

# Majör Depresif Bozukluk ve Yaygın Anksiyete Bozukluğunda Malondialdehid ve E Vitamini Düzeyleri

Nilgün Bal<sup>1</sup>, Şenel Tot Acar<sup>2</sup>,  
Aylin Yazıcı<sup>2</sup>, Kemal Yazıcı<sup>3</sup>,  
Lülüfer Tamer<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Psikiyatrist, Erdemli Devlet Hastanesi,  
Psikiyatri Kliniği, Mersin - Türkiye

<sup>2</sup>Doç. Dr., <sup>3</sup>Prof. Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Psikiyatri AD, Mersin - Türkiye

<sup>4</sup>Prof. Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Biyokimya AD, Mersin - Türkiye

## ÖZET

Majör depresif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğunda malondialdehid ve E vitamini düzeyleri

**Amaç:** Reaktif oksijen türleri (ROT) bazı nöropsikiyatrik rahatsızlıklarda rol oynayabilirler. İmmün-inflamatuvar aktivasyon, monoamin katabolizmasında artış ve lipid bileşenlerinde ortaya çıkan anormalliklerin aşırı ROT üretimine ve lipid peroksidasyonuna neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu fenomenler, majör depresyon ve yaygın anksiyete bozukluğunun patofizyolojisi ile ilişkili olabilir. Malondialdehid (MDA) lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. E vitamini lipid peroksidasyonuna karşı önemli bir antioksidan molekül olduğu ileri sürülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, oksijen radikallerinin majör depresif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğunun etiyolojisindeki rolünü belirlemektir.

**Yöntem:** Majör depresif bozukluk tanısı alan 42 hasta ve yaygın anksiyete bozukluğu tanısı (YAB) alan 37 hasta ile sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 38 kişinin plazma MDA ve E vitamini düzeyleri ölçüldü. Tüm gruplara Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) ve Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAÖ) uygulandı.

**Bulgular:** Majör depresif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğu tanısı alan kişilerin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek MDA ve daha düşük E vitamini düzeylerine sahip oldukları saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Sonuç:** Bulgularımız oksidatif stresin depresyon ve anksiyete semptomlarında etkili olabileceğini desteklemektedir. Sonuç olarak, serbest radikal hasarı ve antioksidan savunma sistemindeki yetersizlik majör depresif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğunun etiyolojisinde önemli rol alabilir.

**Anahtar kelimeler:** Majör depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, oksidatif stres, antioksidan savunma sistemleri

## ABSTRACT

Altered levels of malondialdehyde and vitamin E in major depressive disorder and generalized anxiety disorder

**Introduction:** Reactive oxygen species (ROS) may play a role in some neuropsychiatric disorders. There is some evidence that the activation of immune-inflammatory processes, an increase in monoamines catabolism and abnormalities in lipid compounds may cause overproduction of ROS and lipid peroxidation. These phenomena may be related to pathophysiology of major depressive disorder and generalized anxiety disorder. Malondialdehyde (MDA) is the end product of lipid peroxidation. Vitamin E is thought to play an important role as an antioxidant against lipid peroxidation.

This study aims to investigate the role of oxygen radicals in the etiology of major depressive disorder and generalized anxiety disorder.

**Method:** Plasma MDA and vitamin E levels of patients with major depressive disorder (n=42) and generalized anxiety disorder (n=37) were compared with healthy controls (n=38). To assess depressive symptoms and anxiety symptoms, Hamilton Depression Scale and Hamilton Anxiety Scale were applied.

**Results:** Patients with major depressive disorder and generalized anxiety disorder had higher MDA and lower vitamin E levels than those of healthy controls. Differences between the patient and the control groups according to these two parameters were found statistically significant.

**Conclusion:** Our results support the hypothesis that oxidative stress may affect depressive and anxiety symptoms. As a result, free radical damage and deficiency of antioxidant defence systems may have an important role in major depressive disorder and generalized anxiety disorder.

