

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Major depresif bozuklukta prolidaz aktivitesi

Prolidase activity in major depressive disorder

Süleyman Demir¹, Aslıhan Okan İbiloğlu¹, Mehmet Güneş¹, Mahmut Bulut¹, Abdullah Atlı¹, Mehmet Cemal Kaya¹, İbrahim Kaplan², Aytekin Sır¹

ÖZET

Amaç: Prolidaz enzimi dipeptitlerin karboksil terminal pozisyonundaki prolin veya hidrokspirolini ayıran plazma, beyin ve çeşitli organlarda bulunan bir egzopeptidazdır. Biz bu çalışmada major depresif bozukluk (MDB)'da prolidaz aktivitesini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamızda hasta grubu major depresif bozukluk 22 kişiden oluşurken kontrol grubu ise herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan sağlıklı 26 kişiden oluşmaktaydı. Her hasta deneyimli psikiyatristler tarafından ayrıntılı tanınal değerlendirilmeye alındı. Hasta ve kontrol grubuna sosyodemografik bilgi formu verilirken, hasta grubuna Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HADÖ), Klinik Global İzlem Ölçeği (KGI) uygulandı. Biyokimyasal analizler için kan alındı.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması 31,3±10,1 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 32,3±8,8 yıl idi. Eğitim süresi hasta grubunun 8,1±6,2 yıl, kontrol grubunda 10,2±3,8 yıl idi. Gruplar arasında yaş ve eğitim süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmedi ($p>0,05$). Prolidaz aktivitesinin hasta grubunda 510,3±480,8 U/L iken kontrol grubunda 457,8±386,0 U/L olduğu görüldü. Prolidaz aktivitesi bakımında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda prolidaz aktivitesi MDB'ta sağlıklı kişilerle benzer bulunmuştur. Bu verinin MDB ve bipolar depresyonun farklı klinik antiteler olduğunu biyokimyasal düzeyde gösteren bir bulgu olabileceğini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Major depresif bozukluk, prolidaz aktivitesi, etyoloji

ABSTRACT

Objective: Prolidase enzyme, which exists in plasma, brain and various organs, is a cytosolic exopeptidase, that divisor the imidodipeptides with carboxyl terminal position of proline and hydroxyproline. The aim of the present study was to investigate serum prolidase activity level in major depressive disorder (MDD).

Methods: This study included 22 patients with MDD as the study group, and 26 healthy subjects without any psychiatric disorders as the control group. Each patient underwent a detailed diagnostic evaluation by experienced psychiatrists. The sociodemographic information form given to both patients and the control subjects, while Hamilton Depression Scale Scoring (HDS), Hamilton Anxiety Scale Scoring (HAS), Clinical Global Impression Scoring (CGI) applied to patients. Blood samples were obtained for biochemical analyses.

Results: The mean age of the patient group was 31.3±10.1 years old, whereas the mean age of the control group was 32.3±8.8 years old. The mean duration of the education for the patient group was 8.1±6.2 years, whereas for the control group was 10.2±3.8 years. There was no significant differences in terms of the mean age of participants and the mean duration of the education between two groups ($p>0.05$). The level of prolidase activity of patient group was 510.3±480.8 U/L, whereas the level of prolidase activity of control group was 457.8±386.0 U/L. No significant difference was observed in serum prolidase activity between patient and the control groups ($p>0.05$).

