, 7'si sertralin ve diğer 2'si de paroksetin kullanmakta, fakat hastalar halihazırda depresif epizod içinde idiler. Bu hastaların hepsinde aynı tedavi ile cevap alınmıştır.

Hastalar için dışlama kriterleri:

- Kadın hastalar için menstrüel düzensizliği, gebelik ya da gebelik şüphesi bulunması, oral kontraseptif veya hormonal tedavi alınıyor olması,
- Kardiyak ya da pulmoner hastalık öyküsü bulunması,
- Son 6 ay içinde EKT uygulanmış olması,
- Bilinen metabolik veya endokrin hastalığın bulunması,
- Sigara dışında madde kullanımı veya bağımlılığı,
- Kafa travması hikâyesi,

- Epilepsi gibi organik beyin bozukluğuna neden olabilecek nörolojik hastalıkların bulunması,

Kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan, hasta grubu ile aynı yaş aralığında, bilinen herhangi bir psikiyatrik, kardiyovasküler, endokrin ve metabolik hastalığı olmayan, 11'i erkek, 9'u kadın toplam 20 sağlıklı kişi değerlendirilmeye alınmıştır.

Hasta ve kontroller; fizik, psikiyatrik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri yapılarak seçilmiştir.

Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje No: TTU-2017-7574) ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 26.05.2017 tarih ve 96681246/270 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Hasta ve kontrollere, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onayları alınmıştır.

3.2. YÖNTEM

Hastaların sosyodemografik ve klinik bilgilerini almak üzere araştırmacılar tarafından geliştirilen anket formu uygulanmıştır. Depresyonun değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) (Ek 2) (146) uygulanmıştır. Bu ölçek hasta grubuna depresif epizod sırasında ve tedaviye yanıt sonrasında olmak üzere iki kez, kontrol grubuna ise bir kez uygulanmıştır.

HIF-1 alfa ölçümleri, hastalarda depresif epizod sırasında ve HDDÖ skorunda %50 azalma gerçekleşikten sonra olmak üzere iki kez, kontrollerde ise bir kez yapıldı. HIF-1 alfa düzeylerinin ölçümü; hastalardan ve kontrollerden sabah 08:00-09:00 saatleri arasında bir gecelik açlıktan sonra yapıldı. HIF-1 alfa serum seviyelerinin ölçümü için antekübital venden toplam 10 cc. kan örneği alındı. Kan örnekleri standart vakumlu tüpe konularak 30 dakika içerisinde 1000 rpm.' de 15 dk. santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri analiz edilinceye kadar -70°C'de saklandı.

Biyokimyasal analiz

Serum örnekleri Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda ELISA (Enzyme-linked immune-sorbent assay) ile değerlendirilmiştir. Serum HIF-1 alfa düzeyi ELISA kiti

(Fine Test technologies Human HIF-1 alfa ELISA Kit) ile ölçülmüştür (ölçüm aralığı: 0.156-10 ng/ml, sensitivite: < 0.094 ng/ml). Elde edilen optik dansite değerleri lineer regresyon analiziyle elde edilen formüle göre serum konsantrasyon değerlerine çevrilmiştir. Analiz için HIF-1 alfa kitinin prospektüsünde önerilen Curve Expert 1.3 programı kullanılmıştır.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ):

Bütün deneklere "Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği" uygulanmıştır (146). Bu test 17 soru içerir. Hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. Tanı koydurmaz. En yüksek puan 53'tür. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (147).

3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı "Sapiro-Wilk" testi ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik sayısal parametrelerinin karşılaştırılmasında dağılımın normal olduğu veriler için bağımsız örnekler t testi, dağılımın normal olmadığı veriler için Mann-Whitney U testi kullanılarak analizler yapılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki kare testi kullanılmıştır. Hasta grubunda depresif epizod dönemindeki ve tedaviye yanıt sonrasındaki depresyon düzeyleri ve HIF-1 alfa düzeyleri Wilcoxon testi ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda depresif epizod dönemindeki ve tedaviye yanıt sonrasındaki HIF-1 alfa düzeyleri ile kontrol grubundaki HIF-1 alfa düzeylerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Korelasyon analizleri için dağılım normal olmadığından Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Delta HDDÖ puanı, hasta grubunda depresif epizod sırasındaki HDDÖ puanından tedaviye yanıt sonrası HDDÖ puanı çıkarılarak hesaplanmıştır.

Normal dağılan veriler ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS) şeklinde, dağılımı normal olmayan veriler ortanca (çeyrekler arası fark) şeklinde ve kategorik veriler n (%) olarak gösterilmiştir. İstatistiksel anlamlılık ölçüsü $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikleri

Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, beden kitle indeksi (BKİ), medeni durum ve sigara kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların ailesinde psikiyatrik hastalık bulunma oranı kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri.

		Hasta Grubu (n=30) Ort ± SS	Kontrol Grubu (n=20) Ort ± SS	Karşılaştırma (Bağımsız örnekler t-testi ve ki kare testi)
Yaş (yıl)		37,53± 14,46	38.00 ± 11,47	t=0,121;p=0,904
BKİ (kg/m ²)		26,11 ± 4,58	25,48 ± 3,87	t=0,517; p=0,608
Eğitim	İlkokul	10 (%33,3)	6 (%30)	$\chi^2 = 1,557$; p=0,879
	Ortaokul	3 (%9,99)	3 (%15)	
	Lise	9 (%29,97)	4 (%20)	
	Üniversite	6 (%19,98)	6 (%30)	
	Yükseklisans	2 (%6,66)	1(%5)	
Sigara kullanımı	Var	9 (%30)	7 (%35)	$\chi^2 = 0,479$; p=0,886
	Yok	21 (%70)	13 (%65)	
Cinsiyet	Kadın	15 (%50)	9 (%45)	$\chi^2 = 0,120$; p=0,729
	Erkek	15 (%50)	11 (%55)	
Medeni durum	Evli	16 (%53)	11 (%55)	$\chi^2 = 0,130$; p=0,908
	Bekar	14 (%47)	9 (%45)	
İntihar girişimi	Evet	6 (%20)	0 (%0)	
	Hayır	24 (%80)	20 (%100)	
Ailede ruhsal hastalık öyküsü	Evet	9 (%30)	0	
	Hayır	21 (%70)	0	

n: Denek sayısı, BKİ: Beden kitle indeksi

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri.

