

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA
SERUM BDNF DÜZEYİ VE TRPC3 GENİNİN HASTALIK İLE
OLASI İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hale Nur BALCI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sevda KORKMAZ**

**ELAZIĞ
2024**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Murad ATMACA

Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Sevda KORKMAZ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

İhtisasa başladığım günden bu yana desteğini her daim hissettiğim, akademik bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan, tez çalışmamın tüm aşamalarında emeğini ve zamanını hiçbir zaman esirgemeyen; gerek çalışma hayatımda gerekse özel hayatımda yoluma ışık tutmasıyla klinik yaklaşım, insan ilişkileri ve hayata dair çok şey öğrendiğim, öğrencisi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim ve gurur duyduğum, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Sevda KORKMAZ' a,

İhtisas sürecim boyunca engin mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen; tüm bilgi birikimleri, imkanları ve tecrübeleriyle her alanda yol göstermeleriyle klinik yaklaşım, insan ilişkileri ve hayata dair çok şey öğrendiğim, uzmanlık serüvenime mümkün olan en donanımlı şekilde adım atmam için ellerinden geleni en güzel şekilde yapan ve hep daha fazlasını yapmaya çalışan, kendileri ile çalışma fırsatı bulduğum için çok şanslı hissettiğim, öğrencileri olduğum için gurur duyduğum değerli hocalarım ; Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer Prof. Dr. Murad ATMACA başta olmak üzere, saygıdeğer Prof. Dr. Osman MERMİ' ye, saygıdeğer Doç. Dr. Mehmet Gürkan GÜROK' a, saygıdeğer Doç. Dr. Sema BAYKARA'ya, saygıdeğer Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Fatih TABARA'ya sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İhtisas sürecim boyunca birlikte öğrenmekten ve çalışmaktan keyif aldığım, çok güzel anılar biriktirdiğim bu muazzam ortamın mimarlarından değerli araştırma görevlisi arkadaşlarım başta olmak üzere hemşirelerimize, personellerimize ve sekreterimize teşekkürü borç bilirim.

Üniversitenin ilk yılından itibaren her daim yanımda olan, o zamandan bu yana tüm yolları beraber yürüdüğümüz, desteklerini hiç esirgemeyen, varlıklarıyla hayatımı daha anlamlı beni ise daha güçlü kılan sevgili dostlarım Uzm.Dr. Fatime AKYOL ve Uzm.Dr. Betül KÖKSÖKEN'e teşekkür ederim.

Hayatımın her anında koşulsuz sevgi, desteklerini hissettiğim ve bu sayede de ömrümün her aşamasında emin adımlarla ilerleyebildiğim, motivasyonumun en büyük kaynakları, tabiri caizse “şimdiki ben pastası”nda en büyük dilimin sahipleri babam Cuma BALCI, annem Zeliha BALCI, kardeşlerim Yunus BALCI ve Davut BALCI' ya sonsuz teşekkür ederim. Varlığınız en büyük şükür sebebidir. İyi ki varsınız. İyi ki benim ailemsiniz.

ÖZET

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde ve psikotropoların etki mekanizmasında önemli roller oynadığı birçok çalışma tarafından gösterilmiştir. Literatür taramamıza göre kanonikal geçici reseptör potansiyel kanalı 3 (TRPC3) hakkında bildiklerimiz ise BDNF'ye nazaran çok daha azdır. Sunduğumuz bu tez çalışmasında depresyon tanılı bireylerde TRPC3 geni rs13121031 polimorfizminin; hastalık ve BDNF düzeyleri arasındaki olası ilişkisinin araştırılması ve sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne müracaat eden ve ayaktan tedavi gören 192 hasta ile sosyodemografik açıdan hasta grubuyla benzer özelliklere sahip 200 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcılara Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu, Semptom Tarama Anketi 90 maddelik gözden geçirilmiş hali (SCL-90-R), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) uygulandı. Sonrasında olgulardan venöz kan örneği alındı. Serum örneklerinden Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak BDNF düzeyleri çalışıldı. TRPC3 genindeki rs13121031 polimorfizm analizleri ise ABI 7500 Fast Real Time System cihazında TaqMan problemleri kullanılarak çalışıldı. Verilerin analizinde SPSS 22 paket programı kullanıldı.

BDNF düzeyi, hastalık süresi <5 yıl olanlarda >5 yıl olanlara nazaran anlamlı surette yüksek bulundu ($p<0,001$). Hasta grubunda sigara içenlerde BDNF düzeyleri içmeyenlere nazaran anlamlı surette yüksek tespit edildi ($p=0,037$). BDNF düzeyi ile BAÖ, BDÖ ve yaş arasında negatif doğrultuda anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,705$; $p<0,001$) ($r=-0,850$; $p<0,001$) ($r=-0,246$; $p=0,001$). Hastalık süresi <5 yıl olanlarda >5 yıl olanlara nazaran BAÖ ve BDÖ puanları anlamlı surette düşük bulundu ($p<0,001$) ($p<0,001$). Hasta grubunda yaş ile BAÖ ve BDÖ arasında pozitif doğrultuda anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,158$; $p=0,029$) ($r=0,203$; $p=0,005$). Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, hasta grubunda kontrol grubuna nazaran anlamlı surette yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Hastalığın başlangıç yaşı ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda olmayanlara nazaran anlamlı surette düşük bulundu ($p<0,001$). TRPC3 geni rs13121031 polimorfizm genotipleri açısından hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p=0,373$). Hasta grubunda genotipler ile BDNF düzeyleri, hastalık süresi ve ailede psikiyatrik hastalık öykü arasında anlamlı bir bağlantı

bulunamadı ($p=0,643$) ($p=0,598$) ($p=0,356$). Gruplar arasında BDNF düzeyi bakımından anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,333$).

Sonuç olarak; BDNF düzeyleri ile hastalık süresi, yaş, sigara kullanımı, BAÖ ve BDÖ skorları arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı ilişkiler saptandı. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü hasta grubunda anlamlı surette daha yüksek olmakla beraber hastalığın daha erken yaşta başlamasıyla ilişkili bulundu. MDB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında TRPC3 geni rs13121031 polimorfizminin genotipleri, genotiplerin ise hastalık ve BDNF düzeyleri ile ilişkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilemedi. Ancak çalışmamızın, MDB’de TRPC3 geni rs13121031 polimorfizminin, hastalık ve serum BDNF düzeyi arasındaki ilişkiyi irdelleyen ilk çalışma olması bakımından değerli olduğu kanısındayız. Sonuçları etkileyebilecek biyolojik faktörlerin minimuma indirildiği, daha fazla sayıda ve özellikle uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Majör Depresif Bozukluk, TRPC3, Polimorfizm, BDNF

ABSTRACT

AN ANALYSIS OF THE POSSIBLE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM BDNF LEVEL AND TRPC3 GENE IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has been demonstrated by many studies to have a significant role in the pathophysiology of psychiatric disorders and the action mechanism of psychotropic drugs. Based on our literature review, we know much less about transient receptor potential channel 3 (TRPC3) than about BDNF. The purpose of this thesis is to investigate the possible correlation between the TRPC3 gene polymorphism rs13121031 in individuals diagnosed with depression/disease and BDNF levels; and to compare it with healthy control individuals.

The study included 192 patients who applied to the Firat University Hospital Psychiatry Polyclinic and underwent outpatient treatment, and 200 healthy controls with similar sociodemographic characteristics to the patient group. The participants were evaluated with the Sociodemographic and Clinical Data Form, the 90-item Revised Symptom Checklist (SCL-90-R), the Beck Anxiety Inventory (BAI), and the Beck Depression Inventory (BDI). Venous blood samples were then taken from the subjects. BDNF levels were examined using the Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method from serum samples. TRPC3 gene polymorphism rs13121031 analyses were performed using TaqMan probes on an ABI 7500 Fast Real Time System device. SPSS 22 package program was used for data analysis.

BDNF levels were found to be significantly higher in patients with a disease duration of <5 years than those with a disease duration of >5 years ($p<0,001$). In the patient group, BDNF levels were significantly higher in smokers compared to non-smokers ($p=0,037$). A significant negative correlation was found between BDNF level and BAI, BDI and age ($r=-0,705$; $p<0,001$) ($r=-0,850$; $p<0,001$) ($r=-0,246$; $p=0,001$). BAI and BDI scores were found to be significantly lower in patients with a disease duration of <5 years than in patients with a disease duration of >5 years ($p<0,001$) ($p<0,001$). In the patient group, a significant positive correlation was found between age ($r=0,158$; $p=0,029$) and BDI ($r=0,203$; $p=0,005$). Family history of psychiatric illness was significantly higher in the patient group compared to the control group

($p < 0,001$). Age at disease onset was found to be significantly lower in patients with a family history of psychiatric illness than in controls ($p < 0,001$). No significant difference was found between the patient and control groups in terms of TRPC3 gene rs13121031 polymorphism genotypes ($p = 0,373$). No significant correlation was found between genotypes and BDNF levels, disease duration and family history of psychiatric illness in the patient group ($p = 0,643$) ($p = 0,598$) ($p = 0,356$). There was no significant difference between the groups in terms of BDNF levels ($p = 0,333$).

In conclusion, significant correlations were found between BDNF levels and duration of disease, age, smoking, BAI and BDI scores in accordance with the previous studies. The family history of psychiatric disease was significantly higher in the patient group and was found to be associated with an earlier onset of the disease. No statistically significant data were obtained in terms of the genotypes of TRPC3 gene rs13121031 polymorphism and the association of genotypes with the disease and BDNF levels between MDD (major depressive disorder) patients and healthy controls. However, we believe that our study is valuable since this is the first study to investigate the relationship between TRPC3 gene rs13121031 polymorphism, disease and serum BDNF levels in MDD. We believe that more studies, especially longitudinal ones in which biological factors that may affect the results are minimized, are needed.

Keywords: Major Depressive Disorder, TRPC3, Polymorphism, BDNF

İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Majör Depresyon Bozukluğu	2
1.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
1.1.2. Epidemiyoloji	3
1.1.3. Etiyoloji	5
1.1.3.1. Psikososyal Faktörler	5
1.1.3.1.1. Psikoanalitik ve Psikodinamik Yaklaşım	5
1.1.3.1.1.1. Saldırganlığın İçer Yönelmesi Modeli	5
1.1.3.1.1.2. Nesne Kaybı Modeli	5
1.1.3.1.1.3. Benlik Saygısının Kaybı Modeli	5
1.1.3.1.2. Davranışçı Yaklaşım	6
1.1.3.1.2.1. Öğrenilmişlik Çaresizlik Modeli	6
1.1.3.1.2.2. Pekiştirme Modeli	6
1.1.3.1.3. Bilişsel Yaklaşım	6
1.1.3.1.4. Çevresel Stres ve Yaşam Olayları	7
1.1.3.2. Biyolojik Faktörler	7
1.1.3.2.1. Nörotransmitterler	7
1.1.3.2.1.1. Serotonin	7
1.1.3.2.1.2. Noradrenalin	8
1.1.3.2.1.3. Dopamin	8
1.1.3.2.1.4. Diğer Nörotransmitterler	9
1.1.3.2.2. Nöroplastisite	10
1.1.3.2.3. Nöropeptit	11
1.1.3.2.4. Nöroendokrin	11

1.1.3.2.5. Nörogörüntüleme	12
1.1.3.2.6. Nöroinflamasyon	13
1.1.3.2.7. Genetik	14
1.1.4. Tanı	16
1.1.5. Klinik Görünüm ve Seyir	18
1.1.6. Tedavi	20
1.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)	20
1.2.1. Ruhsal Hastalıklar ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör	22
1.2.2. Majör Depresyon ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör	23
1.3. Transient Reseptör Potansiyel (TRP) Kanalları	23
1.3.1. Kanonik Transient Reseptör Potansiyel (TRPC) Kanalları	24
1.3.2. Kanonik Transient Reseptör Potansiyel 3 (TRPC3) Kanalı	25
1.3.3. Kanonik Transient Reseptör Potansiyel 3 (TRPC3) Kanalı ve Depresyon	27
2. GEREÇ VE YÖNTEM	28
2.1. Araştırma Grubu	28
2.1.1. MDB Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri:	28
2.1.2. MDB Grubu İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri:	28
2.1.3. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri:	29
2.1.4. Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri:	29
2.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar	29
2.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	29
2.2.2. Semptom Tarama Anketi 90 maddelik gözden geçirilmiş hali (SCL-90-R)	30
2.2.3. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	30
2.2.4. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)	30
2.3. Yöntem ve Verilerin Toplanması	31
2.3.1. Moleküler Genetik Analizler	31
2.3.1.1. DNA İzolasyon Protokol	31
2.3.1.2. DNA konsantrasyonu ve saflık derecesinin ölçülmesi	32
2.3.1.3. Varyantların Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Genotiplendirilmesi	33
2.3.1.3.1. TaqMan Problemleri ile Genotiplendirme	33
2.3.1.3.2 RT-PZR	33

2.3.2. Elisa Analizleri	34
2.3.2.1. ELISA Testi ile BDNF Düzeyi Tayini Protokolü	34
2.4. İstatiksel Analiz	35
3. BULGULAR	36
4. TARTIŞMA	41
5. KAYNAKLAR	49
6. EKLER	73
7. ÖZGEÇMİŞ	80



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	TRPC3 genindeki polimorfizme ait dizi ve referans numarası	33
Tablo 2.	RT-PZR’ da kullanılan genotipleme testi (Applied Biosystems, Foster City, CA)	33
Tablo 3.	RT-PZR reaksiyon karışımı	33
Tablo 4.	Genotipleme için uygulanan RT-PZR programı	34
Tablo 5.	Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	36
Tablo 6.	Grupların sigara ve alkol kullanma oranlarının karşılaştırılması	37
Tablo 7.	Grupların intihar girişimi ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığının karşılaştırılması	37
Tablo 8.	Grupların ölçek puanları ve BDNF düzeyinin karşılaştırılması	37
Tablo 9.	Grupların polimorfizmlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 10.	Hasta grubunda depresyon süresine göre polimorfizm tipinin karşılaştırılması	38
Tablo 10.	Hasta grubunda depresyon süresine göre ölçek puanları ve BDNF düzeyinin karşılaştırılması	39
Tablo 12.	Hasta grubunda korelasyon analizi sonuçları	39
Tablo 13.	Ailede psikiyatrik hastalık öyküsüne göre tanı yaşı ve genotipin karşılaştırılması	40
Tablo 14.	Hasta grubunda sigara içme durumuna göre cinsiyet ve BDNF değerinin karşılaştırılması	40
Tablo 15.	Hasta grubunda polimorfizm tipine göre BDNF düzeyinin karşılaştırılması	40

KISALTMALAR LİSTESİ

5-HIAA	: 5-hidroksi-indolasetikasit
5-HT	: 5-hidroksitriptamin
ACC	: Anterior singulat korteks
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AMPA	: Sinaptik α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
AMPA	: Sinaptik α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit reseptörü
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BMAL 1	: Brain and muscle arly hydrocarbon receptor nuclear antigen 1
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
Ca²⁺	: Kalsiyum
CaM	: Kalsiyum-kalmodulin
CLOCK	: Circadian locomotor output cycles kaput
COMT	: Katekol-o-metil-transferaz
CpG	: C;sitozin-P;fosfat-G;Guanin
CREB	: Siklik adenozin 3',5'-monofosfat regülatuar eleman bağlayıcı protein
CRH	: Kortikotropin salıcı hormon
CRHR1	: Kortikotropin salgılayan hormon reseptör geni
DA	: Dopamin
DAG	: Diaçilgliserol
DLPFC	: Dorsolateral prefrontal korteks
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DRD3	: Dopamin D3 reseptör
DRD4	: Dopamin D4 reseptör
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-5-TR	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision
DST	: Deksametazon supresyon testi
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ERK ½	: Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz 1/2
GABA	: Gama aminobütirik asit
GWAS	: Genom çapında ilişkilendirme çalışması
HPA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal
HPT	: Hipotalamus-hipofiz-tiroid
HTR1A	: 5-hidroksitriptamin reseptör 1A
HVA	: Homovalinik asit
IBDNF	: Fosfolipaz C'ye bağımlı akım
IFN-γ	: İnterferon gamma
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-1	: İnterlökin-1
IL-12	: İnterlökin-12
IL-1α	: İnterlökin-1 alfa
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IL-6	: İnterlökin 6
IL-6R	: Çözünür interlökin 6
IP3	: İnozitol trifosfat
MAO-A	: Monoamin oksidaz-A
MAO-B	: Monoamin oksidaz-B
MAPK	: Mitojenle aktifleşen protein kinaz
mBDNF	: Olgun beyin kaynaklı nörotrofik faktör
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
Met	: Metiyonin
mOFC	: Medial orbitofrontal korteks
mPFC	: Medial prefrontal korteks
MPHG	: Metoksi hidroksi fenil glikol
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NA	: Noraderanalin
NE	: Norepinefrin
NET	: Norepinefrin taşıyıcısı
NF-kB	: Nükleer faktör kappa B
NGF	: Sinir büyüme faktörü

NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
NR3C1	: Glukokortikoid reseptör geni
NR3C2	: Mineralokortikoid reseptör geni
NT-3	: Nörotrofin 3
NT-4/5	: Nörotrofinler 4/5
p75NTR	: p75 nörotrofin reseptörü
PCLO	: Piccolo Presynaptic Cytoatrix Protein
Per1	: Period 1
PI3K	: Fosfatidilinositol-3-kinaz
PLCβ	: Fosfolipaz C β
PLCγ	: Fosfolipaz C γ
preproBDNF	: Prekürsör öncü beyin kaynaklı nörotrofik faktör
ProBDNF	: öncü beyin kaynaklı nörotrofik faktör
rACC	: Rostral ön singulat korteks
SERT	: Serotonin taşıyıcısı
SLC6A2	: Solute carrier family 6 member 2
SNP	: Single nucleotide polymorphism
STIM1	: Stromal etkileşim molekülü 1
TIMELESS	: Timeless circadian clock
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
TPH2	: Triptofan hidroksilaz 2
TRH	: Tirotropin salgılayan hormon
Trk	: Tropomiyosin reseptör kinaz
TrkB	: Tropomiyosin reseptör kinaz reseptörü tip B
TRP	: Geçici reseptör potansiyel
TRPA	: Geçici reseptör potansiyel ankirin
TRPC	: Kanonikal geçici reseptör potansiyel
TRPM	: Geçici reseptör potansiyel melastatin
TRPML	: Geçici reseptör potansiyel mukolipin
TRPN	: NOMPC, no mechanoreceptor potential C
TRPP	: Geçici reseptör potansiyel polisistin
TRPV	: Geçici reseptör potansiyel vanilloid

TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
Val	: Valin
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VMAT2	: Veziküler monoamin taşıyıcı 2
VTA	: Ventral tegmental alan
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



1. GİRİŞ

Majör Depresif Bozukluk (MDB) sık görülmekle birlikte yeti yitimine ve ağır ekonomik kayıplara yol açan ruhsal bir hastalıktır. Hastaların işlevselliği birçok alanda bozulabilmektedir. Ayrıca MDB bedensel hastalıkların başlaması ve şiddetlenmesi açısından risk faktörü kabul edilmektedir. Bedensel hastalığın mortalite oranlarını artırmakta olup gidişatını olumsuz yönde etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Haziran 2022'de yayınlanan raporuna göre 2019'da yaklaşık 970 milyon insanın ruh sağlığı bozukluğu yaşadığı, 280 milyon insanın ise depresif bozukluk (süregiden depresyon bozukluğu dahil) tanısı aldığı belirtilmektedir. Hastalık hem sık görülmesi hem de kayıplara yol açması nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur (1,2)

Depresyon etiyojisine birçok faktör çeşitli oranlarda katkıda bulunmaktadır. Hastalığın etiopatogenezi tamamen aydınlatılamamış olsa da epigenetik ve genetik bileşenin önemli bir payının olduğu kabul edilmektedir (3). Depresyon etiyojisi çerçevesinde araştırılan nörotrofin ailesinden beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöronların morfogenezi ve hayatta kalmasında ciddi bir göreve sahip olduğundan nöral devrenin korunmasında ve plastisitesinde önemli roller oynar (4). BDNF ekspresyonunun depresyonu da kapsayan çeşitli zihinsel bozukluklarda azaldığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (5). Tedavi edilmemiş MDB'li çoğu bireyin serum ve plazmasındaki BDNF konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere nazaran önemli oranda daha düşük olduğunu gösteren çoklu meta-analizler de mevcuttur (6,7). Keza hayvan çalışmaları da BDNF'nin depresyonun patofizyolojisinde ve tedavisindeki rolüne dair kanıtlar sağlamıştır. Sıçanlarda çeşitli antidepresan uygulamalarının BDNF konsantrasyonlarını artırması, dentat girusta BDNF azalmasının depresyona benzer davranışlarla sonuçlanması gibi kanıtlar sunan bir hayli çalışma bulunmaktadır (8–10).

