

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**MEDİKAL TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJÖR DEPRESİF
BOZUKLUK TANILI HASTALARDA TRİPTOFAN,
KİNÜRENİN YOLAĞI METABOLİTLERİ, BDNF VE
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN SERUM
DÜZEYLERİNİN ELEKTROKONVÜLSİF TERAPİ VE
TEKRARLANAN TRANSKRANİYAL MANYETİK
STİMÜLASYON TEDAVİSİ SONRASINDA DEĞİŞİMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Niyazi Samet YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Neslihan BUKAN

**ANKARA
NİSAN 2019**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**MEDİKAL TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJÖR DEPRESİF
BOZUKLUK TANILI HASTALARDA TRİPTOFAN,
KİNÜRENİN YOLAĞI METABOLİTLERİ, BDNF VE
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN SERUM
DÜZEYLERİNİN ELEKTROKONVÜLSİF TERAPİ VE
TEKRARLANAN TRANSKRANİYAL MANYETİK
STİMÜLASYON TEDAVİSİ SONRASINDA DEĞİŞİMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Niyazi Samet YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Neslihan BUKAN**

Bu uzmanlık tezi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2018-30 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
NİSAN 2019**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLOLAR LİSTESİ.....	xi
GRAFİKLER LİSTESİ.....	xiv
RESİMLER LİSTESİ.....	xvii
EKLER.....	xviii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Majör Depresif Bozukluk.....	4
2.1.1. Tanımı.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	5
2.1.4. Patofizyoloji.....	6
2.1.4.1. Monoamin Hipotezi.....	6
2.1.4.2. Hipotalamus – Pituitar – Adrenal Aksı.....	10
2.1.4.3 Patogeneizde Etkili Diğer Görüşler.....	12
2.1.5. Tanı.....	13
2.1.6. Depresyon Tedavisi ve Tedaviye Dirençli Depresyon.....	16
2.2. EKT.....	18
2.3. TMS.....	22
2.4. İnflamasyon.....	24
2.4.1. IL-1 β	30
2.4.2. IL-6.....	31
2.4.3. TNF-alfa.....	32
2.4.4. IFN-gama.....	34
2.4.5. CRP.....	34
2.4.6. Neopterin.....	36
2.4.7. İnflamasyon ve HPA Etkileşimleri.....	37
2.5. Kinürenin Yolağı.....	38
2.5.1. Kinürenin Yolağı Enzimleri.....	41
2.5.2. Beyindeki Kinürenin Yolağı.....	42
2.5.3. Kinürenin.....	43

2.5.4. 3-Hidroksikinürenin.....	44
2.5.5. Kinürenik Asit.....	44
2.5.6. Kinolinik Asit	45
2.5.7. Pikolinik Asit	46
2.5.8. Kinürenin Yolağı ve İnflamasyon.....	47
2.6. Nöroplastisite ve Nöroenez.....	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM	57
3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi, Verilerin Toplanması	57
3.2. Analizlerin Yapılması	61
3.3. Kinürenin Yolağı Metabolitlerine İlişkin Oranların Hesaplanması	76
3.4. EKT Protokolünün Uygulanması.....	78
3.5. rTMS Tedavisinin Uygulanması.....	78
3.6. Çalışmaya Katılan Hastaların Çalışmaya Uyumu	79
3.7. Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler.....	79
4. BULGULAR	81
5. TARTIŞMA	124
6. SONUÇLAR.....	138
7. KAYNAKLAR.....	140
8. ÖZET	154
9. ABSTRACT	156
10. EKLER	158
11. ÖZGEÇMİŞ	164

TEŞEKKÜR

Zorlu tez sürecinde beni her zaman destekleyen eşim Dr. M.Burcu KAPLAN YILMAZ ve annem Gülten YILMAZ'a varlıkları için çok teşekkür ediyorum.

Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Prof. Dr. Neslihan BUKAN'a ve diğer tüm hocalarıma; Prof. Dr. Cemal ÇEVİK'e; Gazi Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı doktorlarından Prof.Dr. Rukiye Filiz KARADAĞ, Prof.Dr. Selçuk ASLAN'a; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Dr. Öğr. Üyesi Abdullah BOLU ve Arş. Gör. Dr. Hüseyin UÇAR'a; istatistiksel analizleri yapan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Uz. Dr. Cemal KOÇAK'a ve tıpta uzmanlık eğitimini birlikte geçirdiğimiz asistan arkadaşlarıma başta Uz. Dr. Bayram ŞEN olmak üzere teşekkür ediyorum.

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalara ve hastaların kanlarını hastalara en az rahatsızlık verecek bir şekilde aldıkları için Gazi Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı hemşirelerine ayrıca teşekkür ediyorum.

Dr. Niyazi Samet YILMAZ

SİMGELER VE KISALTMALAR

3-HAA: 3-hidroksiantranilik asit

3-HAO: 3-Hidroksiantranilat-3,4-dioksijenaz

3-HK: 3-hidroksikinürenin

5-HIAA: 5-Hidroksiindolasetik Asit

α 7nAChR: Alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptör

AA: Antranilik asit

Ach: Asetilkolin

ACMS: 2-amino-3-karboksimumkonik-6-semialdehit

ACMSD: Aminokarboksimumkonat-semialdehit dekarboksilaz

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

AHA: American Heart Association

Amerikan Kalp Derneği

AhR: Aril hidrokarbon reseptörü

AMPA: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionik asit

BCDF: B hücre diferansiye edici faktör

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

BSF: B hücre uyarıcı faktör

BOS: Beyin-omurilik sıvısı

CCL-2: Kemokin ligand-2

CDC: Center for Disease Control and Prevention

Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

CRP: C-reaktif protein

DBU: Derin beyin uyarımı

DLPFC: Dorsolateral prefrontal korteks

DSM: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EEG: Elektroensefalografi

EKT: Elektrokonvülsif terapi

EMG: Elektromyografi

ERK: Ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz

FARMA: Farmakoterapi (Çalışmadaki farmakoterapi grubunu temsil etmektedir.)

FDA : U.S. Food and Drug Administration

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FKBP: FK506 bağlayıcı protein

GABA: Gama aminobütirik asit

Gp130: Glikoprotein 130

GPR35: G-protein ile birleşik reseptör 35

HGF: Hibridoma büyüme faktörü

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HPA: Hipotalamus-pituiter-adrenal

hsCRP: Yüksek duyarlıklı CRP

HSF: Hepatosit stimüle edici faktör

ICD-10: International Classification of Diseases-Version 10

Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması-Versiyon 10

IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

IL-1R1: Tip 1 interlökin-1 reseptörü

IL-6R: IL-6 reseptörü

JAK-STAT: Janus kinaz-sinyal dağıtıcı ve transkripsiyon aktive edici

KAT: Kinürenin aminotransferaz

kD: Kilodalton

KMO: Kinürenin monooksijenaz

KPRT: Kinolinat fosforiboziltransferaz

Kyn: Kinürenin

KYNA: Kinürenik Asit

LPS: Lipopolisakkarit

LTP: Uzun dönem potansiyalizasyonu

MADRS: Montgomery-Åsberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Maks.: Maksimum

MAO: Monoamin oksidaz

MAPK: Mitojenle aktive olan protein kinaz

MDB: Majör depresif bozukluk

Min.: Minimum

mPFC: Medial prefrontal korteks

mTOR: Mammalian target of rapamycin

Rapamisinin memeli hedefi

NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid

NFκB: Nükleer Faktör kappa B

NMDA: N-metil-D-aspartat

NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar

Ort.: Ortalama

PFC: Prefrontal korteks

PIC: Pikolinik asit

QUIN: Kinolinik asit

RMS: Rostral migrasyon yolu (rostral göç yolu)

rTMS: Tekrarlanan transkranial manyetik stimülasyon

SERT: Serotonin taşıyıcısı

SPSS: Statistical Package for Social Science

SS: Standart sapma

SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

TCA: Trisiklik antidepresan

TDO: Triptofan 2,3 dioksijenaz

TDD: Tedaviye dirençli depresyon

TLR: Toll-like reseptör

NK: Natural killer (doğal öldürücü)

TNF: Tümör nekrozis faktör

TrkB: Tropomiyozin ilgili kinaz B

VDCC: Voltaj bağımlı kalsiyum kanalı

VSU: Vagal sinir uyarımı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Kinürenin Yolağı.....	40
Şekil 2. Triptofana ait standart eğrisi.....	64
Şekil 3. Kinürenine ait standart eğrisi.....	65
Şekil 4: Kinürenik asite ait standart eğrisi.....	66
Şekil 5: Kinolinik asite ait standart eğrisi.....	67
Şekil 6. 3-Hidroksikinürenine ait standart eğrisi.....	68
Şekil 7. Pikolinik asite ait standart eğrisi.....	69
Şekil 8. IL-1 β 'ya ait standart eğrisi.....	70
Şekil 9. IFN-gama'ya ait standart eğrisi.....	71
Şekil 10. Neopterine ait standart eğrisi.....	72
Şekil 11. TNF-alfa'ya ait standart eğrisi.....	73
Şekil 12: BDNF'ye ait standart eğrisi.....	74

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Ölçümü yapılan değişkenlere ait verilen sonuçların birimleri.....	75
Tablo 2. Ölçülen parametrelere ait kitlerin alt ölçüm limitleri ve ölçüm aralıkları.....	76
Tablo 3. Korelasyon katsayısına göre ilişki durumu.....	80
Tablo 4. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması.....	81
Tablo 5. Çalışma gruplarının hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve şu anki epizod süresi bakımından karşılaştırılması.....	83
Tablo 6. Çalışma gruplarındaki hastaların antipsikotik kullanımı durumu.....	83
Tablo 7. Hastaların T0, T1 ve T2 anlarındaki MADRS skorları düzeyleri.....	84
Tablo 8. Hastaların T1 anında tedaviye yanıt durumları.....	85
Tablo 9. Hastaların T2 anında tedaviye yanıt durumları.....	85
Tablo 10. T0 anında, çalışma gruplarındaki hastaların parametre düzeyleri	87
Tablo 11. T1 anında, çalışma gruplarındaki hastaların parametre düzeyleri.....	88
Tablo 12. T2 anında, çalışma gruplarındaki hastaların parametre düzeyleri.....	89
Tablo 13. Tüm hastaların oluşturduğu hasta grubunun T0 anındaki parametre düzeylerinin kontroller ile karşılaştırılması.....	91

Tablo 14. Tüm hastaların oluşturduğu hasta grubunun T0 anındaki kinürenin yolağına ilişkin oranlarının kontroller ile karşılaştırılması.....	95
Tablo 15. Kinürenin yolağı metabolitlerinin tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) karşılaştırılması.....	100
Tablo 16. İnflamatuvar belirteçlerin tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) karşılaştırılması.....	102
Tablo 17. BDNF ve kortizol düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) karşılaştırılması.....	104
Tablo 18. Kinürenin yolağı parametrelerine ilişkin oranların tedavi öncesi ve sonrasında (T0-T1) karşılaştırılması.....	105
Tablo 19. Kinürenin yolağı parametrelerine ilişkin oranların tedavi öncesi ve sonrasında (T0-T1) karşılaştırılması - devamı.....	106
Tablo 20. T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların, T0 anındaki kinürenin yolağı parametreleri düzeyleri.....	108
Tablo 21. T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların, T0 anındaki inflamasyon belirteçleri, BDNF ve kortizol düzeyleri.....	109
Tablo 22. T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların, T0 anındaki kinürenin yolağı parametrelerine ilişkin oranlarının düzeyleri.....	111
Tablo 23. T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların, T1 anındaki kinürenin yolağı parametreleri düzeyleri.....	112
Tablo 24. T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların, T1 anındaki inflamasyon belirteçleri, BDNF ve kortizol düzeyleri.....	112

Tablo 25. T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların, T1 anındaki kinürenin yolağı parametrelerine ilişkin oranlarının düzeyleri.....	113
Tablo 26. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalarda kinürenin yolağı metabolitlerinin tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) değişimi	114
Tablo 27. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalarda inflamatuvar belirteçlerin tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) değişimi	115
Tablo 28. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalarda BDNF ve kortizol düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) değişimi.....	116
Tablo 29. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların kinürenin yolağı parametrelerine ilişkin oranlarının tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) değişimi.....	117
Tablo 30. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların kinürenin yolağı parametrelerine ilişkin oranlarının tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) değişimi-devamı.....	118

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik

Sayfa

Grafik 1. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için serum kinolinik asit düzeyleri grafiği.....	92
Grafik 2. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için serum pikolinik asit düzeyleri grafiği.....	92
Grafik 3. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için serum TNF-alfa düzeyleri grafiği.....	93
Grafik 4. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için serum IFN-gama düzeyleri grafiği.....	93
Grafik 5. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için serum hsCRP düzeyleri grafiği.....	94
Grafik 6. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için serum BDNF düzeyleri grafiği.....	94
Grafik 7. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için PIC/QUIN oranı grafiği.....	96
Grafik 8. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için PIC/3-HK oranı grafiği.....	96
Grafik 9. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için QUIN/3-HK oranı grafiği.....	97
Grafik 10. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için KYNA/3-HK oranı grafiği.....	97

Grafik 11. EKT, TMS ve FARMA grubundaki hastaların T0-T1 arasında KYNA düzeylerinin değişim grafiği.....	101
Grafik 12. EKT, TMS ve FARMA grubundaki hastaların T0-T1 arasında 3-HK düzeylerinin değişim grafiği.....	101
Grafik 13. EKT, TMS ve FARMA grubundaki hastaların T0-T1 arasında IL-6 düzeylerinin değişim grafiği.....	103
Grafik 14. EKT, TMS ve FARMA grubundaki hastaların T0-T1 arasında hsCRP düzeylerinin değişim grafiği.....	103
Grafik 15. EKT, TMS ve FARMA grubundaki hastaların T0-T1 arasında BDNF düzeylerinin değişim grafiği.....	104
Grafik 16. EKT, TMS ve FARMA grubundaki hastaların T0-T1 arasındaki KYNA/3-HK oranlarının değişim grafiği.....	107
Grafik 17. Uygulanan tedavi şeklinden bağımsız olarak, T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların tedavi başlangıcındaki (T0) serum IL-6 düzeyleri.....	110
Grafik 18. Uygulanan tedavi şeklinden bağımsız olarak, T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların tedavi başlangıcındaki (T0) serum hsCRP düzeyleri.....	110
Grafik 19. Uygulanan tedavi şeklinden bağımsız olarak, T2 anında remisyon ya da nonremisyon durumunda olan hastaların T2 anındaki 3-HK düzeyleri.....	119
Grafik 20. Uygulanan tedavi şeklinden bağımsız olarak, T2 anında remisyon ya da nonremisyon durumunda olan hastaların T2 anındaki BDNF düzeyleri.....	119

Grafik 21. Uygulanan tedavi şeklinden bağımsız olarak, T2 anında remisyon ya da nonremisyon durumunda olan hastaların T0 anındaki PIC düzeyleri.....	120
Grafik 22. Uygulanan tedavi şeklinden bağımsız olarak, T2 anında remisyon ya da nonremisyon durumunda olan hastaların T0 anındaki IL-6 düzeyleri.....	120
Grafik 23. Uygulanan tedavi şeklinden bağımsız olarak, T2 anında remisyon ya da nonremisyon durumunda olan hastaların T0 anındaki hsCRP düzeyleri.....	121

RESİMLER LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 1. Majör depresif bozuklukta remisyon oranları.....	17
Resim 2. Sitokinlerin beyine geçişi.....	29
Resim 3. BDNF'nin dendritik çıkıntılara olan etkisi.....	50
Resim 4. Ketaminin etki mekanizması ve nöroplastisiteye olan etkisi.....	52
Resim 5. Stres ve ketaminin dendritik çıkıntılarda oluşturduğu değişim.....	54

EKLER

Ek 1: Kinürenin Yolağı

Ek 2: Olgu Rapor Formu

Ek 3: Montgomery ve Åsberg Depresyon Derecelendirme Ölçeğı

Ek 4: EKT tedavisi esnasında meydana geldiğı düşünölen, immün ve nörotrofin stimölasyon arasındaki sinerji

1. GİRİŞ

Depresif bozukluk günlük hayattaki işlevsellikte önemli sorunlara yol açan, ağır ve yaşamı tehdit edebilen psikiyatrik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2017 yılı Nisan ayında sunduğu raporda depresyon tanılı kişi sayısının Dünya genelinde 322 milyon, Türkiye'de ise 3 milyonun üzerinde olduğu belirtilmiştir. Bu sayılara göre Dünya ve Türkiye nüfusunun %4.4'ü depresyon tanılıdır. (1)

Majör depresif bozukluk (MDB) tedavisinde kullanılan ilaçların önemli bir kısmı monoaminerjik sistemi hedef almaktadır. (2) Genel olarak monoaminerjik sistemi hedef alan tedavilerle hastaların büyük bir oranında tedavi sağlanmaktadır, bununla birlikte hastaların yaklaşık üçte birinde antidepresanlarla yapılan tedavilere rağmen remisyon sağlanamamaktadır. (3) Yeterli süre ve dozda, farklı farmakolojik sınıflara ait (farklı etki mekanizmaları olan) en az iki antidepresan ilaç ile tedavi denenmesine rağmen klinik yanıt alınamadığı durumlar tedaviye dirençli depresyon (TDD) olarak kabul edilmektedir. (4)

Tedaviye dirençli depresyonun yönetiminde elektrokonvülsif terapi (EKT) ve tekrarlanan transkranyal manyetik stimülasyon (rTMS) tedavisi gibi nöromodülasyon temelli tedavi yaklaşımları mevcuttur. Anestezi ve hospitalizasyon gerektirmesi gibi dezavantajları olmasına rağmen EKT dirençli depresyonda yüksek oranda etkindir. rTMS tedavisi de bu hasta grubunda önemli bir tedavi seçeneğidir ve kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Bununla birlikte EKT ve rTMS tedavilerinin etki mekanizmaları henüz tam olarak ortaya konulmuş değildir.

Geleneksel (halihazırda kullanılan) antidepresanların etki göstermeleri için geçen sürenin haftalar düzeyinde olması (5) ve tedaviye dirençli hasta grubunda tedavi etkinliği açısından yetersiz kalabilmesi nedeniyle; MDB tanılı hastaların tedavisinin daha etkin bir şekilde yapılabilmesi ve özellikle tedaviye dirençli hastalarda EKT ve rTMS gibi hastane koşullarında gerçekleştirilen tedavi modalitelerine alternatif olabilmesi için şu an kullanılan ilaçlardan daha etkin farmakolojik ajanların araştırılmasına ve geliştirilmesine ihtiyaç vardır. EKT ve rTMS gibi etki mekanizması henüz net olarak ortaya konulamayan fakat belirgin klinik etki gösteren tedavi modaliteleri ile ilgili çalışmalar yeni farmakolojik ajanların geliştirilmesi için planlanacak çalışmalara ışık tutacaktır.

Duygudurum değişiklikleri ile ilişkilendirilen önemli bir nörotransmitter olan serotonine dönüşümü, triptofanın bilinen en önemli işlevlerinden biridir. Vücuttaki triptofanın %95'inin degradasyona uğraması sonucunda kinürenin ve kinürenik asit, kinolinik asit, 3-hidroksikinürenin, pikolinik asit gibi başlıca kinürenin metabolitleri oluşmaktadır. Triptofanın degradasyon yolağı olarak da bilinen bu yolak "kinürenin yolağı" olarak adlandırılmaktadır. Yolağın ilk ve aynı zamanda hız kısıtlayıcı reaksiyonu triptofan 2,3 dioksijenaz (TDO) ve indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) enzimleri tarafından katalizlenmektedir. Bu enzimler aracılığıyla triptofan kinürenine dönüşmektedir. Kinürenin ve kinürenin yolağı metabolitlerinin majör depresif bozuklukla ilişkili olduğuna dair çok sayıda çalışma mevcuttur. (6)

Literatürdeki veriler majör depresif bozuklukta ve tedaviye dirençli depresyonda nöroinflamasyonun rolü olduğunu ortaya koymaktadır. (7) Depresyon

etiopatogenezinde rol aldığı belirtilen kinürenin yolağı ve inflamatuvar sitokinler arasında da ilişki bulunmaktadır. İnterferon-gama (IFN-gama), interlökin-6 (IL-6), interlökin-1beta (IL-1 β) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) kinürenin yolağındaki IDO enzim aktivitesini indükleyerek yolağın aktivasyonuna yol açmaktadırlar. (8, 9)

Bu tezde; farklı tedavilerle izlenen (farmakoterapi, farmakoterapi+EKT, farmakoterapi+rTMS) unipolar TDD hastalarının 3 farklı zaman diliminde kanları alınmış ve serumlarında triptofan, kinürenin yolağı metabolitleri, proinflamatuvar belirteçler (IL-6, IL-1 β , IFN-gama, TNF-alfa ve neopterin) ve nöroplastisite ile ilişkili bir belirteç olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeyi ölçülmüştür. Çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda EKT ve rTMS tedavilerinin kinürenin yolağı metabolitlerine, inflamatuvar belirteçlere ve BDNF'ye etkisi değerlendirilmiştir. Ek olarak elde edilen sonuçlar sağlıklı kontrollerin serumlarında yapılan ölçümlerle karşılaştırılmıştır. Hastalardan alınan kanlarla eş zamanlı olarak kaydedilen Montgomery-Åsberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS) skorları ile ölçülen parametreler arasında ilişki bulunup bulunmadığı değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Majör Depresif Bozukluk

2.1.1. Tanımı

Majör depresif bozukluk (MDB); en az 2 haftalık bir süre boyunca çökkün (depresif) duygudurum, ilgilerde azalma, bilişsel işlevlerde bozukluk ve özellikle uykuda bozulma ya da iştah değişiklikleri gibi vejetatif belirtiler ile karakterize, tekrarlayabilen ve kronik seyredebilen bir hastalıktır. (10)

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılı Nisan ayında sunduğu raporda depresyon tanılı kişi sayısının dünya genelinde 322 milyon, Türkiye'de ise 3 milyonun üzerinde olduğu belirtilmiştir. (1) Bu sayılara göre dünya ve Türkiye nüfusunun %4,4'ü depresyon tanılıdır. Aynı raporda dünya genelindeki depresyon tanılı kişi sayısının son 10 yılda %18 artmış olduğu görülmektedir. Psikiyatrik hastalıklarla ilişkili bir olgu olan intihar 15-29 yaş aralığında yaşanan ölümlerin 2. en sık nedenidir. Yaklaşık olarak her yıl dünyada 800.000 kişi intihar nedeniyle yaşamını yitirmektedir ve intihar nedenli ölümlerin yarısında depresyon eşlik etmektedir. Yine DSÖ'nün 2008'de yayınlamış olduğu hastalık yükü ile ilgili raporunda unipolar majör depresif bozukluk 3. sırada yer almıştır ve 2030 yılında ilk sıraya yükseleceği projekte edilmiştir. (11)

MDB'nin yaşam boyu prevalansı 2011 yılında DSM-IV kriterleri ile yapılan bir çalışmada yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde yaklaşık %15; düşük-orta gelirli düzeydeki ülkelerde ise yaklaşık %11 olarak saptanmıştır. (12) Aynı çalışmada MDB'nin 12 aylık prevalansı ise hem yüksek gelir düzeyindeki ülkelerde, hem de düşük-orta gelir düzeyindeki ülkelerde yaklaşık %6 olarak bulunmuştur.

Her 6 erişkinden 1'i yaşamı boyunca bir kez majör depresif bozukluk epizodu geçirmektedir. Puberteden sonraki yaşlarda kadınlarda MDB riski erkeklere göre 2 kat fazladır. (13)

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2018 yılında DSM-5 kriterleri kullanılarak yapılan başka bir çalışmada ise MDB'nin yaşam boyu prevalansı %20,6; 12 aylık prevalansı ise %10,4 olarak saptanmıştır. (14)

2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Kişinin kendisinde veya ailesinde MDB ya da madde kullanımı öyküsü olması, stres yaratan yaşam olayları (örneğin: çok sevilen birinin ani kaybı), boşanma ya da dul kalma, kronik hastalıklar (diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kronik ağrı vb.), çocukluk dönemindeki travmalar, kişinin yaşamında olan ciddi değişimler (iş değişimi, ekonomik problemler), aile içi taciz ya da şiddet, işsizlik gibi faktörler depresyon riskini artıran durumlardır.

2.1.4. Patofizyoloji

Majör depresif bozukluğun nörobiyolojisini anlamaya yönelik önemli gelişmelere rağmen, şu anda hastalığın tüm yönlerini açıklayabilen tek bir model veya mekanizma mevcut değildir.

Depresyonda farklı hastaların geçirdiği epizodlarda altta yatan nedenler ve patofizyoloji farklı olabilmektedir. Hatta aynı hastada farklı zamanlarda meydana gelen epizodlardaki patofizyolojinin de farklı olabileceği öne sürülmektedir.

Depresyon patofizyolojisindeki birçok teori ve mevcut tüm antidepresan tedavilerin çok yüksek olmayan yanıt oranları göz önüne alındığında majör depresif bozukluğun klinik ve etiyolojik olarak heterojen ve multifaktöriyel bir hastalık olduğu öne sürülmektedir.

2.1.4.1. Monoamin Hipotezi

Majör depresif bozukluk patofizyolojisinde monoamin nörotransmitterlerin (serotonin, noradrenalin ve dopamin) depresyonla ilişkili olduğu teorisi özellikle monoaminerjik temelli tedavi yaklaşımlarının depresyon tedavisindeki etkinliğinden dolayı 50 yıldan fazla süredir MDB'nin hala en önemli hipotezi olmaya devam etmektedir.

Rauwolfia serpentina'dan elde edilen bir alkaloid olan Rezerpin 1950'li yıllarda hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılmıştır. Antihipertansif olarak rezerpin kullanan hastalarda MDB'nin ortaya çıktığı gözlenmiştir. (15-18) Bu klinik gözlemlere dayanarak monoamin nörotransmitterlerin depresyon

patogenezinde rolü olabileceği düşünülmüş ve monoaminerjik hipotez ortaya atılmıştır. Daha sonraki zaman diliminde ise rezerpinin veziküler monoamin taşıyıcısını inhibe ederek beyinde serotonin ve katekolamin düzeylerinin düşmesine neden olduğu ortaya konulmuştur. Depresyon etiopatogenezinde önceleri katekolaminlerden özellikle noradrenalinin rol oynadığı düşünülmüş ve 1965 yılında Schildkraut'un yanı sıra Bunney ve Davis tarafından noradrenalin temelli depresyonun katekolamin hipotezi ortaya atılmıştır. (17, 19) Daha sonra 1960'ların sonlarında ise Coppen ile birlikte Lapin ve Oxenkrug tarafından bu model serotonin hipotezi ile açıklanmıştır. (20, 21)

Monoaminlerin MDB'deki rolü 1950'lerde ilk antidepresan ilaçlar olan trisiklik antidepresanların (TCA) ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAO inhibitörleri) keşfedilmesi ile desteklenmiştir. (22) TCA'ların monoaminlerin presinaptik nörona geri alımını inhibe ederek, MAO inhibitörlerinin ise presinaptik nörona geri alınan monoaminlerin yıkılmasını engelleyerek etki gösterdikleri kanıtlanmıştır.

MDB ile en çok ilişkilendirilen monoamin olan serotoninin (5-hidroksitriptamin) büyük çoğunluğu enterik sinir sisteminde bulunmaktadır. Beyindeki serotonerjik sisteme ait nöronlar esas olarak raphe nükleuslarındadır. Serotonerjik sistem nöronlarının beyin korteksi, limbik sisteme ait bölgeler, hippokampus, hipotalamus, medulla spinalis gibi bir çok merkezi sinir sistemi bölgesine projeksiyonları mevcuttur. Ayrıca birtakım serotonerjik projeksiyonlar ile noradrenerjik ve dopaminerjik nörotransmisyon regüle edilebilmektedir. (23)

Serotonin; duygudurum düzenlenmesi, bilişsel işlevler, öğrenme ve bellek, stres yanıtı, iştah regülasyonu, uyku, sirkadyen ritm, dürtü kontrolü, anksiyete, motivasyon, korku, libido, irritabilite ve impulsivitenin düzenlenmesi, vücut sıcaklığının regülasyonu gibi birçok işlevde rol almaktadır. (24)

İnsanlarda serotonin sentezi bir esansiyel aminoasit olan triptofandan 2 basamak ile sentezlenir. İlk ve hız kısıtlayıcı basamakta, L-triptofanın triptofan hidroksilaz enzimi ile hidroksilasyonu sonucunda bir ara ürün olan 5-hidroksi-L-triptofan meydana gelir. Daha sonraki aşamada 5-hidroksi-L-triptofan'ın aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi ile dekarboksilasyonu sonucunda serotonin oluşmaktadır. Beyinde sentezlenen serotonin presinaptik nöronlardaki veziküllerde depolanmakta, nöronların uyarılması ile birlikte sinaptik aralığa salınmaktadır. Sinaptik aralıkta, postsinaptik reseptörlerine veya presinaptik nörondaki otoreseptörlerine bağlanan serotonin daha sonra serotonin taşıyıcısı (SERT) tarafından presinaptik nörona geri alınmakta ve burada monoamin oksidaz-A (MAO-A) enzimi ile 5-hidroksi-indolasetikası'na (5-HIAA) yıkılmaktadır.

Depresyon etiyopatogenezinde serotonerjik sistemdeki aktivite düşüklüğünü destekleyen bulgular bulunmaktadır. İntihar eden hastaların beyin-omurilik sıvılarında (BOS) serotonin metaboliti olan 5-HIAA düzeyleri düşük bulunmuştur. (25, 26) Remisyon halindeki depresyon hastalarında serotonin depleksyonu ile depresyonun tetiklendiği görülmüştür. (26, 27) Serotonerjik sistem ile MDB'nin ilişkisini destekleyen belki de en güçlü kanıt serotonin taşıyıcısını (SERT) inhibe ederek ekstraselüler serotonin düzeylerini artıran selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) MDB tedavisinde dekadlar boyunca süren ve hala

devam eden başarısıdır. SERT’i hedefleyen tedavilerin bu başarısı SERT ekspresyonundaki varyasyonun depresyon etiyolojisinde rol oynayıp oynamayacağı ile ilgili çalışmalar yapılmasına yol açmış ve 2003 yılında Caspi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SERT geninin promoter bölgesindeki fonksiyonel bir polimorfizmin stres verici yaşam olaylarına maruz kalmış bireylerde depresyon gelişiminde artmış duyarlılığa yol açabileceği bildirilmiştir.

(28) Bununla birlikte 2018 yılındaki bir meta-analizin sonuçları Caspi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu bulunmamıştır. (29)

Depresyon patofizyolojisinde serotonine ek olarak noradrenerjik sistem ile ilgili fonksiyon bozukluklarının olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. (30) Lokus seruleus’ tan çıkan noradrenerjik projeksiyonların duyguların ve bilişsel işlevlerin düzenlenmesi ile ilgili olan limbik sistemi innerve ettiği bilinmektedir. Beyin noradrenalin düzeyini düşüren kimyasal müdahaleler sonrasında remisyon halinde bulunan depresyon hastalarında relaps meydana geldiği görülmüştür. Noradrenalin aktivitesini artıran antidepresanlar depresyon tedavisinde oldukça etkilidir. MDB’de noradrenalin düzeylerinin düşüklüğü ile ilişkilendirilen semptomlar enerjide azalma, konsantrasyonda güçlük, anhedoni, ilgilerde azalmadır.

Özetle, depresyonda monoaminerjik sistem modeli günümüzde de geçerliliğini sürdürmektedir. Bu yolakla ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular, depresyon tedavisinde modern psikofarmakoloji alanına günümüzde dahi hakim olmaya devam eden birçok monoaminerjik sistem temelli tedavilerin gelişimini teşvik etmiştir. Bununla birlikte, bu model hastalar arasında ve hatta aynı hastada MDB epizodlarında görülen dikkate değer düzeydeki klinik prezentasyon

çeşitliliğini ve tedavi yanıtlarında görülen varyasyonu açıklayamamaktadır. (31) Yine, monoaminerjik sistemi etkileyen ilaçlar alındıktan itibaren saatler içerisinde nörotransmitter sistemlerini etkilemektedir, fakat antidepresan etkinin haftalar sonra ortaya çıkması bu ilaçların terapötik etkilerini salt olarak monoaminerjik hipotez aracılığıyla gerçekleştirdiklerini tamamen açıklamamaktadır. (32)

Bu noktada günümüzde, uzun süreli ilaç tedavisinden sonra gen ekspresyonunda meydana gelen değişikliklerin antidepresanların etkilerinin altında yatan mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Bu gibi fenomenler nedeniyle MDB patofizyolosini sadece monoamin hipotezi ile açıklamak fazlasıyla basit bir yaklaşım olacaktır. (10) Esas olarak serotoninin duygudurumu düzenleyici etkisinin oldukça kompleks olduğu ve depresyonun serotonin düzeylerinde olan basit bir azalmadan kaynaklanmayacağı öne sürülmektedir.

2.1.4.2. Hipotalamus – Pituitar – Adrenal Aksı

Hipotalamus-pituitar-adrenal (HPA) aksı MDB’de üzerinde en fazla çalışılan biyolojik sistemlerden biridir. (33) (34) MDB tanılı ve bireylerdeki HPA aksı fonksiyonundaki değişiklikleri değerlendiren 2011 yılında yapılmış bir meta-analizde MDB tanılı hastalarda kortizol düzeylerinin depresyonu olmayan bireylere göre orta düzeyde bir etki büyüklüğünde arttığı gösterilmiştir. (35) HPA aksında görülen bu değişikliklerin hastalarda ortaya çıkan bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ile korele olduğu ortaya konulmuştur. (36) HPA aksı değişikliklerinin depresyon subtiplerine göre varyasyon gösterebileceği durumu çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. (37-41) HPA aksı değişiklikleri ve kortizol artışı özellikle melankolik

ve/veya psikotik majör depresyon subtiplerinde daha sık ve belirgin olarak saptanmıştır. (38-41) Depresyonda HPA aksı aktivitesindeki değişim ve kortizolün artmış üretimi glukokortikoid direnci fenomeni ile açıklanmaktadır. Depresyonda glukokortikoid reseptörlerinin (GR) duyarlılığındaki azalma (glukokortikoid direnci) nedeniyle kortizolün HPA sistemi üzerindeki inhibe edici etkisi bozulmakta, bu durum HPA aksında hiperaktivasyona yol açmaktadır. Sağlıklı bireylerde deksametazon supresyon testi ile HPA aksı baskılanmaktadır. MDB tanılı hastalarda birçok çalışmada deksametazon supresyon testi ile HPA aksının suprese olmadığı görülmüştür. Yine MDB'li hastalarda HPA aksı bozukluklarını göstermede en duyarlı test olan kombine deksametazon-CRH testi uygulanmasının sonucunda artmış ACTH ve kortizol yanıtları saptanmıştır. (42, 43) Bu veriler MDB'deki glukokortikoid aracılı negatif geri bildirim sisteminde olan direnci ve geri bildirim sisteminde olan bozulmayı destekler niteliktedir. (44) Yine MDB tanılı hastalarda kandaki mononükleer hücreler ve deri hücreleri gibi periferik dokulara ait hücrelerde azalmış glukokortikoid reseptör fonksiyonu gösterilmiştir. (44) Antidepresan tedavilerin nörotransmitter sistemleri üzerindeki etkilerinden ve kimyasal sınıflarından bağımsız olarak glukokortikoid reseptörlerini direkt olarak modüle ederek HPA aksını normalize ettiklerine dair kanıtlar mevcuttur. (45) Daha spesifik olarak belirtmek gerekirse, bu ilaçlardan bazılarının GR üzerindeki direkt etkilerini reseptörün ekspresyonunu arttırmak, translokasyonunu teşvik etmek ve reseptörlerin beyindeki ve diğer hedef dokulardaki fonksiyonunu arttırmak suretiyle ortaya çıkardıkları ve böylece reseptör duyarlılığında artışa yol açtıkları hem in vitro hem de in vivo çalışmalar tarafından gösterilmiştir. (45) Bu nedenle,

antidepresanların GR üzerindeki doğrudan etkileri sadece HPA eksenini anormalliklerini düzeltmekle kalmamakta, aynı zamanda inflamasyonu azaltma ve nörojenezi arttırmak gibi antidepresanla ilişkili başka etkilerine de aracılık edebilmektedir. (46)

Son yıllarda hücre içerisinde bulunan glukokortikoid reseptörlerinin fonksiyonunu regüle eden ve GR'nin aktivasyonu ve translokasyonu sürecinde rol alan FKBP5 (FK506 bağlayıcı protein 5) ko-şaperonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Glukokortikoid reseptör duyarlılığı hücre içerisindeki şaperon ve ko-şaperon kompozisyonu ile modüle edilebilmektedir. Bu bilgi ışığında özellikle FKBP5 polimorfizmlerin kliniğe yansımalarıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

MDB'de HPA aksı ile ilgili değişiklikler mevcut olmasına rağmen bu aksa yönelik terapötik ilaç tedavileri henüz geliştirilememiştir. Bununla birlikte, MDB'nin klinik ve biyolojik fenotiplemesinin daha detaylı bir şekilde yapılması ile HPA aksına yönelik tedavilere yanıt verme olasılığı yüksek olan MDB alt tiplerinin belirlenmesinin sağlanabileceği düşünülmektedir.

2.1.4.3 Patogeneze Etkili Diğer Görüşler

Depresyonda yapılan çeşitli çalışmalarda genetik, çevre, genetik-çevre etkileşimleri, epigenetik mekanizmalar ve mikrobiyotanın da rolü olduğuna dair çalışmalar ve çeşitli düzeylerde birtakım kanıtlar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda MDB'de beyinde yapısal ve fonksiyonel değişimler görülmüştür. MDB'de hipokampal volümde azalma olduğunu ortaya koyan yayınlar mevcuttur. (47)

2.1.5. Tanı

Depresyonda hastalarda duygudurumda çökkünlük, ilgilerde azalma ve/veya zevk alamama, kiloda artış/azalma, uyku problemleri, psikomotor retardasyon ya da ajitasyon, değersizlik/suçluluk duyguları, yorgunluk/enerjide düşüklük, konsantrasyon problemleri ve intihar düşünceleri gibi bulgular bulunmaktadır. Depresyonda görülen semptomların hiçbiri depresyon için patognomonik olmayıp, aynı zamanda diğer psikiyatrik ve medikal hastalıklarda da görülebilmektedir. Bundan dolayı, depresyonun bir hastalık olarak tanımı fonksiyonel bozukluğa yol açan birtakım semptomlara dayalıdır.

Depresyon tanısı DSM-5 ya da ICD-10 tanı kriterleri ile konulabilmektedir. Depresif bozukluk tanısı için aşağıda belirtilen semptomlardan 5 tanesi ya da daha fazlasının, en az aynı iki haftalık süre boyunca hemen hemen her gün görülmesi gerekmektedir. Keza, bireyin önceki psikososyal işlevselliğinde bir bozulma olması gerekmektedir. Belirtilerden en az bir tanesinin çökkün duygudurum ya da hastanın sevdiği şeylere karşı olan ilgisini yitirmesi ya da zevk almaması olması gerekmektedir.

Major Depresif Bozukluk DSM 5 Tanı Ölçütleri

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 yitirme ya da zevk almamadır.

Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtiler kapsanmaz.

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 azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel 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. (Not: çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır).
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.
5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya 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 duyuları (sanrisal 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 (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın 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 yeğin (majör) depresyon dönemini oluşturur.

Not: Önemli bir yitim (kayıp) (örn. yas, batkılık [parasal çöküntü], doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yetiyitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo 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 yeğin (majör) depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir.

D. Yeğın (majör) depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

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

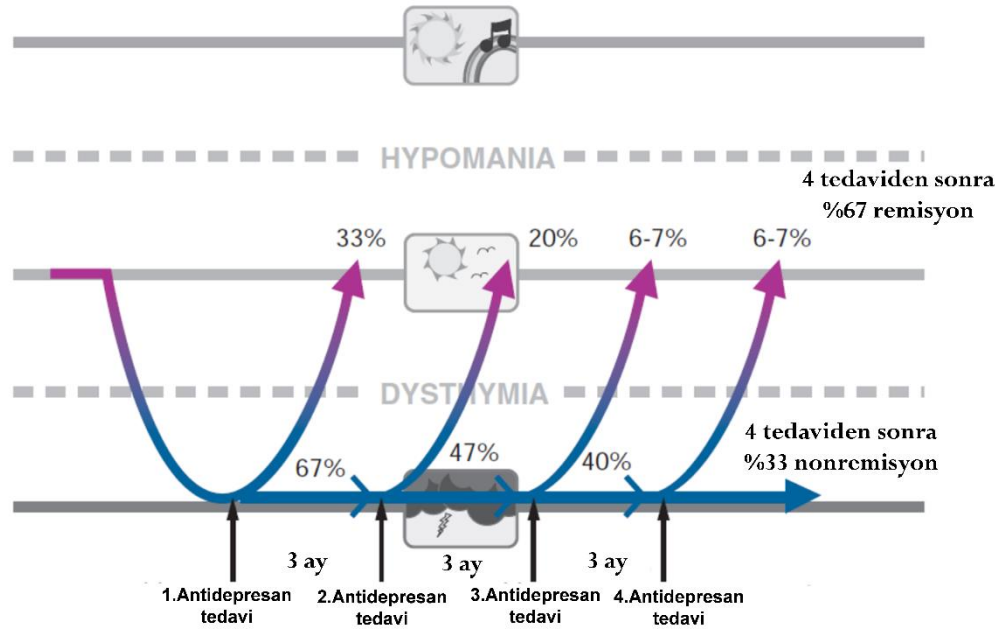
Not: Mani benzeri ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz.

