



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARIN BDNF
İLİŞKİLİ KAN MİRNA DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖZELLİKLER VE
ÇOCUKLUK AğI TRAVMASI İLE İLİŞKİSİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ: KARŐILAŐTIRMALI BİR ÇALIŞMA

Dr. Ebru ÇİFTÇİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA-2021



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARIN BDNF
İLİŞKİLİ KAN MİRNA DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖZELLİKLER VE
ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMASI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:
KARŐILAŐTIRMALI BİR ÇALIŞMA**

Dr. Ebru ÇİFTÇİ

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. İkbal İNANLI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	viii
TEŞEKKÜR	X
SİMGE VE KISALTMALAR.....	XI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	XIV
ÖZET	XV
ABSTRACT.....	XVI
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK.....	3
2.1.1 Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2 DSM-5 Majör (Yeğın) Depresyon Bozukluğu Tanı Ölçütleri	5
2.1.3 Epidemiyoloji	6
2.1.4 Etiyoloji.....	8
2.1.5 MDB ve Epigenetik Mekanizmalar	13
2.1.6 MDB ve Epigenetik Değişiklikler	16
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1 ÖRNEKLEM SEÇİMİ	29
3.2 ARAŞTIRMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	
30	
3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu	30
3.2.2 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)	31
3.2.3 Başa Çıkma Tutumlarını Değerlendirme Ölçeği (COPE).....	31
3.2.4 Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (ÇÇTÖ)	31

3.2.5	İntihar Olasılığı Ölçeği (İOÖ)	32
3.2.6	Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA):	32
3.2.7	Klinik Global İzlem Ölçeği (KGIÖ)	32
3.3	BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ.....	32
3.4	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	37
4	BULGULAR	39
4.1	SOSYODEMOGRAFİK VERİLER	39
4.2	KLİNİK VERİLER	41
4.2.1	Hastaların Klinik Özellikleri	41
4.3	Biyokimyasal Veriler	45
4.3.1	Hastaların miR-134-5p Düzeyinin Sosyodemografik ve Klinik Özellikler İle Korelasyonu	46
4.3.2	Hastaların miR-206 Düzeyinin Sosyodemografik ve Klinik Özellikler ile Korelasyonu.....	46
4.3.3	MDB Tanısını Yordayan miRNA Düzeylerinin Belirlenmesi	49
4.3.4	miR-134-5p ve miR-206 Düzeylerini Yordayan Değişkenlerin Belirlenmesi.....	49
5	TARTIŞMA	51
6	SONUÇLAR	65
7	KAYNAKLAR.....	66

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hiçbir zaman desteğini esirgenmeyen, tez danışmanım olan değerli hocam Doç. Dr. İkbal İNANLI'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. İbrahim EREN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan, desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Ali Metehan Çalışkan'a, Uzm. Dr. İsmet Esra Çiçek'e, Uzm. Dr. Seda Kırıcı Ercan'a, Uzm. Dr. Bilge Çetin İlhan'a, Uzm. Dr. Başak Demirel'e, Uzm. Dr. Erdinç Çiçek'e, Uzm. Dr. Hatice Yardım Özayhan'a, Uzm. Dr. Emine Yıldızgören'e, Uzm. Dr. Şenay Yıldız Bozdoğan'a, Uzm. Dr. Alper Adnan Dağıstanlı'ya, Doç. Dr. Medine Gıynaş Ayhan'a ve tez süresince yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Münir Karaaslan'a,

Eğitimime olan kıymetli katkılarından dolayı Selçuk Üniversitesi Selçuk Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Serhat Türkoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Fatih Hilmi Çetin, Dr. Öğr. Üyesi Halit Necmi Uçar'a,

Bu çalışmada bana yardımcı olan ve benimle tecrübelerini paylaşan, tıbbi genetik uzmanı Uzm. Dr. Özgür BALASAR'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, dostluklarını ve desteklerini her zaman hissettiğim tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Beyhekim Psikiyatri Kliniği'nin tüm çalışanlarına, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarım ve diğer katılımcılara,

Bugünlere ulaşmamda en büyük paya sahip, sevgilerini, desteklerini ve fedakârlıklarını hep hissettiğim, bitmek tükenmek bilmeyen sevgileri ile yolumu aydınlatan canım anneme, canım babama ve canım kardeşlerime,

Bir Türk kadını olarak bana bilimle uğraşma ve kutsal hekimlik mesleğini yapabilme fırsatını veren Mustafa Kemal Atatürk'e teşekkürü borç bilirim.

SİMGE VE KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
AVP:	Arginin Vasopressin
BDNF:	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
CREB:	sAMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein
CRH:	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
COPE:	Başa Çıkma Tutumlarını Değerlendirme Ölçeği
ÇÇTÖ:	Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
DNMT:	DNA Metil Transferaz
DSM:	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EKT:	Elektrokonvülsif Tedavi
ERK 1/2:	Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz 1/2
GDNF:	Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör
GILZ:	Glukokortikoid Kaynaklı Lösin Fermuar
HAM-D:	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HAT:	Histon Asetil Transferaz
HDAC:	Histon De-asetilaz
HDACİ:	Histon De-asetilaz İnhibitörü

5-HT:	Serotonin (5 Hidroksitriptamin)
HPA:	Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
HVA:	Homovalinik Asit
HPT:	Hipotalamo-Pitüiter-Tiroid
ICD:	Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması
IGF:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
İOÖ:	İntihar Olasılığı Ölçeği
KGIÖ:	Klinik Global İzlem Ölçeği
LC:	Lokus Seruleus
Limk 1:	Lim Kinaz 1
MAOI:	Mono Amino Oksidaz İnhibitörü
MDB:	Major Depresif Bozukluk
MOCA:	Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
RNA:	Ribonükleik Asit
mRNA:	Mesajcı RNA
miRNA:	MikroRNA
NAc:	Nükleus Akumbens
NMDA:	N-Metil-D-Aspartik Asit
npcRNA:	Kodlanmayan RNA
5-OH-İAA:	5-Hidroksi İndol Asetik Asit
RNAi:	RNA İnterferansı
RISC:	miRNA indüklenmiş susturma kompleksi

SAM:	S-Adenozil Metionin
SERT:	Serotonin Taşıyıcısı
SNP:	Tek Nükleotid Polimorfizmi
siRNA:	Small Interfering RNA
SSRI:	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TRBP:	Trans-aktivatör RNA (tar)- bağlayıcı protein
TRK:	Tropomiyozin Reseptör Kinaz
TRH:	Tirotropin Salgılatırıcı Hormon
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
Ucn:	Ürokortin
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
VTA:	Ventral Tegmental Alan

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1 Poly (A) mix içeriği.....	35
Tablo 2 Poly (A) ‘nın bağlanması için gereken süre	35
Tablo 3 cDNA mix 1’in içeriği	35
Tablo 4 cDNA mix 2’nin içeriği	36
Tablo 5 BrightGreen Mastermix ve SNORD44 primer mastermix içeriği.....	36
Tablo 6 Real time PCR ısı protokolü	37
Tablo 7 Hasta ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Özellikleri	40
Tablo 8 Hastaların Klinik Özellikleri	41
Tablo 9 Hasta ve Sağlıklı Kontrollerin HAM-D, ÇÇTÖ ve İÖÖ Puanlarının Karşılaştırılması.....	43
Tablo 10 Hasta ve Sağlıklı Kontrollerin MoCA Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	44
Tablo 11 Hasta ve Kontrol Gruplarının COPE Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	45
Tablo 12 Hasta ve Kontrol Gruplarının miRNA düzeylerinin karşılaştırılması	46
Tablo 13 miR-134-5p Düzeyinin Sosyodemografik ve Klinik Özellikler ile Korelasyonu.....	47
Tablo 14 miR-134-5p Düzeyinin Sosyodemografik ve Klinik Özellikler ile Korelasyonu.....	48
Tablo 15 MDB tanısını yordayan miRNA düzeylerinin belirlenmesi.....	49
Tablo 16 miR-134-5p düzeylerini yordayan değişkenlerin belirlenmesi	50

ÖZET

AMAÇ: MDB’li hastalar ile sağlıklı bireylerde serumdaki let-7a-3p, miR-206, miR-155-5p, miR-134-5p düzeylerinin karşılaştırılması ve MDB’de düzeyi değişen miRNA’ların belirlenmesi ve bu miRNA’ların MDB’de serum düzeylerinin biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık. Ayrıca bu biyobelirteç adaylarının klinik özellikler ve çocukluk çağı travması ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmamıza, DSM-5 kriterlerine göre MDB tanısı alan 48 hasta ile yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş 48 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hastaların belirtilerini ve hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (ÇÇTÖ), İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ), Başa Çıkma Tutumlarını Değerlendirme Ölçeği (COPE) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) uygulandı. Serum miRNA düzeyleri Real Time PCR (Q-PCR) yöntemi ile ölçüldü.

BULGULAR: Depresyon ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda; MDB’li hastalarda miR-134-5p düzeyinin kontrollere göre anlamlı olarak azaldığı ($p<0.001$) ve miR-206 düzeyinin hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.002$).

Hastaların periferik kanda ölçülen miR-134-5p düzeyii ile depresif belirti süresi ($r=0,030$ $p=0.034$) arasında pozitif yönde; MoCA puanı ($r=-0.308$ $p=0.033$) ve COPE işlevsel olmayan başa çıkma puanı ($r=-0.289$ $p=0.046$) arasında negatif yönde anlamlı doğrusal ilişki saptanmıştır. Oluşturulan model sonucunda; MoCA, ÇÇTÖ fiziksel istismar ve COPE işlevsel olmayan başa çıkma ölçek puanları miR-134-5p düzeylerini öngören değişkenler olarak belirlendi (sırasıyla; $p=0.049$, $p=0.024$ ve $p=0.049$).

SONUÇ: Çalışmamızın başlıca bulgusu MDB’li hastalarda miR-134-5p düzeyinin anlamlı olarak düşük ve miR-206 düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunmasıdır. Bu bulgu MDB etyopatogenezinde miRNA’ların yerinin aydınlatılması açısından önemli bir bilgidir.

Anahtar sözcükler: depresyon, let-7a-3p, miR-206, miR-155-5p, miR-134-5p

ABSTRACT

OBJECTIVE: Comparison of let-7a-3p, miR-206, miR-155-5p, miR-134-5p levels in serum in patients with MDD and healthy individuals, and the determination of miRNAs with varying levels in MDB and we aimed to show the usability of the levels as biomarkers. In addition, we aimed to evaluate the relationship of these biomarker candidates with clinical features and childhood trauma.

METHOD: 48 patients diagnosed with MDD according to DSM-5 criteria and 48 healthy controls matched in terms of age, gender and education level were included in our study. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), Suicide Probability Scale (SPS), Coping Attitudes Scale (COPE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was applied. Serum miRNA levels were measured by Real Time PCR (Q-PCR) method.

RESULTS: As a result of the comparisons between the depression and control groups; It was found that the level of miR-134-5p was significantly decreased in patients with MDD compared to controls ($p < 0.001$) and the level of miR-206 was significantly higher in patients compared to controls ($p = 0.002$).

The patients' miR-134-5p level was positive correlated between the duration of depressive symptoms ($r=0.030$ $p=0.034$); a negative correlation was found between MoCA score ($r=-0.308$ $p=0.033$) and COPE dysfunctional coping score ($r=-0.289$ $p=0.046$). As a result of the created model; MoCA, CTQ physical abuse and COPE dysfunctional scale scores; were determined as the variables predicting miR-134-5p levels (respectively; $p=0.049$, $p=0.024$ and $p=0.049$).

CONCLUSION: The main finding of our study is that the level of miR-134-5p is significantly lower and the level of miR-206 is significantly higher in patients with MDD. This finding is an important information in terms of elucidating the place of miRNAs in MDD etiopathogenesis.

Keyword: depression, let-7a-3p, miR-206, miR-155-5p, miR-134-5p

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon, anhedoni ve düşük benlik saygısıyla kendini gösteren, sebebi bilinmeyen, ciddi ve hayatı tehdit eden ruhsal bir bozukluktur. Bazen semptomlar şiddetli ve kalıcı olabilir ve hastaların yaşam kalitesini etkiler (1)

Depresyonun moleküler ve hücrel mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Genetik faktörlerin depresyon etyopatogenezinde önemli rolünün olduğu öne sürülmüştür (2). Yeni kanıtlar, gen ekspresyonundaki değişikliklerin depresyon patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (3, 4). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) geni depresyon dahil olmak üzere birçok psikiyatrik hastalığın patofizyolojisinde katılmaktadır. BDNF proteini bir nörotrofindir ve nöronal gelişim ve plastisiteye katkıda bulunur. BDNF ayrıca bilişsel fonksiyonlar gibi yüksek beyin işlevlerinin sürdürülmesinde rol alır (5). BDNF düzeylerini doğrudan hastanın beyninden değerlendirmek zor olduğundan, çalışmalar kandaki BDNF düzeylerini ölçmeye odaklanmıştır. Serum BDNF düzeyleri, depresyonlu hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur (6). Ayrıca, antidepresan ilaç tedavisinden sonra serum BDNF düzeyleri yükselmiştir (7). Bu durum, serum BDNF düzeylerinin hem major depresif bozukluk (MDB) tanısında hem de antidepresan tedavinin etkinliğini belirlemede belirlemede bir aday biyobelirteç olabileceğine işaret etmektedir.

BDNF seviyelerini düzenleyen faktörlerin tanımlanması için önemli bir çaba harcanmıştır. Bunlardan biri son zamanlarda yoğun bir şekilde incelenmiş olan mikroRNA'dır (miRNA). miRNA'lar, mRNA'ları hedefleyerek transkripsiyon sonrası gen ifadesini düzenleyen endojen küçük kodlamayan ribonükleik asitlerdir (RNA) (8). MiRNA'lar hem hayvanlarda hem de bitkilerde metabolizma, farklılaşma ve apoptoz dahil olmak üzere farklı hücrel süreçler için gereklidir (9-11). MDB dahil nöropsikiyatrik bozuklukların patogenezinde miRNA'ların rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin, pre-miR-182 ve pre-miR-30e'de bulunan iki polimorfizm, MDB riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (12, 13). Başka bir çalışma, miR-124a aktivasyonunun hipokampal nörojenezde görevli glukokortikoid reseptörünün ifadesini baskılayarak

depresyona katkıda bulunabileceğini göstermiştir (14, 15). Bu çalışmalar miRNA'ların hedef genlerini düzenleyerek depresyon etiyolojisinde rol oynadığını göstermektedir.

Ulaşabildiğimiz kadarı ile tıbbi literatürde MDB hastalarında çalışmayı hedeflediğimiz miRNA'ların (let-7a-3p, miR-206, miR-155-5p, miR-134-5p) düzeyini belirleyen az sayıda prelinik ve klinik çalışma bulunmaktadır. Mevcut bulguların yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Depresyon patogeneğinde BDNF ve miRNA'ların önemli rolleri göz önüne alındığında, çalışmamızda, serum BDNF düzeylerini düzenleyen miRNA'lar ile depresyon arasındaki ilişkiyi belirlemeyi ve MDB tanısında aday bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık. Ayrıca bu miRNA'ların klinik özellikler ve çocukluk çağı travması ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Depresyon; istek ve ilgide azalma, eskiden zevk alınan durumlardan zevk alamama, mutsuzluk, suçluluk, umutsuzluk duyguları ile giden, ayrıca düşünce, konuşma, hareket ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, konsantrasyonda bozulma, enerji azalması, uyku ve iştah problemleri ile tekrarlayan ölüm ve intihar düşüncelerinin görüldüğü bir sendromdur (16, 17).

Depresyon tüm dünyada toplum sağlığını tehdit eden hastalıkların başında gelmektedir. Sık görülmesi, tanınal güçlükler, kronikleşme ve intihar riskininin olması, yeti yitimine yol açması ve ekonomik sonuçlar depresyon hakkındaki araştırmaların önemini arttırmaktadır (18). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) dünya genelinde en acil sağlık sorunlarını sıraladığı listede depresyon 4. Sırada yer almaktadır (19).

Depresyon sözcüğünün kökeni; “depress” sözcüğü, Latince “depressus” tan gelmektedir. Latince’de depressus, aşağı doğru bastırmak, donuklaştırmak, kederli ve bitkin hissetmek anlamlarına gelmektedir (20).

Eski çağlarda depresyonun ortaya çıkışında doğüstü olaylar, tanrısal güçlerin etkili olduğuna inanılırken, Hipokrat (M.Ö. 460-357) depresyonun oluşumunda ilk kez fizyolojik mekanizmaların üzerinde durmuş ve depresyon ile beden sıvıları ile arada bağlantı kurmuştur (21). Hipokrat’a göre depresyon karaciğer ve safradaki bozukluklardan kaynaklanmakta ve kişilerde isteksizlik, huzursuzluk, uykusuzluk ve intihar düşüncelerine neden olmaktadır. Latince melan (kara) ve cholé (safra) sözcüklerinin birleşiminden oluşan melankoliyi tanımlamıştır (22). Hipokrat’tan sonraki Helenistik dönem hekimleri de bu humoral yaklaşımı benimsemişlerdir (21). İlk kez Celsus (M.S 100’lü yıllar) melankoli, beyin ve merkezi sinir sistemi arasındaki ilişkiden “Hekimlik” isimli kitabında bahsetmiştir (23).

Orta Çağ’da İbni Sina (M.S. 980-1037) ruhun beynin işlevinin bir parçası olduğunu ve buradaki bir bozukluğun melankoliyi ortaya çıkardığını söylemiştir. Ruh hastalıklarını on beş kategoriye ayırmış ve bu hastalıkların vücut sıvılarının farklı

oranda karışımından kaynaklandığını belirtmiştir. Bu düşünce ile İbni Sina'nın modern nörotransmitter varsayımının öncülü olduğu söylenebilir (23).

Yeni Çağ'da melankolinin doğaüstü varsayımlar önemini kaybetmeye başlamıştır (24). Yakın Çağ'da Fransız psikiyatrist Pierre Falret, bazı hastalarda zaman zaman taşkınlık gelişip daha sonra tekrar melankolinin ortaya çıktığını farketmiş ve bu duruma dalgalanan delilik manasına gelen "folie circulaire" adını vermiştir (23).

19. yy. başında Esquirol melankoliyi kederle ilişkili bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır. Delasiauve ise, "bu durumun 'depresyon' duygusunun devamlı ve aşırı olmasından kaynaklandığını" belirterek, depresyon terimini anlamda kullanan ilk kişi olmuştur (25, 26)

Emil Kraepelin (1856-1926) mani ve depresyon terimlerini yeniden tanımlayarak bunların aynı hastalığa ait iki farklı klinik tablo olarak değerlendirmiştir. Kraepelin ayrıca ruhsal hastalıkları oluş nedenlerine göre sınıflandırarak günümüzde kullanılan sınıflandırma ve adlandırma sisteminin temelini oluşturmuştur (22). Ayrıca depresyonu sadece bir belirti olmaktan öte, depresif durumların altında bir kategori olarak belirtmiştir. Depresyondaki temel patolojinin çökkün duygudurum, zihinsel ve fiziksel süreçlerde yavaşlama olduğunu belirtmiştir (21). Adolf Meyer (1866-1950) depresyon ve diğer ruhsal hastalıkların meydana gelmesinde psikolojik etkenlerin yanı sıra biyolojik etkenlerin de etkili olabileceğini iddia etmiştir. Bu nedenle melankoli teriminin biyolojik bir çağrışımı olmadığı için yerine depresyonun kullanılmasını önermiştir (21).

1952 yılında yayınlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 1 (DSM-1) ile birlikte ruhsal bozukluklar birer tepki (reaction) olarak tanımlanıp sınıflanmıştır. DSM-2 1968 yılında yayınlanmış ve Kraepelin'in yaklaşımı etkili olmuştur. Araştırmalara dayanan tanı ölçütleri getirilerek reaksiyon yaklaşımından uzaklaşmıştır. 1980 yılında yayınlanan DSM-3 ve 1987 yılında yayınlanan DSM-3-R'de de bu yaklaşım sürdürülmüş ve tanı ölçütlerine dayanan sınıflama sistemi kullanılmıştır (22). "Majör Depresif Bozukluk" tanımı 1994 yılında Amerikan Psikiyatri Birliğinin tarafından hazırlanan DSM-4 sınıflandırmasında getirilmiştir (27).

Günümüzde MDB tanı kriterleri; ICD-10 ve DSM-5 sınıflandırma sistemlerinin ikisinde de yer almaktadır (28, 29).

2.1.2 DSM-5 Majör (Yeğın) Depresyon Bozukluğu Tanı Ölçütleri

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

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür).

Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk alamama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlle belirlenir).

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

Not: Çocuklarda beklenen kilo almını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.

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

5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).

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

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

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

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

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

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

Not: A-C tanı ölçütleri bir majör depresyon dönemini oluşturur.

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

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

Not: Mani benzeri ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz (28).

2.1.3 Epidemiyoloji

Depresyon dünya genelinde oldukça yaygın görülen bir hastalıktır. MDB'nin yaşam boyu prevalansı %5-17'dir ve en sık görülen psikiyatrik bozukluktur (30). Yetişkin popülasyonda depresyonun yıllık prevalansı % 6-12, 65 yaş üstü popülasyonda ise %5-30'dur (31).

MDB'da mortalite ve morbidite riski ciddi oranda artmıştır (32). İntiharların %50-70'inin sebebi duygudurum bozukluklarıdır (33). İntiharın en yüksek görüldüğü

psikiyatrik hastalık ise MDB'dir. Depresif hastaların yaklaşık 1/3'ü intihar girişiminde bulunmakta ve bunların %10'u ölümlle sonuçlanmaktadır (33, 34).

MDB dünya çapında yeti yitimi nedenleri arasında 3. sırada yer almaktadır (35). MDB nedeni ile 2015 yılında dünya genelinde yeti yitimi içinde geçen yıllarının (YLD) 50 milyon yıldan fazla olduğu tespit edilmiştir ve ölümcül olmayan sağlık kaybına en büyük katkıyı yapmaktadır (36) .

Yapılan çalışmalarda kadınlarda depresyonun görülme riskinin erkeklerden 2 kat daha fazla olduğu görülmüştür (19, 37). MDB'nin yaşam boyu görülme sıklığı kadınlarda %10-15, erkeklerde ise %5-12 olarak bildirilmiştir (38). Fakat artan yaşla birlikte bu fark azalmaktadır (39). Kadınlarda depresyonun daha sık görülmesinin sebepleri arasında; çocukluktan itibaren daha çok şiddete maruz kalma, kültürel sebeplerle daha geri planda tutulma, eğitim ve sosyoekonomik durumdaki dengesizlikler gösterilebilir (40-43). Ayrıca premenstürel ve postpartum dönemlerde depresif semptomların görülme riskinin artması; gebelik ve hormonal değişiklikler ile ruhsal durumun etkilediğini göstermektedir (44).

MDB her yaşta görülebilmekle birlikte orta yaşlarda özellikle de 25-44 yaş arası daha sık izlenmektedir (34). Başlangıç yaşı genellikle 30'lu yaşların başlarıdır (45). MDB'nin daha erken yaşta başlaması; yaşam kalitesi, sosyal ve mesleki işlevsellikte daha fazla bozulma, intihar ve hastalık tekrarlama riskinin artması ile ilişkilidir (46). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), Türkiye Sağlık Araştırması 2016 verilerine göre; ülkemizde 15 yaş üstü bireylerde MDB yaygınlığı %5.9'dur. Cinsiyet dağılımına göre yaygınlık kadınlarda %9.4, erkeklerde %3.9'dur (47).

Sosyodemografik veriler incelendiğinde depresyonun; bekarlarda, ayrı yaşayanlarda, boşanmışlarda ve gelir düzeyi düşük olan bireylerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (48). Diyabet, kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıkları, irritabl barsak sendromu gibi kronik hastalıklarda da MDB görülme riski artmıştır (49).

2.1.4 Etiyoloji

MDB etiyojisinde tek bir neden tanımlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda birçok genetik, biyolojik ve psikososyal faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu faktörler arasında sıkı bir ilişki bulunması ve bu nedenler arasında net bir ayırım yapılamaması nedeni ile MDB bir hastalık olmaktan çok bir sendrom olarak kabul edilmektedir (50).

Psikososyal Faktörler

Çocukluk çağı ve erişkin dönemde yaşanan olumsuz yaşam olayları MDB'ye yatkınlık oluşturmaktadır (19). Psikososyal stresörlere bağlı olarak depresyon gelişen kişiler, genetik ve biyolojik olarak da depresyona yatkındırlar (17).

Erişkin yaşta yaşanan eş kayıpları ve çocukluk çağında yaşanan ebeveyn kayıpları MDB gelişmesine sebep olabilir (51). Erken yaştaki kayıpların reseptör düzeyinde değişiklik yaparak erişkinlikte depresyona neden olduğu düşünülmektedir (52). Aile içi sorunlar, mesleki ve ekonomik sorunlar, bedensel hastalıklar, benliği örseleyen inciltici durumlar depresyonu tetikleyebilir ya da depresyonun süregelenleşmesine neden olabilir (53).

MDB ile kişilik bozuklukları arasındaki ilişki net olarak aydınlatamamış olsa da; obsesif kompulsif, bağımlı, sınırda ve histrionik kişilik bozukluklarının depresyon gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (54).

Psikanalitik Görüş:

Sigmund Freud "Yas ve Melankoli" yazısında yas ve depresyonun benzerlik ve farklılıklarına vurgu yapmaktadır. Yasta; sevgi nesnesinin kaybı ile kişide hüznün, sitem, ağlama hali ve uykusuzluk gibi durumlar görülürken, depresyonda bu duygulara ek olarak suçluluk duyguları ve benlik saygısında azalma görülebilmektedir. Yasta sevilen bir nesnenin kaybı varken, depresyonda gerçekte kayıp olmayabilir. Fakat kişide ideal (düşünsel) tipte bir kayıp daima vardır (54). Kayıp nedeni ile olan gerginliği azaltmak için nesne içe atılır ve bu nesneye karşı ambivalan (ikircikli) duygular gelişir. Freud'a göre depresyon belirtileri; öfkenin kişinin kendi içindeki nesneye yoğunlaşması ile oluşmaktadır. Öfke ve hayal kırıklığı gerçek nesne yerine kişinin kendisine yönelmektedir. Depresif duygulanımın temelinde batırılmış öfke yatmaktadır.

Davranışçı Görüş:

Öğrenilmiş Çaresizlik Modeli: Seligman ve ark. elektrik akımı verdikleri köpeklerin kaçmalarını engellemişler, daha sonra kaçmaları için ortam oluşturdıklarında köpeklerin kaçmak için çabalamadıklarını gözlemlemişlerdir.

Bu modele göre depresyon; kişinin çocukluktan itibaren yaşadığı olumsuz koşullara yeterli baş etme stratejisi geliştirememesi sonucu oluşmaktadır. Kişinin olumsuz durumu değiştiremeyeceğini öğrendiğini, bunun sonucunda çaresiz hissettiği ve çaba göstermediği sonucuna varılmıştır (55).

Pekiştirme Modeli: Bu modele göre depresyon; uygun ödüllerin (olumlu pekiştirmelerin) yetersiz olması veya olumsuz deneyimlerin daha sık olmasından kaynaklanmaktadır. Bunun sonucunda kişide kaçınma davranışları gelişmektedir. Kaçınma davranışları, yeni olumlu pekiştirmelerin oluşmasını sağlayacak ortamların oluşmasını azaltarak depresif süreci ilerletmektedir. Ayrıca depresif kişiler olumlu pekiştirme sağlayacak ya da olumsuz bir durum karşısında uygun yanıt verecek sosyal beceri kapasitesine sahip değildir (56).

Bilişsel Görüş:

Beck'e göre depresyon temelde bilişsel bir bozukluktur. Kişinin olayları ve durumları yanlış yorumlamasından, olumsuz çarpıtmalarından ve umutsuzluğundan kaynaklanmaktadır. Depresyona yatkın kişiler; çocukluk döneminden itibaren yaşadıkları olumsuz durumlar karşısında olumsuz şemalar geliştirirler. Olumsuz şemalar ise olumsuz yargı, düşünce ve tutumlara neden olur. Bu düşünce ve tutumlar kişinin duygudurumunu etkileyerek depresyon gelişimine katkıda bulunur (57).