	Hasta grubu n=30 Ortanca (ÇAF)
Hastalık süresi (ay)	24,00 (64,50)
Rekürrens sayısı	2,00 (2,00)
Tedavi süresi (hafta)	8 (6)

ÇAF: Çeyrekler arası fark n: Denek sayısı

Tedaviye yanıt süresi minimum 4 hafta, maximum 20 hafta idi.

4.2. Hasta grubunda depresif epizod dönemi ve tedaviye yanıt sonrası depresyon puanlarının karşılaştırması

Hasta grubunda tedaviye yanıt sonrası HDDÖ düzeyi depresif epizod dönemi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta grubunda depresif epizod dönemindeki ve tedaviye cevap sonrasındaki depresyon düzeylerinin karşılaştırılması.

	Başlangıç Ortanca (ÇAF)	Yanıt Sonrası Ortanca (ÇAF)	Karşılaştırma (Wilcoxon Testi)
HDDÖ puanı	19,00 (6,00)	3,50 (2,25) ^a	Z=-4,796; p<0,001

^a: Başlangıçtan düşük, HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

4.3. Hasta ve kontrol gruplarının HIF-1 alfa düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda depresif epizod dönemi ve yanıt sonrası HIF-1 alfa düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (z=1,388 p=0,165). Hastaların depresif epizod dönemi HIF-1 alfa düzeyleri kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (z=2,951 p=0,003). Hastaların tedaviye yanıt sonrasındaki dönemde HIF-1 alfa düzeyleri kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (z=3,168 p=0,002) (Tablo 4).

Tablo 4. Depresif epizod dönemi ve tedaviye yanıt sonrasında hasta ve kontrol gruplarının HIF-1 alfa düzeylerinin karşılaştırılması.

HIF-1 alfa (ng/ml)	Hasta n=30		Kontrol n=20	Karşılaştırmalar		
	Tedavi öncesi n=15	Tedavi sonrası n=15		Tedavi öncesi-Kontrol (Mann-Whitney Testi)	Tedavi sonrası-Kontrol (Mann-Whitney Testi)	Tedavi öncesi-Tedavi sonrası (Wilcoxon Testi)
Ortanca (ÇAF)	3,88 (6,91) ^a	9,39 (11,26) ^a	1,83 (1,24)	Z=2,951 p=0,003	Z=3,168 p=0,002	Z=1,388 p=0,165
Ort ± SS	6,44 ± 6,11 ^a	8,39 ± 5,50 ^a	3,04 ± 4,06			

^a: Kontrollerden yüksek, ÇAF: Çeyrekler arası fark

4.4. Hasta grubunda korelasyon incelemeleri

Yaş ile beden kitle indeksi, hastalık süresi, depresif epizod dönemi ve tedaviye yanıt sonrası depresyon ölçeği puanları arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (Tablo 5).

Hastalık süresi ile, depresif epizod dönemi ve tedaviye yanıt sonrası depresyon ölçeği puanları arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (Tablo 5). Tedaviye yanıt sonrası depresyon ölçeği puanı ile tedavi öncesi depresyon ölçeği puanları arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tedaviye yanıt sonrası HIF-1 alfa düzeyi ile depresif epizoddönemi depresyon puanları arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 5). Hem depresif epizod dönemi, hemde tedaviye yanıt sonrası HIF-1 alfa düzeyleri ile yaş, BKİ arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Hastalık süresi ile tedavi süresi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Delta HDDÖ puanı ile tedaviye yanıt sonrası HIF-1 alfa düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta grubunun korelasyon analizi

1. Parametre	2. Parametre	Spearman Testi
Yaş	BKİ	r=0,742; p<0,01
Yaş	Hastalık süresi	r=0,406; p=0,026
Yaş	Depresif epizoddönemi depresyon puanı	r=0,474; p=0,008
Yaş	Tedaviye yanıt sonrası depresyon puanı	r=0,402; p=0,028

Hastalık süresi	Depresif epizod dönemi depresyon puanı	r=0,395; p=0,031
Hastalık süresi	Tedaviye yanıt sonrası depresyon puanı	r=0,436; p=0,016
Hastalık süresi	Tedavi süresi	r=0,590; p=0,001
Depresif epizoddönemi depresyon puanı	Tedaviye yanıt sonrası depresyon puanı	r=0,774; p<0,01
Depresif epizod dönemi depresyon puanı	Tedaviye yanıt sonrası HIF-1 alfa	r=0,413; p=0,023
Delta HDDÖ puanı	Tedaviye yanıt sonrası HIF-1 alfa	r:0,388; p=0,034

4.5. Kontrol grubunda korelasyon incelemeleri

Kontrol grubunda korelasyon gösteren değişken tespit edilmemiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmadan elde edilen verilerin analizi sonucunda:

- a) Hastaların depresif epizod sırasındaki ve tedaviye yanıt sonrasındaki dönemde ölçülen serum HIF-1 alfa düzeyleri kontrol grubundaki düzeylere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
- b) Hasta grubunda depresif epizod sırasındaki ve tedaviye yanıt sonrasındaki serum HIF-1 alfa düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

HIF-1 alfa hücrel düzeyde oksijen düşüşüne yanıt veren major bir transkripsiyon faktörüdür. Angiogenezis, eritropoezis, embriyonik gelişim, hücre çoğalması ve sağkalımı gibi pek çok fonksiyonu vardır. Hedef genleri arasında IGF-1, FGF-1, VEGF, EPO, GLUT-1, LDH, PGK-1, endotelin ve adrenerjik reseptörler sayılmaktadır (133). VEGF'in depresyon patofizyolojisinde önemli rolünün olabileceğini gösteren kanıtlar vardır. Takebayashi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2010), plazma VEGF düzeyleri kontrol grubuna göre depresyon hastalarında ve özellikle aile öyküsünde psikiyatrik hastalığı olanlarda yüksek bulunmuştur (125). VEGF çalışmalarını değerlendiren iki meta-analizde depresyon hastalarındaki yüksek VEGF düzeyleri doğrulanmıştır (148,149). HIF-1 alfa ve VEGF arasındaki ilişki göz önüne alındığında depresyonda HIF-1 alfa'nın da rol oynayabileceği düşünülebilir (133).