**Key words:** Major depressive disorder, generalized anxiety disorder, oxidative stress, antioxidant defence systems

Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Doç. Dr. Şenel Tot Acar, Mersin Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Zeytinlibahçe Cad.,  
33079 Mersin - Türkiye

Telefon / Phone: +90-324-337-4300/1171

Faks / Fax: +90-324-336-8098

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
seneltot@mersin.edu.tr

Geliş tarihi / Date of receipt:  
10 Kasım 2011 / November 10, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
13 Şubat 2012 / February 13, 2012

## GİRİŞ

Organizmada oksidatif ve antioksidatif sistemler arasında bir denge vardır. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemlerindeki bozukluklar, bazı nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde üstün- de durulan konular arasında yer almaktadır (1).

Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının en önemli mekanizması, hücre zarlarında bulunan lipidlerin peroksidasyonudur (2). Lipid peroksidasyonunun son ürünü malondialdehid (MDA). Serumda MDA düzeyinin ölçümü, in vivo olarak serbest oksijen radikallerinin aracılık ettiği doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir (2,3).

Beyin dokusu; oksijen tüketiminin fazla olması, kolaylıkla peroksitlenebilen fosfolipidlerin yüksek oranda bulunması ve nöronların yenilenememesi gibi sebeplerle serbest radikallerin yol açtığı hasara özellikle duyarlıdır. Beyinde, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde de önemli yeri olan bazal ganglionların serbest radikal hasarına maruz kaldığı bildirilmiştir (4). Çünkü bu bölgelerde katekolamin miktarı daha fazladır ve vücutta serbest radikal üreten başlıca kaynaklardan biri ise katekolamin metabolizmasıdır (1,5,6).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, depresyonun oksidatif ve antioksidatif sistemler arasındaki dengeyi bozduğuna işaret etmektedirler (7-9). Reaktif oksijen türlerinin (ROT) artışının depresyonun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu konusu yeterince açıklığa kavuşmamıştır. Depresif bozukluklarda, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde artma olduğu ve inflamatuvar yanıt sisteminde aktivasyon görüldüğü tespit edilmiştir (10,11). Bu süreç, lipid peroksidasyonunda artmayla sonuçlanabilir. Sonuç olarak, ciddi depresyon gibi psikolojik stresle seyreden durumlarda, lipid peroksidasyonu artabilir.

Ayrıca, inflamatuvar yanıt sisteminin aktivasyonu sırasında düşük E vitamini düzeyleri ortaya çıkmaktadır (12). E vitamini, hücre zarındaki poliansature yağ asidi peroksidasyonu zincir reaksiyonunu durdurur. Beyinde, hücre zarının temel yapısal bileşenleri olan fosfolipidler ve kolesteroldeki değişimler zar akışkanlığının değişmesine ve böylece depresyon patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen serotonin ve noradrenalin gibi çeşitli

nörotransmitter sistemlerinde değişikliklere neden olabilir (13,14).

Literatürde yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ile oksidatif stres ilişkisini araştıran yeterli sayıda çalışmaya rastlanmamıştır. Mathew ve arkadaşları, YAB ve "kronik yorgunluk sendromu" tanılı hastalarla sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, ventriküler laktat konsantrasyonları açısından YAB ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir. Çalışma, YAB'da oksidatif stresin artmış olabileceği tezini desteklememiştir. Ancak olgu sayısı açısından kısıtlılık içeren bu çalışma, plazma antioksidan durumunu da ölçmemektedir (15).

Obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk ve sosyal fobi gibi anksiyete bozukluklarında oksidatif stresin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda ki hasta gruplarında serum MDA düzeyleri, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (16-18).

Epidemiyolojik çalışmalar, depresif bozukluklar ve anksiyete bozukluklarının yüksek oranda eş zamanlı olarak ortaya çıktığını göstermektedir (19,20). Birbirine ilişkili semptomlarla giden bu bozuklukların, altta yatan ortak bir genetik temeli paylaşıyor olabilecekleri ileri sürülmektedir (21). Bu çalışmada, yaygın görülen komorbidite, klinik görünüm ve tedavi açısından benzer noktaları bulunan ve ortak bir etiyopatogenez temelini paylaşıyor olabileceklerine dair görüşler ileri sürülen majör depresif bozukluk (MDB) ve YAB'da oksijen radikallerinin rolünü belirlemeyi amaçladık.