Biyolojik Faktörler

Monoaminler:

Depresyonun oluşumunda serotonin ve nöradrenalin başta olmak üzere nörotransmitterlerdeki işlev bozukluklarının sebep olduğu kabul edilmektedir (16). Depresyonda monoaminlerin etiyolojide etkili olduğu görüşü; etkisini veziküler amin pompasını inhibe ederek presinaptik aralıkta serotonin, nöradrenalin ve dopamin tükenmesine yol açarak gösteren, antihipertansif bir ajan olan rezepinin kullanılması ile hastalarda depresyonun görülmesi ile doğmuştur (34). Ayrıca antitüberküloz bir

ilaç olan ve monoamin oksidazı inhibe eden iproniazidin kullanımı ile hastalarda manik belirtiler gözlenmiştir (58).

Monoamin hipotezine göre; depresyonun oluşumunda sinaptik aralıkta serotonin, nöradrenalin ve dopaminin bir veya birkaçının eksikliğinin etkili olduğu düşünülmektedir. Günümüzde ise bu nörotransmitter sistemleri arasındaki dengesizliğin depresyona sebep olduğu görüşü benimsenmektedir (59). Nörotransmitter sistemleri arasındaki bu dengesizliğin hücredeki protein kinaz, cAMP (siklik adozin monofosfat), cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB) ve BDNF gibi moleküllerin ekspresyon düzeyini değiştirdiği ve bunun da depresyona neden olduğu düşünülmektedir (34).

Serotoninerjik Sistem: Serotonin triptofandan sentezlenen bir amindir (60). Santral sinir sisteminde serotoninerjik nöronlar nükleus raphede bulunmaktadır (61). Duygudurum, metabolizma, uyku uyanıklık döngüsü, iştah, vücut ısısı, libido, öfke kontrolü gibi işlevlerin düzenlenmesinde rol oynar (62).

MDB oluşumunda üzerinde en çok durulan nörotransmitter serotoninidir (62). En çok benimsenen ortak görüş; serotonerjik sistem hipofonksiyonu ve limbik alanda serotonin etkinliğinin azalmasıdır (63).

MDB'da serotoninin etkili olduğu görüşü; beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin temel yıkım ürünü olan 5-OH IAA düzeyinin düşük olması ayrıca tedavide sinaptik aralıkta serotoninini arttıran selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI), trisiklik antidepresanların ve monoaminoksidaz inhibitörlerinin (MAOI) etkili olması ile desteklenmektedir (63).

İntihar sonucu ölen depresif hastaların BOS'ta serotonin yıkım ürünlerinin ve trombositlerinde serotonin taşıyıcısının düşük konsantrasyonlarda olduğu ve serotonin reseptör sayısında artış olduğu bulunmuştur. Ayrıca serotonin taşıyıcı genin SCL 6A4 polimorfizmini taşıyan bireylerin, çocukluk çağındaki stresörlere daha duyarlı oldukları ve ileri yaşta depresyon gelişimine daha yatkın oldukları gösterilmiştir (64).

Bütün bu veriler; serotoninin MDB gelişmesindeki etkisinin birçok mekanizma ile olduğunu, sadece serotonin miktarında azalma ile açıklanamayacağını göstermektedir (65).

Nöradrenalin: Nöradrenerjik nöronlar beyin sapında lokus serulousta (LC) bulunur. Prefrontal korteks, amigdala, hipotalamus, talamus ve bazal ganglionlara uyarı göndermektedir (66). Nöradrenerjik sistemdeki bozukluk; dikkatin yöneltmesi ve sürdürülmesi, çalışma belleği gibi birçok prefrontal korteks işlevinde bozulmaya sebep olur.

Nöradrenerjik sistemlerin etkinliğinde azalma depresif belirtilere neden olurken, depresyon hastalarında merkezi sinir sisteminde nöradrenerjik sistemin aşırı etkinliği anksiyete ve panik nöbetlerine yol açabilir (34).

Nöradrenalin etkilerini G proteini aracılı reseptörleri üzerinden göstermektedir. Bu reseptörlerden alfa 1 uyanıklık durumunu, presinaptik alfa 2 reseptörleri sedasyon, postsinaptik alfa 2 reseptörleri ise dikkatin sürdürülmesinde görevlidir (67). Presinaptik alfa 2 reseptörleri otoreseptör olarak görev yapmaktadır. Bu reseptörün işlevi sinaptik aralığa fazla nöradrenalin salınımını önlemektir (68). MDB’de alfa 1 reseptörlerinin sayı ve duyarlılığında azalma, presinaptik alfa 2 reseptör yoğunluğunda ise artış saptanmıştır (19).

İntihar sonucu ölen depresyon vakalarında yapılan postmortem çalışmalarda; frontal korteks ve LC’de alfa 2 reseptör yoğunluğunda artış saptanmıştır (69).

Dopamin: Zevk alma ilişkili ana nörotransmitter olan dopaminin dört farklı yolağı bulunmaktadır. Depresyon ile ilişkili olanlar; mezolimbik ve mezokortikal yolaklardır. Mezolimbik yolak duyguların düzenlenmesi ve ödül sistemi ile ilişkili iken; mezokortikal yolak bellek, karar verme ve motivasyonla ilişkilidir. Depresyonun major belirtilerinden olan anhedoni dopamin azalmasına bağlıdır (70-72). Ayrıca depresyondaki psikomotor yavaşlama da dopamin azalmasına bağlanmaktadır (73).

Depresyon hastalarında BOS’ta dopamin yıkım ürünü olan homovalinik asit (HVA) düzeyi düşük bulunmuştur ve dopamin D1 reseptörlerinin hipoaktif olduğu düşünülmektedir (74).

Glutamat: Glutamat merkezi sinir sisteminde en çok bulunan nörotransmitterdir ve etkisini iyonotropik ve metabotropik reseptörlerini uyararak gösterir (75, 76) MDB oluşumunda glutamaterjik sistem aktivitesinde artış rol oynamaktadır (77). Glutamat metabolizmasında ve glutamatın N-metil-D-aspartik asit

(NMDA) reseptöründeki bozuklukların MDB ve intihara yol açtığı düşünülmektedir (78).

Stres glukokortikoid salınımdaki artış, glutamatın etkinliğini artırır. Glutamat artışı NMDA reseptörlerini uyararak hücre içine kalsiyum girişini artırır. Sonuçta hipokampus nöronlarında dentritik atrofi ve sinapslarda harabiyet oluşmaktadır. Bu değişikliklerin depresyona neden olduğu düşünülmektedir (79).

Glutamat salınımının azaltılması MDB tedavisinde önemli bir yaklaşımdır. MDB tedavisinde kullanılan lityum ve lamatrojinin glutamat geri alımını arttırdığı, glutamat reseptör aktivitesi ve glutamat salınımını azalttığı gösterilmiştir (80).

Nöroendokrin Mekanizmalar

Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal (HPA) Sistem: HPA sistemi insanlarda stres durumunda aktive olan temel endokrin mekanizmadır (81). Bu sistemin aktivasyonu hipotalamustan kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ve arginin vasopressin (AVP) ile başlamaktadır. CRH ve AVP ise ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve beta-endorfin salınımını uyarır. ACTH artışı adrenal korteksten glukokortikoid salınımına neden olur. Glukokortikoidler de negatif geribesleme ile CRH salınımını denetler (82).

Stres ile artan glukokortikoid özellikle kortizol salınımının hipokampusta hasar oluşturarak depresyonu başlattığı düşünülmektedir (82). Yüksek kortizol seviyesi glukokortikoid reseptör işlevini bozarak reseptör direncine neden olur (83). Glukokortikoid reseptör direnci HPA etkinliğini artırır, bozulmuş negatif geribesleme mekanizması ile hiperkortizolemiye yol açar (84).

MDB hastalarında kanda kortizol ve kortizol metabolitleri ile idrarda serbest kortizol seviyesi yüksek bulunmuştur (85). Kortizol seviyesi yüksek olan depresif hastalar farmakoterapiye daha dirençlidir, tedavi sonrası kan kortizol seviyesi normale döner. CRH salınımindaki artışın ise uyku düzeninde bozulma, sabah kötüleşmesi, cinsel istekte azalma ve bilişsel bozuklukla ilişkili olduğu düşünülmektedir (86).

Hipotalamo-Pitüiter-Tiroid (HPT) Ekseni: Tiroid hormonları beslenme, vücut ısısının düzenlenmesi, doku gelişimi ve fonksiyonunun düzenlenmesi gibi hemen hemen tüm metabolizma işlevlerinde rol almaktadır. Tirotropin salgılatıcı

hormon (TRH); nöronal eksitabilite, davranış ve nörotransmitter regülasyonunda direk etkilidir. Hipertiroidizm; ani duygu değişimleri, sinirlilik, anksiyete, depresyon ve nadiren psikoza neden olabilir. Hipotiroidizmde ise depresif mizaç, psikomotor yavaşlama, yorgunluk, unutkanlık, dikkat dağınıklığı, demans benzeri tablo ve psikotik semptomlar görülebilir (71).

MDB'ta tiroid eksenindeki değişiklikler; TRH düzeyinde artış, TRH'ya azalmış tiroid stimulan hormon (TSH) yanıtında azalma ve serum tiroksin (T4) düzeyinde artıştır (17). MDB'de gözlenen terminal insomni ve kilo kaybının TRH'a yetersiz TSH cevabı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (71). Ayrıca tedaviye düşük doz triiodotironin (T3) eklenmesinin tedavide etkili olduğuna dair görüşler mevcuttur (17).

2.1.5 MDB ve Epigenetik Mekanizmalar

Modern tıp biliminin gelişimi ile hücresel fonksiyonlar moleküler düzeyde incelenmeye başlamıştır. İnsan Genom Projesinin tamamlanması ile genlerin kromozomlardaki yerleşimi tanımlanmıştır. Bununla birlikte hastalıklar yeniden sınıflandırılarak fenotip-genotip ilişkilerini açıklamaya yönelik çalışmalar artmıştır. Genetik mekanizmalar bir kanser türünün neden hepsinde gen mutasyonu olmadığını, monozigot ikizlerin birinde tip 2 diyabet gelişirken diğer kardeşin sağlıklı olmasını ve insanın aynı genomdan oluşan dokularının genomik imza olarak tanımlanan "farklı dokuların farklı proteinleri ifade etmesi" gibi soruları yanıtlamakta yetersiz kalmıştır. Tüm bunlar epigenetik mekanizmalar ile açıklanmaktadır (87).

Epigenetik; deoksiribonükleik asit (DNA) baz diziliminde değişiklik olmaksızın, gen işlevinde meydana gelen kalıtsal değişimleri inceleyen bilim dalıdır (88). Epigenetik terimi ilk kez 1942 yılında Conrad Waddington tarafından kullanılmıştır ve gelişim esnasında genotipin fenotipi nasıl oluşturduğunu incelemektedir (89). Son yıllarda yapılan çalışmalar; epigenetiğin sadece gelişim sırasında değil, erişkinlik döneminde de gen ifadesinin akut olarak düzenlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir (90).

Epigenetik değişiklikler oldukça kalıcıdır fakat bu kalıcı yapıya rağmen aynı zamanda değiştirilebilir niteliktedir (90, 91). Bu da çevresel şartların değiştirilmesi, terapi ve ilaç gibi dış müdahalelerle gen ifadesinin kontrol edilebilmesini sağlar. Değiştirilebilir epigenetik mekanizmalar yeni tedavi strateji belirleme çalışmalarının

hedefi olmuştur. Epigenetik değişiklikler, bu değişikliklerin sağladığı avantaj ve dezavantajlar kuşaktan kuşağa aktarılabilir niteliktedir (92, 93).

Gen ifadesinin epigenetik düzenlemesi, nörojenetik süreçlerde organizmanın ihtiyaçlarına ve çevresel koşullara uyum sağlamasına yönelik düzenlemeleri sağlamaktadır. Organizmanın gelişim aşamasında önüne çıkan stresli ve zorlu durumlara uyum sağlayabilmesi için meydana gelen fizyolojik ve davranışsal tepkiler fenotip ifadesinde kalıcı değişikliklere neden olabilmektedir. Embriyonik dönem dahil kritik dönemlerde büyüme ve düzenleyici genlerde meydana gelen epigenetik düzenlemelerin fetal programlamayı etkileyerek bireyde kalıcı değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir (94, 95).

Epigenetik mekanizmalar beslenme, annenin bakımı ve davranış özellikleri, hormon ve ilaçlar gibi çevresel etkenlerden etkilenmektedir. DNA metilasyonunu doğum öncesi ve sonrası diyetle alınan metiyonin miktarı etkiler ve bu durum bazı hastalıkların oluşumuna katkıda bulunabilir (96, 97). Benzer şekilde annenin bakım verme tutumu; DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu üzerinden hipokampusta glukokortikoid reseptör öncü gen ifadesini değiştirmekte ve yaşam boyu devam eden ve sonraki nesillere aktarılan endokrin etkilere neden olmaktadır (98). Erken yaşam dönemindeki yaşantılar santral sinir sisteminde epigenetik değişikliklere yol açmaktadır (99). Lahiri ve ark.'nin önerdiği LEAR (Early Life Associated Regulation) modeline göre erken gelişim döneminde çevresel etkenlerin genin düzenleyici bölgesinde oluşturduğu epigenetik etkiler uzun yıllar gizli kalmakta ve ilerleyen yaşam döneminde ortaya çıkmaktadır (100).

Epigenetik düzenlemeler histon yapısında kovalent değişiklikler yada DNA metilasyonu şeklinde olmaktadır (101).

Epigenetik mekanizmalar gen ifadesini doğrudan ya da dolaylı kontrol eden mekanizmalar olarak ikiye ayrılmaktadır:

1. Gen İfadesini Doğrudan Kontrol Eden Mekanizmalar: Kromatin ve DNA düzeyindeki modifikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır.

Kromatin Modifikasyonları: Kromatinler DNA'ları bir paket halinde çekirdeğe sığdırmakla görevlidir ve epigenetik mekanizmalar kromatin yapısı ile yakından

ilişkilidir. Histon proteinleri bu paketlemede kilit rol oynarlar. DNA ve histon proteinlerinin bir araya gelmesiyle oluşan yapı nükleozomdur (102). Epigenetik düzenekler nükleozom yapısının sıkılığını denetleyerek genin ifadesini düzenler (103). Kromatin sıkı yani gen ifadesine izin vermeyen yapıda ise heterokromatin, gevşek yani gen ifadesine izin veren yapıda ise ökromatin denir (101).

- *Kovalent Histon Modifikasyonları:* Beş histon proteini vardır: histon 1 (H1), histon 2A (H2A), histon 2B (H2B), histon 3 (H3) ve histon 4 (H4) (102). Histon proteinleri bol miktarda bazik amino asit olan lizin ve arjinin içerir ve asidik yüklü DNA'ya bağlanırlar. Lizin ve arjinin kalıntılarının metilasyonu, serin ve treonin kalıntılarının fosforilasyonu, lizin asetilasyonu, prolin izomerizasyonu, sumoylasyon, monoubikülasyon kovalent histon modifikasyonlarından (104). Histon modifikasyonları hangi aminoasidin ne şekilde modifiye edildiğine göre kodlama yapan genom sekanslarının yanı sıra kodlama yapmayan genom sekanslarını da oluşturabilir (105).
- *Non-Kovalent Histon Modifikasyonları:* Kromozom içi yada kromozomlar arası etkileşimler, histon değişimleri, kromatin tamiri, nonkoding RNA { Small Interfering RNA (siRNA), miRNA) ile etkileşim örnek verilebilir (106).

DNA Metilasyonu: DNA üzerinde sitozin-guanin baz dizilerinde sitozine metil grubu bağlanması ile gerçekleşir. DNA metil transferaz enzimi, S-adenozil metioninden (SAM) metil grubunu DNA'ya aktarır. Genlerin promotor bölgelerinin etkin olarak metillendiği ve demetilaz enzimi aracılığıyla metilin uzaklaştırıldığı gösterilmiştir. DNA metillenmesi genin ifade edilmesini baskılar (91).

2. *Gen İfadesini Dolaylı Yoldan Kontrol Eden Mekanizmalar:* Post-transkripsiyonel mekanizmalar özellikle de non-koding RNA'ların (miRNA, siRNA vb.) mRNA'yı etkileyerek protein sentezini engellemesi gen ifadesini dolaylı yoldan kontrol eden mekanizmalardandır (107).

2.1.6 MDB ve Epigenetik Değişiklikler

Stresli yaşam olayları duygudurum bozukluklarına yatkınlık oluşturmaktadır (108). MDB'ye yatkınlık oluşturan durumlar arasında duygusal, fiziksel ve cinsel istismar, çocukluk çağında yaşanan ihmal ve istismar, ailedeki problemler, perinatal dönem sorunları, kişilerarası ilişki sorunları, kayıplar, mesleki ve maddi problemler ve sağlıkla ilgili problemler sayılabilir (109). Monozigotik ikizlerin aynı genetik dizilime sahip olmasına rağmen farklı yaşam şartlarına uzun süre maruz kalma sonucunda DNA metilasyonu, histon asetilasyonu ve histon metilasyonundaki değişikliklerin arttığı saptanmıştır (110). MDB'de monozigot ikizlerde yaklaşık %50 diskordans görülmesi epigenetik değişikliklerin hastalığın patofizyolojisindeki önemini göstermektedir (111).

Doğum öncesi ve erken yaşam dönemine yaşanan stresin; hipokampus ve hipotalamusta glukokortikoid reseptörünün DNA metillenmesini artırarak gen ifadesini azalttığı, bunun da erişkin dönemdeki stres yanıtını etkilediği gösterilmiştir (112, 113). Ayrıca BDNF ve SLC 6A4 geninde hipermetilasyon MDB ile ilişkili bulunmuş ve SLC 6A4 promotor bölgesi hipermetilasyonu, kısa veya uzun allele sahip olmaktan bağımsız olarak, depresyon belirtilerindeki heterojenlikle ilgili bulunmuştur (114, 115).

Stresin beyinde miRNA ifadelerini değiştirmek suretiyle etki gösterdiği düşünülmektedir. Rinaldi ve arkadaşlarının ratları akut ve tekrarlayıcı strese maruz bırakmışlar ve sonuç olarak akut stres döneminde daha belirgin olarak ratların frontal kortekslerinde let-7a, miR-9 ve miR-26a/b seviyelerinde artış saptamışlardır (116).

MDB ve Histon Modifikasyonları

MDB ve Histon Asetilasyonları: Üzerinde en çok durulan histon modifikasyonu asetilasyondur. Histon asetilasyonu; histon asetiltransferazlar (HAT) ve histon de-asetilazlar (HDAC) tarafından indüklenen dinamik bir süreçtir. Hiperasetilasyon kromatin decondensasyonunu indükleyerek gen aktivitesini artırırken, hipoasetilasyon ise kromatin kondensasyonu artırarak gen aktivitesini azaltmaktadır (98). Histonların asetilasyonu ve deasetilasyonu, replikasyon, tamir ve transkripsiyonun düzenlenmesi için gerekli faktörlerin DNA'ya ulaşabilirliğini etkilemektedir (117). Histon deasetilasyonu, gelişen corpus callosum'da oligodentrosit

farklılaşması ve myelinizasyon zamanı için oldukça önemlidir. HDAC inhibitörleri (HDACi); nöronal farklılaşmayı indüklemekte, glial farklılaşmayı baskılamakta ve yetişkin hipokampal nöral progenitör hücrelerin proliferasyonunu azaltmaktadır (118).

Histon asetilasyonunun depresyonda rolü olduğuna dair ilk kanıtlar, çeşitli HDACi tek başına veya antidepresanlarla kombinasyon halinde sistemik veya intraserebral uygulanmasının, çeşitli hayvan modellerinde antidepresan yanıtları arttırdığına dair gözlemlerdir (119, 120). Seçici olmayan bir HDACi olan ve sistemik olarak uygulanan sodyum bütiratın antidepresan aktivitesi göstermede başarısız olması deneysel paradigmlar ve dozdaki farklılıklar ile açıklanabilir (121).

MDB'ta; anhedoni ve motivasyonda azalma, ventral tegmental alan ve nükleus akumbensi (NAc) de içeren limbik sistemin etkilenmesi nedeniyle; bilişsel bozulma ve dikkatin azalması ise prefrontal korteks, hipokampus ve amigdalanın etkilenmesi sebebiyle oluşmaktadır (122).

Yapılan bir çalışma; kronik sosyal yenilgi stresine maruz kalan farelerin NAc'de histon asetilasyonunun (H3K14ac) geçici olarak azaldığını ve ardından kalıcı olarak arttığını ve bunun HDAC2 düzeyinde bir düşüşle yansıtıldığını göstermiştir. Benzer değişiklikler postmortem muayenede depresyon hastalarının NAc'sinde de izlenmiştir (119). Başka bir çalışmada kronik sosyal yenilgi stresine duyarlı fareler HDAC5 ekspresyonunda bir azalma gösterirken, kronik antidepresan (imipramin) tedavisi HDAC5 ekspresyonunu arttırmıştır. Ayrıca kronik sosyal yenilgi stresinden sonra HDAC5 içermeyen fareler, kontrol hayvanlarına kıyasla artan depresif benzeri davranışlar sergilemiştir (123). Bu çalışmalar NAc'da stres ve depresyona yatkınlık oluşturan iki farklı gen olabileceğini göstermektedir. HDAC2'nin gen hedefleri, antidepresan tepkilere aracılık ederken, HDAC5'in zıt role sahip olabileceği düşünülmektedir (124).

Prefrontal kortekste histon asetilasyonu ile ilgili veriler çelişkilidir. Birçok çalışmada kronik strese maruz kalmış farelerde prefrontal kortekste değişim olmadığı savunulurken, yeni bir çalışmada ise histon asetilasyonunda artış olduğu saptanmıştır (123, 125-128).

MDB ve Histon Metilasyonu: Histon metilasyonu, metilasyona uğrayan kısma bağlı olarak gen aktivasyonu veya baskılanmasına neden olabilir. Hipermetilasyon genin sessizleşmesine, hipometilasyon ise genin aktivitesinde artışa yol açmaktadır (96). Histon metilasyonu; histon metiltransferazlar ile gerçekleşir.

Yapılan bir çalışmada kronik stresin NAc'da G9 ve G9 benzeri proteinlerinde histon metilasyonunu arttırarak bu proteinlerin ifadesini azalttığı, bu proteinlerin ifadesindeki artışın ise antidepresan benzeri etki gösterdiği gösterilmiştir (129). İntihar etmiş vakaların postmortem incelemesinde prefrontal kortekste histon metilasyonunda artış izlenmiştir (130). Antidepresan tedavisine cevap veren ve vermeyen hastaların izlendiği bir takip çalışmasında tedaviye cevap veren hasta grubunda kanda BDNF ifadesinin arttığı ve BDNF ile ters orantılı olarak histon metilasyonunun azaldığı gösterilmiştir (131).

MDB ve DNA Metilasyonu

DNA metilasyonu, DNA metiltransferazlar (DNMT) tarafından CpG dinükleotidlerindeki sitozine bir metil grubu transferi ile ortaya çıkar. Dinamik ya da kalıcı özellikte olabilir. Dinamik metilasyonda DNA metilasyon / demetilasyon reaksiyonları yaşam boyunca genin aktifleşmesi ya da sessizleşmesine neden olur (132). Kalıcı metilasyonda X kromozomu etkisizleştirme ya da genomik baskılama gibi düzenlemelerle kalıtsal gen sessizleşmesi tetiklenmektedir (122). DNA'daki hipermetilasyon gende sessizleşmeye, hipermetilasyon ise genin transkripsiyonel aktivitesinde artışa yol açar (96). DNA metilasyonu genomik baskılama, embriyonik gelişim, X kromozomunu etkisizleştirme, organizmaya yabancı DNA'nın sessizleştirilmesi gibi birçok süreçte etkilidir. DNA metilasyonundaki anormal değişim nöronal işlevlerde bozulma, nörogenezde azalma ve postnatal ölümle sonuçlanabilir (133). Metilasyonun ayrıca yaşlanmada ve uzun süreli bellek işlevlerinde etkili olduğu düşünülmektedir (134).

BDNF geninin promoter bölgesinde artmış CpG metilasyonu ile nöronlarda azalmış BDNF sentezi arasında bir korelasyon bulunmuştur (135). Fare depresyon modelinde BDNF geninin kromatin yapısında epigenetik değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir (136). BDNF genindeki artmış DNA metilasyon düzeyinin genel popülasyonda depresyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (137). Birçok çalışma

serotonin transporter gen olan SLC6A4 DNA metilasyonu ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. MDB hastalarının kan örneklerinde yapılan çalışmalarda SLC6A4'ün DNA metilasyonunda artış gösterilmiştir (138). Serotonin reseptörü 2A'nın (5-HTR2A) DNA metilasyonundaki artışın depresif belirtilerde daha az azalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur (139).

MDB ve Kodlanmayan RNA lar (npcRNA)

Tam genom sekanslama çalışmalarının yapılması ile birlikte, tüm RNA molekülünün çok büyük bir kısmının protein kodlamayan RNA (non-protein-coding RNA, npcRNA) olarak tanımlanan kodlanmayan düzenleyici elamanların oluşturduğu, sadece yaklaşık %1.5'lük kısmının protein kodlanmasından sorumlu genomun olduğu gösterilmiştir (140). NpcRNA'lar uzunluklarına göre göre sınıflandırılırlar. NpcRNA'lar gen susturumunu sağlayan moleküllerdir. Posttranskripsiyonel gen susturumu, mesajcı RNA (mRNA) molekülünün diziye özgü yıkıma uğraması ya da translasyona girememesiyle oluşur. Bu sırada mRNA'nın köken aldığı genin transkripsiyon hızında veya şeklinde bir değişiklik olmaz, sentezlenmiş mRNA'ya bir npcRNA'nın bağlanması ile protein ifadesi baskılanmaktadır. Bu olay RNA interferansı olarak (RNAi) olarak adlandırılır ve mayalardan memelilere kadar bütün ökaryot canlılarda gözlenir (141).

Son yıllarda npcRNA'lara ilgi giderek artmıştır. Nörodejeneratif hastalıklar ve kanser dahil olmak üzere birçok hastalığın etyopatogenezinde npcRNA'ların rol aldığı gösterilmiştir. Ayrıca npcRNA'ların işlevlerinin anlaşılması hastalıkların tanı ve tedavileri için yeni potansiyel hedefler olabileceği üzerinde durulmaktadır (142).

MikroRNA'ların Sentezi ve İşlevi

MikroRNA'lar (miRNA) 21-23 nükleotid uzunluğunda tek iplikçikli kodlanmayan RNA molekülleridir. MiRNA'lar protein kodlamazlar, mRNA'ların kısmi tamamlayıcısı olarak protein sentezinin düzenlenmesinde rol alırlar (143, 144).

MiRNA sentezi çekirdekte RNA polimeraz II enzimi aracılığı ile primer miRNA transkriptleri (primiRNA) sentezi ile başlar. PrimiRNA, 100-1000 nükleotid uzunluğunda, 3' baş ve 5' poliA kuyruğa sahip, çift iplikli ilmek (loop) şeklindedir. Ardından nükleer RNase-III enzimi (Drosha), kofaktörü DiGeorge sendromu kritik bölge protein 8 (DGCR8) ve diğer kofaktörlerle kompleks oluşturarak

primiRNA'lerden 60-70 nükleotidden daha uzun pre-miRNA'ların oluşumunu sağlar (8).

Pre-miRNA'lar çekirdekte sitoplazmaya exportin 5/RanGTP aracılığı ile taşınır. Sitoplazmik RNase-III enzim (Dicer) ve onun kofaktörü trans-aktivatör RNA bağlayıcı protein (TRBP) ile yaklaşık 20 bp uzunluğunda miRNA ve miRNA çiftleri oluşur (145).

Memelilerde Dicer Argonaute2 tarafından desteklenir. Argonaute2 pre-miRNA'ların 3'ucunu keserek matür miRNA'ların oluşumunu sağlar. MiRNA'ların sağ iplikçiği miRNA indüklenmiş susturma kompleksini (RISC) içinde depolanır, diğer iplikçik ise salınır ve yıkılır. MiRNA'lar hedef mRNA'yı baz eşleşmesi yoluyla bularak post transkripsiyonel aşamada protein sentezinin düzenlenmesinde görev alırlar. Bu düzenleme sıklıkla inhibisyon, daha nadiren de aktivasyon şeklinde olabilir. MiRNA aracılı protein sentez inhibisyonu; translasyonun baskılanması veya hedef mRNA'nın deadenilasyonu ve degradasyonu da olmaktadır (146-148)

MiRNA'lar köken aldıkları uca göre isimlendirilir. Örneğin; miRNA 5'ucundan oluşturulmuş ise miR-XXX-5p olarak veya 3'ucundan oluşturulmuş ise miR-XXX-3p olarak adlandırılır (149).

