

# İlk Atak Major Depresyon Hastalarında İnflamasyon ve Oksidatif Stres Belirteçleri ile Tedavi Yanıtı İlişkisinin İncelenmesi: Bir İzlem Çalışması



Gizem EMEKDAR<sup>1</sup>, Halil İbrahim TAŞ<sup>2</sup>, Hilal ŞEHİTOĞLU<sup>3</sup>

## ÖZET

## ABSTRACT

### Investigation of the Relationship between Inflammation and Oxidative Stress Markers and Treatment Response in First-Attack Major Depression Patients: A Follow-Up Study

**Amaç:** Major depresyonda (MD) kullanılabilir biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızın amacı ilk atak MD hastalarında oksidatif stres belirteçlerinden malondialdehid (MDA) ve F2-izoprostan ve inflamasyon belirteçlerinden tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif proteinin (CRP) serum düzeylerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslanması, tedavi sonrasındaki değişimin incelenmesi ve tedavi yanıtı ile belirteç düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

**Objective:** There is a need to biomarkers for major depression (MD). The goals of this study are to compare serum levels of oxidative stress markers malondialdehyde (MDA) and F2-isoprostane and inflammation markers tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) between patients with first-episode MD and healthy controls, to investigate the change of these markers after treatment and to investigate the relationship between levels of these markers and treatment response.

**Yöntem:** Çalışmamız 30 ilk atak MD hastası ve 30 sağlıklı gönüllüde yürütüldü. Katılımcılara klinik değerlendirme yapılarak Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Klinik Global İzlenim Ölçeği uygulandı. Başlangıçtaki ve 8 haftalık tedavi sonrasındaki serum belirteç düzeyleri ölçüldü.

**Method:** Our study was performed in 30 first-episode MD patients and 30 healthy volunteers. During the clinical evaluation Hamilton Depression Rating Scale and Clinical Global Impression Scale were applied to the participants. Serum levels of markers were measured at the baseline and after 8 weeks of treatment.

**Bulgular:** İlk atak MD hastalarında, sağlıklı kontrollere göre IL-6, CRP ve MDA seviyelerinin anlamlı düzeyde daha yüksek, F2-izoprostan seviyelerinin ise daha düşük olduğu görüldü. TNF- $\alpha$  seviyeleri bakımından gruplar arasında fark saptanmadı. İlk atak MD hastalarında tedavi sonrasında TNF- $\alpha$ , IL-6, MDA ve F2-izoprostan seviyelerinin tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azaldığı, CRP seviyelerinde tedavi ile anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Başlangıçtaki F2-izoprostan seviyelerinin yanıt verenlerde vermeyenlere göre daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).

**Results:** Compared to the control group, first-episode MD patients had significantly higher IL-6, CRP and MDA levels and lower F2-isoprostane levels. There was no difference between the groups in terms of TNF- $\alpha$  levels. TNF- $\alpha$ , IL-6, MDA and F2-isoprostane levels decreased significantly after treatment, whereas there was no significant change in CRP levels with treatment. Baseline F2-isoprostane levels were found to be significantly higher in treatment responders than non-responders ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda ilk MD atağını geçiren ve ilaç kullanmayan hastalarda dâhi inflamatuvar süreçler ve oksidatif stres ile ilgili düzensizlikler bulunduğu ve bu düzensizliklerin tedavi sonrasında düzelebildiği gösterildi. Tedavi yanıtıyla başlangıçtaki F2-izoprostan düzeyleri arasında ilişki saptanırken diğer değişkenlerle anlamlı ilişki saptanmadı.

**Conclusion:** In our study, it was shown that there are irregularities related to inflammatory processes and oxidative stress in MD, even in patients who had their first-episode and did not take medication, and these irregularities can be resolved after treatment. While there was a relationship between treatment response and baseline F2-isoprostane levels, there was no relationship with other biomarkers.

**Anahtar Sözcükler:** Biyobelirteçler, depresyon, inflamasyon, oksidatif stres, tedavi yanıtı

**Keywords:** Biomarkers, depression, inflammation, oxidative stress, treatment response

**Geliş Tarihi:** 10.06.2021, **Kabul Tarihi:** 17.11.2021, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 14.04.2023

<sup>1</sup>Uzm., Fatsa Devlet Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bl., Ordu, <sup>2</sup>Doç., Ordu Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ordu, <sup>3</sup>Doç., Çanakkale Onsekiz Mart Üniv. Tıp Fak., Tıbbi Biyokimya AD., Çanakkale.

Dr. Gizem Emektar, e-posta: gizememektar@gmail.com

## GİRİŞ

Major depresyon (MD) önemli bir halk sağlığı sorunudur ve dünya genelinde 322 milyon insanı doğrudan etkilemektedir (Dünya Sağlık Örgütü 2017). Kadınlarda erkeklere göre yaygınlığı daha yüksektir. Dünya genelinde kadınlardaki yaygınlığı %5,1 iken erkeklerdeki yaygınlığı %3,6 olarak bildirilmiştir (Dünya Sağlık Örgütü 2017). Türkiye’de ise depresif bozuklukların yaygınlığının %7,2 (kadınlarda %9,8, erkeklerde %3,9) olduğu bildirilmiştir (Erol ve ark. 1998). Depresyon, orta ve ağır şiddetli depresyonlarda ve uzun süreli hastalık dönemlerinde daha sık olmak üzere, özkıyma sonuçlanabilmektedir ve yeti yitiminin de en önemli nedenleri arasında yer almaktadır (Dünya Sağlık Örgütü 2017, Öztürk ve Uluşahin 2015). Erken ve doğru tanı konulması ve en uygun şekilde tedavinin ve hastaların izleminin sağlanması depresyon seyrini belirlemede oldukça önemlidir (Öztürk ve Uluşahin 2015). Hastaların neredeyse %60’ı ilk kullanılan antidepresan ile tedaviye yanıt vermemekte ve bu hastaların %20’sinde diğer tedavilere de yanıtızlık görülmektedir (Mora ve ark. 2018). Bu nedenlerle, tedaviye verilecek yanıtı öngörebilecek ve her hasta için en iyi ilacı belirleyebilecek, böylelikle de kişiye özel ilaç seçimine imkân verecek yöntemlerin geliştirilmesi önem taşımaktadır (Mora ve ark. 2018).

Günümüzde, depresyon da dâhil hiçbir psikiyatrik hastalığın tanı kriterleri arasına girmiş herhangi bir biyolojik belirteç bulunmamaktadır (Gadad ve ark. 2018, Hacimusalar ve Eşel 2018). Depresyon için biyobelirteçlerin saptanması, daha doğru tedavinin verilmesine, tedavi etkinliğinin ve tam iyilik halinin sağlanmasına ve yeni antidepresan ilaçların geliştirilmesi için yeni hedeflerin belirlenebilmesine yardımcı olacaktır (Mora ve ark. 2018, Gadad ve ark. 2018, Hacimusalar ve Eşel 2018).

İmmün sistem, pek çok hücre ve salgısal faktör içeren ve tüm dokularda inflamasyonu düzenleyen karmaşık bir yapıdır (Medina-Rodriguez ve ark. 2018). İnflamasyonun major depresyonun etiyopatogenezinde önemli olduğu ve inflamasyon belirteçlerinin depresyonun tanısında ve tedaviye yanıtta belirteç olarak kullanılabilceği ileri sürülmektedir (Hacimusalar ve Eşel 2018). Major depresyonda immün yanıt elemanlarında değişiklikler çok sayıda çalışma ile gösterilmiş olmasına rağmen sitokin seviyelerindeki değişimle ilgili bir uzlaşma sağlanabilmiş değildir (Mora ve ark. 2018, Hacimusalar ve Eşel 2018). Pek çok çalışmada tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) düzeyleri depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla hem kanda hem de beyin omurilik sıvısında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Medina-Rodriguez ve ark. 2018). Ayrıca, birçok proinflamatuvar sitokinin periferik kan düzeylerinin depresyon hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu ve antidepresan tedavi ile sitokin düzeylerinin değiştiği bildirilmiştir (Mora ve ark. 2018). Bir çalışmada, başarısız

antidepresan tedavi sayısı ile değerlendirdikleri antidepresan tedavi direnci ile artmış plazma TNF, tümör nekroz faktör reseptörü-2 (sTNF-R2), IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu bildirilmiştir (Haroon ve ark. 2018). Bir meta-analizin sonuçlarına göre; major depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre IL-6, TNF- $\alpha$ , interlökin-10 (IL-10) ve *CC kemokin* ligand 2 (CCL-2) seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu, antidepresan tedavi sonrasında IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 ve CCL-2 seviyelerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu gösterilmiştir (Köhler ve ark. 2018).