Conclusion: In our study similar level of prolidase activity was found in MDD and healthy subjects. We suggest that this finding may be an evidence indicating that MDD and bipolar depression may be different clinical entities. *J Clin Exp Invest* 2015; 6 (3): 296-300

Key words: Major depressive disorder, prolidase activity, etiology

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Diyarbakır, Türkiye

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Diyarbakır, Türkiye

Correspondence: Süleyman Demir,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Diyarbakır, Türkiye Email: drsuleymandemir@hotmail.com

Received: 14.09.2015, Accepted: 07.10.2015

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2015, All rights reserved

GİRİŞ

Prolidaz, dipeptitlerin karboksil terminal pozisyon-daki prolin veya hidroksprolini ayıran bir sitosolik egzopeptidazdır. Beyin, kalp, rahim ve timus, gibi çeşitli organlarda ve plazmada bulunur [1]. Embriyonik gelişme, yara iyileşmesi, enflamasyon, karsinogenez, anjiyogenez, hücre göçü ve hücre farklılaşması gibi fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli rolleri vardır [2,3]. Prolin merkezi sinir sisteminde yaygın olarak yer alır [4]. Prolinin sinaptik iletimde nöromodülatör olarak rol aldığı belirtilmiştir [5]. Ayrıca Prolin bir nörotransmitter olarak kabul edilir ve prolidaz düzeylerindeki artışlar daha yüksek prolin seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Beyindeki prolidaz enzimi prolin metabolizması açısından önemlidir [6].

Prolidaz enziminin genetik eksikliği mental gerilik, tekrarlayan infeksiyonlar, splenomegali ve deri lezyonları ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalığa sebep olmaktadır [7].

Prolidaz aktivitesi birçok rahatsızlıkta değerlendirilmiştir [8-10]. Psikiyatrik hastalıklardan bipolar bozukluk ve şizofrenide prolidaz aktivitesi değerlendirilmiş ve bu bozukluklarda prolidaz aktivitesinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [6,11].

Glutamaterjik transmisyonun depresyon patofizyolojisinde rolü olduğu belirtilmiştir [12]. Prolin, glutamatın etkisini artırdığı düşünülmektedir [13]. Depresyonda tanı ve prognozu belirlemeye yardımcı olabilecek biyolojik belirteçler oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle depresyon patofizyolojisini açıklamak için yeni etyolojik modeller gerekmektedir. Önemli biyolojik rolleri olan prolidaz'ın Major Depresif Bozukluk (MDB)'un etyolojisindeki yeri ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmada daha önce psikiyatrik tedavi almayan MDB tanılı hastalarda prolidaz aktivitesini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

Hasta ve Kontrol Grupları

Çalışmanın örneklemini 2014 yılı Ekim ve Aralık ayları arasında Dicle Üniversitesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran MDB tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır. Tüm katılımcılar psikiyatrist tarafından değerlendirildi. Çalışmamıza 18-65 yaş arası kişiler dahil edildi.

Hasta grubu psikiyatri polikliniğine ayaktan başvuran hastalardan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve

Sayımsal El Kitabı Beşinci Baskı (DSM-5)'ya göre MDB tanısı konmuş 56 kişiden çalışma kriterlerine uygun 22 kişi seçilerek oluşturuldu. Kontrol grubuna ise kan bankasına kan bağıışı için başvuran 49 kişiden herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan çalışma kriterlerine uygun sağlıklı 26 kişi seçilerek oluşturuldu. Kontrol grubu, hasta grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip kişilerden oluşturuldu. Böylelikle yaş, cinsiyet, eğitim, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) gibi faktörlerin prolidaz aktivitesini etkilemesi önlenmiş oldu.

Hasta grubuna DSM-5'e göre MDB tanılı, en az son 6 aydır antidepresan tedavi almayan kişiler alınırken komorbid psikiyatrik rahatsızlığı olanlar alınmadı. Ayrıca çalışmaya gebeler, şiddetli sistemik hastalığı olanlar, epilepsi, diabetes mellitus, hipertansiyon, alkol madde bağımlılığı, şiddetli kafa travması olanlar, zeka geriliği olanlar, vitamin ve balık yağı kullananlar dahil edilmedi.