Kanonikal geçici reseptör potansiyel kanalları (Transient Reseptör Potential Channel, TRPC), geçici reseptör potansiyel (Transient Receptor Potential, TRP) süper ailesinin alt ailelerinden biridir. Bu kanallar seçici olmayan kalsiyum kanalları olarak fonksiyon gösterirler (11). Yedi adet kanonikal geçici reseptör potansiyel kanalı (TRPC1'den TRPC7'ye) tanımlanmıştır (12). TRPC3'ün başta beyin olmak üzere birçok dokudan eksprese edildiği gösterilmiştir (13)

Li ve arkadaşlarınca yapılan ilk çalışmalar BDNF aracılı sinyal yollarında TRPC3 kanallarının rolünü ortaya çıkarmıştır (14). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada hipokampus piramidal CA1 nöronlarında BDNF'nin seçici olmayan bir katyonik akımı aktive etmesi ve dendritik çıkıntı oluşumunu indüklemesi için TRPC3 kanallarının gerekli olduğu tespit edilmiştir (15). Sıçanlarda yapılan başka bir incelemede ise depresyon grubunun hipokampusündeki TRPC3 protein içeriğinin kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu gösterilmiştir (16). Memeli sinir sisteminin sinaptik uyarım ve nörotransmitter salınımında TRPC3 aktivasyonunun önemli bir vazifesi olduğunu iddia eden çalışmalar da mevcuttur (17,18). Diğer yandan insanlarda ölüm sonrası yapılan bir araştırmada prefrontal korteks ve serebellumda TRPC3'ün yaşam boyu eksprese edildiği gösterilmiş, bu kanalın BDNF'nin eylemlerine aracılık etmesinin ötesinde patofizyolojik mekanizmalarda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (19).

Yapılan araştırmalarda TRPC kanallarının fizyolojik ve patofizyolojik birçok yolda rol oynadığı tespit edilmiştir. Muazzam ilerlemelere rağmen çoğu TRPC kanalının moleküler aktivasyon mekanizması, fizyolojik ve patofizyolojik yollardaki rolü halen belirsizliğini korumaktadır. Bu sebeple sayısız cevaplanmamış soruyu yanıtlamak için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır (20).

Literatür taramamıza göre depresyon hastalarında çalışmayı hedeflediğimiz serum BDNF düzeyi ve TRPC3 geni rs13121031 polimorfizmi arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda MDB'nin etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülen bu belirteçlerin araştırılmasının yanı sıra seviyelerindeki değişikliklerin incelenmesi ve sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Majör Depresyon Bozukluğu

1.1.1. Tanım ve Tarihçe

Depresyon, çökkün duygudurumun egemen olduğu, bazen bunaltının eşlik edebildiği, psikomotor ve fizyolojik işlevlerde durgunlaşmayla birlikte isteksizlik, değersizlik gibi düşünce ve duyguları da içeren bir sendromdur. Ortaya çıkma zamanına istinaden yapılan sınıflandırmada iki şekilde adlandırılmaktadır: Birincil depresyon, fiziksel veya başka ruhsal hastalıktan bağımsız olarak ortaya çıkan

depresyondur. Fiziksel veya başka ruhsal bozukluğa ikincil olarak ortaya çıkmış ise ikincil depresyon adını alır (21).

Depresyona dair yapılan araştırmalar 2500 yıl önceki eski Yunan devrine kadar geri gidebilmektedir. Manisa’da bulunan Niobe’nin taş yüzü muhtemelen ilk bildirilen stuporlu depresyon hadisesidir. Benzer öyküler eski Sümer ve Mısır mitolojilerinde de yer almaktadır. İlk destanlardan biri olan Gılgamış Destanı’nda, Kral Gılgamış’ın duygudurum bozukluğuna sahip biri gibi değerlendirilebileceği öyküler bildirilmiştir. Tarih öncesi dönemde Troyalı Helena’nın üzüntüyü azaltmak için ‘‘nepentes’’ adlı bitkiden elde edilen ilacı antidepresan maksatlı aldığı bildirilir. Bu muhtemelen depresyonun kaydedilen en eski farmakolojik tedavisidir. Ruhsal bozuklukları bilimsel olarak adlandırma çalışmaları ise Hipokrat ile başlamıştır. Depresyonu tariflemek için ‘‘melankoli’’ kelimesini kullanmıştır. Melankoli Yunanca siyah manasına gelen ‘‘melan’’ ve safra manasına gelen ‘‘chol  ’’ kelimelerinden türetilmiştir. Hipokrata göre melankoli, uzun süreli stres durumunda vücutta biriken safranın beyni etkilemesi sonucu oluşmaktaydı. 17. yüzyıl sonlarında Thomas Willis (1622-1675) ile melankolinin oluşumunda humoral yaklaşım yerini kimyasal formülasyonlara bırakmıştır. Willis, ruhsal bozuklukların sınıflamasında yapısal görüşü benimsemiş, ruh ve beyin hastalıklarının aynı sebeplerden kaynaklandığını ileri sürmüştür. Depresyon ve duygudurum rahatsızlıklarının etraflı şekilde tanımlanması ve klasifikasyonu Kahlbaum (1828-1899) ile başlamış, Kraepelin ile devam etmiştir (22). 19.yüzyıl sonlarına doğru ‘‘Depresyon’’ kelimesini ilk kullanan ise Kraepelin olmuştur (23). Depresyon geçmişten günümüze farklı şekillerde ele alınmış ve sınıflandırılmıştır (24). İlk sınıflama olan ve Amerikan Psikiyatri Birliği (APA)’nin 1952’de yayımladığı Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) kriterleri halen kullanılan sınıflamalardan biridir. DSM-5 ile birlikte depresyon ayrı bir başlık olarak sınıflandırılmıştır (25). Mart 2022 itibariyle de The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR) şeklinde güncellenmiştir (26).

1.1.2. Epidemiyoloji

Araştırma metodlarındaki farklılıklar nedeniyle muhtelif veriler bildirilmiş olsa da yaygınlığın ve sıklığın az olmadığı konusunda görüş birliği sağlanmıştır (21).

Depresif bozukluklar yetişkinlerde tüm ruhsal bozukluklar arasında en yaygın olanıdır. 2020 yılında, pandemiden önce majör depresif bozukluk tanısı olan tahminen 193 milyon kişi vardı. Pandemi sonrası ilk tahminler sayının 246 milyona çıktığı yönündedir ki bu da % 28'lik bir artışa tekabül etmektedir. Kadınlarda daha fazla artış gözlemlenmiş olup bu durum kadınların pandeminin sosyal ve ekonomik sonuçlarından daha çok etkilenmesiyle ilişkilendirilmiştir (2).

Yaşam boyu yaygınlığın %16,2, bir yıllık yaygınlığın %6,6 olduğu ve yaygınlığın erkeklere nazaran kadınlarda yaklaşık %50 daha fazla olduğu bildirilmiştir (21). Yakın zamanlı bir epidemiyolojik çalışmada ise yaşam boyu yaygınlık %20,6, bir yıllık yaygınlık %10,4 bulunmuştur (27).

Ülkemizde 1981'de yapılan çalışmada yaşam boyu yaygınlık %23,6, bir yıllık yaygınlık %9,2 bulunmuştur (28). Türkiye İstatistik Kurumu'nun son verilerine göre depresyon dağılımı kadınlarda %12,2 iken erkeklerde %5,7'dir (29). Hastalığın yaygınlığı ve sıklığı 20-50 yaş arasında pik yapmakla birlikte ortalama başlangıç 20-30'dur (22).

Depresyon ek tanısının bedensel hastalıkların epidemiyolojik verilerini de etkilediği bilinmektedir. Eşlik eden bedensel hastalığın gidişatını olumsuz etkilediğine dair birçok çalışma mevcuttur. Depresyonun komorbidite geliştirme riskinin artmasına ve/veya hastalık seyrinin kötüleşmesine yol açmasının nedeni biyolojik mekanizmalara ek olarak; özbakım, tedavi arama ve tedavi önerilerine uyma becerilerini de etkilemesidir. Yakın tarihli bir çalışmada MDB varlığının, bir dizi komorbiditenin hem gelişimi hem de kötüleşmesi açısından risk teşkil ettiği gösterilmiştir (30). Ayrıca bedensel hastalığa bağlı ölüm oranlarının depresyon ek tanısıyla arttığı tespit edilmiştir (21).

Depresyon, yaşam kalitesinin daha kötü olması ve sağlık hizmetinin daha fazla kullanılmasıyla da ilişkilidir (31). WHO'nun Hastalıkların Toplam Yüğü çalışmasında depresyonun yetiyitimi ile geçirilen yılların nedenleri arasında beşinci sırada olduğu bildirilmiştir (32).

1.1.3. Etiyoloji

1.1.3.1. Psikososyal Faktörler

1.1.3.1.1. Psikoanalitik ve Psikodinamik Yaklaşım

1.1.3.1.1.1. Saldırganlığın İçe Yönelmesi Modeli

Freud tarafından ayrıntılandırılan bu model Karl Abraham tarafından geliştirilmiştir. Freud, içe yönelen öfkenin esasen sevgi nesnesini cezalandırmaya yönelik olduğunu öne sürmüştür. Sevgi nesnesinin sarsıcı bir kaybı önlemek amacıyla içe alınması ise bireyin cezalandırıcı dürtülerinin nişangahı olmasıyla sonuçlanmaktadır. Engelleyici bir ebeveyn olarak görülen ve içe alınan bu nesneye hissedilen ikircikli duygular depresyona neden olmaktadır. Saldırganlığın içe yönelmesi modeli, depresyondaki öfkenin dışarıya yöneltilememesi ve düşük benlik saygısını açıklamaktadır (22).

1.1.3.1.1.2. Nesne Kaybı Modeli

Bu varsayıma göre; erişkinlikte sevgi nesnesinin kaybı, çocuklukta sarsıcı kaybı yeniden canlandırdığı için depresyonu tetiklemektedir. Freud'a göre nesnenin yastaki gibi gerçek anlamda kaybedilmesi şart değildir, bilinçdışı düşlemsel bir yitim de olabilir. Çocuklukta kurulan bağlar sonraki yıllarda başka sevgi nesneleriyle kurulacak bağların öncüsüdür. Bu model hastalığın yineleme ve süregenleşmesini önlemede sosyal desteğin önemini vurgulamaktadır (21,22).

1.1.3.1.1.3. Benlik Saygısının Kaybı Modeli

Modele göre; benlik saygısıyla sevgi aynı kavramlar gibi değerlendirilmekte, erken çocukluk çağında yaşanan narsistik zedelenme devam etmektedir. Psikoseksüel gelişim dönemlerindeki narsistik gereksinimlerin karşılanmamasının depresif belirtilere neden olduğu öne sürülmüştür. Edward Bibring benliğin değerli, rahat ve uyumlu olabilmesi için narsistik gereksinimlerin gerçekleşmesi gerektiğini savunmaktadır. Bibring benliğin narsistik gereksinimlerini şöyle açıklar:

- Sevilen, değerli, tanınan olmak; değersiz, aşağı olmamak
- Üstün, güçlü, güvenli, büyük olmak; güçsüz, güvensiz olmamak

- Seven ve iyi olmak; yıkıcı, saldırgan, kırıcı olmamak

Bu gereksinimlerin mütemadiyen engellenmesi çaresizliğe yol açmakta ve depresyona zemin hazırlamaktadır (21,22).

1.1.3.1.2. Davranışçı Yaklaşım

1.1.3.1.2.1. Öğrenilmişlik Çaresizlik Modeli

Martin Seligman, deneylerinde köpeklere elektrik akımı vererek kaçmalarını engellemiştir. Bir müddet sonra köpeklerin kaçma çabalarını bıraktığını gözlemlemiştir. Deneyler sonucunda “öğrenilmiş çaresizlik” modelini şekillendirmiştir. Bu modele göre; depresyon kontrol edilememiş çaresizlik dönemlerinin birikimiyle oluşan, istenmeyen durumlardan kurtulma amacıyla harekete geçmenin faydasız olacağı inancıdır (22).

1.1.3.1.2.2. Pekiştirme Modeli

Peter Lewinson ve diğer araştırmacılara göre bireyin ödüllendirilmekten mütemadiyen yoksun bırakılması umutsuzluğa neden olmaktadır. Bireyin hak etmediğini düşündüğü durumlarda ödüle rahatlıkla ulaşması ya da bireye eylemlerinin karşılığı olmayacak türde ödüller verilmesi kendilik değerinde azalmaya neden olabilmektedir. Bunun sonucunda da ödüllendirilme ihtimali olan durumlarda uygun yanıt verilememekte, sosyal becerilerdeki yetersizlik depresyona zemin hazırlamaktadır.

1.1.3.1.3. Bilişsel Yaklaşım

Aaron Beck ve arkadaşlarınca geliştirilen yaklaşıma göre; depresyon esasında kognitif bir bozukluktur. Kognitif bozulmaya sekonder olarak duygudurum bozukluğu gelişmektedir. Depresyona yatkın bireylerde kendisine, geleceğe ve dış dünyaya dair negatif kavramlar hayatın ilk dönemlerinden itibaren mevcuttur. Bu negatif kavramlar olumsuz tutumlara, düşüncelere, yargılara neden olmaktadır. Bu düşünceler otomatiktir, aniden akla gelir; sorgulanmaz, doğruymuş gibi görünür; çarpıtılmıştır, gerçeği yansıtmazlar (21).

1.1.3.1.4. Çevresel Stres ve Yaşam Olayları

Stresörler ve negatif yaşam olayları hayatın her döneminde depresyon gelişimi açısından risk teşkil etmektedir. Stresörle karşılaşan tüm bireylerde depresyon gelişmemekte olup yatkınlığı olanlarda stresörün tetikleyici olduğu düşünülmektedir. Bireyin depresyona yatkın olmasında kalıtsal faktörlerin rol oynadığı öne sürülmektedir. Düşük eğitim düzeyi, kadın cinsiyet, zayıf sosyal ilişkiler, bedensel hastalıklar, olumsuz yaşam olaylarının da risk etmeni olduğu düşünülmektedir (22).

1.1.3.2. Biyolojik Faktörler

1.1.3.2.1. Nörotransmitterler

1.1.3.2.1.1. Serotonin

Serotonin, öteki adıyla 5-hidroksitriptamin (5-HT), triptofan aminoasidinden sentezlendikten sonra veziküler monoamin taşıyıcı 2 (VMAT2) aracılığıyla veziküllere alınır ve depolanır. Serotoninin etkisi hücre dışında monoamin oksidaz-A (MAO-A) ve MAO-B aracılığıyla 5-hidroksi-indolasetikasit (5-HIAA)'e metabolize edilerek sonlandırılır. Hücre içinde yüksek yoğunluğa ulaştığında MAO-B tarafından metabolize edilir. 5-HT'nin etkisinin sonlandırılmasının bir diğer yolu ise presinaptik bir pompa olan serotonin taşıyıcısı (SERT) ile presinaptik terminale taşınmasıdır.

Serotonerjik nöronlar raphe çekirdeklerinden kaynaklanır ve çeşitli kortikal, subkortikal bölgelere projekte olur. Projeksiyonları aracılığıyla diğer nörotransmitter sistemleriyle de etkileşime girer. Duygudurum, uyku uyanıklık siklusu, iştah, vücut ısısı, metabolizma, impulsif ve cinsel davranış gibi işlevlerin düzenlenmesinde rol oynar (22,33).

Depresyon oluşumunu açıklamaya yönelik araştırmalarda serotonerjik hipofonksiyondan çokça bahsedilmektedir. Serotonin işlevini ve sentezini artıran ajanların antidepresan etki göstermesi; antidepresan tedaviyle 5-HT reseptörlerinin iletimi, duyarlılığı ve fonksiyonlarında artış olması; triptofan hidroksilaz inhibitörlerinin depresyona sebep olması; MAO-A enzim etkinliğinin artması; 5-HIAA düzeyinin beyin omurilik sıvısında (BOS)'ta düşük olması bu hipotezi güçlü kılan bulgulardandır (21,22).

Serotonerjik hiperfonksiyonun depresyona yol açtığını öne süren görüşler de mevcuttur (34–36). Araştırmalarca sinaptik aralıktaki serotonin düzeyinin, postsinaptik serotonin reseptör duyarlılığının, frontal kortekste 5-HT₂ reseptör sayısının arttığının tespit edilmesi ve tianeptinin serotonin gerilimini artıran bir antidepresan olması serotonerjik hiperfonksiyon varsayımını desteklemektedir (21).