2.1.6. Depresyon Tedavisi ve Tedaviye Dirençli Depresyon

1950'lerden bu yana depresif bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçların hemen hemen hepsi monoaminerjik sistemi hedef almaktadır. Monoaminerjik sistemi hedef alan bu tedavilerle (örn: sinaptik aralıktaki serotonin ve/veya noradrenalin geri alımını inhibe eden antidepresanlar) büyük orandaki hasta grubunda tedavi sağlanmaktadır. Majör depresif bozukluk tedavisinde selektif serotonin geri alım inhibitörleri (fluoksetin, sertralin, fluvoksamin, paroksetin ve sitalopram); serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (venlafaksin, milnasipran ve duloksetin); selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri (reboksetin); noradrenalin-dopamin geri alım inhibitörleri (bupropion); trisiklik antidepresanlar (imipramin, amitriptilin, klomipramin vb.); monoamin oksidaz inhibitörleri (örn: seçici ve geri dönüşlü MAO inhibitörü olan moklobemid); noradrenerjik-spesifik serotonerjik antidepresanlar (mirtazapin, mianserin);

serotonin-2 reseptör antagonisti ve gerialım inhibitörleri (trazodon ve nefazodon) ve tianeptin kullanılabilmektedir.

Majör depresif bozukluk tanılı hastaların yaklaşık üçte birinde uygulanan ilk antidepresan tedavisi ile remisyon sağlanmaktadır. (Resim 1) 1. tedavi sonrasında remisyon sağlanamayan hastalarda başka bir antidepresan monoterapisi ile remisyon olasılığının art arda yapılan her deneme ile azaldığı görülmektedir. Böylece, her biri 12 hafta boyunca gerçekleştirilen, dört ardışık antidepresan tedavisi ile hastaların sadece üçte ikisinin remisyonda olduğu görülmektedir. Remisyona giremeyen hastalarda en sık gözlenen rezidüel semptomlar uyku problemleri (örn:insomnia), yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü ve ilgilerde olan azalmadır.



Resim 1. Majör depresif bozuklukta remisyon oranları (48)

Etkin süre ve dozda iki farklı antidepresan ilaç tedavisi almasına rağmen tedaviye yanıt vermeyen hastalar tedaviye dirençli majör depresif bozukluk olarak tanımlanmaktadır.

Tedaviye dirençli majör depresif bozukluğun tedavisinde “aynı gruptan başka bir ilaca geçme, farklı gruptan bir ilaç seçme, mevcut ilaca başka bir ilaç ekleme” gibi modifikasyonlar yapılabilmektedir. Farmakoterapiye ek olarak elektrokonvülsif terapi (EKT), tekrarlanan transkranial manyetik stimülasyon tedavisi (rTMS), derin beyin uyarımı (DBS), vagal sinir uyarımı (VNS)” gibi nöromodülasyon temelli tedavi yöntemleri de uygulanabilmektedir.

2.2. EKT

Paralizi jeneralede (nörosifiliste görülen paralitik demans) uygulanan malarial ateş sağaltımı sayılmazsa, EKT’den önce psikiyatride biyolojik sağaltım denilebilecek bir uygulama yoktu. (49) Elektrik akımının psikiyatrik hastalıklarda kullanılması ilk kez 1801 yılında Aldini’nin iki melankolik hastayı galvanik akım kullanarak tedavi etmesi ile başlamıştır. (50, 51) Daha sonra 1870 yılında Fritsch ve Hitzig beynin elektrik akımı ile uyarılabileceğini öne sürmüşlerdir, 1882 yılında ise Albertoni hayvanlarda elektrik akımı ile nöbetler ortaya çıkarmıştır (52, 53)

20. yüzyılın başlarında epilepsi ve psikoz arasında biyolojik bir antagonizmanın olduğu düşünülmektedir. O yıllarda şizofreni hastalarının çok az nöbet geçirmesi ve az sayıda epilepsi hastasında şizofreni görülmesi gözlemi yapılmıştır. Bu gözlem 2 hastalığın antagonistik olduğunu o yıllarda psikiyatriklere

düşündürmüştür. (Bununla birlikte durumun yanlış bir inanış olduğu daha sonraki yıllarda ortaya konulmuştur) (54) Psikoz hastalarında spontan olarak oluşan nöbetlerin psikotik semptomlar üzerinde yararlı etkiler sağladığı ve hatta bazen parsiyel ya da tam remisyon ortaya çıkardığının gözlenmesi üzerine psikiyatristler psikotik hastalarda nöbet indüksiyonu ile ilgili çalışmalar yapmıştır. 1934 yılında von Meduna psikozda kafur (camphor) metrazol, kardiazol gibi farmakolojik ajanlar aracılığıyla nöbet oluşturmaya tedavi olarak kullanmıştır. (49) Fakat, bu farmakolojik ajanlarla konvülsiyon oluşturmada güçlükler olması ve konvülsiyon sonrasında birtakım sorunlar meydana gelmesinden dolayı psikiyatristler nöbet oluşturmak için alternatif yollar araştırmaya başlamışlardır.

Cerletti ve Bini önce hayvanlarda elektrik akımının güvenilirliğini test etmelerinin ardından (köpeklerde herhangi bir hasar ya da ölüme neden olmadan güvenli bir şekilde nöbet oluşturmaya başarmışlardır), 1938 yılında insanda psikiyatrik hastalıkların tedavisi için ilk kez EKT kullanmışlardır. 1960'lara kadar EKT psikiyatrik hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmıştır. Psikiyatrik hastalıklarda farmakolojik gelişmelerin ön planda olduğu ve farmakoterapinin yaygın olarak kullanıldığı 1960-1970 yılları arasında EKT'nin kullanımı azalmıştır. (54) Sonraki yıllarda ise teknolojik gelişmeler ile birlikte daha güvenli ve etkin EKT uygulaması yapılabilmesi, psikiyatrik ilaçların kullanımı ile ilişkili yan etkiler gibi nedenler dolayısıyla EKT tekrar önem kazanmıştır.

EKT depresyon, mani, şizofreni, gebelik dönemi depresyonu, katatonik durumlar veya intihar eğilimi durumlarında kullanılabilen yüksek oranda etkili, akut bir tedavi yöntemidir. EKT özellikle hızlı bir şekilde antidepresan etkinin

ortaya çıkmasının istendiği durumlarda ve alternatif tedavilerin etkin olmadığı tedaviye dirençli hastalık durumlarında tercih edilebilecek bir tedavi yöntemidir.

Majör depresif bozuklukta EKT'nin etkinliği ilaç tedavisinden üstündür ve etkisi daha hızlı ortaya çıkmaktadır. EKT'nin MDB tanılı hastalardaki yanıt oranı %70-90 iken; tedaviye dirençli majör depresyonda ise %40-80 civarındadır. Remisyon oranları ise yapılan çalışmaların çoğunluğunda %40-60 arasında bulunmuştur.

Depresyon tanılı hastalarda hastalığın erken evrelerinde EKT uygulandığında yanıt oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür. (55, 56) EKT'nin depresif bozuklukta ilk tedavi seçeneği olarak kullanılması ya da yeterli ya da uygun farmakoterapi almamış olan hastalarda (yalancı dirençli -psödodirençli- olarak tanımlanabilecek hasta grubu) kullanılması durumunda yanıt oranları %80-90'lara çıkabilmektedir. (57)

Prudic ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptığı çalışmalarında tedaviye dirençli (yeterli ve uygun tedavi almış olmasına rağmen iyileşme göstermeyen) hastalarda EKT seanslarının bitiminden hemen sonra ve 1 hafta sonra değerlendirilen yanıt oranları sırasıyla %63,1 ve %47,7 olarak saptanmıştır. (56) Aynı çalışmada ağır depresyon tanılı olup yeterli ya da uygun farmakoterapi almamış (psödodirenç) hastaların aynı zamanlardaki tedaviye yanıt oranları ise %91,4 ve %74,3 olarak saptanmış olup bu bulgu dikkat çekicidir. (56) Yine Prudic ve arkadaşlarının başka bir çalışmalarında (55) tedavi dirençli MDB hastalarında EKT yanıt oranı %50, yalancı dirençli hasta grubunda ise EKT yanıt oranı %86

olarak bulunmuştur. Tedaviye dirençli unipolar MDB hastalarının büyük çoğunluğunu oluşturduğu bir başka çalışmada ise EKT'nin yanıt ve remisyon oranları sırasıyla %65,8 ve %55,3 olarak bulunmuştur. (57) Bununla birlikte tedavi direnci olan ve olmayan hastaların EKT'ye yanıt oranlarının benzer çıktığı çalışmalar da vardır. Van Broek ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tedaviye dirençli MDB hastaları ile tedavi direnci olmayan hastaların EKT sonrasındaki yanıt oranları ise sırasıyla %82,5 ve %81,1 olarak; remisyon oranları sırasıyla %43,8 ve %40,5 olarak saptanmıştır. (58) Unipolar MDB'de EKT'nin remisyon oranı yapılan bir metaanalize göre %50,9 olarak saptanmıştır. (59)

Özetlenecek olursa, tedaviye dirençli hastalarda yeterli ve uygun tedavi almayan hastalara göre EKT'nin yanıt ve remisyon oranlarının %10-%30 daha düşük olduğu görülmektedir. (57)

Yalancı dirençli MDB olarak tanımlanabilecek hastalara göre tedavi dirençli MDB'de EKT'nin yanıt oranları daha düşük olsa da; günümüzde EKT tedaviye dirençli depresyonun tedavisinde yanıt ve remisyon oranları açısından başarılı bir tedavidir ve bu hastaların tedavisindeki en önemli tedavi seçeneklerinden biridir.

EKT'nin hospitalizasyon ve anestezi gerektirmesi, bellek bozuklukları gibi yan etkilerin gözlenmesi dezavantajlarındandır. EKT sırasında hastanın başındaki belirli lokalizasyonlara elektrotlar yerleştirilerek, bu elektrotlar aracılığıyla hastaya kontrollü bir elektrik akımı verilmekte ve beyinde kısa süreli epileptik nöbetler tetiklenmektedir. EKT'de özel cihazlar aracılığıyla, hastanın beyninden 0.1-0.5

saniye süreyle 70-130 voltluk elektrik akımı geçirilerek grand mal nöbet oluşturulmaktadır.

Uygulanan EKT seansı sayısı hastadan hastaya değişmekle birlikte ortalama 8-12 seans sonunda EKT sonlandırılmaktadır. Uygulanan EKT seansları sonrası (8-12 seans sonrası) idame tedavisinde farmakoterapi oldukça önemlidir. Bazı durumlarda ise idame tedavisinde farmakoterapiye ek olarak, idame EKT de yapılabilmektedir.

EKT'nin etki mekanizması, uzun yıllardır kullanılmasına rağmen hala net olarak ortaya konulamamıştır. Literatürdeki çalışmaların çoğu EKT sonrası nörofizyoloji, nöroendokrin ve nöroenezdeki değişimlere odaklanarak yapılmıştır.

2.3. TMS

rTMS'nin duygudurum bozukluklarını düzeltici etkisi 1996 yılında Pascual-Leone ve arkadaşlarının yaptığı tedaviye dirençli majör depresif bozukluğa sahip 17 hastanın 11'inde rTMS uygulaması sonrasında klinik olarak iyileşme gördükleri çalışma sonucunda ortaya çıkmıştır. (60) Daha sonraki süreçte yapılan çalışmalar ile birlikte medikal tedaviye dirençli depresyon tedavisinde rTMS'nin etkinliğine dair daha fazla kanıt elde edilmiştir. TDD tedavisinde, bir seçenek olarak rTMS uygulanması 2008 yılında FDA tarafından onaylanmış ve 2010 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği'nin rehberinde yayınlanmıştır.

rTMS kafatası cildi üzerine tutulan metal bir levha üzerinden geçen elektrik akımı sonucu oluşan manyetik alan ile beyin korteksini uyarma işlemidir. (61)

rTMS uygulaması sonucunda nöronlarda depolarizasyon oluşturulur. (61) Tedaviye dirençli majör depresyon olgularında rTMS'nin etkinliğinin EKT'ye eşdeğer olduğunu gösteren yayınlar olmakla birlikte, etkinliğinin EKT'den daha düşük olduğunu belirten yayınlar daha sıktır. Yapılan bir çalışmada tedaviye dirençli MDB hastalarında rTMS tedavisine klinisyen tarafından belirlenen yanıt ve remisyon oranları sırasıyla %58 ve %37,1 olarak saptanmıştır. (62) Aynı çalışmada hasta tarafından doldurulan iki ayrı skrolama ile elde edilen veriler doğrultusunda yanıt oranı %41,5 ve %56,4 olarak; remisyon oranı ise %26,5 ve %28,7 olarak bulunmuştur. (62) Farmakoterapiye dirençli MDB hastaları ile yapılan başka bir çalışmada rTMS tedavisine yanıt oranı %51,6 olduğu görülmüştür. (63) rTMS ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında yanıt oranlarının sıklıkla %40-55, remisyon oranlarının ise %25-35 oranlarında olduğu görülmektedir. (64-67)

rTMS EKT ile kıyaslandığında daha az bilişsel bozukluk oluşturmakta ve ayaktan uygulanabilmektedir. Genel anestezi ve hospitalizasyon gerektirmemektedir. EKT'de hasta konvülziyon geçiriyorken, rTMS'de ise nöbet durumu çok nadir görülen bir yan etkidir, genel olarak bu tedavinin yan etkilerine bakıldığında yok denecek kadar azdır. rTMS tedavisinde çeşitli protokoller uygulansa da genel olarak tüm seansları 20 iş günü süren bir tedavi programıdır.

Özetlenecek olursa rTMS medikal tedaviye dirençli majör depresif bozukluk tanılı hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir ve kullanım sıklığı giderek artmaktadır.

rTMS'nin etki mekanizmasını inceleyen yayınlara bakıldığında monoaminerjik sistem reseptörlerinde, nöroplastisite ve nöron canlılığı üzerinde değişimlerin olduğu belirtilmiştir.

2.4. İnflamasyon

Günümüzde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylı depresyon tedavisi ilaçlarının %30 kadar hastada etkili olmaması, hastalığın altında yatan patofizyolojik mekanizmaların hedeflenmesinde özgüllük açısından bir eksiklik olduğunu düşündürmektedir. (68) Bu bakımdan hastaların yaklaşık %30'luk alt grubunu oluşturan ve tedaviye dirençli depresyon olarak tanımlanan hasta grubunda altta yatan patofizyolojinin anlaşılması ve bu hastalara yönelik alternatif tedavilerin geliştirilebilmesi için yapılacak olan araştırmalar oldukça kritik bir öneme sahiptir.

İnflamatuvar mekanizmaların'ın MDB ile ilişkili olduğuna dair birtakım gözlemler mevcuttur. (69-71)

1- Majör depresif bozukluk; psikososyal stres, tıbbi hastalık, obezite, kötü beslenme, uyku süresi ve kalitesinde bozulma, sosyal izolasyon gibi inflamatuvar belirteçlerde artışa neden olduğu bilinen birtakım faktörlerle ilişkilidir. (72)

2- İnflamatuvar biyobelirteçlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin MDB'de arttığı gösterilmiştir.

3- Postmortem alışmalar ile ortaya konan bulgular depresyondaki inflamatuvar süreçleri desteklemektedir.

4- IFN ve interlökin-2 tedavisi gibi immün sistem üzerinde etkisi olan tedavilerin duygudurumu değiştirebildiği görülmüştür.

5- İnfamatuvar veya otoimmün komponenti olan bazı hastalıklarda MDB görülme sıklığı yüksektir.

6- MDB bir enfeksiyon ya da inflamasyon durumunda proinflamatuvar sitokinlerin artışı sonucu ortaya çıkan hastalık davranışı olarak tanımlanan durumla benzerlik göstermektedir.

7- Anti-inflamatuvar mekanizmaların antidepresanların etki mekanizmalarından biri olabileceği düşünülmektedir.

Özellikle 1991 yılında Smith (73) tarafından “depresyonun makrofaj hipotezi” ortaya atıldıktan sonraki dönemden günümüze kadar olan literatür incelendiğinde inflamasyon ve depresyon ilişkisine dair giderek artan sayıda çalışmaların yapıldığı görülmektedir. Smith’in ortaya koyduğu depresyonun makrofaj hipotezine göre (sonraları depresyonun sitokin hipotezi olarak da tanımlanmıştır) aktive olan makrofajlar tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF-alfa) depresyon patofizyolojisine ve depresyonda görülen birtakım belirtilerin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Sonraki yıllarda Maes ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarla inflamasyon-depresyon ilişkisi desteklenmiştir. (74) Yirmiye ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılan çalışmada depresyonun inflamasyon hipotezi hayvan modelinde test edilmiştir.

Yirmiye ve arkadaşları sıçanlara bakteriyel bir endotoksin olan lipopolisakkarit (LPS) enjekte ettikten sonra oluşan sistemik inflamatuvar yanıtın davranışsal etkilere neden olduğunu ve bu etkilerin depresyonun karakteristik özellikleriyle benzerlik gösterdiğini saptamıştır. (75) LPS enjeksiyonundan sonra sıçanların şekerli su tüketimi tercihinde azalma ve seksüel davranışlarında supresyon görülmüştür ki bu durum depresyondaki anhedoni durumuna karşılık gelmektedir. Bu model daha sonra kronik imipramin ve fluoksetin tedavisinin LPS'nin sıçanların sakkarin tercihi üzerindeki süprese edici etkilerini durdurması bulgusu ile birlikte farmakolojik olarak valide edilmiştir.

İnflamasyonun depresyonda rolü olduğuna dair çok sayıda kanıt mevcuttur. Hepatit C gibi kronik viral hepatitler ve malign melanom gibi birtakım malignitelerin tedavisinde kullanılan IFN-alfa uygulanmasının ardından %21-58 oranındaki hasta grubunda depresif semptomların geliştiği görülmüştür. (76, 77) IFN-alfa tedavisi uygulanmasından önce profilaktik olarak SSRI tedavisi uygulanmasının ardından IFN-alfa tarafından indüklenen depresyon gelişme riskini azaldığının gözlenmesi de inflamatuvar süreçler ile depresyon arasında etkileşimlerin bulunduğunu gösteren ilginç bir bulgudur. (78-80) Yine IL-2 tedavisi alan renal hücreli karsinom hastalarında da depresif semptomların ortaya çıktığı gösterilmiştir. (81)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ve metaanalizlerde özellikle doğal immün sistem komponentlerinin, proinflamatuvar sitokinlerin ve inflamatuvar belirteçlerin depresyon etiyopatogenezinde rolü olduğu desteklenmiştir. Metaanalizlere

bakıldığında en tutarlı olarak CRP (C reaktif protein) ve IL-6 düzeylerinin MDB’li hastalarda yüksek bulunduğu görölmüştür.

Dowlati ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan metaanalizde MDB tanılı bireylerde kontrollere göre TNF-alfa ve IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. (82)

Köhler ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan, MDB hastaları ve sağlıklı kontrollerdeki sitokin ve/veya kemokinlerin ölçüldüğü 82 çalışmanın verilerinin değerlendirildiği bir metaanalizde periferal immün aktivasyonun MDB patofizyolojisinde rolü olduğunu destekleyen kanıtlar elde edilmiştir. (83) Bu çalışmada MDB’de kontrollere göre IL-6, TNF-alfa, IL-10, soluble IL-2 reseptörü, CCL-2, IL-13, IL-18, IL-12, IL-1 reseptör antagonisti ve soluble TNF reseptörünün periferik düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır.

Haapakoski ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan metaanalizde MDB’li hastalarda CRP ve IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu ortaya konulmuştur. (84)

Howren ve arkadaşları tarafından yapılan 2009 yılındaki metaanalizde ise 1967-2008 yılları arasındaki çalışmalar değerlendirilmiş ve CRP, IL-6 ve IL-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. (85)

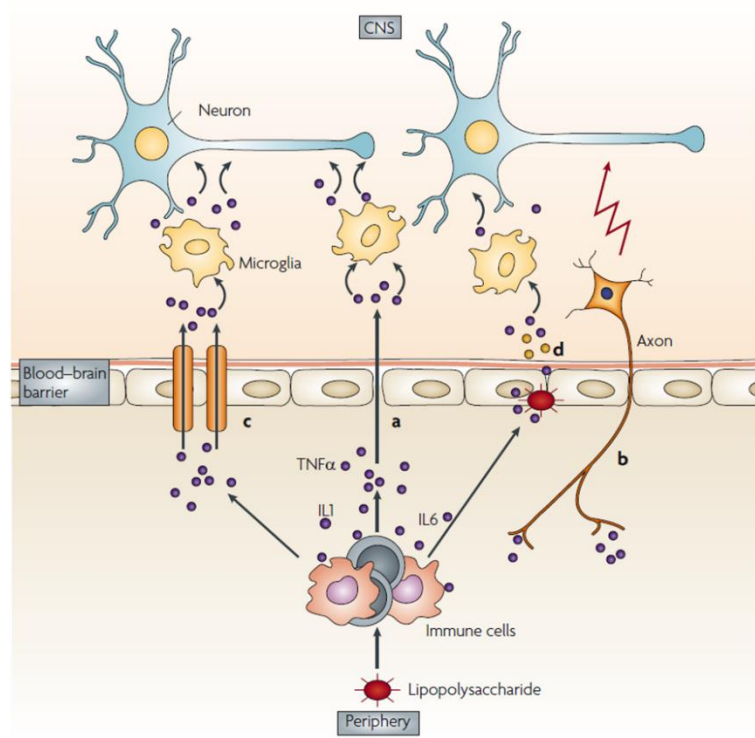
Depresyonda gözlenen inflamatuvar değişiklikler anti-inflamatuvar tedavilerin MDB tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmaların yapılmasının önünü açmıştır. 2014 yılında yapılan bir metaanalizde (86) depresyonda anti-inflamatuvar tedavinin (özellikle selekoksibin) depresif semptomları azalttığı (yan etki görülme

riskini artırmadan) görülmüştür. 2018 yılında yapılan, anti-sitokin tedavilerin antidepresan özelliğini inceleyen bir başka metaanalizde (87) adalimumab, etanercept, infliksimab ve tosilizumab gibi anti-sitokin tedavilerinin (monoklonal antikör veya sitokin inhibitörü) depresif semptomlarda iyileşme sağladığı küçük-orta düzeyde bir etki büyüklüğünde ortaya konulmuştur. Yine 2019 yılında yapılan bir metaanalizde (88) antidepresanlara ek olarak anti-inflamatuar tedavilerin (NSAİİ, sitokin inhibitörleri, statinler, glukokortikoidler, minosiklin) eklendiği MDB hastalarında faydalı etkiler sağlandığı görülmüştür.

Önceleri, genel konsensus beyin periferik immün yanıtlara karşı kan beyin bariyeri tarafından izole edilmiş, erişilemez ve immün ayrıcalıklı (immün korunmuş) bir bölge olduğuydu. Günümüzde periferik sitokinlerin kan beyin bariyerine rağmen merkezi sinir sistemi ile iletişim halinde olduğu gösterilmiştir. Sitokinler ya da sinyalleri aşağıda belirtilen yollarla beyine ulaşmaktadır.(Resim 2)

1. Sirkümvatriküler organlar gibi kan beyin bariyerinin inkomplet olduğu yerlerden difüzyonla (pasif olarak) geçerek (89)
2. Kan beyin bariyeri boyunca, sitokin taşıyıcı reseptörlerle aktif transportla taşınarak (90-92)
3. Sitokin sinyallerinin periferik afferent sinir uçları aracılığıyla (nervus vagus) çeşitli beyin bölgelerine aktarılması sonucu (93, 94)
4. Beyindeki vasküler sistemi çevreleyen endotel hücrelerinin ve perivasküler makrofajların aktivasyonu sonucu sitokinler, prostoglandinler ve nitrik oksit gibi mediatörlerin üretilmesi (95)

5. Aktive olmuş monosit/makrofajlar ve T hücrelerinin periferden beyin parankimine geçebilmesi ve beyinde sitokin üretebilmeleri (96)



Resim 2. Sitokinlerin beyine geçişi (97)

- a. Sirkumventriküler organlar** (inkomplet yerlerden difüzyon ile)
b. Sensorial afferent uyarımlar (n.vagus)
c. Sitokin taşıyıcıları (satüre olabilen aktif transport sistemi)
d. Kan-beyin bariyerini oluşturan hücreler (endotel ve perivasküler makrofajlar) **tarafından immünmediatörlerin** (sitokinler, prostoglandinler) **salınımı**

Belirtilen mekanizmalarla sitokinlerin ya da sitokinlerin meydana getirdiği sinyallerin beyinde lokal immün aktivasyonu başlatabildikleri gösterilmiştir. (98)

Aynı zamanda sitokinlerin beyine geçmeden, kan beyin bariyerini oluşturan mikrovasküler endotelial hücrelerin sıkı bağlantılarını tahrip ederek kan beyin

bariyerinde hasara neden olabileceği ve bu şekilde kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin artmasına yol açabileceği gösterilmiştir. (99)

2.4.1. IL-1 β

Interlökin-1 β makrofaj, nötrofil, mikrogliya ve endotelial hücreler tarafından, patern tanıma reseptörlerinin (Örn: Toll-like reseptörler, TLR) bakteriyel endotoksinler veya diğer patojenik ajanlar tarafından uyarılması sonucu üretilen bir sitokindir. (100) Monosit ve makrofajlar IL-1 β 'nın esas kaynağı olmasına rağmen NK hücreleri (Natural killer, doğal öldürücü), B lenfositler, fibroblastlar ve epitelyal hücrelerden de salınımı olabilmektedir (100) IL-1 β reseptörü olan IL-1R1'e (tip 1 interlökin-1 reseptörü) bağlanması sonucunda, NF κ B (Nükleer Faktör kappa B) aktivasyonu ve IL-1 β tarafından indüklenebilen genlerin transkripsiyonu gerçekleşmektedir. IL-1 β ekspresyonunun ateş, bitkinlik, iştah değişiklikleri gibi bulguların görüldüğü hastalık davranışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. (101) IL-1 β 'nın karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezini stimüle edici etkisi de mevcuttur. Santral sinir sistemindeki IL-1 β 'nın temel kaynağı mikrogliyalardır. Hayvan modellerinde IL-1 β 'nın antinörojenik etki göstererek hipokampal nörojenezi inhibe ettiği gösterilmiştir. (102, 103) Aynı şekilde insan hipokampal progenitor hücre kültüründe yapılan bir çalışmada IL-1 β 'nın insanlarda in vitro olarak hipokampal nörojenezi azalttığı ve kinürenin yolağının nörotoksik dalında aktivasyon yaptığı gösterilmiştir. (104)

2.4.2. IL-6

Mononükleer fagositer hücreler IL-6'nın en önemli kaynağını oluşturmaktadır. Bununla birlikte IL-6 fibroblastlar, T ve B lenfositleri, endotel hücreleri, keratinositler, hepatositler tarafından da üretilebilmektedir. (105) IL-6 inflamasyon, immün yanıt ve hematopoez üzerinde pleotropik etkileri olan solübl bir mediatördür. İlk zamanlarda IL-6'ya fonksiyonları ve gösterdiği farklı biyolojik aktiviteler sonucunda farklı isimler verilmiştir. Örneğin; aktive B hücrelerinin antikor üreten hücrelere diferansiasyonunu indüklemesi nedeniyle (106) B hücre diferansiye edici faktör (BCDF/BSF-2/B hücre uyarıcı faktör 2); hepatositlerde akut faz proteinlerinin sentezi üzerine olan etkisi nedeniyle hepatosit stimüle edici faktör (HSF); plazma hücreleri ve myelom hücrelerinin füzyonu ile oluşan hücrelerin büyümesini artırması nedeniyle hibridoma büyüme faktörü (HGF) olarak adlandırılmıştır. IL-6 inflamasyonun başlangıç evrelerinde lokal olarak sentezlendikten sonra kan dolaşımı ile karaciğere ulaşp burada fibrinojen, serum amyloid A, CRP, haptoglobülin, alfa-1 antikomotripsin ve hepsidin gibi akut faz proteinlerinin sentezini hızlı bir şekilde indüklemekte (107); albumin, fibronektin ve transferrin üretimini ise azaltmaktadır. Özellikle IL-6 CRP ekspresyonunun indüklenmesinde majör role sahiptir ve bu nedenle IL-6'nın CRP artışı ile giden hemen hemen tüm kronik inflamatuvar hastalıkların gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. (108) Aynı zamanda IL-6 efektör T-hücre gelişimini, plazma hücrelerinde farklılaşmayı ve antikor üretimini stimüle etmesinden dolayı edinilmiş bağışıklık yanıtında önemli rol oynamaktadır.

IL-6'nın transmembran, solübl IL-6 reseptörüne (IL-6R) bağlanmasının ardından oluşan IL-6/IL-6R kompleksi gp130 (glikoprotein 130) moleküllerine bağlanmakta ve gp130'un homodimerizasyonunu indüklemektedir. IL-6/IL-6R/gp130 kompleksi oluşumu sonucunda JAK-STAT3 (Janus kinaz-sinyal dağıtıcı ve transkripsiyon aktive edici) proteinler yolağı aktive olmakta ve JAK'ların STAT'ları fosforile etmesi ile oluşan STAT dimerleri hücre çekirdeğinde hedef genlerin transkripsiyonunu sağlamaktadır. (108)

Santral sinir sisteminde IL-6 temel olarak astrositlerde, daha az miktarda ise mikroglia ve nöronlarda sentezlenmektedir. (109) IL-6 patolojik durumlarda satüre edilebilir taşıyıcılar ile kan-beyin bariyerini geçebilmektedir. (90) Diğer sitokinler gibi IL-6 da santral sinir sisteminde nöroprotektif ve nörodejeneratif özellikte birtakım fizyolojik etkiler göstermektedir. (110) IL-6'nın düşük düzeylerinin nöroprotektif etkiler sağladığı, yüksek düzeylerinin ise nörodejeneratif süreçleri artırdığı gösterilmiştir. (109)

2.4.3. TNF-alfa

TNF-alfa ilk başlarda belirli tümörlerde nekrozu indüklediğinden dolayı tanımlanmıştır. (111) TNF-alfa tümör hücrelerine karşı sitotoksik immün yanıtları indüklemektedir. Akut faz yanıtında rol alan, özellikle gram (-) bakterilerin liposakkaritlerine ve diğer patojenlere karşı esas olarak aktive olmuş makrofajlar tarafından üretilen bir sitokindir. TNF-alfa aynı zamanda lenfositler, nötrofiller, endotel, NK hücreleri ve mast hücreleri tarafından da üretilmektedir. TNF-alfa reseptörleri vücutta hemen hemen tüm hücrelerde eksprese edilmektedir. TNF-alfa

kemokinlerin salınımını düzenlemekte, vazodilatasyonu, vasküler permeabilityi endotelial hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırmakta, bu şekilde nötrofillerin diapedezini kolaylaştırmakta ve immün sistem hücrelerinin inflamasyon bölgelerine erişmesini kolaylaştırmaktadır. (112, 113) TNF-alfa septik şoktan sorumlu sitokinlerden biridir. TNF-alfa'nın dolaşımda kronik olarak artmış düzeyleri multiple skleroz, inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit ve psöriyazis gibi inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiş, bu hastalıkların patogeneğinde etkili olduğu gösterilmiştir ve bu hastalıklarda TNF-alfa'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlarla tedaviler yapılabilmektedir. (114, 115)

Son zamanlarda nörodejeneratif hastalıklarda ve depresyonda izlenen nöroinflamasyon durumunda TNF-alfa'nın rolü olduğunu belirten çalışmaların olduğu görülmektedir. (82, 83, 116) Proinflamatuvar durumlarda, monositler tarafından periferde üretilen TNF-alfa, IL-1 ve IL-6'nın sirkümvatriküler organlar ve koroid pleksuslardaki TLR4 aracılığı ile beyinde TNF-alfa ve birtakım diğer mediatörlerin üretimine yol açabileceğine ve bu durumun mikroglia aktivasyonuna neden olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. (117, 118) Beyinde TNF-alfa'nın ana kaynağı aktive olmuş mikroglialardır. Fakat astrositler ve nöronal hücreler de az miktarda da olsa TNF-alfa üretebilmektedir. (119) Yapılan bir çalışmada TNF-alfa ve IL-1 β 'nin öğrenme ve hafıza süreçlerinde rol oynayan ve MDB'de sıklıkla etkilendiği gözlenen, nöronal plastisitenin bir formu olan uzun dönem potansiyalizasyonunu (LTP) inhibe ettiği gösterilmiştir. (120, 121) Yine bir hayvan modelinde TNF-alfa maruziyeti sonucu farelerde depresyon benzeri

durumlar gözlenmiş ve bu durumun anti-TNF-alfa antikorı uygulanmasıyla bloke olduğu saptanmıştır. (122)

2.4.4. IFN-gama

IFN-gama hem doğal hem de edinsel immün sistemin parçası olan bir sitokindir. Tip 2 interferon ailesindeki tek interferondur. Temel olarak CD4⁺ Th1 hücreleri tarafından üretilmekle birlikte, bunun yanında makrofajlar ve NK hücreleri tarafından da üretilmektedir. Üretimi özellikle IL-12 stimülasyonu ile artmaktadır. IFN-gama reseptörüne bağlandıktan sonra, IL-6'ya benzer şekilde JAK-STAT sinyal yolağını kullanıp IFN-gama tarafından indüklenebilir genlerin transkripsiyonunu artırarak etkilerini göstermektedir. (123, 124) Interferon-gama immün sistemin çeşitli yollarında bazı lenfokin ya da sitokinlerden daha geniş etkilere sahip olduğu için aslında gösterdiği fonksiyonlar açısından bir interferondan çok daha fazlası olarak kabul edilmektedir. (125) İmmün yanıtın diferensiasyonunda ve özellikle Th1 hücreleri tarafından salınımı sonucunda makrofaj aktivitesinin artırılmasında önemli görev yapmaktadır. IFN-gama en potent makrofaj aktivatörlerindendir. (126) IFN-gama'nın kinürenin yolağındaki IDO enziminde aktivasyon yapması nedeniyle kinürenin oluşumunu artırarak depresyon patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir.

2.4.5. CRP

CRP plazmada bulunan ve inflamasyon ve immün stimülasyona yanıt olarak hepatositlerde sentezlenen bir akut faz proteinidir. CRP, her biri 23 kD ağırlığında

ve 206 aminoasit içeren nonglikolize yapıdaki 5 özdeş alt birimin siklik simetride ve non-kovalent olarak birbirine bağlanması sonucunda oluşan, pentamerik yapıda disk şeklinde bir proteindir. (127) CRP pentraksin ailesinin bir üyesidir. CRP'nin her alt biriminde kalsiyum ve fosfokolin bağlanma bölgeleri bulunmaktadır. Bu bölgeler, CRP'nin hasara uğramış her türlü hücre artığında ve mikroorganizmalarda bulunabilen fosfokolin ve fosfolipitlere bağlanmasını sağlamaktadır. Nekrotik ve apoptotik doku hücrelerinin temizlenmesini sağlayarak, hasarlı dokunun işlev ve yapısının onarımına katkı sağlamaktadır.

Özellikle IL-6 olmak üzere, IL-1beta ve TNF-alfa CRP sentezini artırabilmektedir. (128) İlk olarak 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından pnömokok pnömonisi geçiren hastaların serumlarında *S.pneumoniae*'nin C polisakkaridini presipite eden bir protein olarak keşfedilmiş ve bu nedenle C-reaktif protein olarak adlandırılmıştır. (129) Sonraları akut faz proteini olarak tanımlanmıştır. Hepatositlerden salınımı, uyarımı takiben 4-6 saat içerisinde olmaktadır. Hepatositlere ek olarak düz kas hücreleri, nöronlar, aterosklerotik plaklar, monositler ve lenfositler tarafından da sentezlendiği gösterilmiştir. (130) Yarı ömrü 19 saattir. (131) Düzeyi inflamasyon, infeksiyon, malignite, otoimmün hastalıklar, stres, travma ve cerrahi ile artmaktadır. Klasik kompleman yolunun aktivasyonu ve opsonizasyon CRP'nin önemli görevlerindendir. Yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) daha düşük düzeylerde CRP'yi tespit eden bir ölçüm yöntemidir. Referans aralığı içerisinde normal olarak saptanan CRP düzeylerinin dahi koroner hastalık riski açısından önemli olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle hsCRP ölçümü özellikle koroner hastalık riski öngörüsünde ve yenidoğan dönemi

enfeksiyonları takibinde önem arz etmektedir. CDC (Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi) ve AHA (Amerikan Kalp Derneği) 1 mg/L'nin altındaki hsCRP düzeylerini kardiyak risk açısından düşük; 1-3 mg/L arası ortalama; 3 mg/L'den yüksek değerleri ise yüksek risk olarak belirlemiştir. (132)

MDB'de CRP ve hsCRP düzeylerinin son yıllarda yapılan metaanalizler ile sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu gözlenmiştir. (84, 85) Chamberlain ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada hsCRP'nin sağlıklı kontrollere göre MDB'de yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür. (133) Aynı çalışmada hsCRP düzeylerinde olan artışın TDD'de daha fazla olduğu saptanmıştır. Tayefi ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada ise yüksek hsCRP düzeyleri depresyon ve anksiyete bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur. (134)

2.4.6. Neopterin

Hücrel immün yanıtın bir biyobelirteci olan neopterin pteridinler ailesine ait bileşiklerden biridir. Neopterin düşük molekül ağırlıklı bir biyobelirteç olup 253 dalton ağırlığındadır (113 dalton olan kreatininin yaklaşık 2 katı kadar). Monosit ve makrofajlar tarafından özellikle IFN-gama stimülasyonu sonucu üretilmektedir. Bu nedenle hücrel immün yanıtın önemli indikatörlerinden biridir. Monosit/makrofaj ve dendritik hücrelerdeki total immün aktiviteyi yansıtan bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Düşük molekül ağırlığı glomerüllerden filtre olmasını sağlayarak idrar yoluyla atılmasını sağlamaktadır. Yarılanma ömrü sadece renal ekskresyondan etkilenmektedir. Vücut sıvılarında biyolojik ve kimyasal açıdan kararlı bir madde olan neopterin ışığa duyarlı bir bileşiktir. Viral

enfeksiyonlar (Hepatit B, Hepatit C, HIV vb.), tüberküloz, sarkoidoz, otoimmün hastalıklar, malign tümörler, renal yetmezlik, nörodejeneratif hastalıklar, gebelik ve hücrel immun yanıtın aktive olduğu allograft reddi gibi durumlarda neopterin düzeyleri artmaktadır. Yine, neopterin artışının (MDB’de hücrel immun yanıtta artış olması nedeniyle) MDB ile ilişkisinin olduğu düşünülmektedir ve literatürde neopterin ile MDB ilişkisini inceleyen yayınlar mevcuttur. (135, 136)

2.4.7. İnflamasyon ve HPA Etkileşimleri

Endokrin, immün ve merkezi sinir sistemi arasındaki mevcut iletişim nedeniyle inflamatuvar yanıtların aktivasyonu nöroendokrin süreçleri etkileyebilmektedir ve bu durumun tersi de geçerlidir. Bu nedenle, HPA aksı hiperaktivitesi ve inflamasyon aynı patofizyolojik sürecin bir parçası olabilir. Glukokortikoid direnci nedeniyle glukokortikoid hormonlar hedef dokular üzerindeki etkilerini gösterememekte; ve bu durum inflamasyon üzerinde yeterli inhibisyon gerçekleşememesi nedeniyle immünolojik süreçlerde aktivasyona yol açabilmektedir. Aynı şekilde inflamasyon ve sitokinler hem beyin üzerindeki direkt etkileri nedeniyle hem de glukokortikoid direncine neden olarak HPA aksı aktivitesinde artış meydana getirebilmektedir. (137)

İnflamasyon durumu sonucunda (özellikle proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile birlikte) GR β izoformunun ekspresyonu artmaktadır. GR β izoformunun glukokortikoidleri bağlayamadığı ve inaktif GR α /GR β heterodimerleri oluşturarak GR α aracılı transkripsiyonel aktivasyonun inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir. (45, 138)

Bu inhibisyon nedeniyle GR reseptörlerinin duyarlılığında azalma (glukokortikoid reseptör direnci) meydana gelmektedir. Carvalho ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada MDB’de inflamasyon aktivasyonu sonucunda GR α /GR β reseptör oranı azaldığı ve bu durumun glukokortikoid direncine yol açtığı gösterilmiştir. (139)

Sitokinler ayrıca GR’nin ligand ve DNA bağlama kapasitelerini azaltarak ve GR’nin çekirdeğe translokasyonunu inhibe ederek glukokortikoid direncinin tetiklenmesine neden olmaktadır; örneğin, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolunun stoplazmada aktivasyonu, GR'nin fosforilasyonuna ve bu durum GR-bağımlı transkripsiyon aktivitesinin azalmasına yol açmaktadır. (140, 141)

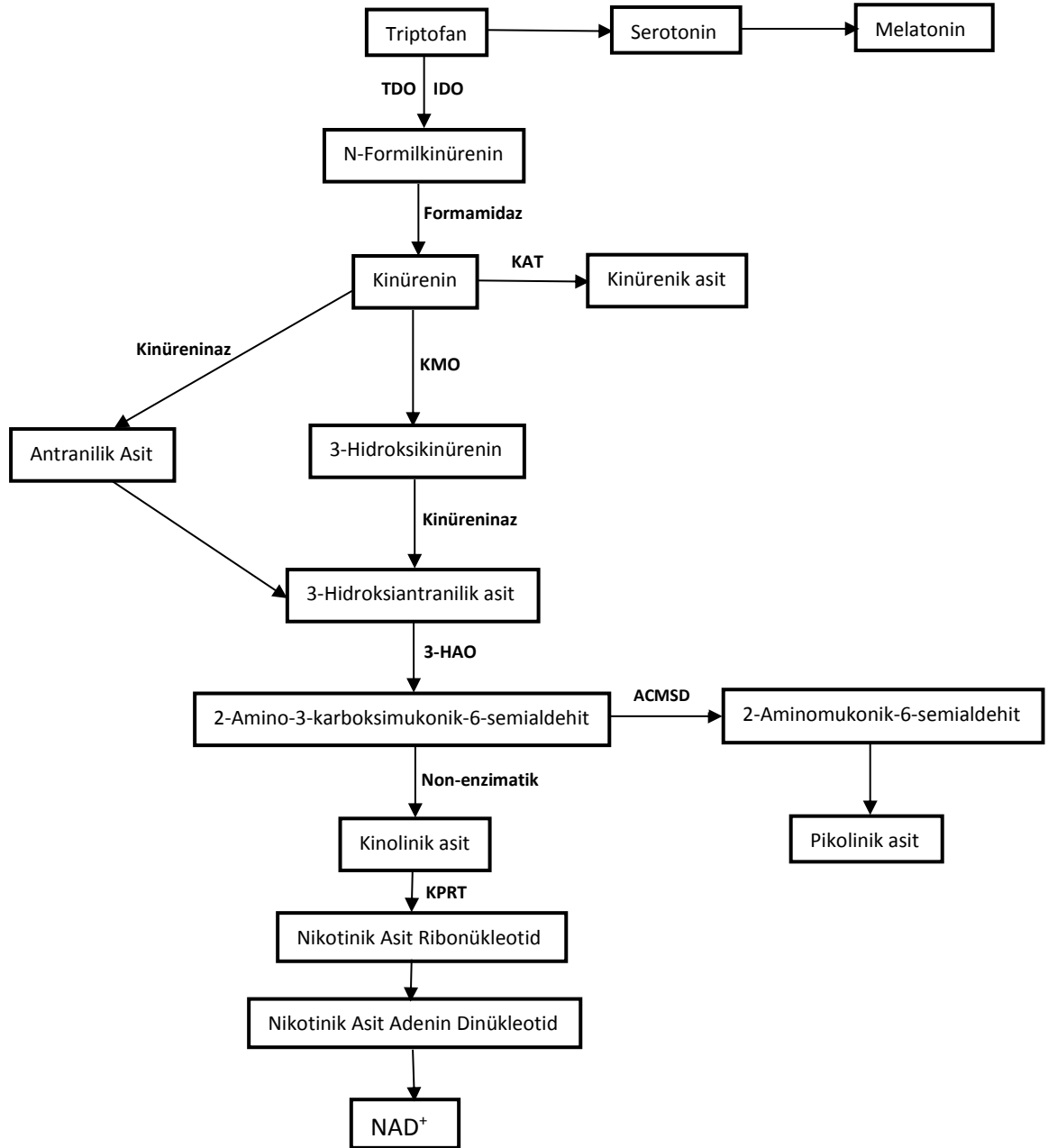
2.5. Kinürenin Yolağı

Esansiyel bir aminoasit olan triptofan, protein sentezinde kullanılmasının yanında, serotonin, melatonin ve niasin sentezinde görev almaktadır. Plazma triptofanının %90’ı albümine bağlı bir şekilde, kalan kısmı ise serbest olarak bulunmaktadır. Albümine bağlı triptofan kan beyin bariyerini geçemezken, serbest triptofan kompetitif, nonspesifik nötral L-aminoasit taşıyıcısı aracılığıyla kan beyin bariyerini geçebilmektedir. (142) Triptofanın yaklaşık %95’lik bir kısmı kinürenin yolağı aracılığıyla başlıca karaciğerde olmak üzere oksidatif olarak degrade olmaktadır. (6) Kinürenin yolağı hem periferde hem de santral sinir sisteminde triptofan metabolizmasının ana yolağıdır.