## YÖNTEM

### Çalışma Grubu Seçimi ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne ilk defa başvuran ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre majör depresif bozukluk tanısı alan 42 (K=37, E=5) ve yaygın anksiyete bozukluğu olan 37 (K=32, E=5) hasta dahil edildi. Hastaların hiçbiri psikotrop ilaç almıyordu. Herhangi sistemik bir hastalığı olmayan sağlıklı 38 kişi (K=32, E=6) kontrol grubu olarak alındı.

Son iki haftadır enfeksiyon, inflamatuvar veya allerjik reaksiyon geçirmiş olanlar, endokrin, metabolik veya endokrin hastalıklar dahil herhangi bir medikal

rahatsızlığı olanlar, antioksidan tedavi altında olanlar, herhangi bir ilaç veya madde kullanımı bulunanlar ve ağır beslenme bozukluğu olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Birinci eksen ve ikinci eksen tanıları olan hastalar dışlandı ve her iki hasta grubuna da hem Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) hem de Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAÖ) uygulandı (22,23). MDB ve YAB tanıları komorbid olan hastalar çalışmaya alınmadı. Majör depresif bozukluk tanısı almış olan hastalar için depresyon şiddeti, HDÖ puanına göre; hafif: 14-27, orta: 28-41 ve şiddetli: 42-53 olarak belirlendi.

### Biyokimyasal Analizler

Hasta ve kontrol grubundan düz biyokimya tüplerine 10 ml venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri, laboratuvar ortamında bekletilmeden 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

E vitamini düzeyi, UV detektörünün kullanıldığı Isocratic HPLC (yüksek basınçlı sıvı kromatografisi) cihazı (HP 1100) ile Chromosystems Vitamin E kiti (Chromosystems, GmbH Germany) kullanılarak ölçüldü. E vitamini ölçümünde kullanılan bütün solüsyonlar HPLC grade olup, E vitamini ölçümü için HPLC şartları şöyleydi: Enjeksiyon volümü: 50 µl, akış hızı: 1.5 ml/min, oda ısısı: 25°C, dalga boyu: 295 nm (24).

MDA düzeyleri ölçümü, lipid peroksidasyonu ürünü olan MDA'nın tiyobutirik asit ile reaksiyonu sonucu

oluşan pembe rengin 553 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçülmesi prensibine dayanmaktadır (25).

Veriler, Statistica programı kullanılarak, ki-kare, Kolmogorov Smirnov testi, Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Kruskal-Wallis testleri ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler, ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 olarak alındı.

### BULGULAR

MDB, YAB ve kontrol grubundaki deneklerin yaş ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo 1).

Ortalama MDA düzeyleri, MD (3.6±3.5 µmol/l) ve YAB (4.9±5.2 µmol/l) olan hastalarda, sağlıklı kontrole göre (1.3±0.4 µmol/l) anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001) (Tablo 2).

Ortalama E vitamini düzeyleri ise, MD ve YAB grubunda (sırasıyla, 23.7±9.71 mg/dl ve 24.7±9.7 mg/dl), kontrol grubuna göre (41±5.5 mg/dl) anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0.001) (Tablo 2).

Her üç grup için yaş ile E vitamini ve MDA değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı test edildiğinde, sadece kontrol grubunda yaş ile MDA parametresi arasında aynı yönlü bir korelasyon bulundu (p<0.05, r:0.543). Grup farkı gözetmeden E vitamini ve MDA parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığına bakıldığında ise,

**Tablo 1: Gruplarda yaş ve cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması**

	MDB (n: 42)	YAB (n: 37)	Kontrol (n: 38)	F	P
Yaş, Ort±SS	44.1±12.3	46.4±13.6	44.0±9.3	0.495	>0.05
Erkek, n (%)	5 (%11.2)	5 (%13.5)	6 (%18.8)	0.256	>0.05
Kadın, n (%)	37 (%88.8)	32 (%86.5)	32 (%81.2)		

MDB: Major Depresif Bozukluk, YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu, F: Tek yönlü varyans analizi,  $\chi^2$ : Ki kare test, Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

**Tablo 2: MDA ve E vitamini düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması**

	MDB (n: 42)	YAB (n: 37)	Kontrol (n: 38)	F	P
MDA (µmol/l)	3.6±3.5	4.9±5.2	1.3±0.4	9.631	<0.001
E vit. (mg/dl)	23.7±9.71	24.7±9.7	41±5.5	49.624	<0.001