Oksidatif stres, antioksidanlar ile pro-oksidanlar arasındaki dengenin pro-oksidanlar lehine bozulmasıyla ilişkili bir durumdur ve depresyonun patofizyolojisinde oksidatif stresin rol oynadığı ileri sürülmektedir (Lopresti ve ark. 2014, Liu ve ark. 2015). Depresyon hastalarında malondialdehid (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin düzeylerinin artmış olduğunu, antidepresan tedavi ile MDA düzeylerinin azaldığını ve normale döndüğünü bildiren çalışmalar vardır (Hacimusalar ve Eşel 2018). Bir çalışmada ilk atak depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre artmış MDA ve azalmış süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri gösterilmiştir (Köhler ve ark. 2018). Bir meta-analizin sonuçlarına göre, depresyon hastalarında lipid peroksidasyon belirteçlerinin yükselmiş olduğu, bu ürünlerin düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında da bir ilişki olduğu ve antidepresan tedavi ile bu belirteçlerin düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (Mazereeuw ve ark. 2015).

Literatürde, depresyon hastalarında tedavi yanıtı ile inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin ilişkisinin beraberce araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde, depresyon hastalarında oksidatif stres ve inflamasyon ile tedavi yanıtı ilişkisi incelenmiş, tedaviye yanıt verenlerde başlangıçtaki F2-izoprostan (F2-izo) seviyeleri anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (Lindqvist ve ark. 2017).

Gerek inflamasyon belirteçleri gerekse oksidatif stres belirteçleriyle ilgili yapılan çalışmaların sonuçları arasında bazı tutarsızlıklar bulunmaktadır ve bu durumun nedenleri arasında çalışma yöntemlerinin ve hasta grubunun özelliklerinin birbirinden farklı olmasının da yer aldığı düşünülmektedir (Gadad ve ark. 2018). Depresyonun tanısında ve hangi hastada hangi tedavi yönteminin daha uygun olduğunu belirlemede ve tedaviye olası yanıtı öngörmekte biyobelirteçlerin saptanması önemlidir ve bu alanda özellikle benzer klinik özellikler gösteren hasta kümelerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır (Gadad ve ark. 2018, Hacimusalar ve Eşel 2018).

Bu çalışmada, ilk atak major depresyon hastalarında oksidatif stres belirteçlerinden MDA ve F2-izoprostan ile inflamasyon belirteçlerinden TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP’nin serum düzeylerinin saptanarak sağlıklı kontrol grubundakilerle kıyaslanması; ayrıca hasta grubundakilerde bu belirteçlerin düzeylerinin 8 haftalık tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre değişip

değişmediğinin ve bu belirteçlerin başlangıç seviyelerinin tedavi yanıtı ile ilişkili olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın hipotezlerinden birincisi, ilk atak major depresyon hastalarında oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinin periferik kan seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek bulunacağıdır. İkinci hipotez, bu belirteçlerin seviyelerinde tedavi sonrasında azalma olacaktır. Üçüncü hipotez ise tedaviye yanıt verenler ile vermeyenler arasında bu belirteçlerin tedavi öncesindeki seviyeleri bakımından fark gözleneceğidir. Bu çalışmanın hem depresyon patofizyolojisinin aydınlatılmasına hem de depresyon tanısının konulmasında ve/veya tedaviye yanıtı öngörmede kullanılabilecek biyobelirteç adaylarının saptanmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

## YÖNTEM

Araştırmaya başlamadan önce gerekli olan etik iznin alınması amacıyla Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve 28.11.2018 tarih ve 21-10 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Bu çalışma için 28 Mayıs 2019- 4 Aralık 2019 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, DSM-5 tanı kriterlerine göre MD tanısı konulan ve tedavisinde seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) grubunda yer alan ilaçlardan birinin kullanılmasına karar verilen hastalar arasından hasta grubu oluşturuldu. Söz konusu hastalardan 18-65 yaş arasında olan ve dâhil edilme kriterlerini sağlayan 64 hasta arasından katılmaya gönüllü olan 42 hasta araştırmaya alındı. Katılımcıların aydınlatılmış onamları alındıktan sonra, ayrıntılı klinik değerlendirme yapılarak her bir hasta için sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ) uygulandı. Başlangıç görüşmeleri tamamlandıktan ve kan örneği alındıktan sonra hastalara önceden belirlenmiş olan tedavi başlandı ve 4 haftada bir yapılan toplam 2 görüşmeyi kapsayan 8 haftalık izlem sürecinde 12 hastanın çalışmadan ayrılması sonucunda çalışma 30 hasta ile tamamlandı. 8 haftalık tedavi sonrasında hasta grubundakilerden tekrar kan örneği alındı ve tedavi yanıtı değerlendirildi. Çalışmayı tamamlayan her bir hasta için cinsiyet ve sigara kullanımı bakımından birbir eşleştirilmiş 30 sağlıklı gönüllü ile kontrol grubu oluşturuldu ve klinik değerlendirmeleri yapılarak sosyodemografik veri formu, HAM-D ve KGİ uygulandıktan sonra kan örnekleri alındı.

Hem hasta hem de kontrol grubu için çalışmaya dâhil edilmeme ölçütleri; özgeçmişinde tedavi gerektirecek herhangi bir psikiyatrik hastalık bulunması, alkol riskli kullanımı ya da alkol kullanım bozukluğu olması, madde kullanımı olması, akut ya da kronik enfeksiyon hastalığı ya da inflamatuvar

hastalığı bulunması, nörolojik hastalık, yeme bozukluğu olması, diğer kronik tıbbi hastalıkların (obezite, kanser, kalp-damar hastalıkları, diyabetes mellitus, tiroid hastalıkları vb.) bulunması, kadın katılımcılar için gebe olma, son 6 ay içinde psikotrop ilaç ve/veya endokrin sistemi etkileyecek ilaç ya da antiinflamatuvar veya antioksidan özellikli ilaç kullanma, klinik olarak görüşmeyi sürdürmesine ve ölçekleri doldurabilmesine engel durum (zeka geriliği, demans, geçirilmiş beyin damar hastalıkları vb. durumlardan kaynaklanan belirgin anlama ve konuşma güçlüğü bulunması) olması olarak belirlenmiştir. Ek olarak hasta grubu için eşlik eden bir başka psikiyatrik hastalık olmaması ve psikotik özellikli depresyon olmaması koşulları aranırken kontrol grubu için herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmaması şartı aranmıştır. İlaçların farklı etki düzenekleri nedeniyle sonuçlara olası istenmeyen etkilerinin en aza indirilebilmesi amacıyla, SSGİ dışında bir antidepresan ilaç başlanan hastalar veya herhangi bir nedenle ek bir ilaç kullanımı önerilen hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Tüm kan örnekleri, 12 saatlik açlık sonrasında sabah 09.00-11.00 saatleri arasında ve 30 dakikalık istirahatten sonra alınmış ve elde edilen serumlar analiz edilene kadar -40 °C'de muhafaza edilmiştir. Tüm katılımcıların serum örneklerinde ELISA yöntemi ile hazır kitler kullanılarak TNF  $\alpha$ , IL-6, CRP, MDA ve F2-izoprostan düzeyleri ölçülmüştür. TNF  $\alpha$ , IL-6, CRP ve F2-izoprostan düzeyleri ng/L (nanogram/litre), MDA düzeyleri ise nmol/ml (nanomol/mililitre) birimlerinde hesaplanmıştır. Katılımcıların tüm klinik değerlendirmeleri ve kan örneklerinin alınma işlemleri 28 Şubat 2020'de tamamlanmıştır. Başlangıç HAM-D toplam puanına göre 8 haftalık tedavi sonrasında aldığı toplam puanda %50 ve daha fazla azalma gösterenler "tedaviye yanıt veren" olarak değerlendirilirken, 8 haftalık tedavi sonrasında HAM-D puanı 7'nin altına inen ve KGİ-Şiddet puanı 1 olanlar "düzelmeye" göstermiş olarak kabul edilmiştir.