1.1.3.2.1.2. Noradrenalin

Noradrenalin/norepinefrin (NA/NE), tirozin aminoasidinden sentezlenerek veziküler monoamin taşıyıcı 2 (VMAT₂) aracılığıyla veziküllere alınır ve depolanır. NA'nın etkisi MAO-A, MAO-B ve katekol-o-metil-transferaz (COMT) tarafından metoksi hidroksi fenil glikol (MPHG)'e metabolize edilerek sonlandırılır. Diğer bir yol ise norepinefrin taşıyıcısı (NET) tarafından metabolize edilmeden hücre içine alınmasıdır.

Noradrenerjik nöronlar temel olarak lokus seruleustan köken alır ve çeşitli kortikal, subkortikal bölgelere projekte olur. Uyanıklık, kognisyon, duygudurum gibi işlevlerin düzenlenmesinde rol oynar (22,37).

Noradrenalin metaboliti MPHG'nin idrar ve BOS'ta azalması; MAO-A etkinliğinin artması; NA düzeyini azaltan reserpin, propranolol, metildopa gibi ajanların depresyona neden olması; NA geri alımını engelleyen ajanlarla kliniğin düzelmesi gibi bulgular noradrenerjik disfonksiyon varsayımını desteklemektedir (21).

1.1.3.2.1.3. Dopamin

Dopamin (DA), presinaptik nöronlarda tirozin ve fenilalanin amino asitlerinden sentezlenir. DA'yı katabolize eden MAO-A, MAO-B ve COMT nihai atılım ürünü olan homovanilik asidi oluşturur. Bazal gangliyonlarda esas olarak presinaptik sinir terminalinde bulunan dopamin taşıyıcısı (DAT) tarafından, prefrontal kortekste ise norepinefrinerjik nöron terminalinde bulunan NET tarafından hücre içine alınır.

Dopaminerjik nöronlar çoğunlukla ventral tegmental alan ile substantia nigra pars compactadan kaynaklanır ve farklı yollar izleyerek beyin çeşitli bölgelerine projekte olur. Mezokortikal yolağın konsantrasyon, bellek ve yürütücü işlevlerde; mezolimbik yolağın haz ve ödül deneyimini motive etmekte önemli olduğu düşünülmektedir. Motivasyon, psikomotor hız, konsantrasyon ve hazzı deneyimleme

becerisi, kısmen merkezi sinir sistemindeki dopamin içeren devreler tarafından düzenlendikleri için birbirleriyle bağlantılıdır ve bu işlevlerin bozulması depresyonun özelliklerindendir (38).

Dopamin metaboliti homovalinik asit (HVA)'ın BOS'ta azalması, Parkinson hastalarında depresyon görülme sıklığının artması, görüntüleme çalışmalarında dopamin taşımının azaldığının gösterilmesi ve taşınımı artıran ajanların antidepresan etki göstermesi gibi bulgular dopaminerjik sistem disfonksiyonu varsayımını desteklemektedir (21,39).

1.1.3.2.1.4. Diğer Nörotransmitterler

Glutamat, santral sinir sisteminin esas uyarıcı nörotransmitteridir. Reseptörlerinden N-metil-D-aspartik asit (NMDA)'nın farklı düzeylerde uyarılması muhtelif sonuçlara neden olmaktadır. Örneğin NMDA'nın orta düzeyde aktive olması nöroprotektif sinyal yollarını teşvik ederken, aşırı düzeyde aktive olması eksitotoksisteye neden olmaktadır. Depresyon tanılı hastaların plazmasında, beyin omurilik sıvısında ve beyinde glutamat seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Glutamat düzeyini azaltan ajanların antidepresan etki göstermesi de bu varsayımı desteklemektedir (40).

Gama aminobütirik asit (GABA) nöronları glutamat nöronlarına kıyasla daha küçük (%15-%20) bir popülasyona sahiptir. MDB nörobiyolojisinde bozulmuş glutamat nörotransmisyonu olduğundan GABA nörotransmisyonunun da bozulmuş olması şaşırtıcı değildir. GABA uyarıcı iletimin genel kontrolünden ve ayarlanmasından sorumlu olan başlıca inhibitör nörotransmitterdir. Sinaptik bağlantıdaki azalmalar ve inhibisyonun ayarlanmasındaki eksiklikler nöral iletimin işlevselliğinin, verimliliğinin ve bütünlüğünün bozulmasıyla sonuçlanabilir. MDB tanılı hastalarda yapılan araştırmalarda BOS'ta GABA seviyelerinin, orbitofrontal kortekste GABA nöronlarının, temporal ve parahipokampal alanlarda Gama aminobütirik asit tip A reseptörlerinin azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca çeşitli antidepresan tedavilerle GABAerjik etkinliğin arttığı gösterilmiştir (41,42).

Asetilkolin, periferik ve santral sinir sisteminde nöronal aktivitenin düzenleyicisi olduğundan kolinerjik sistemdeki anormalliklerin bir dizi nörolojik ve psikiyatrik hastalığa katkıda bulunduğu bilinmektedir. Kolinerjik sistemin dikkat,

bellek, bilişsel esneklik, yön bulma, uyku, iştah kontrolünde mühim bir vazifesi olduğu düşünülmektedir. Çeşitli araştırmalarda kolinerjik sistem disfonksiyonunun depresyon benzeri semptomlara neden olduğu tespit edilmiştir. Hayvan çalışmalarında da benzer şekilde asetilkolinin artırılması depresyon benzeri semptomlara neden olurken, antidepresan ajan uygulaması ile bu durumun tersine döndüğü; asetilkolin reseptör antagonisti uygulanan deneklerde antidepresan etkiler gözlemlendiği bildirilmiştir (43,44).

1.1.3.2.2. Nöroplastisite

Yetişkin beyin nöronlarındaki morfolojik değişiklikler için 1960'larda "nöroplastisite" terimi kullanılmaya başlanmıştır. Sonrasında ise iç ve dış uyaranlar neticesinde nöron morfolojisinde birçok değişikliğin meydana geldiği tespit edilmiştir. Kronik veya tekrarlayan stres, beynin çeşitli bölgelerinde nöron morfolojisini değiştirmektedir. İlk hipokampüste gösterilen piramidal nöronların apikal dendritlerindeki stres kaynaklı gerileme muhtemelen en kapsamlı şekilde araştırılmış olan nöromorfolojik değişikliktir. Nöroplastisite sadece morfolojik değişiklikler ve nörogenezi değil nörobiyokimyasal değişiklikleri de ihtiva etmektedir. Sonuç olarak nöroplastisite; nöronların yapısında ve işlevlerinde, iç ve dış uyaranlara cevaben değişiklik meydana getirebilme yeteneğidir (45).

Nörotrofinler nöronların korunmasını, büyümesini, hayatta kalmasını destekleyen; çeşitli öğrenme ve hafıza işlevlerine katkıda bulunan bir protein ailesidir. Memeli nörotrofinleri arasında sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), nörotrofin 3 (NT-3) ve nörotrofinler 4-5 (NT-4/5) bulunur. Nörotrofin hipotezi, BDNF ve diğer nörotrofik faktörlerin beyindeki nöral yapıların ve plastisitenin düzenlenmesi yoluyla depresyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını varsaymaktadır (46,47). Bu depresyon modeline göre kronik stres, nöroprotektif faktörlerde azalmaya neden olur. Nöroprotektif faktörlerde azalma ise nöronal atrofi, nöroplastisitede bozulma; bilhassa hipokampus ile medial prefrontal kortekste sinaptik sayı ve işlevlerde azalma ile sonuçlanır (48).

Depresyon ile anormal periferik nörotrofik faktör düzeyleri arasındaki ilişki çok sayıda meta analizde incelenmiştir. Bir metaanaliz çalışmasında MDB

hastalarında sağlıklı kontrollerle kıyasla NGF ve BDNF seviyelerinin anlamlı surette düşük olduğu saptanmıştır. Başka bir meta analiz çalışmasında ise antidepresan tedaviden sonra BDNF seviyelerinin anlamlı düzeyde yükseldiği bulunmuştur (49,50). 177 çalışmanın dahil edildiği yakın zamanlı bir meta analizde MDB'nin patogenezi ile periferik NGF, BDNF, IGF-1 ve VEGF'nin değişen seviyelerinin güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (51).

1.1.3.2.3. Nöropeptit

Nöropeptitler, strese ve duygusal davranışlara verilen tepkiye aracılık eden kısa zincirli amino asit nörotransmitter ve nöromodülatörlerdir. Nöropeptit, nörondan sinyal molekülü olarak salınan bir peptittir. Bu sinyal molekülleri uyarılabilir hücrelerde hedef reseptör bölgelerine bağlanmak suretiyle verici veya modülatör vazifesi görmektedir. Klasik nörotransmitterlerle karşılaştırıldığında, nöropeptitler hem nöronal modülatör olmaları hem de endokrin işlevlere sahip olmaları cihetiyle karmaşık entegre davranışlara aracılık etmektedir. Çok sayıda nöropeptit keşfedilmiş ve birçoğu çeşitli psikiyatrik bozuklukların etiyolojisi ya da tedavisiyle bağdaştırılmıştır. Bunlardan P maddesi, nöropeptid Y, kortikotropin salgılatıcı hormon, vazopressin ve galanin büyük ölçüde depresyon ile ilişkilendirilmiştir (52).

1.1.3.2.4. Nöroendokrin

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen hormonlarının [kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotropik hormonun (ACTH), kortizol] strese yanıt olarak yükseldiği on yıllarca bilinmektedir. Yüksek kortizol seviyeleri, stres tepkisinin temelini oluşturan farklı organlara enerji dağılımını yönlendirmektedir. Eksternal stres faktörlerine verilen yanıt haricinde kortizol ve ACTH konsantrasyonları iki tür salınım gösterir: sirkadiyen ve ultradian. Sirkadiyen salınım 24 saatlik bir ritme sahiptir: 20:00-04:00 arasında düşük olan plazma kortizol konsantrasyonları 4:00 ile 12:00 arasında maksimuma çıkar, nihayetinde 12:00-20:00 arasında düşüşe geçer. ACTH konsantrasyonlarında da benzer ritimler görülür. Ultradian ritim ise saatte bir ila üç salgı epizodunu ifade eder. Sirkadiyen ritmin birçok türde, bir stres faktörüyle karşılaşma olasılığının daha yüksek olduğu ve vücudun yiyecek aramak için daha fazla enerjiye ihtiyaç duyduğu zamanlar için onları donatmak üzere geliştirildiği tahmin edilmektedir. Yüksek kortizol seviyeleri,

organizmaları bu tür zorluklara hazırlar. Kortizol seviyelerinin belirli bir aralıkta tutulması hayati önem arz etmektedir. Kronik yüksek seyreden kortizol seviyeleri depresyon, hipokampal disfonksiyon, kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diabetes mellitus ile ilişkilendirilirken; düşük kortizol seviyeleri bellekte bozulma ile ilişkilendirilmiştir (53).

Depresif hastalarda adrenal eksen hiperaktivitesini belgeleyen yüzlerce rapor vardır. Hastalarda plazma kortikosteroid, kortizol metabolitleri, 24 saatlik idrar serbest kortizol seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Depresyon sırasında yükselen kortizol üretimi, iyileşmenin ardından çoğu bireyde normal düzeylere düşmektedir (54). Deksametazon supresyon testi (DST) sonrası hastaların önemli bir kısmında kortizolün baskılanmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca klinik kötüleştikçe daha yüksek oranda DST baskılanmaması görülmektedir (55). İntravenöz CRH uygulamasından sonra depresif hastalar sağlıklı kontrollere kıyasla körelmiş ACTH yanıtı sergilemektedir. Majör depresyonu olan hastalarda deksametazonun kortizolü baskılamaması ile CRH uygulamasına verilen körelmiş ACTH yanıtı arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. İlaç kullanmayan MDB'li hastaların beyin omurilik sıvısında sağlıklı kontrollere kıyasla CRH düzeyleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (56).

İlk araştırmacıların primer hipotiroidizmli hastalarda belirgin depresif ruh hali ile bilişsel işlev bozukluğuna dikkat çekmesi, depresyonda hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) ekseninin incelenmesine öncülük etmiştir. Depresif hastalarda bildirilen HPT eksen anormallikleri şunlardır: yüksek T4 konsantrasyonları, TRH'ye azalmış TSH yanıtı, antitiroid antikorlarının varlığı ve yüksek BOS ile TRH konsantrasyonları (54,57).

1.1.3.2.5. Nörogörüntüleme

Depresyonun etyolojisine yönelik yapılan birçok görüntüleme çalışmaları beynin farklı bölgerinde çeşitli değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır (21). Görüntüleme çalışmaları MDB'li hastalarda hipokampus, amigdala, dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), medial prefrontal korteks (mPFC), kaudat nükleus ve anterior singulat korteks (ACC)' i de kapsayan bir hayli bölgede fonksiyonel ve yapısal anormalliklerin mevcudiyetini göstermektedir (58).

Birçok araştırma neticesinde MDB tanısı almış hastaların DLPFC ve mPFC hacimlerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (59,60). 3447 katılımcıyı içeren bir çalışmada önceki meta analizlerle uyumlu olarak; depresif semptomlar bilateral rostral ön singulat korteks (rACC) ile medial orbitofrontal korteks (mOFC) kalınlığında azalma, daha düşük toplam gri madde ve hipokampal hacim ile ilişkilendirilmiştir (61). İlk epizod MDB'lilerin değerlendirildiği yakın zamanlı bir meta analizde sol insula, bilateral parahipokampal girus, sağ girus rektus, sağ ve sol superior frontal girus ile sol superior parietal girusta gri madde azalmaları olduğu gösterilmiştir (62). Küçük hipokampal hacim, nörogörüntüleme literatüründe depresyonda saptanan en yaygın bulgular arasındadır. Mevcut kanıtların çoğu hacim azalmasının hastalığın daha uzun sürmesi, daha fazla depresif dönem ve daha erken başlangıç yaşı ile bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır. Depresif dönemler esnasında hipokampal hacimlerin daha küçük olduğunu, tedaviyle düzeldiğini öne süren çalışmalara nazaran daha az sayıda çalışma hacimde farklılık olmadığını bildirmektedir. Amigdala çalışmalarından elde edilen bulgular ise oldukça heterojendir. Bir hayli araştırma amigdala hacimsel değişikliklerin nörobiyolojik bir hassasiyeti temsil edebileceğini ortaya koymuştur. Depresif semptomlar bildiren ancak resmi olarak MDB tanısı konmamış 18-39 yaş arası genç hastaların sağ amigdasında atrofi tespit edilmiş olup bu hacim değişikliklerinin antidepresan tedavi ile düzeldiği gösterilmiştir. 7270 hasta ve 12996 kontrol ile yapılan bir çalışmada hasta grubunun amigdala hacmi daha küçük bulunurken; 1728 hasta ve 7199 kontrol ile yapılan diğer çalışmada anlamlı farklılık tespit edilememiştir (63,64).

Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında dorsolateral prefrontal korteks, pregenual anterior singulat korteks, posterior anterior singulat korteks, sol superior temporal girus, insula ve serebellumda hipoaktivite; subkortikal (kaudat, talamus) ve limbik yapılarda (amigdala, anterior hipokampus) ise hiperaktivite bildirilmiştir (65).

1.1.3.2.6. Nöroinflamasyon

Sitokinler gerek hücre içi gerekse hücre dışı reseptörlerle bağışıklık hücreleri arasındaki sinyalleşmeye aracılık eden, hücreleri aktive veya inhibe ederek karmaşık bir sirkülasyon oluşturan, glikoprotein veya peptit yapıda moleküllerdir. Monosit, makrofaj, lenfosit, endotel hücreleri, nöron, astrosit ve mikroglia gibi hücrelerden

salgılanırlar. Periferik sitokinler hidrofilik olmaları, moleküler ağırlıklarının büyük olmaları hasebiyle kan beyin bariyerini geçemez iken kan beyin bariyeri geçirgenliğinin arttığı patolojik durumlarda geçebilmekte veya sitokine cevaben salınan prostaglandin, nitrik oksit gibi araçlar üzerinden santral sinir sistemini etkileyebilmektedirler.

Beyindeki inflamatuvar yanıt nöroinflamasyon olarak adlandırılır. Nöroinflamasyonun çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğunu öne süren birçok çalışma bulunmaktadır. Karakteristik özelliklerinden biri proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açan mikrogliya aktivasyonudur. Giderek artan sayıda çalışma, depresyonun gelişmesi ve ilerlemesinde mikrogliaların önemli bir vazife üstlendiğini ortaya koymaktadır. Santral sitokinlerin rolleri tam olarak anlaşılamamakla birlikte TNF- α , IL-1, IL-6 ve interferon gamma (IFN- γ) gibi birtakım sitokin; nöronal gelişim, nöroplastisite, sinaptogenez ve doku onarımı ile ilişkilendirilmiştir.

Sitokinlerin hayvanlara ve insanlara enjeksiyonunun depresyon benzeri semptomlara neden olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada IFN tedavisi sırasında hastaların %23'ü majör depresif bozukluk için tanı kriterlerini karşılamış; %74'ünde IFN tedavisinin başlamasından sonraki 2 ay içinde depresyon meydana gelmiştir. Diğer bir araştırmada MDB'li hastalarda IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artışlar gözlemlenmiştir. IFN-alfa uygulamasının insanlarda sistemik BDNF düzeylerini düşürdüğü, BDNF reseptörü fosforilasyonunu etkilediği bulunmuştur. Majör depresyonda ve sitokin kaynaklı depresyonda CRH ile HPA ekseninin rolü etraflica araştırılan unsurlardandır. Depresyonun patofizyolojisi ile yakından ilişkili olan HPA ekseninin sitokinlerce tetiklenmesinin CRH ve ACTH düzeylerinde artışla sonuçlandığı tespit edilmiştir. Sitokinlerin monoaminler aracılığıyla da depresyona katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Antidepresan ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, tedavinin proinflamatuvar sitokinlerin seviyesini düşürdüğü ve antiinflamatuvar sitokinlerin seviyesini yükselttiği saptanmıştır (66,67).

1.1.3.2.7. Genetik

Depresyon genetik ve genetik olmayan faktörlerin katkıda bulunduğu çok faktörlü ve karmaşık bir hastalıktır. Epidemiyolojik bir araştırmada birinci derece

akrabasında depresyon öyküsü olanlarda riskin 2,84 kat arttığı, kalıtsallığın ikizlerde %31-%42 arasında olduğu bildirilmiştir (68). 42.000'den fazla katılımcının olduğu başka bir ikiz çalışmasında ise kalıtsallık erkeklerde %29 iken kadınlarda %42 olarak tespit edilmiştir (69). 2015'te yayınlanan bir diğer çalışmada ise genetik geçişin %28-%44 arasında olduğu saptanmıştır (70).