Triptofan kinürenin yolağının ilk ve aynı zamanda hız kısıtlayıcı basamağında triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) ve indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) enzimleri ile okside olarak N-formilkinürenine dönüşmektedir. Yolağın sonraki basamağında formamidaz enzimi aracılığıyla N-formilkinüreninden kinürenin (Kyn) oluşmaktadır. Kinürenin ise yolakta bulunan çeşitli enzimler ile kinürenik asit (KYNA), 3-hidroksikinürenin (3-HK), pikolinik asit (PIC), kinolinik asit (QUIN), 3-hidroksiantranilik asit (3-HAA) gibi biyolojik olarak aktif metabolitlere dönüşmektedir. (143) (Şekil 1 ve Ek-1)

Kinüreninden, kinürenin aminotransferaz enzimi (KAT) ile kinürenik asit; kinürenin monooksijenaz (KMO, kinürenin 3-hidroksilaz) enzimi ile 3-hidroksikinürenin; kinüreninaz enzimi ile antranilik asit (AA) oluşmaktadır. Oluşan 3-HK'den KAT ile ksantürenik asit, kinüreninaz enzimi ile ise 3-hidroksiantranilik asit oluşmaktadır. Yine antranilik asidin nonspesifik hidroksilasyonu sonucunda da 3-HAA oluşabilmektedir. (Şekil 1 ve Ek-1)

3-HK'dan sonraki basamakta oluşan 3-HAA'dan 3-Hidroksiantranilat-3,4-dioksijenaz (3-HAO) enzimiyle 2-amino-3-karboksimukonik-6-semialdehit (ACMS) meydana gelmektedir. ACMS daha sonra aminokarboksimukonat-semialdehit dekarboksilaz (ACMSD) enzimi ile pikolinik asite dönüşmektedir. Fakat ACMSD enzimi satüre, inaktif ya da ortamda yok ise ACMS'den non-enzimatik (spontan) olarak kinolinik asit oluşmaktadır. (144) Meydana gelen kinolinik asitten kinolinat fosforiboziltransferaz (KPRT) enzimiyle nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) oluşmaktadır. (Şekil 1 ve Ek-1)



Şekil 1: Kinürenin Yolağı (TDO: triptofan 2,3-dioksijenaz, IDO: indolamin 2,3-dioksijenaz, KAT: Kinürenin aminotransferaz, KMO: Kinürenin monooksijenaz, 3-HAO: 3-Hidroksiantranilat-3,4-dioksijenaz, ACMSD: Aminokarboksimumkonat-semialdehit dekarboksilaz, KPRT: Kinolinat fosforiboziltransferaz)

2.5.1. Kinürenin Yolağı Enzimleri

Başta karaciğer, barsak, beyin ve immün sistem hücreleri olmak üzere, birçok organ ve hücre kinürenin yolağındaki çeşitli enzimleri eksprese etmektedir. Hepatositler, kinürenin yolağının bütün enzimlerini içeren tek hücredir. Triptofanın yıkımı TDO, IDO1 (bundan sonraki bölümlerde IDO olarak bahsedilecektir) ve IDO2 olmak üzere 3 farklı enzim tarafından başlatılmaktadır. Literatürde IDO2 enziminin insanlardaki işlevi ile ilgili çok fazla bir bilgi henüz yoktur. IDO2'nin periferik kinürenin düzeylerine önemli bir katkı sağlamadığı düşünülmektedir. Kotake ve Masayama 1936 yılında triptofanı formilkinürenine dönüştüren enzim olan triptofan pirolazı izole etmişlerdir, daha sonra triptofan pirolaz enzimi TDO olarak adlandırılmıştır. TDO enzimi L-triptofana spesifite göstermektedir. IDO enziminin substrat spektrumu ise TDO'ya kıyasla daha geniştir. IDO enzimi triptofanın yanı sıra triptamin, 5-hidroksitriptofan ve serotonin gibi birçok indolamin türevlerini substrat olarak kullanabilmektedir.

TDO ve IDO enzimleri doku ve hücre lokalizasyonları açısından farklılık gösterebilen, indolamin halkasının triptofandan ayrılmasını gerçekleştiren enzimlerdir. TDO esas olarak karaciğerde bulunmaktadır ve triptofan, kortikosteroidler ve östrojenler ile indüklenmektedir. Adrenal korteks aktivasyonu ve artmış kortizol düzeylerinin TDO aktivitesini artırarak triptofan deplesyonu yaptığı gösterilmiştir. Buna ek olarak az miktarda triptofan degradasyonu ekstrahepatik dokulardaki (akciğer, plasenta, dentritik hücreler, monositler, makrofajlar, mikrogli vb.) IDO enzimi ile olmaktadır. IDO enzimi esas olarak immün sistem hücrelerinde ve barsak gibi mukozal dokularda aktiftir. IDO'nun

triptofan degradasyonuna katkısı bazal durumlarda ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte IDO enzimi, lipopolisakkaritler, IFN-alfa, IFN-gama, TNF-alfa, IL-1 β , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerle ve özellikle inflamatuvar durumlarda dramatik olarak indüklenmektedir. (71, 145-148)

2.5.2. Beyindeki Kinürenin Yolağı

Triptofanın degradasyon yolağında kinürenin merkezi bir role sahiptir. Santral sinir sisteminde mevcut olan kinüreninin %40'ı lokal olarak üretilmekte; kalan %60'luk kısmı ise nötral aminoasit taşıyıcısı aracılığıyla periferden temin edilmektedir. (149, 150)

Periferde gerçekleşen kinürenin yolağı ile beyin kinürenin yolağı arasında etkileşimler mevcuttur. Triptofan ve kinürenine ek olarak kinürenin yolağında oluşan metabolitlerden 3-HK ve antranilik asit de kan beyin bariyerini iyi bir şekilde geçebilmektedir. (143, 151) Kinürenik asit, kinolinik asit ve 3-hidroksiantranilik asidin ise kan beyin bariyerini geçiş özelliği kötüdür ve dolayısıyla kan beyin bariyerini çok az geçmektedirler. (123) Periferdeki pikolinik asidin ise fizyolojik şartlarda kan beyin bariyerini geçip geçmediği henüz netlik kazanmamıştır. (144)

Beyindeki kinürenin temel olarak astrositlerde ya da mikroglialarda farklı nöroaktif bileşiklere dönüşmektedir. 3-HK ve 3-HK'dan sonraki metabolitler olan 3-HAA ve kinolinik asit mikroglialarda oluşmaktadır. Kinürenik asit sentezi ise esas olarak astrositlerde olmaktadır.

Astrositler kinürenin aminotransferazları ekprese etmektedirler dolayısıyla astrositlerde kinürenik asit sentezlenebilmektedir, fakat astrositlerde KMO bulunmaması nedeniyle kinüreninden 3-HK oluşumu gerçekleşmemektedir. (151)

Mikroglialarda ise kinürenin aminotransferaz aktivitesi çok düşüktür ve bundan dolayı mikroglialarda esas olarak kinolinik asit sentezi gerçekleşmektedir. (151)

2.5.3. Kinürenin

Fizyolojik koşullarda beyindeki IDO ve TDO aktivitesi nispeten düşüktür. Santral sinir sistemindeki mevcut kinüreninin %60'ını periferden gelen kinürenin oluşturmaktadır. (149) Özellikle IDO enziminin inflamatuvar süreçler sonucu indüklenmesi ile triptofanın kinürenine dönüşümünde artış meydana gelmektedir. Nitekim, literatürde kinürenin/triptofan oranının (Kyn/Trp) inflamatuvar durumlarda ve depresyonda arttığına dair yayınlar mevcuttur. Kinürenin yolağının inflamasyonla artan aktivasyonu sonucu triptofan düzeylerinin azaldığı ve bu durumun da serotonin üretiminde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir.

Kinürenin ve kinürenin yolağındaki metabolitlerin bütünü sıklıkla kinüreninler olarak adlandırılmaktadır. Kinürenin yolağı metabolitlerinin ve bu yolakta meydana gelen değişimlerin son yıllarda depresyon, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıkların yanı sıra; Parkinson, Alzheimer, Huntington, Multiple Skleroz gibi nörolojik hastalıklarla da ilişkisinin olduğu düşünülmektedir. (6, 152, 153)

2.5.4. 3-Hidroksikinürenin

Kinüreninden kinürenin monooksijenaz enzimiyle nörotoksik bir madde olan 3-hidroksikinürenin meydana gelmektedir.

3-HK'nın nörotoksik etkileri NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörlerinden bağımsızdır. 3-HK reaktif oksijen türleri oluşturarak oksidatif strese ve lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. Kan beyin bariyerini geçebilen 3-HK serbest radikal oluşumu nedeniyle nöronlarda hasara yol açabilmektedir.

2.5.5. Kinürenik Asit

Kinürenik asit (KYNA) kinüreninden kinürenin aminotransferaz (KAT) enzimleriyle oluşmaktadır. Merkezi sinir sisteminde özellikle astrositlerde sentezlenmesinin yanı sıra nöronlarda ve oligodendrositlerde de sentezlenmektedir. Beyinde nanomolar düzeylerde bulunan, endojen, nöroprotektif bir maddedir. Kinürenin yolağındaki metabolitlerden ilk keşfedileni olan kinürenik asit 1853 yılında (triptofanın keşfinden yaklaşık 50 yıl kadar önce) Liebig tarafından ilk kez köpeklerin idrarında belirlenmiştir. Kinürenik asit NMDA, AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionik asit) ve kainat reseptörleri gibi eksitatuvar özellikteki iyonotropik glutamat reseptörlerini antagonize etmektedir. (154) Nanomolar düzeylerdeki KYNA alımının glutamat düzeylerini %30-40 oranında azalttığı gösterilmiştir. (155, 156)

Kinürenik asit alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptörlerini ($\alpha 7nAChR$) de inhibe etmektedir. Yine KYNA aril hidrokarbon reseptörleri (AhR) ve G-protein

ile birleşik reseptör 35 (GPR35) agonizması yapmaktadır. Kinürenik asidin GPR35'i aktive ederek beyindeki ekstraselüler glutamat düzeylerini ve pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını azalttığı düşünülmektedir. Kinürenik asit aynı zamanda bir antioksidandır ve serbest radikalleri ortadan kaldırmaktadır. Kinürenik asit nöroprotektif ve antikonvülzan özelliktedir. (157)

Artmış kinürenik asit düzeyleri bilişsel defisitler ve psikoz ile ilişkilendirilmiştir. Şizofreni spektrum bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre BOS KYNA düzeyleri %50-70 oranında arttığı gösterilmiştir. Literatürde, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikotik bozuklukları olan hastaların BOS örnekleri ve postmortem beyin dokularındaki KYNA düzeyleri yüksek olarak saptandığı yayınlar mevcuttur. Depresyon tanılı hastalarda plazma KYNA düzeylerinin ve KYNA/QUIN ve KYNA/3-HK oranlarının azaldığını ortaya koyan yayınlar mevcuttur. (2) Başka bir çalışmada, intihar eğilimleri olan şizofreni hastalarında KYNA düzeyleri intihar eğilimi göstermeyenlere göre daha düşük saptanmıştır. 2015 yılında yapılan bir çalışmada intihar girişiminde bulunan hastalar 2 yıl boyunca takip edilmiş ve hastaların BOS KYNA düzeyleri sağlıklı kontrollere göre %35 düşük olarak seyretmiş; çalışmada düşük KYNA düzeyleri ile ciddi depresif ve suisid semptomların korelasyon gösterdiği bulunmuştur. (158)

2.5.6. Kinolinik Asit

Kinüreninin mikrogliyalarda gerçekleşen degradasyonu sonucunda kinolinik asit oluşmaktadır. Oluşan kinolinik asit NMDA reseptör agonisti özelliğindedir. Ayrıca kinolinik asidin nöronal glutamat salınımını artırdığı ve astrositler

tarafından gerçekleştirilen glutamat geri alımını azalttığı gösterilmiştir. (159)
Kinolinik asit nöronal eksitotoksisiteye yol açabilen nörotoksik bir maddedir. (160)
QUIN nikotinamid ve NAD⁺'ın endojen kaynağıdır.

Literatürde nörotoksik oran olarak da adlandırılan kinolinik asit/kinürenik asit oranının (QUIN/KYNA) majör depresif bozuklukta yükseldiğini gösteren yayınlar bulunmaktadır.

2.5.7. Pikolinik Asit

Nöroprotektif özelliğe sahip pikolinik asit instabil bir metabolit olan ACMS'nin ACMSD enzimi ile reaksiyonu sonucunda oluşmaktadır.

Pikolinik asidin oluşmasını sağlayan ACMSD enzimi karaciğer, böbrek ve beyinde eksprese olmaktadır. Bununla birlikte, beyindeki ACMSD ekspresyonu karaciğer ve böbrektekinden düşüktür. ACMSD enzimi kinürenin yolağında adeta bir bekçi görevi yapmakta ve nöropsikiyatrik hastalıklarda anahtar bir rolde olduğu düşünülmektedir. Kinürenin yolağının son ürünlerinden biri olan pikolinik asidi degrade eden herhangi bir enzim yoktur, idrar veya safraya eksresyon ile atılır.

Pikolinik asidin en bilinen fizyolojik özelliklerinden biri demir, bakır ve birtakım diğer metallerin şelatörü olmasıdır. (161) Ayrıca, hücre kültürü deneyleri ve hayvan modellerinde pikolinik asidin henüz bilinmeyen bir mekanizmayla QUIN nörotoksitesini antagonize ettiği gösterilmiştir, bu durumun endojen çinkonun şelasyonu ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir.

Çeşitli çalışmalarda krom pikolinatın atipik depresyonda antidepresan etkileri olduğuna dair ve distimik bozuklukta farmakoterapinin etkilerini artırdığına dair gözlemler mevcuttur. (162) İntihar girişiminde bulunan hastalarda BOS ve plazma PIC düzeyleri ve PIC/QUIN oranları düşük olarak saptanmıştır. Son zamanlarda literatürde özellikle ACMSD enzimi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. ACMSD'nin aktivitesinin perifer PIC ve QUIN düzeylerinin oranlanmasıyla dolaylı yoldan hesaplanabileceği düşünülmektedir. Özellikle suicidal hastaların tespitinde PIC ve QUIN'in oranlanarak ACMSD aktivitesinin belirlenmesi ve anti-suicidal tedavi olarak ACMSD enzimini modüle edici ajanların geliştirilmesinin kinürenin yolağı ile ilgili yeni yaklaşımlar olabileceği düşünülmektedir.

2.5.8. Kinürenin Yolağı ve İnflamasyon

İnflamasyon özellikle IDO enziminin aktivitesini artırarak kinürenin yolağının indüksiyonuna neden olmaktadır. Yolağın aktivasyonu triptofan düzeylerini azaltarak, kinürenin düzeylerinde dolayısıyla kinürenin/triptofan oranında (KYN/TRP) artışa neden olacaktır. Bu durum da serotonin sentezinde prekürsör olan triptofanın erişilebilirliğinin azalması nedeniyle serotonin sentezinde azalma olabileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır.

Muhtemelen meydana gelen inflamatuvar epizodların sonucu olarak (163) kan beyin bariyerinin bütünlüğünün psikiyatrik hastalıklarda azaldığı varsayılmaktadır. (164) Bu nedenle, aslında kan beyin bariyerini geçişi kötü olarak tanımlanan kinolinik asidin (ve muhtemelen başka metabolitlerin) periferden beyine penetransı belki de altta yatan inflamatuvar duruma bağlı olabilmektedir.

(155) Bu noktada kayda değer bir bulgu; yapılan çalışmalarda HIV taşıyan hastalarda (165) ve IFN-alfa ile tedavi edilen hepatit C hastalarında (166) kinolinik asidin dolaşımdaki ve BOS'taki düzeyleri arasında korelasyon görülmüş olmasıdır. (sırasıyla $r=0,65$ ve $r=0,72$)

Periferik dokulardaki kinürenin yolağı enzimlerinin düzeyleri beyindeki düzeylerinden çok daha fazla olma eğilimindedir. Örneğin; makrofajların kinolinik asit üretim kapasitesi mikrogial hücrelere göre 20 kat daha fazladır. Bu durum özellikle makrofajların kan beyin bariyerini geçip beyine infiltre olduğu durumlarda önem kazanmaktadır. (6)

Yapılan çalışmalar ve elde edilen kanıtlara göre, inflamasyonla indüklenen kinolinik asit artışının NMDA reseptöründe aktivasyona yol açması, bu mekanizmanın inflamasyonun depresyonu ortaya çıkaran etkilerine aracı olan önemli bir yolak olduğunu göstermektedir. (155)

2.6. Nöroplastisite ve Nöroenez

Bilim dünyasında son yıllardaki en önemli gelişmelerden biri de erişkin beyindeki pluripotent kök hücrelerinden fonksiyonel yeni nöronların meydana gelebileceğinin kanıtlanması olmuştur. Bu sürece nöroenez adı verilmektedir. Nöroplastisite ise nöronal düzeydeki büyüme ve adaptasyon durumudur.

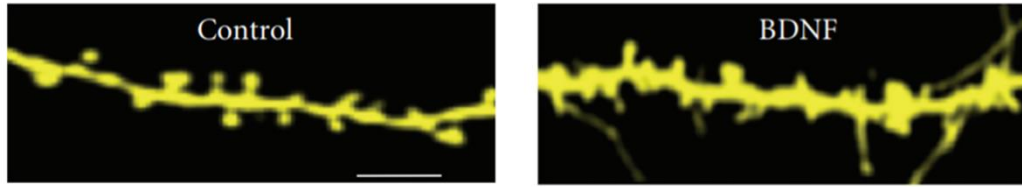
1990'ların ikinci yarısından itibaren birçok çalışma ile erişkin insanda hipokampusun dentat gyrusunda nöroenez varlığı ortaya konulmuştur. 2018 yılında yapılan bir çalışmayla (167) insanda erişkin nöroenezin olmadığı iddia

edilmiş olsa da; Mart 2019’da yapılan oldukça önemli bir çalışmada 2018 yılındaki çalışmanın aksine insanda dentat gyrus’ta nörogenezin olduğu tekrar ortaya konulmuş ve bu nörogenezin Alzheimer hastalığında sekteye uğradığı gösterilmiştir. (168, 169) Nörogenez memelilerde yaşam boyunca belirli beyin bölgelerinde sürmektedir. (170) Erişkin memelilerde nörogenez 2 spesifik beyin bölgesinde gösterilmiştir. Bunlardan biri hipokampusun dentat gyrus’unda bulunan subgranüler bölgedir. Bu bölgede dentat granüler hücreler oluşmaktadır. Hipokampus öğrenme, hafıza ve duygudurumla ilişkili olduğundan dolayı bu bölgedeki nöroplastisite ve nörogenez büyük önem arz etmektedir. Memelilerde nörogenezin gerçekleştiği diğer bölge ise lateral ventriküllerin subventriküler bölgeleridir. Burada oluşan yeni nöronlar rostral migrasyon yolu ile (rostral göç yolu, RMS) olfaktör bulbusa göç ederek internöronları oluşturmaktadırlar. İnsanda diğer memelilerin aksine erişkin olfaktör bulbus nörogenezinin çok az olduğu iddia edilmektedir. (171) İnsanlarda ise diğer memelilerden farklı olarak subventriküler bölgelerdeki yeni oluşan nöronların daha çok striatuma entegre olduğu belirtilmektedir. (172, 173)

HPA aksı disfonksiyonunun ve inflamasyonun beyin fonksiyonunu hücresel düzeyde etkileyerek başlıca nöroplastisite ve nörojenezi sekteye uğratıp depresif semptomları tetikleyebileceği düşünülmektedir. (174) Nörogenez sürecini regüle eden proteinlerden BDNF düzeylerinin MDB’li hastalarda azaldığı görülmüştür. (10) Belki de daha önemlisi, MDB’li hastalarda azalan BDNF düzeylerinin antidepresan tedavilerle tekrar artırılabilirdiği bulgusudur. (175) Hayvan çalışmalarında nörogenezin kısıtlanmasının antidepresanların etkisini önlediği ve

özellikle stresli durumlarda depresyon benzeri davranışların ortaya çıkardığı görülmüştür. Bu bağlamda, nöroenezin strese karşı dayanıklılığı artırdığı ayrıca antidepresanların klinik etkilerine katkı sağladığı düşünülmektedir. (176)

BDNF etkilerini TrkB (tropomiyozin ilgili kinaz B) reseptörleri aracılığıyla göstermektedir. Yapılan bir çalışma ile hipokampal nöronlarda BDNF'nin TrkB reseptörlerini aktive etmesi sonucunda MAPK/ERK (mitojenle aktive olan protein kinaz/ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz) sinyal yolağı aktive olmuş ve BDNF'nin bu şekilde dendritik çıkıntı yoğunluğunu ve olgunlaşmış dendritik çıkıntı sayısını artırdığı gösterilmiştir. (Resim 3) (177)



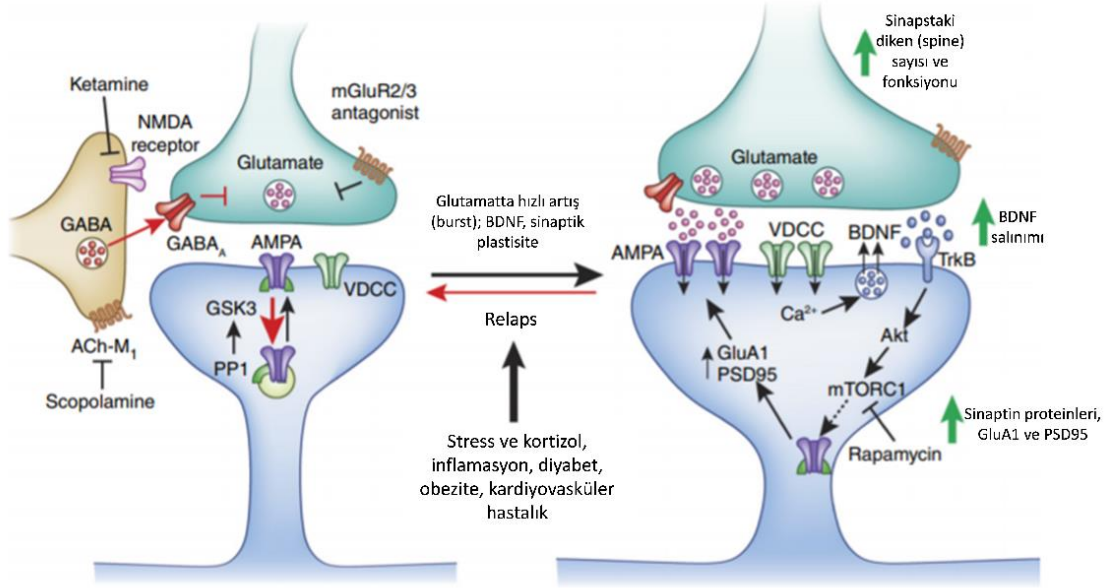
Resim 3. BDNF'nin dendritik çıkıntılara olan etkisi

Dendritik çıkıntılar diğer nöronlarla sinaptik bağlantının kurulduğu bölgelerdir. Dendritik çıkıntılarının oluşumu ve sinaptogenez nöroplastisitenin önemli bir formudur. Nörotrofik faktörlerin ekspresyonu ve fonksiyonlarında oluşan birtakım değişiklikler, hipokampus ve prefrontal kortekste (PFC) nöroenez/nöroplastisite regülasyonunda ve dendrit yoğunluğunda değişimlere neden olabilmektedir. (178) Yapılan çalışmalarda majör depresyonun ve hastalıkta görülen semptomların dendritik çıkıntı yoğunluğu ve morfolojisi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. (179-181)

Depresyonlu hastalarda post-mortem yapılan çalışmalarda tedavi almayan bireylerin dentat gyrus'larındaki granül nöronlarında depresyonu olmayan bireylere ve depresyon tanılı olup tedavi alan bireylere göre azalma gözlenmiştir. (182) Bu çalışma hayvan çalışmalarıyla uyumlu olarak antidepresanların etki mekanizmalarından birinin erişkin beyinde nörojenezi artırmaları olabileceğini göstermektedir.

Geçtiğimiz yıllarda yapılan çalışmalarda bir anestezi ajan olmasının yanı sıra NMDA antagonisti olan ketaminin hızlı bir şekilde hastalardaki intihar düşüncelerini inhibe ettiği görülmüştür. Yine ketaminin tedaviye dirençli majör depresif bozukluklu hastalarda %50-60 oranında hızlı bir klinik iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. Ketaminin antidepresan etkilerinin NMDA reseptör antagonizması yapması sonucunda AMPA reseptörü aracılı glutamaterjik nörotransmisyonu artırması nedeniyle olduğu gösterilmiştir. Glutamaterjik sistemin ve bu sisteme ait NMDA reseptörlerinin hiperstimülasyonunun tedaviye dirençli depresyon fizyopatolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle aynı ketamine benzer şekilde NMDA reseptörleri üzerinden etki ortaya koyan kinürenik asit ve kinolinik asit gibi endojen metabolitler ile ilgili çalışmaların yapılması depresyon etiyopatogenezine ışık tutmak için öneme sahiptir.

Tedaviye dirençli depresyon tedavisinde 2019 yılı mart ayında nazal sprey olarak esketamine (ketaminin s-enantiyomeri) FDA onayı almıştır. (183) Şekilde hızlı etkili bir antidepresan olan ketaminin mPFC'deki (medial prefrontal korteks) etki mekanizması görülmektedir. (184) (Resim 4)



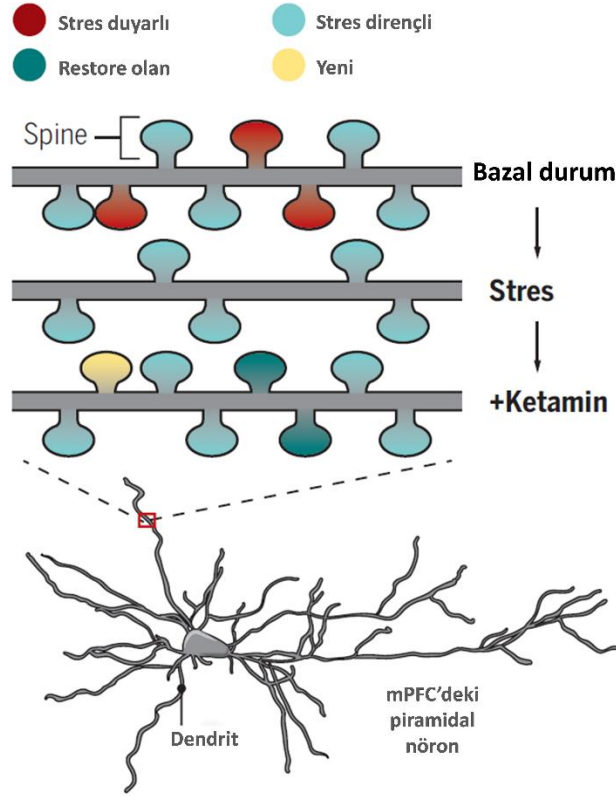
Resim 4. Ketaminin etki mekanizması ve nöroplastisiteye olan etkisi (184)

Ketaminin GABAerjik inhibitör internöronlardaki NMDA reseptörlerini selektif olarak bloke etmesinin bu internöronların disinhibisyonuna neden olarak hızlı bir glutamat artışı (glutamate burst) ortaya çıkardığı düşünülmektedir (Belirtilen GABA internöronlarının tonik ateşlenmesi NMDA reseptörleri tarafından kontrol edilmektedir. Kanalin aktif ve açık olan durumu ketaminin içeri girip kanalın aktivitesini bloke etmesini sağlamaktadır). Ortaya çıkan hızlı glutamat artışı AMPA reseptörlerinin stimülasyonuna neden olmaktadır. (Görüldüğü üzere ketamin bir NMDA reseptör antagonisti olmasına rağmen paradoksal olarak PFC'deki glutamat transmisyonunu artırmaktadır) (185) Bu durum voltaj bağımlı kalsiyum kanallarında (VDCC) depolarizasyona ve aktivasyona neden olarak BDNF ve Akt (protein kinaz B) salınımına neden olmakta; TrkB reseptörünün aktivasyonu ve mTORC1'in (Rapamisin'in memeli hedefi) aktivasyonu ile sinaps

matürasyonu-formasyonu için gerekli olan proteinlerin (GluA1, Synapsin-1 ve PSD95) sentezinde artışa yol açmaktadır. (184, 186, 187)

BDNF salınımının bloke ya da nötralize olduğu durumlarda, veya mTORC1 sinyali bloke edildiğinde (örn: mPFC'ye rapamisin infüzyonu ile), ketaminin sinaptik ve davranışsal etkileri de bloke olmaktadır. (186) Skopolamin de GABA internöronlarındaki muskarinik asetilkolin (ACh-M1) reseptörlerini bloke ederek hızlı bir glutamat artışı yapabilmektedir. Depresif duygudurumunun relapsının endokrin hormonlarda (kortizol) olan dengesizlik, stres, östrojen, inflamatuvar sitokinler ve metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar yoluyla oluşabilecek mPFC nöronlarındaki sinapsların azalması ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Özellikle stress hormonlarının artışı NMDA bağımlı bir süreç olan hipokampal LTP'de bozulmaya neden olabilmektedir.

Depresyon benzeri davranışların oluşturulduğu stresle indüklenen bir modelde piramidal nöronların dendritik çıkıntılarının azaldığı görülmüştür. (Resim 5) Ketamin ile tedavi sonrası kaybolan çıkıntıların bir kısmı restore edilmiş ve yeni çıkıntıların oluşumu da gözlenmiştir. (188, 189).



Resim 5. Stres ve ketaminin dendritik çıkıntılarda oluşturduğu değişim (188)

Görüldüğü üzere tedavi dirençli MDB’de etkili bir farmakoterapi olan ketaminin etki mekanizmasını dikkatle inceleyecek olursak; NMDA antagonizması yapması ve nöroplastisite ile olan ilişkisi (özellikle mPFC nöronlarında dendritik çıkıntılarda plastisiteyi indüklemesi) (189) nedeniyle glutamaterjik sinaptik iletimi (özellikle NMDA reseptörlerini) ve nöroplastisiteyi etkileyen moleküller ile ilgili çalışmaların yapılması ile tedaviye dirençli MDB patogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlanacağı düşünülmektedir. (188, 190)

Glutamaterjik sistemde meydana gelen değişiklikler ve inflamatuvar yollarda aşırı aktivasyonun duygudurum bozukluklarının gelişiminde önemli olduğu teorileri son zamanlarda ortaya atılmıştır. (191) Son zamanlardaki kanıtlar

inflamasyon ve glutamaterjik sistemin duygudurum bozukluklarında glial düzeyde konverjans gösterdiklerini ortaya koymaktadır.

Fizyolojik ve patolojik durumlarda inflamatuvar mediatörlerin çeşitli yollar aracılığıyla astrosit, oligodendrosit ve mikroglialar üzerinde etki göstererek ekstraselüler glutamat konsantrasyonlarına etki edebileceğine dair veriler mevcuttur. Proinflamatuvar sitokinlerin glutamat nörotoksitesine birtakım yollar üzerinden katkısı gösterilmiştir. Hipoteze göre gliadaki inflamasyon durumu glutamat salınımını artırmaktadır. Ek olarak inflamasyon glial glutamat taşıyıcılarının glutamata tamponlama ve temizleme kapasitelerinin azaltmakta, dolayısıyla ekstrasinaptik boşlukta glutamatta aşırı artış meydana gelmektedir. Glutamatın aşırı artışı ekstrasinaptik NMDA reseptörlerinin uyarılmasına, bu durumda dendritik çıkıntılarda regresyon ve atrofi meydana gelmesine, sinaptik entegrasyonun bozulmasına ve sonuç olarak nöronal kaybın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. (192, 193) Yine proinflamatuvar sitokinlerin mikrogliada kinürenin yolağı aktivasyonuna neden olarak kinolinik asit üretimini ve bu şekilde glutamat salınımı artırdıkları bilinmektedir. (194) İnflamatuvar sitokinler pozitif feedback ile mikroglialarda uzun dönemli aktivasyon yapıp TNF-alfa ve IL-1 salınımına neden olarak glutamat nörotoksitesine katkıda bulunabilmektedir. (194) Buradan hareketle, hastalığı önleme ya da kalıcı bir tedavi yanıtı sağlamak için, inflamasyonu ve glutamata hedef alan tedavilerin nasıl kombine edilebileceği ya da bir sekans halinde nasıl uygulanabileceğinin incelenmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

Verilen bilgiler ışığında; geleneksel (halihazırda kullanılan) antidepresanların etki göstermeleri için geçen sürenin haftalar düzeyinde olması ve tedaviye dirençli hasta grubunda tedavi etkinliği açısından yetersiz kalması nedeniyle; majör depresif bozukluk tanılı hastaların tedavisinin daha etkin bir şekilde yapılabilmesi ve özellikle tedaviye dirençli hastalarda EKT ve TMS gibi hastane koşullarında gerçekleştirilen tedavi modalitelerinin yerine geçebilmesi için şu an kullanılan ilaçlardan daha etkin farmakolojik ajanların araştırılmasına ve geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmanın amacı tedaviye dirençli depresyonda kinürenin yolağı, inflamatuvar süreçler ve nöroenezde herhangi bir disregülasyon olup olmadığını araştırmak, uygulanan EKT ve rTMS gibi henüz etki mekanizmaları net olarak bilinmeyen tedavilerin çalışmada ölçülen biyobelirteçlere olan etkilerini değerlendirmek ve çalışma sonucunda elde edilen bulgular doğrultusunda bu hasta grubunun tedavisinde geliştirilmesi planlanan yeni ilaç ya da tedavi yaklaşımları ile ilgili yapılacak olan çalışmalara ışık tutmaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi, Verilerin Toplanması

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.02.2018 tarihli Karar No:99 olan etik kurul kararı ile başlanmıştır. Daha sonra çalışma için gereken yeterli hasta sayısına ulaşılabilmesi amacıyla çalışmaya SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nın dahil edilmesi istenmiştir. Bu nedenle çalışmanın tek merkezli çok merkezliye dönüşümü istendiği için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na çalışmanın çok merkezli hale dönüştürülmesi talebinde bulunulmuş ve 24.09.2018 tarihinde Karar No:688 olarak çalışma çok merkezli hale dönüştürülmüştür. Çalışma Mart 2018 – Nisan 2019 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Psikiyatri Anabilim Dalı'nın yanı sıra Ekim 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nın da katılımı ile çok merkezli olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 01/2018-30 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışmadaki hasta gruplarını Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı ve SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran hastalar oluşturmaktadır.

Çalışmadaki MDB hastaları için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 – 65 yaş arasında olmak

- 2) Tedaviye dirençli MDB tanılı olmak
- 3) En az 3 aydır ilaç tedavisi alıyor olmak
- 4) Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak ve bu durumu belirten bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmak

Çalışmadaki MDB hastaları için çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1) Akut veya kronik enfeksiyöz hastalık
- 2) Eşlik eden psikotik bozukluk
- 3) Kanser, serebrovasküler hastalık tanısı
- 4) Mental retardasyon
- 5) Demans
- 6) Nörodejeneratif hastalık tanısı
- 7) İmmünmodülatuar ilaç kullanımı
- 8) Alkol ve/veya madde bağımlılığı
- 9) Gebelik ya da emziriyor durumda olmak
- 10) Böbrek fonksiyon bozukluğu
- 11) Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- 12) Son 3 ay içerisinde EKT ya da TMS tedavisi almış olmak

Çalışmada sağlıklı kontrol grubu ve 3 farklı hasta grubu bulunmaktadır. Hasta gruplarını tedaviye dirençli unipolar majör depresif bozukluk tanılı bireyler oluşturmaktadır. Hasta grupları:

1.Grup: Farmakoterapi almasının yanı sıra ek olarak EKT yapılması uygun görülen MDB hastaları

2. Grup: Sadece farmakoterapi ile izlenen MDB hastaları

3. Grup: Farmakoterapi almasının yanı sıra ek olarak rTMS tedavisi yapılması uygun görülen MDB hastaları

Çalışmaya psikotik MDB hastaları ya da bipolar bozukluk hastaları dahil edilmemiştir. Yalnızca tedaviye dirençli unipolar majör depresif bozukluk hastaları dahil edilmiştir.

Çalışmadaki hasta gruplarının oluşması için kesinlikle randomizasyon yapılmamıştır. Hasta gruplarını oluşturan her bir hasta için; sadece farmakoterapi ile izlenmesi, EKT yapılması ya da rTMS uygulanması kararı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı ve SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı doktorları tarafından çalışmadan ve çalışma dizaynından bağımsız bir şekilde verilmiştir.

Çalışmanın sağlıklı kontrol grubu sağlıklı olduğu bilinen ve herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan 9 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Sağlıklı kontrol grubundan sadece 1 (bir) defa kan alınmıştır.