Katılımcılara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra sosyodemografik bilgi formu ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HADÖ), Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİ) uygulandı. Biyokimyasal analiz için kan alındı. Araştırma için Dicle Üniversitesinden gerekli idari izinler ve yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Veri Formları

Sosyodemografik Bilgi Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanan, yaş, eğitim, cinsiyet, medeni durum, VKİ ve klinik özelliklerin (ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, daha önce depresif atak öyküsü, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, depresif atak sayısı) kaydedildiği bir formdur.

Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİ)

Guy ve arkadaşları tarafından, tüm psikiyatrik bozuklukların seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. KGİ, üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Hastalık şiddeti Klinik Global İzlem-Hastalık Şiddeti (KGİ-HŞ) ile ölçülür. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1=Normal, hasta değil, 2=Ruhsal hastalık sınırda, 3=Hafif derecede hasta, 4=Orta derecede hasta, 5=Belirgin derecede hasta, 6=Şiddetli derecede hasta, 7=En ağır derecede hasta [14].

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Hastada depresyonun düzeyini ve şiddetini ölçer. Ölçek 17 maddeden oluşur. Araştırmacı tarafından uygulanan bir ölçektir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [15].

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HADÖ)

Anksiyete belirtilerinin dağılımını ve şiddetini ölçmeye yarayan, toplam 14 sorudan oluşan, beşli likert tipi ölçüm sağlayan ve araştırmacı tarafından uygulanan bir ölçektir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [16].

Kan Örnekleme ve Prolidaz Aktivitesi Ölçümü

Katılımcılardan 12 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri 08:00 toplandı. Alınan kan örnekleri 10 dakika süre ile 3000 rpm hızda santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri çalışılincaya kadar -80°C'de muhafaza edildi. Çalışma günü serum örnekleri eritildi ve prolidaz aktiviteleri çalışıldı. Prolidaz aktiviteleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalına ait laboratuvarlarda ELISA yöntemi ile ticari kit kullanılarak ölçüldü.

İstatistik

Verilerin analizinde SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin, sıklıklarının ve oranlarının karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulanmıştır. Sürekli veriler ortalama \pm standart sapma ile verilmiştir. İki grubun normal dağılım gösteren değişkenlerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. Korelasyonları değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza MDB tanılı 22 hasta ve 26 sağlıklı kontrol alınmıştır. Prolidaz aktivitesi hasta grubunda $510,3 \pm 480,8$ U/L iken kontrol grubunda $457,8 \pm 386,0$ U/L olarak saptandı. Yaş ortalaması hasta grubunda $31,3 \pm 10,1$ yıl, kontrol grubunda ise $32,3 \pm 8,8$ yıldır. Eğitim süresi Hasta grubunda $8,1 \pm 6,2$ yıl, kontrol grubunda $10,2 \pm 3,8$ yıl olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grubunun prolidaz aktivitesi, yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim düzeyi ve medeni durumunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olmadığı görüldü. Hasta ve kontrol grubunun prolidaz aktivitesi, yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim düzeyi ve medeni durumu tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun prolidaz aktivitesi, yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim süresi ve medeni durumu

	Grup	n	Ortalama \pm SS	p
Prolidaz Aktivitesi (U/L)	Hasta	22	510,3 \pm 480,8	0,677
	Kontrol	26	457,8 \pm 386,0	
Yaş (Yıl)	Hasta	22	31,3 \pm 10,1	0,696
	Kontrol	26	32,3 \pm 8,8	
Eğitim Süresi (Yıl)	Hasta	22	8,1 \pm 6,2	0,165
	Kontrol	26	10,2 \pm 3,8	
VKİ (kg/m²)	Hasta	22	22,6 \pm 4,1	0,682
	Kontrol	26	23,2 \pm 5,5	
			n (%)	p
Cinsiyet	Hasta	Kadın	15 (68,2)	0,838
		Erkek	7 (31,8)	
	Kontrol	Kadın	17 (65,4)	
		Erkek	9 (34,6)	
Medeni Durum	Hasta	Evli	10 (45,5)	0.255
		Bekar	10 (45,5)	
		Dul/Boşanmış	2 (9,1)	
	Kontrol	Evli	15 (57,7)	
		Bekar	11 (42,3)	
		Dul/Boşanmış	0 (0,0)	

SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi

Hasta grubunun klinik özellikleri değerlendirildi. Klinik özellik olarak ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, daha önce depresif atak öyküsü, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, depresif atak sayısı, KGİ, HDDÖ, HADÖ değerlendirildi. KGİ skoru $5,0 \pm 0,8$, HDDÖ skoru $26,0 \pm 4,8$, HADÖ skoru $18,7 \pm 6,2$ olarak saptandı. Hasta grubunun klinik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Hasta grubunun klinik özellikleri

	n (%)	Ortalama \pm SS
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	Yok	18 (81,8)
	Var	4 (18,2)
Daha Önce Depresif Atak Öyküsü	Yok	13 (59,1)
	Var	9 (40,9)
	n	Ortalama \pm SS
Hastalık Başlangıç Yaşı (Yıl)	22	29,5 \pm 9,9
Hastalık Süresi (Ay)	22	15,5 \pm 20,0
Depresif Atak Sayısı	22	1,5 \pm 0,8
KGİ	22	5,0 \pm 0,8
HDDÖ	22	26,0 \pm 4,8
HADÖ	22	18,7 \pm 6,2

SS: Standart sapma, KGİ: Klinik Global İzlem Ölçeği, HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, HADÖ: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

Hasta grubunda prolidaz aktivitesi ile demografik ve klinik özellikler (yaş, eğitim süresi, VKİ, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, depresif atak sayısı, KGI, HDDÖ, HADÖ) arasındaki korelasyonlar değerlendirildi. Prolidaz aktivitesi ile demografik ve klinik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Yaptığımız literatür taramalarından saptadığımız kadarıyla MDB'da prolidaz aktivitesinin değerlendirildiği sadece bir çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızın en önemli bulgusu, MDB tanılı hastalarla sağlıklı kişilerin prolidaz aktivitesinin benzer olmasıdır.

Selek ve ark. bipolar bozuklukta prolidaz aktivitesini değerlendirmiş ve prolidaz aktivitesinin depresif, manik ve ötimik dönemde sağlıklı kişilerden yüksek olduğunu bulmuşlar. Bu durumu hem prolidazın oksidatif stres ile ilişkili bir molekül olabileceği hem de bipolar bozukluk tanısında biyolojik bir belirteç olabileceği şeklinde yorumlamışlar [6]. MDB'ta oksidatif stresin yükseldiği saptanmıştır [17,18]. Çalışmamızda prolidaz aktivitesinin hasta ve kontrollerde benzer bulunmasından dolayı MDB'ta prolidaz aktivitesi ile oksidatif stres arasında bir ilişki kurmak mümkün görünmemektedir. Bipolar depresyonda prolidaz aktivitesinin sağlıklı kişilerden yüksek bulunması bizim bulgumuzla çeliştiği şeklinde yorumlanabilir. Ancak bipolar depresyon ve MDB, duygudurum spektrumunda yer alan psikiyatrik rahatsızlıklar olsa da bipolar depresyon ve MDB farklı klinik tablolar olarak tanımlanmıştır [19]. MDB ve bipolar depresyon tedavi algoritmaları farklılık göstermektedir [20,21]. Prolidaz aktivitesinin bipolar depresyonda yükselirken MDB'ta sağlıklı kişilerle benzer bulunması, MDB ve bipolar depresyonun farklı klinik antiteler olduğunu biyokimyasal düzeyde desteklediği şeklinde yorumlanabilir.

Esansiyel olmayan amino asitlerden prolin, prolin katabolizmasındaki reaksiyonların geri dönüşürülmesi ile glutamattan sentezlenir [22]. Endojen ekstraselluler prolin, glutamatın sinaptik aralıktaki etkisini arttırdığı düşünülmektedir [13]. Yükselmiş prolin seviyelerinin NMDA reseptörlerini aktive ettiği gösterilmiştir [13,23,24].