HIF-1 alfa'nın organizmalardaki rolünü kesin olarak tespit etmek için yapılan çalışmalar kısıtlılık göstermektedir, çünkü hayvan embriyolarında HIF-1 alfa delesyonu ölüme neden olmaktadır. Hayvanların gelişme dönemindeki HIF-1 alfa gen delesyonu gelişimsel anormalliğe yol açtığı için bu yolla yapılan çalışmaların yorumlanması zor olmaktadır (150).

MDB’de HIF-1 alfa ile ilişkili olan büyüme faktörleri ile yapılan çalışmalar son yıllarda artmış olmakla birlikte kontrol grubunun dahil edildiği çalışmalar az sayıdadır ve sonuçları açısından birbirinden farklılık göstermektedir. MDB’de HIF-1 alfa düzeyini araştıran yalnızca bir çalışma bulunmaktadır (133). Bizim çalışmamızda hastaların depresif epizod dönemlerinde ölçülen HIF-1 alfa düzeyleri, kontrol grubundaki düzeylere oranla yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde MDB hastalarında yapılan diğer çalışmada da depresif epizod sırasında periferik kan hücrelerinde ölçülen HIF-1 alfa mRNA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (133). Bizim çalışmamızda tedavi sonrasındaki dönemde ölçülen HIF-1 alfa düzeyleri de, kontrol grubundaki düzeylere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuç da, MDB hastalarında yapılan diğer çalışma ile uyumaktadır. Bu bilgiler HIF-1 alfa’nın depresyon patofizyolojisinde görev yapabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Depresyonda nörotrofin hipotezi, emosyonel ve bilişsel süreçlerin oluşturulduğu beyin bölgelerindeki normal olmayan nöroplastik aktivitenin depresyona yol açabileceğini ileri sürmektedir ve depresyon hastalarındaki azalmış BDNF düzeyi ve bu düzeyin antidepresan tedavi ile artışı gibi verilere dayanmaktadır (58,121). Bu hipoteze göre, depresyonun gelişimine beynin bazı yapılarındaki azalmış nörotrofik faktörler ve bozulmuş nörojeneze bağlı yapısal ve işlevsel bozukluklar yol açmakta, en azından katkıda bulunmaktadır (121,142). Dolayısıyla depresyonda beyindeki nörojenez ve nöroplastisitede önemli olan büyüme faktörlerinin azalmış bulunması, depresyonun düzelmesiyle de bunların düzeylerinin normale dönmesi beklenebilir. Nitekim VEGF dâhil büyüme faktörlerinin ölçüldüğü birçok çalışma bu varsayımı desteklemiştir (151,152). Bizim çalışmamızın bulgusu bu hipotezi desteklemiyor gibi görünmektedir. Aslında, literatür incelendiğinde de bulguların çoğunun bu hipotezi desteklemediği, nörotrofik hipotezin tersine işaret eder biçimde, MDB hastalarında VEGF düzeyinin artmış olduğunu bildiren çalışmaların çoğunlukta olduğu görülmektedir (123,124,149,153). MDB hastalarında VEGF’ye ilaveten LDH, GLUT-1, PGK-1, PFKFB-3 gibi HIF-1 alfa’nın hedef genlerinin mRNA düzeyleri artmış bulunmuştur. (133). Bazı yazarlar VEGF ve onun transkripsiyon faktöründeki bu artışı, MDB epizod sırasında artan oksidatif yüke karşı telafi edici bir cevap olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (133). Tüm bunlardan MDB’de epizod

sırasında VEGF'in artmış olduğu, bununda transkripsiyon faktörü olan HIF-1 alfa ile ilişkili olduğu sonucu çıkarılabilir.