Çalışmadaki her bir hastaya ait olgu rapor formu doldurulmuştur. (Ek-1)

Hastalardan psikiyatristler tarafından, endikasyonlar dahilinde karar verilmiş olan tedavilerinin uygulanması esnasında aşağıda detayı belirtilen 3 farklı zaman diliminde (T0, T1 ve T2) kanları alınmış ve kan alınmasıyla eş zamanlı olarak Montgomery-Åsberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS) doldurulmuş ve hastaların o andaki MADRS skorları kaydedilmiştir. (Ek-2)

Hastaların semptom ciddiyeti, tedavi yanıtı ve remisyonunda olup olmadıkları MADRS skorları ile değerlendirilmiştir. Tedavi yanıtı T1 anında, remisyon durumu ise T2 anında sorgulanmıştır. T0-T1 arasında MADRS skorunda $\geq 50\%$ 'den fazla olan azalma hastada tedavi yanıtının olduğu şeklinde kabul edilmiştir. Remisyon durumu ise MADRS skorunun T2 anında ≤ 10 olması olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın sadece ilaç tedavisi ile izlenen grubu (farmakoterapi) 12 hastadan oluşmaktadır. Farmakoterapi grubundaki hastaların kanlarının ve MADRS skorlarının temin edildiği zaman dilimleri T0, T1 ve T2 olarak aşağıda belirtilen şekilde dizayn edilmiştir:

- T0 = En az 3 aydır medikal tedavi ile izlenen MDB tanılı hastanın hastaneye kontrol için geldiği gün o hasta için T0 olarak kabul edilecektir.
- T1= T0'dan 1 ay sonra
- T2= T1'den 1 ay sonra

Çalışmanın farmakoterapiye ek olarak EKT uygulanan grubu (EKT grubu) 8 hastadan oluşmaktadır. EKT grubundaki hastaların kanlarının ve MADRS skorlarının temin edildiği zaman dilimleri T0, T1 ve T2 olarak aşağıda belirtilen şekilde dizayn edilmiştir:

- T0 = İlk EKT seansından 24 saat önce
- T1= Tüm EKT seanslarının bitiminden 24-72 saat sonra
- T2= Tüm EKT seanslarının bitiminden 1 ay sonra (T1 anından 1 ay sonra)

Çalışmanın farmakoterapiye ek olarak rTMS tedavisi uygulanan grubu (rTMS grubu) 8 hastadan oluşmaktadır. rTMS grubundaki hastaların kanlarının ve MADRS skorlarının temin edildiği zaman dilimleri T0, T1 ve T2 olarak aşağıda belirtilen şekilde dizayn edilmiştir:

- T0 = İlk TMS seansından önce
- T1= Tüm TMS seanslarının bitmesinin ardından
- T2= Tüm TMS seanslarının bitiminden 1 ay sonra (T1 anından 1 ay sonra)

3.2. Analizlerin Yapılması

Çalışmadaki sağlıklı kontrollerin ve hastaların serumlarında triptofan ve kinürenin yolağı metabolitleri düzeyleri ölçülmüştür. Kinürenin yolağı

metabolitlerinden kinürenin, 3-hidroksikinürenin, kinürenik asit, pikolinik asit ve kinolinik asit ölçümü yapılmıştır.

Ayrıca hasta ve sağlıklı kontrollerin serumlarında inflamatuvar belirteçler olarak serum IL-1 β , IL-6, TNF-alfa, Interferon-gama, neopterin ve hsCRP düzeyleri ölçülmüştür.

Kortizol ve nöroplastisite ile ilişkili bir belirteç olan BDNF düzeyleri de çalışmada ölçülen parametrelerdendir.

Çalışmadaki gönüllülerden serum biyobelirteç düzeylerinin ölçülmesi için 8-12 saatlik açlığın ardından, antikoagülan içermeyen, pıhtı aktivatörü ve separator jel içeren, 13x100 mm, 5 mL'lik 4'er tüpe sabah 09:00-11:00 arasında kan örnekleri alınmıştır ve:

- 1) Triptofan, kinürenin, 3-HK ve PIC ölçümü için, bir adet tüp santrifüj öncesi 30 dakika bekletildikten sonra ve 2300 rpm'de 20 dakika santrifüj edilmiş,
- 2) Kortizol, hs-CRP ve IL-6 ölçümleri için bir adet tüp santrifüj öncesinde 30 dakika bekletildikten sonra 3800 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiş,
- 3) Kinürenik asit, kinolinik asit ve neopterin ölçümü için bir adet tüp santrifüj öncesinde 2 saat bekletildikten sonra 2300 rpm'de 20 dakika santrifüj edilmiş,

- 4) TNF-alfa, IFN-gama, IL-1beta ve BDNF ölçümleri için bir adet tüp santrifüj öncesinde 4 saat bekletildikten sonra 2300 rpm’de 15 dakika boyunca santrifüj edilmiştir.

Santrifüj sonrası elde edilen serumlar her parametre için ayrı bir ependorf tüpüne aktararak -80°C’de analiz edildikleri güne kadar saklanmıştır.

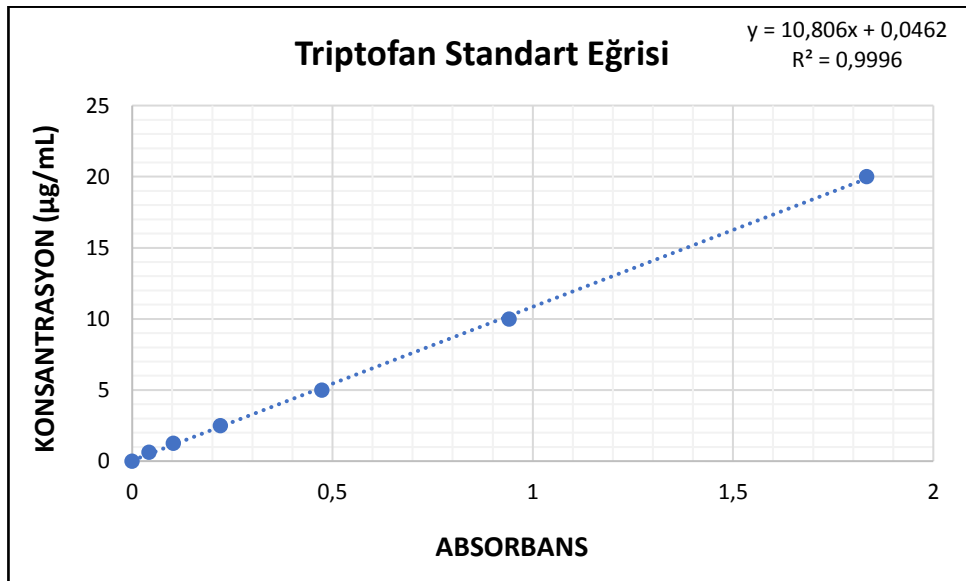
Çalışmada triptofan, kinürenin, kinürenik asit, kinolinik asit, 3-HK, Pikolinik Asit, IL-1 β , TNF-alfa, IFN-gama, neopterin ve BDNF ölçümleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile ölçülmüştür.

ELISA analizinde gerçekleştirilen yıkama işlemleri Biotek marka yıkama cihazı (ELx 50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile, absorbans okumaları ise Biotek Marka okuyucu (ELx 800 UV Universal Microplate Reader, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile yapılmıştır.

Kortizol ölçümü kemilüminesans immünassay (CLIA) yöntemiyle Beckman Coulter Unicel DXI 800 Immunoassay System otoanalizöründe, IL-6 elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile Roche Cobas 6000 otoanalizöründe, hsCRP ölçümü ise immünturbidimetrik olarak Beckman Coulter AU-680 otoanalizöründe yapılmıştır.

Serum Triptofan Düzeylerinin Ölçümü

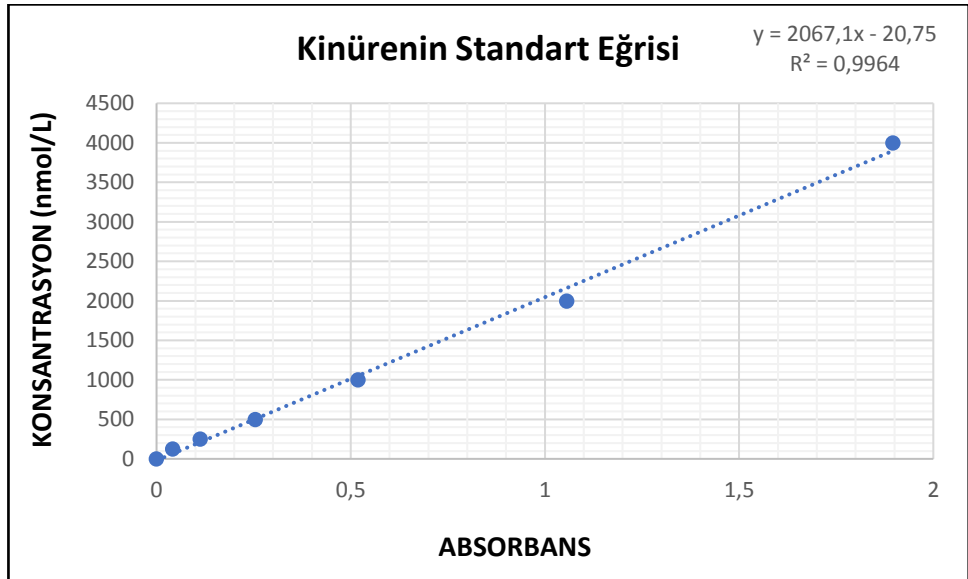
Serum triptofan düzeylerinin ölçümü Mybiosource marka Human Tryptophane (TRP) ELISA kiti (Cat. No: MBS024824) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 0,1 µg/mL; ölçüm aralığı ise 0.625 - 20 µg/mL; kite ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri ise <%15 olarak verilmiştir. Çalışma serum örneklerine dilüsyon yapılmadan, numunelerden 50 µL kullanılarak kit prospektusundaki bilgiler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Standartların konsantrasyonu ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak hasta ve kontrol numunelerindeki triptofan konsantrasyonları µg/mL olarak hesaplanmıştır. (Şekil 2) Daha sonra elde edilen değerler çevirme faktörü olarak 4,89 ile çarpılmış ve triptofan düzeyleri µmol/L birimi ile sunulmuştur.



Şekil 2. Triptofana ait standart eğrisi

Serum Kinürenin Düzeylerinin Ölçümü

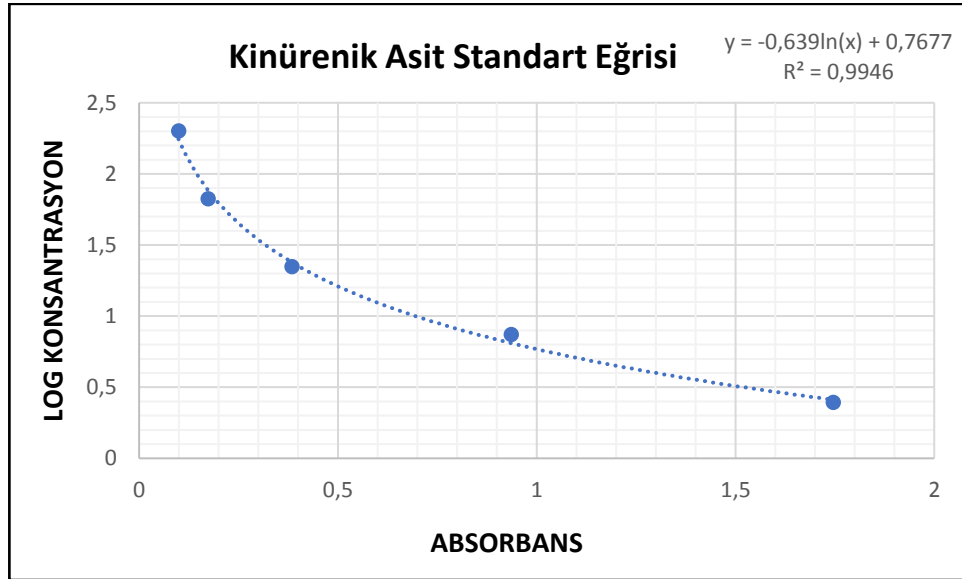
Serum kinürenin düzeylerinin ölçümü Mybiosource marka Human Kynurenine (KYN) ELISA kiti (Cat. No: MBS033463) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 10 nmol/L; ölçüm aralığı ise 125-4000 nmol/L; kite ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri ise <%15 olarak verilmiştir. Çalışma serum örneklerine dilüsyon yapılmadan, numunelerden 50 µL kullanılarak kit prospektusundaki bilgiler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Standartların konsantrasyonu ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak hasta ve kontrol numunelerindeki kinürenin konsantrasyonları nmol/L olarak hesaplanmıştır. (Şekil 3) Daha sonra elde edilen değerler 1000'e bölünerek kinürenin düzeyleri µmol/L birimi ile sunulmuştur.



Şekil 3. Kinürenine ait standart eğrisi

Serum Kinürenik Asit Düzeylerinin Ölçümü

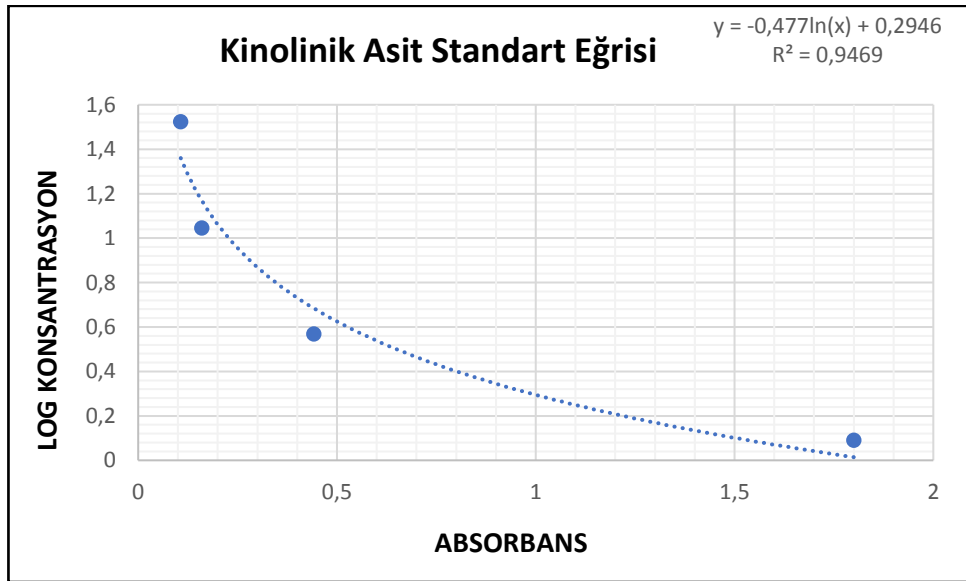
Serum kinürenik asit düzeylerinin ölçümü Mybiosource marka Pan-species (General) Kynurenic Acid (KYNA) ELISA kiti (Cat. No: MBS2025505) kullanılarak yarışmalı ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 0,89 ng/mL; ölçüm aralığı ise 2,47-200 ng/mL; kite ait çalışma içi CV değeri <%10, çalışmalar arası CV değeri ise <%12 olarak verilmiştir. Çalışma serum örneklerine dilüsyon yapılmadan, numunelerden 50 µL kullanılarak kit prospektusundaki bilgiler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Standartların log. konsantrasyonu ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak hasta ve kontrol numunelerindeki kinürenik asit konsantrasyonları ng/mL olarak hesaplanmıştır. (Şekil 4) Daha sonra elde edilen değerler çevirme faktörü olarak 5,26 ile çarpılmış ve kinürenik asit düzeyleri nmol/L birimi ile sunulmuştur.



Şekil 4. Kinürenik asite ait standart eğrisi

Serum Kinolinik Asit Düzeylerinin Ölçümü

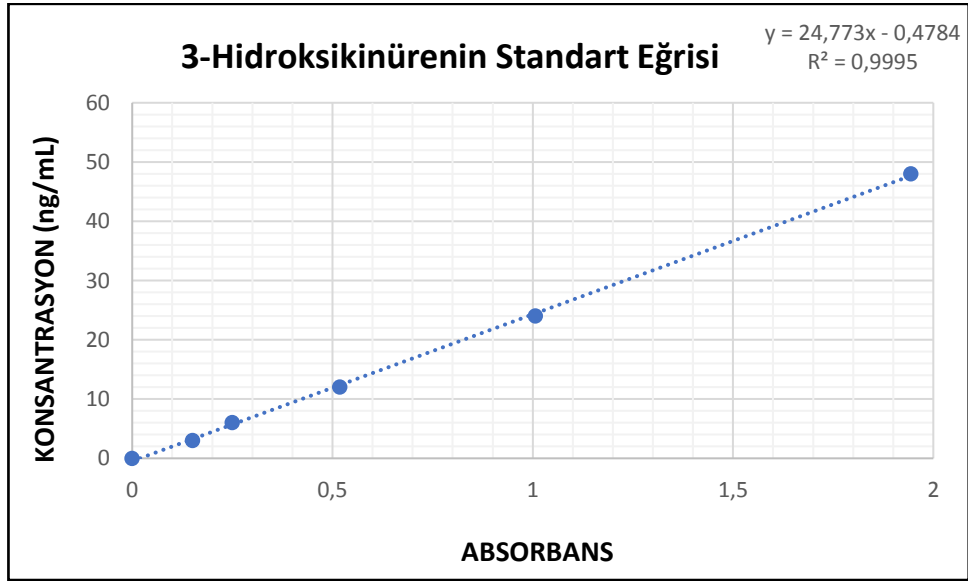
Serum kinolinik asit düzeylerinin ölçümü Mybiosource marka Pan-species (General) Quinolinic Acid (QA) ELISA kiti (Cat. No: MBS2700656) kullanılarak yarışmalı ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 0,55 ng/mL; ölçüm aralığı ise 1,23-100 ng/mL; kite ait çalışma içi CV değeri <%10, çalışmalar arası CV değeri ise <%12 olarak verilmiştir. Çalışma serum örneklerine dilüsyon yapılmadan, numunelerden 50 µL kullanılarak kit prospektusundaki bilgiler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Standartların log. konsantrasyonları ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak hasta ve kontrol numunelerindeki kinolinik asit konsantrasyonları ng/mL olarak hesaplanmıştır. (Şekil 5) Daha sonra elde edilen değerler çevirme faktörü olarak 5,95 ile çarpılmış ve kinolinik asit düzeyleri nmol/L birimi ile sunulmuştur.



Şekil 5. Kinolinik asite ait standart eğrisi

Serum 3-Hidroksikinürenin Düzeylerinin Ölçümü

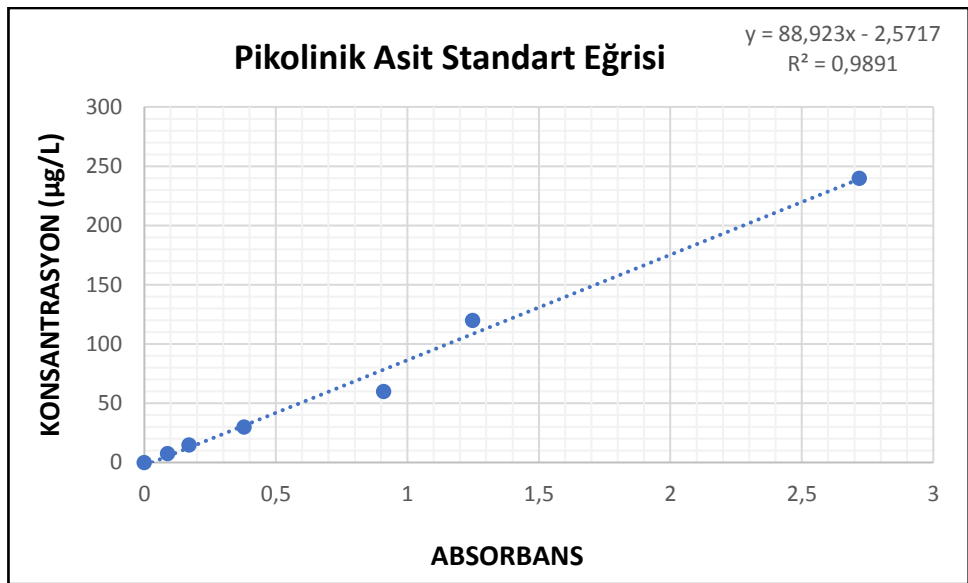
Serum 3-hidroksikinürenin düzeylerinin ölçümü SunRedbio marka Human 3-hydroxy-kynurenine (3HK) ELISA kiti (Cat. No: 201-12-7783) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 0,267 ng/mL; ölçüm aralığı ise 0,3-90 ng/mL; kite ait çalışma içi CV değeri <%10, çalışmalar arası CV değeri ise <%12 olarak verilmiştir. Çalışma serum örneklerine dilüsyon yapılmadan, numunelerden 40 µL kullanılarak kit prospektusundaki bilgiler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Standartların konsantrasyonları ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak hasta ve kontrol numunelerindeki 3-hidroksikinürenin konsantrasyonları ng/mL olarak hesaplanmıştır. (Şekil 6) Daha sonra elde edilen değerler çevirme faktörü olarak 4,46 ile çarpılmış ve 3-hidroksikinürenin düzeyleri nmol/L birimi ile sunulmuştur.



Şekil 6. 3-Hidroksikinürenine ait standart eğrisi

Serum Pikolinik Asit Düzeylerinin Ölçümü

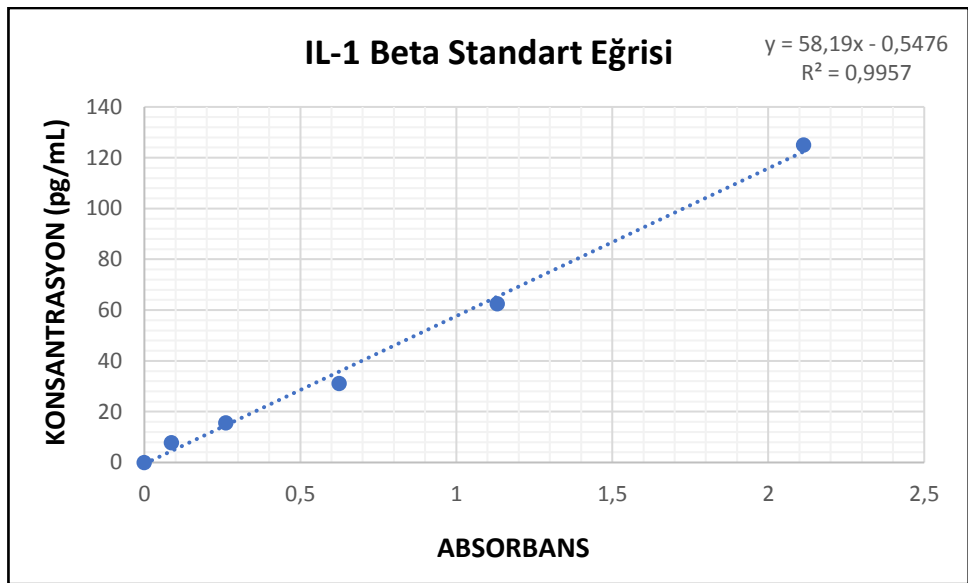
Serum pikolinik asit düzeylerinin ölçümü SunRedbio marka Human Picolinic Acid (PA) ELISA kiti (Cat. No: 201-12-7291) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 0,736 µg/L; ölçüm aralığı ise 0,8-200 µg/L; kite ait çalışma içi CV değeri <%10, çalışmalar arası CV değeri ise <%12 olarak verilmiştir. Çalışma serum örneklerine dilüsyon yapılmadan, numunelerden 40 µL kullanılarak kit prospektusundaki bilgiler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Standartların konsantrasyonları ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak hasta ve kontrol numunelerindeki pikolinik asit konsantrasyonları µg/L (ng/mL) olarak hesaplanmıştır. (Şekil 7) Daha sonra elde edilen değerler çevirme faktörü olarak 8,1 ile çarpılmış ve pikolinik asit düzeyleri nmol/L birimi ile sunulmuştur.



Şekil 7. Pikolinik asite ait standart eğrisi

Serum IL-1 β Düzeylerinin Ölçümü

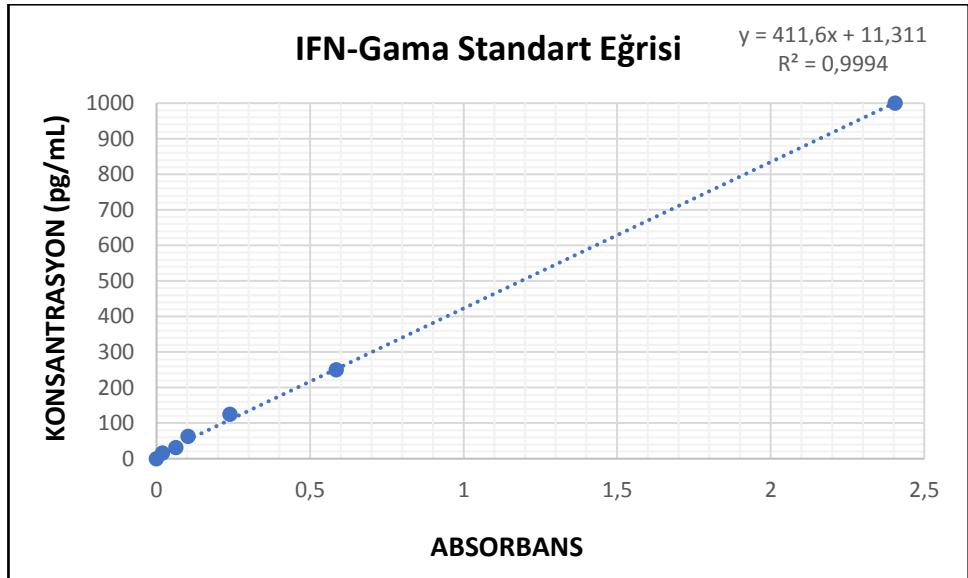
Serum IL-1 β düzeylerinin ölçümü BOSTER marka Human IL-1 Beta PicoKine™ ELISA Kiti (Cat. No: EK0392) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 0,15 pg/mL; ölçüm aralığı ise 3,9-250 pg/mL; kite ait çalışma içi CV değeri <%7, çalışmalar arası CV değeri ise <%8 olarak verilmiştir. Çalışma serum örneklerine dilüsyon yapılmadan, numunelerden 100 μ L kullanılarak kit prospektusundaki bilgiler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Standartların konsantrasyonları ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak hasta ve kontrol numunelerindeki IL-1 β konsantrasyonları pg/mL olarak hesaplanmıştır. (Şekil 8) **Hasta ve kontrol örneklerinin 1 tanesi hariç tamamındaki düzeylerin ölçüm aralığının altında çıkması nedeniyle serum IL-1 β düzeyleri sonucu verilememiştir.**



Şekil 8. IL-1 β 'ya ait standart eğrisi

Serum IFN-Gama Düzeylerinin Ölçümü

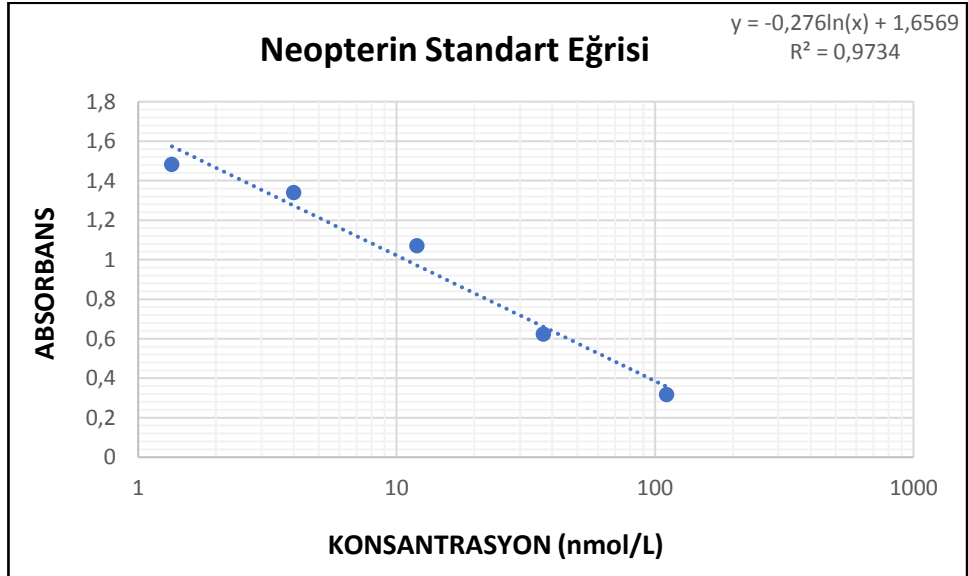
Serum IFN-gama düzeylerinin ölçümü BOSTER marka Human IFN Gamma PicoKine™ ELISA Kiti (Cat. No: EK0373) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 2 pg/mL; ölçüm aralığı ise 15,6-1000 pg/mL; kite ait çalışma içi CV değeri <%6, çalışmalar arası CV değeri ise <%9 olarak verilmiştir. Çalışma serum örneklerine dilüsyon yapılmadan, numunelerden 100 µL kullanılarak kit prospektusundaki bilgiler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Standartların konsantrasyonları ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak hasta ve kontrol numunelerindeki IFN-gama konsantrasyonları pg/mL olarak hesaplanmış (Şekil 9) ve aynı birimle sonuçlar sunulmuştur.



Şekil 9. IFN-gama'ya ait standart eğrisi

Serum Neopterin Düzeylerinin Ölçümü

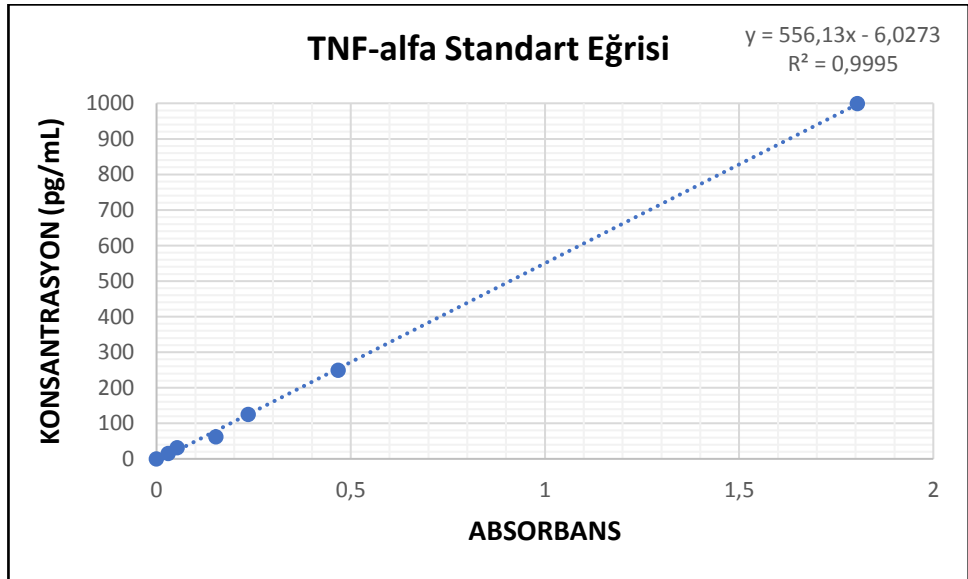
Serum neopterin düzeylerinin ölçümü IBL marka Human Neopterin ELISA kiti (Cat. No: RE59321) kullanılarak yarışmalı ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 0,7 nmol/L; ölçüm aralığı ise 1,8-51,5 nmol/L; kite ait çalışma içi CV değeri <%12, çalışmalar arası CV değeri ise <%14 olarak verilmiştir. Çalışma serum örneklerine dilüsyon yapılmadan, numunelerden 20 µL kullanılarak kit prospektusundaki bilgiler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda (referans dalga boyu: 630 nm) gerçekleştirilmiştir. Standartların konsantrasyonu ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak hasta ve kontrol numunelerindeki neopterin konsantrasyonları hesaplanmış ve nmol/L birimi ile sunulmuştur. (Şekil 10)



Şekil 10. Neopterine ait standart eğrisi

Serum TNF-alfa Düzeylerinin Ölçümü

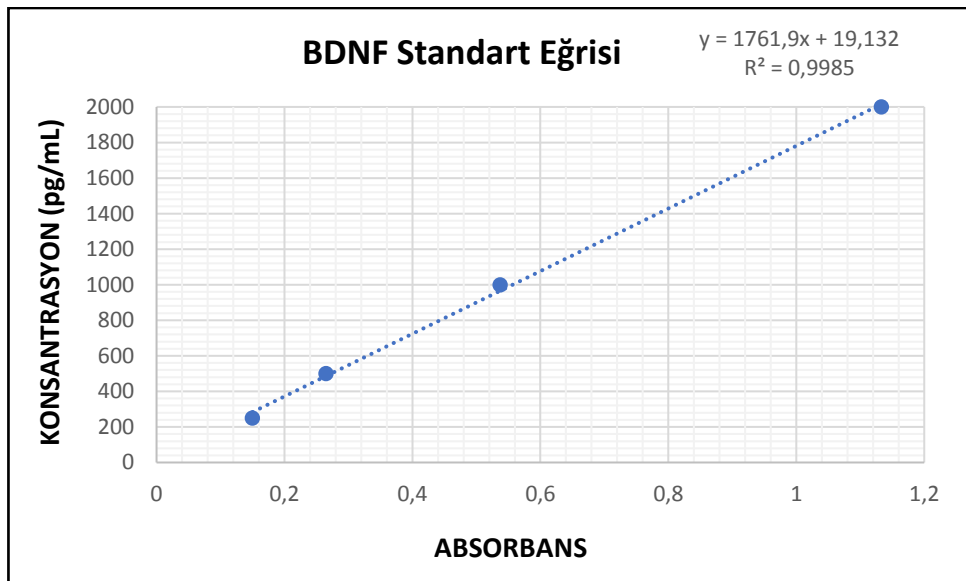
Serum TNF-alfa düzeylerinin ölçümü BOSTER marka Human TNF Alpha PicoKine™ ELISA Kiti (Cat. No: EK0525) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 1 pg/mL; ölçüm aralığı ise 7,8-500 pg/mL; kite ait çalışma içi CV değeri <%6, çalışmalar arası CV değeri ise <%8 olarak verilmiştir. Çalışma serum örneklerine dilüsyon yapılmadan, numunelerden 100 µL kullanılarak kit prospektusundaki bilgiler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Standartların konsantrasyonları ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak hasta ve kontrol numunelerindeki TNF-alfa konsantrasyonları pg/mL olarak hesaplanmış ve aynı birimle sonuçlar sunulmuştur. (Şekil 11)



Şekil 11. TNF-alfa'ya ait standart eğrisi

Serum BDNF Düzeylerinin Ölçümü

Serum BDNF düzeylerinin ölçümü BOSTER marka Human BDNF PicoKine™ ELISA Kiti (Cat. No: EK0307) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 15 pg/mL; ölçüm aralığı ise 31,2-2000 pg/mL; kite ait çalışma içi CV değeri <%8, çalışmalar arası CV değeri ise <%9 olarak verilmiştir. Çalışma serum örneklerine kitin içinde mevcut olan numune dilüenti ile 1/50 oranında dilüsyon yapılarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Standartların konsantrasyonları ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak dilüsyonlu numunelerdeki konsantrasyonlar pg/mL olarak hesaplanmıştır. (Şekil 12) Daha sonra standart eğrisinden elde edilen konsantrasyonlar dilüsyon faktörü olan 50 ile çarpılmış ve elde edilen sonuçlar ng/mL birimine dönüştürülerek sunulmuştur.



Şekil 12: BDNF'ye ait standart eğrisi

Tablo 1. Ölçümü yapılan değişkenlere ait verilen sonuçların birimleri

Parametre	Birim
Triptofan	$\mu\text{mol/L}^*$
Kinürenin	$\mu\text{mol/L}^*$
3-Hidroksikinürenin	nmol/L^*
Kinürenik Asit	nmol/L^*
Kinolinik Asit	nmol/L^*
Pikolinik Asit	nmol/L^*
IL-1beta	pg/mL
IL-6	pg/mL
TNF-alfa	pg/mL
IFN-gama	pg/mL
Neopterin	nmol/L
BDNF	ng/mL^*
hs-CRP	mg/L
Kortizol	$\mu\text{g/dL}$

*Belirtilen parametreler standart eğrisinde olan birimlerden başka bir birime dönüştürülmüştür.

Tablo 2. Ölçülen parametrelere ait kitlerin alt ölçüm limitleri ve ölçüm aralıkları

Parametre	Duyarlılık	Ölçüm Aralığı	Birim
Triptofan	0,1	0,625 - 20	µg/mL
Kinürenin	10	125 - 4000	nmol/L
3-Hidroksikinürenin	0,267	0,3 - 90	ng/mL
Kinürenik Asit	0,89	2,47 - 200	ng/mL
Kinolinik Asit	0,55	1,23 - 100	ng/mL
Pikolinik Asit	0,736	0,8 - 200	µg/L
IL-1beta	0,15	3,9 - 250	pg/mL
IL-6	1,5	1,5 - 5000	pg/mL
TNF-alfa	1	7,8 - 500	pg/mL
IFN-gama	2	15,6 - 1000	pg/mL
Neopterin	0,7	1,8 – 51,5	nmol/L
BDNF	15	31,2 - 2000	pg/mL
hs-CRP	0,07	0,2 - 160	mg/L
Kortizol	0,4	0,4 - 60.0	µg/dL

3.3. Kinürenin Yolağı Metabolitlerine İlişkin Oranların Hesaplanması

Triptofan ve kinürenin yolağındaki metabolitleri ile ilgili bir kısmı literatürde de mevcut olan 11 adet oran hesaplanmıştır.

$$\text{Serum kinürenin / triptofan oranı} = \frac{\text{Kinürenin } (\mu\text{mol/L})}{\text{Triptofan } (\mu\text{mol/L})} \times 1000$$

$$\text{Serum kinürenik asit / kinürenin oranı} = \frac{\text{Kinürenik asit (nmol/L)}}{\text{Kinürenin } (\mu\text{mol/L})}$$

$$\text{Serum kinolinik asit / kinürenin oranı} = \frac{\text{Kinolinik asit (nmol/L)}}{\text{Kinürenin } (\mu\text{mol/L})}$$

$$\text{Serum kinürenik asit / kinolinik asit oranı} = \frac{\text{Kinürenik asit (nmol/L)}}{\text{Kinolinik asit (nmol/L)}}$$

$$\text{Serum kinolinik asit / kinürenik asit oranı} = \frac{\text{Kinolinik asit (nmol/L)}}{\text{Kinürenik asit (nmol/L)}} \times 1000$$

$$\text{Serum 3-HK / kinürenin oranı} = \frac{\text{3-hidroksikinürenin (nmol/L)}}{\text{Kinürenin (nmol/L)}}$$

$$\text{Serum kinolinik asit / 3-HK oranı} = \frac{\text{Kinolinik asit (nmol/L)}}{\text{3-hidroksikinürenin (nmol/L)}}$$

$$\text{Serum pikolinik asit / 3-HK oranı} = \frac{\text{Pikolinik asit (nmol/L)}}{\text{3-hidroksikinürenin (nmol/L)}}$$

$$\text{Serum kinolinik asit / pikolinik asit oranı} = \frac{\text{Kinolinik asit (nmol/L)}}{\text{Pikolinik asit (nmol/L)}} \times 1000$$

$$\text{Serum pikolinik asit / kinolinik asit oranı} = \frac{\text{Pikolinik asit (nmol/L)}}{\text{Kinolinik asit (nmol/L)}}$$

$$\text{Serum kinürenik asit / 3-HK oranı} = \frac{\text{Kinürenik asit (nmol/L)}}{\text{3-hidroksikinürenin (nmol/L)}}$$

3.4. EKT Protokolünün Uygulanması

EKT genel anestezi altında propofol 2mg/kg, suksometonyum klorür 1mg/kg dozunda, haftada 3 kez (pazartesi, çarşamba ve cuma günleri) uygulanmıştır. EKT seanslarında hastanın spontan solunumu düzelinceye kadar saturasyon düzeyinin kontrolü için hastalar ventile edilmiştir. Hastaların takibi pulse oksimetre, monitörize EKG, kan basıncı açısından yapılmıştır. EKT’de kullanılan cihaz Thymatron IV olup bilateral parietotemporal elektrot kullanılmış ve 2 EEG kaydı ile 1 EMG kaydı alınmıştır. Frekans olarak 0.5Hz uygulanmıştır. Seansın başarılı olma kriteri olarak; gözlenen ve EMG’de kaydedilen nöbet süresinin 20 saniye ve üzerinde olması, EEG ile ölçülen nöbet süresinin 25 saniyeden uzun olması kabul edilmiştir. Tüm hastalara %25’ten az olmamak kaydıyla yaşının yarısına denk gelen yüzde ile başlanmış olup, nöbetin yeterli olmaması durumunda %5 veya %10 oranında doz arttırılarak tekrarlanmıştır. Benzer şekilde sonraki seansın dozu da %5 veya %10 oranında arttırılarak seanslara devam edilmiştir. Tüm hastalara ortalama 8 seans EKT uygulanmıştır. EKT sürecinde hastalar mevcut farmakolojik tedavilerine etmiştir.

3.5. rTMS Tedavisinin Uygulanması

Hastalara uygulanan rTMS tedavisi için Neuro-MS/D cihazı kullanılmıştır. Hastalara dominant hemisfer dorsolateral prefrontal korteks’e (DLPFC) 20 Hz frekansı ile her seansta 1000 uyarım olacak şekilde uygulanmıştır. DLPFC; motor hareketi oluşturan yerin tespiti ve buranın orijin olarak kullanılması sonucunda anatomik bilgiler doğrultusunda bulunmuştur, rTMS aparatının oynamaması için

sabitlenmiştir. Bütün hastalar haftada 5 gün olmak üzere ve 1 ay (20 iş günü) boyunca, bir seans süresi 20 dakika olarak tedavi edilmiş ve tedavi protokülü sırasında hastalar ilaçlarını kullanmaya devam etmiştir.

3.6. Çalışmaya Katılan Hastaların Çalışmaya Uyumu

Çalışmanın EKT grubunda 8 hasta bulunmaktadır. 8 hastanın 6'sından çalışmadaki tüm zaman dilimlerinde kan alınmış ve MADRS skorları ölçülmüştür. EKT grubundaki kalan 2 hastadan ise sadece T2 anında kan alınamamıştır. Belirtilen 2 hastanın T0, T1 ve T2 anlarındaki MADRS skorları mevcuttur.

Çalışmanın TMS grubunda 10 hasta bulunmaktadır. 10 hastanın 8'inden çalışmadaki tüm zaman dilimlerinde kan alınmış ve MADRS skorları ölçülmüştür. TMS grubundaki kalan 2 hastadan ise sadece T2 anında kan alınamamıştır. Belirtilen 2 hastanın T0, T1 ve T2 anlarındaki MADRS skorları mevcuttur.