## Veri Toplama Araçları

**Sosyodemografik Veri Formu:** Araştırmacılar tarafından geliştirilen formda kişilerin yaşları, cinsiyetleri, eğitim durumları, meslekleri, medeni durumları, tıbbi özgeçmişleri, alkol ve madde kullanım durumları ve soy geçmişlerine dair bilgilere ulaşmayı hedefleyen sorular yer almaktadır.

**Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D);** Klinisyen tarafından uygulanan bu ölçeğin ülkemizde de geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır. Hastada depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçen, 17 soru içeren ve her soru için 0-4 arasında puan verilen ve puanların toplanmasıyla ölçek puanının oluşturulduğu bir ölçektir (Akdemir ve ark. 1996). Toplam ölçek puanına göre kesme puanı 7 olarak belirlenmiştir. Toplam puan 8-13 arası hafif, 14-18 arası orta, 19-22 arası şiddetli ve 23 ve üzeri çok şiddetli depresyon lehine değerlendirilmektedir.

**Klinik Global İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression-KGI):** Bu ölçekte hastalık şiddeti, klinisyen tarafından, 1 (normal, hasta değil) ile 7 (en ileri derecede hasta) arasında derecelendirilmektedir (Busner ve Targum 2007). Ölçek için ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik bakımından yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

### İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri SPSS 19 istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde şeklinde verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı hem analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) hem de görsel verilerle (histogram ve olasılık grafikleri) değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için medyan, çeyrekler arası fark ve minimum (en küçük) – maksimum (en büyük) değerleri verildi. Hasta ve kontrol grupları arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, gerekli koşullarda Continuity correction ve Fisher Exact testi kullanıldı. Değişkenlerden en az birinin normal dağılıma uymadığı durumlarda ya da ordinal değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için korelasyon katsayıları ve istatistiksel

anlamlılıkları Spearman Testi kullanılarak saptandı. Kontrol ve hasta grupları arasında sayısal değişkenlerin ikili karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Tedavi yanıtını etkileyen faktörlerin tespiti için BackWard lojistik regresyon analizi uygulandı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmanın hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı birebir aynıydı ve tüm katılımcıların %80'i (n=48) kadındı. Tüm katılımcıların %33,3'ünün (n=20) sigara kullandığı görüldü ve sigara kullananların cinsiyetlere göre dağılımı her iki grupta birebir aynıydı. Katılımcıların hiçbirinde madde kullanımı ya da özkıyım girişimi öyküsü bulunmamaktaydı. Çalışmaya katılanlara ait bazı sosyodemografik ve klinik veriler Tablo 1'de yer almaktadır.

Hasta ve kontrol grupları arasında serum inflamasyon belirteçleri (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP) ve oksidatif stres belirteçleri (MDA ve F2-izoprostan) düzeyleri açısından anlamlı fark gösterip göstermediği incelendi ve bulgular Tablo 2, Şekil 1 ve Şekil 2'de sunuldu.

**Tablo 1.** Yaş, Beden Kitle İndeksi, Sigara Kullanımı, Alkol Kullanımı ve Bazı Sosyodemografik Özelliklerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

|  | Hasta Grubu (n:30)<br>Medyan (min-maks)<br>Çeyrekler arası fark | Kontrol Grubu (n:30)<br>Medyan (min-maks)<br>Çeyrekler arası fark | p        |
|--|---|---|----------|
| Yaş*                                       | 42,5 (20-59) 20,5   | 29 (23-64) 13,25  | 0,005*   |
| Toplam öğrenim yılı*                       | 12 (5-20) 9   | 18 (5-20) 8   | <0,001*  |
| Beden Kitle İndeksi*                       | 23,2 (18,6-24,9) 2,7  | 21,7 (18,7-24,9) 3,8  | 0,093*   |
| Kentsel alanda yaşayan**                   | %63,3 (19)  | %100 (30)   | <0,001** |
| Kırsal alanda yaşayan                      | %36,7 (11)  | %0 (0)  |          |
| Çalışan**                                  | %26,7 (8)   | %73,3 (22)  | <0,001** |
| Çalışmayan                                 | %73,3 (22)  | %26,7 (8)   |          |
| Yalnız yaşayan**                           | %10 (3)   | %36,7 (11)  | 0,015**  |
| Yakınlarıyla yaşayan                       | %90 (27)  | %63,3 (19)  |          |
| Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olan**  | %23,3 (7)   | %16,7 (5)   | 0,519**  |
| Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan | %76,7 (23)  | %83,3 (25)  |          |
| Alkol kullanan**                           | %16,7 (5)   | %33,3 (10)  | 0,136**  |
| Alkol kullanmayan                          | %83,3 (25)  | %66,7 (20)  |          |
| Sigara kullanan                            | %33,3 (10)  | %33,3 (10)  |          |
| Sigara kullanmayan                         | %66,6 (20)  | %66,6 (20)  |          |
| Diğer tıbbi hastalığı olan                 | %3,3 (1)  | %3,3 (1)  |          |
| Diğer tıbbi hastalığı olmayan              | %96,7 (29)  | %96,7 (29)  |          |
| İlaç kullanımı olan                        | %3,3 (1)  | %3,3 (1)  |          |
| İlaç kullanımı olmayan                     | %96,7 (29)  | %96,7 (29)  |          |