Çalışmamızda MDB hastalarında tedaviye yanıt sonrası HIF-1 alfa düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Bu bulgu hem MDB hastalarında remisyon döneminde HIF-1 alfa mRNA düzeyinin arttığını gösteren çalışmayla (133), hem de MDB hastalarında tedaviye yanıt sonrasında VEGF düzeylerinin arttığını gösteren diğer çalışmalar ile uyusmaktadır (126,128). Yukarıda bahsettiğimiz gibi depresif epizod sırasında nörodejeneratif ve oksidatif yükte bir artış olduğu (154), dolayısıyla epizod sırasında bu yükü azaltmaya yönelik olarak HIF-1 alfa düzeyinde kompensatuar bir yükselmenin geliştiği ileri sürülmektedir (133). Tedaviye yanıt sonrası HIF-1 alfa düzeylerinin kontrol grubundan yüksek bulunması bu kompensatuar işlemin depresyonun kısmen düzelmesinden sonra dahi bir süre devam ettiğini düşündürür. Bunun nedeni de iyileşme sürecinde beyindeki bazı bölgelerdeki nöronal onarımın devam ediyor olması olabilir. Bizim kliniğimizde daha önce yapılan ve MDB'de tedavi sonrası VEGF düzeylerinin düştüğünü gösteren çalışmada (70) bu "kompensatuar artış" hipotezini kısmen desteklemekle birlikte, bu çalışmadaki tedavi sonrasında bunun devam etmesi bulgusu ile uyusmamaktadır. Bu konudaki ikinci bir ileri sürüm, yüksek HIF-1 alfa düzeylerinin major depresyon atağından önce de var olan bir trait marker olabileceğidir. Ancak gerek bizim çalışmamızın verilerinin çok kısıtlı bir süreye sınırlı olması gerçeği, gerekse insanlarda HIF-1 alfa ile yapılan çalışmalarının yetersizliği bu ileri sürümü yapmamızı zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızda depresif epizod sırasındaki HIF-1 alfa düzeyleri ile tedaviye yanıt sonrası düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Daha önce yapılan çalışmada MDB'de HIF-1 alfa düzeyleri tedavi sonrası dönemde öncekine göre anlamlı düşüş göstermekte, ancak yine de kontrollerinkinden yüksek kalmakta idi (133). Çalışmamızda HIF-1 alfa ölçümlerinin aynı hasta grubunda yapılmış olması, diğer çalışmada ise tedaviye yanıt öncesi ve sonrasındaki kanların farklı hasta gruplarından alınmış olması bulgular arasındaki bu farklılığı açıklayabilir. Ek olarak, çalışma sonuçları arasındaki tutarsızlık, hasta gruplarının demografik ve hastalık şiddeti gibi klinik özelliklerinin çalışmalar arasında farklılık arz etmesi, depresyonun kendi içinde klinik açıdan heterojen bir bozukluk olması gibi nedenlerden de kaynaklanıyor olabilir. Bu konu ile ilgili yapılan araştırma sayısı sınırlı sayıda olduğundan, daha net

sonuçlara ulaşabilmek için remisyonda içine alan daha uzun süreli araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada tedaviye yanıt sonrası HIF-1 alfa düzeyleri ile depresif epizod dönemi depresyon puanları arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir. MDB'nin ve HIF-1 alfa'nın nörodejeneratif süreçler ve oksidatif yollarla ilişkisi olduğu ve HIF-1 alfa'nın bu patolojileri düzeltmede rol aldığı düşünüldüğünde, HIF-1 alfa düzeyi ile depresyon şiddeti ile ilişkisi olmasının mantıklı olduğu sonucuna varılabilir. Bu korelasyon yukarıdaki çıkarımımızı, yani MDB'li hastalarda HIF-1 alfa düzeylerinin artışının var olan oksidatif stresi telafi amaçlı olduğu hipotezimizi de desteklemektedir.

Çalışmanın önemli kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle depresyon grubundaki denek sayısının az oluşu istatistiksel anlamlılığa etki etmiş olabilir. Çalışmaya alındığında hastaların ilaç kullanıyor olması antidepresan etkilerini tam olarak değerlendirmemizi engellemiş olabilir. Bunun dışında depresyondaki nörovasküler işlev bozukluğunun SSS'deki olası biyokimyasal sonuçlarını periferik ölçümlerin ne ölçüde yansıtacağı tam olarak aydınlatılmış değildir (155

6. SONUÇ

Depresyonun tanısı hâlihazırda büyük oranda klinik muayene ile, yani mevcut semptomların değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Dolayısıyla depresyonda tanıya yardımcı olabilecek ya da tedavi seçimini yönlendirebilecek biyolojik belirleyicilerin bulunması büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle son yıllarda depresyonda büyüme faktörleri araştırılmaya başlanmış ve büyüme faktörlerinin bazılarının depresyonun tanısı ya da tedavisinde biyolojik bir gösterge olarak kullanılabileceğini destekleyen çalışmalar artmıştır. Çünkü büyüme faktörlerinin beynin bazı yapılarındaki nöroenez, nöron büyümesi, farklılaşması ve nörotransmitter üretimi gibi işlevlerde görev aldığı ve bu işlevlerin de depresyonun etyopatogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Dolayısıyla bir takım büyüme faktörlerinin transkripsiyonel aktivatörü olan HIF-1 alfa'nın da MDB'nin patofizyolojisinde rol aldığı düşünülebilir.

Bu çalışmada majör depresyonu olan hastaların hem epizod sırasındaki, hem de tedaviye yanıt sonrası serum HIF-1 alfa düzeylerinin kontrollerinkinden yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca depresif epizod sırasındaki serum HIF-1 alfa düzeyleri ile tedaviye yanıt sonrası serum HIF-1 alfa düzeyleri arasında fark bulunmamıştır.

MDB hastalarında epizod sırasındaki HIF-1 alfa düzeylerinin sağlıklı kontrollerden yüksek bulunması, HIF-1 alfa'nın depresyonun tanısı için bir biyolojik gösterge olarak kullanılması fikrini desteklemektedir. Ancak HIF-1 alfa düzeylerinin tedaviye yanıttan sonra da kontrollerden yüksek olması, bu biyokimyasal parametrenin tedavi yanıtının takibi için kullanılamayacağına işaret etmektedir.

Benzer çalışmaların daha geniş örneklemelerde, daha uzun süreli çalışma düzenleri ile tekrarlanmasının konuyla ilişkili daha çok bilgi sağlayıcı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Mathers C, Fat DM, Boerma JT, World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Switzerland: Geneva: World Health Organization; 2008.
2. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116–27.
3. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: Oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med* 2001;7(8):345-50
4. Digicaylioglu M, Lipton S. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-kappa B signalling cascades. *Nature* 2001;412: 641-47.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Press; 2013.
6. Akiskal HS. Mood Disorders: Historical Introduction and Conceptual Overview. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia USA 2009, pp. 1664-74.
7. Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını. Dünya Sağlık Örgütü ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması. Ankara, 1993.
8. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 14. Baskı. Ankara, Türkiye: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2016 s.261-335.
9. Murray CJL, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013;369:448–57.
10. Angst J. Epidemiology of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;106:71-4.

11. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: The National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 1996;151:979–86.
12. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları: Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 1998.
13. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C. Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi. Sivas: Dilek Matbaası; 1995.
14. Duman RS. Neurobiology of stress, depression, and rapid acting antidepressants: remodeling synaptic connections. *Depress Anxiety* 2014;31:291–6.
15. Kelsoe JR. Mood Disorders: Genetics. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia USA 2009, pp. 1653-64.
16. López-Figueroa AL, Norton CS, López-Figueroa MO, et al. Serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, and 5-HT_{2A} receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55:225–33.
17. Iga J-I, Ueno S-I, Yamauchi K, et al. Serotonin transporter mRNA expression in peripheral leukocytes of patients with major depression before and after treatment with paroxetine. *Neurosci Lett* 2005;389:12–6.
18. Lima L, Mata S, Urbina M. Allelic isoforms and decrease in serotonin transporter mRNA in lymphocytes of patients with major depression. *Neuroimmunomodulation* 2005;12:299–306.
19. Kambeitz JP, Howes OD. The serotonin transporter in depression: Meta-analysis of in vivo and post mortem findings and implications for understanding and treating depression. *J Affect Disord* 2015;186:358–66.

20. Zhang Z-J, Di Wang, Man SC, et al. Platelet 5-HT(1A) receptor correlates with major depressive disorder in drug-free patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;53:74–9.
21. Lohoff FW. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:539–46.
22. Young JJ, Silber T, Bruno D, Galatzer-Levy IR, Pomara N, Marmar CR. Is there progress? An overview of selecting biomarker candidates for major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2016;7:72.
23. Markowitz JC, Milrod BL. Mood Disorders: Intrapsychic and Interpersonal Aspects. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia USA 2009, pp. 1687-93.
24. Brown GW, Harris T, Copeland JR. Depression and loss. *Br J Psychiatry* 1977;130:1–18.
25. Türkçapar H, Köroğlu E. *Bilişsel Terapi Yöntemleri*. Ankara: HYB Yayıncılık; 2007.
26. Odağ C. *Nevrozlar-2*. İzmir: Halime Odağ Psikanaliz ve Psikoterapi Vakfı Yayınları; 2001.
27. Özmen M. Depresyonda dinamik nedenler. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi* 2001;6.
28. Kline NS. Uses of reserpine, the newer phenothiazines, and iproniazid. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1959;37:218–44.
29. Thase ME. Mood Disorders: Neurobiology. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia USA 2009, pp. 1675-86.
30. Alusik S, Kalatova D, Paluch Z. Serotonin syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 2014;35:265–73.

31. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ* 2014;348:g1626.
32. Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;9:41-5.
33. Balcıoğlu İ. Depresyon etyopatogenezi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 1999:19-28.
34. Dogan KH, Unaldi M, Demirci S. Evaluation of postmortem cerebrospinal fluid S100B protein and serotonin levels: comparison of suicidal versus nonsuicidal deaths in Konya, Turkey. *J Forensic Sci* 2016;61:1285–91.
35. Chatzittofis A, Nordstrom P, Hellstrom C, Arver S, Asberg M, Jokinen J. CSF 5-HIAA, cortisol and DHEAS levels in suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1280–7.
36. Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007;12:331–59.
37. Ferrari F, Villa RF. The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence. *Mol Neurobiol* 2017;54:4847-65.
38. Lambert G, Johansson M, Agren H, Friberg P. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:787–93.
39. Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, et al. Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:389–96.
40. Ordway GA, Schenk J, Stockmeier CA, May W, Klimek V. Elevated agonist binding to α 2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:315–23.

41. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008;31:464–8.
42. Malykhin NV, Coupland NJ. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience* 2015;309:200–13.
43. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 2001;49:391–404.
44. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002;4:35–50.
45. Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychol Med* 2013;43:449–69.
46. Belvederi Murri M, Pariante C, Mondelli V, et al. HPA axis and aging in depression: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2014;41:46–62.
47. Dedovic K, Ngiam J. The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1181–9.
48. Fink M, Taylor MA. Resurrecting melancholia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007:14–20.
49. Lloyd RB, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing hormone in the pathophysiology of depression: therapeutic implications. *Curr Top Med Chem* 2011;11:609–17.
50. Pariante CM. Risk factors for development of depression and psychosis. Glucocorticoid receptors and pituitary implications for treatment with antidepressant and glucocorticoids. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1179:144–52.
51. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160:1554–65.

52. Kulak W, Sobaniec W. Molecular mechanisms of brain plasticity: neurophysiologic and neuroimaging studies in the developing patients. *Rocz Akad Med Bialymst* 2004;49:227–36.
53. Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry* 2004;56:140–5.
54. Caroni P, Donato F, Muller D. Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:478–90.
55. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965;124:319–35.
56. Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF as a potential target for therapeutic intervention in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:14–9.
57. Goncalves JT, Bloyd CW, Shtrahman M, et al. In vivo imaging of dendritic pruning in dentate granule cells. *Nat Neurosci* 2016;19:788–91.
58. Carvalho AF, Kohler CA, McIntyre RS, et al. Peripheral vascular endothelial growth factor as a novel depression biomarker: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2015;62:18–26.
59. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:597–606.
60. Kempermann G, Kronenberg G. Depressed new neurons—adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:499–503.
61. Radley J, Morilak D, Viau V, Campeau S. Chronic stress and brain plasticity: Mechanisms underlying adaptive and maladaptive changes and implications for stress-related CNS disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;58:79–91.
62. Bremner JD, Randall P, Scott TM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:973–81.