MiRNA'lar hücrelerin çoğalması, farklılaşması, apoptoz ve hareket gibi birçok fonksiyonda aktif rol almaktadır. Son yıllarda miRNA'nın periferik kanda izole edilebildiği, dayanıklı ve stabil yapıya sahip olduğunun anlaşılması ile birlikte miRNA'lar hastalıkların tanısında, prognozunda ve tedavisinde araştırılmaya başlanmıştır (150, 151).

Nörogenezde miRNA'ların Rolü

Nöral kök ve progenitör hücrelerden olgun ve fonksiyonel nöronların oluşması olan nörogenez hem embriyonik nörogelişim hem de yetişkin beyin plastisitesi için temel bir süreçtir (152, 153). Nöral kök hücrenin kendini yenileme, kaderini belirleme, nöronal göç, olgunlaşma ve entegrasyonu içeren nörogenez süreci; transkripsiyon faktörleri, epigenetik kontrol, miRNA arasındaki dinamik etkileşim tarafından düzenlenir (153). miRNA'lar duygudurum bozukluklarının başlaması ve ilerlemesinde sinaptik plastisite ve nörogenez gibi bozulan birçok noktada ve MDB ile ilişkili

genlerin düzenlenmesinde kritik rol almaktadır (154). Hipokampal nörogenezin öğrenme sürecinde önemli olduğu; stres ve depresyon gibi durumlarda olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (155).

Dicer; RNase III aktivitesine sahip pre-miRNA'yı fragmanlara parçalayan bir enzimdir. Zebra balıklarında Dicer kaybı anormal beyin gelişimine neden olmuştur (156). Embriyonik fare beyinlerinde let-7b'nin elektroporasyonu nöral kök hücrelerde hücre döngüsünün azalmasına yol açmıştır. Sonuç olarak let-7b'nin nöral kök hücresinin kaderini düzenlediği görülmüştür (157). Merkezi sinir sistemine spesifik olan miR-124'ün ifadesi beyin gelişimi sırasında artmaktadır (158, 159). Memeli nöronlarında, miR-124 baskın olarak aktif translasyonun gerçekleştiği haberci ribonükleoprotein (mRNP) kompleksi ve poliribozom içeren hücresel fraksiyonlarda bulunmuştur ve bu durum miR-124'ün nöronal protein translasyonunun düzenlenmesindeki rolünü desteklemektedir (160).

Sinaptik Plastisitede miRNA'ların Rolü

Nörogenez ve beyin gelişimi gibi birçok süreçte önemli bir mekanizma olan sinaptik plastisite; uyarılara yanıt olarak sinaplarda meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olarak tanımlanır (161, 162). Bir hayvan çalışmasında hipokampal nöronlarda miR-9 inhibisyonunun dentritik büyüme ve sinaptik iletide bozulmayla sonuçlandığı gösterilmiştir (155). Ayrıca miR-9'un hipokampal inhibisyonu öğrenme ve bellek fonksiyonlarında bozulmaya yol açmıştır (163). Başka bir çalışmada miR-134'ün hipokampal nöronlarda protein sentezinde düzenleyici rolü olduğu ve dentritik dikenlerin büyümesi ve şekillenmesinde görev aldığı bulunmuştur (10). Bir deniz omurgasız olan *Aplysia Californica* üzerinde yapılan araştırmada ise miR-124'ün CREB üzerinden sinaptik plastisiteyi etkilediği ortaya konmuştur (164).

BDNF ve miRNA

BDNF ekspresyonu, salınımı ve aktivitesindeki değişiklikler, epigenetik ve posttranslasyonel mekanizmalarla denetlenir ve bu değişiklikler beyinde yapısal değişikliklere, nöral plastisitede azalmaya ve nöropsikiyatrik durumlara neden olmaktadır (165).

MiR-132 nörit büyümesi ve dentritik morfogenezde rol almaktadır. MiR-132'nin düzenlenmesinde BDNF'nin etkili olduğu öne sürülmüştür. BDNF tarafından

uyarılan Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz 1/2 (ERK1/2) yolunun aktivasyonu ile miR-132 ifadesi artmaktadır. Ayrıca miR-132'nin CREB'e bağlanarak BDNF düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (166, 167). Dentritik yapının düzenlenmesinde görevli miR-134 Limk1 (LIM domain kinase 1) sentezini baskılayarak dentritik çıkıntılarının büyümesine olumsuz etki yapar (168). BDNF etkisine maruz kalan nöronlarda miR-134'ün Limk1 üzerindeki baskılayıcı etkisininin azaldığı ve dentritik çıkıntılarının büyümesinin arttığı görülmüştür (10).

Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hücre serilerine miR-132 ve miR-182 uygulanmasının ardından BDNF düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Çalışmanın devamında depresyon hastaları ile kontrol grubunun BDNF ile miR-132 ve miR-182 düzeyleri karşılaştırılmış ve hasta grubunda BDNF düzeyi düşük bulunurken miRNA düzeyi ise yüksek bulunmuştur (169). Başka bir çalışmada ise miR-30a-5p ve miR-195'in doğrudan hedefinin BDNF olduğu gösterilmiştir. Ratlarda ön beyin nöronlarında miR-30a-5p'nin artmış ekspresyonu BDNF proteinlerinde azalmaya neden olmaktadır. Postmortem şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise BDNF düzeyi ile miR-195 düzeyi arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır (170). Birçok çalışmada BDNF ifadesinin doğrudan ya da dolaylı olarak miRNA'lar tarafından düzenlendiği gösterilmiştir.

Major Depresif Bozukluk ve miRNA

MDB ile miRNA arasındaki ilişki son yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. Bu ilişki depresyon ve sinaptik nörotransmisyonun modülasyonunda görevli P2RX7 genindeki tek nükleotid polimorfizminin (SNP) bazı miRNA'larla ve miRNA yolağında görevli birtakım proteinlerle ilişkili olduğunun gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır (171, 172). 6725 kişinin katıldığı tüm genom taraması ile SNP araştıran bir çalışmanın sonucunda miR-330-3p'nin hedefi olduğu öngörülen rs41305272 polimorfizmi depresyon ve anksiyete ile ilişkili bulunmuştur (173).

Öğrenilmiş çaresizlik geliştiren ve geliştirmeyen ratların karşılaştırıldığı bir çalışmada öğrenilmiş çaresizlik geliştirmeyen ratların daha iyi adaptif miRNA cevabı verdiği gösterilmiştir. Ayrıca öğrenilmiş çaresizlik geliştiren ratlarda kontrol grubuna göre miR-96, miR-141, miR-182, miR-183, miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-298 ve miR-429 düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (174). Öğrenilmiş

çaresizlik modelinin uygulandığı başka bir çalışmada ise ratlara florokinolon türevi antibiyotik olan enoxacin uygulanmış ve enoxacinin öğrenilmiş çaresizlik gelişmesine engel olduğu görülmüştür. Bu ratlarda let-7a, miR-124, miR-124a-5p ve miR-132 düzeylerinde 3 ile 22 kat artış gözlenmiştir (175).

Son yıllarda psikiyatrik hastalıklarda beyin dokusuna göre daha kolay elde edilmesi nedeni ile periferik dokularda biyolojik belirteç arayışına yönelik çok sayıda araştırma yapılmıştır. MDB’de periferik dokularda özellikle de dolaşımdaki (circulating) miRNA çalışmaları ağırlık kazanmıştır (176, 177). Depresyon hastalarının periferik kanında essitolopram ile tedaviden önce ve sonra miRNA değişimlerini inceleyen bir çalışmada 28 miRNA düzeyinin yükseldiği bulunmuştur. Bune ek olarak; miR-34c-5p ve miR-770-5p düzeylerinin ise belirgin bir şekilde azaldığı gözlenmiştir. Düzeyi yükselen miRNA’lar genellikle daha önce yapılan çalışmalarda nörogenezis ve nöroplastisiteyle ilişkili olduğu gösterilen miRNA’lardır (178).

MiRNA’ları biyolojik belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştıran çalışmalardan birinde 16 depresyon hastası ve 14 sağlıklı bireyin plazma miRNA düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda miR-320d, miR-93-5p, miR-101-3p, miR-423-5p ve miR-106-5p düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (179). Camkurt ve ark. ise daha önce psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü olmayan 51 depresyon hastası ile 40 sağlıklı bireyin plazma miRNA düzeylerini karşılaştırmış ve depresyon grubunda miR-320a düzeyini düşük bulurken ve miR-451a düzeyini yüksek bulmuştur (180). Bu çalışmalar MDB’de miR-320 ailesinin tekrarlayan bir şekilde disregüle olduğunu göstermektedir(181).

MDB’de önemli patofizyolojik mekanizmalardan biri de sirkadiyen ritimde bozulmadır. MiR-182 polimorfizmi ile depresyon ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada pre-miR-182’deki rs76481776 polimorfizminin T allelinin depresyonda gözlenen geç uykusuzluk ile ilişkili olduğu saptanmıştır (12).

MiRNA’ların MDB tedavisindeki rolü son zamanlarda araştırılan başka bir konudur. Fluoksetin tedavisi ile miRNA ilişkisini in vitro inceleyen bir çalışmada serotonerjik ve noradrenerjik 1C11 hücre dizilerinde serotonin taşıyıcısı (SERT) ile miR-16 ilişkisi araştırılmıştır. Serotonerjik 1C11 hücre dizilerine miR-16

transfeksiyonundan sonra bu dizide antidepresan bağlama bölgelerinin miktarında %40 azalma meydana gelmiştir. Noradrenerjik 1C11 hücre dizilerinde ise miR-16'nın inhibe edilmesi ile SERT ifadesinin üzerindeki baskı kalkmış ve nöradrenerjik hücrelerin SSRI'lara yanıt oluşturması sağlanmıştır. Bu yaklaşım daha sonra farelere uygulanmıştır. Farelerin raphe çekirdeğine yapılan fluoksetin infüzyonunu takiben miR-16 düzeylerinde artış ve antidepresan bağlanma bölgelerinin sayısında azalma meydana gelmiştir. Bu veriler doğrultusunda miR-16'nın antidepresanların etki mekanizmasına aracılık ettiği söylenebilir (182).

Yapılan başka bir çalışmada ratlarda EKT (Elektrokonvülsif Tedavi) ile beyin ve kanda değişen miRNA seviyeleri incelenmiştir. BDNF ile ilişkili olan miR-212'nin dentat girus ve kanda artmış olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak BDNF ile ilişkili olan 14 miRNA düzeyinde daha değişiklik gözlenmiştir ve bu değişikliklerin hem depresyonun nörobiyolojisi, hem de EKT'nin etki mekanizması ile ilişkili molabileceği belirtilmiştir (183).

Stres ve miRNA

Depresif bireylerde glukokortikoid reseptör ifadesi azalmaktadır (184). Glukokortikoid reseptör proteini, miRNA'lar tarafından sürekli düzenleme altındadır. Özellikle miR-124a ve miR-18a glukokortikoid reseptör geninin 3'UTR'sine bağlanır ve glukokortikoid reseptör ifadesini azaltır. miR-18a'nın aşırı ifadesi, stres benzeri glukokortikoid seviyesi ile indüklenen bir gen olan glukokortikoid kaynaklı lösün fermuar (GILZ) genini zayıflatır (185). Glukokortikoid reseptörünün miR-18a aracılı seviyesinin azalmasının strese yatkınlıkta önemli olduğu bulunmuştur (186).

Stres karşı başa çıkma benzeri davranış sosyal olarak yenilgiye uğramış farelerde incelenmiş ve imipramin tedavisi sonrası miR-135 seviyesinde ve stresle başa çıkma benzeri davranışlarda artış gözlenmiştir. MiR-135'in 5-HT nöronlarında aşırı ekspresyonu, stres sonrası azalmış anksiyete ve depresyon benzeri davranışla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca miR-135 seviyeleri, 5-HT ilişkili antidepresan tedaviden sonra yükselmektedir. miR-135 seviyesindeki artışın SERT ve presinaptik HT-1A reseptörleri de dahil olmak üzere 5-HT sistemiyle ilişkili bir diziyi baskıladığı, sinaptik aralıkta 5HT'de artışa neden olduğu sonucuna varılmıştır (187).

Kronik stres kaynaklı artmış glukokortikoid seviyesinin hipokampal nöronlarda dendritik atrofiye neden olduğu görülmüştür (188). Bu nöronal atrofının sebebi BDNF seviyesindeki azalma olarak gösterilmiştir. İn vitro kortikal nöron kültüründen elde edilen veriler; glukokortikoid yoluyla BDNF ifadesindeki azalmasının, miR-132 seviyesinde azalmaya yol açtığını göstermektedir. Bu; miR-132'nin glukokortikoid kaynaklı nöronal strese duyarlı nöronal trofik faktör olarak BDNF ile ilişkili rolünü göstermektedir (189).

Akut stresin miRNA seviyelerinde hızlı bir değişime yol açarak frontal kortekste sinaptik iletimi etkilediği gösterilmiştir (165). İmmobilizasyon stresi uygulanan erkek ratlarda, santral amigdala ve hipokampal CA1 bölgesinde miR-134, miR-183, miR-132, let-7a-1, miR-9-1 ve miR-124a-1 seviyelerinde artış saptanmıştır ve kronik stresin akut strese göre daha büyük bir değişime neden olduğu gösterilmiştir (190). Başka bir çalışmada; akut stres döneminde belirgin olmak üzere ratların prefrontal korteksinde let-7a, miR-9 ve miR-26/b seviyelerinde yükselme gözlenmiştir (116).

İntihar ve miRNA

MiRNA'ların intihar davranışındaki rolü hakkındaki bilgiler başlangıç aşamasındadır, fakat prelinik ve klinik araştırmalar da dahil olmak üzere kanıtlar, miRNA'ların intihar davranışında kritik bir rol oynayabileceğini göstermektedir (191, 192)

Daha önce depresyon tanısı olan ve tamamlanmış intihar sonucu ölen 15 erkek ile herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan aniden ölen 16 kişinin prefrontal korteksinde Brodman 44. alanında yapılan çalışmada; depresyonda önemli rolü olduğu gösterilen SMOX ve SAT1 genlerinin ve bu genlerle ilişkili miRNA'ların ifade düzeyleri karşılaştırılmıştır. SAT1 için 18, SMOX için 19 miRNA hedef olarak belirlenmiştir. Suisid grubunda miR-34c-5p, miR-139-5p, miR-195 ve miR-320c seviyeleri belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca SAT1 geni ile miR-34c-5p ve miR-320c; SMOX geni ile miR-19-5p ve miR-320c seviyeleri arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (192).

38 tamamlanmış intihar sonucu ölenler ile 17 ani ölüm sonucu ölenlerin prefrontal korteksinde BDNF reseptörü Tropomiyozin Reseptör Kinaz B-T1 (TrkB-

T1) geninin seviyesini inceleyen çalışmada; intihar sonucu ölenlerin hepsinde Trkb-T1 gen ifadesinin azaldığı bildirilmiştir. Bunun yükselmiş miR-185 seviyesi ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. Bu da miR-185'in Trkb-T1 geni ve suisidalite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (193, 194).

Yakın tarihli bir çalışma, miRNA'ların nöropeptid işlevlerini de modüle ettiğini göstermektedir. Bu çalışmada intihar eden hastaların Edinger-Westphal çekirdeğinde miR-326'nın ürokortin 1 (Ucn1) gen ifadesini üzerinde olumsuz bir etki yaptığı bulunmuştur. Aynı beyin bölgesinde, ratlarda kronik değişken hafif stres depresyon modelinde miR-365 seviyesinin yükselmesi nedeniyle Ucn1 ifadesi azalmıştır (195).

Dwivedi ve ark. intihar etmiş hastalarda intihar davranışında rol oynayan bir beyin alanı olan LC'de miRNA'ların seviyelerini incelemiştir. Toplam 754 miRNA analiz edilmiş; bunlardan 13 miRNA'nın seviyesi, sağlıklı kontrollere kıyasla intihar eden hastaların LC'sinde önemli ölçüde değişmiştir. 10 miRNA'nın (miR-17-5p, -20b-5p, -106a-5p, -330-3p, -541-3p, -582-5p, -890, -99b-3p, -550-5p, -1179) seviyesi yükselirken, 3 miRNA'nın (miR-409-5p, let-7g-3p, -1197) seviyesi azalmıştır. Seviyesi değişen miRNA'lar; intihar davranışıyla ilişkili iki önemli risk faktörü olan MDB ve anksiyeteyi içeren nöropsikiyatrik bozukluklarla kapsamlı bir ilişki göstermiştir. Ayrıca intihara özgü olduğu düşünülen bir miRNA ağının oluşumu kaydedilmiştir (154).

Çocukluk Çağı Travması ve miRNA

Erken yaşam, olumsuz deneyimlerin geniş kapsamlı sonuçlarının olabileceği beyin gelişimi için hassas bir dönemdir (196). Son yıllarda erken yaşam stresi, depresyon ve intihar davranışı gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinin tanımlanmasına yönelik ilgi artmıştır. Son araştırmalar miRNA'ların erken yaşam stresinde kritik bir rol oynayabileceğini göstermektedir (196). Farelerin 14 gün boyunca maternal ayrılma stresine maruz bırakıldığı bir çalışmada medial prefrontal kortekste miR-9, miR-29a, miR-124 ve miR-132 seviyeleri değişmiştir. miR-124 and -132 seviyeleri 60. günde hala yüksek olarak bulunmuş ve bu durumun erken yaşam stresi sonucunda kalıcı değişiklik olduğu düşünülmüştür (197). Başka bir çalışmada miR-124'ün glukokortikoid reseptörünü hedeflediği bulunmuştur (185). Ayrıca glukokortikoid

reseptörünün aktivasyonu miR-132 ekspresyonunu baskılar ve bu da depresyon ve intihar davranışıyla bağlantılı bir gen olan BDNF'nin ekspresyonunu azaltır (198)

Bai ve ark. yaptığı çalışmada 2 grup fare, kronik öngörülemeyen stres ve anne yoksunluğu stresine maruz bırakılmıştır. Çalışma sonunda her iki grupta da depresif belirtiler gözlenmiştir. Anne yoksunluğuna maruz bırakılan grupta miR-16 seviyesi artmış ve hipokampal BDNF seviyeleri azalmıştır, fakat kronik strese maruz kalan farelerde değişiklik olmamıştır. Ayrıca anne yoksunluğuna maruz kalan farelerde şiddetli ilgi kaybı ve anhedoni gözlenirken, kronik stres grubunda endişeli davranışlar ve davranışsal çaresizlik belirgindi. Bu durum; farklı stresörlerin neden olduğu farklı depresif fenotiplerin, farklı moleküler temellerden kaynaklanabileceğini göstermektedir (199)

MiRNA'larla ilgili olarak erken yaşam stresi hakkındaki insan literatürü hala oldukça sınırlıdır. Cattane ve ark. erken yaşam stresinin şizofreni başlangıcına olan etkisini araştırmak amacıyla; 11 erken travma öyküsü olan ve 22 travma öyküsü olmayan toplam 32 katılımcıdan kan örnekleri toplanmıştır. Herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 80 miRNA'nın, travma olmayan katılımcılara kıyasla erken travma grubunda anlamlı şekilde farklı şekilde ifade edildiği bulunmuştur. Spesifik olarak, miR-29b-3p, miR-29c-3p ve miR-16-5p önemli ölçüde yüksek bulunurken, miR-200b-5p ve miR-125b-1-3p önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, prenatal olarak stresli kemirgenlerde hipokampal miRNA ekspresyonu araştırıldığında, sadece miR-125-1-3p'de düşüş bulunmuştur. Bu durum, miR-125-1-3p'nin özellikle erken yaşam stresinde duyarlı olduğunu ve etkilerinin türler arasında kalıcı ve tutarlı olduğunu göstermektedir (200).

Çocukluk çağı istismarının yetişkin DNA metilasyon profilleri ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmaya 45 yaşında 40 erkek alınmıştır ve 12 katılımcı çocukluk çağında istismara uğradığını belirtmiştir. Analiz edilen 489 miRNA'dan 39'u farklı şekilde metillenmiş, bunlardan 31'inin istismarla ilişkili olarak hipermetile olduğu bulunmuştur. Metillenmiş DNA immünopresipitasyonunu kullanarak yapılan doğrulamadan sonra, miR-514, let-7d, miR-520c, miR-215, miR-519a ve miR-519e'nin hipermetile edildiği, buna karşılık miR-203'ün hipometillendiği gösterilmiştir (201).

Başka bir çalışma; çocukluk çağı travması olan borderline kişilik bozukluklu hastalardan alınan kan lökositlerinde miR124-3'ün promoter bölgesindeki metilasyon modellerini araştırmıştır. Sonuçlar, miR-124-3p'yi kodlayan genin yakınındaki metillenmiş bir bölgenin, çocukluk çağı travmasının şiddeti ve borderline kişilik bozukluğundaki semptom şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (202).



3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Çalışmaya; 1 Şubat 2020- 1 Ağustos 2020 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi gören veya ayaktan polikliniğe başvuran, DSM-5 tanı kriterlerine göre Major Depresif Bozukluk tanısı konulan, dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun 48 hasta alınmıştır. Hasta grubu psikiyatri uzmanının kararı ve HAM-D puanı ≥ 18 ile son 6 aydır psikotrop ilaç kullanımı olmadığı tespit edilen MDB hastalarından oluşturulmuştur. Kontrol grubu, yapılan psikiyatrik değerlendirme sonunda geçmişte ve halen psikiyatrik bir hastalık tanısı ve tedavisi olmayan yaş, cinsiyet ve eğitim parametreleri açısından hasta grubuyla eşleştirilmiş 48 sağlıklı gönüllüden oluşmuştur. Katılımcıların tamamına çalışma hakkında bilgi verilmiş ve aydınlatılmış onam formlarını okuyarak imzalamışlardır.

MDB hastalarının çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. DSM-5 tanı kriterlerine göre majör depresif bozukluk tanısının konulmuş olması
2. 18-65 yaş arasında olması
3. HAM-D skoru en az 18 olması
4. Okur-yazar olması
5. Çalışma için yazılı onam vermesi
6. Son 6 ayda psikotrop ilaç kullanmaması
7. Komorbid psikiyatrik hastalık tanısının bulunmaması
8. Çalışma için yazılı onam vermesi

Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-65 yaş arasında olması
2. Okur-yazar olması
3. Herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısına sahip olmaması
4. Çalışma için yazılı onam vermesi

Katılımcıların çalışmadan dışlanma ölçütleri

1. Mental retardasyon, demans ve nörolojik olarak santral sinir sistemi etkileyen herhangi bir hastalığa sahip olması
2. Akut bir enfeksiyonun varlığı
3. Akut/kronik karaciğer yetmezliği, akut/kronik böbrek yetmezliği, kardiyak yetmezlik, diabetes mellitus, kanser ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi kronik hastalıklara sahip olması
4. Sigara haricinde alkol ve/veya madde bağımlılığı
5. Obezite; VKİ ≥ 30 kg/m²

3.2 ARAŞTIRMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Araştırmaya dahil edilen katılımcılara araştırmacı tarafından geliştirilen Sosyodemografik Veri Formu, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (ÇÇTÖ), İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ), Başa Çıkma Tutumlarını Değerlendirme Ölçeği (COPE) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) ve hastalara hastalığın genel şiddetini değerlendirmek amacıyla Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİÖ) uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve sağlıklı gönüllülerin fizik muayeneleri yapılmış, boy ve kilo parametreleri ölçülüp VKİ değerleri hesaplanmıştır. Hastaların ve kontrol grubunun kan numuneleri alınmıştır. Elde edilen serumlarda miR-206, miR-155-5p, miR-134-5p, let-7a-3p tetkikleri çalışılmıştır. Ulaşılan sonuçlara göre istatistiksel değerlendirmeler ve analizler uygulanmıştır.

3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmamıza katılan bireylerin sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek için araştırmacı tarafından hazırlanmış olan sosyodemografik veri formu kullanıldı. Bu form katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, yaşam koşulları, çalışma durumu, sigara-alkol-madde kullanımı ve hastalığın kliniğiyle ilgili soruları kapsamaktadır. Sosyodemografik veri formu hastadan ve yakınlarından alınan anamnez ve mevcut tıbbi kayıtların incelenmesi ile doldurulmuştur.

3.2.2 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)

HAM-D; hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılan 17 soruluk bir ölçektir. 1960 yılında Max Hamilton tarafından geliştirilmiştir. Kişinin son 1 hafta içinde yaşadığı depresyon belirtilerini sorgular. HAM-D'den alınabilecek en yüksek puan 53'tür. Ölçekten alınan 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan hafif düzeyde depresyonu, 16-28 puan orta düzeyde depresyonu, 28 üzerindeki puanlar ise ağır düzeydeki depresyonu gösterir. Ülkemizde Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. (203).

3.2.3 Başa Çıkma Tutumlarını Değerlendirme Ölçeği (COPE)

Carver, Scheier ve Weintraub tarafından 1989 yılında geliştirilmiştir. Stres yaratan olay veya yaşantıların olumsuz etkileri karşında bireyin kullandığı davranışsal ve psikolojik yöntemleri belirlemek amacıyla kullanılır. Her bir alt ölçekten alınan puan başa çıkma tutumlarının hangisinin ne kadar kullanıldığı hakkında bilgi verir. Sorun odaklı başa çıkma tutumları, duygusal odaklı başa çıkma tutumları ve işlevsel olmayan başa çıkma tutumları değerlendirilir.

Ölçek 15 alt ölçek ve 60 sorudan oluşmaktadır. Bu alt ölçekler şunlardır:

Sorun odaklı başa çıkma tutumları: Yararlı sosyal destek kullanımı, Aktif başa çıkma, Geri durma, Diğer meşguliyetleri bastırma, Plan yapma

Duygusal odaklı başa çıkma tutumları: Pozitif yeniden yorumlama, Dini olarak başa çıkma, Şakaya vurma, Duygusal sosyal destek kullanımı, Kabullenme,

İşlevsel olmayan başa çıkma tutumları: Zihinsel boş verme, Soruna odaklanma ve duyguları açığa vurma, İnkâr, Davranışsal olarak boş verme, Madde kullanımı (204).

3.2.4 Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (ÇÇTÖ)

20 yaş öncesi meydana gelen istismar ve ihmal olaylarını geriye dönük bir şekilde değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Bernstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Şar ve arkadaşları tarafından 2012 yılında Türkçe'ye uyarlanmıştır. Bu ölçeğin alt ölçeklerinde çocukluk çağı cinsel, fiziksel ve duygusal istismarı ile duygusal ve fiziksel ihmali bulunmaktadır (205).

3.2.5 İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ)

1990 yılında Cull ve Gill tarafından geliştirilmiştir. Ölçek 36 sorudan oluşmaktadır ve likert tipi bir ölçektir. Hiçbir zaman veya nadiren: 1 puan, sık sık: 2 puan, çoğu zaman: 3. puan, her zaman: 4 puan olarak hesaplanmaktadır.

Ölçekten alınan en düşük puan 36, en yüksek puan ise 144'tür. Puan artması kişinin intihar riskinin arttığını gösterir. Alt ölçekleri; umutsuzluk, düşmanlık, olumsuz kendilik algısı ve intihar düşüncesidir. İÖÖ, ilk kez Eskin (1993) tarafından Türkçeye uyarlanmıştır. Daha sonra Atlı, Eskin ve Dereboy (2009) tarafından klinik örnekleme geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (206).

3.2.6 Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA):

Nasreddine ve ark. (2005) tarafından hafif kognitif bozukluk için özel olarak geliştirilen ve bilişsel işlevleri değerlendiren MOCA hızlı bir tarama testidir. Türkiye uyarlaması Selekler ve ark. (2010) tarafından gerçekleştirilmiştir (20). Uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Görsel-uzamsal ve yönetici işlevler, adlandırma, dikkat, adlandırma, lisan, soyut düşünme, gecikmeli hatırlama, yönelim değerlendirilir. MoCA'dan alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. (207).