MDA: Malondialdehid, MDB: Major Depresif Bozukluk, YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu, F: Tek yönlü varyans analizi

**Tablo 3: Her iki hasta grubu için ölçek puanları ile E vitamini ve MDA düzeylerinin korelasyonu**

		E vitamini	MDA
MDB (n=42)	HDÖ	r=0.117 p=0.459	r=0.01 p=0.949
	HAÖ	r=0.244 p=0.119	r=0.126 p=0.426
YAB (n=37)	HDÖ	r=-0.261 p=0.119	r=-0.019 p=0.912
	HAÖ	r=-0.133 p=0.43	r=-0.203 p=0.228

MDA: Malondialdehid, MDB: Major Depresif Bozukluk, YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu, HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği, HAÖ: Hamilton Anksiyete Ölçeği

iki parametre arasında ters yönlü bir korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ,  $r=-0.297$ ). Her iki hasta grubunda da HDÖ ve HAÖ puanları ile MDA ve E vitamini düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada MDA düzeyleri, MDB ve YAB grubunda, kontrol grubundakinden yüksek bulundu.

MDB'de artmış serum MDA düzeyleri tespit edilmiş olan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (7,19,27,28). Özcan ve arkadaşları (8), duygudurum bozukluğu olan hastalarla kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası dönemde MDA düzeylerinde artma tespit etmişlerdir.

Galecki ve arkadaşları (28), depresif hastalarda toplam plazma antioksidan durumunun azalmış olduğunu ve üç aylık fluoksetin tedavisiyle de düzelmediğini tespit etmişlerdir. Daha yeni bir çalışmalarında ise, fluoksetin ile asetilsalisilik asit üç ay süreyle birlikte kullanıldığında, MDA düzeylerinde düşme, serbest radikal süreçte azalma, enzimatik olmayan antioksidatif savunma sisteminde artış tespit etmişlerdir (9). Sarandol ve arkadaşları (7), depresyon tanılı hastalarda MDA düzeylerinin, kontrol grubuna göre arttığını saptamışlardır. Bizim çalışmamız da, bu konudaki literatürü destekler niteliktedir.

MDA, beyinde bolca bulunan poliansature yağ asitlerini okside eder. Lipit peroksidasyonunun son ürünüdür ve serbest radikal hasarın göstergesidir. Aşırı ROS üretiminin fosfolipitlerde yıkıma neden olabildiği ve

hücre membran akışkanlığını azaltabildiği saptanmıştır. Bu değişiklikler, depresyon ve YAB patofizyolojisinde önemli rolü olan serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi katekolamin reseptörlerinin dansite ve işlevini farklı aşamalarda etkileyebilir (29,30). Ayrıca MDA, doğrudan reseptörlerin serotonin bağlanma bölgeleri üzerinde inhibitör etki gösterebilir ve bu şekilde de sözkonusu psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinde rol oynayabilir (31,32).

YAB tanılı hastalarda plazma MDA düzeylerini artmış ve E vitamini düzeylerini azalmış olarak bulduk. Literatürde, yaygın anksiyete bozukluğunda MDA ve E vitamini düzeylerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda, strese maruz bırakılan ratlarda plazma antioksidan savunma sisteminde azalma gösterilmiştir (33).

Bir anksiyete bozukluğu olan sosyal fobi tanılı hastalarda, plazma MDA düzeylerinin yüksek olduğu ve sitalopram tedavisiyle normale döndüğü tespit edilmiştir (34). Bunun yanı sıra, anksiyete bozuklukları arasında yer alan OKB ve panik bozukluğu tanılı hastalarla yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin artmış olduğu tespit edilmiştir (16,17). Her iki çalışmada da, plazma MDA düzeyleri sağlıklı kontrol grubundakinden daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalar, oksidatif metabolizmanın anksiyete regülasyonu üzerindeki etkisini desteklemektedir.