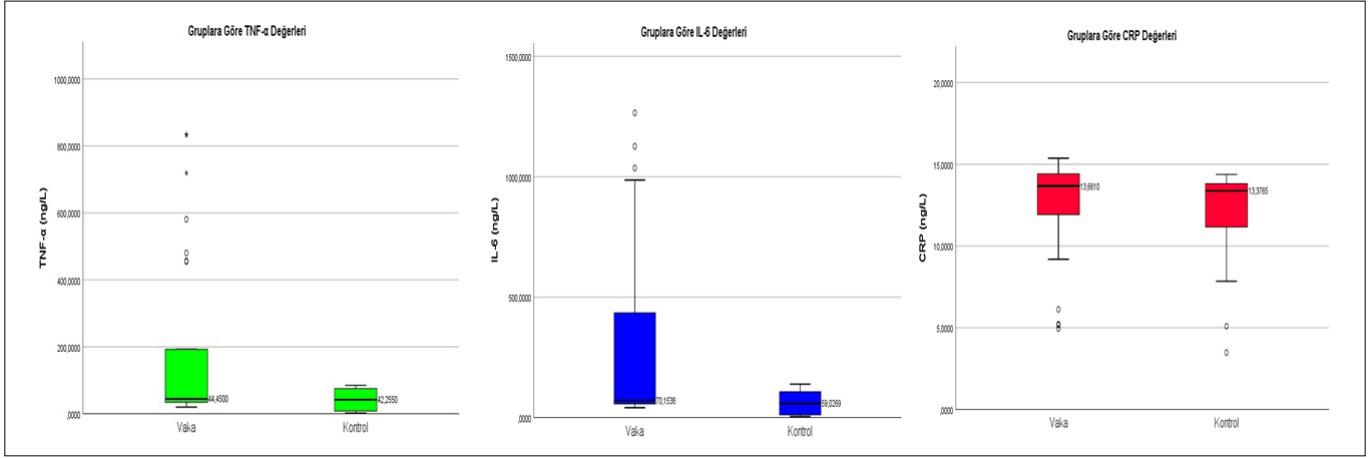
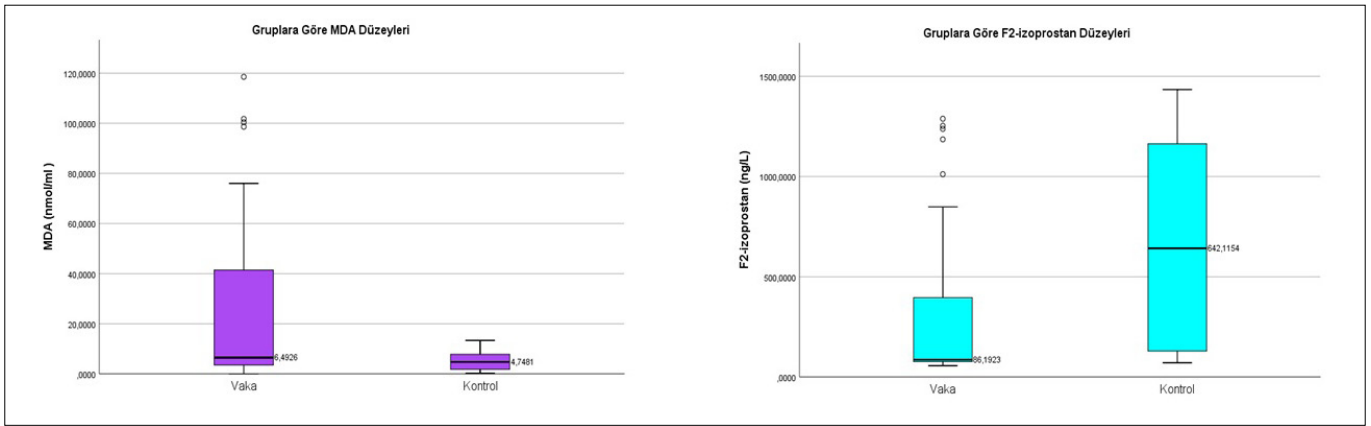
\*Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Min:en küçük değer, Maks: en büyük değer

\*\* Ki Kare Testi kullanılmıştır.

**Tablo 2.** İnflamasyon ve Oksidatif Stres Belirteçleri Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

|               | Hasta Grubu (n:30)<br>Medyan (min-maks)<br>Çeyrekler arası fark | Kontrol Grubu (n:30)<br>Medyan (min-maks)<br>Çeyrekler arası fark | p *    |
|---------------|---|---|--------|
| CRP           | 13,66 (4,95-15,36) 2,51   | 13,38 (3,49-14,38) 2,95   | 0,044  |
| IL-6          | 70,15 (41,15-1265,27) 404,59                                    | 59,52 (5,13-139,12) 95,90   | 0,015  |
| TNF- $\alpha$ | 44,45 (20,14-833,93) 224,62                                     | 42,26 (2,89-84,97) 68,29  | 0,055  |
| MDA           | 6,49 (0,07-118,55) 42,15  | 4,75 (0,20-13,34) 6,58  | 0,03   |
| F2-izo        | 86,19 (56,46-1288,39) 404,90                                    | 642,12 (71,04-1434,27) 1039,12                                    | 0,0004 |

\*Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Min:en küçük değer, Maks: en büyük değer

**Şekil 1.** Vaka ve Kontrol gruplarında TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP seviyelerinin karşılaştırılması.**Şekil 2.** Vaka ve kontrol gruplarında MDA ve F2-izoprostan seviyelerinin karşılaştırılması.

Hasta grubunda yer alan katılımcıların ilk muayenedeki HAM-D toplam puanları için medyan değer 14, en küçük değer 12, en büyük değer 30 ve çeyrekler arası fark ise 6,75 bulundu. Hasta grubundakilerin başlangıçtaki HAM-D toplam puanlarına göre, %40'ının hafif derecede, %30'unun orta derecede ve %30'unun ise şiddetli/çok şiddetli olduğu görüldü. Hasta grubundakilerin ilk muayenedeki KGİ ölçeği-hastalık şiddeti puanlarının medyanı 4, en küçük değer 4, en büyük değer 5 ve çeyrekler arası fark ise 0,25 olarak belirlendi. Sağlıklı kontrol grubunda yer alan katılımcıların herhangi bir depresif belirti taşımadığı ve hepsinin HAM-D ölçeğinde 0 puan aldığı

görüldü. Her bir sağlıklı kontrol için KGİ ölçeği-hastalık şiddeti puanı da 1 (normal, hasta değil) olarak değerlendirildi.

Hastalara ait değişkenler arasında nasıl bir ilişki olduğu incelendi ve korelasyon analizleri sonucunda, hasta grubunda yer alan katılımcıların tedavi yanıtı ile cinsiyet ( $\rho=0,582$ ,  $p<0,01$ ), alkol kullanım durumu ( $\rho=-0,447$ ,  $p<0,05$ ) ve başlangıçtaki F2-izoprostan düzeyi ( $\rho=-0,391$ ,  $p<0,05$ ) arasında anlamlı ilişki bulundu. Buna göre, tedaviye iyi yanıt verme ile kadın cinsiyette olma arasında pozitif korelasyon bulunurken; alkol kullanma ve başlangıçtaki F2-izoprostan düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hastaların Başlangıçtaki Belirteç Düzeyleri, Cinsiyetleri, Alkol Kullanım Durumları ile Tedavi Yanıtı Değişkenlerinin Korelasyon Analizleri

|                 | Cinsiyet | Alkol Kullanımı | CRP    | IL-6    | TNF- $\alpha$ | MDA     | F2-izo  | Tedavi Yanıtı |
|-----------------|----------|-----------------|--------|---------|---------------|---------|---------|---------------|
| Cinsiyet        | 1,000    | -0,447*         | 0,010  | -0,106  | 0,000         | 0,000   | -0,125  | 0,582**       |
| Alkol Kullanımı | -0,447*  | 1,000           | 0,078  | -0,160  | -0,243        | -0,367* | -0,098  | -0,488**      |
| CRP             | 0,010    | 0,078           | 1,000  | 0,027   | 0,133         | 0,060   | -0,076  | -0,155        |
| IL-6            | -0,106   | -0,160          | 0,027  | 1,000   | 0,903**       | 0,622** | 0,823** | -0,189        |
| TNF- $\alpha$   | 0,000    | -0,243          | 0,133  | 0,903** | 1,000         | 0,668** | 0,834** | -0,214        |
| MDA             | 0,000    | -0,367*         | 0,060  | 0,622** | 0,668**       | 1,000   | 0,605** | -0,147        |
| F2-izo          | -0,125   | -0,098          | -0,076 | 0,823** | 0,834**       | 0,605** | 1,000   | -0,391*       |
| Tedavi Yanıtı   | 0,582**  | -0,488**        | -0,155 | -0,189  | -0,214        | -0,147  | -0,391* | 1,000         |

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Sayılar Spearman korelasyon katsayısı (rho) değerini göstermektedir. \* p<0,05 \*\* p<0,01