3.2.7 Klinik Global İzlem Ölçeği (KGIÖ)

Psikiyatrik hastalıkların klinik gidişatını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Yarı yapılandırılmış 3 bölümden oluşan likert tipi bir ölçektir. Hastalığın şiddeti, ve genel düzelme 7'li likert ölçekle görüşmeci tarafından değerlendirilir (208).

3.3 BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ

Hasta ve kontrol grubundan rutin biyokimya tüplerine (jelli, vakumlu) 5 mL venöz kan örneği alınmıştır. Alınan venöz kan numunesi, +4 °C'de laboratuvara transfer edildi. Serumlar -80 °C'de çalışma gününe kadar saklanmıştır. Çalışma günü serumlar çözülmüş ve tüm örnekler aynı gün çalışılmıştır.

Kullanılan Kimyasallar ve Deney Malzemeleri

Kullanılan Kimyasallar

- RTA total miRNA izolasyon kiti
- RTA total miRNA izolasyon kitinin içeriği
- Proteinaz K+
- Lysis Buffer
- Wash Buffer
- Binding Buffer
- (DNase & RNase free) ddH2O
- 96-100% Etanol
- DNase 1
- DNase Working Buffer
- Elution Buffer
- Applied Biological Materials (abm) cDNA izolasyon kiti
- BrightGreen miRNA qPCR mastermix
- SNORD 44 Referans Gen Primerleri
- Applied Biological Materials (abm) Poly (A) kiti
- Hedef miRNA Primerleri

Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Araçları

- Santrifüj
- Real Time PCR (LightCycler® 96)
- Roche LightCycler 96 Multiwell Plate
- Etüv
- Mikrosantrifüj
- Vorteks karıştırıcı
- Mikrosantrifüj tüpleri (1.5 ml, 2.0 ml)
- Mikropipet seti ve DNase, RNase free steril filtreli mikropipet uçları
- Spin Kolonlar
- Toplama Tüpleri
- Elüsyon Tüpleri
- DNase, RNase free eppendorf tüpleri
- NanoDrop

Kan örneği düz veya EDTA'lı tüpe alındıktan sonra 5-10 kez yavaşça alt üst edilerek karıştırıldı. Kan örneklerinin 2 saat içerisinde plazma ayırımı yapıldı. Tüpler 2.000 xg de 10 dakika santrifüj edildi.

Santrifüj işlemi sonunda tüpler sarsılmadan dikkatlice santrifüjden çıkartıldı ve yavaşça kapakları açıldı. Plazmanın üst kısmından 200µl'lik pipetlerle 5 kez pipetleme yapıldı. Toplamda 1000 µl örnek temiz eppendorflara toplanmış oldu. Toplanan 1.000 µl'lik bu plazma örneği 2.000 xg'de 10 dakika santrifüj edildi ve plazmanın üst kısmından 250 µl lik kısım steril bir eppendorf tüpe alındı. Ayrılmış olan plazma örnekleri çalışma yapılacağı güne kadar -80 °C'de saklandı.

MiRNA İzolasyonu

200 µl plazma örneği üzerine 350 µL Lysis Buffer ve 20 µL Proteinaz K çözültisi ilave edildi, çekip bırakarak pipetle hafifçe karıştırıldı, ardından 60 °C'de 30 dakika inkübe edildi. Ardından kalıntı DNA istenmemesi için 20 µL DNase I Working Tamponu ve 10 µL DNase I eklendi ve pipetaj yaparak karıştırıldı, oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. Üzerine 350 µL Binding Buffer tamponundan eklendi ve dikkatlice pipetaj yapılarak karıştırıldı.

Lizatın tamamı miRNA Spin kolonuna aktarılarak 1 dakika boyunca 11000 xg'de santrifüj edildi. 500 uL Wash Buffer ile yıkama yapılarak ve 11000 xg'de 1 dakika santrifüj edildi.

Kalan etanolu uzaklaştırmak için 1 dakika süreyle 11000 xg'de santrifüj edildi. MiRNA Spin Kolonu temiz bir 1.5 mL'lik santrifüj tüpüne yerleştirildi. Elution Buffer'den 40 uL aktarıp ve oda sıcaklığında 1-3 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tüpler 1 dakika boyunca 8000 xg'de santrifüj edildi. Elde edilen miRNA'lar -20 de saklandı.

MiRNA'lardan cDNA Eldesi

Elde edilen miRNA'lar dan abm cDNA izolasyon kiti içeriğinde yer alan poly A mixi kullanılarak miRNA'lara poly A kuyruğu takıldı.

Mixin son hacmi 25 µl olacak şekilde kitin çalışma protokolüne uygun olarak hazırlandı (Tablo 1).

Tablo 1 Poly (A) mix içeriği

RNA	15,25 µl
ATP 10 mM	1,25 µl
Poly(A) polymerase, yeast (1 U/µL)	1 µl
5x Poly(A) polymerase, yeast reaction buffer	5 µl
25 mM MnCl ₂	2,5 µl (2,5 mM)
Toplam	25 µl

- Yapılan bu işlemlerin ardından ısı protokolü tablo 2 de belirtilen şekilde Light Cycler cihazında uygulandı.

Tablo 2 Poly (A) 'nın bağlanması için gereken süre

37° C	20 dakika
65° C	4 dakika

Poly (A) takılı olan miRNA'lar +4 °C'de beklemeye alındı ve bu sürede cDNA eldesi için cDNA mix protokolü uygulanarak mixler hazırlandı. Öncelikle cDNA mix 1 hazırlandı ve içeriği tablo 3 de belirtildiği gibidir.

Tablo 3 cDNA mix 1'in içeriği

RNA (poly a kuyruklu)	10 µl
Mirna oligo (dT) adapter (10 uM)	2 µl
Toplam	12 µl

Hazırlanan mix 65° C'de 5 dakika bekletildi, sonrasında +4 °C'de tutuldu. Hemen ardından cDNA mix 2 hazırlandı (Tablo 4).

Tablo 4 cDNA mix 2'nin içeriği

dTNPs (10 mM)	1 µl
5x rt buffer	4 µl
RNAse off ribonuclease inhibitör	0,5 µl
Onescript rtase	1 µl
Rnase free water	1,5 µl
Toplam	20 µl

Mix 1 ve mix 2 birbirine karıştırıldı. Hazırlanan cDNA sentez mix ve RNA karışımları Light Cycler 96 sistemine ait 96 kuyucuklu plate üzerine yüklendi.

- 42 C de 15 dk
- 72 °C de 10 dk.
- +4 °C de saklandı

Uygulanan protokol sonrasında elde edilen cDNA lar PCR aşaması öncesi nanodrop ile ölçümleri yapılarak her cDNA 250 ng düşürülecek şekilde PCR grade water ile seyreltildi. Hazırlanan karışımlar Light Cycler 96 sistemine ait 96 kuyucuklu plate üzerine yüklendi.

Real Time PCR

cDNA'ların referans gen açısından amplifikasyonunu sağlamak ve ilgili bölgeleri işaretlemek amacıyla BrightGreen Master Mix ve SNORD44 PCR Primer Mix'leri tablo 5'de belirtilen hacimlere göre hazırlandı.

Tablo 5 BrightGreen Mastermix ve SNORD44 primer mastermix içeriği

Bright Green Master Mix	10 µl
Mirna forward Primer 300 nM	1 µl
Mirna reverse primer 300 nM	1 µl
cDNA 250 ng	2 µl
H2O	6 µl
Total Volume	20 µl

- Hazırlanan referans gen real time PCR mix'leri ve hedef gen (miR-206, miR-155-5p, miR-134-5p, let-7a-3p) real time PCR mix'leri uygun cDNA'lar ile Light Cycler 96 sistemine ait 96 kuyucuklu plate'ler üzerinde biraraya getirildikten sonra tablo 6' da belirtilen ısı protokolü uygulanarak Light Cycler96 sisteminde real time PCR işlemine alındı.

Tablo 6 Real time PCR ısı protokolü

Denaturasyon	95°C de 10 dk.
Amplifikasyon	95°C de 10 sn.
Bu döngü 40 kez sağlanır. (40 cycle, Ramp-rite 1,6°C/sn, saniyedeki ısı değişimi)	60°C de 15sn 72 °C de 30sn Okuma
Melting Curve	95°C de 30 sn. 50 °C de 1 dk. 90°Cde continue (Acquisitions 3 per/°C)
Cooling	40 °C de 1 dk.

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Versiyon 26.0 kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve diğer parametrelerle değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik verilerde yüzdeler, sayısal verilerde ise ortalama ve standart sapma (ss) verilmiştir. Kategorik değişkenler için Ki Kare testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenler bakımından üç grup karşılaştırıldığında gruplar içinde dağılımın normal olması durumunda ANOVA, gruplar içi dağılım normal olmadığında ise Kruskal Wallis testi uygulanırken, iki grup karşılaştırıldığında gruplar içinde dağılımın normal olması durumunda Student t testi, gruplar içi dağılım normal olmadığında ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Her iki değişken de normal dağıldığında, korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Pearson korelasyon testi ile hesaplanmıştır. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için ise korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman korelasyon testi ile hesaplanmıştır. MDB tanımlı

hastaları yordayan miRNA düzeylerinin belirlenmesi amacıyla Binary Logistic Regresyon analizi uygulandı. Öncelikle tüm değişkenler tek tek analiz ederek, anlamlı ilişkisi olan değişkenler belirlendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. MiR-134-5p ve miR-206 düzeylerini yordayan değişkenleri belirlemek amacıyla Backward yöntemi ile Lineer Regresyon analizi uygulandı. Öncelikle tüm değişkenler tek tek analiz ederek, anlamlı ilişkisi olan değişkenler belirlendi. Model uyumu için Hosmer- Lemeshow testi kullanıldı. Analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4 BULGULAR

4.1 SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

MDB grubunun yaş ortalaması 36.9 ± 12.8 yıl (min=18, maks=61), kontrol grubunun yaş ortalaması 36.5 ± 11.8 yıl (min=21, maks=59) olarak bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, öğrenim süresi ve öğrenim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Medeni durum; bekar, evli ve diğer (birlikte yaşıyor, boşanmış, dul) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Hasta grubunun %25'i (n=12) bekar, %56.3'ü (n=27) evli ve %18.8'i (n=9) diğer; kontrol grubunun %27.1'i (n=13) bekar, %68.8' (n=33) evli ve %4.2'si (n=2) diğer olarak dağılım göstermiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Hasta grubunun %91.7'si (n=44) aile ile, %8.3'ü yalnız; kontrol grubunun %89.6'sı (n=43) aile ile, %10.4'ü (n=5) yalnız yaşamaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Yaşanılan yer; şehir merkezi ve diğer (ilçe, kasaba, köy) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Hasta grubunun %79.2'si (n=38), kontrol grubunun %97.9'u (n=97.9) şehir merkezinde yaşamaktaydı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaşanılan yer açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

Hasta grubunun %33.3'ü (n=16) çalışıyor, %14.6'sı (n=7) çalışmıyor, %33.3'ü (n=16) ev hanımı, %18.8'i (n=9) diğer (emekli, öğrenci, işsiz) ve kontrol grubunun %100'ü (n=48) çalışıyor olarak dağılım göstermiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Sosyoekonomik durum olarak hastaların %27.1'i (n=13) alt ve %72.9'u (n=35) orta-üst seviyede iken; kontrol grubunun %4.2'si (n=2) alt, %95.8'i (n=46) orta-üst seviyede idi. Hasta ve kontrol grubunda sosyoekonomik durum açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

Sigara kullanımı hasta grubunda %54.2 (n=26) ve kontrol grubunda %31.3'tür (n=15). Sigara kullanımı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Hasta ve kontrol grupları arasında BMI (bazal metabolizma indeksi) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 7 Hasta ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Özellikleri

	Hasta Grubu (n=48)	Kontrol Grubu (n=48)	p
Cinsiyet, n (%)			0.81
	Kadın	35 (72.9)	35 (72.9)
	Erkek	13 (27.1)	13 (27.1)
Yaş (yıl) Ort ± SS	36.9±12.8	36.5±11.8	0.98
Toplam Öğrenim Süresi (yıl), Ort ± SS	9.9±4.8	10.4±4.2	0.66
Öğrenim Düzeyi, n (%)			0.97
	İlköğretim	22 (45.8)	22 (45.8)
	Lise	11 (22.9)	11 (22.9)
	Üniversite	15 (31.3)	15 (31.3)
Yaşanılan Yer, n (%)			0.004
	Şehir Merkezi	38 (79.2)	47 (97.9)
	Diğer	10 (20.8)	1 (2.1)
Medeni Durum, n (%)			0.07
	Bekar	12 (25)	13 (27.1)
	Evli	27 (56.3)	33 (68.8)
	Diğer	9 (18.8)	2 (4.2)
Yaşam Koşulu, n (%)			0.72
	Aile	44 (91.7)	43 (89.6)
	Yalnız	4 (8.3)	5 (10.4)
Çalışma Durumu, n (%)			<0.001
	Çalışıyor	16 (33.3)	48 (100)
	Çalışmıyor	7 (14.6)	
	Ev Hanımı	16 (33.3)	
	Diğer	9 (18.8)	
Sosyoekonomik Durum, n (%)			0.002
	Alt	13 (27.1)	2 (4.2)
	Orta-Üst	35 (72.9)	46 (95.8)
Sigara Kullanımı, n (%)	26 (54.2)	15 (31.3)	0.023
VKİ, Ort ± SS	25.6	26	0.24

ort±s.s.= ortalama ± standart sapma, n=kişi sayısı, p= istatistiksel anlamlılık VKİ: Vücut Kitle İndeksi

4.2 KLİNİK VERİLER

4.2.1 Hastaların Klinik Özellikleri

Hastaların ilk tanı aldıkları yaş (hastalığın başlangıç yaşı) 31.1 ± 11.9 'du. Hastaların %70,8'i (n=34) daha önce depresif epizod geçirmişti ve geçirilmiş depresif epizod sayısı ortalama 1.3 ± 1.3 'tü.

Hastaların %54,2'si (n=26) daha önce depresyon tedavisi almıştı ve %12,5'inin daha önce hastanede yatış öyküsü mevcuttu. Ortalama hastanede yatış sayısı 0.2 ± 0.4 'tü. Hastaların %2,1'i (n=1) EKT almıştı.

Hastaların %33,3'ünün (n=16) daha önce intihar girişimi mevcuttu.

Hastaların %18,8'i (n=9) hastanede yatmaktaydı. Güncel depresif epizodun ortalama süresi 11 ± 16.3 aydı. Hastaların güncel epizodunun %93,8'inde (n=45) bunaltı-sıkıntılı, %93,8'inde (n=45) melankolik, %20,8'inde (n=10) karma, %29,2'sinde (n=14) atipik özellik, %2,1'inde (n=1) psikotik özellik mevcuttu.

Hastaların %39,6'sının (n=19) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü vardı. Bunların %2,1'i (n=1) psikotik bozukluk, %2,1'i (n=1) BDB, %22,9'u (n=11) depresif bozukluk, %6,3'ü (n=3) anksiyete bozukluğu ve %6,3'ü (n=3) alkol-madde bağımlılığıydı.

Tablo 8 Hastaların Klinik Özellikleri

Ort \pm SS, n(%)	Hasta (n=48)
Hastalık Başlangıç Yaşı	31.1 \pm 11.9
Geçirilmiş Depresif Epizod, n(%)	34 (70.8)
Geçirilmiş Depresif Epizod Sayısı, Ort \pm SS	1.3 \pm 1.3
Daha Önce Depresyon Tedavisi, n(%)	26 (54.2)
Hastanede Yatış Öyküsü, n(%)	6 (12.5)
Hastanede Yatış Sayısı	0.2 \pm 0.4
İntihar Girişimi, n(%)	16 (33.3)
EKT Öyküsü, n(%)	1 (2.1)
Yatan Hasta, n(%)	9 (18.8)

Güncel Depresif Epizodun Süresi (Ay)		11±16.3
Güncel Depresif Epizodun Belirleyicileri		
	Bunaltı-Sıkıntı	45 (93.8)
	Karma	10 (20.8)
	Melankoli	45 (93.8)
	Atipi	14 (29.2)
	Psikotik Özellik	1 (2.1)
Ailede Psikiyatrik Hastalık		19 (39.6)
	Psikotik bozukluk	1 (2.1)
	BDB	1 (2.1)
	Depresif bozukluk	11 (22.9)
	Anksiyete bozukluğu	3 (6.3)
	Alkol-madde bağımlılığı	3 (6.3)

ort±s.s.= ortalama ± standart sapma, n=kişi sayısı, p= istatistiksel anlamlılık
EKT=Elektrokonvülsif Tedavi

Hasta ve Kontrol Gruplarının HAM-D, ÇÇTÖ, İÖÖ, MoCA ve COPE Puanlarının Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılan HAM-D, ÇÇTÖ ve alt ölçekleri, İÖÖ ve alt ölçek puanları arasında belirgin istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$).

Hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılan HAM-D ölçeği toplam puanları arasında belirgin istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$). HAM-D toplam puanı hasta grubunda $26.3±4.9$, kontrol grubunda $1.6±1.7$ olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0.001$).

ÇÇTÖ toplam puanı hasta grubunda $55.8±16$, kontrol grubunda $42.2±3.5$ olarak hesaplanmıştır. ÇÇTÖ toplam puanı açısından hasta grubunda daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Sadece ÇÇTÖ cinsel istismar alt ölçeğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.16$).

İÖÖ toplam puanı hasta grubunda $82.9±19.9$, kontrol grubunda $44.6±6$ olarak hesaplanmıştır ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$).

Tüm bu veriler ile ÇÇTÖ ve İÖÖ alt ölçeklerinin karşılaştırılması ve saptanan p değerleri Tablo 9.da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 9 Hasta ve Sağlıklı Kontrollerin HAM-D, ÇÇTÖ ve İÖÖ Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=48) Ort±SS	Kontrol Grubu (n=48) Ort±SS	p
HAM-D	26.3±4.9	1.6±1.7	<0.001
ÇÇTÖ total puan	55.8±16	42.2±3.5	<0.001
Duygusal istismar	10.8±5.4	5.8±1.5	<0.001
Duygusal ihmal	13.7±5.6	7.4±2.8	<0.001
Fiziksel istismar	7.3±3.6	5.1±0.8	<0.001
Fiziksel ihmal	7.8±5.3	5.7±1	<0.001
Cinsel istismar	7.1±5.3	5.1±0.3	0.16
İÖÖ total puan	82.9±19.8	44.6±6	<0.001
Umutsuzluk	26.2±5.7	14.2±2.4	<0.001
Düşmanlık	15.5±4.7	8.6±1.5	<0.001
Olumsuz kendilik algısı	24.6±5.7	13.3±3.4	<0.001
İntihar düşüncesi	16.6±7.3	8.4±1	<0.001

*ort±s.s.= ortalama ± standart sapma, n=kişi sayısı, p= istatistiksel anlamlılık
HAM-D=Hamilton Depresyon Ölçeği ÇÇTÖ=Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği İÖÖ=İntihar Olasılığı Ölçeği*

MoCA toplam puanı MDB hasta grubunda 24.3±5, kontrol grubunda 31±3.2 olarak hesaplanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

MoCA alt ölçeklerinin karşılaştırılması ve saptanan p değerleri Tablo 10'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 10 Hasta ve Sağlıklı Kontollerin MoCA Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta Grubu n=48 n(%), ort± ss	Sağlıklı Kontrol n=48 n(%), ort± ss	p
MoCA toplam	24.3±5	31±3.2	<0.001
Görsel-Mekansal-Yönetici İşlevler	2.5±1.4	4.1±0.9	<0.001
Adlandırma	2.6±0.4	2.9±0.3	0,002
Dikkat	4.2±1.7	4.9±1.2	0.02
Lisan	1.5±1	2.6±0.7	<0.001
Soyut Düşünme	0.9±0.7	1.4±0.6	0,001
Gecikmeli Hatırlama	2±1.2	4.2±0.9	<0.001
Yönelim	5.6±0.5	5.9±0.2	0.002

ort±s.s.= ortalama ± standart sapma, n=kişi sayısı, p= istatistiksel anlamlılık
MoCA=Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

Sorun odaklı başa çıkma tutumları puanları toplamı MDB grubunda 53.4±10, kontrol grubunda 66.5±4.9 bulunmuştur ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). Sorun odaklı başa çıkma alt ölçeklerinden diğer meşguliyetleri bastırma puanlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.17). Diğer alt ölçek puanlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 11).

Duygusal olarak başa çıkma tutumları puanları toplamı MDB grubunda 52.3±9.5, kontrol grubunda 58.8±6.1 olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). Duygusal olarak başa çıkma tutumları alt ölçeklerinden dini olarak başa çıkma tutumları puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Diğer alt ölçek puanlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 11).

İşlevsel olmayan başa çıkma tutumları puanları hasta grubunda 44±6.7, kontrol grubunda 38±5.9 olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). İnkâr alt ölçeği puanları arasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.53). Diğer alt ölçek puanlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (Tablo 11).

Tablo 11 Hasta ve Kontrol Gruplarının COPE Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=48) Ort±SS	Kontrol Grubu (n=48) Ort±SS	p
COPE SORUN ODAKLI BAŞA ÇIKMA	53.4±10	66.5±4.9	<0.001
Yararlı sosyal destek kullanımı	9.1±3.8	12.8±2.3	<0.001
Aktif başa çıkma	10.3±3	14.5±1.2	<0.001
Geri durma	11.4±2.2	12.5±1.7	0.002
Diğer meşguliyetleri bastırma	10.9±2.2	11.5±1.2	0.17
Plan yapma	11.5±2.7	15.1±1.1	<0.001
COPE DUYGUSAL ODAKLI BAŞA ÇIKMA	52.3±9.5	58.8±6.1	<0.001
Pozitif yorumlama	11.1±2.9	14.7±1.1	<0.001
Dini olarak başa çıkma	13.6±3.2	14.3±2.1	0.62
Şakaya vurma	5±1.9	8.2±2.9	<0.001
Duygusal sosyal destek kullanımı	10.7±6.7	12.1±2.8	0.004
Kabullenme	11.8±6.4	9.3±1.5	<0.001
COPE İŞLEVSEL OLMAYAN BAŞA ÇIKMA	44±6.7	38±5.9	<0.001
Zihinsel boşverme	9.3±2.5	10.5±2.8	0.03
Soruna odaklanma ve duyguları açığa vurma	12.6±2.2	11.2±1.9	0.001
İnkâr	6.4±2.3	6.6±2.3	0.53
Davranışsal boşverme	9.5±3.3	5.6±1.5	<0.001
Madde kullanımı	6±3.6	4±0.3	<0.001

ort±s.s.= ortalama ± standart sapma, n=kişi sayısı, p= istatistiksel anlamlılık, COPE=Başa Çıkma Tutumlarını Değerlendirme Ölçeği

4.3 Biyokimyasal Veriler

MDB ile sağlıklı kontrollerin let-7a-3p ve miR-155-5p düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 12).

Her iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren miR-134-5p (p<0.001) hasta grubunda azalırken, miR-206 (p=0.002) hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 12 Hasta ve Kontrol Gruplarının miRNA düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=48) Ort±SS	Kontrol Grubu (n=48) Ort±SS	p
miR-134-5p	32±1.6	33.3±1.6	<0.001
miR-206	35.4±3.2	33.4±3	0.002
let-7a-3p	29.3±3.8	29±3.3	0.49
miR-155-5p	32.6±2.2	32.5±2.6	0.12

ort±s.s. = ortalama ± standart sapma, *n*=kişi sayısı, *p*= istatistiksel anlamlılık, *miR*=mikroRNA

let=lethal

4.3.1 Hastaların miR-134-5p Düzeyinin Sosyodemografik ve Klinik Özellikler İle Korelasyonu

Hastaların periferik kanda ölçülen miR-134-5p seviyesi ile depresif belirti süresi ($r=0,030$ $p=0.034$) arasında pozitif yönde; MoCA puanı ($r=-0.308$ $p=0.033$) ve COPE işlevsel olmayan başa çıkma puanı ($r=-0.289$ $p=0.046$) arasında negatif yönde anlamlı doğrusal ilişki saptanmıştır (Tablo 13).