Çalışmanın farmakoterapi (FARMA) grubunda 12 hasta bulunmaktadır. 12 hastanın 6'sından çalışmadaki tüm zaman dilimlerinde kan alınmış ve MADRS skorları ölçülmüştür. 6 hastadan ise sadece T2 anında kan alınamamıştır. T2 anında kanı alınamayan 6 hastadan 5'inin T2 anındaki MADRS skorları mevcut değildir.

3.7. Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz SPSS 21.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SS), medyan (ortanca), minimum (min.) ve

maksimum (maks.) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. T0, T1 ve T2 anında ölçülen parametreler normal dağılım göstermediği için, T0-T1 ve T0-T2 zamanlarında anlamlı değişim olup olmadığı wilcoxon testi kullanılarak incelenmiştir. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Tablo 3. Korelasyon katsayısına göre ilişki durumu

Korelasyon Katsayısı	İlişki Durumu
0,00-0,24	Zayıf ilişki
0,25-0,49	Orta ilişki
0,50-0,74	Güçlü ilişki
0,75-1,00	Çok güçlü ilişki

4. BULGULAR

Çalışmanın kontrol grubu 9 sağlıklı bireyden (4 erkek, 5 kadın) oluşmaktadır. Çalışmaya katılan toplam hasta sayısı 30'dur. (12 erkek, 18 kadın) EKT grubu 8 hasta (2 erkek, 6 kadın), TMS grubu 10 hasta (4 erkek, 6 kadın), farmakoterapi grubu ise 12 hastadan (6 erkek, 6 kadın) oluşmaktadır. (Tablo 4) Çalışmadaki EKT, TMS, FARMA ve kontrol grubu arasında yaş ($p=0,659$) ve cinsiyet ($p=0,730$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4) Yine tüm hastaların oluşturduğu grup (EKT+TMS+FARMA) ile sağlıklı kontroller arasında yaş ($p=0,751$) ve cinsiyet ($p=0,554$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması

Grup	n	Yaş		Cinsiyet			
		Ort.±SS	Ortanca (min.-maks.)	Erkek		Kadın	
				Sıklık	%	Sıklık	%
Kontrol	9	44,2±9,8	45,0 (30-61)	4	44,4	5	55,6
EKT	8	48,0±9,4	45,0 (36-64)	2	25,0	6	75,0
TMS	10	41,6±10,8	41,5 (29-60)	4	40,0	6	60,0
FARMA	12	41,5±10,4	44,0 (21-55)	6	50,0	6	50,0
p		*0,659		**0,730			
Kontrol	9	44,2±9,8	45,0 (30-61)	4	44,4	5	55,6
Hasta	30	43,3±10,4	44,5 (21-64)	12	40,0	18	60,0
Toplam	39	43,5±10,1	45,0 (21-64)	16	41,0	23	59,0
p		0,751***		**0,554			

n=sayı, Ort: ortalama, SS: standart sapma, min.: minimum, maks: maksimum, %: satır yüzdesi, p=anlamlılık düzeyi,

* Kruskal-Wallis Testi, ** Pearson Ki-kare Testi, *** Mann-Whitney U Testi

Çalışmadaki EKT, TMS, FARMA ve kontrol grubu arasında sigara içimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0,046$)

Çalışmadaki EKT, TMS, FARMA ve kontrol grubu arasında eğitim durumu ($p=0,283$), alkol tüketimi ($p=0,830$), daha önce alınmış olan somatik modülatuar tedavi öyküsü ($p=0,093$), kliniğe yatış öyküsü ($p=0,659$), komorbid psikiyatrik hastalık varlığı ($p=0,563$), komorbid psikiyatrik hastalık dışı medikal hastalık varlığı ($p=0,727$), ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ($p=0,858$), suisid öyküsü ($p=0,547$), vücut kitle indeksi ($p=0,071$) ve mevcut suisid düşüncesi ($p=0,516$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Hastaların çalışmadaki ilk kez ve son kez kanlarının alındığı (ve MADRS ölçeklerinin doldurulduğu) T0 ve T2 süreleri arasında geçen zaman (gün) bakımından çalışmayı oluşturan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. ($p=0,246$)

MDB başlangıç yaşı bakımından 3 hasta grubu arasında fark olduğu saptanmıştır. ($p=0,028$) (Tablo 5) Bunun üzerine ikişerli grup karşılaştırmaları için yapılan Mann-Whitney U testlerinde EKT-TMS grupları arasında ($p=0,001$) hastalık başlangıç yaşı için anlamlı fark bulunmuştur. EKT-FARMA ($p=0,374$) ve TMS-FARMA ($p=0,29$) grupları arasında fark saptanmamıştır.

Hasta grupları arasında bireylerin toplam hastalık süreleri ($p=0,067$) ve şu anki epizod süresi ($p=0,801$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 5)

Tablo 5. Çalışma gruplarının hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve şu anki epizod süresi bakımından karşılaştırılması

Grup	n	Hastalık başlangıç yaşı		Hastalık süresi (yıl)		Şu anki epizod süresi (ay)	
		Ort.±SS	Ortanca (min.-maks.)	Ort.±SS	Ortanca (min.-maks.)	Ort.±SS	Ortanca (min.-maks.)
EKT	8	38,3±4,7	38,5 (30-44)	9,8±10,8	6,0 (1-30)	5,4±4,4	4,0 (1-12)
TMS	10	24,6±7,9	27,0 (12-35)	17,0±5,9	16,5 (4-25)	5,6±4,7	4,0 (1-12)
FARMA	12	31,8±12,7	28,0 (17-52)	9,7±11,0	4,0 (1-35)	6,4±6,1	4,0 (2-24)
p		*0,028		*0,067		*0,801	
Toplam	30	31,1±10,7	30,5 (12-52)	12,1±9,9	14,0 (1-35)	5,8±5,1	4,0 (1-24)

n=sayı, Ort: ortalama, SS: standart sapma, min.: minimum, maks: maksimum, p=anlamlılık düzeyi, *Kruskal-Wallis testi

Çalışmayı oluşturan hasta grupları arasında tedaviyi destekleyici ilaç olarak atipik antipsikotik kullanımı açısından fark olup olmadığı sınanmış ve gruplar arasında fark saptanmıştır. (FARMA grubunda hastaların tamamının antipsikotik kullandığı görülmektedir) (Tablo 6)

Tablo 6. Çalışma gruplarındaki hastaların antipsikotik kullanımı durumu

			Antipsikotik Kullanımı		Total
			Var	Yok	
Grubu	EKT	n	5	3	8
		%	62,5%	37,5%	100,0%
	TMS	n	5	5	10
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	FARMA	n	12	0	12
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Toplam		n	22	8	30
		%	73,3%	26,7%	100,0%

Pearson ki-kare testi (p=0,022) , n=sayı

Hastaların T0, T1 ve T2 anındaki MADRS skorları Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. Hastaların T0, T1 ve T2 anlarındaki MADRS skorları düzeyleri

Grubu		MADRS T0	MADRS T1	MADRS T2	T0-T1 p*	T0-T2 p*	T1-T2 p*
EKT	N	8	8	8	0,012	0,017	0,440
	Ort.±SS	37,1±5,6	17,3±6,5	16,3±10,8			
	Ortanca	36,0	14,5	13,0			
	(Min.-Maks.)	31-45	11-29	5-35			
TMS	N	10	10	10	0,005	0,005	0,052
	Ort.±SS	30,7±2,5	19,8±7,0	15,5±8,4			
	Ortanca	30,5	19,5	15,5			
	(Min.-Maks.)	28-36	7-29	4-26			
FARMA	N	12	11	7	0,003	0,028	1,000
	Ort.±SS	35,3±9,1	19,1±11,1	19,1±13,0			
	Ortanca	35,0	14,0	19,0			
	(Min.-Maks.)	25-57	9-46	3-36			
p**		0,042	0,629	0,855			

n=sayı, Ort: ortalama, SS: standart sapma, min.: minimum, maks: maksimum,

*Wilcoxon işaretli sıralar testi, **Kruskal Wallis testi

EKT, TMS ve FARMA grupları arasında T1 anında değerlendirilen tedaviye yanıt durumları açısından fark bulunmamıştır. (Tablo 8) Hastaların T2 anında remisyonda olup olmadıklarını gösteren veri ise Tablo 9’da sunulmuştur. Hastaların T2 anındaki remisyon durumları açısından EKT, TMS ve FARMA grupları arasında fark görülmemiştir. (Tablo-9)

Tablo 8. Hastaların T1 anında tedaviye yanıt durumları

			KLİNİK-T1		Toplam
			Response	Nonresponse	
Grubu	EKT	n	5	3	8
		%	62,5%	37,5%	100,0%
	TMS	n	3	7	10
		%	30,0%	70,0%	100,0%
	FARMA	n	6	5	11
		%	54,5%	45,5%	100,0%
Toplam		n	14	15	29
		%	48,3%	51,7%	100,0%

Pearson ki-kare, p=0,340

Tablo 9. Hastaların T2 anında tedaviye yanıt durumları

			KLİNİK-T2		Total
			Remisyon	Nonremisyon	
Grubu	EKT	n	4	4	8
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	TMS	n	4	6	10
		%	40,0%	60,0%	100,0%
	FARMA	n	3	4	7
		%	42,9%	57,1%	100,0%
Total		n	11	14	25
		%	44,0%	56,0%	100,0%

Pearson ki-kare, p=0,911

EKT, TMS ve FARMA grupları arasında, T0 anındaki parametre düzeyleri açısından fark olup olmadığı incelenmiştir. Ölçülen 14 parametreden sadece kinürenik asit ve kinolinik asit düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. (p=0,043 ve p=0,040) (Tablo 10) Kinürenik asit düzeylerinin EKT-TMS (p=0,029) ve EKT-FARMA (p=0,025) grupları arasında istatistiksel farklılık gösterdiği saptanmıştır. T0 anında, EKT grubundaki KYNA

düzeylerinin diğer iki gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür. TMS-FARMA grupları arasında kinürenik asit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,895$) T0 anındaki kinolinik asit düzeylerinin ise TMS-EKT ($p=0,037$) ve TMS-FARMA ($p=0,025$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. T0 anında, TMS grubunda QUIN düzeylerinin diğer iki gruptan daha yüksek olduğu görülmüştür. Kinolinik asit düzeyleri EKT-FARMA grupları arasında farklılık göstermediği bulunmuştur. ($p=0,969$)

EKT grubunda TMS ve FARMA grubuna kıyasla T0 anında görülen düşük kinürenik asit (KYNA) düzeylerinin T1 ve T2 anlarında da mevcut olduğu saptanmıştır. (Tablo 11 ve 12)

TMS grubunda EKT ve FARMA grubuna kıyasla T0 anında saptanan yüksek kinolinik asit (QUIN) düzeylerinin T1 anında da mevcut olduğu saptanmıştır. (Tablo 11)

TNF-alfa düzeyleri açısından 3 grup arasında T1 ve T2 anlarında farklılık saptanmıştır. EKT-TMS grupları arasında TNF-alfa düzeyleri açısından T1 ve T2’de fark görülmemiştir. FARMA grubunda TNF-alfa düzeylerinin T1 ve T2’de istatistiksel anlamlı olarak diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. (Tablo 11 ve 12)

IFN-gama düzeylerinin T1 anında FARMA grubunda diğer 2 gruba göre daha düşük, T2 anında ise TMS grubunda diğer 2 gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. (Tablo 11 ve 12)

Tablo 10. T0 anında, çalışma gruplarındaki hastaların parametre düzeyleri

Grubu	EKT		TMS		FARMA		p*
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	
Triptofan	23,0 (12,6)	25,5 (4,0-44,0)	28,7 (13,7)	26,0 (8,0-53,0)	26,1 (8,0)	24,5 (14,0-42,0)	,755
Kinürenin	1,02 (0,58)	1,17 (0,14-1,86)	1,22 (0,59)	1,09 (0,21-2,23)	1,05 (0,32)	1,05 (0,45-1,59)	,737
KYNA	148 (24)	147 (101-185)	256 (141)	198 (126-556)	209 (58)	203 (129-298)	,043
QUIN	8,2 (1,1)	8,2 (6,7-9,9)	10,28 (2,50)	9,90 (6,70-15,80)	8,2 (1,2)	8,0 (6,6-10,2)	,040
3-HK	53 (45)	36 (29-163)	59 (52)	39 (10-187)	70 (67)	45 (21-264)	,565
Pikolinik Asit	97 (221)	13 (3-643)	156 (323)	26 (3-1053)	166 (346)	33 (3-1242)	,436
BDNF	24,6 (9,3)	26,0 (8,0-38,8)	29,4 (5,1)	29,6 (21,3-35,8)	28,1 (6,4)	26,1 (18,8-43,9)	,369
Neopterin	12,2 (7,9)	9,6 (4,4-25,8)	7,1 (5,1)	5,7 (1,8-18,1)	6,7 (5,8)	5,0 (0,4-19,8)	,094
TNF-alfa	51,8 (80,8)	11,4 (0,5-189,2)	44,4 (51,3)	29,3 (0,5-145,2)	77,3 (45,8)	70,7 (22,3-179,2)	,115
IFN-gama	10,5 (6,6)	10,3 (1,0-19,1)	14,0 (10,8)	11,8 (1,0-36,8)	6,3 (4,7)	5,4 (1,0-16,3)	,113
IL-6	4,18 (3,86)	2,44 (0,75-10,27)	4,83 (7,04)	2,17 (0,75-23,90)	1,86 (1,42)	1,16 (0,75-5,02)	,306
Kortizol	12,3 (3,5)	12,5 (7,4-16,0)	9,3 (3,7)	9,2 (4,3-16,8)	11,1 (2,1)	11,4 (7,9-14,5)	,189
hsCRP	3,3 (2,4)	3,6 (0,5-6,7)	6,9 (5,6)	6,0 (1,2-16,9)	4,2 (4,3)	3,1 (0,6-15,0)	,325

Ort: ortalama, SS: standart sapma, Min.: minimum, Maks: maksimum, p=anlamlılık düzeyi *Kruskal-Wallis Testi,

Tablo 11. T1 anında, çalışma gruplarındaki hastaların parametre düzeyleri

Grubu	EKT		TMS		FARMA		p*
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	
Triptofan	26,4 (11,4)	28,5 (7,0-46,0)	29,7 (12,9)	27,5 (14,0-60,0)	26,9 (10,2)	29,0 (10,0-39,0)	,940
Kinürenin	1,11 (0,48)	1,24 (0,27-1,80)	1,21 (0,52)	1,18 (0,51-2,18)	1,08 (0,43)	1,28 (0,42-1,54)	,958
KYNA	136 (22)	133 (112-179)	210 (79)	194 (111-369)	188 (55)	180 (102-273)	,045
QUIN	7,9 (0,8)	8,1 (6,8-9,1)	9,8 (2,6)	9,4 (7,3-16,3)	8,2 (1,1)	8,3 (6,1-10,4)	,034
3-HK	78 (87)	48 (32-290)	76 (87)	46 (24-317)	90 (103)	54 (29-405)	,582
Pikolinik asit	175 (412)	19 (3-1191)	181 (426)	26 (3-1383)	215 (477)	49 (13-1703)	,313
BDNF	28,3 (6,7)	28,1 (17,4-39,7)	31,8 (7,1)	31,8 (21,3-42,0)	28,7 (7,5)	26,6 (18,7-46,9)	,484
Neopterin	12,1 (5,6)	11,9 (5,4-19,9)	8,3 (3,9)	8,1 (3,9-16,2)	8,1 (7,9)	5,0 (0,4-26,0)	,124
TNF-alfa	23,0 (24,6)	19,5 (0,5-54,0)	34,3 (38,0)	23,5 (0,5-105,2)	93,9 (86,7)	81,1 (0,5-339,9)	,010
IFN-gama	15,4 (6,9)	17,7 (5,5-23,2)	14,8 (8,4)	12,1 (5,1-31,1)	4,5 (4,9)	2,3 (1,0-16,7)	,001
IL-6	6,89 (8,76)	3,27 (0,75-26,00)	2,65 (2,12)	2,15 (0,75-5,96)	3,19 (4,57)	1,84 (0,75-17,23)	,450
Kortizol	13,0 (5,7)	11,2 (6,1-21,3)	10,0 (3,5)	9,9 (4,2-15,0)	8,7 (4,2)	7,7 (2,8-17,3)	,204
hsCRP	5,5 (3,9)	5,3 (0,5-12,5)	4,2 (5,7)	2,1 (0,7-18,9)	6,0 (4,4)	5,4 (0,6-13,4)	,386

Ort: ortalama, SS: standart sapma, Min.: minimum, Maks: maksimum, p=anlamlılık düzeyi, * Kruskal-Wallis Testi

Tablo 12. T2 anında, çalışma gruplarındaki hastaların parametre düzeyleri

Grubu	EKT		TMS		FARMA		p*
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	
Triptofan	22,2 (7,1)	22,5 (12,0-32,0)	24,4 (14,1)	24,0 (3,0-48,0)	20,0 (12,4)	17,0 (6,0-36,0)	,815
Kyn	1,00 (0,35)	0,97 (0,53-1,56)	0,95 (0,61)	0,89 (0,14-2,09)	0,82 (0,58)	0,63 (0,18-1,59)	,707
KYNA	120 (22)	124 (81-144)	197 (62)	187 (126-313)	203 (55)	218 (109-256)	,024
QUIN	8,7 (2,2)	7,9 (7,1-12,8)	10,4 (3,8)	9,2 (7,6-19,1)	8,4 (1,4)	8,0 (7,1-10,5)	,303
3-HK	44 (19)	47 (8-62)	81 (81)	59 (34-277)	63 (34)	52 (33-117)	,767
PIC	30 (40)	11 (3-104)	204 (445)	45 (3-1298)	106 (103)	58 (27-265)	,160
BDNF	28,4 (7,7)	27,6 (19,6-37,7)	30,3 (12,3)	32,0 (10,6-45,9)	30,9 (6,7)	29,7 (24,7-43,4)	,872
Neopterin	15,3 (8,0)	11,8 (9,2-29,1)	8,6 (6,4)	7,5 (2,2-21,8)	9,0 (7,2)	10,5 (0,4-16,6)	,215
TNF-alfa	6,4 (10,0)	0,5 (0,5-24,6)	22,3 (35,6)	9,3 (0,5-102,4)	52,8 (26,9)	53,5 (24,0-94,6)	,019
IFN-gama	5,3 (3,8)	5,5 (1,0-10,5)	18,5 (19,4)	11,7 (1,0-60,7)	3,7 (4,2)	1,0 (1,0-10,1)	,043
IL-6	3,32 (3,34)	2,16 (0,75-9,49)	2,96 (2,97)	2,00 (0,75-9,40)	2,00 (2,19)	0,75 (0,75-6,13)	,631
Kortizol	11,5 (4,0)	10,6 (6,5-18,3)	9,1 (3,5)	9,7 (4,1-13,7)	9,1 (4,0)	10,1 (4,0-14,8)	,611
hsCRP	6,3 (6,0)	5,2 (0,4-16,3)	4,0 (3,7)	2,5 (0,7-11,1)	7,2 (5,0)	5,7 (0,9-13,4)	,522

Ort: ortalama, SS: standart sapma, Min.: minimum, Maks: maksimum, p=anlamlılık düzeyi, * Kruskal-Wallis Testi

Kinürenin yolağı metabolitleriyle ilgili oranlar açısından T0 anında EKT, TMS ve FARMA grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Bu istatistiğe ait tablo sunulmamıştır)

Kinürenin yolağı metabolitleriyle ilgili oranlar açısından T1 anında EKT, TMS ve FARMA grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Bu istatistiğe ait tablo sunulmamıştır)

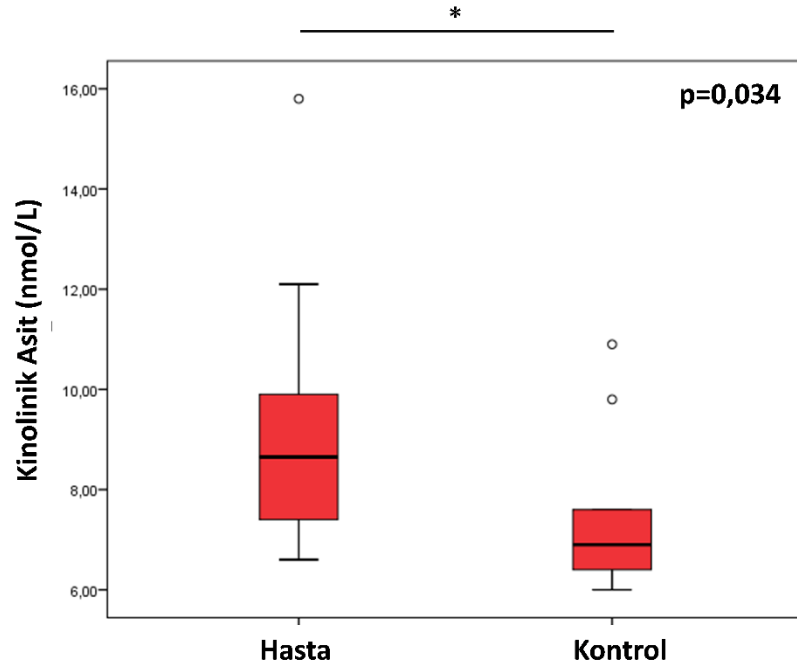
Kinürenin yolağı metabolitleriyle ilgili oranlar açısından T2 anında EKT, TMS ve FARMA grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Bu istatistiğe ait tablo sunulmamıştır)

Tüm hastalardan oluşan hasta grubunun (EKT+rTMS+FARMA), **T0** **anındaki** parametre düzeylerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslanması sonucu:

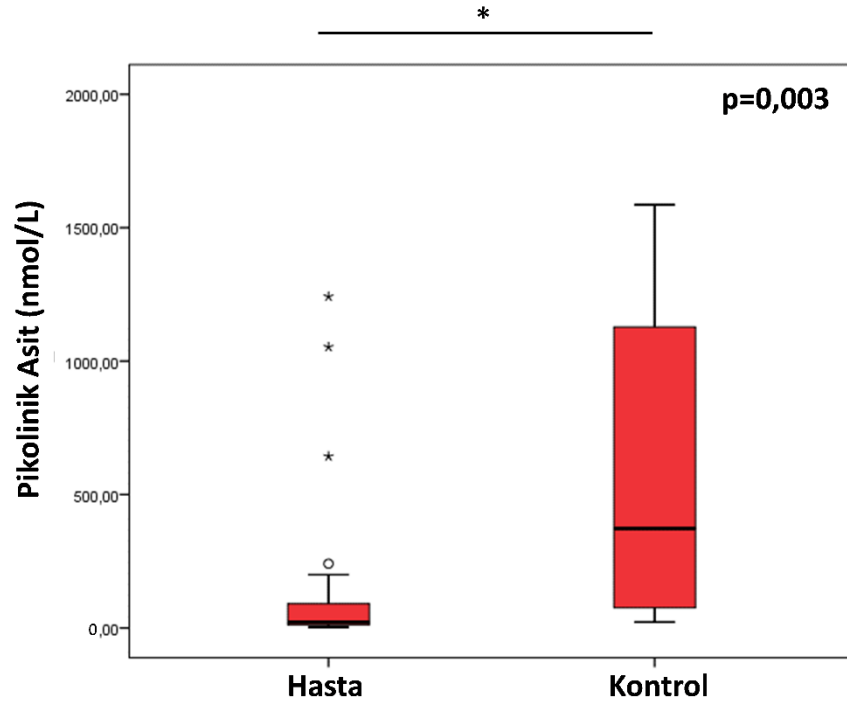
- Hastalardaki QUIN düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır. (Tablo 13 ve Grafik 1)
- Hastalardaki pikolinik asit düzeyleri sağlıklı kontrollere göre düşük saptanmıştır. (Tablo 13 ve Grafik 2)
- Hastalardaki hsCRP, TNF-alfa ve IFN-gama düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı olmasa da artış trendi mevcuttur. (Tablo 13, Grafik 3,4 ve 5)
- Hastalardaki BDNF düzeyleri ile sağlıklı kontroller arasında fark saptanmamıştır. (Tablo 13 ve Grafik 6)
- Hastalardaki 3-HK düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı olmasa da azalma eğilimi görülmüştür.

Tablo 13. Tüm hastaların oluşturduğu hasta grubunun **T0 anındaki parametre düzeylerinin** kontroller ile karşılaştırılması (p=anlamlılık düzeyi, *Mann-Whitney U Testi)

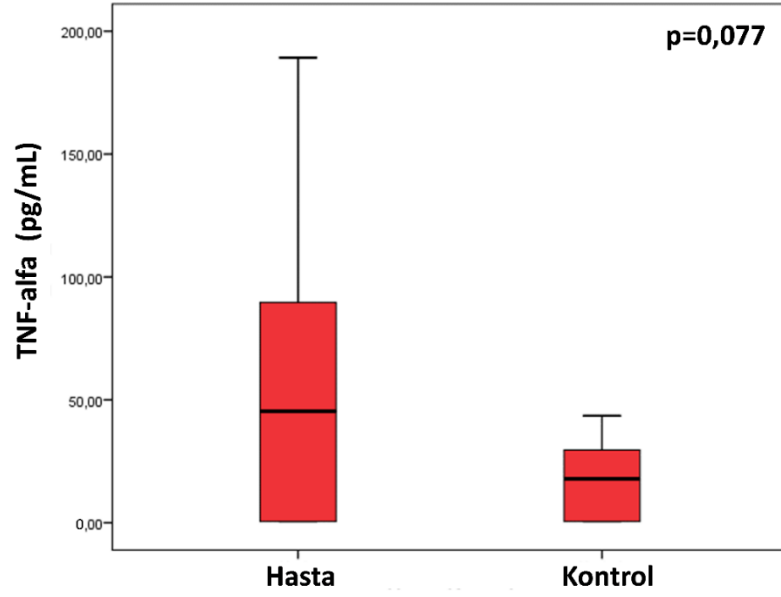
	Hasta		Kontrol		p*
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	
Triptofan	26,1 (11,2)	24,5 (4,0-53,0)	28,6 (13,6)	25,0 (16,0-63,0)	0,828
Kinürenin	1,10 (0,49)	1,10 (0,14-2,23)	1,23 (0,57)	1,09 (0,65-2,66)	0,701
KYNA	208 (97)	173 (101-556)	166 (31)	171 (99-204)	0,516
QUIN	8,9 (2,0)	8,7 (6,6-15,8)	7,6 (1,7)	6,9 (6,0-10,9)	0,034
3-HK	62 (56)	42 (10-264)	104 (64)	86 (26-193)	0,062
Pikolinik Asit	144 (301)	22 (3-1242)	597 (578)	373 (22-1586)	0,003
BDNF	27,6 (7,0)	27,9 (8,0-43,9)	28,3 (7,3)	29,9 (10,4-33,9)	0,561
Neopterin	8,3 (6,4)	5,8 (0,4-25,8)	5,2 (2,5)	5,8 (1,3-7,9)	0,317
TNF-alfa	59,6 (58,4)	45,4 (0,5-189,2)	17,9 (17,4)	17,9 (0,5-43,5)	0,077
IFN-gama	10,0 (8,2)	8,0 (1,0-36,8)	5,4 (5,5)	1,0 (1,0-13,4)	0,096
IL-6	3,47 (4,65)	2,26 (0,75-23,90)	2,07 (0,85)	2,21 (0,75-3,17)	0,905
Kortizol	10,8 (3,2)	10,9 (4,3-16,8)	10,6 (3,3)	9,0 (7,8-18,4)	0,629
hsCRP	4,9 (4,5)	3,6 (0,5-16,9)	2,0 (1,6)	1,6 (0,3-5,3)	0,057



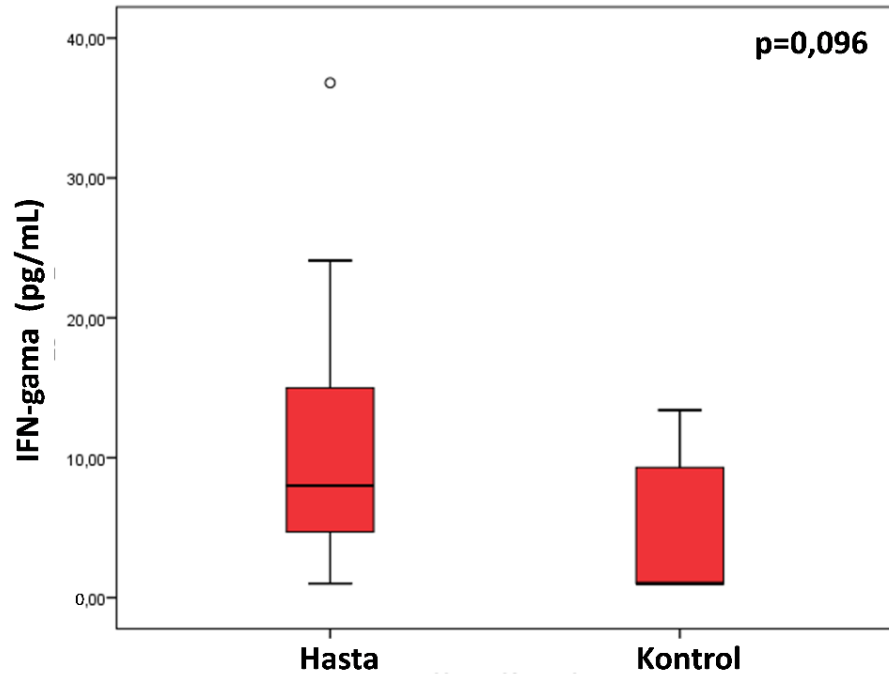
Grafik 1. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için serum kinolinik asit düzeyleri grafiği (o = uç değer)



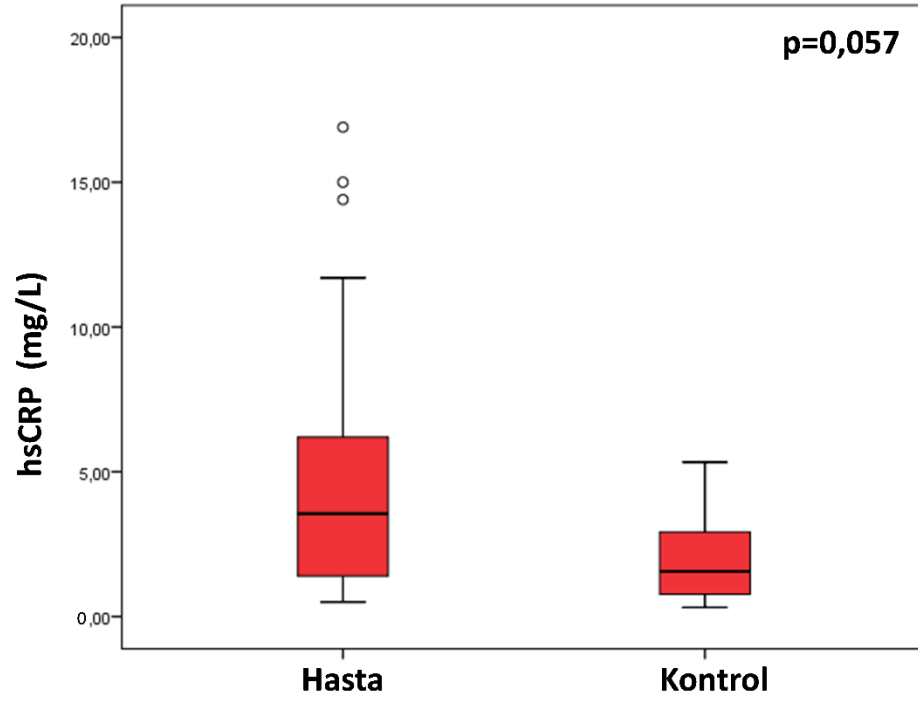
Grafik 2. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için serum pikolinik asit düzeyleri grafiği (o = Uç değer, * = Aşırı uç değer)



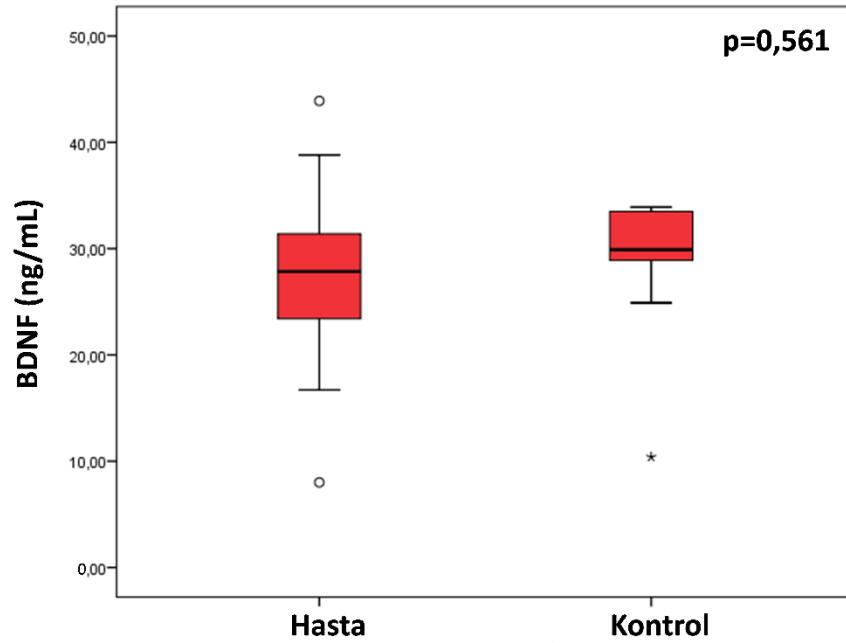
Grafik 3. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için serum TNF-alfa düzeyleri grafiği



Grafik 4. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için serum IFN-gama düzeyleri grafiği (o = uç değer)



Grafik 5. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için serum hsCRP düzeyleri grafiği (o = uç değer)



Grafik 6. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için serum BDNF düzeyleri grafiği (o = Uç değer, * = Aşırı uç değer)

T0 anında tüm hastalardan oluşan hasta grubunun (EKT+rTMS+FARMA)

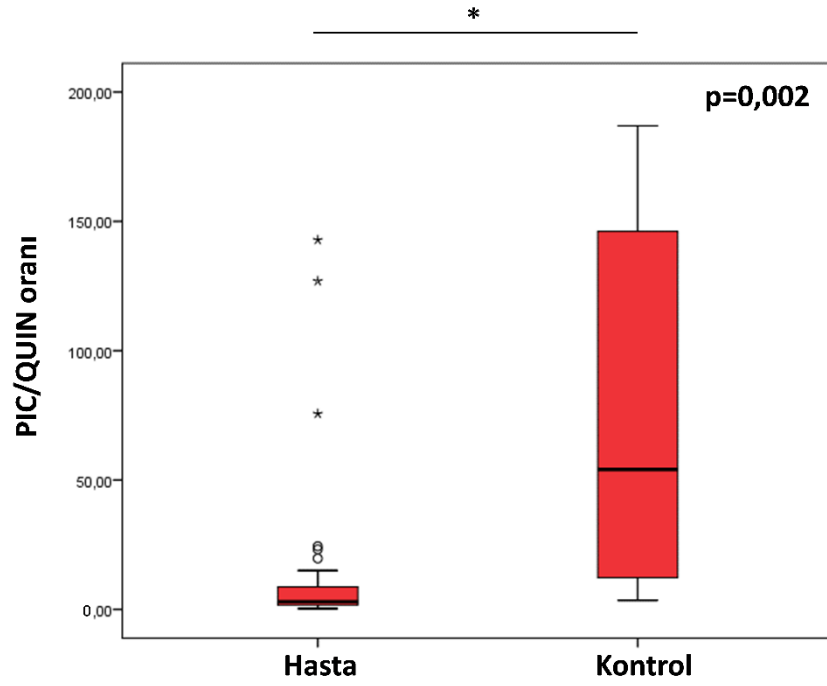
kinürenin yolağına ilişkin oranlarının kontroller ile karşılaştırılması sonucunda:

- Hastalarda PIC/QUIN ve PIC/3-HK oranlarının sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu görülmüştür. (Tablo 14, Grafik 7 ve 8)
- Hastalardaki QUIN/3-HK ve KYNA/3-HK oranı ise sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 14, Grafik 9 ve 10)

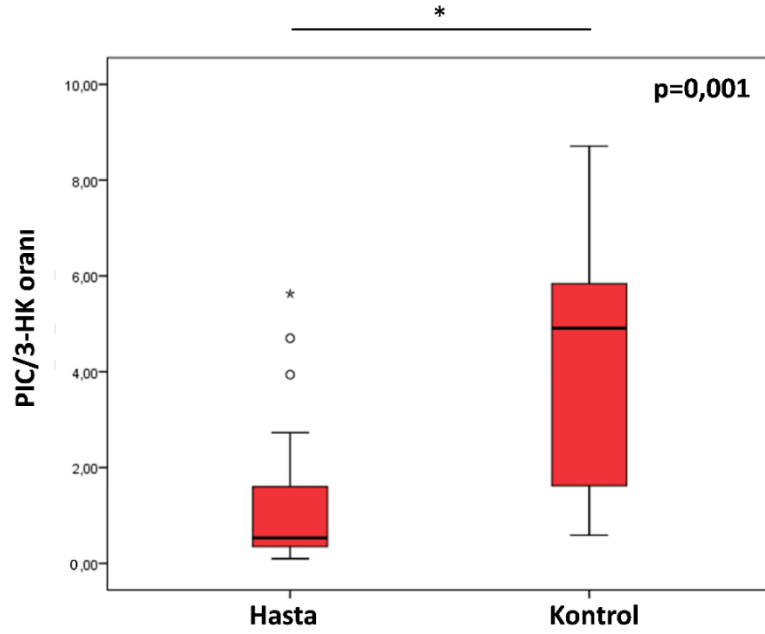
Tablo 14. Tüm hastaların oluşturduğu hasta grubunun **T0 anındaki** kinürenin yolağına ilişkin **oranlarının** kontroller ile karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p*
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	
Kyn/Trp	41,4 (5,4)	42,0 (26,0-51,0)	43,7 (5,8)	42,6 (33,8-52,3)	0,309
KYNA/Kyn	248 (193)	193 (80-993)	150 (45)	158 (71-217)	0,142
QUIN/Kyn	11,6 (11,1)	8,4 (3,4-55,0)	6,8 (2,4)	5,9 (3,7-11,7)	0,077
KYNA/QUIN	23,6 (9,3)	21,2 (10,9-51,5)	23,0 (6,4)	25,1 (9,1-29,8)	0,726
QUIN/KYNA	48,3 (17,2)	47,3 (19,4-92,1)	49,0 (23,8)	39,8 (33,5-109,6)	0,701
3-HK/Kyn	0,07 (0,07)	0,05 (0,01-0,24)	0,09 (0,05)	0,07 (0,04-0,17)	0,175
QUIN/3-HK	0,23 (0,20)	0,18 (0,03-1,08)	0,11 (0,08)	0,08 (0,03-0,30)	0,013
PIC/3-HK	1,22 (1,40)	0,53 (0,10-5,63)	4,35 (2,83)	4,91 (0,59-8,71)	0,001
QUIN/PIC	718 (1074)	333 (7-3767)	75 (109)	18 (5-286)	0,002
PIC/QUIN	16,5 (35,3)	3,0 (0,3-142,8)	75,3 (70,9)	54,1 (3,5-186,9)	0,002
KYNA/3-HK	6,1 (9,7)	4,6 (1,0-55,6)	2,4 (1,7)	2,0 (0,5-5,5)	0,018

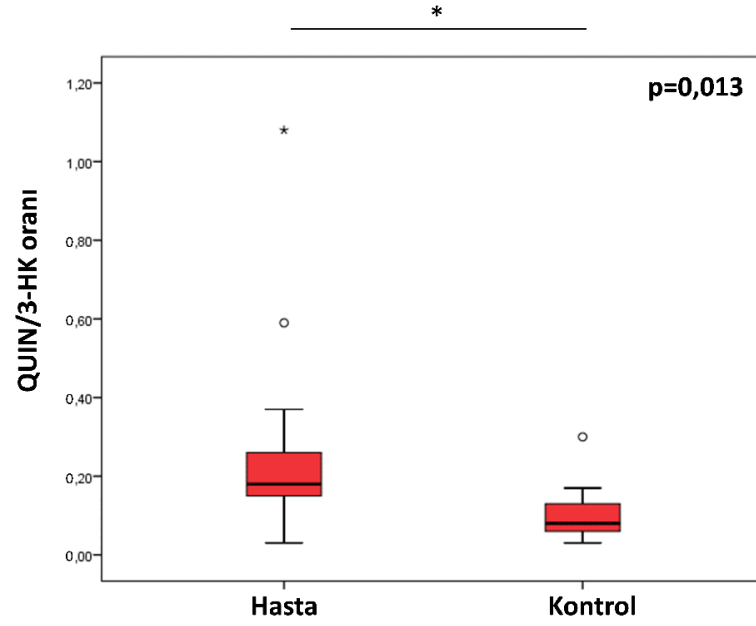
Ort: ortalama, SS: standart sapma, Min.: minimum, Maks: maksimum, p=anlamlılık düzeyi, *Mann-Whitney U Testi