**Tablo 4.** İnflamasyon ve Oksidatif Stres Belirteçleri Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

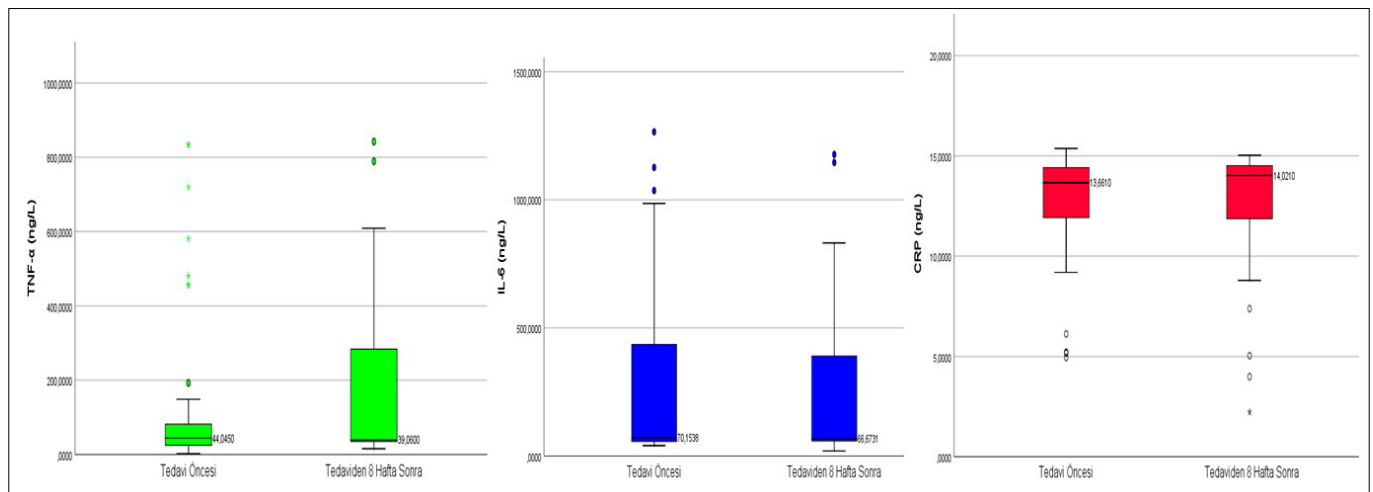
|               | Tedavi öncesi (n:30)  |                      | Tedavi sonrası (n:30) |                      | p *     |
|---------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|---------|
|               | Medyan (min-maks)     | Çeyrekler arası fark | Medyan (min-maks)     | Çeyrekler arası fark |         |
| CRP           | 13,66 (4,95-15,36)    | 2,51                 | 14,02 (2,23-15,03)    | 3,20                 | 0,894   |
| IL-6          | 70,15 (41,15-1265,27) | 404,59               | 66,67 (19,92-1177,12) | 354,673              | 0,032   |
| TNF- $\alpha$ | 44,45 (20,14-833,93)  | 224,62               | 39,06 (15,88-842,05)  | 261,13               | 0,041   |
| MDA           | 6,49 (0,07-118,55)    | 42,15                | 5,72 (0,00-105,83)    | 24,31                | 0,001   |
| F2-izo        | 86,19 (56,46-1288,39) | 404,90               | 77,15 (36,92-1207,89) | 373,59               | 0,00026 |

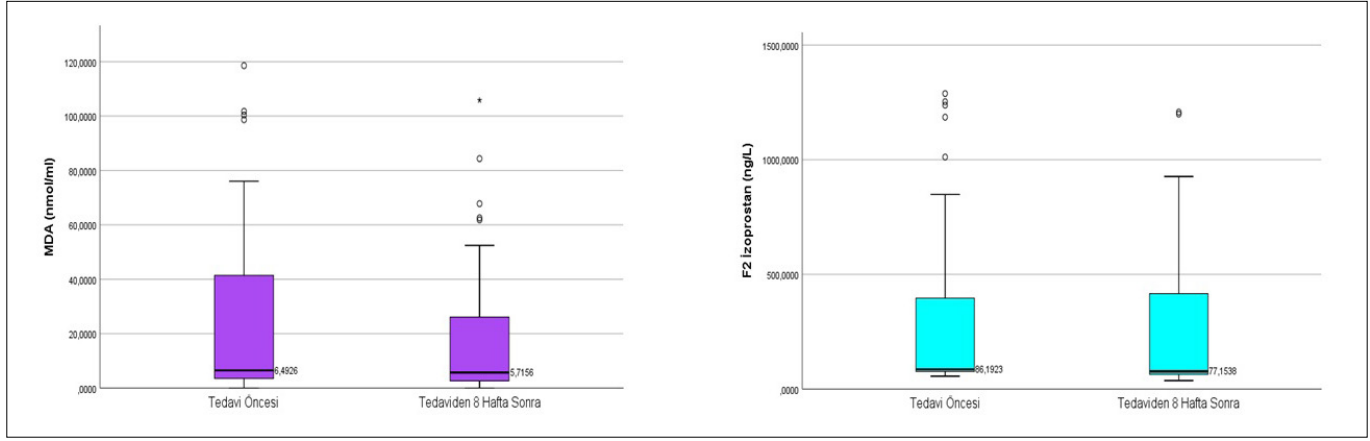
\*Wilcoxon testi kullanılarak saptanan iki yönlü p değeri. Min:en küçük değer, Maks: en büyük değer

İlk atak depresyon hastalarının tedavi öncesinde alınan kan örneklerinden ve tedaviden 8 hafta sonra alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda ölçülen inflamasyon belirteçleri (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP) ve oksidatif stres belirteçleri (MDA ve F2-izoprostan) düzeylerinin arasında fark bulunup bulunmadığı incelendi (Tablo 4, Şekil 3, Şekil 4).

Hasta grubundakilerin ilk muayenedeki HAM-D toplam puanlarının medyan değeri 14, en küçük değeri 12, en büyük değeri 30 ve çeyrekler arası fark ise 6,75 bulundu. 4 hafta sonra yapılan kontrol muayenesinde HAM-D toplam puanlarının medyan değeri 6,5, en küçük değeri 1, en büyük değeri 16 ve çeyrekler arası fark 6 idi. 8 hafta sonra yapılan kontrol

muayenesinde ise HAM-D puanları için medyan değer 3, en küçük değer 0, en büyük değer 13 ve çeyrekler arası fark ise 6,25 bulundu. Sekiz haftanın sonunda tedaviye yanıt veren 21 hastanın (HAM-D toplam puanları başlangıca göre %50 ve daha fazla azalma gösteren) tamamının aynı zamanda 'düzeltme' (HAM-D toplam puanları 7 ve daha düşük olma) de gösterdiği görüldü. Tedaviye yanıt verenlerin ilk muayenedeki HAM-D toplam puan medyan değeri 14, en küçük değeri 12, en büyük değeri 30 ve çeyrekler arası fark ise 8,5 iken; tedaviye yanıt vermeyenlerin medyanı 14, en küçük değeri 12, en büyük değeri 21, çeyrekler arası fark 5,5 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,41). Tedaviye

**Şekil 3.** Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP seviyelerinin karşılaştırılması.



Şekil 4. Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında MDA ve F2-izoprostan seviyelerinin karşılaştırılması.