4.3.2 Hastaların miR-206 Düzeyinin Sosyodemografik ve Klinik Özellikler ile Korelasyonu

Hastaların periferik kanında ölçülen miR-206 düzeyi ile sosyodemografik veriler ve diğer klinik özellikler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 14)

Tablo 13 miR-134-5p Düzeyinin Sosyodemografik ve Klinik Özellikler ile Korelasyonu

	mir-134-5p	Yaş	Cinsiyet	D.B.S. (ay)	G.D.E.	G.D.E.S.	A.P.H.	HAM-D	MOCA	ÇÇT-D.İst.	ÇÇT-D.İhm.	ÇÇT-F.İst.	ÇÇT-F.İhm.	ÇÇT-C.İst.	İÖÖ-O.K.A	İÖÖ-U.	İÖÖ-D.	İÖÖ-İ.D.	COPE-S.O.B.Ç	COPE-D.O.B.Ç	COPE-İ.O.B.Ç
mir-134-5p	c	1	0,182	0,086	,307*	-0,231	0,138	0,023	0,268	-0,308*	0,077	0,077	0,217	-0,203	0,168	0,045	0,168	0,163	-0,045	0,242	-0,289*
	p		0,216	0,561	0,034	0,114	0,348	0,877	0,066	0,033	0,605	0,603	0,139	0,176	0,167	0,26	0,763	0,253	0,268	0,764	0,098
Yaş	c	1	0,164	0,221	-,385**	,303*	-0,196	-0,017	-0,286*	-,308*	-,280	,081	,058	-,209	-0,149	0,094	-0,147	-0,147	0,115	-0,017	0,006
	p		0,266	0,132	0,007	0,036	0,182	0,91	0,049	,033	,054	,585	,696	,154	0,316	0,527	0,32	0,32	0,436	0,908	0,965
Cinsiyet	c	1		-0,106	-0,053	-0,07	0,172	0,136	0,06	-,122	-,004	-,010	-,158	-,195	0,14	0,131	0,062	0,223	-0,086	-0,088	0,042
	p			0,475	0,721	0,636	0,242	0,358	0,685	,408	,977	,946	,283	,184	0,35	0,374	0,676	0,128	0,562	0,562	0,779
D.B.S. (ay)	c	1			-0,127	-0,026	0,238	0,023	-0,155	-,002	-,022	,099	,025	-0,085	0,186	-0,018	0,028	0,008	-0,062	-0,085	-0,151
	p				0,388	0,86	0,103	0,879	0,292	,990	,882	,503	,866	,566	0,209	0,901	0,848	0,955	0,675	0,567	0,306
G.D.E.	c	1			-,623**	0,051	-0,018	0,088	-,130	-,025	-,389**	-,174	-,179	-0,103	-,378**	-,285*	-0,068	-0,132	-0,13	-0,023	
	p				,000	0,732	0,901	0,552	,378	,865	,006	,238	,223	0,492	0,008	0,049	0,645	0,37	0,377	0,878	
G.D.E.S.	c	1				-0,269	0,101	-0,194	,305*	,225	,487**	,365*	,140	0,179	,357*	,371**	0,268	0,014	-0,095	0,02	
	p					0,065	0,497	0,187	,035	,125	,000	,011	,343	0,228	0,013	0,009	0,065	0,924	0,519	0,894	
A.P.H.	c	1				-0,011	0,238	-,004	-0,091	-,089	-,134	,123	-0,044	-0,045	0,014	0,07	-0,077	-0,064	0,15		
	p					0,94	0,104	,976	,540	,550	,364	,403	0,771	0,76	0,926	0,637	0,605	0,665	0,309		
HAM-D	c	1				-,301*	,290*	,234	,363*	,425**	,095	,482**	,361*	,513**	,610**	-,022	-0,114	-0,086			
	p					0,037	,046	,110	,011	,003	,521	0,001	0,012	,000	,000	0,132	0,442	0,562			
MOCA	c	1				-,014	,053	-,102	-,176	,042	-,062	-,057	-,249	-,301*	,252	-0,125	,163				
	p					,925	,722	,492	,231	,779	,677	,699	,088	,038	,084	,398	,268				
ÇÇT-D.İst.	c	1				-,682**	,542**	,466**	,633**	,554**	,640**	,550**	-,274	-0,100	,022						
	p					,000	,000	,000	,001	,000	,000	,000	,059	,497	,884						
ÇÇT-D.İhm.	c	1				-,494**	,604**	,484**	,658**	,404**	,481**	,419**	-,254	-0,259	,109						
	p					,000	,000	,000	,000	,004	,001	,003	,093	,075	,459						
ÇÇT-F.İst.	c	1				-,472**	,312**	,512**	,552**	,653**	,446**	-0,102	-0,017	,065							
	p					,001	,031	,000	,000	,000	,001	,491	,909	,661							
ÇÇT-F.İhm.	c	1				-,477**	,357**	,396**	,438**	,377**	-0,155	-0,206	-0,044								
	p					,001	,014	,005	,002	,008	,292	,160	,767								
ÇÇT-C.İst.	c	1				,252	,331*	,356*	,300*	-0,007	-0,112	,217									
	p					,088	,022	,013	,038	,960	,449	,138									
İÖÖ-O.K.A	c	1				-,624**	,625**	,626**	-,354*	-0,2	-0,001										
	p					,000	,000	,000	0,015	0,177	0,996										
İÖÖ-U.	c	1				-,614**	,562**	-0,177	-0,076	0,125											
	p					,000	,000	0,228	0,609	0,397											
İÖÖ-D.	c	1				-,635**	-,336*	0,069	0,13												
	p					,000	0,02	0,643	0,38												
İÖÖ-İ.D.	c	1				-,344*	-0,156	0,135													
	p					0,017	0,29	0,359													
COPE-S.O.B.Ç	c	1				0,244	0,077														
	p					0,095	0,601														
COPE-D.O.B.Ç	c	1				-0,11	0,457														
	p					0,457	1														
COPE-İ.O.B.Ç	c	1				1															
	p					1															

miR-134-5p:mikroRNA-134-5p, DBS:Depresif Belirti Süresi, GDE:Geçirilmiş Depresif Epizod, GDES:Geçirilmiş Depresif Epizod Sayısı, APH:Ailede Psikiyatrik Hastalık, HAM-D:Hamilton Depresyon Ölçeği, MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği ÇÇT-Duyg.İst:Çocukluk Çağı Travması Duygusal İstismar, ÇÇT-Duyg.İhm:Çocukluk Çağı Travması Duygusal İhmal, ÇÇT-Fiz.İst:Çocukluk Çağı Travması Fiziksel İstismar, ÇÇT-Fiz.İhm:Çocukluk Çağı Travması Fiziksel İhmal, ÇÇT-C.İst: Çocukluk Çağı Travması Cinsel İstismar, İÖÖ-O.K.A:İntihar Olasılığı Ölçeği Olumsuz Kendilik Algısı, İÖÖ-U: İntihar Olasılığı Ölçeği Umutsuzluk, İÖÖ-D: İntihar Olasılığı Ölçeği Düşmanlık, İÖÖ-İD: İntihar Olasılığı Ölçeği İntihar Düşüncesi, COPE-S.O.B.Ç:Başa Çıkma Tutumları Sorun Odaklı Başa Çıkma, COPE-D.O.B.Ç: Başa Çıkma Tutumları Duygusal Odaklı Başa Çıkma, COPE-İ.O.B.Ç: Başa Çıkma Tutumları İşlevsel Olmayan Başa Çıkma

Tablo 14 miR-206 Düzeyinin Sosyodemografik ve Klinik Özellikler ile Korelasyonu

	mir-206	Yaş	Cinsiyet	D.B.S. (ay)	G.D.E.	G.D.E.S.	A.P.H.	HAM-D	MOCA	ÇÇT-D.İst.	ÇÇT-D.İhm.	ÇÇT-F.İst.	ÇÇT-F.İhm.	ÇÇT-C.İst.	İÖÖ-O.K.A	İÖÖ-U.	İÖÖ-D.	İÖÖ-İ.D.	COPE-S.O.B.Ç.	COPE-D.O.B.Ç.	COPE-İ.O.B.Ç.				
mir-206	c	1																							
	p		,783	,608	,344	,947	,824	,956	,695	,241	,370	,557	,938	,646	,102	,084	,883	,469	,382	,235	,343	,227			
Yaş	c		1																						
	p			,164	,221	-,385**	,303*	-,196	-,017	-,286*	-,308*	-,280	,081	,058	-,209	-,149	,094	-,0147	-,0147	0,115	-,0017	0,006			
Cinsiyet	c			1																					
	p				-,106	-,053	-,07	,172	,136	,06	-,122	-,004	-,010	-,158	-,195	,14	,131	,062	0,223	-,0086	-,0088	0,042			
D.B.S. (ay)	c				1																				
	p					,475	,721	,636	,242	,358	,685	,408	,977	,946	,283	,184	,35	,374	,676	0,128	0,562	0,562	0,779		
G.D.E.	c					1																			
	p						-,623**	,051	-,018	,088	-,130	-,025	-,389**	-,174	-,179	-,103	-,378**	-,285*	-,0068	-,0132	-,013	-,023			
G.D.E.S.	c						1																		
	p							-,269	,101	-,194	,305*	,225	,487**	,365*	,140	,179	,357*	,371**	0,268	0,014	-,0095	0,02			
A.P.H.	c							1																	
	p								,065	,497	,187	,035	,125	,000	,011	,343	,228	,013	,009	0,065	0,924	0,519	0,894		
HAM-D	c								1																
	p									-,011	,238	-,004	-,091	-,089	-,134	-,044	-,045	,014	0,07	-,0077	-,0064	0,15			
MOCA	c									1															
	p										,94	,104	,976	,540	,550	,364	,403	,771	,76	,926	0,637	0,665	0,309		
ÇÇT-D.İst.	c										1														
	p											-,301*	,290*	,234	,363*	,425**	,095	,482**	,361*	,513**	,610**	-,022	-,0114	-,0086	
ÇÇT-D.İhm.	c											1													
	p												,037	,046	,110	,011	,003	,521	,001	,012	,000	0,132	0,442	0,562	
ÇÇT-F.İst.	c												1												
	p													,925	,722	,492	,231	,779	,677	,699	,088	,038	,084	,398	,268
ÇÇT-F.İhm.	c													1											
	p														,682**	,627**	,542**	,466**	,633**	,554**	,640**	,550**	-,274	-,100	0,22
ÇÇT-C.İst.	c														1										
	p															,000	,000	,000	,000	,000	,000	,059	,497	,884	
İÖÖ-O.K.A	c															1									
	p																,494**	,604**	,484**	,658**	,404**	,481**	,419**	-,254	-,259
İÖÖ-U.	c																1								
	p																	,000	,000	,000	0,015	0,177	0,996		
İÖÖ-D.	c																	1							
	p																		,614**	,562**	-,0177	-,0076	0,125		
İÖÖ-İ.D.	c																								
	p																			,000	,000	0,228	0,609	0,397	
COPE-S.O.B.Ç.	c																								
	p																				1	0,244	0,077		
COPE-D.O.B.Ç.	c																								
	p																					1	0,095	0,601	
COPE-İ.O.B.Ç.	c																								
	p																						1	0,457	

miR-206:mikroRNA-206 DBS:Depresif Belirti Süresi, GDE:Geçirilmiş Depresif Epizod, GDES:Geçirilmiş Depresif Epizod Sayısı, APH:Ailede Psikiyatrik Hastalık, HAM-D:Hamilton Depresyon Ölçeği, MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği ÇÇT-Duyg.İst:Çocukluk Çağı Travması Duygusal İstismar, ÇÇT-Duyg.İhm:Çocukluk Çağı Travması Duygusal İhmal, ÇÇT-Fiz.İst:Çocukluk Çağı Travması Fiziksel İstismar, ÇÇT-Fiz.İhm:Çocukluk Çağı Travması Fiziksel İhmal, ÇÇT-C.İst:Çocukluk Çağı Travması Cinsel İstismar, İÖÖ-O.K.A:İntihar Olasılığı Ölçeği Olumsuz Kendilik Algısı, İÖÖ-U:İntihar Olasılığı Ölçeği Umutsuzluk, İÖÖ-D:İntihar Olasılığı Ölçeği Düşmanlık, İÖÖ-ID:İntihar Olasılığı Ölçeği İntihar Düşüncesi, COPE-S.O.B.Ç:Başa Çıkma Tutumları Sorun Odaklı Başa Çıkma, COPE-D.O.B.Ç:Başa Çıkma Tutumları Duygusal Odaklı Başa Çıkma, COPE-İ.O.B.Ç:Başa Çıkma Tutumları İşlevsel Olmayan Başa Çıkma

4.3.3 MDB Tanısını Yordayan miRNA Düzeylerinin Belirlenmesi

MDB tanılı hastaları yordayan miRNA düzeylerinin belirlenmesi amacıyla Binary Logistic Regresyon analizi uygulandı. Öncelikle tüm değişkenler tek tek analiz ederek, anlamlı ilişkisi olan değişkenler belirlendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı. Hasta ve kontrol grubu ile oluşturulan regresyon modeli sonucunda miR-134-5p ve miR-206 düzeylerinin MDB tanısı için yordayıcı değişkenler olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$) (tablo 15).

Tablo 15 MDB tanısını yordayan miRNA düzeylerinin belirlenmesi

Değişkenler	β	P	Odds ratio (OR)	%95 Güven Aralığı
Yaş	0.002	0.233	1.002	0.306-0.655
Cinsiyet	0.21	0.71	1.214	0.393-3.879
miR-134-5p	-0.793	0.001	0.452	0.309-0.663
miR-206	0.367	0.001	1.444	1.184-1.76
let-7a-3p	-0.03	0.703	0.97	0.831-1.133
miR-155-5p	0.006	0.947	1.006	0.832-1.216

miR=mikroRNA; let=lethal; β = Standardized beta coefficient, p = istatistiksel anlamlılık

4.3.4 miR-134-5p ve miR-206 Düzeylerini Yordayan Değişkenlerin Belirlenmesi

miR-134-5p düzeylerini yordayan değişkenleri belirlemek amacıyla Backward yöntemi ile Lineer Regresyon analizi uygulandı. Öncelikle tüm değişkenler tek tek analiz ederek, anlamlı ilişkisi olan değişkenler belirlendi. Depresif belirtilerin süresi, MoCA puanı, ÇÇT fiziksel istismar puanı ve COPE işlevsel olmayan başa çıkma tutumu puanı ile oluşturulan model sonucunda; MoCA, ÇÇT fiziksel istismar ve COPE işlevsel olmayan ölçek puanları; miR-134-5p düzeylerini yordayan değişkenler olarak belirlendi (sırasıyla, $p=0.049$, $p=0.024$ ve $p=0.049$) (Tablo 16).

MiR-206 düzeylerini yordayan değişkenleri belirlemek amacıyla Lineer Regresyon analizi uygulandı. Tüm değişkenler tek tek analiz edildi, ama anlamlı ilişkisi olan bir değişken belirlenemediği için herhangi bir model oluşturulamadı.

Tablo 16 miR-134-5p düzeylerini yordayan değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	B	SE	β	t	p	%95 Güven Aralığı
Model 1						
Depresif Belirti Süresi (ay)	0.016	0.01	0.207	1.587	0.12	-0.004 - 0.036
MoCA	-0.079	0.043	-0.242	-1.848	0.072	-0.165 - 0.007
ÇÇT Fiz. İst.	0.13	0.059	0.284	2.205	0.033	0.011 - 0.248
COPE İ.O.B.Ç.	-0.059	0.032	-0.237	-1.814	0.077	-0.124 - 0.007
Model 2						
MoCA	-0.087	0.043	-0.266	-2.013	0.049	-0.174 - 0.001
ÇÇT Fiz. İst.	0.139	0.06	0.304	2.331	0.024	0.019 - 0.259
COPE İ.O.B.Ç.	-0.066	0.032	-0.266	-2.017	0.049	-0.131 - 0.001

B = beta coefficient; SE = Standard error; β = Standardized beta coefficient, MOCA=Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, ÇÇT Fiz. İst=Çocukluk Çağı Travması Fiziksel İstismar, Başa Çıkma Tutumları İşlevsel Olmayan Başa Çıkma

5 TARTIŞMA

MDB; işlevsellikte büyük kayıplarla giden, stresli yaşam koşulları ile birlikte sıklığı giderek artan ve ölümcül olabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Depresyon tanısı objektif bir laboratuvar testinden ziyade, ruhsal muayene ve semptomların öznel olarak değerlendirilmesi ile konur. MDB’de biyobelirteç tanımlamak için çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen; tedavi ve prognoz tahmininde kullanılabilir ve kantitatif olarak ölçülebilen bir biyobelirteç henüz bulunamamıştır (209, 210).

MDB’de etyopatogenez ve tedavi ile ilgili biyobelirteçleri belirlemek amacıyla nörogörüntüleme, genetik, epigenetik ve kan temelli yaklaşımların kullanılması yoluyla çalışmalar yapılmıştır (211). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi nörotrofik faktörler psikiyatrik bozukluklarda biyobelirteç olarak araştırılmıştır (212-214). Son yıllarda özellikle DNA’daki değişimler, epigenetik modifikasyonlar (DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları dahil) ve miRNA düzeyindeki değişiklikler üzerinde durulmaktadır (215-217).

Çalışmamızda MDB hastalarının ve sağlıklı kontrollerin periferik kan miR-134-5p, miR-206, let-7a-3p, miR-155-5p düzeylerini karşılaştırarak; bu miRNA’ları MDB tanısında aday bir biyobelirteç olarak değerlendirmeyi ve bu miRNA’ların çocukluk çağı travması ve diğer klinik değişimler ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Örneğimiz; Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği’ne başvuran 48 MDB tanılı hasta ile; cinsiyet, yaş ve eğitim olarak eşleştirdiğimiz 48 sağlıklı kontrolden oluşturulmuştur. Psikiyatrik eş tanı, psikotrop ilaç kullanımı ve birçok tıbbi hastalık serum miRNA düzeyini değiştirmektedir (218-220). Bu nedenle ek bir psikiyatrik eş tanı ya da kronik hastalık varlığı olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca her iki grupta da katılımcıların son 6 ayda herhangi bir psikotrop kullanmamış olması göz önüne alınmıştır. Bu çalışma; depresyon hastalarında miR-134-5p düzeyinin azaldığını, miR-206 düzeyinin yükseldiğini ve bu miRNA’ların MDB tanısında bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Çalışmanın kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülerin; cinsiyet, yaş ve öğrenim düzeyi bakımından hasta grubu ile benzer olacak şekilde çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca medeni durum ve yaşam koşulları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Birçok çalışmada MDB ve medeni durum arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Çalışmalar; bekarlarda, ayrı yaşayanlarda, dul ve boşanmış kişilerde MDB riskinin evlilere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (40, 221). Bizim çalışmamızda anlamlı fark bulunmamasının nedeni örneklem sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda evlilik ile ilgili sorunların ve evlilik uyumunun değerlendirilmemiş olması da bu konuda yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Çalışma durumu ve sosyoekonomik düzey açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunda çalışanların oranı ve sosyoekonomik düzey hasta grubuna göre yüksek bulunmuştur. İşsizlerde ve düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde MDB görülme olasılığının daha fazla olduğu göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızın sonuçları literatürle uyumluluk göstermektedir (222). Bu durum MDB'de yeti yitimi ve mesleki işlevselliğin bozulması ile ilişkili olabilir. Fakat kontrol grubunun çalışma oranlarının yüksek olması da bu sonucun nedeni olabilir.

Sigara kullanımı MDB hasta grubunda daha yüksektir ve iki grup arasında anlamlı fark mevcuttur. Depresyon ile nikotin bağımlılığı arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır (223). Çalışmalar; depresif hastaların sağlıklı bireylere göre sigara içme olasılıklarının daha yüksek olduğunu ve depresyonun sigarayı bırakmanın önünde bir engel olduğunu göstermiştir (224). Diğer taraftan sigara içenlerde de depresyon gelişme riski daha fazladır. Nikotin bağımlısı olan erişkinlerin son bir yıl içinde majör depresyon geçirmiş olma sıklığının nikotin bağımlısı olmayanlardan iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (225). Ayrıca nikotin mezolimbik ödül mekanizmalarını aktive eder ve antidepressan ilaçlara benzer şekilde serotoninin biyoyararlanımını artırır. Bu nedenle bazı görüşler; depresyondaki hastaların depresyondaki hastaların semptomlarını hafifletmek için daha çok sigara tükettiğini savunmuşlardır (226, 227).

Çalışmamız; cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde kadın hasta sayısının erkek hastaların yaklaşık 3 katı olduğu görülmektedir. Çalışmalar kadınlarda depresyon görülme sıklığı erkeklerden yaklaşık 2 kat fazla olduğunu bildirmiştir (222). Depresyonun kadınlarda daha sık görülmesinin nedenleri arasında; hormonal

farklılıklar, genetik duyarlılık, mensturasyon gibi biyolojik etmenlerin yanında; çocukluktan itibaren daha fazla şiddete maruz kalma, daha pasif yetiştirilme, kadının toplumdaki yeri, eğitim ve çalışma olanaklarının daha az olması gibi riskler gösterilmektedir (40, 41, 228-230). Sağlık kuruluşlarında depresyon tanısı konulan kadınların erkeklere oranının beklenenden daha yüksek saptanmasının sebebi; kadınların erkeklere oranla daha fazla tıbbi yardım başvurusunda bulunmasıyla ilişkili olabilir (231).

MDB hastalarının hastalık başlangıç yaşı ortalama 31.1 ± 11.9 'dur. ABD Ulusal Eş Tanı Çalışmasında MDB'nin en sık 30 ile 44 yaş arasında başladığı bildirilmiştir (232). Çalışmamızdaki hastalık ortalama başlangıç yaşı literatürle uyumlu bulunmuştur.

HAM-D puanlarına göre hastalar; orta ve ağır depresif belirti şiddetine sahip hastalardan oluşmaktaydı.

ÇÇTÖ ve tüm alt ölçek puanları hastalarda kontrollere göre daha yüksek saptanmış; fiziksel istismar, fiziksel ihmal, duygusal istismar, duygusal ihmal alt boyutları arasındaki fark anlamlı bulunurken, cinsel istismar alt boyut puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çocukluk çağında yaşanan travmalarının erişkin yaşta depresyon görülme riskini arttırdığı ve depresyonun seyrini etkilediği bilinmektedir (233, 234). Erken yaşta maruz kalınan olumsuz yaşantılar; özellikle duygusal istismar ve ihmal MDB riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (235)

ÇÇTÖ her bir alt boyut puanları arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki saptanmıştır. Çocukluk çağı istismarı ve diğer olumsuz çocukluk deneyimlerine maruz kalmanın, farklı türde ve tekrarlayan maruziyetle ilişkili olduğu gösterilmiştir (236).

Çalışmamızda fiziksel istismar ve fiziksel ihmale maruziyet, depresif atağın şiddetinde artışla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca duygusal istismar, fiziksel istismar ve fiziksel ihmal puanları ile geçirilmiş depresyon sayısı arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki bulunmuştur. Çocukluk çağında yaşanan travmatik olaylar; depresyonun daha erken yaşta başlaması, depresif belirtilerin daha şiddetli olması ve depresyonun kronikleşmesi ile ilişkilidir (237-239). Duygusal ihmal başta olmak üzere çocukluk çağı travmaları depresyonun yinelemesine sebep

olmaktadır (240). Ülkemizde yineleyen depresyon ve ilk epizod depresif hastaların karşılaştırıldığı bir çalışma; yineleyen hasta grubunda ÇÇTÖ tüm alt boyut puanlarının daha yüksek olduğu ve depresyonun daha erken yaşta başladığını göstermiştir (241).

Çalışmamızda HAM-D ile İÖÖ alt boyut puanları arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Araştırmalar intihar düşüncesi ve girişimi olan bireylerde depresyonun daha şiddetli olduğunu ortaya koymaktadır (242-244). Çalışmamız; depresyon şiddeti arttıkça ile intihar olasılığının arttığı görüşünü desteklemektedir (245). Bu nedenle depresyon tanısıyla takip edilen hastaların depresyon şiddetini değerlendirmek intihar riskini öngörmek ve engellemek açısından önemlidir.

Depresif epizodun tekrarlaması ile intihar riskinin arttığı bilinmektedir (246, 247). Çalışmamızda; daha önce geçirilmiş depresif epizod öyküsü ve geçirilmiş depresif epizod sayısı ile İÖÖ umutsuzluk ve düşmanlık alt boyutları arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Tekrarlayan MDB’de akut epizod intihar girişimi açısından risk kabul edilmektedir (247). MDB’de güncel epizodun tedavisi ve depresif epizodların önlenmesine yönelik müdahaleler intihar girişim riskini en aza indirmek açısından önemlidir.

Çalışmamızda bu ÇÇTÖ duygusal ihmal, duygusal istismar, fiziksel istismar ve fiziksel ihmal alt boyutları ile İÖÖ tüm alt boyutları arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki saptanmıştır. ÇÇTÖ cinsel istismar alt boyutu ile İÖÖ umutsuzluk, düşmanlık ve intihar düşüncesi alt boyutu arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. Bu durum çocukluk çağı travmalarının tüm alt tipleri ile intihar riskinin arttığını göstermektedir.

Çocukluk çağında yaşanan travmaların intihar düşüncesi ve intihar girişimi riskini arttırdığı bilinmektedir (248). MDB’li hastalarla yapılan bir çalışmada çocukluk çağı travma öyküsü bulunan hastaların intihar girişimi öyküsü olma olasılığı çocukluk çağı travması olmayan MDB’li hastalara göre yaklaşık 3 kat daha yüksek bulunmuştur ve bu oran diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlara benzerdir (249, 250). Ülkemizde 2013 yılında yapılan bir çalışmada; intihar girişimi bulunan depresif hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek duygusal istismar, duygusal ihmal, fiziksel istismar ve cinsel istismar tespit edilmiştir (251). Çocukluk çağında yaşanan travmalar; kişinin gelecekteki stresli durumlarla baş etmesi için gerekli nöral,

endokrin ve bağışıklık sistemlerinde kalıcı değişiklikler yaparak etki gösterir (252, 253). Umutsuzluk ve anksiyetenin intihar için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (254, 255). Çocukluk çağı travmaları; anksiyete ve umutsuzluk üzerinden etki göstererek intihar düşüncesine sebep olmaktadır (255, 256). Fiziksel ve cinsel istismar öyküsü olan depresif hastalarda dürtüsellik ve saldırganlık skorlarının intihar girişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (257). İntihar düşüncesi olan hastalarda yapılan çalışmalarda intihar düşüncesi ile en yakın ilişkili olabilecek travma türünün fiziksel istismar olabileceği öne sürülmüştür (258, 259). Çocukluk çağında yaşanan travmalar uzun süreli etkileri ile yetişkinlikte intihar riskini arttırabilmektedir. Bu nedenle depresif şikayetlerle başvuran hastalarda çocukluk çağı travmasını sorgulamak oldukça önemlidir (260).

Çalışmamızda bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için MDB’li hasta ve sağlıklı bireylerin MoCA puanları karşılaştırıldı. Literatürle uyumlu olarak MoCA toplam puanı, görsel-mekansal-yönetici işlevler, adlandırma, dikkat, lisan, soyut düşünme, gecikmeli hatırlama ve yönelim alt boyut puanları hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

MoCA toplam puanı HAM-D puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Literatür tarandığı zaman depresyon şiddetinin artmasıyla bilişsel bozulmanın şiddetinin arttığını gösteren birçok çalışma vardır (261, 262). Ülkemizde ilk epizod MDB hastalarında yapılan çalışmada; dikkat, psikomotor hız ve yürütücü işlevlerdeki bozulmanın hastalığın şiddeti ile orantılı olduğu gösterilmiştir (263). Çalışmamızda; depresyonun klinik şiddeti ile bilişsel bozulma düzeyi arasında pozitif ve doğrusal bir ilişki elde edilmiştir.

MDB’de bilişsel fonksiyonların bozulduğu bilinmektedir ve dikkat, hafıza, öğrenme, yürütücü işlevler ve psikomotor hız dahil bütün bilişsel alanlarda kusurlar görülmektedir (264, 265). MDB’de bilişsel bozulmanın kalıcı olmadığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (261, 262, 266). Ülkemizde 2018 yılında yapılan bir çalışmada; depresyon hastalarının kontrollere göre; yürütücü işlevlerden muhakeme ile yapılandırma alanlarında daha başarısız oldukları bulunmuştur (267). Başka bir çalışmada ise; ilk epizod depresif hastalarda etkilenen bilişsel işlevlerin; psikomotor hız, dikkat, öğrenme ve görsel hafıza ve yürütücü işlevler olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrası bu bilişsel işlevlerde düzelme saptanmış fakat sağlıklı kontrollerin performans

düzeyine ulaşamamıştır (268, 269). Bu durum; hastalarda tam ve fonksiyonel iyileşmenin sağlanabilmesi için bilişsel işlevlerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinin önemini göstermektedir (265).

Hasta ve kontrol gruplarının stres ile başa çıkma tutumları karşılaştırıldığında COPE sorun odaklı başa çıkma, duygusal odaklı başa çıkma alt boyut puanları kontrollere göre anlamlı derecede düşük ve işlevsel olmayan başa çıkma puanı ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer meşguliyetleri bastırma (sorun odaklı başa çıkma), dini olarak başa çıkma (duygusal odaklı başa çıkma) ve inkâr (işlevsel olmayan başa çıkma) alt boyutları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda MDB'li hastaların temel olarak olumsuz başa çıkma tutumlarını kullandıkları, pozitif başa çıkma tutumlarını ise ortalama olarak kullandıkları gösterilmiştir. Ayrıca olumsuz baş etme tutumları ile düşük yaşam kalitesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (270). Başka bir çalışmada; sorun odaklı başa çıkma puanları kontrol grubunda yüksek, işlevsel olmayan başa çıkma puanları ise depresyon grubunda yüksek bulunmuştur. Duygusal odaklı başa çıkma puanlarında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (271). Bu duruma; hastaların stresli durumlarda atakla ilişkili olarak; başa çıkma yeteneğini olumsuz değerlendirmesi ve olumsuz olayları daha şiddetli algılama eğilimi sebep olabilir (271, 272).

Çocukluk çağı travmalarının stresle başa çıkma tutumlarına etkileri birçok çalışmada değerlendirilmiştir (273-275). Çocukluk çağı travması olan depresif kadın ve erkek hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada; kadın hastaların duygu odaklı başa çıkma tutumlarını, erkek hastaların ise sorun odaklı ve işlevsel olmayan başa çıkma tutumlarını daha sık kullandıkları gösterilmiştir. Aynı çalışmada çocukluk çağı cinsel istismarı ile duygusal odaklı başa çıkma tutumları arasında pozitif ilişki saptanmıştır (274). Çocukluk çağında cinsel istismara maruz kalan bireylerin işlevsel olmayan başa çıkma tutumlarına başvurduğu; özellikle çökkünlük ve düşük benlik saygısı gibi duyguları giderebilmek için madde kullanma eğiliminde oldukları görülmüştür (276-279). Bizim çalışmamızda çocukluk çağı travmaları ile başa çıkma tutumları arasında ilişki bulunamamıştır.

Düşük başa çıkma becerileri intihar için risk faktörlerindedir (280). Birçok çalışma; problem çözmeyi teşvik ettiği için sorun odaklı başa çıkma tutumlarını ve duygusal odaklı başa çıkma tutumlarını kullanabilmeyi intihar için koruyucu faktör

olarak göstermiştir (281, 282). Üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada; işlevsel olmayan başa çıkma tutumlarının intihar düşüncesi ile pozitif ilişkili olduğu; sorun odaklı başa çıkma tutumlarının ise intihar düşüncesini önlediği bulunmuştur (283). Başka bir çalışmada ise intihar girişimi olan bireylerin depresyon şiddetinin daha fazla olduğu ve duygusal odaklı başa çıkma puanlarının düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır (284). Yaşlı bireylerde sorun odaklı ve duygu odaklı başa çıkma tutumları ile yaşama nedenleri arasında pozitif ilişkili bulunurken; işlevsel olmayan başa çıkma tutumları ile intihar düşüncesi arasında pozitif ilişki bulunmuştur (285).