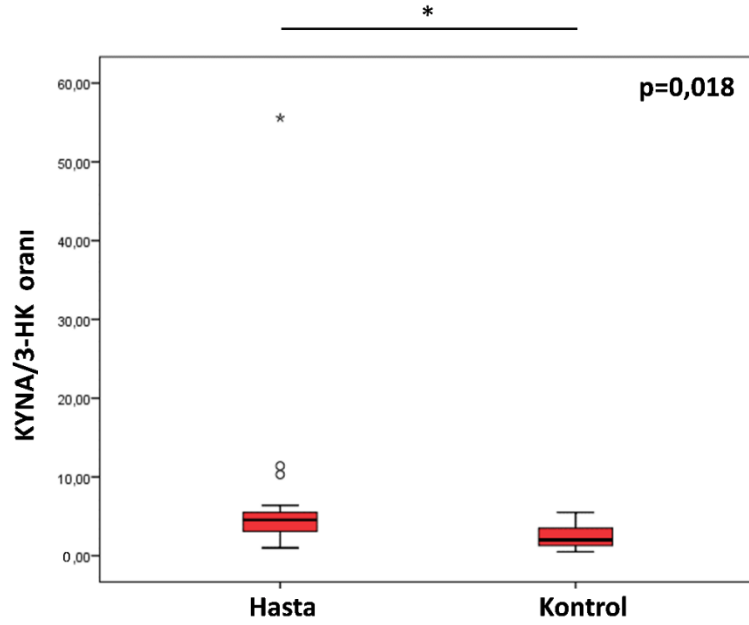
Grafik 7. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için PIC/QUIN oranı grafiği (o = Uç değer, * = Aşırı uç değer)



Grafik 8. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için PIC/3-HK oranı grafiği (o = Uç değer, * = Aşırı uç değer)



Grafik 9. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için QUIN/3-HK oranı grafiği (o = Uç değer, * = Aşırı uç değer)



Grafik 10. Çalışmadaki tüm hastalar ve sağlıklı kontroller için KYNA/3-HK oranı grafiği (o = Uç değer, * = Aşırı uç değer)

EKT grubundaki hastalarda, EKT öncesi ve seansların bitimi sonrasında (T0 ve T1) ölçülen parametreler ve kinürenin yolağı metabolitlerine ilişkin oranlar arasında fark olup olmadığına bakılmış ve:

- EKT sonrasında sadece KYNA/3-HK oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. ($p=0,018$) (Tablo 19 ve Grafik 16)
- Diğer parametrelerde ise EKT öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 15-19, Grafik 11-15)

Bununla birlikte EKT grubunda:

- 3-HK düzeyleri artış trendi göstermiştir. ($p=0,069$) (Tablo 15 ve Grafik 12)
- IL-6 ve hsCRP düzeyleri artma trendi göstermiştir. ($p=0,063$ ve $p=0,091$) (Tablo 16, Grafik 13-14)
- İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da tüm inflamatuvar parametrelerin ortanca değerlerinde artış saptanmıştır. (Tablo 16)
- BDNF düzeylerinde artma trendi izlenmiştir. ($p= 0,069$) (Tablo 17, Grafik 15)

TMS grubundaki hastalarda, TMS öncesi ve seansların bitimi sonrasında (T0 ve T1) ölçülen parametreler ve kinürenin yolağı metabolitlerine ilişkin oranlar arasında fark olup olmadığına bakılmış ve:

- KYNA düzeylerinde azalma trendi görülmüştür. ($p=0,093$) (Tablo 15 ve Grafik 11)

- hsCRP düzeylerinde azalma trendi görülmüştür. ($p=0,059$) (Tablo 16 ve Grafik 14)
- Diğer parametre ve oranlarda T0-T1 anları arasında anlamlı değişim görülmemiştir. (Tablo 15-19 ve Grafik 12,13,15,16)

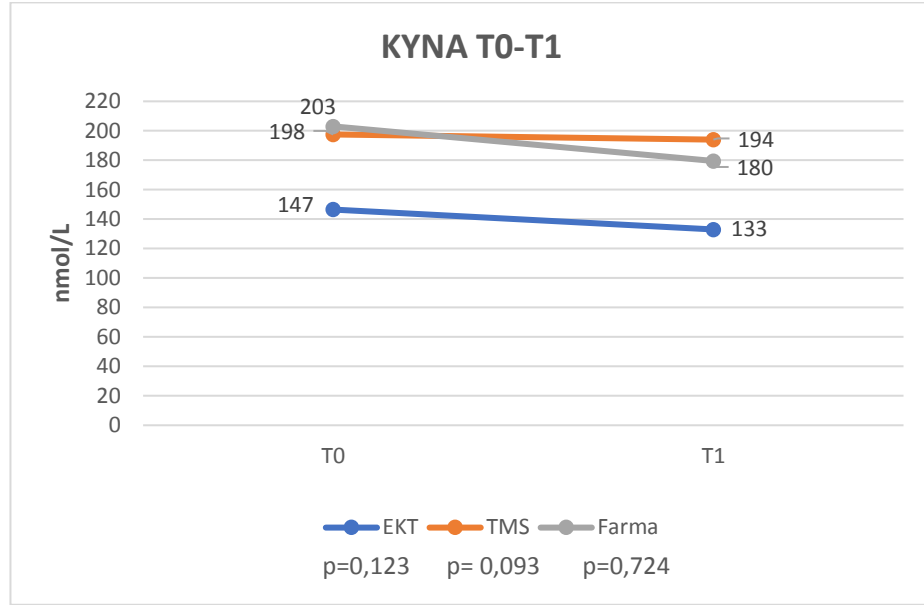
FARMA grubundaki hastalarda, T0 ve T1 arasında ölçülen parametreler ve kinürenin yolağı metabolitlerine ilişkin oranlar arasında fark olup olmadığına bakılmış ve:

- Kortizol düzeylerinde azalma trendi izlenmiştir. ($p=0,062$) (Tablo-17)
- KYNA/QUIN ve KYNA/3-HK oranlarında azalma trendi izlenmiştir. ($p=0,092$ ve $p=0,084$) (Tablo 18 ve 19) (Grafik 16)
- Diğer parametre ve oranlarda T0-T1 anları arasında anlamlı değişim görülmemiştir. (Tablo 15-19) (Grafik 11-15)

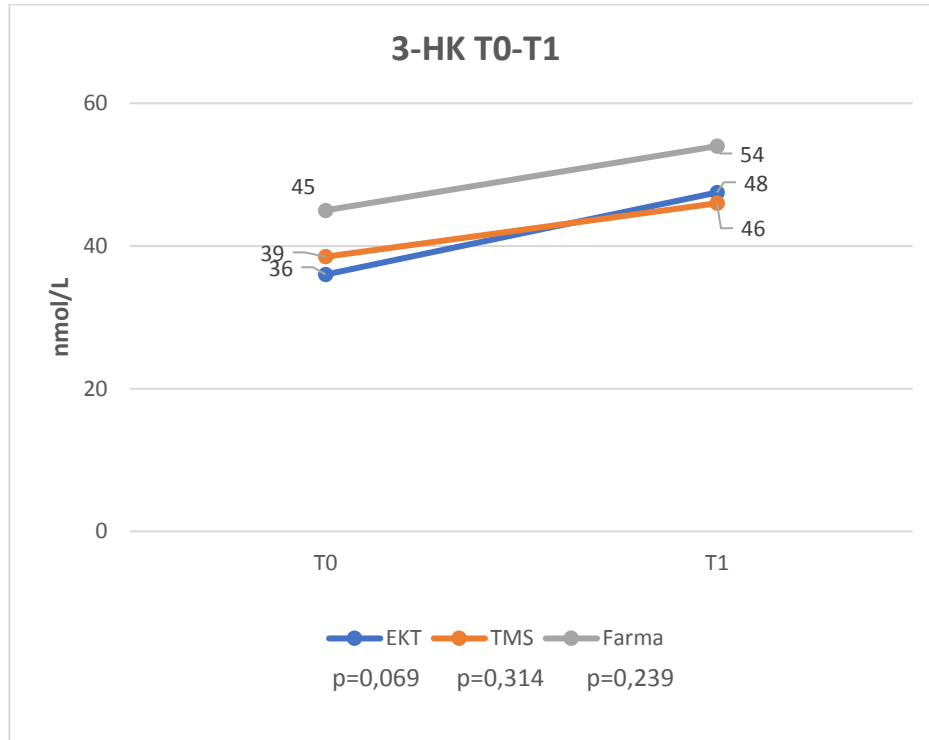
Tablo 15. Kinürenin yolağı metabolitlerinin tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) karşılaştırılması

Grubu	EKT		TMS		FARMA	
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)
Triptofan-T0	23,0 (12,6)	25,5 (4,0-44,0)	28,7 (13,7)	26,0 (8,0-53,0)	26,1 (8,0)	24,5 (14,0-42,0)
Triptofan-T1	26,4 (11,4)	28,5 (7,0-46,0)	29,7 (12,9)	27,5 (14,0-60,0)	26,9 (10,2)	29,0 (10,0-39,0)
p*	0,575		0,721		0,798	
Kinürenin-T0	1,02 (0,58)	1,17 (0,14-1,86)	1,22 (0,59)	1,09 (0,21-2,23)	1,05 (0,32)	1,05 (0,45-1,59)
Kinürenin-T1	1,11 (0,48)	1,24 (0,27-1,80)	1,21 (0,52)	1,18 (0,51-2,18)	1,08 (0,43)	1,28 (0,42-1,54)
p*	0,889		0,799		0,638	
KYNA-T0	148 (24)	147 (101-185)	256 (141)	198 (126-556)	209 (58)	203 (129-298)
KYNA-T1	136 (22)	133 (112-179)	210 (79)	194 (111-369)	188 (55)	180 (102-273)
p*	0,123		z = -1,682 ^b 0,093		0,724	
QUIN-T0	8,2 (1,1)	8,2 (6,7-9,9)	10,3 (2,5)	9,9 (6,7-15,8)	8,2 (1,2)	8,0 (6,6-10,2)
QUIN-T1	7,9 (0,8)	8,1 (6,8-9,1)	9,8 (2,6)	9,4 (7,3-16,3)	8,2 (1,1)	8,3 (6,1-10,4)
p*	0,325		0,126		0,722	
3-HK-T0	53 (45)	36 (29-163)	59 (52)	39 (10-187)	70 (67)	45 (21-264)
3-HK-T1	78 (87)	48 (32-290)	76 (87)	46 (24-317)	90 (103)	54 (29-405)
p*	z = -1,820 ^c 0,069		0,314		0,239	
Pikolinik Asit-T0	97 (221)	13 (3-643)	156 (323)	26 (3-1053)	166 (346)	33 (3-1242)
Pikolinik Asit-T1	175 (412)	19 (3-1191)	181 (426)	26 (3-1383)	215 (477)	49 (13-1703)
p*	0,293		0,575		0,480	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi



Grafik 11. EKT, TMS ve FARMA grubundaki hastaların T0-T1 arasında KYNA düzeylerinin değişim grafiği

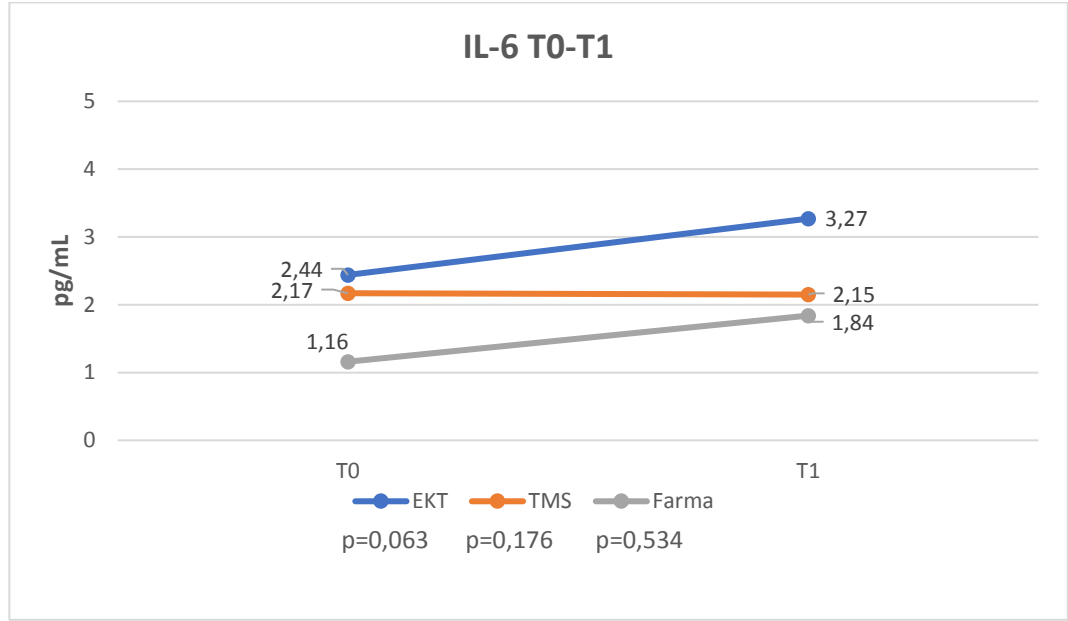


Grafik 12. EKT, TMS ve FARMA grubundaki hastaların T0-T1 arasında 3-HK düzeylerinin değişim grafiği

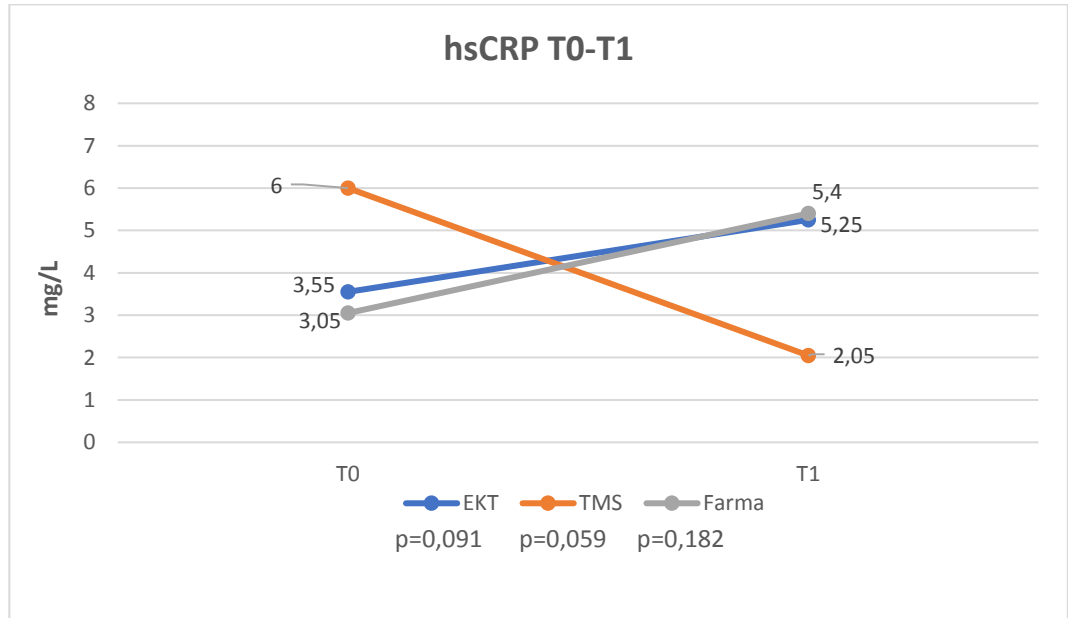
Tablo 16. İnflamatuvar belirteçlerin tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) karşılaştırılması

Grubu	EKT		TMS		FARMA	
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)
Neopterin T0	12,2 (7,9)	9,6 (4,4-25,8)	7,1 (5,1)	5,7 (1,8-18,1)	6,7 (5,8)	5,0 (0,4-19,8)
Neopterin T1	12,1 (5,6)	11,9 (5,4-19,9)	8,3 (3,9)	8,1 (3,9-16,2)	8,1 (7,9)	5,0 (0,4-26,0)
p*	0,889		0,374		0,937	
TNF-alfa T0	51,8 (80,8)	11,4 (0,5-189,2)	44,4 (51,3)	29,3 (0,5-145,2)	77,3 (45,8)	70,7 (22,3-179,2)
TNF-alfa T1	23,0 (24,6)	19,5 (0,5-54,0)	34,3 (38,0)	23,5 (0,5-105,2)	93,9 (86,7)	81,1 (0,5-339,9)
p*	0,463		0,401		0,814	
IFN-gama T0	10,5 (6,6)	10,3 (1,0-19,1)	14,0 (10,8)	11,8 (1,0-36,8)	6,3 (4,7)	5,4 (1,0-16,3)
IFN-gama T1	15,4 (6,9)	17,7 (5,5-23,2)	14,8 (8,4)	12,1 (5,1-31,1)	4,5 (4,9)	2,3 (1,0-16,7)
p*	0,161		0,859		0,515	
IL-6 T0	4,18 (3,86)	2,44 (0,75-10,27)	4,83 (7,04)	2,17 (0,75-23,90)	1,86 (1,42)	1,16 (0,75-5,02)
IL-6 T1	6,89 (8,76)	3,27 (0,75-26,00)	2,65 (2,12)	2,15 (0,75-5,96)	3,19 (4,57)	1,84 (0,75-17,23)
p*	z = -1,859 ^c 0,063		0,176		0,534	
hsCRP T0	3,3 (2,4)	3,6 (0,5-6,7)	6,9 (5,6)	6,0 (1,2-16,9)	4,2 (4,3)	3,1 (0,6-15,0)
hsCRP T1	5,5 (3,9)	5,3 (0,5-12,5)	4,2 (5,7)	2,1 (0,7-18,9)	6,0 (4,4)	5,4 (0,6-13,4)
p*	z = -1,690 ^c 0,091		z = -1,886 ^b 0,059		0,182	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi



Grafik 13. EKT, TMS ve FARMA grubundaki hastaların T0-T1 arasında IL-6 düzeylerinin değışim grafiğı

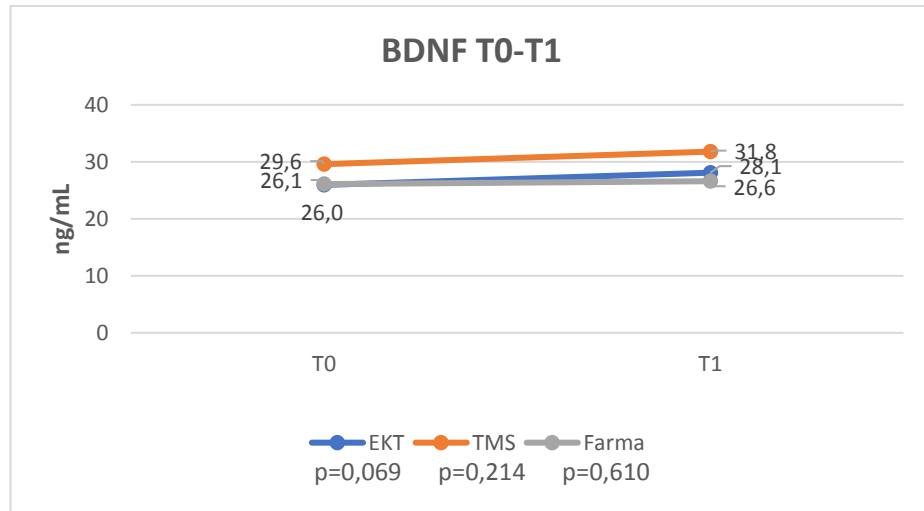


Grafik 14. EKT, TMS ve FARMA grubundaki hastaların T0-T1 arasında hsCRP düzeylerinin değışim grafiğı

Tablo 17. BDNF ve kortizol düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) karşılaştırılması

Grubu	EKT		TMS		FARMA	
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)
BDNF T0	24,6 (9,3)	26,0 (8,0-38,8)	29,4 (5,1)	29,6 (21,3-35,8)	28,1 (6,4)	26,1 (18,8-43,9)
BDNF T1	28,3 (6,7)	28,1 (17,4-39,7)	31,8 (7,1)	31,8 (21,3-42,0)	28,7 (7,5)	26,6 (18,7-46,9)
p*	z = -1,820 ^c 0,069		0,214		0,610	
Kortizol T0	12,3 (3,5)	12,5 (7,4-16,0)	9,3 (3,7)	9,2 (4,3-16,8)	11,1 (2,1)	11,4 (7,9-14,5)
Kortizol T1	13,0 (5,7)	11,2 (6,1-21,3)	10,0 (3,5)	9,9 (4,2-15,0)	8,7 (4,2)	7,7 (2,8-17,3)
p*	0,674		0,721		z = -1,867 ^b 0,062	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi



Grafik 15. EKT, TMS ve FARMA grubundaki hastaların T0-T1 arasında BDNF düzeylerinin değişim grafiği

Tablo 18. Kinürenin yolağı parametrelerine ilişkin oranların tedavi öncesi ve sonrasında (T0-T1) karşılaştırılması

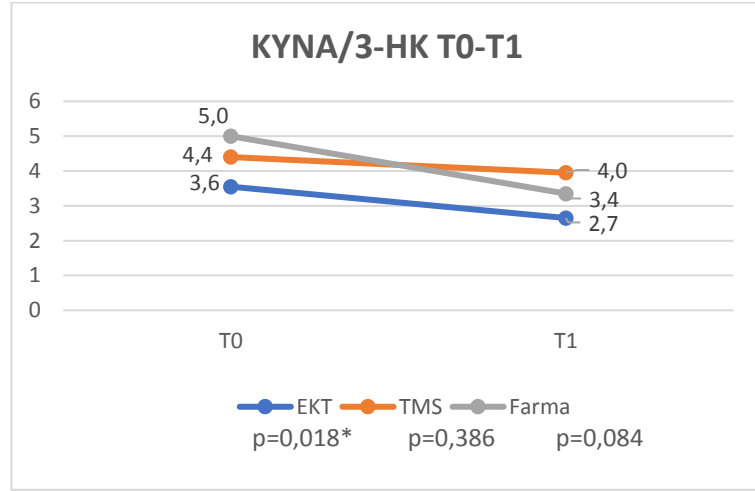
	EKT		TMS		FARMA		p**
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.- Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.- Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.- Maks.)	
Kyn/Trp T0	42,5 (5,3)	43,0 (35,0-49,0)	41,9 (6,7)	42,0 (26,0-51,0)	40,1 (4,3)	40,7 (32,1-47,6)	0,380
Kyn/Trp T1	41,9 (3,0)	41,0 (39,0-46,0)	40,1 (5,2)	41,5 (33,0-49,0)	40,0 (3,8)	40,2 (32,7-44,6)	0,635
p*	0,671		0,624		0,754		
KYNA/Kyn T0	269 (308)	138 (80-993)	271 (191)	195 (85-600)	214 (77)	198 (126-368)	0,630
KYNA/Kyn T1	167 (137)	126 (62-489)	210 (148)	157 (102-586)	210 (124)	185 (70-510)	0,333
p*	0,575		0,241		0,480		
QUIN/Kyn T0	14,7 (16,8)	8,0 (3,8-55,0)	12,6 (12,0)	9,6 (3,4-44,8)	8,7 (3,1)	8,1 (4,2-15,3)	0,830
QUIN/Kyn T1	10,0 (8,7)	6,5 (3,8-30,4)	9,7 (4,7)	10,0 (3,9-18,6)	9,5 (5,7)	6,1 (4,8-21,2)	0,795
p*	0,612		0,959		1,000		
KYNA/QUIN T0	18,3 (3,6)	18,7 (10,9-21,8)	25,4 (13,3)	20,4 (12,3-51,5)	25,7 (6,9)	28,0 (15,7-34,3)	0,193
KYNA/QUIN T1	17,3 (2,9)	16,6 (13,2-21,8)	22,6 (9,8)	21,9 (10,7-39,3)	22,8 (6,2)	20,8 (14,6-35,0)	0,186
p*	0,398		0,262		$z = -1,687^b$ 0,092		
QUIN/KYNA T0	57,3 (15,2)	53,6 (45,9-92,1)	48,7 (21,4)	49,4 (19,4-81,2)	41,9 (12,5)	35,8 (29,2-63,6)	0,193
QUIN/KYNA T1	59,3 (10,0)	60,2 (45,8-75,8)	53,2 (24,0)	46,4 (25,5-93,9)	46,7 (11,9)	48,2 (28,6-68,6)	0,177
p*	0,575		0,126		0,136		
3-HK/Kyn T0	0,08 (0,07)	0,05 (0,02-0,21)	0,07 (0,08)	0,04 (0,01-0,21)	0,07 (0,06)	0,05 (0,02-0,24)	0,670
3-HK/Kyn T1	0,09 (0,08)	0,06 (0,02-0,25)	0,07 (0,08)	0,04 (0,01-0,26)	0,09 (0,08)	0,06 (0,03-0,29)	0,596
p*	0,674		0,505		0,202		

*Wilcoxon işaretli sıralar testi, **Kruskal-Wallis testi

Tablo 19. Kinürenin yolağı parametrelerine ilişkin oranların tedavi öncesi ve sonrasında (T0-T1) karşılaştırılması - devamı

	EKT		TMS		FARMA		p**
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	
QUIN/3-HK T0	0,21 (0,09)	0,22 (0,05-0,34)	0,32 (0,30)	0,24 (0,04-1,08)	0,18 (0,10)	0,17 (0,03-0,37)	,395
QUIN/3-HK T1	0,16 (0,07)	0,16 (0,03-0,25)	0,21 (0,11)	0,21 (0,02-0,37)	0,15 (0,07)	0,16 (0,02-0,28)	,303
p*	0,107		0,553		0,283		
PIC/3-HK T0	0,89 (1,26)	0,41 (0,10-3,94)	1,36 (1,67)	0,71 (0,16-5,63)	1,33 (1,32)	0,77 (0,14-4,70)	,347
PIC/3-HK T1	1,00 (1,33)	0,45 (0,07-4,11)	1,12 (1,33)	0,50 (0,07-4,36)	1,33 (1,19)	0,85 (0,41-4,20)	,374
p*	0,499		0,241		0,937		
QUIN/PIC T0	838 (1060)	567 (13-3300)	953 (1451)	382 (8-3767)	443 (676)	255 (7-2367)	,390
QUIN/PIC T1	658 (744)	489 (7-2267)	763 (793)	574 (5-2467)	239 (204)	168 (4-631)	,268
p*	0,674		0,683		0,722		
PIC/QUIN T0	11,7 (25,9)	1,8 (0,3-75,6)	17,3 (39,1)	2,8 (0,3-126,9)	19,1 (39,7)	4,3 (0,4-142,8)	,385
PIC/QUIN T1	21,6 (50,1)	2,3 (0,4-145,2)	22,9 (58,8)	2,5 (0,4-189,5)	28,4 (64,5)	6,0 (1,6-230,1)	,270
p*	0,401		0,646		0,213		
KYNA/3-HK T0	3,6 (1,4)	3,6 (1,1-5,4)	10,2 (16,3)	4,4 (1,0-55,6)	4,4 (2,0)	5,0 (1,0-6,4)	,460
KYNA/3-HK T1	2,6 (1,0)	2,7 (0,6-3,7)	4,6 (3,4)	4,0 (0,6-11,0)	3,3 (1,9)	3,4 (0,4-7,4)	,341
p*	z = -2,366 ^b 0,018		0,386		z = -1,726 ^b 0,084		

*Wilcoxon işaretli sıralar testi, **Kruskal-Wallis testi



Grafik 16. EKT, TMS ve FARMA grubundaki hastaların T0-T1 arasındaki KYNA/3-HK oranlarının değişim grafiği

T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların **T0 anındaki** BDNF inflamatuvar belirteçler, kinürenin yolağı metabolitleri ve bu metabolitlere ilişkin oranların arasında fark olup olmadığının incelenmesi sonucunda:

- Tedaviye yanıt veren hastaların bazal (T0 anındaki) IL-6 ve hsCRP düzeylerinin tedaviye yanıt vermeyenlere göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. (Tablo 20-22 ve Grafik 17-18)

Tablo 20. T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların, **T0 anındaki** kinürenin yolağı parametreleri düzeyleri

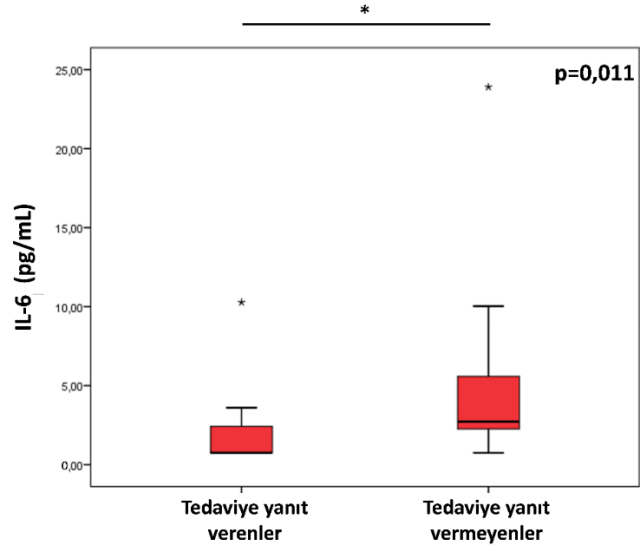
T1 anındaki KLİNİK DURUM	Response (n=14)		Nonresponse (n=15)		p*
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	
MADRS T0	33,9 (6,0)	32,0 (25-45)	34,1 (7,9)	32,0 (25-57)	0,913
Triptofan T0	28,0 (11,7)	29,0 (8,0-45,0)	24,5 (11,3)	22,0 (4,0-53,0)	0,315
Kyn T0	1,15 (0,54)	1,19 (0,21-2,00)	1,04 (0,46)	1,02 (0,14-2,23)	0,275
KYNA T0	184 (45)	171 (126-268)	227 (128)	179 (101-556)	0,879
QUIN T0	8,7 (2,4)	8,6 (6,6-15,8)	9,1 (1,6)	8,6 (7,1-12,1)	0,284
3-HK T0	52 (35)	40 (27-163)	57 (47)	43 (10-187)	0,913
Pikolinik Asit T0	86 (168)	20 (3-643)	126 (268)	22 (3-1053)	0,913

*Mann-Whitney U testi

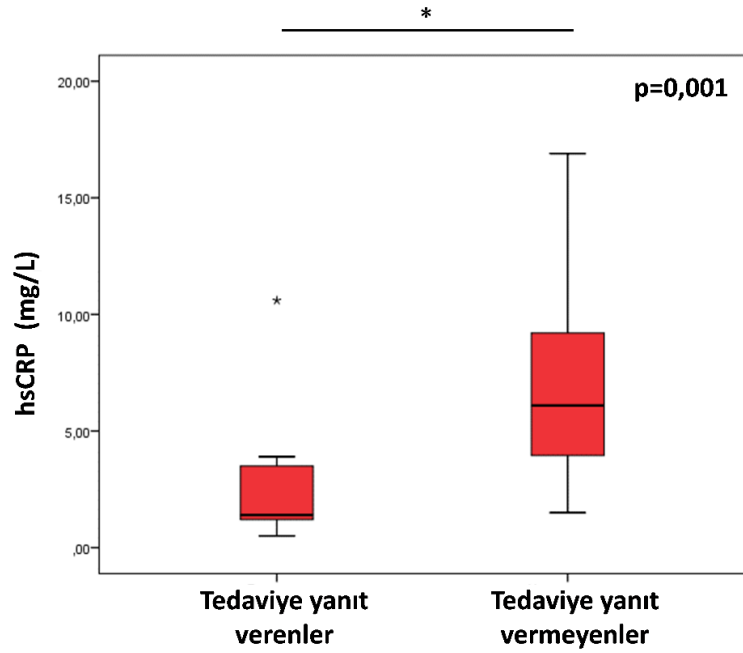
Tablo 21. T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların, T0 anındaki inflamasyon belirteçleri, BDNF ve kortizol düzeyleri

T1 anındaki KLİNİK DURUM	Response (n=14)		Nonresponse (n=15)		p*
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	
BDNF T0	27,5 (6,5)	27,6 (16,7-43,9)	27,4 (7,7)	27,0 (8,0-38,8)	0,631
Neopterin T0	8,3 (5,7)	7,1 (1,6-22,8)	8,8 (7,1)	5,8 (1,8-25,8)	0,861
TNF-alfa T0	60,9 (59,5)	49,9 (0,5-189,2)	55,8 (60,5)	35,7 (0,5-179,2)	0,612
IFN-gama T0	10,1 (10,1)	7,2 (1,0-36,8)	10,0 (6,6)	8,0 (1,0-24,1)	0,662
IL-6 T0	2,03 (2,54)	0,75 (0,75-10,27)	5,00 (5,80)	2,72 (0,75-23,90)	0,011
Kortizol T0	11,7 (3,3)	11,3 (7,4-16,8)	10,0 (3,1)	10,9 (4,3-15,3)	0,326
hsCRP T0	2,6 (2,6)	1,4 (0,5-10,6)	7,3 (4,9)	6,1 (1,5-16,9)	0,001

*Mann-Whitney U testi



Grafik 17. Uygulanan tedavi şeklinden bağımsız olarak, T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların tedavi başlangıcındaki (T0) serum IL-6 düzeyleri



Grafik 18. Uygulanan tedavi şeklinden bağımsız olarak, T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların tedavi başlangıcındaki (T0) serum hsCRP düzeyleri

Tablo 22. T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların, T0 anındaki kinürenin yolağı parametrelerine ilişkin oranlarının düzeyleri

T1 anındaki KLİNİK DURUM	Response (n=14)		Nonresponse (n=15)		p*
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	
MADRS T0	33,9 (6,0)	32,0 (25-45)	34,1 (7,8)	32,0 (25-57)	0,913
Kyn/Trp T0	39,7 (6,2)	41,3 (26,0-49,0)	42,6 (4,3)	42,0 (35,0-51,0)	0,247
KYNA/Kyn T0	213 (141)	164 (80-600)	279 (238)	201 (81-993)	0,458
QUIN/Kyn T0	11,3 (10,8)	7,8 (3,4-44,8)	12,0 (12,1)	9,1 (4,2-55,0)	0,383
KYNA/QUIN T0	21,9 (6,4)	21,2 (13,4-34,3)	24,8 (11,5)	19,1 (10,9-51,5)	0,793
QUIN/KYNA T0	49,1 (13,4)	47,3 (29,2-74,6)	48,5 (20,6)	52,3 (19,4-92,1)	0,793
3-HK/Kyn T0	0,06 (0,05)	0,04 (0,02-0,20)	0,07 (0,06)	0,05 (0,01-0,21)	0,774
QUIN/3-HK T0	0,20 (0,09)	0,18 (0,05-0,37)	0,27 (0,26)	0,18 (0,04-1,08)	0,896
PIC/3-HK T0	1,00 (1,02)	0,53 (0,10-3,94)	1,20 (1,47)	0,53 (0,14-5,63)	0,948
QUIN/PIC T0	578 (841)	338 (13-3300)	897 (1281)	336 (8-3767)	0,930
PIC/QUIN T0	9,8 (19,6)	3,0 (0,3-75,6)	14,4 (32,1)	3,0 (0,3-126,9)	1,000
KYNA/3-HK T0	4,3 (1,6)	4,6 (1,1-6,4)	8,1 (13,5)	4,6 (1,0-55,6)	0,861

*Mann-Whitney U testi

T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların **T1 anındaki** BDNF inflamatuvar belirteçler, kinürenin yolağı metabolitleri ve bu metabolitlere ilişkin oranların arasında fark olup olmadığının incelenmesi sonucunda; tedaviye yanıt veren hastalar ve yanıt vermeyenler arasında T1 anındaki parametre düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir. (Tablo 23-25) Bununla birlikte tedaviye yanıt vermeyen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; IL-6 düzeylerinde artma eğilimi görülmüştür. (p=0,082)

Tablo 23. T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların, T1 anındaki kinürenin yolağı parametreleri düzeyleri

T1 anındaki KLİNİK DURUM	Response (n=14)		Nonresponse (n=15)		p*
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	
MADRS T1	12,2 (2,5)	13,5 (7-15)	25,0 (7,3)	25,0 (17-46)	0,000
Triptofan T1	29,9 (10,0)	32,0 (14,0-46,0)	25,3 (12,3)	24,0 (7,0-60,0)	0,121
Kyn T1	1,24 (0,4)	1,36 (0,49-1,80)	1,01 (0,48)	1,05 (0,27-2,18)	0,089
KYNA T1	170 (52)	166 (102-261)	192 (75)	176 (114-369)	0,513
QUIN T1	8,8 (2,4)	8,3 (6,8-16,3)	8,6 (1,2)	8,5 (6,1-10,8)	0,760
3-HK T1	67 (65)	47 (38-290)	75 (74)	53 (24-317)	0,913
PIC T1	127 (309)	38 (3-1191)	154 (351)	22 (6-1383)	0,896

*Mann-Whitney U testi

Tablo 24. T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların, T1 anındaki inflamasyon belirteçleri, BDNF ve kortizol düzeyleri

T1 anındaki KLİNİK DURUM	Response (n=14)		Nonresponse (n=15)		p*
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	
MADRS T1	12,2 (2,5)	13,5 (7-15)	25,0 (7,3)	25,0 (17-46)	0,000
BDNF T1	29,3 (6,9)	28,7 (18,7-46,9)	29,9 (7,8)	26,9 (17,4-42,0)	0,827
Neopterin T1	8,1 (5,8)	7,1 (0,4-19,9)	9,1 (5,3)	9,8 (0,4-19,6)	0,471
TNF-alfa T1	43,5 (37,7)	45,7 (0,50-114,7)	47,0 (44,7)	38,5 (0,5-129,1)	0,947
IFN-gama T1	12,6 (9,4)	13,4 (1,0-31,1)	9,3 (7,7)	8,0 (1,0-27,0)	0,380
IL-6 T1	3,36 (6,58)	1,66 (0,75-26,00)	3,70 (3,34)	2,68 (0,75-13,81)	0,082
Kortizol T1	10,3 (3,4)	9,7 (6,1-18,3)	10,4 (5,7)	8,6 (2,8-21,3)	0,810
hsCRP T1	3,9 (3,7)	2,4 (0,5-13,4)	6,2 (5,2)	4,0 (0,7-18,9)	0,156

*Mann-Whitney U testi

Tablo 25. T1 anında tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların, T1 anındaki kinürenin yolağı parametrelerine ilişkin oranlarının düzeyleri

T1 anındaki KLİNİK DURUM	Response (n=14)		Nonresponse (n=15)		p*
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	
MADRS T1	12,2 (2,5)	13,5 (7-15)	25,0 (7,3)	25,0 (17-46)	0,000
Kyn/Trp T1	41,0 (4,2)	41,0 (32,7-49,0)	39,9 (4,0)	40,6 (33,0-45,0)	0,599
KYNA/Kyn T1	158 (80)	153 (62-378)	241 (163)	166 (80-586)	0,190
QUIN/Kyn T1	8,7 (5,4)	6,1 (3,8-21,2)	11,0 (6,8)	10,1 (3,9-30,4)	0,285
KYNA/QUIN T1	19,5 (5,4)	18,5 (11,7-31,1)	22,6 (8,7)	20,7 (10,7-39,3)	0,458
QUIN/KYNA T1	54,6 (14,1)	54,1 (32,2-85,6)	50,7 (19,5)	48,3 (25,5-93,9)	0,471
3-HK/Kyn T1	0,06 (0,06)	0,04 (0,03-0,25)	0,09 (0,08)	0,07 (0,01-0,26)	0,301
QUIN/3-HK T1	0,17 (0,07)	0,17 (0,03-0,35)	0,18 (0,10)	0,16 (0,02-0,37)	0,983
PIC/3-HK T1	1,09 (1,12)	0,78 (0,07-4,11)	1,05 (1,16)	0,45 (0,22-4,36)	0,930
QUIN/PIC T1	584 (800)	269 (7-2467)	505 (465)	373 (5-1417)	0,930
PIC/QUIN T1	15,0 (37,7)	4,1 (0,4-145,2)	20,1 (48,1)	2,7 (0,7-189,5)	0,965
KYNA/3-HK T1	3,2 (1,3)	3,4 (0,6-5,8)	4,1 (3,1)	2,9 (0,6-11,0)	0,879

*Mann-Whitney U testi

T1 anında tedaviye yanıt veren hastalarda KYNA/QUIN ve KYNA/3-HK oranının T0-T1 arasında azaldığı saptanmıştır. (Tablo 26-30)

T1 anında tedavi yanıtı olmayan hastalarda T0-T1 arasında istatistiksel anlamlı değişim gösteren bir parametre ya da oran saptanmamıştır. (Tablo 26-30)

Tablo 26. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalarda kinürenin yolağı metabolitlerinin tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) değişimi

T1 anındaki KLİNİK DURUM	Response (n=14)		Nonresponse (n=15)	
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)
Triptofan T0	28,0 (11,7)	29,0 (8,0-45,0)	24,5 (11,3)	22,0 (4,0-53,0)
Triptofan T1	29,9 (10,0)	32,0 (14,0-46,0)	25,3 (12,3)	24,0 (7,0-60,0)
p*	0,552		0,801	
Kyn T0	1,15 (0,54)	1,19 (0,21-2,00)	1,04 (0,46)	1,02 (0,14-2,23)
Kyn T1	1,24 (0,4)	1,36 (0,49-1,80)	1,01 (0,48)	1,05 (0,27-2,18)
p*	0,572		0,532	
KYNA T0	184 (45)	171 (126-268)	227 (128)	179 (101-556)
KYNA T1	170 (52)	166 (102-261)	192 (75)	176 (114-369)
p*	0,073		0,164	
QUIN T0	8,7 (2,4)	8,6 (6,6-15,8)	9,1 (1,6)	8,6 (7,1-12,1)
QUIN T1	8,8 (2,4)	8,3 (6,8-16,3)	8,6 (1,2)	8,5 (6,1-10,8)
p*	0,310		0,118	
3-HK T0	52 (35)	40 (27-163)	57 (47)	43 (10-187)
3-HK T1	67 (65)	47 (38-290)	75 (74)	53 (24-317)
p*	0,069		0,209	
PIC T0	86 (168)	20 (3-643)	126 (268)	22 (3-1053)
PIC T1	127 (309)	38 (3-1191)	154 (351)	22 (6-1383)
p*	0,730		0,733	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi

Tablo 27. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalarda inflamatuvar belirteçlerin tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) değişimi