MDB'ta glutamat düzeyini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir. MDB'ta serum glutamat düzeyinin yükseldiğini ifade eden çalışmalar bulunmaktadır [25]. Hastanede yatan depresyon şiddeti yüksek olan hastaların Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'nda glutamat düzeylerinin manyetik rezonans

spektroskopi (MRS) ile değerlendirildiği bir çalışmada sağlıklı kişilere göre hastalarda BOS glutamin konsantrasyonunun yükseldiği bulunmuştur [26]. MDB'ta serum glutamat düzeyinin sağlıklı kişilerle benzer olduğunu ifade eden çalışmalar literatürde yer almaktadır [27,28]. MDB tanılı hastaların beyin ameliyatları sonrası doku örneklerinde ve postmortem çalışmalarda glutamat konsantrasyonunun depresyon tanısı olmayanlara göre farklı olmadığı görülmüştür [29,30]. Ayrıca MDB'ta glutamat düzeyinin azaldığını ifade eden çalışmalarda bulunmaktadır [31,32]. Kokacya ve ark. MDB'ta prolidaz aktivitesini sağlıklı kişilerden yüksek bulmuştur. Bu durumu MDB'ta artmış glutamat aktivitesi ve oksidatif stres ile ilişkilendirmiştir. Ancak prolidaz aktivitesi ve oksidatif stres arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını belirtmişlerdir [33]. Çalışmamızın prolidaz aktivitesinin hasta ve sağlıklı kişilerde benzer olduğu bulgusunu, glutamat düzeyinin MDB'ta sağlıklı kişilerle benzer bulunması desteklemektedir.

Çalışma gruplarının sayısının az olması, kesitsel bir çalışma olması, tedavi sonrası prolidaz düzeyinin değerlendirilmemesi önemli kısıtlılıklarımızdır. Ayrıca prolidaz aktiviteleri ile birlikte oksidatif stres ve glutamat düzeylerinin değerlendirilmemesi diğer kısıtlılıklarımız olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, bipolar depresyonda prolidaz aktivitesi yüksek bulunurken çalışmamızda prolidaz aktivitesi MDB'ta sağlıklı kişilerle benzer bulunmuştur. Bu verinin MDB ve bipolar depresyonun farklı klinik antiteler olduğunu biyokimyasal düzeyde gösteren bir bulgu olabileceğini düşünmekteyiz. MDB ve bipolar depresyonun biyolojik farklılıklarını ortaya koyabilmek için daha geniş örneklemli izlem çalışmalarına gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Zanaboni G, Dyne KM, Rossi A, et al. Prolidase deficiency: biochemical study of erythrocyte and skin fibroblast prolidase activity in Italian patients. *Haematologica* 1994;79:13-18.
2. Palka JA, Phang JM. Prolidase activity in fibroblasts is regulated by interaction of extracellular matrix with cell surface integrin receptors. *J Cell Biochem* 1997;67:166-175.
3. McRae PA, Porter BE. The perineuronal net component of the extracellular matrix in plasticity and epilepsy. *Neurochem Int* 2012;61:963-972.
4. Hauptmann M, Wilson DF, Erecinska M. High affinity proline uptake in rat brain synaptosomes. *FEBS Lett* 1983;161:301-305.