63. Schuff N, Neylan TC, Lenoci MA, et al. Decreased hippocampal N-acetylaspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001;50:952–9.
64. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:1957–66.
65. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:115–8.
66. MacQueen GM, Yucel K, Taylor VH, Macdonald K, Joffe R. Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008;64:880–3.
67. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:41–54.
68. Oliveira SLB, Pillat MM, Cheffer A, Lameu C, Schwindt TT, Ulrich H. Functions of neurotrophins and growth factors in neurogenesis and brain repair. *Cytometry A* 2013;83:76–89.
69. Fournier NM, Duman RS. Role of vascular endothelial growth factor in adult hippocampal neurogenesis: implications for the pathophysiology and treatment of depression. *Behav Brain Res* 2012;227:440–9.
70. Dinç K. Major depresyonlu hastalarda VEGF düzeyleri ve antidepresan tedavinin bu düzeylere etkisi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, Kayseri, 2017.
71. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:299–309.
72. Lee B-H, Kim H, Park S-H, Kim Y-K. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord* 2007;101:239–44.

73. Kopczak A, Stalla GK, Uhr M, et al. IGF-I in major depression and antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:864–72.
74. He S, Zhang T, Hong B, et al. Decreased serum fibroblast growth factor - 2 levels in pre- and post-treatment patients with major depressive disorder. *Neurosci Lett* 2014;579:168–72.
75. Ventriglia M, Zanardini R, Pedrini L, et al. VEGF serum levels in depressed patients during SSRI antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:146–9.
76. Wiener CD, Mello Ferreira S de, Pedrotti Moreira F, et al. Serum levels of nerve growth factor (NGF) in patients with major depression disorder and suicide risk. *J Affect Disord* 2015;184:245–8.
77. Wenger RH, Gassmann M. Oxygen and the hypoxia inducible factor-1. *BiolChem* 1997;378:609-16.
78. Singh N, Sharma G, Mishra V, Raghubir R. Hypoxia inducible factor-1: Its potential role in cerebral ischemia. *Cell Mol Neurobiol* 2012;32:491-507.
79. Fan X, Heijnen CJ, Van der Kooij MA, Groenendaal F, Van bel F. The role and regulation of hypoxia inducible factor-1 alpha expression in brain development and neonatal hypoxic ischemic brain. *Brain Res Rev* 2009;62:99-108.
80. Semenza GL. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia inducible factor-1. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1999;15:551-78.
81. Wiener CM, Booth G, Semenza GL. In vivo expression of mRNAs encoding hypoxia-inducible factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;2:485–88.
82. Bergeron M, Yu AY, Solway KE, Semenza GL, Sharp FR. Induction of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) and its target genes following focal ischaemia in rat brain. *Eur J Neurosci* 1999;11:4159–70.
83. Chavez JC, Agani F, Pichiule P, LaManna JC. Expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha in the brain of rats during chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 2000;89:1937–42.

84. Yeh SH, Ou LC, Gean PW, Hung JJ, Chang WC. Selective inhibition of early-but not late-expressed HIF-1 α is neuroprotective in rats after focal ischemic brain damage. *Brain Pathol* 2011;21:249–62.
85. Semenza GL, Neufeldt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5680-84.
86. Demirel HS. Kolorektal kanser riski ile Hipoksiyle İndüklenen faktör-1 Alfa ve Von Hippel Lindau gen polimorfizmleri arasındaki ilişki. Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora tezi, Konya, 2013.
87. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Polychronidis A, et al. Endogenous markers of hypoxia/anaerobic metabolism and anemia in primary colorectal cancer. *Cancer Sci* 2006; 97 (7): 582-88.
88. Semenza GL. Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Seminars in Cancer Biology* 2009; 19: 12-16.
89. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 507-21.
90. Levy AP, Levy NS, Wegner S, Goldberg MA. Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia. *J Biol Chem* 1995; 270: 13333-40.
91. Bunn HF, Poyton RO. Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia. *Physiol Rev* 1996; 76: 839-85.
92. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 4604-13.
93. Berra E, Milanini J, Richard DE, et al. Signaling angiogenesis via p42/p44 MAP kinase and hypoxia. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1171-78.
94. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth

- factor (VEGF) and its receptors. *Faseb J* 1999; 13: 9-22.
95. Josko J, Gwozdz B, Jedrzejowska-Szypulka H, Hendryk S. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its effect on angiogenesis. *Med Sci Monit* 2000; 6: 1047- 52.
 96. Dang CV, Semenza GL. Oncogenic alterations of metabolism. *Trends Biochem Sci* 1999; 24: 68–72.
 97. Seagroves TN, Ryan HE, Lu H, et al. Transcription factor HIF-1 is a necessary mediator of the pasteur effect in mammalian cells. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 3436-44.
 98. Chen C, Pore N, Behrooz A, Ismail-Beigi F, Maity A. Regulation of glut1 mRNA by hypoxia-inducible factor-1. Interaction between H-ras and hypoxia. *J Biol Chem* 2001; 276: 9519-25.
 99. Wenger RH. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression. *Faseb J* 2002; 16: 1151-62.
 100. Lu H, Forbes RA, Verma A. Hypoxia-inducible factor 1 activation by aerobic glycolysis implicates the Warburg effect in carcinogenesis. *J Biol Chem* 2002; 277: 23111-15.
 101. Feldser D, Agani F, Iyer NV, Pak B, Ferreira G, Semenza GL. Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1 α and insulin-like growth factor 2. *Cancer Res* 1999; 59: 3915-18.
 102. Krishnamachary B, Berg-Dixon S, Kelly B, et al. Regulation of colon carcinoma cell invasion by hypoxia-inducible factor 1. *Cancer Res* 2003; 63: 1138-43.
 103. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 721-32.
 104. Carmeliet P, Dor Y, Herbert JM, et al. Role of HIF-1 α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature* 1998; 394: 485–

90.