Aday gen çalışmalarında 1978'den bu yana yüzden fazla gen analiz edilmiştir. Dopamin D3 reseptör (DRD3), Dopamin D4 reseptör (DRD4), 5-hidroksitriptamin reseptör 1A (HTR1A), HTR2A, HTR1B, HTR2C, Solute carrier family 6 member 2 (SLC6A2), SLC6A3, Triptofan hidroksilaz 2 (TPH2), Pikolo presinaptik sitomatriks proteini (PCLO) genleri monoamin teorisi bağlamında analiz edilen genlerden bazılarıdır (71).

Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen teorisi bağlamında analiz edilen genlerden bazıları glukokortikoid reseptör geni (NR3C1), mineralokortikoid reseptör geni (NR3C2), kortikotropin salgılayan hormon reseptör geni (CRHR1) ve CRHR2'dir (71).

Farklı çalışmalarca BDNF geninde Val66Met (metiyoninin, Met; valin, Val) polimorfizmi ile hastalığın bağlantılı olduğu gösterilmiştir (71). NGF polimorfizmlerinin irdelendiği bir araştırmada polimorfizm tipinin tedaviye yanıt ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (72). VEGF polimorfizmlerinin incelendiği çalışmada ise polimorfizm tiplerinden biri azalmış VEGF düzeyi, artmış depresyon riski ile ilişkilendirilmiştir (73).

Sitokin teorisi üzerine yapılan araştırmalarda depresyon ile ilişkisi olduğu öne sürülen genlerden bazıları TNF- α , interlökin-1 alfa (IL-1 α), interlökin-1 beta (IL-1 β), IL-6 genleridir. (74).

Depresyon hastalarında uyku bozukluklarının görülebilmesi sirkadiyen sistem proteinlerinin normal işleyişinin bozulması ile ilişkilendirilmiş ve sirkadiyen ritm teorisi çerçevesinde bir takım gen polimorfizmleri incelenmiştir. Brain and muscle arly hydrocarbon receptor nuclear antigen 1 (BMAL 1), Period 1 (Per1), circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK) ve timeless circadian clock (TIMELESS) bu bağlamda incelenen genlerden bazılarıdır (75).

Geçtiğimiz on yılda depresyonun genetik etiyolojisine yönelik çalışmaların hızla ilerlediğini görmekteyiz. 2014 yılında depresyon için iki önemli risk lokusu

tanımlamasından bu yana genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) aracılığıyla çok sayıda heyecan verici bulgu rapor edilmiştir (76). GWAS'lar sayesinde depresyonla ilişkili birçok tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ortaya çıkarılmıştır (77). Bir milyondan fazla katılımcı ile yapılan metaanalizde depresyonla ilişkili 178 genomik lokusta 223 bağımsız ve anlamlı SNP saptanmıştır (78). Depresyonla ilişkili 5885 SNP kullanılarak yapılan bir çalışmada çözünür şeklindeki IL-6 (IL-6R)'nın depresyonda hedef gen olma potansiyelinin yüksek olduğu, sarilumab ve satralizumab'ın depresyon tedavisinde kullanım potansiyelinin yüksek olduğu saptanmıştır (79).

Depresyon gelişiminde önemli bir vazifesi olduğu bilinen unsurlardan biri de epigenetiktir (80). Epigenetik, DNA (deoksiribonükleik asit)'daki nükleotid dizileri düzeyinde bir değişiklik olmaksızın DNA'nın dışarıdan değişimini inceleyen, çevre etkileşimini ortaya koyan bilim dalıdır. DNA'ya bazı moleküllerin ve kimyasal bileşiklerin eklenmesiyle genin işlevi, davranışı ve protein üretimi değişir. Sigara maruziyeti, beslenme alışkanlığı, birtakım ilaç ve hastalıklar, psikososyal stres bu değişime neden olan epigenetik faktörlerden bazılarıdır. Epigenetik değişiklikler metilasyon dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla meydana gelir. Metilasyonu etkileyen faktörlerden biri de DNA polimorfizmleridir. Polimorfizmler yakınındaki bölgelerin metilasyonunu etkilemek suretiyle alellerin metilasyon seviyelerinde farklılıklara neden olabilmektedir. Metilasyon, promotor bölgedeki C;sitozin-P;fosfat-G;Guanin (CpG) adacıklarının yoğunlaştığı bölgelerde olmakta ve o genin susturulması ile sonuçlanmaktadır. Metilasyonun sekteye uğraması neticesinde organizmada bir kısım bozukluk meydana geldiği tespit edilmiştir (81–83). BDNF geni ve glukokortikoid reseptör geni (NR3C1) metilasyonlarının depresyonla ilişkisi ise epigenetik araştırmalarca saptanan bozuklardan bazılarıdır (80).

1.1.4. Tanı

DSM-V-TR Majör Depresyon Bozukluğu Tanı Ölçütleri.

A. İki hafta süresince, aşağıdaki belirtilerden asgari beşi mevcuttur, işlevsellik seviyesinde değişiklik olmuştur; belirtilerden asgari biri ya ilgisini yitirme ya çökkün duygu durum veya zevk almamadır.

Not: Alenen başka bir sağlık durumuna dair belirtileri kapsamayın.

1. Yaklaşık her gün, günün çoğunluğunda kendisinin ifade ettiği yahut başkalarınca izlenen çökkün duygu-durum bulunur.

Not: Ergen ve çocuklarda ve çabuk kızan bir duygu durum olabilir.

2. Yaklaşık her gün, günün çoğunda tüm veya neredeyse tüm aktivitelere karşı ilgide aşikar azalma veya aktivitelerden zevk alamama bulunur.

3. Yaklaşık her gün; iştahta azalma, artma yahut zayıflamaya çalışmıyorken fazla kilo verme, kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5inden fazla olan bir değişiklik)

Not: Çocuklarda beklenen kilo artışını elde edememe hesaba katılmalıdır.

4. Yaklaşık her gün, aşırı uyuma yahut uykusuzluk çekme.

5. Yaklaşık her gün, psikomotor retardasyon yahut ajitasyon.

6. Yaklaşık her gün, bitkinlik yahut içsel gücün olmaması.

7. Yaklaşık her gün; değersizlik, uygunsuz veya aşırı suçluluk duyguları (sanrısız düzeyde olabilir)

8. Yaklaşık her gün, odaklanmakta yahut düşünmekte zorluk çekme yahut kararsızlık yaşama

9. Tekrarlayıcı ölüm düşünceleri, özel eylem planlamaksızın tekrarlayıcı kendini öldürme düşünceleri veya kendini öldürmek maksadıyla özel eylem planlama veya kendini öldürme teşebbüsü.

B. Bu belirtiler klinik açıdan aşikar bir sıkıntıya yahut toplumsal, işle alakalı yahut mühim diğer alanlarda işlevsellikte azalmaya yol açar.

C. Bu dönem, maddenin yahut diğer bir sağlık durumunun fizyolojiyle alakalı etkilerine bağlanamaz.

Not: Bir yeğın depresyon dönemini A-C tanı kriterleri oluşturur.

Not: Mühim bir kayıp neticesinde sergilenen tepkiler sırasında, A tanı kriterlerinde bulunan; kayıpla alakalı düşünüp durma, yoğun bir üzüntü yaşama, iştahta azalma, kilo kaybı, uykusuzluk gibi belirtiler bir depresyon dönemini akla getirebilir. Belirtiler anlaşılabilir yahut yaşanan kayba göre uygun görülebilirse de, önemli bir kayba normal tepkinin beraberinde bir majör depresyon dönemi ihtimali de hesaba katılmalıdır. Bu hüküm, kişiden alınan öykünün ve kayıp neticesinde yaşanan acının kültürel değerlere göre dışavurumunun değerlendirilmesini zorunlu kılar.

D. Yeğın depresyon d nemının ortaya  ıkışı Sanrılı Bozukluk, şizofreni, şizoduygulanımsal Bozukluk, şizofrenimsi Bozukluk, şizofreni açılımlı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış yahuť tanımlanmamış diğerk bozukluklarla daha iyi izah edilemez.

E. Hipomani yahuť mani dönemi hiçbir zaman geçirilmemiřtir.

Not: Hipomani veya mani benzeri dönemler maddenin yahuť bařka bir saėlık durumunun fizyolojiyle alakalı etkilerine atfedilebiliyorsa bu dıřlama uygulanmaz (84).

1.1.5. Klinik Görünüm ve Seyir

Hastalarda depresif duygudurum hakim olmakla birlikte umutsuzluk, anhedoni, ilgi ve istekte azalma sık gözlenen bulgulardır. Duygudurum gün içerisinde değişkenlik göstermektedir. Depresif duygu sabah saatlerinde daha yoğun olmakla birlikte akşam saatlerinde kısmen azalma göstermektedir. Sabah saatlerinde insomnia ile anksiyete de eşlik edebilmektedir.

Hasta ağır depresyonda değilse ilişki kurmak zor olmayabilir fakat ağır depresyonda ise konuşmada yavaşlama, cevap verme s resinde uzama, düşüncede blok gibi düşünce sürecinde yavaşlama belirtileri görülebilmektedir. Düşünce içeriğinde geçmişe yönelik pişmanlıklar, çevresi ve kendisi hakkında olumsuz düşünceler, acı veren anılar, değersizlik, suçluluk, karamsarlık, umutsuzluk düşünceleri bulunmaktadır. Değersizlik ve kötülük görme düşünceleri bazen sanrı düzeyine ulaşabilmektedir. Kararlarının doğruluğundan emin olamazlar ve karar vermekte zorluk yaşarlar. Hastaların yaklaşık %75' inde suicidal düşünceler gözlenmektedir.

Dikkati odaklayamama temel belirtiler arasındadır. Hastalar önceden zevk alarak yaptıkları eylemlerde dahi dikkatlerini odaklayamazlar. Dikkat gerektiren eylemlerde zorlanırlar ve anlamakta g   l k  ekerler. Hastalar gerçek bir bellek bozukluğu olmamasına rağmen unutkanlıktan şikayet ederler.

Algı bozukluğu ağır psikotik özellikli depresyonda görülebilmektedir. Genellikle suçlayıcı türde işitsel halüsinasyon görülmektedir. Bazen de görsel halüsinasyon, emir veren işitsel halüsinasyon, depersonalizasyon, derealizasyon eşlik edebilmektedir.

Enerji azlığı, çabuk yorulma, iştahta azalma veya artma, kilo artışı veya azalması, cinsel istekte azalma, uyku düzensizlikleri bedensel belirtilerden bazılarıdır. Bu belirtiler kadınlarda daha fazla gözlenmektedir.

Ruhsal süreçlerdeki değişim hareketlere de yansımaktadır. Hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, toplumsal çekilme, avölasyon, kısık sesle konuşma yavaşlamanın belirtilerindendir. Psikomotor hareketlilik (ajitasyon) de görülebilmektedir. Bu hastalar yerinde duramazlar, tedirgindirler ve genelde iş birliği kuramazlar (22).

Depresyon genelde sinisi başladığından farkedilmeyebilir özellikle ilk epizod geçici bir bunalım gibi değerlendirilebilir. Belirtiler hafif olduğundan bedensel yakınmalar ile değişik bölümlere başvurulabilir. Ağır depresyonda ise bugular daha belirgindir, suicidal düşünce veya girişim görülebilir. Bu sebeple psikiyatri başvuru oranları daha yüksektir (21).

Bir defa depresif dönem geçirenlerde yineleme riski %50-60, iki defa geçirenlerde %70, üç defa geçirenlerde ise %90'dır. Hastalık dönemi sayısının artmasıyla kronikleşme riski de artmaktadır. Psikotik belirtilerin olması, atak sayısının fazlalığı, atağın şiddetli olması, kalıntı belirtilerin olması, eş tanıların bulunması nüks riskini artırmaktadır (21,84).

Bipolar bozukluk çoğunlukla bir veya daha fazla depresif dönemle başlar. Başlangıçta majör depresif bozukluğu varmış gibi görünen bireylerin önemli bir kısmı zaman içinde bipolar bozukluk tanısı almaktadır. Hastalığın ergenlik döneminde başlaması, psikotik veya karma özellikli olması, ailede iki uçlu hastalık öyküsünün olması riski artırmaktadır (84). Bir metaanaliz çalışmasında ortalama 12-18 yıl takip edilen MDB tanılı bireylerin yaklaşık dörtte birinin (%22,5) bipolar bozukluk tanısı aldığı saptanmıştır. Bu durumun erken yaşta başlangıç, ailede bipolar bozukluk öyküsünün varlığı, psikotik belirtilerin olması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (85).

İntihar çoğu zaman tedavi edilmemiş psikiyatrik bozuklukların trajik bir sonucudur. Psikolojik otopsi çalışmaları intihar kurbanlarının %50'sinden fazlasında affektif bozukluk tanısının mevcut olduğunu göstermektedir (64) Epidemiyolojik araştırmalar intihar vakalarının 1/2-2/3 kadarında majör depresif bozukluk bulunduğunu; MDB'de intihar yaygınlığının yaşam boyu %31 ve yıllık %8 olduğunu bildirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün son istatistiklerine göre yılda 700.000'den

fazla birey depresyona sekonder intihar sebebiyle yaşamını yitirmektedir. İntihar davranışı olasılığı majör depresif dönem boyunca her zaman mevcuttur fakat bir takım faktörler bu riski artırmaktadır. En tutarlı şekilde tanımlanan risk faktörü geçmişte intihar girişiminin olmasıdır. Anhedoni, intihar düşüncesiyle güçlü bir ilişkiye sahiptir. Ölüm riskinin artmasıyla ilişkili diğer özellikler arasında bekar olmak, yalnız yaşamak, sosyal kopukluk, yaşamın erken dönemlerinde yaşanan sıkıntılar, ateşli silah gibi ölümcül yöntemlere ulaşılabilirlik, uyku bozukluğu, bilişsel bozukluklar ve belirgin umutsuzluk duyguları yer almaktadır. Madde kullanımı, anksiyete, agresif dürtüsel özellikler, sınırda kişilik bozukluğu, başka tıbbi durumlar, işlevsel bozulma gibi komorbiditeler intihar riskini artırmaktadır (84).

1.1.6. Tedavi

Major depresif bozukluk tedavisinde hedef belirtilerin tamamen düzelmesi olmalıdır. Uygun biçimde ilaç alanların %30-%40'ının tam remisyona eriştiği gösterilmiştir. %10-15'inde ise sağaltıma yanıt alınamamaktadır. Tedavide; ilaç, psikoterapi, elektrokonvulsif terapi, vagus sinir uyarımı, derin beyin stimülasyonu, transkranial manyetik stimülasyon, cerrahi gibi seçenekler bulunmaktadır. Sağaltımda net hedefler belirlenmeli ve terapötik ilişki kurulmalıdır. İntihar riski değerlendirilip komorbid tıbbi durumlar belirlenmeli ve tedavi edilmelidir. Uygun bir ajan seçmenin yanı sıra tedaviye uyum da arttırılmalıdır. Tedavi sonuçları izlenmeli ve tedaviye yanıt devam ettirilmelidir (86,87).

Başlangıç tedavisi için psikoterapi ya da ikinci nesil antidepresanlar önerilmektedir. Kombine tedavi düşünülüyorsa, bilişsel davranışçı terapi veya kişilerarası psikoterapiye ikinci nesil bir antidepresan eklenebilir. Farmakoterapiye yanıt vermeyen ya da kısmen yanıt veren hastalarda bilişsel terapiye veya başka bir antidepresana geçilebilir, psikoterapi ile kombine edilebilir, başka bir antidepresan eklenebilir. Remisyona giren hastalarda ise nüksü önlemek amacıyla antidepresan veya olağan tedavi yerine mindfulness temelli terapi, bilişsel davranışçı terapi veya kişilerarası psikoterapiden herhangi birine geçilmesi önerilmektedir (88).

1.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

İlk sinir sistemi büyüme faktörü olan NGF 1950'lerde fare sarkom kültürleri incelenirken tesadüfen keşfedilmiştir. O zamandan bu yana yaklaşık elli sinir sistemi

büyüme faktörü tanımlanmıştır. BDNF ise Hans Thoenen ile Yves Barde tarafından 1982 yılında tanımlanmıştır. Beyinde en bol bulunan nörotrofin olmakla birlikte hipokampus ve korteks başta olmak üzere santral sinir sistemi boyunca yüksek oranda ifade edilir (89,90). İlk olarak hücre çoğalmasının, göçünün, olgunlaşmasının ve gelişim sırasında hayatta kalmanın kritik düzenleyicileri olarak tanımlanmıştır. Periferik ve santral nöronlarda hem fonksiyonel hem de yapısal değişiklikler yoluyla sinaptik aktiviteyi ve plastisiteyi düzenlediği gösterilmiştir (91,92).

Maisonpierre ve arkadaşlarınca 1991'de yapılan çalışmada BDNF geninin kromozom 11p13 bandı üzerinde lokalize olduğu gösterilmiştir (93). BDNF'nin sentezi ve olgunlaşması, öncü izoformların oluşumunu kapsayan çok kademeli bir süreçtir. Öncü form pre-proBDNF olarak endoplazmik retikulumda sentezlenir ve katlanır. Pre-proBDNF golgide hızla bölünür ve izoform proBDNF'ye dönüşür. ProBDNF, hücre içinde furin ve pro-konvertazlarca bölünüp olgun BDNF (mBDNF) formunda salgılanır veya proBDNF olarak salgılanıp daha sonra metaloproteinazlar, plazmin gibi proteazlarca mBDNF'ye bölünür. Salınmaları hücre zarı depolarizasyonunu takiben gerçekleşir. ProBDNF ve mBDNF miktarları beyin gelişiminin evrelerine göre değişmektedir. Doğum sonrasında proBDNF konsantrasyonu daha yüksek olmakla birlikte beyin işlevlerini modüle eden bir faktör olarak düşünülebilir. Yetişkinlikte ise mBDNF hakimdir. Diğer bir deyişle ProBDNF inaktif bir öncü değildir, kendi başına bir sinyal proteini olmakla beraber doğum sonrasında baskın olan formdur (94,95). BDNF farklı sınıflardan iki reseptöre bağlanır: tirozin kinaz sınıfına ait tropomiyozin ile ilişkili kinaz reseptörü tip B (TrkB) ve TNF reseptör ailesi üyelerinden p75 nörotrofin reseptörü (p75NTR). mBDNF, TrkB'ye daha yüksek affiniteyle bağlanırken; pro-BDNF, p75NTR'ye daha yüksek affinite ile bağlanır. BDNF izoformunun bağlanmasındaki bu ayrım önemlidir çünkü TrkB ağırlıklı olarak nöronal sağkalımı ve çeşitli işlevsel genlerin ifadesini destekler. Buna karşılık p75NTR'nin proBDNF ile aktivasyonu proapoptotik sinyal ile sonuçlanırken mBDNF ile aktivasyonu nükleer faktör kappa B (NF- κ B)'nin etkinleşmesiyle sonuçlanır ki bu da nöronların hayatta kalmasını ve korunmasını destekler (90,94). mBDNF'nin TrkB'ye bağlanması üç ana sinyal yolunu tetikler: Fosfolipaz C γ (PLC γ), fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ve mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) kaskadları. PI3K kaskadı antiapoptotik aktivite gösterir, NMDA

reseptörüne bağımlı sinaptik plastisiteyi modüle eder, dendritik dallanmayı ve büyümeyi artırır. MAPK kaskadı nöronal farklılaşma sırasında protein sentezini düzenler; hipokampal nöronlarda dendrit büyümesine ve dallanmasına aracılık eder; ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz 1/2 (ERK 1/2) ve siklik adenosin 3',5'-monofosfat regülatuar eleman bağlayıcı proteinin (CREB) aktivasyonunda rol oynar. PLC γ 'ye bağımlı yolun ise sinaptik plastisiteyi arttırdığı rapor edilmiştir (94).