Bizim çalışmamız, YAB'da plazma antioksidan sisteminde azalma olabileceğine dair deliller sunmaktadır. Ancak, bu konunun netleşmesi için daha geniş olgu sayısını içeren başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

MDB hastalarında, plazma E vitamini düzeylerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Shibata ve arkadaşları (35), erkek depresif hastalarda E vitamini düzeylerini düşük bulmuşlardır. Teiimer ve arkadaşları (36), MDB hastalarında E vitamini düzeylerinde düşüklük tespit etmediklerini bildirmişler, Sarandol ve arkadaşları (7) ise, literatürün tersine, serum E vitamini düzeylerini bu hasta grubunda daha yüksek bulmuşlardır.

Literatürde konuyla ilgili çalışmaların sonuçları çelişkili görünmektedir. Biz bu çalışmada, hem MDB olan grubun hem de yaygın anksiyete bozukluğu olan grubun, E vitamini düzeylerini düşük bulduk.

E vitamini düzeylerinin düşük olmasının nedenleri

bilinmemektedir. Diyetin E vitamini düzeylerine belirgin etkisi olmadığı düşünülmektedir (37).

E vitamini, plazma antioksidan sisteminin bir üyesidir. Yağda çözünen bir antioksidan olan E vitamini, membrandaki poliansatüre yağ asidi peroksidasyonu zincir reaksiyonunu durdurur. İnflamatuvar yanıt sisteminin aktivasyonu sırasında düşük E vitamini düzeyleri ortaya çıkmaktadır (38). Düşük E vitamini düzeylerinin lipid peroksidasyonunda artışa neden olarak, bu hastalarda antioksidan savunma sistemlerini zayıflattığı ve bu hastaların lipid peroksidasyonuna karşı hassas oldukları söylenebilir.

Bulgularımız, hem majör depresif bozuklukta hem de yaygın anksiyete bozukluğunda oksidatif stresin artmış olduğunu düşündürmektedir. Oksidatif stresin çeşitli yollarla depresyon gelişmesini etkileyebileceği belirtilmektedir. Poliansatüre yağ asitlerinin yapısı ve oranlarındaki bozukluklar, aşırı sitokin üretimi, katekolamin

miktarında azalma, serotonerjik ve katekolaminerjik reseptör dansiteleri ve işlevleri ve reseptörün katekolamin bağlanma bölgelerindeki azalmanın depresyonun ortaya çıkmasında rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (14,39).

Sonuç olarak, ROT üreten sistemler ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması, MDB ve YAB gibi psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynuyor gibi görünmektedir.

Oksidatif stresi gösteren diğer biyokimyasal parametreleri ve antioksidan enzimleri çalışmamış olmamız ve hastaların toplam antioksidan durumlarını değerlendirmemiş olmamız bu çalışmanın bir kısıtlılığıdır.

Erişkinlerde yaygın olarak görülen psikiyatrik bozukluklardan olan bu iki bozukluğun patofizyolojisini daha iyi anlayabilmek için, geniş serilerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, tedavi sonrası değişikliklerin de incelenmesinin bu konudaki bilgilerimizi zenginleştireceği kanısındayız.

## KAYNAKLAR

- Lohr JB. Oxygen radicals and neuropsychiatric illnesses. Some speculations. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:1097-1104.
- Torun M, Yardım S, Gönenç A, Sargın H. Çeşitli kanser vakalarında serum MDA düzeyleri. Biyokimya Dergisi 1995; 20:1-7.
- Draper H, McGirr LG, Hadley M. The metabolism of malondialdehyde. Lipids 1986; 21:305-307.
- Rigucci S, Serafini G, Pompili M, Kotzalidis GD, Tatarelli R. Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: The contribution of neuroimaging studies. World J Biol Psychiatry 2010; 11:165-180.
- Jesperger JA. Oxygen free radicals and brain function. Int J Neurosci 1991; 57:1-17.
- Weber GF. The pathophysiology of reactive oxygen intermediates in the central nervous system. Med Hypothesis 1994; 43:223-230.
- Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdiç S, Vatansever E, Kırılı S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. Hum Psychopharmacol 2007; 22:67-73.
- Özcan E, Güleç M, Özerol E, Polat R, Akyol Ö. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. Int Clin Psychopharmacol 2004; 19:89-95.
- Galecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Zboralski K, Galecka E. Oxidatif stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalisilic acid therapy in depressive patients. Hum Psychopharmacol 2009; 24:277-286.
- Irwin M. Immun correlates of depression. Adv Exp Med Biol 1999; 461:1-24.
- Maddock C, Pariante CM. How does stress affect you? An overview of stress, immunity, depression and disease. Epidemiol Psychiatr Soc 2001; 10:153-162.
- Maes M, De Vos N, Pioli R, Wauters A, Neels H, Christophe A. Lower serum vitamin E concentrations in major depression: another marker of lowered antioxidant defences in that illness. J Affect Disord 2000; 58:241-246.
- Maes M, Smith RS. Fatty acids, cytokines and major depression. Biol Psychiatry 1998; 43:313-314.
- Maes M, Christophe A, Delange J, Neels H, Scharpe S, Meltzer HY. Lowered omega 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. Psychiatry Res 1996; 85:275-291.
- Mathew SJ, Mao X, Keegan KA, Levine SM, Smith ELP, Heier LA, Otcheretko V, Coplan JD, Shungu DC. Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T 1 H MRS imaging study. NMR Biomed 2009; 25:1-258.

16. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici Ö, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46:27-32.
17. Kuloğlu M, Atmaca M, Tezcan E, Ustundağ B, Bulut S. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46:186-189.
18. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Tunckol H. Antioxidant enzyme and malondialdehyde values in social phobia before and after citalopram treatment. *Eur Arch Clin Neurosci* 2004; 254:231-235.
19. Kessler RC, Gruber M, Hettema JM, Huang I, Sampson N, Yonkers KA. Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up. *Psychol Med* 2008; 38:365-374.
20. Pirkola SP, Isometsa E, Suvisaari J, Aro H, Joukamaa M, Poikoloinen K, Koskinen S, Aromaa A, Lonnqvist SK. DSM-IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population-results from the Health 2000 study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2005; 40:1-10.
21. Hettema JM. What is the genetic relationship between anxiety and depression? *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008; 148:140-146.
22. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımını. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4:251-259.
23. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 1998; 9:114-117.
24. Thibeault D, Su H, MacNamara E, Schipper HM. Isocratic rapid liquid chromatographic method for simultaneous determination of carotenoids, retinol, and tocopherols in human serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 15; 877:1077-1083.
25. Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine: In Armstrong D. (Editor). *Free Radicals in Diagnostic Medicine*. Plenum Press: New York, 1994,1-15.
26. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2001; 64:43-51.
27. Khanzode SD, Dakhake GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin reuptake inhibitors. *Redox Rep* 2003; 8:365-370.
28. Galecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Florkowski A, Galecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacol Rep* 2009; 61:436-447.
29. Van-der-Vliet A, Bast A. Effect of oxidative stress on receptors and signal transmission. *Chem Biol Interact* 1992; 85:95-116.
30. Gorman JM, Hirschfeld RM, Ninan PT. New developments in the neurobiological basis of anxiety disorders. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36 (Suppl.2):49-67.
31. Britt Sg, Chiu VW, Redpath GT, Vanderberg SR. Elimination of ascorbic acid-induced membrane lipid peroxidation and serotonin receptor loss by Trolox-C, a water soluble analogue of vitamin E. *J Recept Res* 1992; 12:181-200.
32. Nemeroff CB. Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36 (Suppl.2):6-23.
33. Liu J, Wang X, Mori A. Immobilization stress-induced antioxidant defence changes in rat plasma: effect of treatment with reduced glutathione. *Int J Biochem* 1994; 26:511-517.
34. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Tunckol H. Antioxidant enzyme and malondialdehyde values in social phobia before and after citalopram treatment. *Eur Arch Clin Neurosci* 2004; 254:231-235.
35. Shibata H, Kumagai S, Watanabe S, Suzuki T. Relationship of serum cholesterols and vitamin E to depressive status in the elderly. *J Epidemiol* 1999; 9:261-267.
36. Tiemeier H, Hofman A, Kiliaan AJ, Meijer J, Breteler MM. Vitamin E and depressive symptoms are not related: The Rotterdam Study. *J Affect Disord* 2002; 72:79-83.
37. Tietz NW. *Clinical guide to laboratory tests*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990..
38. Louw JA, Werbeck A, Louw ME, Kotze TJ, Cooper R, Labadarios D. Blood vitamin concentrations during the acute phase response. *Crit Care Med* 1992; 20:934-941.
39. Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* 1995;933-941.