105. Maltepe E, Schmidt JV, Baunoch D, Bradfield CA, Simon MC. Abnormal angiogenesis and responses to glucose and oxygen deprivation in mice lacking the protein ARNT. *Nature* 1997; 386: 403-07.
106. Kotch LE, Iyer NV, Laughner E, Semenza GL. Defective vascularization of HIF-1 α -null embryos is not associated with VEGF deficiency but with mesenchymal cell death. *Dev Biol* 1999; 209: 254-67.
107. Iyer NV, Kotch LE, Agani F, et al. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Genes Dev* 1998; 12: 149- 62.
108. Ziello JE, Jovin IS, Huang Y. Hypoxia-Inducible Factor-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *Yale J Biol Med* 2007;80:51-60.
109. Breen EC. VEGF in biological control. *J Cell Biochem* 2007;102:1358-67.
110. Nowacka MM, Obuchowicz E. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: a new element in the neurotrophic hypothesis of antidepressant drug action. *Neuropeptides* 2012;46:1–10.
111. Heine VM, Zareno J, Maslam S, Joels M, Lucassen PJ. Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression. *Eur J Neurosci* 2005;21:1304–14.
112. Storkebaum E, Lambrechts D, Carmeliet P. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *Bioessays* 2004;26:943-54.
113. Krum JM, Khaibullina A. Inhibition of endogenous VEGF impedes revascularization and astroglial proliferation: roles for VEGF in brain repair. *Exp Neurol* 2003;181:241–57.
114. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306–9.

115. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11946–50.
116. Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:4647–52.
117. Louissaint A, JR, Rao S, Leventhal C, Goldman SA. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Neuron* 2002;34:945–60.
118. Brockington A, Lewis C, Wharton S, Shaw PJ. Vascular endothelial growth factor and the nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004;30:427–46.
119. Iga J-I, Ueno S-I, Yamauchi K, et al. Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:658–63.
120. Isung J, Mobarrez F, Nordstrom P, Asberg M, Jokinen J. Low plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with completed suicide. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:468–73.
121. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116–27.
122. Sharma A, Greenman J, Sharp DM, Walker LG, Monson JRT. Vascular endothelial growth factor and psychosocial factors in colorectal cancer. *Psychooncology* 2008;17:66–73.
123. Elfving B, Buttenschon HN, Foldager L, et al. Depression and BMI influences the serum vascular endothelial growth factor level. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1409–17.
124. Berent D, Macander M, Szemraj J, Orzechowska A, Galecki P. Vascular endothelial growth factor A gene expression level is higher in patients with

major depressive disorder and not affected by cigarette smoking, hyperlipidemia or treatment with statins. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2014;74:82–90.

125. Takebayashi M, Hashimoto R, Hisaoka K, Tsuchioka M, Kunugi H. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 2 in patients with major depressive disorders. *J Neural Transm (Vienna)* 2010;117:1119–22.
126. Fornaro M, Rocchi G, Escelsior A, et al. VEGF plasma level variations in duloxetine-treated patients with major depression. *J Affect Disord* 2013;151:590–5.
127. Murphy BP, Pang TY, Hannan AJ, et al. Vascular endothelial growth factor and brain-derived neurotrophic factor in quetiapine treated first-episode psychosis. *Schizophr Res Treatment* 2014;2014:719395.
128. Minelli A, Zanardini R, Abate M, Bortolomasi M, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) serum concentration during electroconvulsive therapy (ECT) in treatment resistant depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1322–5.
129. Ibrahim L, Duncan W, Luckenbaugh DA, Yuan P, Machado-Vieira R, Zarate CA, JR. Rapid antidepressant changes with sleep deprivation in major depressive disorder are associated with changes in vascular endothelial growth factor (VEGF): a pilot study. *Brain Res Bull* 2011;86:129–33.
130. Segi-Nishida E, Warner-Schmidt JL, Duman RS. Electroconvulsive seizure and VEGF increase the proliferation of neural stem-like cells in rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:11352–7.
131. Gerber HP, Condorelli F, Park J, Ferrara N. Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor receptor genes. Flt-1, but not Flk-1/KDR, is up-regulated by hypoxia. *J Biol Chem* 1997;272:23659–67.

132. Harms KM, Li L, Cunningham LA. Murine neural stem/progenitor cells protect neurons against ischemia by HIF-1 α -regulated VEGF signaling. *PLoS One* 2010;5(3):e9767.
133. Shibata T, Yamagata H, Uchida S, Otsuki K. The alteration of hypoxia inducible factor-1 and its target genes in mood disorder patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;43:222-9.
134. Newton SS, Collier EF, Hunsberger J, Adams D, Terwilliger R, Selvanayagam E. Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors. *J Neurosci* 2003;23:10841–51.
135. Cervos-Navarro J, Diemer NH. Selective vulnerability in brain hypoxia. *Crit Rev Neurobiol* 1991;6:149-182.
136. Helton R, Cui J, Scheel JR, Ellison JA, Ames C, Gibson C, Blouw B. Brain-specific knock-out of hypoxia-inducible factor- 1 α reduces rather than increases hypoxic-ischemic damage. *J Neurosci* 2005;25:4099–4107.
137. Li W, Ling S, Yang Y, Hu Z, Davies H, Fang M. Systematic hypothesis for post-stroke depression caused inflammation and neurotransmission and resultant on possible treatments. *Neuro Endocrinol Lett* 2014;35:104–9.
138. Dome P, Teleki Z, Rihmer Z, et al. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry* 2009;14:523–31.
139. Eker MÇ, Eker ÖD. Depresyon patofizyolojinde hippokampusun rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2009;1:11-21.
140. Kahl KG, Bens S, Ziegler K, et al. Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:353–7.
141. Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E, Mathiev CE. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia induced transcription. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:11715-20.

142. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:676–92.
143. Greene J, Banasr M, Lee B, Warner-Schmidt J, Duman RS. Vascular endothelial growth factor signaling is required for the behavioral actions of antidepressant treatment: pharmacological and cellular characterization. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:2459–68.
144. Bolaños JP, Almeida A, Moncada S. Glycolysis: a bioenergetic or a survival pathway? *Trends Biochem Sci* 2010;35:145–9.
145. Minelli A, Maffioletti E, Bortolomasi M, et al. Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:461–6.
146. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960;23:56–62.
147. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)’nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 1996;4:251–9.
148. Carvalho AF, Kohler CA, McIntyre RS. Peripheral vascular endothelial growth factor as a novel depression biomarker: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2015;62:18–26.
149. Tseng P-T, Cheng Y-S, Chen Y-W, Wu C-K, Lin P-Y. Increased levels of vascular endothelial growth factor in patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1622–30.
150. Ryan H. E, Lo J, Johnson RS. HIF-1 alpha is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *EMBO J* 1998;17:3005-15.

151. Carvalho LA, Torre JP, Papadopoulos AS, et al. Lack of clinical therapeutic benefit of antidepressants is associated overall activation of the inflammatory system. *J Affect Disord* 2013;148:136–40.
152. Isung J, Aenehband S, Mobarrez F, et al. Low vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in cerebrospinal fluid of suicide attempters. *Transl Psychiatry* 2012;2:e196.
153. Lee B-H, Kim Y-K. Increased plasma VEGF levels in major depressive or manic episodes in patients with mood disorders. *J Affect Disord* 2012;136:181–4.
154. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* 2014;140:774–815.
155. Elfving B, Plougmann PH, Wegener G. Differential brain, but not serum VEGF levels in a genetic rat model of depression. *Neurosci Lett* 2010;474:13–6.

EKLER

EK-1

Depresif Epizod için DSM-5 Tanı Ölçütleri(5):

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirmeye da zevk almamadır.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalmaya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (özel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).

3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının % 5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.

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

5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, özel, dinginlik sağlayamamaya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallık olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (özel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlanmaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

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

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

Not: A-C tanı ölçütleri bir major depresif bozukluk dönemini oluşturur. Not: Önemli bir yitim (kayıp) (örn. yas, batkınlık [parasal çöküntü], doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yeti yitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma vekilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir major depresif bozukluk döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir.

D. Major depresif bozukluk döneminin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk, tanımlanmış ya da tanımlanmamış şizofreni spektrum bozuklukları ya da diğerpsikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

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

Not: Mani benzeri ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz.

EK-2

HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HDDÖ)

1. Depresif Ruh Hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0= Yok.

1= Bu duygularını ancak sorulduğunda gösteriyor.

2= Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

3= Bu duygularını sözleriyle değil, yüz ifadesi, duruşu, sesi ve ağlama eğilimi ile gösteriyor.

4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk Duygusu

0= Yok.

1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü sanıyor.

2= Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor.

3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor ve suçluluk hezeyanları gösteriyor.

4= Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

0= Yok.

1= Hayatı yaşamaya değeri bulmuyor.

2= Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.

3= İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.

4= İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir).

4. Uykuya Dalamamak

0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.

1= Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.

2= Her gece uyuma güçlüğü çekiyor.

5. Geceyarısı Uyanmak

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yalanıyor.

2= Gece yarısı uyanıyor. Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir.

6. Sabah Erken Uyanmak

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Sabah erkenden uyanıyor fakat tekrar uykuya dalıyor.

2= Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. İş ve Aktiviteler

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarda meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2= Aktivite, hobi veya işe duyulan ilginin kaybolması; hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve karasızlığı ile gösterir. Kendini iş veya aktiviteler için zorlaması gerektiğini hisseder.

3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastanedeki değerlendirmesinde, eğer hasta en az 3 saatini aktivitelerine (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verin.

4= Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalar servisteki işlerin dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa ya da servis işlerini yardım almadan yapıyorsa 4 puan ile değerlendirin.

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

0= Normal konuşma ve düşünce.

1= Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3= Görüşme yapmakta güdük çekiyor.

4= Tam stupor.

9. Ajitasyon

0= Yok

1= Yerde duramama.

2= Eller, saçlar v.b. ile oynama.

3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama.

4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. Psikik Anksiyete

0= Güçlük yok.

1= Sübjektif gerilim ve irritabilite.

2= Küçük şeylerden kaygı duyma.

3= Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4= Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik Anksiyete

0= Yok.

1= Hafif

2= Orta

3= Şiddetli

4= Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler: Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz çıkarma, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diyare. Kardiyovasküler: Palpitasyon, bas ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme. Sık idrara çıkma. Terleme.

12. Somatik Semptomlar - Gastrointestinal

0= Yok.

1= İştahsız, ama hastane personelinin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.

2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gastrointestinal semptomlar için ilaç veya bağırsaklar için laksatif ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13. Somatik Semptomlar-Genel

0= Yok.

1= Ekstremitelerinde, sırtında ya da basında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, bas ağrısı, kaslarda ağrı. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.

2= Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.

14. Genital Semptomlar (libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar)

0=Yok.

1=Hafif

2= Şiddetli

15. Hipokondriasis

0= Yok.

1= Evhamlılık

2= Sağlıkla ilgili evhamlar

3= Sık sık yakınmalar, yardım isteği vb.

4= Hipokondriak delüzyonlar.

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

A. Anamneze göre değerlendirirken:

0= Kilo kaybı yok.

1= Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.

2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde.

0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.

1= Haftada 0.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı.

2= Haftada 1 kg'dan daha fazla kilo kaybı.

17. Durumu Hakkında Görüşü

0= Hasta ve depresyonda olduğunun farkında.

1= Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, asın çalışmaya, istirahatı ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

2= Hasta olduğunu kabul etmiyor.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mustafa Erdoğan'a ait "Majör Depresyonlu Hastalarda Serum Hipoksiyle İndüklenebilen Faktör-1 Düzeyleri Ve Antidepresan Tedavinin Bu Düzeylere Etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 07.03.2018

İmza

Başkan: Prof. Dr. Ertuğrul EŞEL

Üye: Prof. Dr. Saliha DEMİREL ÖZSOY

Üye: Doç. Dr. F. ÖZLEM ORHAN