1.2.1. Ruhsal Hastalıklar ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Şizofreni hastalarında postmortem yapılan çalışmaların bir kısmı bazı beyin bölgelerinde BDNF ekspresyonunun azaldığını, bir kısmı da farklılık göstermediğini ileri sürmüştür. BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında şizofrenide; ilk atak psikoz hastalarıyla kıyaslandığında ise kronik hastalarda daha düşük tespit edilmiştir. Yakın tarihli bir meta analizde BDNF düzeyinin bilişsel işlevlerle alakalı olduğu gösterilmiştir. Başka bir araştırmada ise BDNF düzeyindeki azalmanın, pozitif ve negatif belirtilerin şiddeti ile korele olmadığı; BDNF seviyelerinin antipsikotik tedaviden sonra hastanın ilaca verdiği yanıtta bağımsız olarak sürekli olarak arttığı saptanmıştır (96–99).

Farklı araştırmalardan elde edilen veriler, BDNF'nin bipolar affektif bozukluk patofizyolojisine önemli bir katkıda bulunduğunu göstermektedir. Hastalarda yapılan çalışmalarda serum BDNF düzeylerinin depresif ve manik ataklarda azaldığı, ötimide ise normal seviyelere döndüğü tespit edilmiştir. Manik, depresif ve ötimik dönemlerdeki BDNF seviyesi sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında manik ve depresif dönemdeki hastalarda BDNF anlamlı ölçüde daha düşük saptanırken; ötimik dönemde kayda değer farklılık bulunmamıştır. Ayrıca manik atağın farmakolojik tedavisi sonrasında BDNF düzeylerinde anlamlı artışlar olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular çeşitli meta analizlerle de desteklenmiştir (100–103).

Anksiyete bozukluğu ile BDNF ilişkisini irdeleyen çalışmalar değişik neticeler ortaya koymaktadır. Anksiyete bozukluklarında BDNF düzey düşüklüğünü gösteren çalışmalar olmakla birlikte sağlıklı kontrollere kıyasla kayda değer farklılıklar olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (104,105).

Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında yapılan çalışmalar ise ağırlıklı olarak BDNF seviyesinin sağlıklı kontrollere nazaran daha düşük olduğunu bildirmektedir (106–109).

1.2.2. Majör Depresyon ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Birçok çalışmada, BDNF'nin çeşitli psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde ve psikotropaların etki mekanizmasında önemli roller oynadığı gösterilmiştir. Depresyon hastalarında nörotrofik faktörlerin ekspresyonunun azaldığını, bu durumun antidepresan tedavi ile aksine çevrilebildiğini gösteren veriler depresyonun nörotrofik hipotezini destekleyen doğrudan kanıtlar sunmaktadır. Hayvan stres modellerinde hem korteks hem hipokampüste BDNF düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Bu durum sosyal strese maruz kalan farelerde de tespit edilmiştir. Ayrıca ön beyinde BDNF ekspresyonu azalan farelerin depresyon benzeri davranışlar sergilediği gözlenmiştir (110). Çeşitli antidepresanların uygulandığı hayvan çalışmalarında korteks ve hipokampüste BDNF ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı saptanmıştır. BDNF'nin hipokampüse veya prefrontal kortekse (PFC) bir defa infüzyonunun bile antidepresan etki oluşturmak için کافی olduğunu gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (111,112). Klinik çalışma verileri hayvan çalışmalarıyla tutarlı bulunmuş, hastalarda BDNF konsantrasyonları çoğunlukla daha düşük saptanmıştır. İlaç kullanmayan MDB'lilerde serum BDNF konsantrasyonlarının semptom şiddeti ile negatif doğrultuda korele olduğu gösterilmiştir. BDNF düzeylerindeki değişiklikler antidepresan tedavilerden önce ve sonra değerlendirilmiş, tedavi ile çoğunlukla BDNF düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Tedaviye yanıt vermeyen bireylerin BDNF düzeylerinin değişmediğini ileri süren çalışmalar olmakla birlikte, yanıt veren kişilerde BDNF düzeylerinde yanıt vermeyenlere göre daha fazla değişiklik olduğunu gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (113–116).

1.3. Transient Reseptör Potansiyel (TRP) Kanalları

Geçici reseptör potansiyel (TRP) kanalı, *Drosophila melanogaster* (meyve sineği) mutant türünde keşfedilmiştir. TRP geninin işlevsel bir kopyasının eksikliğinin, ışığa anormal bir elektroretinogram yanıtına ve sineğin görsel sisteminde bozulmaya neden olduğu saptanmıştır. Yabani tip sineklerin aksine trp mutantları ışığa karşı benzersiz bir geçici reseptör potansiyeli tepkisi göstermiştir. TRP kanalının

keşfinden 30 yıl sonra bugün bu süper aile omurgalılarda ve omurgasızlarda yüzden fazla üyeye sahiptir ve yapısal homolojiye göre yedi alt gruba ayrılmıştır: TRPC (klasik veya kanonik), TRPV (vanilloid), TRPM (melastatin), TRPA (ankirin), TRPML (mukolipin), TRPP (polisistin) ve TRPN (NOMPC, no mechanoreceptor potential C). TRPN dışında tüm TRP kanalları memelilerde tanımlanmıştır (117,118).

Kanallar, alt birimlerin heterotetramer ya da homotetramer olarak bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. Her TRP kanal alt birimi, altı transmembran yayılma segmentinden (S1-6), S5 ile S6 arasında por oluşturan bir döngüden ve hücre içine yerleştirilmiş amin ve karboksil terminallerinden oluşur. TRP'ler hem uyarılabilir hem de uyarılamaz dokulardaki hemen hemen her hücre tipinde eksprese edilir. Mitokondri ve nükleer zarf dışında tüm hücrel membranlarda bulunur. TRPM4 ve TRPM5 haricinde tüm TRP kanalları, kalsiyuma (Ca^{2+}) karşı geçirgendir. TRPM4 ve TRPM5 ise sadece tek değerlikli katyonlara geçirgendir. Ca^{2+} geçirgen TRP kanallarının çoğu Ca^{2+} için çok az seçicidir.

Geçici reseptör potansiyel kanalları, kimyasal ve mekanik stres, sıcaklık değişiklikleri, hücre içi ve hücre dışı habercilerin bağlanmasını içeren çeşitli uyarılarla açılır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, TRP süper ailesi üyelerinin hücre içi Ca^{2+} salım kanalları olarak da işlev görebileceğini göstermektedir (119). TRP kanalları ağrı, ısı, görme, tat alma, iltihaplanma ve basınç gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik işlevlere aracılık eder. Sitoplazmik kalsiyum seviyelerinin sıkı kontrolü; hareket, sekresyon, aksiyon potansiyelinin üretimi ve yayılması, nörotransmitterlerin salınımı ve gen ekspresyonu gibi birçok sürecin düzenlenmesi açısından hayati bir öneme sahiptir. Bu sebeple TRP kanalopatileri stoplazmik kalsiyum dengelerinin bozulmasıyla sonuçlanabilmektedir (120).

1.3.1. Kanonik Transient Reseptör Potansiyel (TRPC) Kanalları

Geçici reseptör potansiyel ailesinin ilk tanımlanan üyeleri TRPC kanallarıdır. Bu kanallar seçici olmayan katyon kanallarıdır. 1995 yılında ilk insan homologunun (TRPC1) tam dizilimi rapor edilmiştir. O zamandan bu yana yedi memeli TRPC proteini (TRPC1-7) tanımlanmıştır. Aminoasit benzerliklerine dayanarak, memeli TRPC'leri dört alt gruba ayrılır: TRPC1, TRPC2, TRPC3/6/7 ve TRPC4/5. TRPC2 insanlarda bir psödogen olduğundan, bu işlevler muhtemelen insanlardaki diğer genler

tarafından gerçekleştirilmektedir. TRPC kanalları uyarılabilir ve uyarılamaz hücrelerde ifade edilmekte olup geniş bir dağılıma sahip olduğundan çeşitli patofizyolojik işlevlerde rol oynarlar. Kanallar; fokal adezyonlar, hücre iskeleti bağlantısı, membran vezikül trafiği, hücre döngüsü ve plazma membran ekspresyonunda yer alan birçok protein ile reaksiyona girer. (121).

TRPC kanalları için çeşitli aktivasyon mekanizmaları önerilmiştir. En sık tanımlanan mekanizmalar: Gq/11-protein bağlı reseptörler veya fosfolipaz C'nin uyarılmasıyla oluşan inozitol 1,4,5 trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG)'ün kanalları aktive etmesidir. TRPC aktivitesi, adenilat siklazı inhibe veya aktive eden Gi/o ve Gs proteinlerine bağlı reseptörler tarafından da modüle edilebilir. Bu da siklik adenosin monofosfat konsantrasyonlarının değişmesine ve protein kinaz A'nın modülasyonuna yol açar. Sinir sisteminde Gq/11, Gi/o veya Gs proteinlerine bağlanmaları; asetilkolin, noradrenalin, serotonin, dopamin veya glutamat gibi çeşitli nörotransmitterlere verilen yanıtı aracılık edebileceğini düşündürmektedir. (119,122).

1.3.2. Kanonik Transient Reseptör Potansiyel 3 (TRPC3) Kanalı

İnsan TRPC3 geni, kromozom 4 üzerinde bulunmakta ve proteini 848 aminoasitten oluşmaktadır. TRPC3'ün çok işlevli bir hücresel sensör olduğu ve fizyopatolojik süreçlerde rol aldığı gösterilmiştir. Birçok dokuda eksprese edilir fakat beyne nazaran periferik dokularda ekspresyon seviyeleri düşüktür. Kanallar, Gq protein bağlı reseptör-fosfolipaz C β (PLC β)-diasilgliserol (DAG) ve tirozin protein kinaz reseptörü-fosfolipaz C γ -DAG yolları tarafından aktive edilir. Modüle edilmesi ise kalsiyum-kalmodulin (CaM) ve inozitol trifosfatın (IP3) reseptör bağlanmasıyla gerçekleşmektedir (123–125). TRPC kanallarının aktivasyonu sodyum ve kalsiyum akışıyla iki önemli sonuca yol açar: sitozolik kalsiyum konsantrasyonunun yükselmesi ve membran depolarizasyonu. Her ikisinin de hücresel fonksiyon üzerinde hayati etkileri vardır. Beynin gelişme aşaması birçoğu kalsiyum sinyali ile düzenlenen karmaşık bir süreçtir. Bunlar arasında nörojenez, nöronal polaritenin oluşumu, göç, aksonal yol bulma, dendritik morfolojinin oluşturulması ve sinaptogenez yer alır (126).

Nöron gelişimini inceleyen araştırmalarda, nöronal farklılaşma ve göç için TRPC3 kanallarının gerekli olduğu ileri sürülmüştür (127,128). TRPC3'ün kortikal

nöronlardaki rolü daha az araştırılmıştır. Yaşları 8 gün - 83 yaş arasında olan sağlıklı deneklerin ölüm sonrası prefrontal korteks ve serebellumunda TRPC3 protein ekspresyonu incelenmiştir. TRPC3 ekspresyonunun prefrontal kortekste gelişimsel olarak değiştiği; yenidoğan ve bebeklerin prefrontal korteksinde TRPC3 protein ekspresyonunun yetişkin ve ergen yaş grubuna nazaran daha yüksek (%25) olduğu; dolayısıyla bu ekspresyon değişikliklerinin, TRPC3'ün yaşam boyunca önemli bir fonksiyonu olabileceğine delalet ettiği bildirilmiştir. Kortekste yapılan incelemede ise TRPC3 yıkımının kortikal nöronlarda aksonal büyümenin azalması ile sonuçlandığı gösterilmiştir (129,130).

Serebral korteks, hipokampus, amigdala, serebellum ve pons nöronlarında TRPC3 ve TrkB'nin kolokalize olduğu; TRPC3 ve TrkB'nin birlikte immünopresipitasyon yaptığı ve TRPC3'ün pontin nöronlarındaki PLC'ye bağımlı akıma (IBDNF) katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Hipokampus CA1 bölgesi nöronlarında dendritik çıkıntı yoğunluğunun BDNF aracılı artışı için TRPC3 kanallarının gerekli olduğu, TRPC3'ün devreden çıkarılmasının seçici olmayan katyonik akım kaybına yol açtığı bulunmuştur. Ayrıca TRPC3'ün hipokampal hücrelerin farklılaşmasında rol oynadığı gösterilmiştir (131,132). Hipokampal nöronlarda yapılan çalışmalarda TRPC3 kanallarının, BDNF aracılı GABA ve glutamat salınımında rol aldığı; hafıza fonksiyonu ile ilişkili nöron uyarılabilirliğini düzenleyebileceği tespit edilmiştir (133,134). Fare serebellar granül nöronlarında TRPC3'ün aşağı regülasyonu BDNF aracılı hücre sağkalımını baskıladığı ve apoptozu indüklediği; TRPC3-null farelerin, serebellar defektin bir sonucu olarak anormal kas koordinasyonu sergilediği ve hareket kabiliyetlerinin bozulduğu gösterilmiştir (135). Substantia nigra pars reticulata GABAerjik nöronlarına TRPC3 antikoru ile muamele edilen çalışmada, sodyum bağımlı akımın inhibe olması sonucu hiperpolarizasyon meydana geldiği ve spontan ateşlemenin azaldığı tespit edilmiştir. Bu durum TRPC3'ün bu hücrelerde bazal nöronal aktiviteyi düzenlediğini düşündürmektedir (136).

1.3.3. Kanonik Transient Reseptör Potansiyel 3 (TRPC3) Kanalı ve Depresyon

Bazı raporlara göre TRPC3 kanalının aktivasyonu, sinaptik uyarımın ve nörotransmitter salınımının önemli bir parçasıdır. Western blot yöntemi kullanılarak incelenen hipokampüste, depresyon modeli grubunda kontrol grubuna göre daha az TRPC3 protein içeriği tespit edilmiştir (137). BDNF tarafından düzenlenen mitokondriyal kenetlenmede kritik rol oynadığı dolayısıyla nörotransmisyonunda önemli bir rolü olabileceği ileri sürülmüştür (138). Diğer yandan giderek artan sayıda çalışma, mikrogliaların depresyonun gelişimi ve ilerlemesinde etkili olduğunu ortaya koymaktadır. BDNF'nin mikroglialarda TRPC3 kanalları aracılığıyla enflamatuvar yanıtı düzenlediği gösterilmiştir. Bu durum TRPC3'ün depresyon dahil psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinin aydınlatılmasında ve tedavisinde önemli bir hedef olduğunu düşündürmektedir (67,139,140).

Kronik antidepresan tedavi sonrasında sıçan hipokampusünde sinaptik α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit reseptörlerinde (AMPA) artış görülmüştür. TRPC3'ün AMPAR trafiğinin farklı süreçlerini düzenleyebileceği, dolayısıyla bu değişikliklerin çeşitli psikiyatrik bozukluklarda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (141,142). Yakın tarihli bir çalışmada mPFC'de TRPC3 aktivasyonunun ketaminin antidepresan etkisinde önemli bir rol oynadığı, TRPC3 aktivatörünün hem sistemik hem de mPFC içi enjeksiyonunun antidepresan benzeri etki gösterdiği tespit edilmiştir (143). Başka bir çalışmada ise TRPC3 inhibitörünün ketaminin antidepresan etkilerini bloke ettiği gösterilmiştir (144). Enerji homeostazisinin önemli bir düzenleyicisi olan leptinin, hipokampus nöronlarının fonksiyonunda ve sinaps gelişiminde rol oynadığı; leptin sinyal eksikliğinde bellek problemleri, anksiyete ve depresif semptomlar görüldüğü gözlemlenmiş, leptin sinyal mekanizmasında ise TRPC3'ün gerekli olduğu ileri sürülmüştür(145) .

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya etik kurul onayını müteakiben Fırat Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine müracaat eden ve depresif bozukluk teşhisi almış 192 hasta ile sosyodemografik bakımdan hasta grubuna denk 200 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm katılımcılara araştırmanın amacı ve önemi, araştırmanın yöntemi, uygulanacak genetik testler ve depresif bozukluk hakkında sözlü olarak detaylı bilgi verildi. Katılmayı kabul eden 192 hasta ve 200 kontrolden sözlü ve yazılı onay alındı.

Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul komitesinin 07/04/2022 tarihli 2022/05-45 numaralı kararı ile çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışma, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinasyon Birimince finanse edildi (FÜBAP Proje Numarası: TF.22.38; Tarih: 16/06/2022).

2.1. Araştırma Grubu

2.1.1. MDB Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. 18-65 yaş bandında olma,
2. DSM-5 ölçütlerine göre MDB tanısı almış olma,
3. DSM-5 ölçütlerine göre ek ruhsal bozukluk tanısının olmaması,
4. Alınan öykü, yapılan psikiyatrik muayeneden zeka düzeyinin olağan olduğu düşünülen olgular,
5. Alkol ve/veya madde bağımlılığının olmaması,
6. Akut yahut kronik sistemik hastalıklarının olmaması,
7. İnflamasyonla seyreden akut ya da kronik durumların olmaması,
8. Olgunun çalışmaya katılmaya gönüllü olması.

2.1.2. MDB Grubu İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

1. 18-65 yaş bandında olmama,
2. DSM-5 ölçütlerine göre ruhsal bozukluk tanısı varlığı,
3. Alınan öykü, yapılan psikiyatrik muayeneden zeka düzeyinin olağan olmadığı düşünülen olgular,
4. Alkol ve/veya madde bağımlılığının olması,

5. Akut yahut kronik sistemik hastalıklarının olması
6. İnflamasyonla seyreden akut ya da kronik durumların olması,
7. Çalışmaya katılmak istememesi

2.1.3. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. 18-65 yaş bandında olma,
2. DSM-5 ölçütleri ve SCL-90-R sonucu herhangi bir ruhsal bozukluk tanısı almama,
3. Alınan öykü, yapılan psikiyatrik muayeneden zeka düzeyinin “normal” sınırlarda olduğu düşünülen olgular,
4. Alkol ve/veya madde bağımlılığının olması,
5. Akut yahut kronik sistemik hastalıklarının olmaması,
6. İnflamasyonla seyreden akut ya da kronik durumların olması,
7. Olgunun çalışmaya katılmaya gönüllü olması.