**Tablo 5.** Tedaviye Yanıt Verenler ile Vermeyenler Arasında Belirteçlerin Tedavi Öncesi Düzeylerinin Karşılaştırılması

|                                | CRP   | IL-6    | TNF- $\alpha$ | MDA    | F2-izo  |
|--------------------------------|-------|---------|---------------|--------|---------|
| Tedaviye Yanıt Veren (n= 21)   |       |         |               |        |         |
| Medyan                         | 14,02 | 77,23   | 46,33         | 7,06   | 92,58   |
| Minimum                        | 5,22  | 41,15   | 23,88         | 1,100  | 56,46   |
| Maksimum                       | 15,37 | 1265,27 | 833,93        | 118,55 | 1288,39 |
| Çeyrekler Arası Fark           | 1,83  | 748,14  | 431,32        | 58,29  | 791,115 |
| Tedaviye Yanıt Vermeyen (n= 9) |       |         |               |        |         |
| Medyan                         | 13,33 | 63,15   | 42,44         | 5,93   | 76,77   |
| Minimum                        | 4,95  | 48,08   | 20,14         | 0,0074 | 61,35   |
| Maksimum                       | 14,83 | 539,85  | 456,72        | 76,05  | 848,77  |
| Çeyrekler Arası Fark           | 8,88  | 59,87   | 64,6          | 37,52  | 171,29  |
| p*                             | 0,402 | 0,309   | 0,249         | 0,428  | 0,035   |

\*Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

**Tablo 6.** Tedaviye Yanıt Verme Durumu Üzerine Cinsiyet, IL-6 ve MDA Düzeylerinin Etkisinin İncelendiği Lojistik Regresyon (backward) Analizi Modeli

|          | BETA   | Standart Hata | P     | Odds Oranı (OR) | OR için %95 Güven Aralığı |
|----------|--------|---------------|-------|-----------------|---------------------------|
| Cinsiyet | 6,037  | 3,388         | 0,70  | 418,757         | 0,604-290429,659          |
| IL-6     | -0,012 | 0,006         | 0,032 | 0,988           | 0,977-0,999               |
| MDA      | 0,097  | 0,048         | 0,044 | 1,102           | 1,002-1,211               |

Nagelkerke R<sup>2</sup>=0,654

yanıt veren hastalar (n:21) ile yanıt vermeyenler (n:9) arasında belirteçlerin başlangıçtaki düzeylerinin fark gösterip göstermediği incelendi ve sonuçlar Tablo 5'te gösterildi.

Başlangıçtaki serum değerleri kıyaslandığında; TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP ve MDA düzeylerinin tedaviye yanıt verenlerle vermeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği görüldü. Başlangıçtaki F2-izoprostan değerleri yanıt verenlerde vermeyenlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,035).

İlk atak depresyon hastalarının tedaviye yanıt verme durumu ile ilişkili olabilecek etkenlerin tek değişkenli analizlerle

incelenmesi ile istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde ilişkili (p<0,05) bulunan cinsiyet değişkeninin, Tıp I hata düzeyi p<0,25 seviyesinde ilişkili bulunan bazı değişkenlerin (IL-6, CRP ve MDA) belirleyici olarak kullanıldığı lojistik model ile değerlendirildiğinde cinsiyet, IL-6 ve MDA'nın yer aldığı modelin geçerlilik gösterdiği bulundu. Lojistik regresyon (backward) analizinin sonucunda, MDA'nın 1 birimlik artışı ile tedaviye yanıt vermeme riskinin 1,102 kat arttığı saptandı. IL-6 değerindeki artış durumunda ise yanıt verme olasılığının arttığı görüldü (OR=0,988, %95 GA =0,977-0,999). Lojistik regresyon analizi (Backward) sonucunda, modele dâhil edilen CRP değişkeni tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmadı (Tablo 6).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, ilk atak MD hastalarında sağlıklı kontrol grubundakilere göre IL-6, CRP ve MDA seviyelerinin anlamlı düzeyde daha yüksek, F2-izoprostan seviyelerinin ise daha düşük olduğu görülürken TNF- $\alpha$  seviyeleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Böylelikle, ilk atak MD hastalarında da inflamatuvar sistemde ve oksidatif strese bazı değişiklikler olduğu gösterildi. İlk atak MD hastalarında 8 hafta süre ile SSGİ grubundaki ilaçlardan biri ile tedavi sonrasında TNF- $\alpha$ , IL-6, MDA ve F2-izoprostan seviyelerinin tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azaldığı gözlenirken CRP seviyelerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu bulgularla ilk atak MD hastalarında SSGİ grubundan bir antidepresanla tedavinin bu biyobelirteç düzeyleri üzerine etkisine dikkat çekildi. 8 haftalık tedaviye yanıt verenlerle vermeyenler arasında, başlangıçtaki serum değerleri kıyaslandığında; TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP ve MDA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği görülürken başlangıçtaki F2-izoprostan düzeyleri yanıt verenlerde vermeyenlere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksekti. Başlangıçtaki TNF- $\alpha$ , IL-6, MDA ve CRP düzeyleri ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

İlk atak MD hastalarında kontrol grubundakilere kıyasla IL-6, CRP ve MDA seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu. Bu sonuçlar yapılan pek çok çalışmada ve meta-analizde elde edilmiş olan inflamasyon belirteçlerinin (Osimo ve ark. 2020, Hashimoto 2015) ve oksidatif stres belirteçlerinin (Lopresti ve ark. 2014, Liu ve ark. 2015, Mazereeuw ve ark. 2015, Lindqvist ve ark. 2017, Palta ve ark. 2014) düzeyinin depresyon hastalarında artmış olduğu bilgisi ile uyumludur. TNF- $\alpha$  düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Literatürde yer alan çoğu çalışma ve meta-analizde depresyon hastalarında TNF- $\alpha$  seviyelerinin anlamlı düzeyde artmış olduğu gösterilmiş olsa da bu durum tüm çalışmalar için geçerli değildir ve depresyon hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla TNF- $\alpha$  düzeylerinde yükseklik olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Himmerich ve ark. 2019, Köhler ve ark. 2017). Depresyonda TNF- $\alpha$  ile ilgili bazı farklı bulgular olmasının olası nedenleri arasında, kronik hastalıklar gibi karıştırıcı etkenlerin varlığı, biyokimyasal ölçüm yöntemlerinin farklı olması ve çalışmalarda yer alan hastaların klinik homojenlik göstermemesi (ilk atak ya da tekrarlayan atak olma, diğer tıbbi sorunların varlığı, ilaç kullanımı, depresyon tipi vb.) gibi durumların yer alabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubundakilerin hastalara kıyasla daha genç yaş grubunda olmasının sonuçları etkilemiş olması muhtemeldir. Literatürde yaş arttıkça CRP (Cattaneo ve ark. 2015), TNF- $\alpha$  ve IL-6 (Himmerich ve ark. 2019) seviyelerinin de arttığı bildirilmektedir. Her ne kadar MDA düzeylerinin yaşla değişmediği (Tsikas 2017), benzer

şekilde F2-izoprostan düzeylerinin yaşla ilişkili bulunmadığına (Czerska ve ark. 2015) dair bilgiler mevcut olsa da yaşın bu belirteç düzeylerini de etkilemiş olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasındaki bu yaş farkı nedeniyle başta inflamatuvar belirteçlerle ilgili bulgular olmak üzere sonuçların etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, hasta grubunda F2-izoprostan seviyelerinin sağlıklı kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda elde edilen bu sonucun aksine depresyon hastalarında F2-izoprostan düzeylerinin değerlendirildiği daha önceki çalışmalarda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düzeylerinin daha yüksek olduğuna dair sonuçlar bildirilmiştir (Lopresti ve ark. 2014, Liu ve ark. 2015, Mazereeuw ve ark. 2015, Lindqvist ve ark. 2017, Palta ve ark. 2014). Bir çalışmada, oksidatif stres belirteçlerinin, özellikle F2-izoprostan düzeylerinin menstrüel döngü sırasında östradiol konsantrasyonlarına paralel olarak değiştiği bildirilmiştir (Schisterman ve ark. 2010). Çalışmamızda katılımcıların %80'inin kadınlardan oluşması, sağlıklı kontrol grubundakilerin hasta grubundakilere göre daha genç olması, kadın katılımcıların örnek alımı sırasında menstrüel dönemin hangi aşamasında olduğuna ve östrojen düzeylerine dair veri olmaması gibi nedenlerin F2-izoprostan seviyelerinin sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek bulunmasının olası nedenleri arasında yer alabileceği düşünülmüştür. Oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirildiği çalışmalarda zaman zaman tutarsız bulguların yer almasında, menstrüel döngü ve üreme hormonlarının seviyelerinin değerlendirilmemesinin de rol oynayabileceği (Schisterman ve ark. 2010), bu durumun dikkate alınarak tasarlanacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda tedavi sonrasında TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinde azalma görülmesine benzer bir bulgu olarak bir meta-analizde de TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinin antidepresan tedavi ile azaldığı bildirilmiştir (Köhler ve ark. 2018). Depresyon hastalarında yükselmiş bulunan TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP düzeylerinin antidepresan tedavi ile normale döndüğü bildirilmiştir (Hacımusalar ve Eşel 2018, Park ve ark. 2019). Diğer yandan, bir meta-analizde, fluoksetin tedavisi sonrasında TNF- $\alpha$  düzeylerinin azaldığı, ancak IL-6 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir (Almeida ve ark. 2020). Bir meta-analitik değerlendirme sonucunda aralarında IL-6 ve CRP'nin de yer aldığı pek çok belirteç için tedavi sonrası düzeylerinde değişiklik görülmediği, TNF- $\alpha$  düzeylerinde ise sadece tedaviye yanıt verenlerde azalma görüldüğü bildirilmiştir (Liu ve ark. 2020). Tüm bu bilgiler ışığında, yapılan diğer çalışmaların önemli bir kısmında başta TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP olmak üzere inflamatuvar belirteçlerin antidepresan tedavi sonrasında azalma gösterdiği bildirilmişse de bazı belirteçler için azalma bildirirken bazıları için ise anlamlı değişiklik gözlenmediğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda, antidepresan tedavi ile CRP düzeyleri arasında anlamlı değişiklik olduğuna dair sonuçlarla birlikte,