5. Crump FT, Freneau RT, Craig AM. Localization of the brain-specific high-affinity l-proline transporter in cultured hippocampal neurons:molecular heterogeneity of synaptic terminals. *Mol Cell Neurosci* 1999;13:25-39.
6. Selek S, Altindag A, Saracoglu G, et al. Prolidase activity and its diagnostic performance in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011;129:84-86.
7. Mandel H, Abeling N, Gutman A, et al. Prolidase deficiency among an Israeli population: prenatal diagnosis in a genetic disorder with uncertain prognosis. *Prenatal Diagnosis* 2000;20:927-929.
8. Aslan M, Nazligul Y, Horoz M, et al. Serum prolidase activity and oxidative status in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Biochem* 2007;40:37-40.
9. Cakmak A, Zeyrek D, Atas A, et al. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with bronchial asthma. *J Clin Lab Anal* 2009;23:132-138.
10. Cakmak A, Soker M, Koc A, Aksoy N. Prolidase activity and oxidative status in patients with thalassemia major. *J Clin Lab Anal* 2010;24:6-11.
11. Bahceci B, Bagcioglu E, Kokacya MH, et al. Prolidase activity and oxidative stress in patients with schizophrenia: A preliminary study. *J Pak Med Assoc* 2015;65:131-135.
12. Gibbon AS, Brooks L, Scarr E, Dean B. AMPA receptor expression is increased post-mortem samples of the anterior cingulate from subjects with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2012;136:1232-1237.
13. Cohen S, Nadler J. Proline-induced potentiation of glutamate transmission. *Brain Research* 1997;761:271-282.
14. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised US Dept Health, Education and Welfare publication (ADM), Rockville, Md; National Institute of Mental Health, 1976;76-338.
15. Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ, et al. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4:251-259.
16. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, et al. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998;9:114-117.
17. Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, et al. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:639-645.
18. Galecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, et al. Oxidatif stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:277-286.
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: 2013.
20. Sayar K. İki uçlu bozukluk 1 ve iki uçlu bozukluk 2 depresyon tedavisi arasındaki farklar. *Journal of Mood Disorders* 2013;3:37-38.
21. Aydemir Ö. Major depresif bozuklukta tedavi hedefleri ve tedavinin izlenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2011;21:1-9.
22. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. *Hayper's Biochemistry* Appleton & Lange 22. International press (çev ed: Menteş, G., & Biltan, E.) İstanbul, Barış Kitapevi 1990:336-338.
23. Delwing D, Bavaresco CS, Wannmacher CM, et al. Proline induces oxidative stress in cerebral cortex of rats. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2003;21:105-110.
24. Arikanoglu A, Akil E, Varol S, et al. Relationship of cognitive performance with prolidase and oxidative stress in Alzheimer disease. *Neurol Sci* 2013;34:2117-2121.
25. Serafini G, Gonda X, Rihmer Z, et al. NMDA receptor antagonists for depression: Critical considerations. *Ann Clin Psychiatry* 2015;27:213-220.
26. Levine J, Panchalingam K, Rapoport A, et al. Increased cerebrospinal fluid glutamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:586-593.
27. Altamura C, Maes M, Dai J, Meltzer HY. Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. *Eur Neuro-psychopharmacol* 1995;5:71-75.
28. Maes M, Verkerk R, Vandoolaeghe E, et al. Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: Modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsivity. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:302-308.
29. Francis PT, Poynton A, Lowe SL, et al. Brain amino acid concentrations and Ca⁺⁺ dependent release in intractable depression assessed antemortem. *Brain Res* 1989;494:315-324.
30. Holemans S, De Paermentier F, Horton RW, et al. NMDA glutamatergic receptors, labeled with [3H]MK-801, in brain samples from drug-free depressed suicides. *Brain Res* 1993;616:138-143.
31. Auer DP, Pütz B, Kraft E, et al. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2000;47:305-313.
32. Sanacora G. Evidence for GABAergic and glutamatergic involvement in the pathophysiology and treatment of depressive disorders. *Biological Psychiatry* HAH D'haenen. JA denBoer, P Willner (Ed), West Sussex, John Wiley & Sons, 2002;739-749.
33. Kokacya MH, Bahceci B, Bahceci I, et al. Prolidase activity and oxidative stress in patients with major depressive disorder. *Psychiatr Danub* 2014;26:314-318.