2.1.4. Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

1. DSM-5 ölçütleri ve SCL-90-R sonucu herhangi bir psikiyatri bozukluk tanısı alma,
2. 18-65 yaş bandında olmama
3. Alınan öykü, yapılan psikiyatrik muayeneden zeka düzeyinin “normal” sınırlarda olmadığı düşünülen olgular,
4. Alkol ve/veya madde bağımlılığının olması,
5. Akut yahut kronik sistemik hastalıklarının olması,
6. İnflamasyonla seyreden akut ya da kronik durumların olması,
7. Olgunun çalışmaya katılmayı istememesi.

2.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar

2.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Çalışmanın gayeleri hesaba katılarak, klinik deneyim ile literatür taramasından elde edilen verilere uygun şekilde tarafımızca hazırlanan bir form kullanıldı. Bu form yarı yapılandırılmış olmakla birlikte cinsiyet, yaş, tıbbi özgeçmiş, eğitim durumu, meslek, medeni hal, birinci ve ikinci derece akrabalarda ruhsal bozukluk öyküsü gibi

verilerin yanısıra hastalık süresi, psikofarmakolojik tedaviler, alışkanlıklar gibi verileri içermektedir.

2.2.2. Semptom Tarama Anketi 90 maddelik gözden geçirilmiş hali (SCL-90-R)

Psikiyatrik belirtilerin varlığını sorgulamak maksadıyla kullanılan ölçektir. Bedenselleştirme, kişilerarası duyarlık, düşmanlık, obsesif-kompulsif, anksiyete, fobik anksiyete, depresyon, paranoid düşünce ve psikotizm alt ölçekleri bulunmaktadır. İlaveten, genel semptom düzeyi skorları kullanılmaktadır. Alt ölçekler 6 ile 13 madde civarında soru içermektedir. Katılımcılardan son 15 günü hesaba katarak soruları yanıtlamaları beklenmektedir. Cevaplar; “hiç”, “çok az”, “orta derecede”, “oldukça fazla”, “ileri derece” olarak sınıflandırılarak 0-4 arası puanlandırılmıştır. SCL-90-R Türkçe formu ilk defa 1989 gruplar halinde deneklere uygulanmıştır. Benzer ölçekler ile SCL-90-R’nin korelasyonlarına bakılmıştır. Güvenirlik katsayısı Cronbach Alfa iç tutarlık sayısı ile test edilmiştir (146).

2.2.3. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) Beck ve arkadaşlarınca 1961 yılında depresif belirtilerin düzeyini belirlemek maksadıyla geliştirilmiştir. Türkiye’de geçerlilik güvenilirlik çalışması Hisli ve arkadaşlarınca 1988 yılında yapılmıştır. Totalde 21 soru içeren ve yanıtların 0-3 arasında puanlandığı bir ölçektir. Toplam skor 0-63 arasında değişmektedir. Ölçeğin kesme noktası minimum 17 varsayıldığında, sağaltım gerektiren depresyonu tahmin etmedeki duyarlılığının %90’dan fazla olduğu tespit edilmiştir (147,148).

2.2.4. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Anksiyete belirtileri yoğunluğunun saptanmasında kullanılan 4’lü likert tipi ölçektir. Sorular 0 (hiç) ile 3 (ciddi derecede) arasında cevaplanmaktadır. Toplam skor 0-63 arasında değişmektedir. Skorun yüksekliği bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetine işaret etmektedir. Türkçe geçerlilik ile güvenilirliği Ulusoy ve arkadaşlarınca yapılmıştır. 13 madde somatik semptomları irdelerken 5 madde kavrama, 3 madde hem kavrama hem de somatik semptomları irdelemektedir (149,150).

2.3. Yöntem ve Verilerin Toplanması

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne, MDB belirtileriyle başvuran 18-65 yaş arası olgular çalışma kriterlerine göre değerlendirildi. Çalışma kriterlerine elverişli ve katılmaya istekli olanlara çalışmamız detaylıca anlatıldıktan sonra katılımcılardan aydınlatılmış yazılı onam formu alındı. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu doldurulmasının ardından; SCL-90-R, BDÖ ve BAÖ tarafımızca uygulandı. Olgulardan etilendiamintetraasetik asitli (EDTA) tam kan tüplerine 3ml venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 3000-4000 rpm'de 5-10 dakika santrifüj edildikten sonra serum ve plazmalar ayrıldı. Numuneler kullanılıncaya dek uygun şartlarda -80 C° derecede muhafaza edildi.

2.3.1. Moleküler Genetik Analizler

Kanlar öncelikle oda ısısına gelinceye dek çözündürüldü. Sonrasında aşağıda ayrıntıları verilen izolasyon tekniği uygulandı.

2.3.1.1. DNA İzolasyon Protokol

1. DNA izolasyon işlemi için Genomik DNA izolasyonu WIZARD Genomic DNA Purification Kit (Katalog No: A1125, Promega, MA, USA) kullanıldı.
2. 5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine 900 µl hücre parçalayıcı (Cell lysis buffer) çözelti eklendi.
3. Kan tamamıyla karışmana dek tüp hafif bir şekilde sallandı. Sonrasında 300 µl kan, hücre parçalayıcı solüsyon ihtiva eden mikrosantrifüj tüpüne transfer edildi ve karışması için 5-6 defa alt-üst edildi.
4. Kırmızı kan elemanlarının lizisi için oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi, bu sırada tüp 2-3 kez alt-üst edildi. Daha sonra 13000-16000 rpm'de bir dakika santrifüj edildi.
5. Süpernatant, beyaz çökeltiye dokunmadan yaklaşık 10-20 µl residüel mayı bırakacak şekilde uzaklaştırıldı.
6. Beyaz kan hücrelerinin resüspanse olması amacıyla tüp yaklaşık 10-15 saniye hafif bir şekilde vortekslendi.

7. Resüspanse hücrelerin olduğu tüpe 300 µl Nuclei lysis çözeltisi eklendi. Solüsyon beyaz kan hücrelerinin lizisi amacıyla 5-6 defa pipetlendi ve visköz bir duruma geldiği gözlemlendi. Daha sonra 37°C de hücre çökeltileri çözülene kadar inkübe edildi.
8. Tüplere 1.5 µl RNase çözeltisi eklendi ve 25 kez alt-üst edilerek karıştırıldı. Tüpler 37°C de 15 dakika inkübe edildi ve işleme devam etmek için oda ısısına gelmesi beklendi.
9. Nükleer pellete 100 µl protein presipitasyon çözeltisi (10M amonyum asetat) eklenerek 30 saniye vortekslenmesinin ardından küçük protein çökeltileri gözlemlendi.
10. 13000-16000 rpm'de 3 dakika santrifüj edilen tüplerde koyu kahverengi protein çökeltisi görüldü.
11. 300 µl isopropanol konulan 1.5 ml lik temiz bir mikrosantrifüj tüpüne DNA içeren süpernatant aktararak kuvvetli bir şekilde alt üst edildi.
12. Ağ biçiminde DNA kütlesi görülene kadar işleme devam edildi.
13. 13000-16000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilen tüpün dip kısmında DNA küçük beyaz çökelti şeklinde görüldü.
14. Süpernatant uzaklaştırılarak 300 µl %70 lik etanol eklendi, kullanılıncaya dek -20°C'de muhafaza edildi.
15. Örneklerin kullanılacağı vakit etanol uzaklaştırıldı ve 100 µl su eklenerek DNA'nın çözünmesi amacıyla 65°C'de 15 dakika bekletildi.

2.3.1.2. DNA konsantrasyonu ve saflık derecesinin ölçülmesi

Katılımcıların DNA konsantrasyonu nanodrop cihazında (MaestroGen, MaestroNanodrop, USA) ölçüldü ve UV spektrofotometresi ile saflık derecesi belirlendi. Absorbans ekseriyetle 260 nm dalga boyunda ölçülmektedir. Saf bir DNA numunesinin 260 ve 280 nm'deki absorbans oranı (A_{260nm}/A_{280nm}) 1.8'dir. Bu oran DNA numunesinin verimini göstermektedir. Dolayısıyla bulunan değer 1.8'e ne kadar yakın ise verim o denli yüksektir. 1.8'den küçük değerler numunede protein ya da fenol kontaminasyonunu, 1.8'den büyük değerler ise RNA kontaminasyonunu işaret eder. Katılımcılara ait DNA örnekleri ölçüldü, konsantrasyonları ve saflıkları belirlendi. 1.8'e uzak değerlere sahip numunelerin DNA'ları tekrar izole edildi.

2.3.1.3. Varyantların Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Genotiplendirilmesi

2.3.1.3.1. TaqMan Problemleri ile Genotiplendirme

Aşağıda ayrıntıları verilen TRPC3 genine ait rs13121031 (C/G, Transversion substitution; C alleli VIC ve G alleli FAM ile işaretlenmiştir) polimorfizmi TaqMan problemleri kullanılarak ABI 7500 Fast Real Time System (Applied Biosystems, Foster City, CA) cihazında çalışıldı.

Tablo 1. TRPC3 genindeki polimorfizme ait dizi ve referans numarası

rs13121031	TGGTGCCGCGGTCATTGAACATGAA[C/G]GCCGGGCCCCTGACAGCCTGGCGCC
------------	---

Tablo 2. RT-PZR’ da kullanılan genotipleme testi (Applied Biosystems, Foster City, CA)

Test adı	Katalog Numarası
rs13121031	C-8822841-0

DNA konsantrasyonları 1-10 ng olacak şekilde dilüe edildi. Buz üzerinde PZR reaksiyon karışımı hazırlandı. RT-PZR reaksiyonunda kullanılan malzemeler Tablo 3’te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 3. RT-PZR reaksiyon karışımı

	Bileşik Hacim (µl)	Katalog No:
TaqMan Genotyping Master Mix	5 µl	4401890
TaqMan genotyping assay (20 X)	0,25 µl	C-8822841-10
Nükleaz içermeyen H ₂ O	1.0µl	C-34204885-10
Örnek	2.5µl	C-927694-10
Reaksiyon toplamı	10.0µl	

2.3.1.3.2 RT-PZR

Doksan altı kuyucuk içeren plakanın her kuyucuğuna sıralı olarak tüm numunelerden 2,5 µl DNA konuldu. Daha sonra PZR reaksiyon karışımından 7,5 µl

ilave edildi ve 10 µl'lik reaksiyon hacmi oluşturuldu. Plaka, optical film ile kapatılarak santrifüj edildikten sonra 7500 Fast Real Time PZR aygıtına yerleştirildi. Tablo 4'te verilen programa göre aygıt 40 döngü olacak biçimde çalıştırıldı.

Tablo 4. Genotipleme için uygulanan RT-PZR programı

RT-PZR X 40 Döngü					
	adım	adım	adım	adım	Adım
Sıcaklık	60 °C	95 °C	95°C	60°C	60°C
Zaman	30 sn	10 dk	15 sn	1 dk	30 sn

PZR sonrasında allel 1 ve allel 2 ayırımına göre homozigot normal, homozigot mutant ve heterozigot genotiplerin belirlenmesi aygıtı ait software sistemiyle yapıldı.

2.3.2. Elisa Analizleri

EDTA'lı tam kan tüplerine alınan kanlar 3000 rpm' de 10 dk santrifüj edildi ve serumlara ayrıldı. Serum numuneleri 100 µl lik parçalara ayrıldı ve kullanılıncaya dek -80°C' de muhafaza edildi. Bu numunelerden ELISA yöntemi kullanılarak BDNF düzeyleri çalışıldı. BDNF düzey tespiti Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında mevcut olan Biotek Epoch mikrotplate (EL X 800/ Bio-Tek Instruments, Winooski, USA) spektrofotometre cihazında yapıldı.

2.3.2.1. ELISA Testi ile BDNF Düzeyi Tayini Protokolü

Hasta ve kontrol grubunun serum örneklerinden BDNF düzeyi tayini için, NEPENTHE Araştırma Teknolojileri Human Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF Eliza kiti (Cat. No: NE010130201) kullanıldı.

Serum ve kitler kullanılmadan önce oda ısısında 30 dk bekletildi ve ortam sıcaklığına adapte edildi. Analizler, ELISA kitlerinin kullanma talimatlarına uygun olacak biçimde aşağıdaki gibi yapıldı;

1. Kitte bulunan standart solüsyon ile standart dilüe edici solüsyonun birleştirilmesiyle standart dilüsyonlar elde edildi.

2. Kör kuyucuk (plakanın ilk kuyucuğu) boş bırakıldı. Standart kuyucuklara 50 µl streptavidin horseradish peroksidaz (horseradish peroxidase; HRP)'dan ve 50 µl standart dilüsyonlardan konuldu.

Test kuyucuklarına ise serum numunelerinden 40 µl, streptavidin-HRP'den 50 µl ve spesifik antikordan 10 µl konuldu.

3. Plaka, kapatıcıyla kapatıldıktan sonra hafif bir şekilde çalkalandı ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Daha sonra plaka üzerindeki kapatıcı çıkarıldı ve distile su ile 30 kat seyreltilen yıkama solüsyonunda 1 dakika bekletilerek yıkandı. Yıkama sonrasında solüsyon döküldü, plaka kurutma kağıdında kurutuldu. Bu işlem 5 defa tekrar edildi.

4. Kuyucuklara 50 µl kromojen B ile 50 µl kromojen A solüsyonları eklendi ve hafif bir şekilde çalkalandıktan sonra karanlıkta ortamda 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi.

5. İnkübasyon sonrasında kuyucuklara 50 µl Stop solüsyonu ilave edildi ve mavi rengin sarı renge dönüştüğü gözlemlendi. Optik dansite (OD) ölçümü mikroparka okuyucuda (Thermo Fisher Scientific, Multiscan™ FC Microplate Photometer, Kat No: 51119000) 450 nanometre (nm) dalga boyunda gerçekleştirildi.

2.4. İstatiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 programında çalışılmıştır. Tanımlayıcı datalar kategorik datalarda n, % değerleri; sürekli datalarda medyan (minimum-maksimum) değerleri ve ortalama±standart sapma (Ort±SS) ile gösterilmiştir. Hasta ve kontrollerin kategorik değişkenlerinin kıyaslanmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin olağan dağılıma münasipliği Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirilmiştir. İkili grupların mukayesesinde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun mukayesesinde ise Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır. Sürekli değişken verilerin ilişkisinin irdelenmesinde Spearman korelasyon testinden faydalanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya 192'si depresyon hastası ve 200'ü sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 392 katılımcı dahil edildi. Hasta grubunda olanların %51'i kadın ve %49'u erkek iken kontrol grubunda olanların %51,5'i kadın ve %48,5'i erkekti. Cinsiyet bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,928$). Hasta grubunda bulunanların yaş ortalaması $38,76\pm10,69$ iken kontrol grubunda olanların yaş ortalaması $37,26\pm9,41$ idi ve anlamlı farklılık yoktu ($p=0,080$). Gruplar arasında medeni durum ($p=0,069$), eğitim durumu ($p=0,091$), yerleşim yeri ($p=0,116$), ekonomik durum ($p=0,057$) ve çalışma durumu ($p=0,348$) bakımından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Hasta (n=192)		Kontrol (n=200)		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	98	51,0	103	51,5	0,928
	Erkek	94	49,0	97	48,5	
Yaş, Ort±SS		38,76±10,69		37,26±9,41		0,080**
Median (min-maks)		40,0 (19,0-55,0)		38,0 (19,0-55,0)		
Medeni durum	Bekar	43	22,4	61	30,5	0,069
	Evli	149	77,6	139	69,5	
	Ortaokul ve altı	89	46,4	76	38,0	
Eğitim durumu	Lise	77	40,1	82	41,0	0,091
	Üniversite	26	13,5	42	21,0	
Yerleşim yeri	İlçe	32	16,7	46	23,0	0,116
	İl	160	83,3	154	77,0	
	Düşük	52	27,1	38	19,0	
Ekonomik durum	Orta	140	72,9	162	81,0	
Çalışma durumu	Çalışıyor	85	44,3	98	49,0	0,348
	Çalışmıyor	107	55,7	102	51,0	

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

MDB grubunun %7,8'i sigara kullanıyor iken kontrol grubunda olanlar sigara kullanmıyordu ve bu farklılık anlamlıydı ($p<0,001$). Hasta grubunda olanların %0,5'i alkol tüketiyor iken kontrol grubunda olanlar alkol tüketmiyordu ancak bu farklılık anlamlı değildi ($p=0,490$)(Tablo 6).

Tablo 6. Grupların sigara ve alkol kullanma oranlarının karşılaştırılması

		Hasta (n=192)		Kontrol (n=200)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Sigara	Evet	15	7,8	0	,0	<0,001
	Hayır	177	92,2	200	100,0	
Alkol	Evet	1	,5	0	,0	0,490
	Hayır	191	99,5	200	100,0	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Hasta grubunda olanların %4,2'sinde suicidal girişim var iken kontrol grubunda yoktu ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,003$). Hasta grubunun ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunma oranı (%40,1) kontrol grubuna nazaran (%13,5) anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların intihar girişimi ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığının karşılaştırılması

		Hasta (n=192)		Kontrol (n=200)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
İntihar girişimi	Var	8	4,2	0	,0	0,003
	Yok	184	95,8	200	100,0	
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	Var	77	40,1	27	13,5	<0,001
	Yok	115	59,9	173	86,5	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Hasta grubunda BAÖ ($p<0,001$) ve BDÖ ($p<0,001$) skorları kontrol grubuna nazaran anlamlı yüksekti. Grupların BDNF düzeylerindeki farklılık istatistiksel manada anlamlı değildi ($p=0,333$) (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların ölçek puanları ve BDNF düzeyinin karşılaştırılması

	Hasta (n=192)	Kontrol (n=200)	p
	Ort±SS Median (min-maks)	Ort±SS Median (min-maks)	
BAÖ	1,50±2,44 ,0 (,0-8,0)	,30±1,20 ,0 (,0-7,0)	<0,001
BDÖ	29,47±14,90 28,0 (9,0-61,0)	1,19±2,15 ,0 (,0-8,0)	
BDNF	1,42±1,85 ,99 (,10-10,90)	1,74±2,09 1,01 (,10-9,80)	0,333

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunun %78,6'sında GG genotipi, %20,3'ünde GC genotipi, %1'inde CC genotipi saptandı. Kontrol grubunda ise %75 GG genotipi, %22 GC genotipi ve %3 CC genotipi saptandı. Gruplar arasında genotip açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,373$)(Tablo 9).