değişiklik saptanmayan çalışma sonuçları da olduğu görülmektedir (Hashimoto 2015). Bizim çalışmamızda TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinin antidepresan tedavi ile azaldığı saptanırken CRP düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmedi.

Yapılan çalışmaların önemli bir kısmında, antidepresan ilaç tedavisini takiben MDA seviyelerinin azalarak normale döndüğü (Lopresti ve ark. 2014, Liu ve ark. 2015) ve F2-izoprostan seviyelerinin de antidepresan tedavi ile azaldığı bildirilmiştir (Lindqvist ve ark. 2017). Çalışmamızda MDA ve F2-izoprostan seviyelerinin tedavi sonrasında azalmasına benzer bulguların daha önce yapılan çalışmalarda da elde edildiği görülse de tedavi ile oksidatif stres belirteçlerinde azalma saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır. Bu duruma çalışmaların örneklem büyüklüklerinin, katılımcıların klinik özelliklerinin, karıştırıcı etkenlerin durumunun, kullanılan biyokimyasal ölçüm yöntemlerinin, tedavi süresinin veya kullanılan ilaçların farklı olması gibi çalışmaların tasarımlarındaki heterojenliğin katkıda bulunduğu düşünülebilir (Palta ve ark. 2014).

Antidepresan tedavinin inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin düzeyleri üzerine etkisini araştıran çalışmaların sonuçları tutarlı olmasa da tedavi ile bu belirteçlerin düzeylerinde azalma görüldüğüne dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Hacımusalar ve Eşel 2018, Haroon ve ark. 2018, Liu ve ark. 2015). Çalışmamızda tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre TNF- $\alpha$ , IL-6, MDA ve F2-izoprostan seviyelerinde anlamlı düzeyde azalma görülürken CRP seviyelerinde anlamlı fark bulunmadı. Bu bilgiler ışığında, inflamatuvar süreçler ve oksidatif stresin depresyonla ve antidepresan tedavi ile ilişkili olduğu düşünülmekte, ancak bu ilişkinin yönü ve doğası hakkında halen açıklanması gereken mekanizma ve etkileşimlerin bulunabileceği görülmektedir.

Çalışmamızda 8 haftalık tedavi sonrasında, tedaviye yanıt veren hastaların tamamında aynı zamanda 'düzelmeye' görüldü. TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP ve MDA başlangıç seviyeleri bakımından tedaviye yanıt verenlerle vermeyenler arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedaviden önceki F2-izoprostan seviyelerinin tedaviye yanıt verenlerde vermeyenlere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu. Bu bulgu daha önce yapılan benzer bir çalışmada elde edilen F2-izoprostan seviyelerinin tedaviye yanıt verenlerde daha düşük bulunduğunun bildirilmesi ile tutarlılık göstermemektedir (Lindqvist ve ark. 2017). Diğer yandan, Lindqvist ve arkadaşları, yaptıkları bu çalışmada yüksek F2-izoprostan düzeyleri ile tedaviye kötü yanıt arasında ilişki bulmalarının dikkat çekici olduğunu belirtmekle birlikte bunun bir ön bulgu gibi kabul edilmesi gerektiğini ve tedavi yanıtının az sayıda hasta ile değerlendirilmiş olması nedeniyle daha büyük ölçekli tekrarlayan çalışmalarla sonuçların doğrulanmasına gerek olduğunu belirtmişlerdir (Lindqvist ve ark. 2017). Yine aynı çalışmada tedavi yanıtı ile CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  başlangıç seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı ve bu durumun örneklem küçüklüğünden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Lindqvist ve

ark. 2017). Bizim çalışmamızda hastaların çoğunun kadın hastalardan oluşması, menstrüel döngü dönemlerinin ya da üreme hormon değerlerin değerlendirilmeye alınmamış olması gibi nedenlerin özellikle F2-izoprostan seviyelerini etkileyerek önemli bir kısıtlılık oluşturabileceği ve bu nedenle tüm karıştırıcı faktörlerin dikkate alınarak tasarlanacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülebilir.

Depresyon hastalarında görülen IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve CRP gibi belirteçlerin yüksekliğinin antidepresanlara tedavi yanıt-sızlığıyla ilişkili olduğunu bildiren çok sayıda çalışma, meta-analiz ve derleme bulunmaktadır (Hacımusalar ve Eşel 2018, Syed ve ark. 2018, Eller ve ark. 2008). Diğer yandan, bu bulgularla tutarsızlık gösteren sonuçlar bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, bir çalışmada bazal plazma IL-6 seviyelerinin SSGİ ile tedaviye yanıt verenlerde yanıt vermeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Yoshimura ve ark. 2013). Başka bir çalışmada ise uzun süreli tedavide amitriptiline iyi yanıt verme ile tedavi öncesi CRP seviyelerinin yüksek olması arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Harley ve ark. 2010). Bu bulgular klinikte inflamatuvar biyobelirteçlerin kullanımı için daha büyük örneklemelerde daha fazla onaylanmaya ihtiyaç duyduğunu düşündürmektedir (Mora ve ark. 2018).

Çalışmamızda, ilk atak depresyon hastalarının tedaviye yanıt verme durumu ile ilişkili olabilecek değişkenlerin incelenmesi amacıyla yapılan lojistik regresyon (backward) analizinde cinsiyet, IL-6 ve MDA'nın yer aldığı ve geçerli olduğu görülen modelde, MDA'nın 1 birimlik artışı ile tedaviye yanıt vermeme riskinin 1,102 kat artmakta olduğu, IL-6 değerindeki artış durumunda yanıt verme olasılığının 1,012 kat arttığı görüldü. Bu bulgular, belirteçlerin tek başına tedavi yanıtını öngörmeye yeterli olmasa bile çok sayıda belirtecin bir arada değerlendirildiği modellerin tedavi yanıtını öngörmeye kullanılabileceğine işaret edebilir.