T1 anındaki KLİNİK DURUM	Response (n=14)		Nonresponse (n=15)	
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)
Neopterin T0	8,3 (5,7)	7,1 (1,6-22,8)	8,8 (7,1)	5,8 (1,8-25,8)
Neopterin T1	8,1 (5,8)	7,1 (0,4-19,9)	9,1 (5,3)	9,8 (0,4-19,6)
p*	0,975		0,851	
TNF-alfa T0	60,9 (59,5)	49,9 (0,5-189,2)	55,8 (60,5)	35,7 (0,5-179,2)
TNF-alfa T1	43,5 (37,7)	45,7 (0,50-114,7)	47,0 (44,7)	38,5 (0,5-129,1)
p*	0,463		0,347	
IFN-gama T0	10,1 (10,1)	7,2 (1,0-36,8)	10,0 (6,6)	8,0 (1,0-24,1)
IFN-gama T1	12,6 (9,4)	13,4 (1,0-31,1)	9,3 (7,7)	8,0 (1,0-27,0)
p*	0,248		0,712	
IL-6 T0	2,03 (2,54)	0,75 (0,75-10,27)	5,00 (5,80)	2,72 (0,75-23,90)
IL-6 T1	3,36 (6,58)	1,66 (0,75-26,00)	3,70 (3,34)	2,68 (0,75-13,81)
p*	0,139		0,397	
hsCRP T0	2,6 (2,6)	1,4 (0,5-10,6)	7,3 (4,9)	6,1 (1,5-16,9)
hsCRP T1	3,9 (3,7)	2,4 (0,5-13,4)	6,2 (5,2)	4,0 (0,7-18,9)
p*	0,157		0,394	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi

Tablo 28. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalarda BDNF ve kortizol düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) değişimi

T1 anındaki KLİNİK DURUM	Response (n=14)		Nonresponse (n=15)	
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)
BDNF T0	27,5 (6,5)	27,6 (16,7-43,9)	27,4 (7,7)	27,0 (8,0-38,8)
BDNF T1	29,3 (6,9)	28,7 (18,7-46,9)	29,9 (7,8)	26,9 (17,4-42,0)
p*	0,140		0,109	
Kortizol T0	11,7 (3,3)	11,3 (7,4-16,8)	10,0 (3,1)	10,9 (4,3-15,3)
Kortizol T1	10,3 (3,4)	9,7 (6,1-18,3)	10,4 (5,7)	8,6 (2,8-21,3)
p*	0,198		0,865	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi

Tablo 29. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların kinürenin yolağı parametrelerine ilişkin oranlarının tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) değişimi

T1 anındaki KLİNİK DURUM	Response (n=14)		Nonresponse (n=15)	
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)
Kyn/Trp T0	39,7 (6,2)	41,3 (26,0-49,0)	42,6 (4,3)	42,0 (35,0-51,0)
Kyn/Trp T1	41,0 (4,2)	41,0 (32,7-49,0)	39,9 (4,0)	40,6 (33,0-45,0)
p*	0,506		0,109	
KYNA/Kyn T0	213 (141)	164 (80-600)	279 (238)	201 (81-993)
KYNA/Kyn T1	158 (80)	153 (62-378)	241 (163)	166 (80-586)
p*	0,177		0,691	
QUIN/Kyn T0	11,3 (10,8)	7,8 (3,4-44,8)	12,0 (12,1)	9,1 (4,2-55,0)
QUIN/Kyn T1	8,7 (5,4)	6,1 (3,8-21,2)	11,0 (6,8)	10,1 (3,9-30,4)
p*	0,382		0,629	
KYNA/QUIN T0	21,9 (6,4)	21,2 (13,4-34,3)	24,8 (11,5)	19,1 (10,9-51,5)
KYNA/QUIN T1	19,5 (5,4)	18,5 (11,7-31,1)	22,6 (8,7)	20,7 (10,7-39,3)
p*	0,019		0,478	
QUIN/KYNA T0	49,1 (13,4)	47,3 (29,2-74,6)	48,5 (20,6)	52,3 (19,4-92,1)
QUIN/KYNA T1	54,6 (14,1)	54,1 (32,2-85,6)	50,7 (19,5)	48,3 (25,5-93,9)
p*	0,052		0,363	
3-HK/Kyn T0	0,06 (0,05)	0,04 (0,02-0,20)	0,07 (0,06)	0,05 (0,01-0,21)
3-HK/Kyn T1	0,06 (0,06)	0,04 (0,03-0,25)	0,09 (0,08)	0,07 (0,01-0,26)
p*	0,906		0,146	

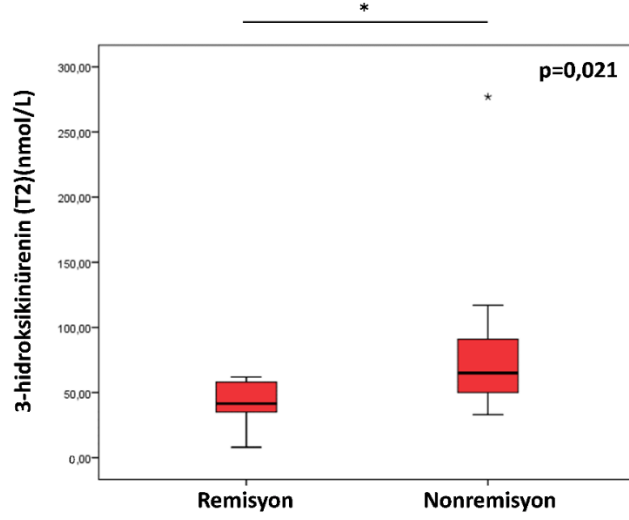
*Wilcoxon işaretli sıralar testi

Tablo 30. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların kinürenin yolağı parametrelerine ilişkin oranlarının tedavi öncesi ve sonrası (T0-T1) değişimi - devamı

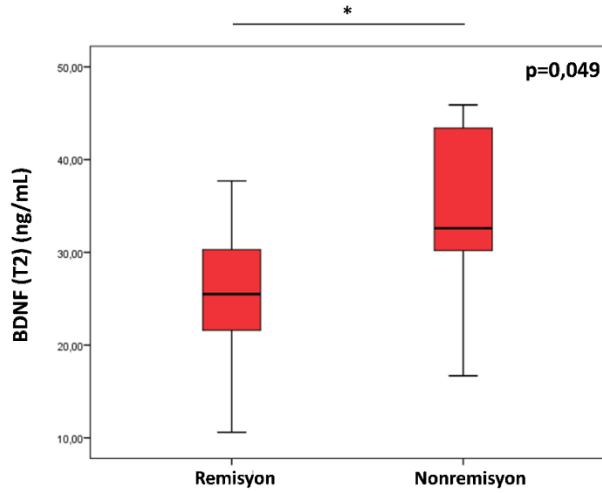
T1 anındaki KLİNİK DURUM	Response (n=14)		Nonresponse (n=15)	
	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort. (SS)	Ortanca (Min.-Maks.)
QUIN/3-HK T0	0,20 (0,09)	0,18 (0,05-0,37)	0,27 (0,26)	0,18 (0,04-1,08)
QUIN/3-HK T1	0,17 (0,07)	0,17 (0,03-0,35)	0,18 (0,10)	0,16 (0,02-0,37)
p*	0,195		0,177	
PIC/3-HK T0	1,00 (1,02)	0,53 (0,10-3,94)	1,20 (1,47)	0,53 (0,14-5,63)
PIC/3-HK T1	1,09 (1,12)	0,78 (0,07-4,11)	1,05 (1,16)	0,45 (0,22-4,36)
p*	0,470		0,286	
QUIN/PIC T0	578 (841)	338 (13-3300)	897 (1281)	336 (8-3767)
QUIN/PIC T1	584 (800)	269 (7-2467)	505 (465)	373 (5-1417)
p*	0,529		0,609	
PIC/QUIN T0	9,8 (19,6)	3,0 (0,3-75,6)	14,4 (32,1)	3,0 (0,3-126,9)
PIC/QUIN T1	15,0 (37,7)	4,1 (0,4-145,2)	20,1 (48,1)	2,7 (0,7-189,5)
p*	0,889		0,320	
KYNA/3-HK T0	4,3 (1,6)	4,6 (1,1-6,4)	8,1 (13,5)	4,6 (1,0-55,6)
KYNA/3-HK T1	3,2 (1,3)	3,4 (0,6-5,8)	4,1 (3,1)	2,9 (0,6-11,0)
p*	0,019		0,093	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi

T2 anında nonremisyonda olan hastaların T2 anındaki 3-HK ve BDNF düzeyleri remisyonda olan hastalardan yüksek saptanmıştır. (Grafik 19-20)

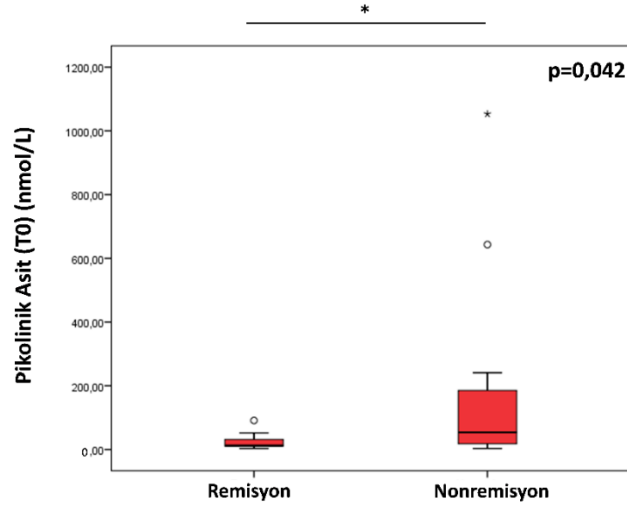


Grafik 19. Uygulanan tedavi şekline bağımsız olarak, T2 anında remisyon ya da nonremisyon durumunda olan hastaların T2 anındaki 3-HK düzeyleri

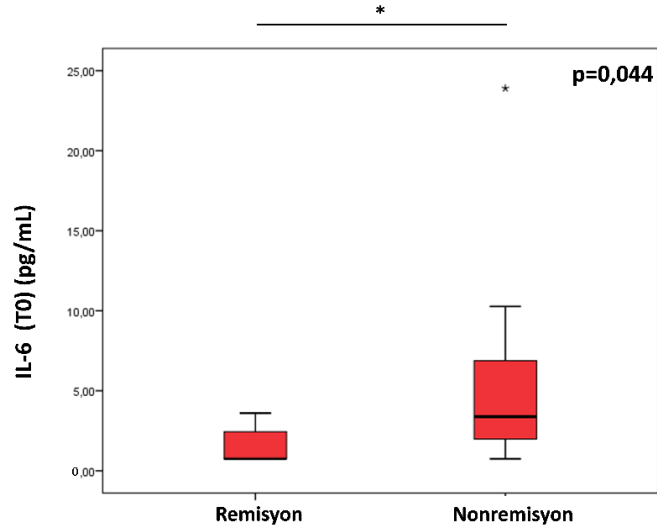


Grafik 20. Uygulanan tedavi şekline bağımsız olarak, T2 anında remisyon ya da nonremisyon durumunda olan hastaların T2 anındaki BDNF düzeyleri

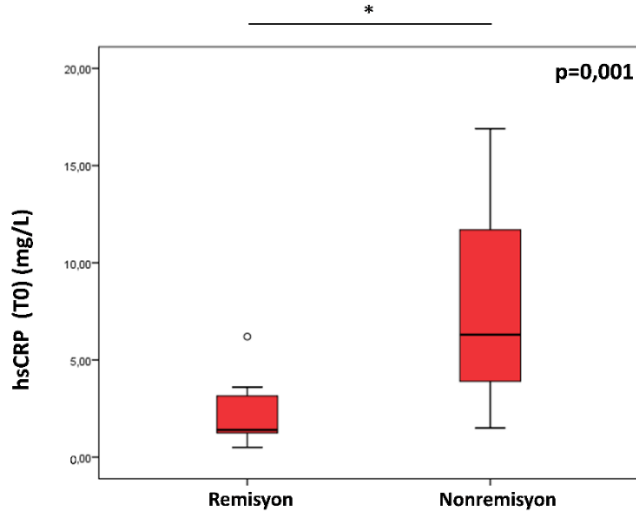
T2 anında nonremisyonda olan hastaların T0 anındaki pikolinik asit, IL-6 ve hsCRP düzeyleri remisyonda olan hastalardan yüksek saptanmıştır. (Grafik 21-23)



Grafik 21. Uygulanan tedavi şekline bağımsız olarak, T2 anında remisyon ya da nonremisyon durumunda olan hastaların T0 anındaki PIC düzeyleri



Grafik 22. Uygulanan tedavi şekline bağımsız olarak, T2 anında remisyon ya da nonremisyon durumunda olan hastaların T0 anındaki IL-6 düzeyleri



Grafik 23. Uygulanan tedavi şeklinden bağımsız olarak, T2 anında remisyon ya da nonremisyon durumunda olan hastaların T0 anındaki hsCRP düzeyleri

T0 anında tüm hasta gruplarının (EKT+TMS+FARMA) oluşturduğu grupta görülen istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar:

MADRS skoru ile 3-HK/Kyn arasında orta düzeyde pozitif korelasyon,

MADRS skoru ile QUIN/3-HK ve KYNA/3-HK arasında orta düzeyde negatif korelasyon,

Triptofan ile kinürenin arasında çok güçlü pozitif korelasyon,

Kortizol ile triptofan ve kinürenin arasında orta düzeyde negatif korelasyon,

BDNF ile Kyn, KYNA, QUIN, hsCRP, Kyn/Trp arasında orta düzeyde pozitif korelasyon,

hsCRP ile QUIN arasında orta düzeyde pozitif korelasyon,

hsCRP ile IL-6 arasında güçlü pozitif korelasyon,

3-HK ile PIC, PIC/3-HK ve PIC/QUIN arasında çok güçlü pozitif korelasyon,

PIC ile QUIN/3-HK arasında çok güçlü negatif korelasyon,

PIC ile KYNA/3-HK arasında güçlü negatif korelasyon,

IFN-gama ile Kyn/Trp arasında orta düzeyde pozitif korelasyon,

3-HK/Kyn ile KYNA/3-HK ve QUIN/3-HK arasında güçlü negatif korelasyon,

3-HK/Kyn ile PIC/3-HK ve PIC/QUIN arasında güçlü pozitif korelasyon,

KYNA/3-HK ile PIC, PIC/QUIN, PIC/3-HK ve 3-HK/Kyn arasında güçlü negatif korelasyon,

KYNA/3-HK ile QUIN/3-HK arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kinürenin yolağının TDD'nin etiyopatogenezinde rol alan etkenlerden biri olduğu düşünülerek EKT ve rTMS'nin bu yolağa olan etkisi incelenmiştir. Benzer şekilde, son yıllarda nöroinflamasyonun da TDD patogenezine katkısı olduğunun düşünülmesi ve inflamasyonun kinürenin yolağındaki bazı enzimlerle ilişkisi olması nedeniyle inflamatuvar parametreler de çalışmaya dahil edilmiş, TDD'li hastalar sağlıklı kontrollerle kıyaslanmış ve uygulanan tedavilerin inflamasyon belirteçlerine etkisi değerlendirilmiştir.

Parametre düzeylerine ve hesaplanan oranlara EKT'nin etkisi incelendiğinde; EKT grubunda tedavi sonrasında (T1) tedavi öncesindeki duruma göre (T0) sadece KYNA/3-HK oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Bu oranın; T0-T1 arasında çalışmadaki tüm hastaların oluşturduğu grupta ve tedaviye yanıt veren hasta grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır. Bu bulgulara göre bu oranın azalmasının tedavi etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu bulguya ek olarak 3-HK düzeylerinin EKT ve tedaviye yanıt veren hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artma eğiliminde olduğu görülmüştür. (T0-T1 için; $p=0,069$ ve $p=0,069$) Tüm hastalarda da yine 3-HK düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. (T0-T1 için; $p=0,025$) Bununla birlikte EKT grubunda T0 anında 3-HK'nın PIC ve PIC/QUIN oranıyla pozitif yönde çok güçlü korelasyon gösterdiği; yine EKT grubunda T1 anında 3-HK'nın PIC ve PIC/QUIN oranıyla pozitif yönde güçlü korelasyon gösterdiği görülmüştür. Tüm hastaların oluşturduğu

hasta grubunda da T0 ve T1 anlarında 3-HK'nın PIC ve PIC/QUIN oranları ile olan ilişkisinin pozitif yönde çok güçlü düzeyde olduğu görülmüştür. Bu bulgulara göre tedavi ile birlikte artan 3-HK düzeyleri, nöroprotektif bir metabolit olan pikolinik asit oluşumunda artışa neden oluyor görünmektedir. EKT grubunda T0-T2 arasında KYNA ve KYNA/QUIN oranında azalma saptanması da ($p=0,027$ ve $p=0,046$) yolağın kinürenik asit tarafından 3-HK tarafına doğru kaydığını destekler niteliktedir.

Literatürde TDD'de EKT'nin kinürenin yolağı metabolitlerine olan etkisini inceleyen 2 çalışma bulunmaktadır. 2015 yılında Guloksuz ve arkadaşları (195) tarafından yapılan çalışmada EKT uygulanan hastalardaki kinürenin yolağı metabolitlerinin 3 ay boyunca olan zamansal değişimi hastalardan her hafta kan alınarak incelenmiştir. Çalışma süresi boyunca KYNA, KYNA/Trp oranı, KYNA/Kyn oranı ve KYNA/-3HK oranının arttığı gözlenmiştir. Çalışma sonucunda EKT'nin kinürenin yolağını nöroprotektif bir metabolit olan kinürenik asitin olduğu tarafa doğru kaydırıldığı ortaya konulmuştur. Belirtilen çalışmada sadece unipolar TDD hastaları bulunmamaktadır, çalışmadaki 19 hastanın 7'si bipolar depresyon tanılıdır. Bipolar bozukluk tanılı hastaların bulunması açısından bu çalışma bizim çalışmamızdan farklılık arz etmektedir.

2016 yılında Schwieler ve arkadaşlarının (2) yaptığı çalışmada 19 unipolar TDD tanılı hastanın bazal kinürenin yolağı metabolitleri ve inflamatuvar biyobelirteç düzeyleri sağlıklı kontrollerle kıyaslanmış; buna ek olarak uygulanan EKT sonrasında belirtilen parametrelerin değişimi incelenmiştir. Çalışma unipolar TDD hastalarının bazal IL-6 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu

saptanmıştır. Aynı zamanda hastalardaki bazal kinürenik asit düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Yine hastalardaki bazal QUIN/KYNA oranı sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Belirtilen çalışmada hastalar ve sağlıklı kontroller arasında bazal triptofan, kinürenin ve QUIN düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. EKT sonrasında triptofan, kinürenin ve kinolinik asidin azaldığı, kinürenik asidin ise değişmediği saptanmıştır. Bununla birlikte EKT'nin nörotoksik özellikte bir oran olan QUIN/KYNA oranını azalttığı gösterilmiştir. Belirtilen çalışmadaki EKT protokolü sonrası alınan kanlar, hastalarda klinik etkinin görüldüğü 3. EKT seansı sonrasında alınmış olup bu durum bahsedilen çalışmanın bizim çalışmamızdan farklıdır. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak IL-1 β düzeyleri ölçülememiştir.

EKT grubunda olup FARMA ve TMS gruplarında gözlenmeyen bir etki, T1 anında T0 anına göre IL-6 ve hsCRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artma eğiliminde olmasıdır. (p=0,063 ve p=0,091) EKT'nin akut inflamatuvar yanıt oluşturmaya dolayısıyla sitokin düzeylerini artırması sonucu KMO enziminde aktivasyona neden olarak bu şekilde 3-HK düzeylerinde; dolayısıyla PIC düzeylerinde artışa yol açabileceğini düşünmekteyiz. Geçici olarak artan inflamatuvar parametrelerin nöroplastisitede rol oynayan büyüme faktörlerini indükleyerek depresyon ile ilişkili nöronal yollarda plastisiteye neden olduğu ve EKT'nin etkilerini bu şekilde gerçekleştirebileceği yapılan çalışmalarda öne sürülmüştür. (196) (Ek 4) Çalışmamızda T0-T1 arasında IL-6 ve hsCRP ile birlikte BDNF düzeylerinde de artış trendi görülmesi (p=0,069) inflamatuvar parametrelerin nöroplastisitede önemli rol alan nörotrofinleri artırıcı etkilerinin olabileceği görüşü

ile uyumludur. Literatürde EKT'nin inflamasyona olan etkisi incelendiğinde EKT'nin tek bir seansının akut olarak inflamatuvar yanıtı indüklediği, uzun dönemde ise immün yanıtı süprese edici etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (197) Lehtimäki ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında EKT'nin sitokin düzeylerine olan etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada tek bir EKT seansının plazma IL-1 β ve IL-6 düzeylerini 3-6 saat içinde artırdığı ve inflamatuvar sitokinlerin 24 saat sonra bazal düzeylerine indiği görülmüştür. (198) Rotter ve arkadaşlarının çalışmasında 12 EKT seansından 24 saat sonra proinflamatuvar sitokinlerde azalma saptanmıştır. (199) Fluitman ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise EKT'nin IL-6 ve TNF-alfa'yı geçici olarak artırdığı gösterilmiş ve bu sonuca dayanarak EKT'nin doğal immün yanıtı geçici olarak aktive ettiği belirtilmiştir. (200) 2018 yılında Yrondi ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede uygulanan bir EKT seansını takiben oluşan akut stres reaksiyonu ile kortizol, IL-1 ve IL-6'nın arttığı; bununla birlikte uzun dönemde kortizol, TNF-alfa ve IL-6 düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür. (201) İstatistiksel anlamlılık elde edilememiş olsa da çalışmamızın sonundaki bulgular değerlendirilecek olursa Yrondi ve arkadaşları tarafından 2018'de yapılan sistematik derlemenin sonucunda belirtilen ifadelere benzer şekilde EKT'nin akut stres reaksiyonu oluşturmaması sonucu akut olarak inflamatuvar bir yanıtı neden olup, uzun dönem tedavi sonrasında ise inflamatuvar parametrelerde azalmaya neden olabileceğini düşünmekteyiz.

EKT grubunda kısıtlı sayıda hasta sayısı ile yapılan analizde (n=6) T2 anında T0 anına göre istatistiksel anlamlı olarak hsCRP düzeyleri yüksek

saptanmıştır. ($p=0,046$) Bununla birlikte değerlendirilen 6 hastanın 1'inde hastanın daha önceki hsCRP değerleri ile uyumsuz olan bir uç değerin bu duruma yol açtığını düşünmekteyiz. Bu uç değer çıkartılmadan yapılan istatistiksel analize göre EKT'nin akut etki ile hsCRP düzeylerini T0-T1 arasında artırdığı daha sonra artmış olan bu etkinin T2 anında da sebat ettiği yorumu yapılabilmektedir. Bununla birlikte belirtilen hastaya ait uç değer göz ardı edildiğinde EKT grubundaki hastalarının ortanca değerleri T1 anında en yüksek, T2 anında ise en düşük olarak görülmektedir. Çalışma dizaynında akut enfeksiyöz hastalık varlığı çalışmadan dışlanma kriterleri olarak belirlenmiştir. Bu durumda bu uç değere neyin yol açtığı saptanamamış olup bu bulgular tartışmaya açıktır. Bu nedenle EKT gibi farmakoterapiye göre daha nadir uygulanan bir tedavi ile ilgili yapılacak olan çalışmaların çok merkezli olarak gerçekleştirilmesinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz, bu şekilde uç değerlerin analiz öncesinde analizde kullanılacak veri sayısını düşürmeden rahatlıkla çıkarılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

EKT grubunda T2 anındaki IFN-gama düzeylerinin istatistiksel anlamlı olmasa da T0 anına göre azalma trendinde olduğu görülmüştür. ($p=0,075$) EKT ile hastaların IFN-gama düzeyleri ortanca değerlerinde T1 anında artış izlenmiş, T2 anındaki ortanca değerinin ise IFN-gama bazal düzeylerinden daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum, EKT'nin akut etkisinin immün sistemde stimülasyon, uzun dönem etkisinin ise immün sistemi baskılama olduğu düşüncesini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda T1 anında EKT grubunda IL-6 ve hsCRP düzeylerinin yüksek olarak saptanmasının nedeninin bu dönemde hala EKT'nin akut etkilerinin

devam ediyor olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmanın planlanması aşamasında literatür incelenmiş ve çalışmaların çoğunda inflamatuvar sitokinlerin EKT seansından 24 saat sonra bazal düzeylerine döndüğü görülmüştür. EKT'nin sitokinlere olan akut etkisini bertaraf etmek amacıyla T1 anındaki kanların tüm EKT seansları bitiminden 24-72 saat sonra alınmasına karar verilmiştir. Ancak hasta uyumu açısından kanların hastanın taburculuğundan önce alınmak istenmesinden dolayı ekseriyetle tüm seansların bitiminden 24 saat sonra alınmıştır. Bu nedenle Freire ve arkadaşlarının (202) önerisine benzer şekilde gelecekte planlanacak olan çalışmaların dizaynında EKT uygulanan hastalarda sitokinlerde olan akut değişimlerin bertaraf edilmesinin istenmesi durumunda tedavi sonrası kan alımının belki de en az 72 saat sonra olması gerektiği düşünülmüştür.

Literatürde depresyonda rTMS tedavisinin kinürenin yolağı metabolitlerine ve inflamasyona olan etkisini inceleyen sadece bir yayın bulunmaktadır. 2018 yılında Leblhuber ve arkadaşlarının (203) ileri yaşta görülen depresyonda yaptığı bu çalışmada; çalışmadaki 10 hastanın her birine 10 seans rTMS tedavisi uygulanmış rTMS tedavisinin kinürenin yolağı metabolitleri ya da neopterin düzeylerine etki etmediği gözlenmiştir.

Çalışmamızda rTMS grubunda dikkat çekici bir bulgu, istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasına rağmen T0-T1 arasında hsCRP düzeylerinde görülen azalma eğilimidir. ($p=0,059$) Bu noktada TMS grubundaki hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık elde edememiş olduğumuzu düşünmekteyiz. Buna ek olarak T0-T1 zaman diliminde hsCRP düzeylerindeki yüzde değişim açısından EKT, TMS ve FARMA grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

Yapılan ileri analizlerde hsCRP düzeylerinde T0-T1 zaman dilimindeki yüzde değişim açısından EKT-FARMA grupları arasında fark saptanmazken; TMS-EKT ve TMS-FARMA grupları arasında fark bulunmuştur. Bu bulgular, aradaki farkın TMS tedavisinin etkisi ile ortaya çıktığını göstermektedir. Ayrıca TNF-alfa düzeylerinin de rTMS tedavisi sonrasında (T0-T2 zaman diliminde) anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.

Sasso ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada rTMS tedavisinin fokal beyin hasarı sonrası gelişen inflamasyon ve apoptotik hücre ölümünü azalttığı belirtilmektedir. (204) Bu çalışmada rTMS'nin potansiyel antiinflamatuvar bir tedavi olabileceği belirtilmektedir. Başka bir çalışmada ise rTMS'nin Parkinson tanılı hastalarda proinflamatuvar sitokinlerden IFN-gama üretimini azalttığı gösterilmiştir. (205) Literatürde yol gösterici az sayıda çalışma olmasına rağmen, çalışmamızda TMS tedavisinin hsCRP ve TNF-alfa düzeylerinde oluşturduğu değişim nedeniyle tedaviye dirençli depresyondaki inflamasyon durumunu azaltıcı bir etki gösterebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın farmakoterapi grubunda kinürenin yolağı ve inflamatuvar parametreler açısından görülen tek değişim T2 anında T0 anına göre pikolinik asit düzeylerinin ve PIC/QUIN oranının artmasıdır. Bu noktada farmakoterapi grubunu oluşturan hastaların demografik ve klinik verileri incelendiğinde mekanizması bilinmese de bu gruptaki tüm hastaların atipik antipsikotik kullandığı ve antipsikotik kullanım oranları açısından bu grubun TMS ve EKT grubundan istatistiksel olarak farklılık gösterdiği görülmektedir. Hipotetik olarak atipik

antipsikotik kullanımının PIC ve PIC/QUIN oranında artışla ilişkili olduğu düşünülebilir.

Çalışmada elde edilen bulguların belki de en çarpıcı olanları tüm hastaların parametre ve kinürenin yolağı metabolitlerine ilişkin oranlarının sağlıklı kontrollerle kıyaslanması sonucu elde edilmiş bulgulardır. Çalışmamızda, tedaviye dirençli depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre bazal (T0) kinolinik asit düzeyleri yüksek; bazal pikolinik asit düzeyleri ise düşük olarak bulunmuştur. Tedaviye dirençli depresyon hastalarında nörotoksik bir kinürenin yolağı metaboliti ve aynı zamanda NMDA agonisti olan kinolinik asidin artması; ek olarak nöroprotektif pikolinik asidin düzeylerinin azalması bahsedilen metabolitlerin tedaviye dirençli depresyon etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Bu noktada ACMSD enziminin tedaviye dirençli depresyonda öneme sahip olabileceğinden bahsedilebilir. Brundin ve arkadaşları (206) tarafından 2016 yılında yapılan, önemli bir kısmını MDB hastalarının oluşturduğu bir çalışmada suicidal eğilimleri olan hastaların PIC ve QUIN düzeyleri (plazma ve BOS) sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Çalışmada suicidal eğilimi olan hastaların plazma ve BOS pikolinik asit düzeyleri düşük olarak saptanırken, kinolinik asit ölçümleri arasında fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada intihar girişiminde bulunan hastaların BOS pikolinik asit düzeylerinin 2 yıl boyunca düşük olarak seyrettiği görülmüştür. Keza, intihar eğilimleri olan hastaların plazma ve BOS PIC/QUIN oranları daha düşük olarak saptanmıştır. Çalışmada pikolinik asit oluşumunu sağlayan ACMSD enzimidaki bir polimorfizmin suicidal girişiminde bulunanlarda

daha sık olduğu saptanmış ve bu polimorfizmin yüksek BOS QUIN düzeyleriyle ilişkili olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrollere kıyasla tedaviye dirençli hastaların pikolinik asit düzeylerinin düşük; kinolinik asit düzeylerinin ise yüksek olarak saptanmasının nedeninin ACMSD enziminin aktivitesinde bir azalma nedeniyle olabileceği; bu durumun nedeninin ise enzimin fonksiyonunda ya da doku ekspresyonunda azalma olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızdaki bulgular değerlendirildiğinde, sağlıklı kişilerde kinürenin yolağındaki ACMSD enziminin yeterli aktivitesi ile birlikte koruyucu olan pikolinik aside doğru yolağın akışı olası görünmektedir. Yapılacak olan ek çalışmalar ile benzer bulgular elde edildiği takdirde TDD tedavisi için yeni antidepresanlar geliştirilmesi amacıyla ACMSD enziminin modülasyonunun gelecek dönemdeki araştırma konularından biri olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda, T0 anında, tüm hastalarda QUIN/3-HK oranının sağlıklı kontrollere göre yüksek; PIC/3-HK ve PIC/QUIN oranlarının ise düşük olması tedaviye dirençli depresyonda ACMSD enziminin aktivitesinin azalmış olabileceğini düşündüren destekleyici bulgulardır. ACMSD enziminin aktivitesinde azalma sonucu meydana gelen düşük PIC düzeyleri nedeniyle PIC'in nöroprotektif etkilerinden istifade edilemeyecek; buna ek olarak oluşan kinolinik asit glutamaterjik aktiviteyi artırarak nörotoksik etkilere yol açacaktır. Fazla miktarda oluşacak olan QUIN mikrogial aktivasyona ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak nöroinflamatuvar süreçlere de neden olacaktır. (160, 206) Kinolinik asit ve kinürenik asitin BOS'a geçmediği kabul edilmektedir. Bununla birlikte kinolinik asit ve inflamatuvar sitokinler kan beyin bariyerinde hasar

oluşturabilmektedir. Nisan 2019’da yayınlanan bir derlemede kan beyin bariyerinin bazı psikiyatrik hastalıklarda bozulabileceği ve dolaşımdaki kinolinik asit (ve muhtemel başka metabolitlerin) beyine geçişinin altta yatan inflamasyon durumuna bağlı olabileceği belirtilmektedir. (155) Tedaviye dirençli depresyonda en azından belirli bir hasta grubunda inflamasyonun hastalık patogenezinin eşlik ettiği düşünülmektedir. Bu açıdan konvansiyonel olarak kinolinik asit ve kinürenik asidin kan beyin bariyerini geçmiyor olduğu bilgisi, gerek kinolinik asidin gerek de inflamasyonun kan beyin bariyerini bozabileceği bilgisi ile birlikte belki de yeniden değerlendirilmesi gereken bir konu olacaktır. Kan beyin bariyerini geçme özelliği açısından pikolinik asit ile ilgili ise şu ana kadar net bir bilgi ortaya konulmamıştır. (144) Yapılacak olan çalışmalar ile bahsedilen bu durum muhtemelen netlik kazanacaktır.

Çalışmamızda nörotoksik bir metabolit olan 3-HK düzeyleri, hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olma eğilimindedir. ($p=0,062$) Bu durumun nedeni net olarak ortaya konulamamış olsa da hastalarda 3-HK’yı oluşturan kinüreninin ya da 3-HK’nın periferden BOS’a artan geçişi belki de bu tabloyu açıklayabilir. Yine sağlıklı kontrollerde ACMSD enziminin garantörlüğünde PIC/QUIN oranının yüksek olarak seyretmesi durumu nedeniyle; aslında nörotoksik bir metabolit olan 3-HK’nın sağlıklı kontrollerde düzeylerinin artmış olarak görülmesi yolağın ilerleyen basamaklarda pikolinik asite akışın oransal olarak fazla olması dolayısıyla bu durumun bir sorun teşkil etmemesini sağlıyor olabilir.

Literatürde KYNA'nın MDB'de azaldığı, şizofreni ve bipolar bozuklukta arttığı belirtilmektedir. Bu bilgi doğrultusunda çalışmaya psikotik ve bipolar hastalar dahil edilmemiştir. Çalışmamızda hastaların bazal kinürenik asit (KYNA) düzeyleri sağlıklı kontroller ile benzer düzeyde olup istatistiksel fark bulunmamaktadır. Fakat çalışmada tüm hastaların T0 anındaki KYNA/3-HK oranı sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak saptanmıştır. Bu durumun sağlıklı kontrollerde daha önce bahsedilen 3-HK yüksekliği nedeniyle ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Çalışmadaki hastaların bazal TNF-alfa, IFN-gama ve hsCRP düzeyleri kontrollere göre istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte artış trendi göstermektedir. ($p=0,077$; $p=0,096$, $p=0,057$). Görüldüğü üzere muhtemelen çalışmadaki hasta ve kontrol sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiş olabileceği düşünülmektedir. Yine de görülen bu eğilim inflamasyonun TDD etiopatogenezinde rolü olduğunu desteklemektedir.

Çalışmada T1 anındaki yanıt durumu değerlendirilmiş ve hastalar iki gruba ayrılmıştır. Tedaviye yanıt veren hastalar ile yanıt vermeyenlerin bazal (T0 anındaki) IL-6 ve hsCRP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Bu durum tedaviye dirençli hastalarda inflamasyonun tedavi yanıtına etki edebilecek bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Belirtilen IL-6 ve hsCRP düzeyleri arasındaki dramatik farkın dikkate değer bir veri olduğunu düşünmekteyiz. Tedavi direnci olan hastalarda inflamatuvar süreçleri ve özellikle sitokin düzeyleri yüksek seyreden hasta alt gruplarında antiinflamatuvar tedavilerin

etkinliğini inceleyen geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmada T2 anında remisyonunda olan hastaların bazal (T0 anındaki) IL-6 ve hsCRP düzeyleri remisyonunda olmayan hastalara göre düşük olarak saptanmıştır. T2 anındaki IL-6 ve hsCRP düzeyleri ise farklılık göstermemiştir. Remisyonunda olan hastaların hsCRP düzeylerinin T0-T2 arasında arttığı görülmüştür. Bu artışa rağmen T2 anında remisyonundaki hastaların hsCRP ortanca değerleri, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da remisyonunda olmayanlara göre düşük saptanmıştır. Bu aşamada 2015 yılında van Buel ve arkadaşları tarafından yazılan bir derleme akla gelmektedir. (196) Derlemede depresyonda düşük düzey bir inflamasyon durumu olduğu belirtilmektedir. Derlemede TDD’de kullanılan en etkin yöntem olan EKT’nin artmış hematojen ve nöroinflamatuvar immün yanıtla ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Deneyisel çalışmalarda inflamatuvar stimülasyonun nörotrofin ekspresyonunu artırdığı, belirgin nörojenik ve antidepresan benzeri etkilere yol açabildiği gösterilmiştir. (196) (Ek 4) İmmün stimülasyonun nörotrofin ekspresyonunu artırdığı kanıtların yanı sıra bunun tam tersine yönelik de kanıtlar mevcuttur. Vücuttaki dokuların onarımı, sınıflandırılmış immün yanıtlara bağlıdır. Patolojik inflamasyonu yararlı inflamasyondan ayıran yoğunluğu ve ortaya çıkış zamanıdır. Hastalık ve sağlık durumlarındaki beyin plastisitesinin sürdürülmesi bu fenomen ile ilgilidir. İnflamasyonun nöroprotektif özellikleri de tanımlanmıştır. Belki de psikiyatrik bozukluklarda inflamasyonun önemi ve rolünün dengeli bir şekilde olduğunun takdir edilmesi gereklidir. Muhtemelen birtakım inflamasyon nöbetleri ile endojen nöroproteksiyon sağlanabilmektedir. Bununla birlikte, eğer

böyle bir etki mevcutsa şu anda bu etkinin inflamasyonun zararlı sonuçlarından nasıl izole edilebileceğini anlamaktan uzak bir durumdayız.

Sonuç olarak EKT ve diğer elektriksel temelli tedaviler sadece psikiyatri alanında esaslı tedavi yöntemleri olarak hastalara hizmet etmekle kalmayabilir, aynı zamanda inflamasyonun yararlı yönlerini inceleme fırsatını bizlere sunabilir diye düşünmekteyiz. Bunun için hem translasyonel hem de klinik çalışmaların daha fazla yapılması gerekmektedir. Özetle, hipotetik olarak; belki de kronik depresyonlu ya da tedaviye dirençli depresyonlu hastalarda ya da daha doğru bir yaklaşımla sadece bu hastaların seçilmiş bazı alt gruplarında popüler inanışın aksine proinflamatuvar yanıtın antiinflamatuvar tedavilerle supresyonundan ziyade potensiyalizasyonu terapötik olarak uygun olabilir.

Çalışmamızın belirli bir aşamadan sonra çok merkezli hale getirilmesine rağmen hasta sayısının az olması, çalışmaya hasta uyumunun düşük olması gibi faktörler çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Bununla birlikte özellikle tüm hastaların bulunduğu grup ile sağlıklı kontrollerin kıyaslaması ile elde edilen ve dikkate değer olduğunu düşünülen veriler çalışmamızın güçlü bir yönüdür. Çalışmaya bipolar hastaların ve psikotik semptomlara sahip TDD hastalarının dahil edilmemiş olması çalışmadaki hasta sayısının az olmasına yol açsa da; unipolar majör depresif bozukluk patogenezinin bipolar bozukluktan farklı özellikler arzemesi dolayısıyla çalışmada sadece unipolar TDD hastalarının bulunması yine çalışmamızın güçlü yönlerindendir. Yine, kinürenin yolağındaki çok sayıda metabolitin analiz edilmiş olması ve bu yolakla ilişkisi olduğu bilinen birçok

inflatuar belirtecın d zeyının  l  lm    lması da  alı mamızın g  l  y nlerındendir.

6. SONUÇLAR

Tedaviye dirençli depresyon patogeneğinde monoaminerjik hipotez dışında başka biyolojik faktörlerin de rolünün olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda EKT'nin etkilerinden birinin akut dönemde inflamasyonu stimüle ederek nöroplastisite ve nörojenezi artırmak, uzun dönemde ise inflamasyonu baskılamak olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir. TMS tedavisinin inflamatuvar süreçleri baskılamasının, etkinliğinin ortaya çıkmasını sağlayan nedenlerden olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tedaviye dirençli hastalardaki bazal pikolinik asit düzeylerinin ve pikolinik asit/kinolinik asit oranının sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle, pikolinik asiti oluşturan ACMSD enzim aktivitesinin ve kinürenin yolağının incelendiği ek çalışmaların yapılmasının hastalık patogeneğinin aydınlatılması ve bu hasta grubunda yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesi açısından önemli olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ölçülen inflamatuvar parametrelerden üçünün (hsCRP, TNF-alfa ve IFN-gama) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastalardaki düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre artış eğiliminde olması tedaviye dirençli depresyon tanıılı hastaların en azından belirli bir alt grubunda inflamatuvar yolaklarda disregülasyon olduğunu düşündürmektedir. Tedaviye yanıt veren ve remisyona giren hastaların bazal IL-6 ve hsCRP düzeylerinin, tedavi yanıtı olmayan ve remisyona girmeyen hastalara göre daha düşük olması hastalardaki bazal inflamasyonun tedavi direncine neden olabileceğini düşündürmektedir. Tedaviye dirençli depresyon hastalarında

inflamatuar belirteçlerin ölçülmesi bu hastaların tedavilerinin yönetiminde yönlendirici olabilir. Mevcut tedaviler sonucunda klinik fayda görmeyen hastaların tedavisinde destekleyici bir yaklaşım olarak anti-inflamatuar temelli yaklaşımların etkin olabileceği düşünülmektedir.