Tablo 9. Grupların polimorfizmlerinin karşılaştırılması

Genotipler	Hasta (n=192)		Kontrol (n=200)		p	Odd oranı
	Sayı	%	Sayı	%		
GG genotipi	151	78,6	150	75,0	0,373	0,33(0,06-1,66)
GC genotipi	39	20,3	44	22,0		
CC genotipi	2	1,0	6	3,0		
Alleller						
G	0,873		0,837		0,282	0,77 (0.50-1,18)
C	0,126		0,162			

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Depresyon süresi 5 yıldan az olanların %77,4'ünde GG genotipi, %20,8'inde GC genotipi ve %1,9'unda CC genotipi mevcuttu. Depresyon süresi 5 yıldan fazla olanların %80,2'sinde GG genotipi, %19,8'inde GC genotipi mevcuttu. Depresyon süreleri ile genotip arasında anlamlı bir bağlantı saptanmadı ($p=0,598$)(Tablo 10).

Tablo 10. Hasta grubunda depresyon süresine göre polimorfizm tipinin karşılaştırılması

		<5 yıl (n=106)		>5 yıl (n=86)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Genotip tipi	GG genotipi	82	77,4	69	80,2	0,598
	GC genotipi	22	20,8	17	19,8	
	CC genotipi	2	1,9	0	,0	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların %55,2'sinin depresyon süresi 5 yıldan az iken %44,8'inin 5 yıldan uzundu. Depresyon süresi 5 yıldan az olanların BAÖ ($p<0,001$) ve BDÖ ($p<0,001$) skorları 5 yıl üzeri olanların skorlarından anlamlı düzeyde düşüktü. Depresyon süresi 5 yıldan az olanların BDNF düzeylerinin 5 yıl üzeri olanlara nazaran yüksekliği istatistiksel manada anlamlıydı (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta grubunda depresyon süresine göre ölçek puanları ve BDNF düzeyinin karşılaştırılması

	<5 yıl (n=106) Ort±SS Median (min-maks)	>5 yıl (n=86) Ort±SS Median (min-maks)	p
BAÖ	,86±2,03 ,00 (,0-7,0)	2,29±2,68 1,00 (,0-8,0)	<0,001
BDÖ	24,90±14,04 19,00 (9,0-61,0)	35,10±14,03 32,00 (10,0-61,0)	<0,001
BDNF	1,93±2,24 1,20 (,1-10,9)	,79±,85 ,72 (,1-5,5)	<0,001

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda yaş ile BAÖ, BDÖ arasında pozitif doğrultuda; BDNF ile BDÖ, BAÖ arasında ise negatif doğrultuda anlamlı korelasyon saptandı. BDNF ile yaş arasında negatif doğrultuda anlamlı bir bağlantı tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta grubunda korelasyon analizi sonuçları

		BAÖ	BDÖ	BDNF
BDÖ	r	0,626		
	p	<0,001		
BDNF	r	-0,705	-0,850	
	p	<0,001	<0,001	
Yaş	r	0,158	0,203	-0,246
	p	0,029	0,005	0,001

Ailesinde psikiyatrik hastalık olanların %83,1'inde GG genotipi, %15,6'sında GC genotipi ve %1,3'ünde genotipi; ailesinde psikiyatrik hastalık olmayanların %75,7'sinde GG genotipi, %23,5'inde GC genotipi ve %0,9'unda CC genotipi mevcuttu ve farklılıklar anlamlı değildi (p=0,356). Ailesinde psikiyatrik hastalık görülenlerde hastalık başlangıç yaşı görülmeyenlerin başlangıç yaşından anlamlı düşüktü (p<0,001) (Tablo 13).

Tablo 13. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsüne göre tanı yaşı ve genotipin karşılaştırılması

		Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü				p
		Var		Yok		
		Sayı	%	Sayı	%	
Genotip türü	GG genotipi	64	83,1	87	75,7	0,356*
	GC genotipi	12	15,6	27	23,5	
	CC genotipi	1	1,3	1	,9	
Hastalık başlangıç yaşı, Ort±SS		23,73±6,23		35,97±10,71		<0,001**
Median (min-maks)		21,0 (16,0-45,0)		37,0 (19,0-55,0)		

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda erkeklerin sigara içme oranı (%12,8) kadınların sigara içme oranından (%3,1) anlamlı yüksekti (p=0,012). Sigara içenlerin BDNF düzeyleri içmeyenlere nazaran anlamlı yüksekti (p=0,037)(Tablo 14).

Tablo 14. Hasta grubunda sigara içme durumuna göre cinsiyet ve BDNF değerinin karşılaştırılması

		Sigara				p
		Var		Yok		
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	3	3,1	95	96,9	0,012*
	Erkek	12	12,8	82	87,2	
BDNF, Ort±SS		1,79±1,38		1,39±1,88		0,037**
Median (min-maks)		1,47 (0,9-4,28)		0,96 (0,02-10,94)		

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda genotipler ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=0,643)(Tablo 15).

Tablo 15. Hasta grubunda polimorfizm tipine göre BDNF düzeyinin karşılaştırılması

		BDNF		p*
		Ort±SS	Median (min-maks)	
Genotip türü	GG genotipi	1,52±2,02	1,03 (,02-10,94)	0,643
	GC genotipi	1,03±,95	,91 (,04-4,24)	
	CC genotipi	,95±,47	,95 (,62-1,28)	

*Kruskal Wallis analizi uygulanmıştır.

4. TARTIŞMA

Majör depresif bozukluk, var olan bilgi birikimine ve ilerleyen teknolojiye rağmen etyolojisine dair gizemleri henüz tam olarak aydınlatılamamış, mühim bir halk sağlığı sorunu olmaya devam eden ruhsal bir hastalıktır. Majör depresyon; ortaya çıkışı, seyri ve tedaviye yanıtı açısından heterojen bir bozukluktur. Bu heterojenlik etyolojisine de yansımaktadır. Buradan yola çıkarak birçok farklı yolun MDB'ye yol açmasının muhtemel olduğunu söyleyebiliriz (151). Çalışmamızda MDB'nin etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülen BDNF düzeyi ve TRPC3 geni rs13121031 polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırılmasının yanı sıra seviyelerindeki değişikliklerin incelenmesi ve sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Vaka ve kontrol katılımcıları sosyodemografik açıdan benzer özellikte seçilerek verilerin etkilenme düzeyleri minimuma indirgenmeye çalışılmıştır.

Majör depresyon için nörotrofin hipotezinin formüle edilmesinden bu yana, yaygın çalışılan biyobelirteçlerinden biri haline gelmesine rağmen BDNF'nin periferik seviyelerinin klinik değeri belirsizliğini korumaktadır. Çelişkili bulgular, BDNF'nin depresyon için biyolojik bir belirteç olma potansiyelini azaltmaktadır (152). Depresyonlu hastalarda daha yüksek veya daha düşük BDNF düzeylerine ilişkin tutarsız bulgular, çalışmalar arasındaki metodolojik farklılığın bir eseri olabilir. Bu tutarsızlığa katkıda bulunan diğer faktörler; incelenen popülasyon örneklerinin boyutu ve etnik kökeni, MDB tanısı koymak için kullanılan ölçüm ve katılımcıların semptom şiddeti, semptom süresi, ilaç kullanımı, enfeksiyon, metabolik sendrom, kilo, menstrüel siklusun fazındaki farklılıklar olabilir (153,154). Pek çok çalışma ilaç almayan depresif bireylerin serum BDNF düzeylerinin kontrollere kıyasla azaldığını bulmuştur (155,156). Bu çalışmalarla kıyaslandığında daha az sayıda çalışma hastalarda kontrollere göre daha yüksek BDNF düzeyleri bildirmiştir (157–159). Diğer yandan sağlıklı kontrol ve MDB tanılı bireylerin BDNF düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (160–163). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda BDNF düzeyi kontrol grubuna nazaran düşük olmasına rağmen istatistiksel manada anlamlı değildi. Çalışmamızda araştırdığımız bir diğer konu semptom şiddeti ve süresi ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişki idi. Depresyonun şiddeti ile kandaki BDNF düzeyleri arasındaki korelasyonu araştıran çalışmalarda da tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Bir takım çalışma hastalık şiddeti ile kandaki BDNF düzeyleri arasında

negatif korelasyon olduğunu ileri sürmekteydi (164–166). Öte yandan başka çalışmaların bulguları bu iki parametre arasında korelasyon olmadığı yönündeydi (155,156). Bizim çalışmamızda ise BAÖ ve BDÖ skorları ile BDNF düzeyleri arasında negatif doğrultuda anlamlı korelasyon görülmüştür. Araştırma konularımızdan biri de BDNF düzeyleri ve hastalık süresi arasındaki ilişki idi. 2006 tarihli bir çalışmada, tekrarlayan atakları olan hastalarda plazma BDNF düzeyleri, ilk atağı geçiren hastalara ve kontrollere nazaran anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir (167). Sonraki yıllarda yapılan bir çalışmada yine benzer şekilde relaps ve rekürrensleri olan hastalarda ilk atağı geçiren hastalara nazaran daha düşük BDNF düzeyleri tespit edilmiştir (168). Takebayashi ve ark. daha düşük serum BDNF düzeylerinin, son depresif dönemin daha uzun sürmesi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (169). Bu duruma; sürekli veya şiddetli hastalıkta glukokortikoidlere aşırı maruz kalmanın beynin farklı bölgelerine zarar verdiği dolayısıyla BDNF salgılanmasında azalmaya neden olduğu, ardından da nöroplastisite ve nörojenezde bozulmaya yol açtığı şeklinde açıklama getirilmiştir (170). Bizim çalışmamızda ise hastalık süresi 5 yıldan az olanların BDNF düzeyi 5 yıl üzeri olanlarınkinden anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca depresyon süresi 5 yıldan az olanların BAÖ ve BDÖ skorları, 5 yıl üzeri olanların skorlarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. İncelemeye aldığımız konulardan biri de yaş ile BDNF düzeyi arasındaki ilişki idi. BDNF seviyeleri postnatal dönemde sabit olmayıp BDNF'nin yaşa göre azalıp artması türe özgü gibi görünmektedir. Yaşlı maymun hipokampusünde BDNF immünoreaktivitesi yoğunluğunun azaldığı bulunmuştur. İnsan hipokampusünde ise BDNF mRNA seviyelerinin yaşla birlikte önemli ölçüde değişmediği ancak trkB mRNA seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (171). Kirk ve ark. diğer çalışmalarla tutarlı olarak serum BDNF seviyelerinin yaş arttıkça azaldığını belirtmişlerdir (172). Başka bir çalışmada benzer şekilde serum BDNF düzeyi ile yaş arasında negatif doğrultuda korelasyon tespit edilmiştir (173). Postmortem bir çalışmada, hipokampus BDNF mRNA seviyeleri yaş ile ilişkili bulunmazken temporal kortekste BDNF'nin ilerleyen yaşla azaldığı tespit edilmiştir (174). Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak BDNF ile yaş arasında negatif dorultuda anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde mikrogliaların aracılık ettiği enflamatuvar yanıtların da rol aldığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. TRPC3

kanallarının mikrogial işlevlerde önemli roller oynayabileceği; nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde ve/veya tedavisinde yer alabileceği ileri sürülmüştür (175). TRPC3 kanallarının serebral korteks, hipokampus, talamus, hipotalamus ve amigdalayı da kapsayan birçok beyin bölgesinde bulunduğu gösterilmiş olup BDNF'nin MSS nöronlarında etkisini gösterebilmesi için TRPC3 kanallarına ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir (176–180). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, kronik öngörülemez stres maruz kalan deneklerin hipokampusunda TRPC3 proteini daha düşük bulunmuştur (181). Son yıllarda yapılan çalışmalar anestezik bir ajan olan ketaminin, subanestezik dozlarda glikojen sentaz kinaz 3 β (GSK3 β)'ı inhibe ederek hızlı etkili antidepresan etki sağladığını göstermiştir. GSK3 β ise nöral kök hücrelerin farklılaşmasında ve proliferasyonunda rol oynayan bir protein kinazdır. Yakın zamanlı bir çalışmada ketaminin, GSK3 β / β -katenin yoluyla TRPC3'ü düzenleyerek nöronal farklılaşmayı arttırdığı tespit edilmiştir (182). Başka bir çalışmada ise TRPC3 inhibitörünün ketaminin antidepresan etkilerini bloke ettiği gösterilmiştir (144). İncelediğimiz kadarıyla literatürde TRPC3'ün rs13121031 polimorfizmini araştıran çalışmalar serebellar ataksi ve kalp hipertrofisi ile ilgiliydi, MDB ile ilişkilendiren bir çalışma bulunmamaktaydı (183,184). Bu tür çalışmalardan yola çıkarak MDB'de TRPC3 geni rs13121031 polimorfizminin hastalıkla ve BDNF ile olası ilişkisini araştırdık.

TRPC3 geninin rs13121031 polimorfizmi, bir tek nükleotid polimorfizmidir (SNP). SNP'ler ise en sık görülen polimorfizm çeşididir. DNA polimorfizmleri, yakındaki birtakım bölgelerin metilasyonunu etkileyebilir, bu da aleller arasındaki metilasyon seviyelerinde farklılıklara yol açar (83). DNA metilasyonu, genomdaki sitozin ve guanin çiftlerinin peş peşe gelmesiyle oluşan ve C;sitozin-P;fosfat-G;Guanin (CpG) dizilerinin yoğunlaştığı bölgelerde gerçekleşmektedir. CpG alanları bilhassa gen promotör bölgelerinde ortalama daha fazla bulunurlar. Genin başlangıcı CpG adacıkları tarafından bir nevi işaretlenmiş, bağlanacak moleküller için tanınma bölgesi oluşturmuştur. DNA metilasyonu CpG adacıklarının metillenmesine neden olmakta ve o genin susturulması ile sonuçlanmaktadır. Metilasyonun sekteye uğraması neticesinde organizmada bir kısım bozukluk meydana geldiği tespit edilmiştir (81,82,185–187). TRPC3 geninin alternatif promotöründe bulunan rs13121031 SNP'nin C aleli, çeşitli dokularda G aleline göre çevredeki CpG

bölgelerinin metilasyonunu azaltmıştır ve bu C alelinin göreceli olarak artan ifadesiyle ilişkilidir. Yaygın olan G aleli yüksek düzeyde metilasyonla ilişkiliyken, daha az yaygın olan C aleli hipometilasyonla ilişkilidir (83,188). rs13121031 TRPC3 gen polimorfizminin şu ana kadar Türk popülasyonunda analiz edildiği çalışmalara rastlanmamıştır. Polimorfizmin global sıklığının G alleli için 0.92 ve C aleli için 0.079 olduğu, Avrupa toplumunda ise bu sıklığın global sıklıklara benzer şekilde G aleli için 0.91 ve C aleli için 0.086 olduğu tespit edilmiştir. Toplumumuzda bu oranlar G aleli için 0,84 ve C aleli için 0,16 şeklinde saptanmıştır. Oranlarımız global ve Avrupa popülasyonuna çok yakın olup küçük sapmalar genel olarak etnik farklılıklara atfedilebilir (189). MDB'nin, TRPC3'ün rs13121031 polimorfizmi ile olası ilişkisini incelediğimizde; hasta grubunda olanların %78,6'sında GG genotipi, %20,3'ünde GC genotipi ve %1'inde CC genotipi görülmüştür. Kontrol grubunda olanların %75'inde GG genotipi, %22'sinde GC genotipi ve %3'ünde CC genotipi görülmüştür. Gruplar arasında genotip açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Hastalık süresiyle genotip arasındaki olası ilişkiyi incelediğimizde; depresyon süresi 5 yıldan az olanların %77,4'ünde GG genotipi, %20,8'inde GC genotipi ve %1,9'unda CC genotipi görülmüştür. Depresyon süresi 5 yıldan fazla olanların %80,2'sinde GG genotipi, %19,8'inde GC genotipi tespit edilmiş olup depresyon süreleri ile genotip arasında anlamlı bir bağlantı görülmemiştir. Aile öyküsü ve genotip arasındaki ilişkiye baktığımızda; ailesinde psikiyatrik hastalık olanların %83,1'inde GG genotipi, %15,6'sında GC genotipi ve %1,3'ünde CC genotipi görülmüş iken ailesinde psikiyatrik hastalık olmayanların %75,7'sinde GG genotipi, %23,5'inde GC genotipi ve %0,9'unda CC genotipi görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmamıştır. Son olarak hasta grubunda BDNF düzeyi ile TRPC3 geni rs13121031 polimorfizminin genotipleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde de istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı tespit edilememiştir.