Hem inflamasyon belirteçlerinin hem de oksidatif stres belirteçlerinin akut (enfeksiyon hastalıkları gibi) ve kronik hastalıklar (başta obezite, kanser, kalp-damar hastalıkları, diyabetes mellitus, tiroid hastalıkları vb. olmak üzere), ilaç kullanımı, sigara kullanımı, madde kullanımı, yoğun alkol kullanımı, daha önce psikiyatrik hastalık geçirmiş olmak gibi pek çok durumdan etkilenebileceği bilinmektedir (Liu ve ark. 2015, Himmerich ve ark. 2019, Ambrosio ve ark. 2018, Czarska ve ark. 2015). Bu nedenle araştırmaya katılacak hem ilk atak depresyon hastalarının hem de sağlıklı gönüllülerin belirlenmesinde bu özellikler göz önünde bulunduruldu. Yaş ile ilgili birebir eşleştirme amaçlandıysa da çalışmanın yürütülmesi sırasında Covid-19 salgınının baş göstermesi nedeniyle çalışmanın sonuçlarının bu durumdan etkilenmemesi bakımından çalışmanın hızla tamamlanması gerektiği için bu hedefe ulaşılamadı. Sağlıklı kontrol grubunda yer alan gönüllüler, hastalara kıyasla daha genç yaş grubundaydılar ve durum çalışmamızın en önemli kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Her ne kadar depresyonun kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü bilinse de katılımcıların büyük bir bölümünün kadınlardan oluşması çalışmanın bir başka kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Kadın katılımcıların çoğunlukta olması, katılımcıların kan örnekleri alınırken menstrüel döngünün hangi aşamasında olduklarının ve üreme hormonlarının düzeylerinin değerlendirilmemesi ile birlikte önemli bir kısıtlılığa yol açmaktadır ve bu durumun özellikle F2-izoprostan düzeylerini etkilemiş olabileceği düşünülebilir. Bu konunun açıklığa kavuşturulabilmesi amacıyla kadın ve erkek hastalar arasındaki oranın toplumdakine benzer olduğu, kadın katılımcılarda menstrüel döngü ve üreme hormonlarının seviyelerinin değerlendirilmelerde dikkate alındığı, geniş örneklemlerle çalışmaların yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızın güçlü yanları arasında hasta grubunu oluşturan ilk atak MD hastalarının (daha önce herhangi bir psikiyatrik hastalık geçirmemiş ve tedavi görmemiş hastalar) değerlendirilmiş olması ve bu sayede tekrarlayan depresyon ataklarının, ilaç kullanımının ya da eşlik eden diğer psikiyatrik hastalıkların etkisi olmadan yalnızca MD ile inflamatuvar ve oksidatif süreçlerin ilişkisinin incelenmesine imkân tanımış olması yer almaktadır. Bir diğer güçlü yanı ise inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin birlikte değerlendirilmiş olmasıdır. Özellikle ilk atak depresyon hastalarında inflamasyon ve oksidatif stres durumunun hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında incelenmesi, ayrıca tedavi yanıtı ile inflamasyon ve oksidatif stres ilişkisinin değerlendirilmesi sonucunda elde edilen bulguların depresyon patofizyolojisinin aydınlatılmasına, tanı ve tedavinin belirlenmesinde kullanılabilecek olası biyobelirteçlerin saptanmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızdan elde edilen bulgular ışığında, major depresyon hastalarında, henüz ilk atak sırasında ve herhangi bir ilaç tedavisi görmezken bile inflamatuvar süreçler ve oksidatif stres bakımından düzensizlikler bulunduğu, bu düzensizliklerin antidepresan ilaçlarla hastalığın tedavi edilmesi ile düzelebileceği ve tedavi yanıtı ile ilişkilendirilecek belirteçlerin bulunması açısından gelecek vadettiği görülmektedir. Ancak bu alanda halen açıklığa kavuşturulması gereken pek çok konu vardır. İnflamatuvar belirteçler ve oksidatif stres belirteçlerinin tanı ve tedavi sürecinde biyobelirteç olarak nasıl ve ne ölçüde kullanılabileceklerini ortaya koyabilmek amacıyla özellikle büyük örneklemlerle, olası tüm karıştırıcı faktörlerin değerlendirildiği, çok sayıda belirtecin bir arada araştırıldığı, tanı ve tedavi süreçlerini de içeren uzun izlem süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Akdemir A, Dönbak Örsel S, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatr Psikol Psikofarmakol Derg* 4:251-9.
- Almeida IB, Gomes IA, Shanmugam S ve ark. (2020) Inflammatory modulation of fluoxetine use in patients with depression: A systematic review and meta-analysis *Cytokine* 131:0-5.
- Ambrosio G, Kaufmann FN, Manosso L ve ark. (2018) Depression and peripheral inflammatory profile of patients with obesity. *Psychoneuroendocrinology* 91:132-41.
- Busner J ve Targum SD (2007) Global impressions scale: applying a research. *Psychiatry* July 28-37.
- Cattaneo A, Macchi F, Plazzotta G ve ark. (2015) Inflammation and neuronal plasticity: A link between childhood trauma and depression pathogenesis. *Front Cell Neurosci* 9 (March):1-12.
- Czerska M, Mikołajewska K, Zieliński M ve ark. (2015) Today's oxidative stress markers. *Med Pr* 66:393-405.
- Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization (2017).
- Eller T, Vasar V, Shlik J ve ark. (2008) Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 32:445-50.
- Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, ve ark. (1998) Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu, 1. baskı, Ankara, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü s.81.
- Gadad BS, Jha MK, Cysyz A ve ark. (2018) Peripheral biomarkers of major depression and antidepressant treatment response: Current knowledge and future outlooks. *J Affect Disord* 233:3-14.
- Hacımusalar Y, Eşel E. (2018) Suggested biomarkers for major depressive disorder. *Noropsikiyatri Ars* 55:280-90.
- Harley J, Luty S, Carter J ve ark. (2010) Elevated C-reactive protein in depression: A predictor of good long-term outcome with antidepressants and poor outcome with psychotherapy. *J Psychopharmacol* 24:625-6.
- Haroon E, Daguanno AW, Woolwine BJ ve ark. (2018) Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 95:43-9.
- Hashimoto K (2015) Inflammatory biomarkers as differential predictors of antidepressant response. *Int J Mol Sci* 16:796-801.
- Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N ve ark. (2019) Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions. *Front Psychiatry* 2;10.
- Köhler CA, Freitas TH, Maes M ve ark. (2017) Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* 135:373-87.
- Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B ve ark. (2018) Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol* 55:4195-206.
- Lindqvist D, Dhahbar FS, Hough CM ve ark. (2017) Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 76:197-205.
- Liu JJ, Wei YB, Strawbridge R ve ark. (2020) Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 25:339-50.
- Liu T, Zhong S, Liao X ve ark. (2015) A meta-analysis of oxidative stress markers in depression. *PLoS One* 10(10):1-17.
- Lopresti AL, Maker GL, Hood SD ve ark. (2014) A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 48:102-11.
- Mazereeuw G, Herrmann N, Andreatza A ve ark. (2015) A meta-analysis of lipid peroxidation markers in major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11:2479-91.
- Medina-Rodriguez EM, Lowell JA, Worthen RJ ve ark. (2018) Involvement of innate and adaptive immune systems alterations in the pathophysiology and treatment of depression. *Front Neurosci* 12;1-14.
- Mora C, Zonca V, Riva MA ve ark. (2018) Blood biomarkers and treatment response in major depression. *Expert Rev Mol Diagn* 18:513-29.
- Palta P, Samuel LJ, Miller ER ve ark. (2014) Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosom Med* 76:12-9.

- Park C, Rosenblat JD, Brietzke E ve ark. (2019) Stress, epigenetics and depression: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 102:139–52.
- Osimo EF, Pillinger T, Rodríguez IM ve ark. (2020) Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun* 87:901–9.
- Öztürk O, Uluşahin A (2015) Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 13. Baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, s. 264–96.
- Schisterman EF, Gaskins AJ, Mumford SL ve ark. (2010) Influence of endogenous reproductive hormones on F2-isoprostane levels in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 172:430–9.
- Syed SA, Beurel E, Loewenstein DA ve ark. (2018) Defective inflammatory pathways in never-treated depressed patients are associated with poor treatment response. *Neuron* 99:914-924.e3.
- Tsikas D (2017) Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem* 524:13–30.
- Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A ve ark. (2013) Plasma levels of interleukin-6 and selective serotonin reuptake inhibitor response in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 28:466–70.