Tedaviye dirençli depresyonda nöroplastisite, inflamasyon ya da kinürenin yolağı ile ilgili biyobelirteçlerin değerlendirilmesi sonucunda hastaların belirli alt gruplara ayrılması mümkün olabilecek ve böylece bu hastaların tedavisinin kişiselleştirilme ihtimalinin ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak tedaviye dirençli unipolar majör depresif bozukluk tanılı hastalarda EKT, rTMS ve ketamin gibi oldukça etkin tedavi yaklaşımlarının kinürenin yolağı, inflamatuar süreçler, glutamaterjik sistem, nöroplastisite ve nöroenez üzerine etkilerini inceleyen geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasının hastalık patogenezinin aydınlatılması ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesi için önemli olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Organization WH. Depression and other common mental disorders: global health estimates. 2017.
2. Schwieler L, Samuelsson M, Frye MA, Bhat M, Schuppe-Koistinen I, Jungholm O, et al. Electroconvulsive therapy suppresses the neurotoxic branch of the kynurenine pathway in treatment-resistant depressed patients. *Journal of neuroinflammation*. 2016;13(1):51.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR* D report. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
4. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment—resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2007;52(1):46-54.
5. Machado-Vieira R, Baumann J, Wheeler-Castillo C, Latov D, Henter I, Salvatore G, et al. The timing of antidepressant effects: a comparison of diverse pharmacological and somatic treatments. *Pharmaceuticals*. 2010;3(1):19-41.
6. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science*. 2017;357(6349):eaaf9794.
7. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(1):22.
8. Guillemin GJ, Kerr SJ, Pemberton LA, Smith DG, Smythe GA, Armati PJ, et al. IFN- β 1b Induces Kynurenine Pathway Metabolism in Human Macrophages: Potential Implications for Multiple Sclerosis Treatment. *Journal of interferon & cytokine research*. 2001;21(12):1097-101.
9. Amirkhani A, Rajda C, Arvidsson B, Bencsik K, Boda K, Seres E, et al. Interferon- β affects the tryptophan metabolism in multiple sclerosis patients. *European journal of neurology*. 2005;12(8):625-31.
10. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16065.
11. Organization WH. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization. Organization as. 2008.
12. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, De Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*. 2011;9(1):90.
13. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of general psychiatry*. 2009;66(7):785-95.
14. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA psychiatry*. 2018;75(4):336-46.

15. Muller JC, Pryor WW, Gibbons JE, Orgain ES. Depression and anxiety occurring during Rauwolfia therapy. *Journal of the American Medical Association*. 1955;159(9):836-9.
16. Harris T. Depression induced by Rauwolfia compounds. *The American journal of psychiatry*. 1957;113(10):950.
17. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American journal of Psychiatry*. 1965;122(5):509-22.
18. Freis ED. Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *New England Journal of Medicine*. 1954;251(25):1006-8.
19. Bunney WE, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions: A review. *Archives of General Psychiatry*. 1965;13(6):483-94.
20. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *The British Journal of Psychiatry*. 1967;113(504):1237-64.
21. Lapin IP, Oxenkrug G. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *The Lancet*. 1969;293(7586):132-6.
22. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Experimental and clinical psychopharmacology*. 2015;23(1):1.
23. Blier P, Briley M. The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2011;7(Suppl 1):15.
24. Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2002;5(Suppl: 4):11-8.
25. Mann JJ, Malone KM, Sweeney JA, Brown RP, Linnoila M, Stanley B, et al. Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15(6):576.
26. Sadock B, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences: Walters Kluwer; 2015.
27. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatric Clinics*. 2012;35(1):51-71.
28. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.
29. Culverhouse RC, Saccone NL, Horton AC, Ma Y, Anstey KJ, Banaschewski T, et al. Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Molecular psychiatry*. 2018;23(1):133.
30. Moret C, Briley M. The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2011;7(Suppl 1):9.
31. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013;37(10):2331-71.
32. Wong M-L, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001;2(5):343.

33. Holsboer F, Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annual review of psychology*. 2010;61:81-109.
34. Nikkheslat N, Pariante CM, Zunszain PA. Neuroendocrine Abnormalities in Major Depression: An Insight Into Glucocorticoids, Cytokines, and the Kynurenine Pathway. *Inflammation and Immunity in Depression*: Elsevier; 2018. p. 45-60.
35. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*. 2011;73(2):114-26.
36. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Riedesel K, Wiedemann K, Kellner M, et al. Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. *Biological psychiatry*. 2009;66(9):879-85.
37. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *Journal of affective disorders*. 2018;233:45-67.
38. O'Keane V, Frodl T, Dinan TG. A review of atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(10):1589-99.
39. Belanoff JK, Kalehzan M, Sund B, Fleming Ficek SK, Schatzberg AF. Cortisol activity and cognitive changes in psychotic major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(10):1612-6.
40. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas K, De Jonge P, Beekman A, Penninx B. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Molecular psychiatry*. 2013;18(6):692.
41. Wong M-L, Kling MA, Munson PJ, Listwak S, Licinio J, Prolo P, et al. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(1):325-30.
42. Ising M, Horstmann S, Kloiber S, Lucae S, Binder EB, Kern N, et al. Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression—a potential biomarker? *Biological psychiatry*. 2007;62(1):47-54.
43. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of psychiatric research*. 1994;28(4):341-56.
44. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in neurosciences*. 2008;31(9):464-8.
45. Nikkheslat N, Zunszain P, Carvalho L, Anacker C. Antidepressant Actions on Glucocorticoid Receptors. *Stress: Neuroendocrinology and Neurobiology: Handbook of Stress Series*. 2016;2:279.
46. Anacker C, Zunszain PA, Cattaneo A, Carvalho LA, Garabedian MJ, Thuret S, et al. Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Molecular psychiatry*. 2011;16(7):738.

47. Chan SW, Harmer CJ, Norbury R, O'Sullivan U, Goodwin GM, Portella MJ. Hippocampal volume in vulnerability and resilience to depression. *Journal of affective disorders*. 2016;189:199-202.
48. Stahl SM, Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications: Cambridge university press; 2013.
49. Zeren T, Tamam L, Evlice YE. Elektrokonvülsif terapi (EKT): Bir genel değerlendirme. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2003;12(4).
50. Aldini G. Essai theorique et experimental sur le galvanisme, avec une serie d'experiences faites en presence des commissaires de l'Institut national de France, et en divers amphitheatres anatomiques de Londres, par Jean Aldini... Avec planches: De l'imprimerie de Fournier Fils; 1804.
51. Faedda GL, Becker I, Baroni A, Tondo L, Aspland E, Koukopoulos A. The origins of electroconvulsive therapy: Prof. Bini's first report on ECT. *Journal of affective disorders*. 2010;120(1-3):12-5.
52. Fritsch G. Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch, anat Physiol Wiss Med*. 1870;37:300-32.
53. Fritsch G, Hitzig E. Electric excitability of the cerebrum (Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns). *Epilepsy & Behavior*. 2009;15(2):123-30.
54. Evlice YE, Tamam L. Elektrokonvülsif Tedavi. 1998.
55. Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP. Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry research*. 1990;31(3):287-96.
56. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *The American journal of psychiatry*. 1996;153(8):985.
57. Khalid N, Atkins M, Tredget J, Giles M, Champney-Smith K, Kirov G. The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *The journal of ECT*. 2008;24(2):141-5.
58. van den Broek WW, de Lely A, Mulder PG, Birkenhäger TK, Bruijn JA. Effect of antidepressant medication resistance on short-term response to electroconvulsive therapy. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(4):400-3.
59. Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar disorders*. 2012;14(2):146-50.
60. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *The Lancet*. 1996;348(9022):233-7.
61. Doksat MK, Aslan S, editors. Tekrarlanan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) ve depresyon tedavisi. *Yeni Symposium*; 2006.
62. Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, Boyadjis T, Brock DG, Cook IA, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depression and anxiety*. 2012;29(7):587-96.
63. Ciobanu C, Girard M, Marin B, Labrunie A, Malauzat D. rTMS for pharmacoresistant major depression in the clinical setting of a psychiatric

- hospital: effectiveness and effects of age. *Journal of affective disorders*. 2013;150(2):677-81.
64. Rostami R, Kazemi R, Nitsche MA, Gholipour F, Salehinejad M. Clinical and demographic predictors of response to rTMS treatment in unipolar and bipolar depressive disorders. *Clinical Neurophysiology*. 2017;128(10):1961-70.
 65. Griffiths C, O'Neill-Kerr A, Millward T, Da Silva K. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for depression: outcomes in a United Kingdom (UK) clinical practice. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2019;1-6.
 66. Svensson AF, Khaldi M, Engström I, Matusevich K, Nordenskjöld A. Remission rate of transcranial magnetic stimulation compared with electroconvulsive therapy: a case-control study. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2018;72(7):471-6.
 67. Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ, Daskalakis ZJ. A study of the pattern of response to rTMS treatment in depression. *Depression and anxiety*. 2016;33(8):746-53.
 68. Hodes GE, Kana V, Menard C, Merad M, Russo SJ. Neuroimmune mechanisms of depression. *Nature neuroscience*. 2015;18(10):1386.
 69. Dean B. Understanding the role of inflammatory-related pathways in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: evidence from human peripheral studies and CNS studies. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14(7):997-1012.
 70. Müller N, Myint A-M, Schwarz MJ. Inflammatory biomarkers and depression. *Neurotoxicity research*. 2011;19(2):308-18.
 71. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*. 2009;65(9):732-41.
 72. Raison CL, Lowry CA, Rook GA. Inflammation, sanitation, and consternation: loss of contact with coevolved, tolerogenic microorganisms and the pathophysiology and treatment of major depression. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(12):1211-24.
 73. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Medical hypotheses*. 1991;35(4):298-306.
 74. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1995;19(1):11-38.
 75. Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain research*. 1996;711(1-2):163-74.
 76. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon- α . *CNS drugs*. 2005;19(2):105-23.
 77. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *Journal of affective disorders*. 2002;72(3):237-41.
 78. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(13):961-6.

79. Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, et al. Neurobehavioral effects of interferon- α in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(5):643.
80. Kraus M, Schäfer A, Al-Taie O, Scheurlen M. Prophylactic SSRI during interferon alpha re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *Journal of viral hepatitis*. 2005;12(1):96-100.
81. Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(10):2143-51.
82. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
83. Köhler C, Freitas T, Maes Md, De Andrade N, Liu C, Fernandes B, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;135(5):373-87.
84. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*. 2015;49:206-15.
85. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2009;71(2):171-86.
86. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA psychiatry*. 2014;71(12):1381-91.
87. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Molecular psychiatry*. 2018;23(2):335.
88. Köhler-Forsberg O, Nicolaisen Lydholm C, Hjorthøj C, Nordentoft M, Mors O, Benros ME. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: Meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2019.
89. Katsuura G, Arimura A, Koves K, Gottschall PE. Involvement of organum vasculosum of lamina terminalis and preoptic area in interleukin 1 beta-induced ACTH release. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1990;258(1):E163-E71.
90. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation*. 1995;2(4):241-8.
91. Banks WA, Farr SA, Morley JE. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation*. 2002;10(6):319-27.

92. Banks WA, Erickson MA. The blood–brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiology of disease*. 2010;37(1):26-32.
93. Ek M, Kurosawa M, Lundeborg T, Ericsson A. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1 β : role of endogenous prostaglandins. *Journal of Neuroscience*. 1998;18(22):9471-9.
94. Maier SF, Goehler LE, Fleshner M, Watkins LR. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;840(1):289-300.
95. Matsumura K, Kobayashi S. Signaling the brain in inflammation: the role of endothelial cells. *Front Biosci*. 2004;9:2819-26.
96. D'Mello C, Le T, Swain MG. Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor α signaling during peripheral organ inflammation. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(7):2089-102.
97. Kou X, Liu M. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Journal of International Oncology*. 2010;37(3):188-90.
98. Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways. *Brain, behavior, and immunity*. 2007;21(6):727-35.
99. Yarlagadda A, Alfson E, Clayton AH. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. *Psychiatry (Edmont)*. 2009;6(11):18.
100. Dinarello CA. Biology of interleukin 1. *The FASEB Journal*. 1988;2(2):108-15.
101. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunology and Allergy Clinics*. 2009;29(2):247-64.
102. Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, Licht T, Weidenfeld J, Ben-Hur T, et al. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Molecular psychiatry*. 2008;13(7):717.
103. Koo JW, Duman RS. IL-1 β is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(2):751-6.
104. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Choudhury S, Musaelyan K, Myint AM, et al. Interleukin-1 β : a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(4):939.
105. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical immunology*. 2010;125(2):S53-S72.
106. Kishimoto T. Factors affecting B-cell growth and differentiation. *Annual review of immunology*. 1985;3(1):133-57.
107. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical journal*. 1990;265(3):621.
108. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2014;6(10):a016295.
109. McAfoose J, Baune B. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2009;33(3):355-66.

110. Misiak B, Beszlej JA, Kotowicz K, Szewczuk-Bogusławska M, Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, et al. Cytokine alterations and cognitive impairment in major depressive disorder: from putative mechanisms to novel treatment targets. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018;80:177-88.
111. Carswell E, Old LJ, Kassel R, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1975;72(9):3666-70.
112. Griffin GK, Newton G, Tarrio ML, Bu D-x, Maganto-Garcia E, Azcutia V, et al. IL-17 and TNF- α sustain neutrophil recruitment during inflammation through synergistic effects on endothelial activation. *The Journal of Immunology*. 2012;188(12):6287-99.
113. Vieira S, Lemos H, Grespan R, Napimoga M, Dal-Secco D, Freitas A, et al. A crucial role for TNF- α in mediating neutrophil influx induced by endogenously generated or exogenous chemokines, KC/CXCL1 and LIX/CXCL5. *British journal of pharmacology*. 2009;158(3):779-89.
114. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(8):754-62.
115. Scott D, Kingsley G. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(7):704-12.
116. A Frankola K, H Greig N, Luo W, Tweedie D. Targeting TNF-alpha to elucidate and ameliorate neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2011;10(3):391-403.
117. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*. 2007;55(5):453-62.
118. Abelaira HM, Silva RH, Carlessi AS, Quevedo J, Réus GZ. Neuro-Immune Interactions in Depression: Mechanisms and Translational Implications. *Neurobiology of Depression: Elsevier*; 2019. p. 75-88.
119. McCoy MK, Tansey MG. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *Journal of neuroinflammation*. 2008;5(1):45.
120. Cunningham A, Murray C, O'Neill L, Lynch M, O'connor J. Interleukin-1 β (IL-1 β) and tumour necrosis factor (TNF) inhibit long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vitro. *Neuroscience letters*. 1996;203(1):17-20.
121. Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and depression. *Behavioral neurobiology of depression and its treatment: Springer*; 2012. p. 135-51.
122. Kaster MP, Gadotti VM, Calixto JB, Santos AR, Rodrigues ALS. Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor- α in mice. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):419-26.
123. Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAK-STAT. *Science*. 2002;296(5573):1653-5.

124. Platanias LC. Mechanisms of type-I-and type-II-interferon-mediated signalling. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(5):375.
125. Young HA, Hardy KJ. Role of interferon- γ in immune cell regulation. *Journal of leukocyte biology*. 1995;58(4):373-81.
126. Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Frontiers in immunology*. 2014;5:491.
127. Shrive AK, Gheetham GM, Holden D, Myles DA, Turnell WG, Volanakis JE, et al. Three dimensional structure of human C-reactive protein. *Nature structural biology*. 1996;3(4):346.
128. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals of medicine*. 2000;32(4):274-8.
129. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine*. 1930;52(4):561-71.
130. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *The American journal of pathology*. 2001;158(3):1039-51.
131. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(4):1351-7.
132. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
133. Chamberlain SR, Cavanagh J, de Boer P, Mondelli V, Jones DN, Drevets WC, et al. Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. *The British Journal of Psychiatry*. 2019;214(1):11-9.
134. Tayefi M, Shafiee M, Kazemi-Bajestani SMR, Esmaeili H, Darroudi S, Khakpouri S, et al. Depression and anxiety both associate with serum level of hs-CRP: a gender-stratified analysis in a population-based study. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;81:63-9.
135. Widner B, Laich A, Sperner-Unterweger B, Ledochowski M, Fuchs D. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression—what is the link? *Brain, behavior, and immunity*. 2002;16(5):590-5.
136. Maes M, Scharpé S, Meltzer HY, Okayli G, Bosmans E, d'Hondt P, et al. Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry research*. 1994;54(2):143-60.
137. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(3):722-9.
138. Oakley RH, Jewell CM, Yudit MR, Bofetiado DM, Cidlowski JA. The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor β isoform specificity and mechanisms of action. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(39):27857-66.

139. Carvalho L, Bergink V, Sumaski L, Wijkhuijs J, Hoogendijk W, Birkenhager T, et al. Inflammatory activation is associated with a reduced glucocorticoid receptor alpha/beta expression ratio in monocytes of inpatients with melancholic major depressive disorder. *Translational psychiatry*. 2014;4(1):e344.
140. Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain, behavior, and immunity*. 2007;21(1):9-19.
141. Pariante CM, Pearce BD, Pisell TL, Sanchez CI, Po C, Su C, et al. The proinflammatory cytokine, interleukin-1 α , reduces glucocorticoid receptor translocation and function. *Endocrinology*. 1999;140(9):4359-66.
142. Pardridge WM. Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochemical research*. 1998;23(5):635-44.
143. Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu H-Q. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13(7):465.
144. Byleva EY, Brundin L. Kynurenine pathway metabolites and suicidality. *Neuropharmacology*. 2017;112:324-30.
145. Maes M, Anderson G, Kubera M, Berk M. Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans-signalling in depression? Expert opinion on therapeutic targets. 2014;18(5):495-512.
146. Robinson CM, Hale PT, Carlin JM. The role of IFN- γ and TNF- α -responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine dioxygenase. *Journal of interferon & cytokine research*. 2005;25(1):20-30.
147. Oxenkrug GF. Genetic and hormonal regulation of tryptophan–kynurenine metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1122(1):35-49.
148. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012;36(2):764-85.
149. Gal E, Sherman A. Synthesis and metabolism of L-kynurenine in rat brain. *Journal of neurochemistry*. 1978;30(3):607-13.
150. Fukui S, Schwarcz R, Rapoport SI, Takada Y, Smith QR. Blood–brain barrier transport of kynurenines: implications for brain synthesis and metabolism. *Journal of neurochemistry*. 1991;56(6):2007-17.
151. Engin A, Engin AB. Tryptophan metabolism: implications for biological processes, health and disease: Humana Press; 2015.
152. Chen Y, Guillemin GJ. Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy states. *International Journal of Tryptophan Research*. 2009;2:IJTR. S2097.
153. Vécsei L, Szalárdy L, Fülöp F, Toldi J. Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. *Nature reviews Drug discovery*. 2013;12(1):64.

154. Kessler M, Terramani T, Lynch G, Baudry M. A glycine site associated with N-methyl-D-aspartic acid receptors: characterization and identification of a new class of antagonists. *Journal of neurochemistry*. 1989;52(4):1319-28.
155. Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Molecular psychiatry*. 2019;1.
156. Carpenedo R, Pittaluga A, Cozzi A, Attucci S, Galli A, Raiteri M, et al. Presynaptic kynurenate-sensitive receptors inhibit glutamate release. *European Journal of Neuroscience*. 2001;13(11):2141-7.
157. Foster AC, Vezzani A, French ED, Schwarcz R. Kynurenic acid blocks neurotoxicity and seizures induced in rats by the related brain metabolite quinolinic acid. *Neuroscience letters*. 1984;48(3):273-8.
158. Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, Samuelsson M, Träskman-Bendz L, Guillemin GJ, et al. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain, behavior, and immunity*. 2015;43:110-7.
159. Tavares RG, Tasca CI, Santos CE, Alves LcB, Porciúncula LO, Emanuelli T, et al. Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. *Neurochemistry international*. 2002;40(7):621-7.
160. Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *The FEBS journal*. 2012;279(8):1356-65.
161. Grant R, Coggan S, Smythe G. The physiological action of picolinic acid in the human brain. *International journal of tryptophan research*. 2009;2:IJTR. S2469.
162. Docherty JP, SACK DA, ROFFMAN M, FINCH M, KOMOROWSKI JR. A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving. *Journal of Psychiatric Practice®*. 2005;11(5):302-14.
163. Skaper SD. Impact of Inflammation on the Blood–Neural Barrier and Blood–Nerve Interface: From Review to Therapeutic Preview. *International review of neurobiology*. 137: Elsevier; 2017. p. 29-45.
164. Pollak TA, Drndarski S, Stone JM, David AS, McGuire P, Abbott NJ. The blood–brain barrier in psychosis. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(1):79-92.
165. Heyes MP, Brew BJ, Saito K, Quearry BJ, Price RW, Lee K, et al. Inter-relationships between quinolinic acid, neuroactive kynurenines, neopterin and β 2-microglobulin in cerebrospinal fluid and serum of HIV-1-infected patients. *Journal of neuroimmunology*. 1992;40(1):71-80.
166. Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, Lawson MA, Woolwine BJ, Vogt G, et al. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- α : relationship to CNS immune responses and depression. *Molecular psychiatry*. 2010;15(4):393.
167. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*. 2018;555(7696):377.
168. Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Terreros-Roncal J, Rábano A, Cafini F, Pallas-Bazarra N, et al. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in

- neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nature medicine*. 2019;1.
169. Steiner E, Tata M, Frisén J. A fresh look at adult neurogenesis. *Nature medicine*. 2019;1.
 170. Ming G-l, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*. 2011;70(4):687-702.
 171. Ernst A, Frisén J. Adult neurogenesis in humans-common and unique traits in mammals. *PLoS biology*. 2015;13(1):e1002045.
 172. Kempermann G. Off the beaten track: new neurons in the adult human striatum. *Cell*. 2014;156(5):870-1.
 173. Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J, et al. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell*. 2014;156(5):1072-83.
 174. Egeland M, Zunszain PA, Pariante CM. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16(4):189.
 175. Molendijk M, Spinhoven P, Polak M, Bus B, Penninx B, Elzinga B. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484). *Molecular psychiatry*. 2014;19(7):791.
 176. Kraus C, Castren E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity—links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;77:317-26.
 177. Chapleau CA, Pozzo-Miller L. Divergent roles of p75NTR and Trk receptors in BDNF's effects on dendritic spine density and morphology. *Neural plasticity*. 2012;2012.
 178. Duman RS, Li N. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2012;367(1601):2475-84.
 179. Qiao H, Li M-X, Xu C, Chen H-B, An S-C, Ma X-M. Dendritic spines in depression: what we learned from animal models. *Neural plasticity*. 2016;2016.
 180. Norrholm SD, Ouimet CC. Altered dendritic spine density in animal models of depression and in response to antidepressant treatment. *Synapse*. 2001;42(3):151-63.
 181. Duman CH, Duman RS. Spine synapse remodeling in the pathophysiology and treatment of depression. *Neuroscience letters*. 2015;601:20-9.
 182. Boldrini M, Butt TH, Santiago AN, Tamir H, Dwork AJ, Rosoklija GB, et al. Benzodiazepines and the potential trophic effect of antidepressants on dentate gyrus cells in mood disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014;17(12):1923-33.
 183. Sancar F. New Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Jama*. 2019;321(15):1449-.

184. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature medicine*. 2016;22(3):238.
185. Duman RS, Aghajanian GK. Neurobiology of rapid acting antidepressants: role of BDNF and GSK-3 β . *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(1):233.
186. Li N, Lee B, Liu R-J, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329(5994):959-64.
187. Welberg L. Psychiatric disorders: Ketamine modifies mood through mTOR. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010;11(10):666.
188. Beyeler A. Do antidepressants restore lost synapses? *Science*. 2019;364(6436):129-30.
189. Moda-Sava R, Murdock M, Parekh P, Fetcho R, Huang B, Huynh T, et al. Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation. *Science*. 2019;364(6436):eaat8078.
190. Cryan JF, O'Leary OF. A glutamate pathway to faster-acting antidepressants? *Science*. 2010;329(5994):913-4.
191. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*. 2008;9(1):46.
192. Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010;11(10):682.
193. Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, glutamate, and glia: a trio of trouble in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):193.
194. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009;12(4):561-78.
195. Guloksuz S, Arts B, Walter S, Drukker M, Rodriguez L, Myint A-M, et al. The impact of electroconvulsive therapy on the tryptophan–kynurenine metabolic pathway. *Brain, behavior, and immunity*. 2015;48:48-52.
196. Van Buel E, Patas K, Peters M, Bosker F, Eisel U, Klein H. Immune and neurotrophin stimulation by electroconvulsive therapy: is some inflammation needed after all? *Translational psychiatry*. 2015;5(7):e609.
197. Guloksuz S, Rutten BP, Arts B, van Os J, Kenis G. The immune system and electroconvulsive therapy for depression. *The journal of ECT*. 2014;30(2):132-7.
198. Lehtimäki K, Keränen T, Huuhka M, Palmio J, Hurme M, Leinonen E, et al. Increase in plasma proinflammatory cytokines after electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. *The journal of ECT*. 2008;24(1):88-91.
199. Rotter A, Biermann T, Stark C, Decker A, Demling J, Zimmermann R, et al. Changes of cytokine profiles during electroconvulsive therapy in patients with major depression. *The journal of ECT*. 2013;29(3):162-9.
200. Fluitman SB, Heijnen CJ, Denys DA, Nolen WA, Balk FJ, Westenberg HG. Electroconvulsive therapy has acute immunological and neuroendocrine

- effects in patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2011;131(1-3):388-92.
201. Yrondi A, Sporer M, Peran P, Schmitt L, Arbus C, Sauvaget A. Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: A systematic review. *Brain stimulation*. 2018;11(1):29-51.
 202. Freire TFV, da Rocha NS, de Almeida Fleck MP. The association of electroconvulsive therapy to pharmacological treatment and its influence on cytokines. *Journal of psychiatric research*. 2017;92:205-11.
 203. Leblhuber F, Steiner K, Gostner J, Fuchs D. Repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with late life depression influences phenylalanine metabolism. *Pteridines*. 2018:87-90.
 204. Sasso V, Bisicchia E, Latini L, Ghiglieri V, Cacace F, Carola V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces remote apoptotic cell death and inflammation after focal brain injury. *Journal of neuroinflammation*. 2016;13(1):150.
 205. Aftanas L, Gevorgyan M, Zhanaeva SY, Dzemidovich S, Kulikova K, Danilenko K, et al. Therapeutic Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Neuroinflammation and Neuroplasticity in Patients with Parkinson's Disease: a Placebo-Controlled Study. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(2):195-9.
 206. Brundin L, Sellgren C, Lim C, Grit J, Pålsson E, Landen M, et al. An enzyme in the kynurenine pathway that governs vulnerability to suicidal behavior by regulating excitotoxicity and neuroinflammation. *Translational psychiatry*. 2016;6(8):e865.

8. ÖZET

MEDİKAL TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA TRİPTOFAN, KİNÜRENİN YOLAĞI METABOLİTLERİ, BDNF VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN SERUM DÜZEYLERİNİN ELEKTROKONVÜLSİF TERAPİ VE TEKRARLANAN TRANSKRANİAL MANYETİK STİMÜLASYON TEDAVİSİ SONRASINDA DEĞİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Depresyonda monoaminerjik sistem temelli tedavi yaklaşımları belirli bir hasta grubunda başarısız olmaktadır. Tedaviye dirençli hastalarda EKT ve rTMS ile kayda değer başarı elde edilmektedir. Bununla birlikte EKT ve rTMS'nin biyolojik etkileri henüz çok net olarak ortaya konulamamıştır. Tedaviye dirençli depresyonun patogenezinin anlaşılabilmesi ve yeni terapötik ajanların geliştirilebilmesi için EKT ve rTMS gibi etkin tedavilerin depresyon patogenezinde rolü olduğu düşünülen yollara etkisini inceleyen çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu nedenle çalışmada, tedaviye dirençli depresyon tanılı hastalarda EKT ve rTMS tedavisinin kinürenin yolağı, inflamasyon ve BDNF üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmanın hasta grubu 30 unipolar tedaviye dirençli depresyon tanılı hastadan, sağlıklı kontrol grubu ise 9 kişiden oluşmaktadır. Hastaların sadece farmakoterapi ile izlenmesi, farmakoterapiye ek olarak EKT uygulanması veya farmakoterapiye ek olarak rTMS tedavisi yapılması kararı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı ve SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Psikiyatri Anabilim Dalı doktorları tarafından çalışmadan ve çalışma dizaynından bağımsız bir şekilde verilmiştir.

Çalışma sonucunda kinürenin yolağındaki ACMSD enziminin aktivitesinin tedaviye dirençli depresyon patogenezinde rolü olabileceği ortaya konulmuştur. Çalışma sonucunda EKT'nin etkilerinden birinin akut dönemde inflamasyonu stimüle ederek nöroplastisite ve nörojenezi artırması, uzun dönemde ise inflamasyonu baskılaması olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, rTMS tedavisinin anti-inflamatuar etkilere yol açabileceğini gösteren bulgular edinilmiştir.

Tedaviye dirençli majör depresif bozukluk hastalarında artmış inflamatuvar süreçlerin tedavi yanıtıyla ilişkisinin olabileceği gösterilmiştir. Dirençli depresyonda hastanın mevcut tedavisine ek olarak anti-inflamatuar tedavilerin uygulanmasının hastaların tedavi yanıtı ve remisyon durumunu etkileyip etkilemediğini inceleyen ek çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Birtakım biyobelirteçlerin değerlendirilmesinin ardından tedaviye dirençli depresyon hastalarının çeşitli alt gruplara ayrılabilceği ve bu sayede bu alt gruplara özgü farklı tedavi yaklaşımlarının uygulanabileceği düşünülmüştür.

9. ABSTRACT

EVALUATION OF CHANGES IN SERUM KYNURENINE PATHWAY METABOLITES, BDNF AND INFLAMMATORY BIOMARKERS AFTER ELECTROCONVULSIVE THERAPY AND REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN PATIENTS WITH TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION

The monoaminergic system-based treatment approaches in depression fail in a particular group of patients. Significant success is achieved with ECT and rTMS in treatment-resistant patients. However, the biological effects of ECT and rTMS have not been clearly established yet. In order to understand the pathogenesis of treatment-resistant depression and to develop new therapeutic agents, studies that examine the effects of effective treatments such as ECT and rTMS on the pathways that are thought to play a role in the pathogenesis of depression need to be done. Therefore, in this study, the effects of ECT and rTMS treatment on kynurenine pathway, inflammation and BDNF were evaluated in patients with treatment-resistant depression.

The study group consisted of 30 unipolar treatment-resistant patients and 9 healthy controls. The decision to administer only pharmacotherapy or ECT/rTMS in addition to pharmacotherapy was given independently of this research by psychiatrists from Gazi University Faculty of Medicine and Ministry of Health University Gulhane Education and Research Hospital.

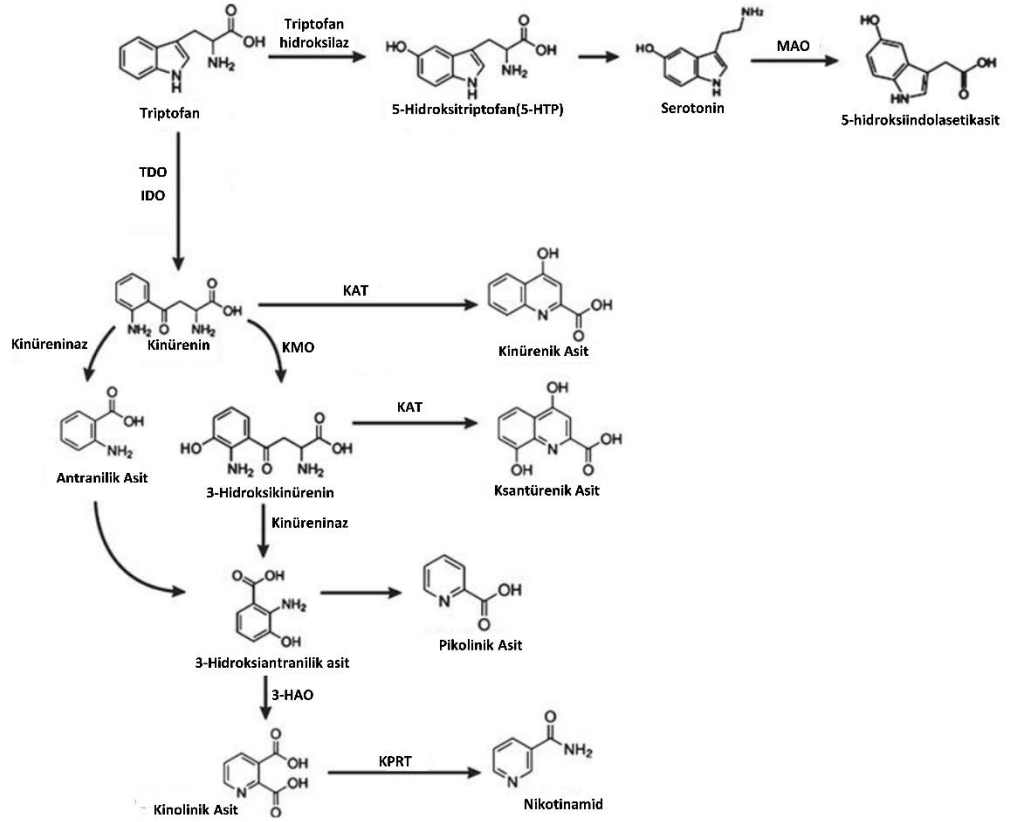
As a result of the study, it was shown that the ACMSD enzyme activity in the kynurenine pathway may have a role in the treatment-resistant depression pathogenesis. One of the effects of ECT was thought to increase neuroplasticity and neurogenesis by stimulating inflammation in the acute period and it was found that long term effects could be suppressing inflammation. In addition, findings suggesting that rTMS treatment may cause anti-inflammatory effects.

It has been shown that increased inflammatory processes may be associated with treatment response in patients with treatment-resistant major depressive disorder. It has been concluded that additional studies should be carried out to determine whether the application of antiinflammatory treatment as a support for the current treatment of the patient will alter the treatment response and remission status in patients with treatment-resistant depression.

Following the evaluation of some biomarkers, the patients with treatment-resistant depression can be subdivided into different subgroups, and it is thought that different treatment approaches specific to these subgroups can be applied.

10. EKLER

Ek 1: Kinürenin Yolağı



Ek 2: Olgu Rapor Formu

OLGU RAPOR FORMU			
HASTA ADI	YAŞ / CİNSİYET/ Eğitim Durumu	TANISI ve Çalışmada Ait Olduğu Grup	Kullandığı İlaçlar ve Dozları
Eşlik eden psikiyatrik hastalık	MDB Tanıya Konduktan İtibaren Geçen Süre	En son atak ne kadar süredir devam etmekte	Kliniğe yatış öyküsü ve sayısı/süresi
Ek hastalık	T0 anındaki MADRS skoru	T1 anındaki MADRS skoru	T2 anındaki MADRS skoru
EKT/TMS seansı sayısı	Daha önce EKT/ TMS yapıp yapılmadığı	T1 anındaki Yanıt / Remisyon / Relaps Durumu	T2 anındaki Yanıt / Remisyon / Relaps Durumu
Ailede psikiyatrik hastaalk tanısı	T0 ile ilk EKT / TMS arasındaki geçen zaman (saat)	T1 ile son EKT / TMS seansı arasında geçen zaman (saat)	T2 ile son kontrol / EKT / TMS arasında geçen zaman (gün)
Sigara / Alkol kullanımı	Menstruasyon durumu(Siklonleri etkileyebilir)	İletişim Numaraları= Hasta ve Yakınının	KAN ALMA ve MADRS doldurulma tarihleri (T0, T1, T2)
		Hasta Tel No:	T0=
		Hasta Yakını Tel No:	T1=
		Hasta Dosya No:	T2=
T0 = EKT / TMS öncesindeki kan alma ve MADRS doldurulma zamanı (sadece medikal tdv. alanlar için T0 ilk bayuru zamanı kabul edilecek)			
T1 = EKT / TMS seanslarının tümünün bitiminden sonraki ilk 3 gün içindeki kan alma ve MADRS doldurulma zamanı (sadece medikal tdv. alan grup için T0'dan 1 ay sonrası)			
T2 = EKT / TMS seanslarının tümünün bitiminden 1 ay sonraki kan alma ve MADRS doldurulma zamanı (sadece medikal tdv. alan grup için T1'den 1 ay sonrası)			
A grubu= Kontrol grubu	B grubu= Sadece ilaç tedavisi	C grubu= EKT + ilaç	D grubu= TMS + ilaç
			MDB = Majör Depresif Bozukluk

Ek 3. Montgomery ve Åsberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği

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

Değerlendirme, belirtilere ilişkin daha açık uçlu sorulardan başlayarak, ayrıntılı olanlara doğru ilerleyen şiddetin kesin bir şekilde derecelendirilmesini sağlayan soruların sorulduğu bir klinik görüşmeye dayanmalıdır. Ölçümü yapan, ölçümün tanımlanan ölçek basamaklarında mı (0-2-4-6), yoksa bu basamakların arasında mı (1-3-5) derecelendirileceğine karar vermelidir. Ölçekteki maddelere göre derecelendirilemeyen bir depresif hastayla karşılaşmanın çok seyrek olabileceğini hatırlatmak önemlidir. Eğer hastadan kesin yanıtlar alınamıyorsa, değerlendirme alışlagelen klinik uygulamalardaki gibi, tüm ilgili ipuçları ve diğer kaynaklardan edinilen bilgiler temel alınarak yapılmalıdır. Ölçek, ölçümler arasındaki herhangi bir zaman aralığı için kullanılabilir; değerlendirme haftada bir ya da farklı süreler için yapılabilir, ancak bu süre mutlaka kaydedilmelidir.

I. GÖRÜNEN KEDER

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

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

II. İFADE EDİLEN KEDER

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

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

III. İÇSEL GERGİNLİK

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

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

IV. UYKUDA AZALMA

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

☐ 0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.

☐ 1

☐ 2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.

☐ 3

☐ 4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.

☐ 5

☐ 6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İŞTAH AZALMASI

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

☐ 0 Normal ya da artmış iştah.

☐ 1

☐ 2 İştah biraz azalmıştır.

☐ 3

☐ 4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.

☐ 5

☐ 6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

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

☐ 0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.

☐ 1

☐ 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.

☐ 3

☐ 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.

☐ 5

☐ 6 Büyük güçlükle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

☐ 0 Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.

☐ 1

☐ 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.

☐ 3

☐ 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.

☐ 5

☐ 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yardımsız yapamaz.

VIII. HİSSEDEMEME

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

☐ 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.

☐ 1

☐ 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.

☐ 3

☐ 4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.

☐ 5

☐ 6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

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

☐ 0 Kötümser düşünceler yoktur.

☐ 1

☐ 2 Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.

☐ 3

☐ 4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.

☐ 5

☐ 6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkarlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

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

☐ 0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.

☐ 1

☐ 2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.

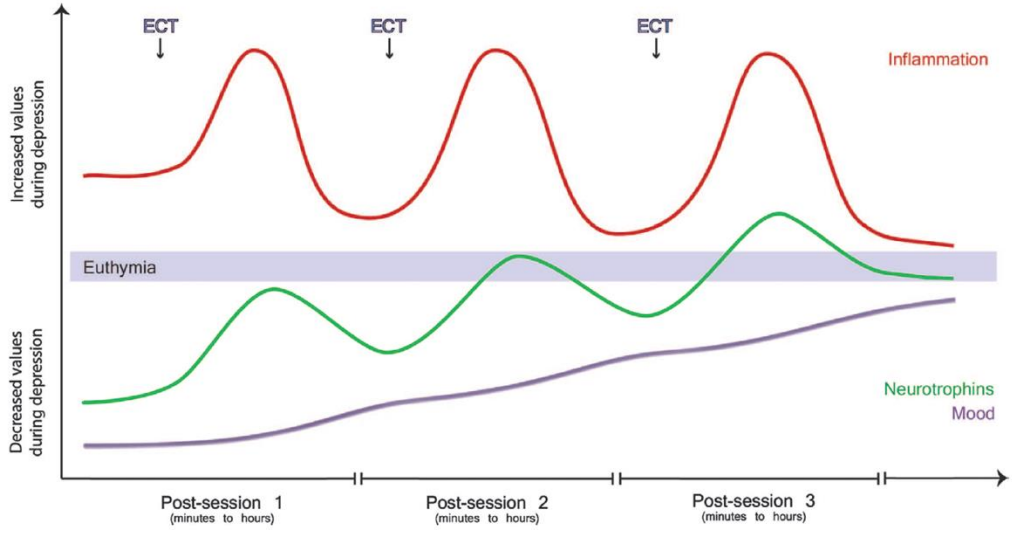
☐ 3

☐ 4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri sıkı ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.

☐ 5

☐ 6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.

Ek 4. EKT tedavisi esnasında meydana geldiği düşünölen, immöün ve nörotrofin stimölasyon arasındaki sinerji (196)



11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Niyazi Samet

Soyadı: YILMAZ

Doğum Yeri ve Tarihi: Pazar/RİZE – 20.06.1988

Eğitimi:

2014-2019: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

2005-2014: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği

Türk Klinik Biyokimya Derneği

Türk Biyokimya Derneği

Bilimsel Etkinlikler:

Yayınlar:

- 1- Ozates S, Elgin KU, Yilmaz NS, Demirel OO, Sen E, Yilmazbas P. Evaluation of oxidative stress in pseudo-exfoliative glaucoma patients treated with and without topical coenzyme Q10 and vitamin E. European journal of ophthalmology. 2018;1120672118779486.

Ödüller:

- 1- En İyi Bildiri 3.lük Ödülü; Klinik Biyokimya Laboratuvarında Çalışılan Parametrelerin Referans Değişim Değerleri; Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği, Uluslararası Katılımlı Kongre & Lab Expo 2018; P-21; Yılmaz NS, Şen B, Arslan B, Narlı B, Afandiyeva N, Gülbahar Ö, Yılmaz Demirtaş C, Elbeg Ş