Çalışmamızda sorun odaklı başa çıkma tutumları ile İÖÖ olumsuz kendilik algısı, düşmanlık ve intihar düşüncesi alt boyutları arasında negatif ilişki bulunmuştur. Bu çalışmanın bulguları, sorun odaklı başa çıkmanın etkili bir baş etme stratejisi olarak intihar düşüncesini önleyebileceğini gösteren önceki çalışmalarla uyumludur. Hastaların doğru başa çıkma becerilerini benimseme konusunda eğitilmesi intihar düşüncesi ve girişimini önlemede etkili olabilir.

Çalışmamızda MDB'li hasta ve sağlıklı kontrollerin BDNF ilişkili olduğu gösterilen miR-134-5p, miR-206, let-7a-3p, miR-155-5p düzeyleri karşılaştırılmış ve bu miRNA'ların seviyelerindeki değişimin çocukluk çağı travması ve diğer klinik değişkenlerle ilişkisi araştırılmıştır. MDB'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre miR-134-5p düzeyi azalırken, miR-206 düzeyi yüksek bulunmuştur. Let-7a-3p, miR-155-5p düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların miR-134-5p düzeyi ile depresif belirti süresi ile pozitif yönde, MoCA ve COPE işlevsel olmayan başa çıkma tutumları puanları arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu ile oluşturulan regresyon modeli sonucunda miR-134-5p ve miR-206 düzeylerinin MDB tanısı için yordayıcı değişkenler olduğu saptandı. Regresyon analizi sonucunda depresif belirtilerin süresi, MoCA, ÇÇT fiziksel istismar ve COPE işlevsel olmayan başa çıkma tutumları miR-134-5p düzeyini yordayan değişkenler olarak belirlendi.

BDNF; nöronların büyümesi, farklılaşması ve hayatta kalmasında rol oynayan bir nörotrofindir faktördür (286, 287) . Memeli beyinde bol miktarda ifade edilir; hipokampus ve kortekste en yüksek düzeyde bulunur (287). Periferik dolaşımda büyük miktarda trombositlerde depolanır ve belli uyaranlarla trombositlerden salınır (267).

Hafıza ve öğrenme gibi aktiviteye bağlı nöronal plastisitede rol oynar. TrkB'yi aktive ederek nörotrofik etkilerini gösterir (288).

MDB, anksiyete bozukluğu ve bipolar bozuklukta serum BDNF düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (289, 290). Uzun süreli streslerde BDNF'nin hipokampüste miktarı azalmakta ve hipokampal atrofi gelişmektedir. Depresyonda çeşitli mekanizmalarla BDNF üretimi azalır, bunun sonucu olarak nöron gelişimi ve gerekli sinaps artışı önlenir sonuç olarak nöroplastik uyum bozulur. Azalmış BDNF sonucu atrofiye duyarlı ve hücre ölümüne yönlendirilen nöronlar oluşur (289).

İlaç kullanmayan MDB hastalarında serum BDNF düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu gösterilmiştir (6, 291-293). Antidepresan tedavi ile BDNF düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda tedavi sonrası serum BDNF düzeyinde artış saptanmıştır (5, 294). Başka bir çalışmada; çocukluk çağı travması olan depresyon hastalarında trombosit BDNF'si çocukluk çağı travması olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve bu yükseklik travmanın şiddeti ile pozitif ilişki göstermiştir (295). Ayrıca intihar düşüncesi olan depresif hastalarda serum BDNF düzeyinin intihar düşüncesi olmayan depresif hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (177, 296).

Birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalıkta rol oynayan BDNF'nin düzeyini etkileyen mekanizmaların araştırılması; hastalıkların tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, hastalıkların daha iyi anlaşılması ve yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunabilir (297). BDNF düzeyinin düzenlenmesinde miRNA aracılı post-transkripsiyonel modifikasyonların rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle miRNA'ların BDNF ifadesindeki düzenleyici rolünün açıklığa kavuşturulması önemlidir (297, 298).

miR-206; iskelet kasına özgü, akut sinir yaralanmasından sonra nöromusküler kavşakta rejenerasyon için gerekli olan miRNA'dır (299). Son yıllarda beyindeki miR-206'nın rolünü gösteren çalışmalara rastlanmaktadır (300). Birçok çalışma BDNF'nin miR-206'nın doğrudan hedef geni olabileceğini göstermiştir (301, 302). Alzheimer hastalık modelinde yapılan çalışmaların tamamında; beyinde miR-206 düzeyinin yüksek olduğu ve bunun da beyindeki BDNF ifadesini baskılayarak hafıza bozukluklarına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (302-304). Yapılan bir çalışmada;

hafif bilişsel bozukluğu olan bireylerde, bilişsel bozulma olmayan kontrollere kıyasla serum BDNF düzeyinin anlamlı derecede düşük, miR-206 ve miR-132 düzeylerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (305). Benzer şekilde; alkol bağımlılığından sonra ratların medial prefrontal korteksinde miR-206 düzeyinin önemli ölçüde arttığı ve BDNF düzeyinin eş zamanlı olarak azaldığı tespit edilmiştir (306).

Çalışmamızda miR-206 düzeyi MDB’li hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. MiR-206 ile depresyon ilişkisini araştıran çalışmalar incelendiğinde; sosyal izolasyona maruz bırakılan fareler ile kontrol grubu farelerin miR-206 düzeyini karşılaştırılmış; sosyal izolasyon farelerinde miR-206 düzeyinin daha yüksek ve BDNF düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca miR-206 düzeyi, sosyal izolasyon farelerindeki saldırı davranışı ile ilişkilendirilmiştir (307). Gebelik sırasında strese maruz bırakılan ratlar incelenmiş ve peripartum döneminde bu ratlarda anhedoni ve anksiyete benzeri davranışlara rastlanmıştır. Bu davranışlar, hipokampus ve medial prefrontal kortekste artmış miR-206-3p ve azalmış BDNF ifadesi ile ilişkilendirilmiştir (308). Ketamin antidepresan benzeri etkisinde BDNF’nin önemli bir rolü vardır (309). Ketamin tedavisi ile miRNA ifadesindeki değişimleri inceleyen bir çalışma; ketamin infüzyonundan sonra ratların hipokampusunda miR-206 ifadesinin azaldığını göstermiştir. Bu durum BDNF’nin miR-206’nın doğrudan hedef geni olduğunu desteklemektedir (310). Literatürü taradığımızda insanlarda henüz miR-206 ve MDB ilişkini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Fakat yapılan prelinik çalışmalarla uyumlu olarak yaptığımız çalışma; MDB’li hastalarda serum miR-206 düzeyinin arttığını ve miR-206 düzeyindeki bu artışın MDB tanısında aday bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Kök hücre dizisi miR-134’ün olgun hücre dizisi miR-134-5p’dir (311). Santral sinir sistemi ve dolaşımdaki miR-135-p düzeyi ile miR-134 düzeyi koreledir (312). Beyine özgü miR-134; hipokampal nöronlarda diken oluşumunu ve sinaptik plastisiteyi düzenleyen yolaklarda görev alır. miR-134’ün önemli bir hedefi, BDNF ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan molekül CREB’dir (10). BDNF aktivitesinin nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda azaldığı bilinmektedir (313). Hipokampal BDNF ifadesinin ve CREB aktivitesinin stres ve depresyonda azaldığı gösterilmiştir (314). Bu durum nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar ile miR-134-5p

düzeıı arasındaki ilişkinin araştırılmasına sebep olmuştur. Siyatik sinir sistemi hasarı olan farelerde yapılan bir çalışma; miR-134-5p düzeyinin arttığını ve bu artışın inflamatuvar sitokinlerin salınımını baskıladığını göstermiştir. miR-134-5p ifadesinin artması, mekanik ve termal hiperaljezi dahil nöropatik ağrıyı güçlü bir şeklide hafifletmiştir (315). Bu bulguların aksine; alzheimer hastalarında yapılan bir çalışma, hastalarda miR-134-5p düzeyinin arttığını ve bu artışın CREB ve BDNF aktivitesini baskıladığını göstermiştir. Ayrıca; miR-134-5p düzeyindeki azalmanın alzheimer hastalarında uzun dönem potansiyalizasyonu yeniden yapılandırdığını ve BDNF düzeyini yükselttiğini belirtmiştir (316).

Bipolar bozukluklu hastalarda manik epizod döneminde plazma miR-134 düzeyinin kontrollere göre azaldığı ve manik epizodun tedavisi ile miR-134 düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. Ayrıca; plazma miR-134 düzeyindeki azalmanın bipolar bozuklukta manik semptomların patofizyolojisi ve ciddiyeti ile ilişkili olabileceğini dşnlmştur (317). MDB, bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarının plazma miR-134 düzeyi sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve tüm hasta gruplarında plazma miR-134 düzeyi kontrollere göre düşük bulunmuştur. MDB hastalarında plazma miR-134 düzeyi bipolar bozukluk veya şizofreni hastalarında olanlardan daha düşük saptanmıştır (318).

Çalışmamızda MDB hastalarında plazma miR-134-5p düzeyini sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulduk. Ayrıca plazma miR-134-5p düzeyi ile depresif belirti süresi arasında pozitif ynce, COPE işlevsel olmayan başa çıkma tutumları puanı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki saptadık. Akut ve kronik stres maruziyetinin miRNA düzeyi üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada; akut stresi takiben farelerin amigdalarında miR-134 ve miR-183 düzeylerinin arttığı ve stresin kronikleşmesiyle miR-134 düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (319). Başka bir çalışmada kronik öngörülemeyen hafif stres maruziyeti ile depresyon benzeri davranışlar oluşturulan farelerde; plazma miR-134 düzeyinin azaldığı, 8 haftalık antidepresan tedavisinden sonra miR-134 düzeyinin yükseldiği bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada miRNA düzeyi en düşük olan deneklerde antidepresan cevabının en düşük olduğu gözlenmiştir (320). Başka bir çalışmada ise kronik hafif stres maruziyeti ile farelerin bazolateral amigdalasında miR-134 ifadesinde azalma, azalmış CREB fosforilasyonu ile birlikte düşük BDNF ifadesi

tespit edilmiştir. Bu farelere antidepresan etki amaçlı ginsenoside Rb1 verildiğinde miR-134 ifadesinde artış ve CREB-BDNF sisteminin aktive olduğu gözlemlenmiştir (321). Çalışmamız plazma miR-134-5p düzeyindeki azalmanın MDB tanısında aday bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

COPE işlevsel olmayan başa çıkma tutumları puanı ile miR-134-5p düzeyi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki saptadık. Stresle başa çıkma tutumları ile miRNA düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Sosyal yenilgiye uğramış farelerde stresle başa çıkma benzeri davranışlar incelenmiştir. Bu farelerde imipramin tedavisi sonrası miR-135 düzeyinde yükselme ve stresle başa çıkma benzeri davranışlarda artış gözlenmiştir (187). Fibromiyaljili hastalarda miR-103a-3p ve miR-107 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuş; ayrıca hastalarda miR-103a-3p ve miR-107 düzeyinin yüksekliği ile adaptif başa çıkma arasında ilişki olduğu saptanmıştır (322). Çalışmamız işlevsel olmayan başa çıkma tutumları ile miR-134-5p arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

Regresyon analizi sonucunda ÇÇT fiziksel istismar puanının miR-134-5p düzeyini yordadığını saptadık. Literatürde çocukluk çağı travması ile miR-134-5p arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlamadık. MDB, çocukluk çağı travması ve miRNA ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Preklinik çalışmalarda erken yaşam stresi oluşturmak için en yaygın kullanılan hayvan modeli anne ayrılığıdır (248). Anne ayrılığı stresine maruz bırakılan ratların NAc'nde miR-504 ifadesinin arttığı bildirilmiştir (323). Yetişkinlikte strese maruz kalan ratlarda miR-504'ün dopamin D1 reseptör geninin (DRD1) genini hedef alarak anhedonik davranışların gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir (324). Bu durum erken yaşta yaşanan stresli durumların depresyona yol açma mekanizmasının bir göstergesi olabilir. Depresyon hastalarında çocukluk çağı travması ile miR-9 düzeyi arasındaki ilişki araştırılmış ve depresyon hastalarında miR-9 düzeyinin arttığı bulunmuştur. Ayrıca depresyon şiddeti ve çocukluk çağı travma puanı ile miR-9 düzeyi arasında negatif ilişki tespit edilmiştir (325). Çalışmamız sonucunda; çocuklukta yaşanan travmaların miR-134-5p düzeyinde azalmaya neden olarak depresyon gelişimine katkıda bulunmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Let-7, 2000 yılında keşfedilen bilinen ilk insan miRNA'sıdır (326). Let-7 ailesi; insanda let-7a-1, let-7a-2, let-7a-3, let-7b, let-7c, let-7d, let-7e, let-7f-1 dahil olmak

üzere birçok üyeye sahiptir (327). Let-7a-3p let-7a'nın olgun sekansıdır (328). Let-7 miRNA'lar nörogelişim sırasında nöronal farklılaşma ve olgunlaşma ayrıca yetişkin beynindeki nörojenez ve nöronal plastisitede önemli rolü vardır (329). BDNF ve let-7a arasındaki ilişki; lipopolisakkarit ile indüklenen inflamatuvar koşullar altında mikrogliya hücrelerinde gösterilmiştir. İnflamasyonda let-7a ifadesinin arttığı ve let-7a ifadesindeki artış; anti-inflamatuvar yanıtı uyarmış ayrıca BDNF düzeyindeki azalmayı önlemiştir (330). Çocuk istismarı geçmişine sahip tamamı erkek bireylerden oluşan bir örnekleme yapılan çalışmada 31 miRNA'nın promoter bölgesinde değişmiş metilasyon kalıpları bulunmuştur. miR-514, let-7d, miR-520c, miR-215, miR-519a ve miR-519e'nin hipermetile olduğu, miR-203'ün ise hipometillendiğini gösterilmiştir (331).

Hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırdığımız let-7a-3p düzeyi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edemedik. Literatürde let-7 ailesinin MDB patogenezinde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir (332). Bipolar bozukluklu ve MDB'li hastaların ve sağlıklı bireylerin kanında 1733 miRNA seviyesi incelenmiş ve depresyon grubunda let-7a-5p dahil 5 miRNA düzeyinin kontrollere göre önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (333). Smalheiser ve arkadaşları depresif intihar sonucu ölen deneklerin prefrontal korteksinde miRNA düzeylerindeki değişimleri araştırmış ve let-7a dahil 21 miRNA düzeyinin azaldığını tespit etmiştir (334). Daha sonra yaptıkları çalışmada öğrenilmiş çaresizlik modeli ile depresyon gelişimi sağlanan ratlarda bir florokinolon türevi antibiyotik olan enoksasinin antidepresan etkisi ile miRNA düzeyindeki değişimler incelenmiştir. Enoksasin öğrenilmiş çaresizlik davranışını bastırarak depresif belirtilerin oluşmasını önlemiş ve ratların prefrontal korteksinde let-7a dahil 4 miRNA düzeyinde yükselmeye sebep olmuştur (175). Bu çalışmaların aksine; fareleri akut ve tekrarlayıcı strese maruz bırakarak yapılan çalışmada; akut stres döneminde belirgin olmak üzere farelerin frontal korteksinde let-7a düzeyinde yükselme saptanmıştır (116). Literatürdeki çalışmalar let-7 ailesi ile MDB arasındaki ilişkiyi göstermiş olmakla birlikte bu ilişkinin kanıtlanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

MiR-155-5p miR-155'in 5' ucundan köken alır ve seviyesi miR-155 ile korelidir (335, 336). Mevcut veriler miR-155'in inflamasyonun güçlü bir aktivatörü olduğunu belirtmektedir (337, 338). Literatürde miR-155 ve BDNF ilişkisi birçok

çalışma ile gösterilmiştir (298, 339). Temporal lob epilepsi fare modelinde epilepsinin indüklenmesi ile miR-155 düzeyinin önemli ölçüde arttığı ve miR-155 antagonisti verilmesi ile BDNF düzeyinin yükseldiği (340). Farelerde deneysel olarak oluşturulan otoimmün ensefalomyelit çalışmasında anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-17'nin intraserebral uygulanmasından sonra miR-155-5p düzeyi azalmış ve BDNF düzeyinde artış olmuştur (341). Başka bir çalışmada ise; iskemi/reperfüzyon hasarında minosiklinin antiiskemik etkisini; miR-155 azalması aracılı BDNF ifadesinin yükselmesi yoluyla gösteriyor olabileceği belirtilmiştir (342).

MDB ile miR-155-5p ilişkisini araştırdığımızda hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Kronik hafif stres maruziyeti ile depresyon benzeri davranış oluşturulan farelerin hipokampal bölgesinde miR-155 düzeyinin arttığı ve bu artışın BDNF ifadesini azalttığı gösterilmiştir (343). MDB'de miR-155 düzeyinin yükseldiğini gösteren başka bir çalışmada ise sitalopram tedavisinden sonra miR-155 ifadesi azalmıştır (342). MDB'li hastaların BOS miRNA düzeyleri incelenmiş ve miR-155-5p dahil 16 miRNA düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (344). Mir-155-5p ile depresyon arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar olmasına rağmen; çalışmamızda anlamlı bir ilişki bulamadık. Bu ilişkinin kanıtlanması ve miR-155-5p'nin MDB'deki rolünün anlaşılması için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu araştırmanın güçlü yanları MDB'li hastaların; tanısı yeni konmuş veya geçirilmiş depresyon öyküsü olan hastalarda son 6 ayda herhangi bir psikotrop ilaç kullanmamış olması ve şiddetli depresif belirtileri olan bir popülasyon olmasıdır. Ayrıca hasta ve sağlıklı popülasyonda her türlü eş tanı dışlanmış ve elde edilen homojen bir MDB grubundan ayrıntılı şekilde klinik veri toplanmıştır. Kontrol grubu seçilirken cinsiyet, yaş ve eğitim düzeyi olarak hasta grubuna benzer olmasına dikkat edilmiştir. Ayrıca MDB ile az sayıda çalışmada ilişkisi gösterilen plazma miR-134-5p, miR-206, let-7a-3p, miR-155-5p düzeylerinin ölçülmesinde özgül ve duyarlı tanı yöntemlerinin kullanılmış olması çalışmamızın güçlü yanlarıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri kesitsel olmasıdır. Hasta ve kontrol grubumuzun sayıca düşük olması ve ek tıbbi hastalık tanısının hastaların sözlü ifadesine göre tıbbi tetkik yapılmadan- dışlanmasıdır. Periferik kan örneklerinde yapılan ölçümlerin, kan-beyin bariyeri bulunması nedeniyle beyin dokusunda

meydana gelen değişiklikleri ne ölçüde yansıttığının bilinmemesi de çalışmamızın diğer kısıtlılıklarındandır.



6 SONUÇLAR

1. Çalışmamızda klinik değerlendirme için kullanılan HAM-D, ÇÇTÖ, İÖÖ ve bu ölçeklerin alt boyut puanları hasta grubunda sağlıklılara kıyasla oldukça yüksek saptanmıştır.
2. MoCA ve COPE ve bu ölçeklerin alt boyut puanları hasta grubunda sağlıklılara göre oldukça düşük saptanmıştır.
3. Hasta grubunda ÇÇT cinsel istismar alt boyut puanı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.
4. COPE sorun odaklı başa çıkma alt boyutundan diğer meşguliyetleri bastırma, duygusal odaklı başa çıkma alt boyutu dini olarak başa çıkma ve işlevsel olmayan başa çıkma inkâr puanları hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktür. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
5. MDB'li hasta grubunda miR-134-5p düzeyi sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
6. MDB'li hasta grubunda miR-206 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
7. Her iki grupta let-7a-3p ve miR-155-5p düzeyleri arasında fark bulunamamıştır.
8. MiR-134-5p düzeyi ile depresif belirti süresi arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu tespit edilmiştir.
9. MiR-134-5p düzeyi ile MoCA ve COPE işlevsel olmayan başa çıkma tutumu puanları arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu bulundu.
10. Yapılan regresyon analizi sonucunda miR-134-5p ve miR-206 düzeylerinin MDB tanısı için tanısal öngördürücü olduğu belirlenmiştir.
11. MoCA, ÇÇT fiziksel istismar ve COPE işlevsel olmayan ölçek puanlarının; miR-134-5p düzeylerini yordayan değişkenler olduğu saptandı.

7 KAYNAKLAR

1. Hays RD, Wells KB, Sherbourne CD, Rogers W, Spritzer K. Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illnesses. *Archives of general psychiatry*. 1995;52(1):11-9.
2. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron*. 2000;28(2):335-41.
3. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2009.
4. Duman R. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *European psychiatry*. 2002;17:306-10.
5. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008;11(8):1169-80.
6. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry J-M. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Major Depressed Patients. *Psychiatry Research*. 2002;109(2):143-8.
7. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*. 2006;59(12):1116-27.
8. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *cell*. 2004;116(2):281-97.
9. Pillai RS, Bhattacharyya SN, Filipowicz W. Repression of protein synthesis by miRNAs: how many mechanisms? *Trends in cell biology*. 2007;17(3):118-26.
10. Schratt GM, Tuebing F, Nigh EA, Kane CG, Sabatini ME, Kiebler M, et al. A Brain-Specific MicroRNA Regulates Dendritic Spine Development. *Nature*. 2006;439(7074):283-9.
11. Chapman EJ, Carrington JC. Specialization and evolution of endogenous small RNA pathways. *Nature Reviews Genetics*. 2007;8(11):884-96.
12. Saus E, Soria V, Escaramís G, Vivarelli F, Crespo JM, Kagerbauer B, et al. Genetic Variants and Abnormal Processing of Pre-miR-182, A Circadian Clock Modulator, in Major Depression Patients with Late Insomnia. *Human Molecular Genetics*. 2010;19(20):4017-25.
13. Xu Y, Liu H, Li F, Sun N, Ren Y, Liu Z, et al. A polymorphism in the microRNA-30e precursor associated with major depressive disorder risk and P300 waveform. *Journal of affective disorders*. 2010;127(1-3):332-6.
14. Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante CM. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(3):415-25.
15. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Current biology*. 2002;12(9):735-9.
16. Sadock B. Kaplan&Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. A Bozkurt, (Çev Ed) Ankara: Güneş Tıp Kitapevi Duygudurum Bozuklukları. 2016.
17. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 13. Baskı Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015.

18. Goodwin R, Jacobi F, Bittner A, Wittchen H. Duygudurum Bozukluklarının Epidemiyolojisi. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı Editörler: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF Çeviri Editörü: Oral T, İstanbul: Sigma Publishing. 2007:33-54.
19. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Comprehensive Textbook of Psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA; 2000.
20. Işık E. Duygudurum Bozuklukları: Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık; 2003.
21. Yetkin S, Özgen F. Tarihsel Bakış İçinde Depresyon. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2007;3(47):1-5.
22. Köknel Ö. Duygudurum Bozukluklarının Tarihi. Duygudurum Dizisi. 2000;1:5-11.
23. Karamustafaloğlu O, Yumrukçal H. Depresyon ve anksiyete bozuklukları. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni. 2011;45(2):65-74.
24. Uğur M. Duygudurum bozuklukları. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi. 2008;62:59-84.
25. Kulaksızoğlu IB, Tükel R, Üçok A, Yargıç İ, Yazıcı O. Psikiyatri, Duygudurum Bozuklukları. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 2009.
26. Tondo L, H Vazquez G, J Baldessarini R. Depression and Mania In Bipolar Disorder. Current Neuropharmacology. 2017;15(3):353-8.
27. Yeşilbaş D. Majör Depresyon Tanısı Konulan Kişilerin Depresyonlarını İfade Biçimleri. İstanbul: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; 2008.
28. Köroğlu E. DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği Yayıncılık; 2013.
29. WHO. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması. Çev ed: Öztürk MO, Uluğ B, Çev: Çuhadaroğlu F, Kaplan İ, Özgen G, Öztürk MO, Rezaki M, Uluğ B, Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, Ankara. 1993.
30. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry: Wolters Kluwer; 2015.
31. Reynolds III CF, Cuijpers P, Patel V, Cohen A, Dias A, Chowdhary N, et al. Early Intervention to Reduce The Global Health and Economic Burden of Major Depression in Older Adults. Annual Review of Public Health. 2012;33:123-35.
32. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Comprehensive Meta-Analysis of Excess Mortality in Depression in the General Community Versus Patients with Specific Illnesses. American Journal of Psychiatry. 2014;171(4):453-62.
33. Akiskal H. Mood Disorders: Historical Introduction and Conceptual Overview. B Sadock, V Sadock (Eds.), Comprehensive Textbooks of Psychiatry. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins Publisher; 2005.
34. Helvacı Çelik F, Hocaoğlu Ç. 'Major Depresif Bozukluk' Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. Çağdaş Tıp Dergisi. 2016;6(1):51-66.

35. Wang C, Wang C, Liu M, Chen Z, Liu S. Temporal and Spatial Trends of Ischemic Heart Disease Burden in Chinese and Subgroup Populations from 1990 to 2016: Socio-Economical Data from the 2016 Global Burden of Disease Study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20:1-11.
36. Organization WH. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization; 2017.
37. Kessler RC, Walters EE. Epidemiology of Dsm-III-R Major Depression and Minor Depression Among Adolescents and Young Adults in The National Comorbidity Survey. *Depression and Anxiety*. 1998;7(1):3-14.
38. Rihmer Z, Angst J. Mood Disorders: Epidemiology. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 2005;8.
39. Klose M, Jacobi F. Can Gender Differences in The Prevalence of Mental Disorders Be Explained By Sociodemographic Factors? *Archives of Women's Mental Health*. 2004;7(2):133-48.
40. McIntosh E, Gillanders D, Rodgers S. Rumination, Goal Linking, Daily Hassles and Life Events in Major Depression. *Clinical Psychology & Psychotherapy: An International Journal of Theory & Practice*. 2010;17(1):33-43.
41. Noble RE. Depression in Women. *Metabolism*. 2005;54(5):49-52.
42. Lee L-C, Casanueva CE, Martin SL. Depression Among Female Family Planning Patients: Prevalence, Risk Factors, and Use of Mental Health Services. *Journal of Women's Health*. 2005;14(3):225-32.
43. Roos E, Burström B, Saastamoinen P, Lahelma E. A Comparative Study of The Patterning of Women's Health by Family Status and Employment Status in Finland and Sweden. *Social Science & Medicine*. 2005;60(11):2443-51.
44. Kaya B, Kaya M. 1960'lardan Günümüze Depresyonun Epidemiyolojisi, Tarihsel Bir Bakış. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2007;10(Supp: 6):3-10.
45. Folsom TD, Merz A, Grant JE, Fatemi N, Fatemi SA, Fatemi SH. Profiles in History of Neuroscience and Psychiatry. *The Medical Basis of Psychiatry*: Springer; 2016. p. 925-1007.
46. Işık E, Işık U, Işık Taner Y. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Ankara, Rotatıp Kitapevi. 2013.
47. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017 Ankara2018 [Available from: <https://ohsad.org/wp-content/uploads/2018/12/28310saglik-istatistikleri-yilligi-2017pdf.pdf>].
48. Kessler RC. Epidemiology of Women and Depression. *Journal of Affective Disorders*. 2003;74(1):5-13.
49. Altamura A, Carta MG, Carpiniello B, Piras A, Maccio M, Marcia L. Lifetime Prevalence of Brief Recurrent Depression (Results From a Community Survey). *European Neuropsychopharmacology*. 1995;5:99-102.
50. Balcıoğlu İ. Depresyonun Etiyopatogenezi. *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*. 1999:19-28.
51. Bruce ML, Hoff RA. Social and Physical Health Risk Factors for First-Onset Major Depressive Disorder in a Community Sample. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 1994;29(4):165-71.
52. Yemez B, Alptekin K. Depresyon Etiyolojisi. *Psikiyatri Dünyası*. 1998;1:21-5.

53. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri Temel Kitabı. Baskı Ankara: HYB Basım Yayın. 2007;273.
54. Öztürk M, Ulusahin U. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Onbirinci Baskı Ankara Tuna Matbaacılık. 2008:255-56.
55. Overmier JB, Seligman ME. Effects of Inescapable Shock Upon Subsequent Escape and Avoidance Responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 1967;63(1):28.
56. Lewinsohn PM, Mischel W, Chaplin W, Barton R. Social Competence and Depression: The Role of Illusory Self-Perceptions. *Journal of Abnormal Psychology*. 1980;89(2):203.
57. Beck AT. *Cognitive Therapy of Depression*: Guilford Press; 1979.
58. Kline N. Uses of Reserpine, the Newer Phenothiazines, and Iproniazid. *Research Publications-Association for Research in Nervous and Mental Disease*. 1959;37:218-44.
59. Görgülü Y. Majör Depresyon Hastalarında Tam Uyku Yoksunluğunun Serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Düzeyine Etkisi. Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı; 2007.
60. Alusik S, Kalatova D, Paluch Z. Serotonin Syndrome. *Neuroendocrinol Lett*. 2014;35(4):265-73.
61. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin Syndrome. *Bmj*. 2014;348.
62. Işık E. *Biyolojik Psikiyatri. Birinci Baskı*. İstanbul: Has Yayıncılık; 2012.
63. Ali EB. Tedaviye Dirençli Majör Depresyonda Elektrokonzülzif Terapinin Serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Ve Sinir Büyüme Faktörü Üzerine Etkisi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Ankara: Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı; 2013.
64. Goodwin R, Jacobi F, Bittner A. *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*. T Oral (Çev), İstanbul: Sigma Yayınları. 2007.
65. Dean J, Keshavan M. The Neurobiology of Depression: An Integrated View. *Asian Journal of Psychiatry*. 2017;27:101-11.
66. Slyepchenko A, Maes M, Köhler CA, Anderson G, Quevedo J, Alves GS, et al. T Helper 17 Cells May Drive Neuroprogression in Major Depressive Disorder: Proposal of an Integrative Model. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;64:83-100.
67. Işık E. *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık. 2003.
68. Uğuz Ş, Yurdagül E. Noradrenerjik Sistem ve Depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2002;5(4):19-23.
69. Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Heninger G, Gelenberg A, et al. Monoamines and the Mechanism of Antidepressant Action: Effects of Catecholamine Depletion on Mood of Patients Treated with Antidepressants. *Psychopharmacology Bulletin*. 1993.
70. Nutt DJ, Baldwin DS, Clayton AH, Elgie R, Lecrubier Y, Montejo AL, et al. Consensus Statement and Research Needs: The Role of Dopamine and Norepinephrine in Depression and Antidepressant Treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67:46-9.
71. Albayrak EÖ, Ceylan ME. Depresyon Etiyolojisinde Nörobiyolojik Etkenler. *Düşünen Adam*. 2004;17(1):27-33.

72. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psychiatric Clinics*. 2012;35(1):51-71.
73. Post RM, Kotin J, Goodwin FK, Gordon EK. Psychomotor Activity and Cerebrospinal Fluid Amine Metabolites in Affective Illness. *American Journal of Psychiatry*. 1973;130(1):67-72.
74. Ceylan E, Oral ET. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. 4. Cilt. Duygudurum Bozuklukları İstanbul. 2001:73-109.
75. Conn PJ, Pin J-P. Pharmacology and Functions of Metabotropic Glutamate Receptors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1997;37(1):205-37.
76. Sanacora G. Evidence for GABAergic and Glutamatergic Involvement in The Pathophysiology and Treatment of Depressive Disorders. *Biological Psychiatry*. 2002:739-49.
77. Palucha A, Pilc A. Metabotropic Glutamate Receptor Ligands as Possible Anxiolytic and Antidepressant Drugs. *Pharmacology & Therapeutics*. 2007;115(1):116-47.
78. Paul IA, Skolnick P. Glutamate and Depression: Clinical and Preclinical Studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1003(1):250-72.
79. Kotan VO, Eker SS, Sivrioglu EY, Akkaya C. Depresyon ve N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) Reseptör İlişkisi.
80. Dixon JF, Hokin LE. Lithium Acutely Inhibits and Chronically Up-Regulates and Stabilizes Glutamate Uptake by Presynaptic Nerve Endings in Mouse Cerebral Cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(14):8363-8.
81. De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the Brain: From Adaptation to Disease. *Nature reviews neuroscience*. 2005;6(6):463-75.
82. Bao A-M, Meynen G, Swaab D. The Stress System in Depression and Neurodegeneration: Focus on the Human Hypothalamus. *Brain Research Reviews*. 2008;57(2):531-53.
83. McQuade R, Young AH. Future Therapeutic Targets in Mood Disorders: The Glucocorticoid Receptor. *The British Journal of Psychiatry*. 2000;177(5):390-5.
84. Cowen P. Cortisol, Serotonin and Depression: All Stressed Out? *The British Journal of Psychiatry*. 2002;180(2):99-100.
85. Beck-Friis J, Ljunggren J-G, Thorén M, Von Rosen D, Kjellman BF, Wetterberg L. Melatonin, Cortisol and ACTH in Patients with Major Depressive Disorder and Healthy Humans with Special Reference to the Outcome of the Dexamethasone Suppression Test. *Psychoneuroendocrinology*. 1985;10(2):173-86.
86. Sharpley CF. Malfunction in GABA and Glutamate as Pathways to Depression: A Review of the Evidence. *Clinical Medicine Therapeutics*. 2009;1:CMT. S3481.
87. VERDİ H, ATAÇ FB. Epigenetik Mekanizmalar.
88. Delcuve GP, Rastegar M, Davie JR. Epigenetic Control. *Journal of Cellular Physiology*. 2009;219(2):243-50.
89. Waddington C. *Organisers and Genes* (UK, Cambridge Univ. Press). 1940.
90. Kouzarides T. Chromatin Modifications and Their Function. *Cell*. 2007;128(4):693-705.

91. Métivier R, Gallais R, Tiffoche C, Le Péron C, Jurkowska RZ, Carmouche RP, et al. Cyclical DNA Methylation of a Transcriptionally Active Promoter. *Nature*. 2008;452(7183):45-50.
92. Kaminsky ZA, Tang T, Wang S-C, Ptak C, Oh GH, Wong AH, et al. DNA Methylation Profiles in Monozygotic and Dizygotic Twins. *Nature genetics*. 2009;41(2):240-5.
93. Richards EJ. Inherited Epigenetic Variation—Revisiting Soft Inheritance. *Nature Reviews Genetics*. 2006;7(5):395-401.
94. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental Origins of Disease Paradigm: A Mechanistic and Evolutionary Perspective. *Pediatric Research*. 2004;56(3):311-7.
95. Crespi EJ, Denver RJ. Ancient Origins of Human Developmental Plasticity. *American Journal of Human Biology*. 2005;17(1):44-54.
96. Stuffrein-Roberts S, Joyce PR, Kennedy MA. Role of Epigenetics in Mental Disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2008;42(2):97-107.
97. Waterland RA, Jirtle RL. Early Nutrition, Epigenetic Changes at Transposons and Imprinted Genes, and Enhanced Susceptibility to Adult Chronic Diseases. *Nutrition*. 2004;20(1):63.
98. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic Regulation in Psychiatric Disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007;8(5):355-67.
99. Sweatt JD. Experience-Dependent Epigenetic Modifications in The Central Nervous System. *Biological psychiatry*. 2009;65(3):191-7.
100. Gissot M, Kelly KA, Ajioka JW, Grealley JM, Kim K. Epigenomic Modifications Predict Active Promoters and Gene Structure in *Toxoplasma Gondii*. *PLoS Pathog*. 2007;3(6):e77.
101. Koçak EE, Ertuğrul A. Psikiyatrik Bozukluklar ve Epigenetik. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2012;23(2):130-40.
102. Kornberg RD. Chromatin Structure: a Repeating Unit of Histones and DNA. *Science*. 1974;184(4139):868-71.
103. Felsenfeld G, Groudine M. Controlling the Double Helix. *Nature*. 2003;421(6921):448-53.
104. Martin C, Zhang Y. Mechanisms of Epigenetic Inheritance. *Current Opinion in Cell Biology*. 2007;19(3):266-72.
105. Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. Epigenetic Gene Regulation: Linking Early Developmental Environment to Adult Disease. *Reproductive Toxicology*. 2007;23(3):297-307.
106. Bond DM, Finnegan EJ. Passing the Message on: Inheritance of Epigenetic Traits. *Trends in Plant Science*. 2007;12(5):211-6.
107. Holliday R. Epigenetics: A Historical Overview. *Epigenetics*. 2006;1(2):76-80.
108. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in The 5-Htt Gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.
109. Shapero BG, Black SK, Liu RT, Klugman J, Bender RE, Abramson LY, et al. Stressful Life Events and Depression Symptoms: The Effect of Childhood Emotional Abuse on Stress Reactivity. *Journal of Clinical Psychology*. 2014;70(3):209-23.

110. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic Differences Arise During the Lifetime of Monozygotic Twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(30):10604-9.
111. Uchida S, Yamagata H, Seki T, Watanabe Y. Epigenetic Mechanisms of Major Depression: Targeting Neuronal Plasticity. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2018;72(4):212-27.
112. Weaver IC, Champagne FA, Brown SE, Dymov S, Sharma S, Meaney MJ, et al. Reversal of Maternal Programming of Stress Responses in adult Offspring Through Methyl Supplementation: Altering Epigenetic Marking Later in Life. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(47):11045-54.
113. Mueller BR, Bale TL. Sex-Specific Programming of Offspring Emotionality After Stress Early in Pregnancy. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(36):9055-65.
114. Li M, D'Arcy C, Li X, Zhang T, Joobor R, Meng X. What do DNA Methylation Studies Tell us About Depression? A Systematic Review. *Translational Psychiatry*. 2019;9(1):1-14.
115. Zhao J, Goldberg J, Bremner JD, Vaccarino V. Association Between Promoter Methylation of Serotonin Transporter Gene and Depressive Symptoms: A Monozygotic Twin Study. *Psychosomatic Medicine*. 2013;75(6).
116. Rinaldi A, Vincenti S, De Vito F, Bozzoni I, Oliverio A, Presutti C, et al. Stress induces region specific alterations in microRNAs expression in mice. *Behavioural brain research*. 2010;208(1):265-9.
117. Lu Q, Qiu X, Hu N, Wen H, Su Y, Richardson B. Epigenetics, Disease, and Therapeutic Interventions. *Ageing Research Reviews*. 2006;5(4):449-67.
118. Erol D, Elyas Z, Ünal S. Psikiyatrik Hastalıkların Gelişiminde Epigenetik Mekanizmalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2010;20(1):109-14.
119. Covington HE, Maze I, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O, et al. Antidepressant Actions of Histone Deacetylase Inhibitors. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(37):11451-60.
120. Semba Ji, Kuroda Y, Takahashi R. Potential Antidepressant Properties of Subchronic GABA Transaminase Inhibitors in the Forced Swimming Test in Mice. *Neuropsychobiology*. 1989;21(3):152-6.
121. Gundersen BB, Blendy JA. Effects of the Histone Deacetylase Inhibitor Sodium Butyrate in Models of Depression and Anxiety. *Neuropharmacology*. 2009;57(1):67-74.
122. Bestor TH. The DNA Methyltransferases of Mammals. *Human molecular genetics*. 2000;9(16):2395-402.
123. Renthal W, Maze I, Krishnan V, Covington III HE, Xiao G, Kumar A, et al. Histone Deacetylase 5 Epigenetically Controls Behavioral Adaptations to Chronic Emotional Stimuli. *Neuron*. 2007;56(3):517-29.
124. Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ. Epigenetics of the Depressed Brain: Role of Histone Acetylation and Methylation. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):124-37.
125. Bagot RC, Labonté B, Peña CJ, Nestler EJ. Epigenetic Signaling in Psychiatric Disorders: Stress and Depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2014;16(3):281.
126. Covington III HE, Maze I, Sun H, Bomze HM, DeMaio KD, Wu EY, et al. A Role for Repressive Histone Methylation in Cocaine-Induced Vulnerability to Stress. *Neuron*. 2011;71(4):656-70.

127. Covington III HE, Vialou VF, LaPlant Q, Ohnishi YN, Nestler EJ. Hippocampal-Dependent Antidepressant-Like Activity of Histone Deacetylase Inhibition. *Neuroscience Letters*. 2011;493(3):122-6.
128. Hinwood M, Tynan RJ, Day TA, Walker FR. Repeated Social Defeat Selectively Increases δ Fosb Expression and Histone H3 Acetylation in the Infralimbic Medial Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*. 2011;21(2):262-71.
129. Christoffel DJ. *Stress-Induced Synaptic and Behavioral Plasticity: A Role for the Nucleus Accumbens*: Icahn School of Medicine at Mount Sinai; 2013.
130. Fiori LM, Gross JA, Turecki G. Effects of Histone Modifications on Increased Expression of Polyamine Biosynthetic Genes in Suicide. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012;15(8):1161-6.
131. Lopez J, Mamdani F, Labonte B, Beaulieu M, Yang J, Berlim M, et al. Epigenetic Regulation of BDNF Expression According to Antidepressant Response. *Molecular Psychiatry*. 2013;18(4):398-9.
132. Cervoni N, Szyf M. Demethylase Activity is Directed by Histone Acetylation. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(44):40778-87.
133. Gilbert SF. *Ecological Developmental Biology: Developmental Biology Meets the Real World*. *Developmental Biology*. 2001;233(1):1-12.
134. Santos-Reboucas C, Pimentel M. Implication of Abnormal Epigenetic Patterns for Human Diseases. *European Journal of Human Genetics*. 2007;15(1):10-7.
135. Martinowich K, Hattori D, Wu H, Fouse S, He F, Hu Y, et al. DNA Methylation-Related Chromatin Remodeling in Activity-Dependent Bdnf Gene Regulation. *Science*. 2003;302(5646):890-3.
136. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained Hippocampal Chromatin Regulation in a Mouse Model of Depression and Antidepressant Action. *Nature Neuroscience*. 2006;9(4):519-25.
137. Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, Okamoto Y, Yamawaki S, Ozaki N, et al. DNA Methylation Profiles of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene as a Potent Diagnostic Biomarker in Major Depression. *PloS One*. 2011;6(8):e23881.
138. Devlin AM, Brain U, Austin J, Oberlander TF. Prenatal Exposure to Maternal Depressed Mood and the MTHFR C677T Variant Affect SLC6A4 Methylation in Infants at Birth. *PloS one*. 2010;5(8):e12201.
139. Perez-Cornago A, Mansago ML, Zulet MA, Martinez JA. DNA Hypermethylation of the Serotonin Receptor Type-2A Gene is Associated with a Worse Response to a Weight Loss Intervention in Subjects with Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2014;6(6):2387-403.
140. Gan L, Xu M, Zhang Y, Zhang X, Guo W. Focusing on Long Noncoding RNA Dysregulation in Gastric Cancer. *Tumor Biology*. 2015;36(1):129-41.
141. Dykxhoorn DM, Novina CD, Sharp PA. Killing the Messenger: Short RNAs That Silence Gene Expression. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2003;4(6):457-67.
142. Perkel JM. Visiting "Noncodarnia". *Future Science*; 2013.
143. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. Elegans* Heterochronic Gene *Lin-4* Encodes Small RNAs with Antisense Complementarity to *Lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-54.
144. Ruvkun G. Glimpses of a Tiny RNA World. *Science*. 2001;294(5543):797-9.

145. Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, et al. The Nuclear RNase III Droscha Initiates MicroRNA Processing. *Nature*. 2003;425(6956):415-9.
146. Ruby JG, Jan CH, Bartel DP. Intronic microRNA Precursors That Bypass Drosha Processing. *Nature*. 2007;448(7149):83-6.
147. Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, Shiekhattar R. Human RISC Couples MicroRNA Biogenesis and Posttranscriptional Gene Silencing. *Cell*. 2005;123(4):631-40.
148. Chendrimada TP, Finn KJ, Ji X, Baillat D, Gregory RI, Liebhaber SA, et al. MicroRNA Silencing Through RISC Recruitment of EIF6. *Nature*. 2007;447(7146):823-8.
149. Khuu C, Nirvani M, P Utheim T, Sehic A. MicroRNAs: modulators of tooth development. *MicroRNA*. 2016;5(2):132-9.
150. Slaby O, Svoboda M, Michalek J, Vyzula R. MicroRNAs in Colorectal Cancer: Translation of Molecular Biology into Clinical Application. *Molecular cancer*. 2009;8(1):102.
151. Wang G-K, Zhu J-Q, Zhang J-T, Li Q, Li Y, He J, et al. Circulating MicroRNA: A Novel Potential Biomarker for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Humans. *European heart journal*. 2010;31(6):659-66.
152. Gage FH. Mammalian Neural Stem Cells. *Science*. 2000;287(5457):1433-8.
153. Shi Y, Sun G, Zhao C, Stewart R. Neural Stem Cell Self-Renewal. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2008;65(1):43-53.
154. Dwivedi Y. Evidence Demonstrating Role of MicroRNAs in the Etiopathology of Major Depression. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2011;42(2):142-56.
155. Dupret D, Revest J-M, Koehl M, Ichas F, De Giorgi F, Costet P, et al. Spatial Relational Memory Requires Hippocampal Adult Neurogenesis. *PloS One*. 2008;3(4):e1959.
156. Giraldez AJ, Cinalli RM, Glasner ME, Enright AJ, Thomson JM, Baskerville S, et al. MicroRNAs Regulate Brain Morphogenesis in Zebrafish. *Science*. 2005;308(5723):833-8.
157. Nishino J, Kim I, Chada K, Morrison SJ. Hmga2 Promotes Neural Stem Cell Self-Renewal in Young But Not Old Mice by Reducing p16Ink4a and p19Arf Expression. *Cell*. 2008;135(2):227-39.
158. Deo M, Yu JY, Chung KH, Tippens M, Turner DL. Detection of Mammalian MicroRNA Expression by In Situ Sybridization with RNA Oligonucleotides. *Developmental Dynamics: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 2006;235(9):2538-48.
159. Krichevsky AM, King KS, Donahue CP, Khrapko K, Kosik KS. A MicroRNA Array Reveals Extensive Regulation of MicroRNAs During Brain Development. *Rna*. 2003;9(10):1274-81.
160. Kim J, Krichevsky A, Grad Y, Hayes GD, Kosik KS, Church GM, et al. Identification of Many MicroRNAs that Copurify with Polyribosomes in Mammalian Neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(1):360-5.
161. Benington JH, Frank MG. Cellular and Molecular Connections Between Sleep and Synaptic Plasticity. *Progress in Neurobiology*. 2003;69(2):71-101.
162. Kuhn M, Höger N, Feige B, Blechert J, Normann C, Nissen C. Fear Extinction as a Model for Synaptic Plasticity in Major Depressive Disorder. *PLoS One*. 2014;9(12):e115280.
163. Sim S-E, Lim C-S, Kim J-I, Seo D, Chun H, Yu N-K, et al. The Brain-Enriched microRNA miR-9-3p Regulates Synaptic Plasticity and Memory. *Journal of Neuroscience*. 2016;36(33):8641-52.

164. Rajasethupathy P, Fiumara F, Sheridan R, Betel D, Puthanveettil SV, Russo JJ, et al. Characterization of Small RNAs in *Aplysia* Reveals a Role for miR-124 in Constraining Synaptic Plasticity Through CREB. *Neuron*. 2009;63(6):803-17.
165. Serafini G, Pompili M, Innamorati M, Giordano G, Montebovi F, Sher L, et al. The Role of MicroRNAs in Synaptic Plasticity, Major Affective Disorders and Suicidal Behavior. *Neuroscience Research*. 2012;73(3):179-90.
166. Vo N, Klein ME, Varlamova O, Keller DM, Yamamoto T, Goodman RH, et al. A CAMP-Response Element Binding Protein-Induced MicroRNA Regulates Neuronal Morphogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(45):16426-31.
167. Wayman GA, Davare M, Ando H, Fortin D, Varlamova O, Cheng H-YM, et al. An Activity-Regulated MicroRNA Controls Dendritic Plasticity by Down-Regulating P250GAP. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(26):9093-8.
168. Bamburg JR. Proteins of the ADF/Cofilin Family: Essential Regulators of Actin Dynamics. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 1999;15(1):185-230.
169. Li Y-J, Xu M, Gao Z-H, Wang Y-Q, Yue Z, Zhang Y-X, et al. Alterations of Serum Levels of BDNF-Related miRNAs in Patients with Depression. *PLoS One*. 2013;8(5):e63648.
170. Mellios N, Huang H-S, Grigorenko A, Rogaev E, Akbarian S. A Set of Differentially Expressed miRNAs, Including miR-30a-5p, Act as Post-Transcriptional Inhibitors of BDNF in Prefrontal Cortex. *Human Molecular Genetics*. 2008;17(19):3030-42.
171. He Y, Zhou Y, Xi Q, Cui H, Luo T, Song H, et al. Genetic Variations in MicroRNA Processing Genes are Associated with Susceptibility in Depression. *DNA and Cell Biology*. 2012;31(9):1499-506.
172. Sperrl agh B, Vizi ES, Wirkner K, Illes P. P2X7 Receptors in the Nervous System. *Progress in Neurobiology*. 2006;78(6):327-46.
173. Jensen KP, Kranzler HR, Stein MB, Gelernter J. The Effects of a MAP2K5 MicroRNA Target Site SNP on Risk for Anxiety and Depressive Disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2014;165(2):175-83.
174. Smalheiser NR, Lugli G, Rizavi HS, Zhang H, Torvik VI, Pandey GN, et al. MicroRNA Expression in Rat Brain Exposed to Repeated Inescapable Shock: Differential Alterations in Learned Helplessness vs. Non-Learned Helplessness. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14(10):1315-25.
175. Smalheiser NR, Zhang H, Dwivedi Y. Enoxacin Elevates MicroRNA Levels in Rat Frontal Cortex and Prevents Learned Helplessness. *Frontiers in Psychiatry*. 2014;5:6.
176. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, et al. Adenosine Deaminase, Nitric Oxide, Superoxide Dismutase, and Xanthine Oxidase in Patients with Major Depression: Impact of Antidepressant Treatment. *Archives of Medical Research*. 2007;38(2):247-52.
177. Kim Y-K, Lee H-P, Won S-D, Park E-Y, Lee H-Y, Lee B-H, et al. Low Plasma BDNF is Associated with Suicidal Behavior in Major Depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31(1):78-85.
178. Bocchio-Chiavetto L, Maffioletti E, Bettinsoli P, Giovannini C, Bignotti S, Tardito D, et al. Blood MicroRNA Changes in Depressed Patients During Antidepressant Treatment. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(7):602-11.

179. Liu X, Zhang L, Cheng K, Wang X, Ren G, Xie P. Identification of Suitable Plasma-Based Reference Genes for MiRNAome Analysis of Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2014;163:133-9.
180. Camkurt M. Major Depresif Bozuklukta MikroRNA Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı.
181. Camkurt MA. Majör Depresyonun Tedavisinde ve Etyolojisinde Yeni Umutlar, Yeni Ufuklar: MikroRNA'lar. *Journal of Mood Disorders*. 2015;5(1):23-30.
182. Baudry A, Mouillet-Richard S, Schneider B, Launay J-M, Kellermann O. MiR-16 Targets the Serotonin Transporter: A New Facet for Adaptive Responses to Antidepressants. *Science*. 2010;329(5998):1537-41.
183. Ryan KM, O'Donovan SM, McLoughlin DM. Electroconvulsive Stimulation Alters Levels of BDNF-Associated MicroRNAs. *Neuroscience Letters*. 2013;549:125-9.
184. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid Receptors in Major Depression: Relevance to Pathophysiology and Treatment. *Biological Psychiatry*. 2001;49(5):391-404.
185. Vreugdenhil E, Verissimo CS, Mariman R, Kamphorst JT, Barbosa JS, Zweers T, et al. MicroRNA 18 and 124a Down-Regulate the Glucocorticoid Receptor: Implications for Glucocorticoid Responsiveness in the Brain. *Endocrinology*. 2009;150(5):2220-8.
186. Uchida S, Nishida A, Hara K, Kamemoto T, Suetsugi M, Fujimoto M, et al. Characterization of the Vulnerability to Repeated Stress in Fischer 344 Rats: Possible Involvement of MicroRNA-Mediated Down-Regulation of the Glucocorticoid Receptor. *European Journal of Neuroscience*. 2008;27(9):2250-61.
187. Issler O, Haramati S, Paul ED, Maeno H, Navon I, Zwang R, et al. MicroRNA 135 is Essential for Chronic Stress Resiliency, Antidepressant Efficacy, and Intact Serotonergic Activity. *Neuron*. 2014;83(2):344-60.
188. Magarinos A, Li C, Gal Toth J, Bath K, Jing D, Lee F, et al. Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor Haploinsufficiency on Stress-Induced Remodeling of Hippocampal Neurons. *Hippocampus*. 2011;21(3):253-64.
189. Kawashima H, Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Mizuno H, Ninomiya M, et al. Glucocorticoid Attenuates Brain-Derived Neurotrophic Factor-Dependent Upregulation of Glutamate Receptors Via the Suppression of MicroRNA-132 Expression. *Neuroscience*. 2010;165(4):1301-11.
190. Meerson A, Cacheaux L, Goosens KA, Sapolsky RM, Soreq H, Kaufer D. Changes in Brain MicroRNAs Contribute to Cholinergic Stress Reactions. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2010;40(1-2):47-55.
191. Gururajan A, Naughton M, Scott KA, O'connor R, Moloney G, Clarke G, et al. MicroRNAs as Biomarkers for Major Depression: A Role for Let-7b and Let-7c. *Translational Psychiatry*. 2016;6(8):e862-e.
192. Lopez JP, Fiori LM, Gross JA, Labonte B, Yerko V, Mechawar N, et al. Regulatory Role of MiRNAs in Polyamine Gene Expression in the Prefrontal Cortex of Depressed Suicide Completers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014;17(1):23-32.
193. Ernst C, Nagy C, Kim S, Yang JP, Deng X, Hellstrom IC, et al. Dysfunction of Astrocyte Connexins 30 and 43 in Dorsal Lateral Prefrontal Cortex of Suicide Completers. *Biological Psychiatry*. 2011;70(4):312-9.

194. Maussion G, Yang J, Yerko V, Barker P, Mechawar N, Ernst C, et al. Regulation of a Truncated form of Tropomyosin-Related Kinase B (TrkB) by Hsa-miR-185* in Frontal Cortex of Suicide Completers. *PloS One*. 2012;7(6):e39301.
195. Aschrafi A, Verheijen JM, Gordebeke PM, Loohuis NFO, Menting K, Jager A, et al. MicroRNA-326 Acts as a Molecular Switch in the Regulation of Midbrain Urocortin 1 Expression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*. 2016;41(5):342.
196. Allen L, Dwivedi Y. MicroRNA Mediators of Early Life Stress Vulnerability to Depression and Suicidal Behavior. *Molecular Psychiatry*. 2019:1-13.
197. Uchida S, Hara K, Kobayashi A, Funato H, Hobara T, Otsuki K, et al. Early Life Stress Enhances Behavioral Vulnerability to Stress Through the Activation of REST4-Mediated Gene Transcription in the Medial Prefrontal Cortex of Rodents. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(45):15007-18.
198. Dwivedi Y. *MicroRNA-124: A Putative Therapeutic Target and Biomarker for Major Depression*. Taylor & Francis; 2017.
199. Bai M, Zhu X, Zhang Y, Zhang S, Zhang L, Xue L, et al. Abnormal Hippocampal BDNF and MiR-16 Expression is Associated with Depression-Like Behaviors Induced by Stress During Early Life. *PloS One*. 2012;7(10):e46921.
200. Cattane N, Mora C, Lopizzo N, Borsini A, Maj C, Pedrini L, et al. Identification of a MiRNAs Signature Associated with Exposure to Stress Early in Life and Enhanced Vulnerability for Schizophrenia: New Insights for the Key Role of MiR-125b-1-3p in Neurodevelopmental Processes. *Schizophrenia Research*. 2019;205:63-75.
201. Prock LA. *Childhood Abuse Is Associated with Methylation of Multiple Loci in Adult DNA. The Societal Burden of Child Abuse*: Apple Academic Press; 2015. p. 277-304.
202. Prados J, Stenz L, Courtet P, Prada P, Nicastro R, Adouan W, et al. Borderline Personality Disorder and Childhood Maltreatment: A Genome-Wide Methylation Analysis. *Genes, Brain and Behavior*. 2015;14(2):177-88.
203. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251-9.
204. Ağargün MY, Beşiroğlu L, Kıran Ü, Özer ÖA, Kara H. COPE (Başa çıkma tutumlarını değerlendirme ölçeği): Psikometrik özelliklere ilişkin bir ön çalışma. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2005;6(4):221-6.
205. Şar V, Öztürk E, İkikardeş E. Çocukluk çağı ruhsal travma ölçeğinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2012;32(4):1054-63.
206. Atlı Z. *İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ)'nin klinik örneklemedeki geçerlik ve güvenilirlik çalışması*: Adnan Menderes Üniversitesi; 2007.
207. Ozdilek B, Kenangil G. Validation of the Turkish version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in patients with Parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*. 2014;28(2):333-43.
208. Guy W. *Clinical global impression. Assessment manual for Psychopharmacology*. 1976:217-22.

209. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: Standardization, validation, and clinical utility. *Archives of general psychiatry*. 1981;38(1):15-22.
210. Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehli A-C, Müller N, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *The world journal of biological psychiatry*. 2007;8(3):141-74.
211. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Sala F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Biomarkers in psychiatry: concept, definition, types and relevance to the clinical reality. *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:432.
212. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008;455(7215):894-902.
213. Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nature reviews Drug discovery*. 2011;10(3):209-19.
214. Ornell F, Hansen F, Schuch FB, Rebelatto FP, Tavares AL, Scherer JN, et al. Brain-derived neurotrophic factor in substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. *Drug and alcohol dependence*. 2018;193:91-103.
215. Kader F, Ghai M, Maharaj L. The effects of DNA methylation on human psychology. *Behavioural brain research*. 2018;346:47-65.
216. Schiele MA, Gottschalk MG, Domschke K. The applied implications of epigenetics in anxiety, affective and stress-related disorders-A review and synthesis on psychosocial stress, psychotherapy and prevention. *Clinical psychology review*. 2020;77:101830.
217. Narayanan R, Schrott G. miRNA regulation of social and anxiety-related behaviour. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020:1-18.
218. Lee S-Y, Lu R-B, Wang L-J, Chang C-H, Lu T, Wang T-Y, et al. Serum miRNA as a possible biomarker in the diagnosis of bipolar II disorder. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-10.
219. Tan L, Yu J-T, Liu Q-Y, Tan M-S, Zhang W, Hu N, et al. Circulating miR-125b as a biomarker of Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2014;336(1-2):52-6.
220. Song H-t, Sun X-y, Zhang L, Zhao L, Guo Z-m, Fan H-m, et al. A preliminary analysis of association between the down-regulation of microRNA-181b expression and symptomatology improvement in schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *Journal of psychiatric research*. 2014;54:134-40.
221. Sadock B, Sadock V, Ruiz P. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA; 2000.
222. Doğan O. Bölüm 19: Depresif Bozuklukların Epidemiyolojisi. *Sivas Esform Ofset*. 2011:267-83.
223. YARGIÇ Lİ, BAYKAN H. Ağır psikiyatrik bozukluklar, depresyon ve sigara bırakma. *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2013;14(1).
224. Weinberger A, Kashan R, Shpigel D, Esan H, Taha F, Lee C, et al. Depression and Cigarette Smoking Behavior: A Critical Review of Population-Based Studies. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2017;43(4):416-31.

225. Use NSoD, Health, Abuse USS, Studies MHSAOoA. Results from the... National Survey on Drug Use and Health: National Findings: Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health ...; 2007.
226. Fergusson D, Goodwin R, Horwood L. Major Depression and Cigarette Smoking: Results of A 21-Year Longitudinal tudy. *Psychological Medicine*. 2003;33(8):1357.
227. Mendelsohn C. Smoking and Depression: A Review. *Australian Family Physician*. 2012;41(5):304.
228. Chirita V, Untu I. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioural Sciences/Clinical Psychiatry. *Bulletin of Integrative Psychiatry*. 2016;22(1).
229. Lee L, Casanueva CE, Martin SL. Depression Among Female Family Planning Patients: Prevalence, Risk Factors, And Use of Mental Health Services. *Journal of Women's Health*. 2005;14(3):225-32.
230. Chirita V, Untu I. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioural Sciences/Clinical Psychiatry. *Bulletin of Integrative Psychiatry*. 2016;22(1):119-23.
231. Frackiewicz E, Sramek J, Cutler N. Gender Differences in Depression and Antidepressant Pharmacokinetics and Adverse Events. *Annals of Pharmacotherapy*. 2000;34(1):80-8.
232. Kessler R, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas K, et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*. 2003;289(23):3095-105.
233. Paolucci EO, Genuis ML, Violato C. A Meta-Analysis of The Published Research on The Effects of Child Sexual Abuse. *The Journal of Psychology*. 2001;135(1):17-36.
234. Mundt C, Reck C, Backenstrass M, Kronmüller K, Fiedler P. Reconfirming The Role of Life Events For The Timing of Depressive Episodes: A Two-Year Prospective Follow-up Study. *Journal of Affective Disorders*. 2000;59(1):23-30.
235. Mandelli L, Petrelli C, Serretti A. The role of specific early trauma in adult depression: a meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression*. *European psychiatry*. 2015;30(6):665-80.
236. Dong M, Anda RF, Felitti VJ, Dube SR, Williamson DF, Thompson TJ, et al. The interrelatedness of multiple forms of childhood abuse, neglect, and household dysfunction. *Child abuse & neglect*. 2004;28(7):771-84.
237. Bernet CZ, Stein MB. Relationship of Childhood Maltreatment to the Onset and Course of Major Depression in Adulthood. *Depression and Anxiety*. 1999;9(4):169-74.
238. Hankin BL. Childhood Maltreatment and Psychopathology: Prospective Tests of Attachment, Cognitive Vulnerability, and Stress as Mediating Processes. *Cognitive Therapy and Research*. 2005;29(6):645-71.
239. Santos MdC. Longitudinal Pathways Linking Child Maltreatment, Emotion Regulation, Peer Relations and Psychopathology. *Nascer e Crescer*. 2011;20(1):38-9.
240. Levitan RD, Parikh SV, Lesage AD, Hegadoren KM, Adams M, Kennedy SH, et al. Major Depression in Individuals With a History of Childhood Physical or Sexual Abuse: Relationship to Neurovegetative Features, Mania, and Gender. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(12):1746-52.

241. Bülbül F, Çakir Ü, Ülkü C, Üre I, Karabatak O, Alpak G. Yineleyen ve İlk Atak Depresyonda Çocukluk Çağı Ruhsal Travmalarının Yeri/Childhood Trauma in Recurrent and First Episode Depression. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2013;14(2):93.
242. Barbe RP, Williamson DE, Bridge JA, Birmaher B, Dahl RE, Axelson DA, et al. Clinical Differences Between Suicidal and Nonsuicidal Depressed Children and Adolescents. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66(4):492-8.
243. Holmstrand C, Niméus A, Träskman-Bendz L. Risk Factors of Future Suicide in Suicide Attempters—A Comparison Between Suicides and Matched Survivors. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2006;60(2):162-7.
244. Raja M, Azzoni A. Suicide Attempts: Differences Between Unipolar and Bipolar Patients and Among Groups with Different Lethality Risk. *Journal of Affective Disorders*. 2004;82(3):437-42.
245. Kiliç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin Nüfusla İlgili Sonuçlar. Ankara, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Yayınları. 1998.
246. Courtet P. Le Risque Suicidaire Dans la Dépression Récurrente. *L'Encéphale*. 2010;36:S127-S31.
247. Bulik CM, Carpenter LL, Kupfer DJ, Frank E. Features Associated with Suicide Attempts in Recurrent Major Depression. *Journal of Affective Disorders*. 1990;18(1):29-37.
248. Allen L, Dwivedi Y. MicroRNA mediators of early life stress vulnerability to depression and suicidal behavior. *Molecular psychiatry*. 2020;25(2):308-20.
249. Goldberg X, Serra-Blasco M, Vicent-Gil M, Aguilar E, Ros L, Arias B, et al. Childhood Maltreatment and Risk for Suicide Attempts in Major Depression: A Sex-Specific Approach. *European Journal of Psychotraumatology*. 2019;10(1):1603557.
250. Tunnard C, Rane LJ, Wooderson SC, Markopoulou K, Poon L, Fekadu A, et al. The Impact of Childhood Adversity on Suicidality and Clinical Course in Treatment-Resistant Depression. *Journal of Affective Disorders*. 2014;152:122-30.
251. Erol A, Ersoy B, Mete L. Majör Depresyonda Özkıyım Girişimi ile Çocukluk Çağı Örselenmeleri Arasındaki İlişki. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2013;24(1):1-6.
252. De Bellis MD, Zisk A. The Biological Effects of Childhood Trauma. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 2014;23(2):185-222.
253. Tafet GE, Nemeroff CB. The Links Between Stress and Depression: Psychoneuroendocrinological, Genetic, and Environmental Interactions. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2016;28(2):77-88.
254. Sit D, Luther J, Buysse D, Dills JL, Eng H, Okun M, et al. Suicidal İdeation in Depressed Postpartum Women: Associations With Childhood Trauma, Sleep Disturbance and Anxiety. *Journal of Psychiatric Research*. 2015;66:95-104.
255. Meadows LA, Kaslow NJ. Hopelessness as Mediator of the Link Between Reports of a History of Child Maltreatment and Suicidality in African American Women. *Cognitive Therapy and Research*. 2002;26(5):657-74.
256. Bahk Y-C, Jang S-K, Choi K-H, Lee S-H. The Relationship Between Childhood Trauma and Suicidal İdeation: Role of Maltreatment and Potential Mediators. *Psychiatry Investigation*. 2017;14(1):37.

257. Brodsky BS, Oquendo M, Ellis SP, Haas GL, Malone KM, Mann JJ. The Relationship of Childhood Abuse to Impulsivity and Suicidal Behavior in Adults with Major Depression. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(11):1871-7.
258. McHolm AE, MacMillan HL, Jamieson E. The Relationship Between Childhood Physical Abuse and Suicidality Among Depressed Women: Results From a Community Sample. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(5):933-8.
259. Yildirim F, Küçükgöncü S, Beştepe EE, Yildirim MS. Erişkin Unipolar Depresyon Örnekleminde Çocukluk Çağı İstismar ve İhmal Yaşantılarının İntihar Girişimi ile İlişkisi. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*. 2014;51(2).
260. Yildirim F, Küçükgöncü S, Beştepe EE, Yildirim MS. The Relationship of Childhood Abuse and Neglect with Suicide Attempts in an Adult Unipolar Depression Sample. *Nöro Psikiyatri Arşivi*. 2014;51(2):133.
261. Peselow ED, Corwin J, Fieve RR, Rotrosen J, Cooper TB. Disappearance of Memory Deficits in Outpatient Depressives Responding to Imipramine. *Journal of affective disorders*. 1991;21(3):173-83.
262. Bazin N, Perruchet P, De Bonis M, Feline A. The Dissociation of Explicit and Implicit Memory in Depressed Patients. *Psychological Medicine*. 1994;24(1):239-45.
263. Salık S, Çakmak S, Uğuz Ş. Tedavi Almamış Major Depresyon Hastalarında Erken Dönemde Bilişsel İşlevler. 2019.
264. MacQueen GM, Memedovich KA. Cognitive Dysfunction in Major Depression and Bipolar Disorder: Assessment and Treatment Options. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2017;71(1):18-27.
265. Culpepper L, Lam RW, McIntyre RS. Cognitive Impairment in Patients with Depression: Awareness, Assessment and Management. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2017;78(9):1383-94.
266. Calev A, Korin Y, Shapira B, Kugelmass S, Lerer B. Verbal and Non-Verbal Recall by Depressed and Euthymic Affective Patients. *Psychological Medicine*. 1986;16(4):789-94.
267. Kotan VO, Kotan Z, Aydın B, Kırılı S. Depresyon hastalarında nörodavranışsal kognitif durum değerlendirme testi sonuçları. *Ankara Medical Journal*. 2018;18(1):84-93.
268. Baaré WF, Vinberg M, Knudsen GM, Paulson OB, Langkilde AR, Jernigan TL, et al. Hippocampal Volume Changes in Healthy Subjects at Risk of Unipolar Depression. *Journal of Psychiatric Research*. 2010;44(10):655-62.
269. Vives M, López-Navarro E, García-Campayo J, Gili M. Cognitive Impairments and Depression: A Critical Review. *Actas Esp Psiquiatr*. 2015;43(5):187-93.
270. Holubova M, Prasko J, Ociskova M, Grambal A, Slepecky M, Marackova M, et al. Quality of Life and Coping Strategies of Outpatients With a Depressive Disorder in Maintenance Therapy—A Cross-Sectional Study. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018;14:73.
271. Orzechowska A, Zajęzowska M, Talarowska M, Gałeczki P. Depression and Ways of Coping with Stress: A Preliminary Study. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2013;19:1050.
272. Özarslan Z, Fıstıkçı N, Keyvan A, Uğurad ZI, Saygılı S. Depresyon Hastalarının Stres İle Başa Çıkma Stratejileri. 2013.

273. Kazgan A, Yıldız S, Gönen M, Demir CF, Erten Z, Önalın E. Analysis of Childhood Traumas and Defense Styles in Patients With Tension Headache. 2020.
274. Gül A, Gül H, ERBERK ÖZEN N, Battal S. Differences Between Childhood Traumatic Experiences and Coping Styles For Male and Female Patients with Major Depression. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2017;28(4).
275. Piotrowski P, Frydecka D, Kotowicz K, Stańczykiewicz B, Samochowiec J, Szczygieł K, et al. A History of Childhood Trauma and Allostatic Load in Patients with Psychotic Disorders with Respect to Stress Coping Strategies. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;115:104645.
276. Toker T, Tiryaki A, Özçürümez G, İskender B. Madde Kullananlarda Çocukluk Örsenme Yaşantılarının, Madde Kullanma Eğilimi, Benlik Saygısı ve Başa Çıkma Tutumları ile İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2011.
277. Lu W, Mueser KT, Rosenberg SD, Jankowski MK. Correlates of Adverse Childhood Experiences Among Adults with Severe Mood Disorders. *Psychiatric Services*. 2008;59(9):1018-26.
278. Widom CS, DuMont K, Czaja SJ. A Prospective Investigation of Major Depressive Disorder and Comorbidity in Abused and Neglected Children Grown up. *Archives of General Psychiatry*. 2007;64(1):49-56.
279. Kmett Danielson C, McCart MR, de Arellano MA, Macdonald A, Doherty LS, Resnick HS. Risk Reduction for Substance Use and Trauma-Related Psychopathology in Adolescent Sexual Assault Victims: Findings from an Open Trial. *Child Maltreatment*. 2010;15(3):261-8.
280. Sugawara D, Shiratori Y, Yamada N, Yaguchi C, Senoo E, Hori T, et al. The Effect of Character Traits and Coping Style on Suicide Attempts in Japanese Adults with Mental Disorders. *Journal of Affective Disorders Reports*. 2021;4:100110.
281. Mc Elroy S, Hevey D. Relationship Between Adverse Early Experiences, Stressors, Psychosocial Resources and Wellbeing. *Child Abuse & Neglect*. 2014;38(1):65-75.
282. Yoon Y, Cederbaum JA, Schwartz A. Childhood Sexual Abuse and Current Suicidal Ideation Among Adolescents: Problem-Focused and Emotion-Focused Coping Skills. *Journal of Adolescence*. 2018;67:120-8.
283. Rohani F, Esmaeili M. Psychological Factors of Vulnerability to Suicide Ideation: Attachment Styles, Coping Strategies, and Dysfunctional Attitudes. *Journal of Education and Health Promotion*. 2020;9.
284. Sharif F, Parsnia A, Mani A, Vosoghi M, Setoodeh G. Comparison of Personality Traits, Coping Styles, and Psychiatric Disorders in Adult Suicidal and Non-suicidal Individuals. *International Journal of Community Based Nursing and Midwifery*. 2014;2(3):148.
285. Marty MA, Segal DL, Coolidge FL. Relationships Among Dispositional Coping Strategies, Suicidal Ideation, and Protective Factors Against Suicide in Older Adults. *Aging and Mental Health*. 2010;14(8):1015-23.
286. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Neurotrophic Factors*. 2014:223-50.
287. Ernfors P, Wetmore C, Olson L, Persson H. Identification of cells in rat brain and peripheral tissues expressing mRNA for members of the nerve growth factor family. *Neuron*. 1990;5(4):511-26.
288. Chao MV, Hempstead BL. p75 and Trk: A two-receptor system. *Trends in Neurosciences*. 1995;18(7):321-6.

289. Cunha AB, Frey BN, Andreatza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor is Decreased in Bipolar Disorder During Depressive and Manic Episodes. *Neuroscience Letters*. 2006;398(3):215-9.
290. Palomino A, Vallejo-Illarramendi A, González-Pinto A, Aldama A, González-Gómez C, Mosquera F, et al. Decreased Levels of Plasma BDNF in First-Episode Schizophrenia and Bipolar Disorder Patients. *Schizophrenia Research*. 2006;86(1-3):321-2.
291. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker Ç, Vahip S. Effect of Treatment on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Depressed Patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2005;255(6):381-6.
292. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry J-M, Bertschy G. Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Serum of Depressed Patients Probably Results from Lowered Platelet BDNF Release Unrelated to Platelet Reactivity. *Biological Psychiatry*. 2005;57(9):1068-72.
293. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Depressed Patients with or Without Antidepressants. *Biological Psychiatry*. 2003;54(1):70-5.
294. Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, Umene W, et al. Effects of Paroxetine or Milnacipran on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Depressed Patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31(5):1034-7.
295. Jeon HJ, Kang E-S, Lee EH, Jeong E-G, Jeon J-R, Mischoulon D, et al. Childhood Trauma and Platelet Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) After a Three Month Follow-up in Patients with Major Depressive Disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2012;46(7):966-72.
296. Lee B-H, Kim H, Park S-H, Kim Y-K. Decreased Plasma BDNF Level in Depressive Patients. *Journal of Affective Disorders*. 2007;101(1-3):239-44.
297. Eyileten C, Sharif L, Wicik Z, Jakubik D, Jarosz-Popek J, Soplinska A, et al. The Relation of the Brain-Derived Neurotrophic Factor with MicroRNAs in Neurodegenerative Diseases and Ischemic Stroke. *Molecular Neurobiology*. 2021;58(1):329-47.
298. Khani-Habibabadi F, Askari S, Zahiri J, Javan M, Behmanesh M. Novel BDNF-Regulatory MicroRNAs in Neurodegenerative Disorders Pathogenesis: An in Silico Study. *Computational Biology and Chemistry*. 2019;83:107153.
299. Williams AH, Valdez G, Moresi V, Qi X, McAnally J, Elliott JL, et al. MicroRNA-206 Delays ALS Progression and Promotes Regeneration of Neuromuscular Synapses in Mice. *Science*. 2009;326(5959):1549-54.
300. Wang C-N, Wang Y-J, Wang H, Song L, Chen Y, Wang J-L, et al. The Anti-Dementia Effects of Donepezil Involve miR-206-3p in the Hippocampus and Cortex. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2017;40(4):465-72.
301. Miura P, Amirouche A, Clow C, Bélanger G, Jasmin BJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression is Repressed During Myogenic Differentiation by miR-206. *Journal of Neurochemistry*. 2012;120(2):230-8.
302. Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim JH, Huh JY, Yoon H, et al. miR-206 Regulates Brain-Derived Neurotrophic Factor in Alzheimer Disease Model. *Annals of Neurology*. 2012;72(2):269-77.
303. Xie B, Liu Z, Jiang L, Liu W, Song M, Zhang Q, et al. Increased Serum miR-206 Level Predicts Conversion from Amnesic Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A 5-Year Follow-up Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;55(2):509-20.

304. Tian N, Cao Z, Zhang Y. MiR-206 Decreases Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neuroscience Bulletin*. 2014;30(2):191-7.
305. Xie B, Zhou H, Zhang R, Song M, Yu L, Wang L, et al. Serum miR-206 and miR-132 as Potential Circulating Biomarkers for Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;45(3):721-31.
306. Tapocik JD, Barbier E, Flanigan M, Solomon M, Pincus A, Pilling A, et al. microRNA-206 in Rat Medial Prefrontal Cortex Regulates BDNF Expression and Alcohol Drinking. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(13):4581-8.
307. Chang C-H, Kuek EJW, Su C-L, Gean P-W. MicroRNA-206 Regulates Stress-Provoked Aggressive Behaviors in Post-Weaning Social Isolation Mice. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*. 2020;20:812-22.
308. Miao Z, Mao F, Liang J, Szyf M, Wang Y, Sun ZS. Anxiety-Related Behaviours Associated with microRNA-206-3p and BDNF Expression in Pregnant Female Mice Following Psychological Social Stress. *Molecular Neurobiology*. 2018;55(2):1097-111.
309. Garcia LS, Comim CM, Valvassori SS, Réus GZ, Andreazza AC, Stertz L, et al. Chronic Administration of Ketamine Elicits Antidepressant-Like Effects in Rats Without Affecting Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Protein Levels. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2008;103(6):502-6.
310. Yang X, Yang Q, Wang X, Luo C, Wan Y, Li J, et al. MicroRNA Expression Profile and Functional Analysis Reveal That mir-206 is a Critical Novel Gene for the Expression of BDNF Induced by Ketamine. *Neuromolecular medicine*. 2014;16(3):594-605.
311. Mature sequence hsa-miR-134-5p [Available from: <http://www.mirbase.org/cgi-bin/mature.pl?acc=MIMAT0000447>].
312. Wang H-W, Su S-H, Wang Y-L, Chang S-T, Liao K-H, Lo H-H, et al. MicroRNA-134 Contributes to Glucose-Induced Endothelial Cell Dysfunction and This Effect Can Be Reversed by Far-Infrared Irradiation. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147067.
313. Giacobbo BL, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RA, Bromberg E, de Vries EF. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Molecular Neurobiology*. 2019;56(5):3295-312.
314. Yu H, Chen Z-y. The Role of BDNF in Depression on the Basis of Its Location in the Neural Circuitry. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2011;32(1):3-11.
315. Ji LJ, Su J, Xu AL, Pang B, Huang QM. MiR-134-5p Attenuates Neuropathic Pain Progression Through Targeting Twist1. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(2):1694-701.
316. Baby N, Alagappan N, Dheen ST, Sajikumar S. MicroRNA-134-5p Inhibition Rescues Long-Term Plasticity and Synaptic Tagging/Capture in an A β (1-42)-Induced Model of Alzheimer's Disease. *Aging Cell*. 2020;19(1):e13046.
317. Rong H, Liu TB, Yang KJ, Yang HC, Wu DH, Liao CP, et al. MicroRNA-134 Plasma Levels Before and After Treatment for Bipolar Mania. *Journal of Psychiatric Research*. 2011;45(1):92-5.
318. Chen X, Liu X, Zuo X, Cheng C, Huang W, Xie P. Circulating miR-134 is a Potential Biomarker for Diagnosis and Monitoring of Major Depressive Disorder. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2020;13(8):2082.

319. Meerson A, Cacheaux L, Goosens KA, Sapolsky RM, Soreq H, Kaufer D. Changes in Brain MicroRNAs Contribute to Cholinergic Stress Reactions. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2010;40(1):47-55.
320. Zhang H-p, Liu X-l, Chen J-j, Cheng K, Bai S-J, Zheng P, et al. Circulating MicroRNA 134 Sheds Light on the Diagnosis of Major Depressive Disorder. *Translational Psychiatry*. 2020;10(1):1-9.
321. Yu H, Fan C, Yang L, Yu S, Song Q, Wang P, et al. Ginsenoside Rg1 Prevents Chronic Stress-Induced Depression-Like Behaviors and Neuronal Structural Plasticity in Rats. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;48(6):2470-82.
322. Braun A, Evdokimov D, Frank J, Sommer C, Üçeyler N. MiR103a-3p and miR107 are related to adaptive coping in a cluster of fibromyalgia patients. *Plos one*. 2020;15(9):e0239286.
323. Zhang Y, Zhu X, Bai M, Zhang L, Xue L, Yi J. Maternal deprivation enhances behavioral vulnerability to stress associated with miR-504 expression in nucleus accumbens of rats. *PLoS One*. 2013;8(7):e69934.
324. Fox ME, Chandra R, Menken MS, Larkin EJ, Nam H, Engeln M, et al. Dendritic remodeling of D1 neurons by RhoA/Rho-kinase mediates depression-like behavior. *Molecular psychiatry*. 2020;25(5):1022-34.
325. He C, Bai Y, Wang Z, Fan D, Wang Q, Liu X, et al. Identification of microRNA-9 linking the effects of childhood maltreatment on depression using amygdala connectivity. *Neuroimage*. 2021;224:117428.
326. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *nature*. 2000;403(6772):901-6.
327. Roush S, Slack FJ. The let-7 family of microRNAs. *Trends in cell biology*. 2008;18(10):505-16.
- 328.
- Mature sequence hsa-let-7a-3p [Available from: <http://www.mirbase.org/cgi-bin/mature.pl?acc=MIMAT0004481>].
329. Shao N-Y, Hu HY, Yan Z, Xu Y, Hu H, Menzel C, et al. Comprehensive survey of human brain microRNA by deep sequencing. *BMC genomics*. 2010;11(1):1-14.
330. Cho KJ, Song J, Oh Y, Lee JE. MicroRNA-Let-7a regulates the function of microglia in inflammation. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2015;68:167-76.
331. Suderman M, Borghol N, Pappas JJ, Pereira SMP, Pembrey M, Hertzman C, et al. Childhood abuse is associated with methylation of multiple loci in adult DNA. *BMC medical genomics*. 2014;7(1):1-12.
332. Liang Y, Zhao G, Sun R, Mao Y, Li G, Chen X, et al. Genetic variants in the promoters of let-7 family are associated with an increased risk of major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2015;183:295-9.
333. Maffioletti E, Cattaneo A, Rosso G, Maina G, Maj C, Gennarelli M, et al. Peripheral whole blood microRNA alterations in major depression and bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2016;200:250-8.
334. Smalheiser NR, Lugli G, Rizavi HS, Torvik VI, Turecki G, Dwivedi Y. MicroRNA expression is down-regulated and reorganized in prefrontal cortex of depressed suicide subjects. *PloS one*. 2012;7(3):e33201.

335. Huang L-G, Zou J, Lu Q-C. Silencing rno-miR-155-5p in rat temporal lobe epilepsy model reduces pathophysiological features and cell apoptosis by activating Sestrin-3. *Brain research*. 2018;1689:109-22.
336. miRBase [Available from: http://www.mirbase.org/cgi-bin/mirna_entry.pl?acc=MI0000681].
337. Moore CS, Rao VT, Durafourt BA, Bedell BJ, Ludwin SK, Bar-Or A, et al. miR-155 as a multiple sclerosis-relevant regulator of myeloid cell polarization. *Annals of neurology*. 2013;74(5):709-20.
338. Leng R-X, Pan H-F, Qin W-Z, Chen G-M, Ye D-Q. Role of microRNA-155 in autoimmunity. *Cytokine & growth factor reviews*. 2011;22(3):141-7.
339. Selbach M, Schwanhäusser B, Thierfelder N, Fang Z, Khanin R, Rajewsky N. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *nature*. 2008;455(7209):58-63.
340. Cai Z, Li S, Li S, Song F, Zhang Z, Qi G, et al. Antagonist targeting microRNA-155 protects against lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in C57BL/6 mice by activating brain-derived neurotrophic factor. *Frontiers in pharmacology*. 2016;7:129.
341. Ksiazek-Winiarek D, Szpakowski P, Turniak M, Szemraj J, Glabinski A. IL-17 exerts anti-apoptotic effect via miR-155-5p downregulation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2017;63(3):320-32.
342. Lu Y, Huang Z, Hua Y, Xiao G. Minocycline promotes BDNF expression of N2a cells via inhibition of miR-155-mediated repression after oxygen-glucose deprivation and reoxygenation. *Cellular and molecular neurobiology*. 2018;38(6):1305-13.
343. Huan Z, Mei Z, Na H, Xinxin M, Yaping W, Ling L, et al. lncRNA MIR155HG Alleviates Depression-Like Behaviors in Mice by Regulating the miR-155/BDNF Axis. *Neurochemical Research*. 2021;46(4):935-44.
344. Niwald M, Migdalska-Sęk M, Brzezińska-Lasota E, Miller E. Evaluation of selected microRNAs expression in remission phase of multiple sclerosis and their potential link to cognition, depression, and disability. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2017;63(3):275-82.