Ruhsal hastalıklar ve sigara kullanımının birlikteliği önemli bir halk sağlığı sorununa neden olmaktadır. Birçok çalışma sigara ile psikiyatrik bozukluklar arasında müspet bir ilişki olduğunu, sigara içme oranlarının hastalığın şiddetiyle birlikte arttığını bildirmektedir (190). Sigara kullanımı ve depresyon komorbiditesinin en az iki şekilde açıklanabileceği bildirilmiştir. Birincisi, depresyon ve sigara içmenin ortak genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanabileceği ihtimalidir. İkincisi, sigara içme

ve depresyonun nedensel bir şekilde ilişkili olduğu ihtimalidir. Öyle ki ya depresyon sigara içme riskini artırmakta ya da sigara içme depresyon riskini artırmaktadır. Birçok çalışma sigara kullanımının, depresif semptomların kendi kendine tedavi edilmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkabileceğini veya artabileceğini ileri sürmüştür. Öte yandan, bazı çalışmalarda sigara içmenin depresyon riskini artırdığına dair kanıtlar sunulmuştur (191). Psikiyatrik hastalığı olan bireylerde olmayanlara nazaran daha yüksek oranda sigara içme, nikotin bağımlılığı, yeniden başlama ve daha düşük oranda sigarayı bırakma bildirilmektedir. Benzer şekilde çalışmaların çoğundan elde edilen veriler, nikotin bağımlılığı ile depresyon arasında kuvvetli bir bağlantı olduğunu tutarlı şekilde desteklemektedir (192). 126 ülkeden DSÖ verilerinin analizinin yapıldığı ve 728.691 bireyde sigara içme yaygınlığının araştırıldığı bir çalışmada MDB'si olan bireylerde sigara içme prevalansı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (150). Yine 195 ülkenin dahil edildiği sistematik bir analizde yaşa göre standardize edilmiş günlük sigara içme prevalansı erkeklerde %25,0, kadınlarda %5,4 bulunmuştur (151). 2022 verilerine göre Türkiye'de her gün tütün ürünü kullanım oranı %28,3'tür. Bu oranın erkeklerde %41,3, kadınlarda ise %15,5 olduğu tespit edilmiştir (152). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun %7,8'i sigara kullanıyor iken kontrol grubunda olanlar sigara kullanmıyordu. Ayrıca hasta grubunda erkeklerin sigara içme oranı (%12,8) kadınların sigara içme oranından (%3,1) anlamlı şekilde yüksekti. Araştırmamızda incelediğimiz bir diğer konu sigara kullanımı ve BDNF düzeyleri arasındaki ilişki idi. 2088 katılımcı ile yapılan çalışmada sigara içme ve içilen yıl sayısı daha yüksek serum BDNF seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (193). MDB'li bireylerde yapılan araştırmada; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve MDB'nin klinik özelliklerinden bağımsız olarak tütün tüketimi ile plazma BDNF düzeylerindeki artış arasında müspet ve doğrusal bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca mevcut tütün kullanıcılarında kullanmayanlara oranla önemli ölçüde daha yüksek BDNF düzeyleri tespit edilmiştir. Bu bulgulara istinaden; MDB'li bireylerde tütün kullanımı daha sık görüldüğünden, periferik BDNF seviyelerinin merkezi BDNF işleyişinin bir biyobelirteci olarak değerlendirilmesinde tütün kullanımının dikkate alınması gerektiği ileri sürülmüştür (194). 23 çalışmayı içeren yakın zamanlı bir metaanalizde sigara içmenin kandaki BDNF düzeylerini artırdığı saptanmıştır (195). 3286 katılımcıyla yapılan araştırmada BDNF düzeyleri ile tütün kullanımının pozitif ilişkili

olduğu tespit edilmiştir (196). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda sigara içenlerin BDNF değeri içmeyenlerin değerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Depresyonla ilişkili faktörleri anlamak, depresyonu etkili bir şekilde önlemek ve yansımalarını hafifletmek için müdahale stratejileri tasarlamak açısından önemlidir (197). Majör depresif bozukluk genetik ve çevresel unsurlardan etkilenen karmaşık bir psikiyatrik bozukluktur. Ailede MDB öyküsü, hastalığın güçlü belirleyicilerinden biridir (198). İkiz ve evlat edinme çalışmalarıyla genetik ve çevresel etmenlerin önemi desteklenmiş, ailede pozitif psikiyatrik öyküsü olanların olumsuz çevresel etkenlere daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir (199). MDB'si olan bireylerin çocuklarında MDB görülme riskinin üç kat fazla olduğu bildirilmektedir. Yine ailede pozitif psikiyatrik öykü; MDB'nin daha erken yaşta başlaması, daha fazla tekrarlaması, daha fazla anksiyete birlikteliği ile ilişkilendirilmiştir (200). Başka bir çalışmada benzer şekilde, tekrarlayan depresyonun doğası gereği büyük ölçüde genetik olarak altta yatan bir hassasiyeti yansıttığı ve bu hassasiyetin yalnızca tekrarlayan depresif ataklara değil aynı zamanda psikososyal risk faktörlerine de yatkın hale getirebileceği ileri sürülmektedir (201). Bizim çalışmamızda da, hasta grubunda olanların ailelerinde pozitif psikiyatrik hastalık öyküsü (%40,1) kontrol grubuna nazaran (%13,5) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ile ilişkisini araştırdığımız diğer konu hastalığın başlangıç yaşı idi. Majör depresyon her yaşta başlamakla birlikte ortalama başlangıç yaşı 20-30'dur. Majör depresyonun erken yaşta başlamasına neyin katkıda bulunduğu hakkında pek bir şey bilinmemektedir. Geniş bir popülasyonda yapılan araştırmada erken yaşta başlangıç, ailede psikiyatrik öykünün varlığı ile ilişkilendirilmiştir (202). 3891 katılımcı ile yürütülen çalışmada; ailesinde duygudurum bozukluğu öyküsü olan hastalarda olmayanlara kıyasla depresyonun başlangıç yaşı daha küçük tespit edilmiştir (203). Ailesel etkilerin araştırıldığı ve 691 aileden toplam 1498 kişinin dahil edildiği çalışmada ise erken başlangıç yaşı için anlamlı düzeyde ailesel kümelenme bulunmuştur (204). Benzer şekilde 17.098 hastanın incelendiği yakın zamanlı bir kohort çalışmasında da erken başlangıçlı MDB ile ailede psikiyatrik öykü varlığı ilişkilendirilmiştir (205). Takip eden çalışmalar, hem MDB'li hastaların hem de ailesinde duygudurum bozukluğu öyküsü olan hastaların çocuklarında daha erken başlangıçlı MDB olduğunu doğrulamıştır (206). Bizim

çalışmamızda da literatüre benzer şekilde ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda hastalık başlangıç yaşı anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yılda yaklaşık bir milyon insan intihar nedeniyle hayatını kaybetmektedir ve bu bireylerin yaklaşık %90'ı ruhsal bir hastalıktan, %40-70'i majör depresif bozukluktan muzdariptir. İntihar toplum üzerinde çoklu, karmaşık ve birbiriyle ilişkili; psikolojik, sosyal ve ekonomik sonuçları olan kritik bir halk sağlığı sorunudur. Sonuçları itibariyle de hasta, bakımvereni ve toplum açısından son derece büyük bir maddi ve manevi yük teşkil etmektedir. MDB hastalarında intihar, tahmin edilmesi ve tanımlanması zor olabilen bireysel farklılıklar içeren oldukça karmaşık bir davranıştır (207,208). Çin'de yapılan bir meta analiz çalışmasında MDB'de intihar girişimi yaygınlığı %23,7 bulunmuştur (209). MDB'li toplam 27340 bireyle yapılan araştırmada intihar teşebbüsünün yaşam boyu yaygınlığı %31 bulunmuştur (210). Farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda MDB'li bireylerde intihar teşebbüsü yaygınlığının %5 ile %15 arasında olduğu bildirilmiştir (211). Literatürde MDB'li bireylerde intihar girişiminin yaygınlığına dair bulgular farklılıklar göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise MDB grubunda intihar teşebbüsü %4,2 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; BDNF düzeyleri ile hastalık süresi, yaş, sigara kullanımı, BAÖ ve BDÖ skorları arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olmakla beraber hastalığın daha erken yaşta başlamasıyla ilişkili bulunmuştur. MDB hastaları ve sağlıklı kontrollerde TRPC3 geni rs13121031 polimorfizminin genotipleri, genotiplerin BDNF düzeyleri ve hastalık ile ilişkisini incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı bulgular tespit edilememiştir. Ancak çalışmamızın, MDB'de TRPC3 geni rs13121031 polimorfizminin hastalık ve serum BDNF düzeyi arasındaki ilişkiyi irdeleyen ilk çalışma olması bakımından değerli olduğu kanısındayız. Örneklemimizin geniş olması, sosyodemografik açıdan katılımcıların benzer olması da araştırmamızı güçlü kılan diğer faktörlerdi.

Bununla beraber çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan belki de en önemlisi çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle BDNF seviyeleri ile hastalık süreçleri arasındaki nedenselliğe açıklama getirememiş olmamızdır. Bu sebeple serum seviyeleri tekrarlayan uzunlamasına çalışmalarla irdelenmelidir.

Komorbidite, aktif enfeksiyon gibi karıştırıcı faktörler Her ne kadar kontrol altına alınmaya çalışılsa da katılımcıların beyanına dayanarak ek tıbbi hastalıkların dışlanması bir takım organik hadiseleri atlamamıza neden olmuş olabilir. Kullandığımız ELISA kitlerinin; değerlendirmeye almadığımız diyet, vücut kitle indeksi, açlık/tokluk durumu, egzersiz gibi faktörlerin de sonuçlarımızı etkilemiş olması olasılık dahilindedir. Serum BDNF düzeyinin beyinde vuku bulan değişiklikleri ne kadar yansıttığının bilinmemesi bir yana sadece serum BDNF düzeylerini incelemiş olmamız sonuçlarımızdaki farklılıklara neden olmuş olabilir. Serumda çalışılan BDNF'nin geçerli kesme değerinin olmaması ve serum seviyelerine etkisi olabileceği düşünülen BDNF geninin polimorfizmlerine bakılamamış olması da kısıtlılıklarımız arasında sayılabilir.

Araştırmamızın kısıtlılıkları göz önünde bulundurulduğunda; daha fazla sayıda, sonuçları etkileyebilecek biyolojik faktörlerin minimuma indirildiği ve özellikle uzunlamasına tipte çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

5.KAYNAKLAR

1. Gül IG, Karamustafalıoğlu O (editör). Depresyon. Temel Ve Klinik Psikiyatri. 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2018: 313-338.
2. Organization WH. World mental health report: transforming mental health for all. 2022;
3. Lopizzo N, Bocchio Chiavetto L, Cattane N, Plazzotta G, Tarazi FI, Pariante CM, et al. Gene–environment interaction in major depression: focus on experience-dependent biological systems. *Front Psychiatry*. 2015;6:68.
4. Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H. BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol*. 2010;
5. Abdolahi S, Zare-Chahoki A, Noorbakhsh F, Gorji A. A review of molecular interplay between neurotrophins and miRNAs in neuropsychological disorders. *Mol Neurobiol*. 2022;59(10):6260–80.
6. Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Gabriela Nielsen M, Placentino A, et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2010;11(6):763–73.
7. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015;174:432–40.
8. Garza AA, Ha TG, Garcia C, Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Exercise, antidepressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004;77(2):209–20.
9. Vinet J, Carra S, Blom JMC, Brunello N, Barden N, Tascedda F. Chronic treatment with desipramine and fluoxetine modulate BDNF, CaMKK α and CaMKK β mRNA levels in the hippocampus of transgenic mice expressing

antisense RNA against the glucocorticoid receptor. *Neuropharmacology*. 2004;47(7):1062–9.

10. Zhang Y, Gu F, Chen J, Dong W. Chronic antidepressant administration alleviates frontal and hippocampal BDNF deficits in CUMS rat. *Brain Res*. 2010;1366:141–8.
11. Montell C. The TRP superfamily of cation channels. *Science's STKE*. 2005;2005(272):re3–re3.
12. Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V. The TRP channels, a remarkably functional family. *Cell*. 2002;108(5):595–8.
13. The National Center for Biotechnology Information. TRPC3 transient receptor potential cation channel subfamily C member 3 [*Homo sapiens (human)*] . Gene ID: 7222. 2023.
14. Li HS, Xu XZS, Montell C. Activation of a TRPC3-dependent cation current through the neurotrophin BDNF. *Neuron*. 1999;24(1):261–73.
15. Amaral MD, Pozzo-Miller L. TRPC3 channels are necessary for brain-derived neurotrophic factor to activate a nonselective cationic current and to induce dendritic spine formation. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(19):5179–89.
16. Qin X, Liu Y, Zhu M, Yang Z. The possible relationship between expressions of TRPC3/5 channels and cognitive changes in rat model of chronic unpredictable stress. *Behavioural brain research*. 2015;290:180–6.
17. Singh BB, Lockwich TP, Bandyopadhyay BC, Liu X, Bollimuntha S, Brazer S ching, et al. VAMP2-dependent exocytosis regulates plasma membrane insertion of TRPC3 channels and contributes to agonist-stimulated Ca²⁺ influx. *Mol Cell*. 2004;15(4):635–46.
18. Hartmann J, Dragicevic E, Adelsberger H, Henning HA, Sumser M, Abramowitz J, et al. TRPC3 channels are required for synaptic transmission and motor coordination. *Neuron*. 2008;59(3):392–8.

19. Roedding AS, Gao AF, Wu AML, Li PP, Kish SJ, Warsh JJ. TRPC3 protein is expressed across the lifespan in human prefrontal cortex and cerebellum. *Brain Res.* 2009;1260:1–6.
20. Chen X, Sooch G, Demaree IS, White FA, Obukhov AG. Transient receptor potential canonical (TRPC) channels: then and now. *Cells.* 2020;9(9):1983.
21. Öztürk MO, Uluşahin NA (ed). Duygudurum bozuklukları. Ruh Sağlığı Ve Bozuklukları. 16. Baskı, Ankara: 2020: 261-333.
22. Gül IG, Karamustafaloğlu O (ed). Depresyon. Temel Ve Klinik Psikiyatri. 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2018: 313-338.
23. Horwitz A V, Wakefield JC, Lorenzo-Luaces L. History of depression. *The Oxford handbook of mood disorders.* 2016;11–23.
24. Goldstein WN, Anthony RN. The Diagnosis of Depression and the DSM s. *Am J Psychother.* 1988;42(2):180–96.
25. Rodríguez-Testal JF, Senín-Calderón C, Perona-Garcelán S. From DSM-IV-TR to DSM-5: Analysis of some changes. *International Journal of Clinical and Health Psychology.* 2014;14(3):221–31.
26. American Psychiatric Association. American Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition Text Revision. 1st ed. American Psychiatric Association, editor. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2022.
27. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(4):336–46.
28. Güleç C. Affektif bozuklukların yaygınlığı ve bu konudaki tutumlar üzerine sağlık örgütlenişinin etkisini araştıran bir çalışma. Yayımlanmamış Doçentlik Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara. 1981;
29. TÜİK, İstatistiklerle Türkiye, 2021.

30. Arnaud AM, Brister TS, Duckworth K, Foxworth P, Fulwider T, Suthoff ED, et al. Impact of major depressive disorder on comorbidities: a systematic literature review. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(6):43390.
31. Jain S, Gupta S, Li VW, Suthoff E, Arnaud A. Humanistic and economic burden associated with depression in the United States: a cross-sectional survey analysis. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):542.
32. Network GB of DC. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). 2020.
33. Stahl S. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press; 2021: 129-236. 2021.
34. Hollon SD. What We Got Wrong About Depression and Its Treatment. *Behaviour Research and Therapy*. 2024;104599.
35. Andrews PW, Bharwani A, Lee KR, Fox M, Thomson Jr JA. Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;51:164–88.
36. Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L. From serotonin to neuroplasticity: evolution of theories for major depressive disorder. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:264558.
37. Stahl S. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press; 2021: 237-283.
38. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(3):327–37.
39. Nutt DJ, Baldwin DS, Clayton AH. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(6):3–8.

40. Murrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(7):472–86.
41. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*. 2019;102(1):75–90.
42. Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):42–53.
43. Yu N, Song H, Chu G, Zhan X, Liu B, Mu Y, et al. Basal forebrain cholinergic innervation induces depression-like behaviors through ventral subiculum hyperactivation. *Neurosci Bull*. 2023;39(4):617–30.
44. Higley MJ, Picciotto MR. Neuromodulation by acetylcholine: examples from schizophrenia and depression. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;29:88–95.
45. Fuchs E, Flügge G. Adult neuroplasticity: more than 40 years of research. *Neural Plast*. 2014;2014.
46. Masi G, Brovedani P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*. 2011;25(11):913–31.
47. Phillips C. Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: making the neuroplastic connection. *Neural Plast*. 2017;2017.
48. Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry*. 2020;25(3):530–43.
49. Shi Y, Luan D, Song R, Zhang Z. Value of peripheral neurotrophin levels for the diagnosis of depression and response to treatment: a systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*. 2020;41:40–51.

50. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):527–32.
51. Shi Y, Luan D, Song R, Zhang Z. Value of peripheral neurotrophin levels for the diagnosis of depression and response to treatment: a systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*. 2020;41:40–51.
52. Madaan V, Wilson DR. Neuropeptides: relevance in treatment of depression and anxiety disorders. *Drug News Perspect*. 2009;22(6):319–24.
53. Hosseinichimeh N, Rahmandad H, Wittenborn AK. Modeling the hypothalamus–pituitary–adrenal axis: A review and extension. *Math Biosci*. 2015;268:52–65.
54. Musselman D, Nemeroff C. Depression and Endocrine Disorders: Focus on the Thyroid and Adrenal System. *The British Journal of Psychiatry*. 1996;168(S30):123–8.
55. Rush A, Giles D, Schlessner M et al. Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression. *Biol Psychiatry*. 1997;41(9):915–28.
56. Arborelius L, Owens M, Plotsky P et al. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*. 1999;160(1):1–12.
57. Bahls SC, Carvalho GA de. The relation between thyroid function and depression: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2004;26:41–9.
58. Q Gong, Y He. Depression, Neuroimaging and Connectomics: A Selective Overview. *Biol Psychiatry*. 2015;77(3):223–35.
59. Zhao YJ, Du MY, Huang XQ, Lui S, Chen ZQ, Liu J, et al. Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2014;44(14):2927–37.

60. Belleau EL, Treadway MT, Pizzagalli DA. The impact of stress and major depressive disorder on hippocampal and medial prefrontal cortex morphology. *Biol Psychiatry*. 2019;85(6):443–53.
61. Binnewies J, Nawijn L, Brandmaier AM, Baaré WFC, Bartrés-Faz D, Drevon CA, et al. Associations of depression and regional brain structure across the adult lifespan: Pooled analyses of six population-based and two clinical cohort studies in the European Lifebrain consortium. *Neuroimage Clin*. 2022; 36: 103180.
62. Zheng R, Zhang Y, Yang Z, Han S, Cheng J. Reduced brain gray matter volume in patients with first-episode major depressive disorder: a quantitative meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:671348.
63. Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TGM, Sämann PG, Frodl T, Jahanshad N, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):806–12.
64. Nolan M, Roman E, Nasa A, Levins KJ, O’Hanlon E, O’Keane V, et al. Hippocampal and amygdalar volume changes in major depressive disorder: a targeted review and focus on stress. *Chronic Stress*. 2020;4: 24705.
65. Kalyoncu A, Gonul AS. The Emerging Role of SPECT Functional Neuroimaging in Schizophrenia and Depression. *Front Psychiatry*. 2021;12:716600.
66. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013;246:199–229.
67. Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: cause or consequence in that illness? *World J Psychiatry*. 2016;6(3): 283.

68. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American journal of psychiatry*. 2000;157(10):1552–62.
69. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(1):109–14.
70. Fernandez-Pujals AM, Adams MJ, Thomson P, McKechnie AG, Blackwood DHR, Smith BH, et al. Epidemiology and heritability of major depressive disorder, stratified by age of onset, sex, and illness course in Generation Scotland: Scottish Family Health Study (GS: SFHS). *PLoS One*. 2015;10(11):e0142197.
71. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front Psychiatry* [Internet]. 2018;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2018.00334>
72. Yeh YW, Kuo SC, Chen CY, Liang CS, Ho PS, Yen CH, et al. Harm avoidance involved in mediating the association between nerve growth factor (NGF) gene polymorphisms and antidepressant efficacy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2015;183:187–94.
73. Xie T, Stathopoulou MG, De Andrés F, Siest G, Murray H, Martin M, et al. VEGF-related polymorphisms identified by GWAS and risk for major depression. *Transl Psychiatry*. 2017;7(3):e1055–e1055.
74. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013;246:199–229.
75. Zou H, Zhou H, Yan R, Yao Z, Lu Q. Chronotype, circadian rhythm, and psychiatric disorders: Recent evidence and potential mechanisms. *Front Neurosci*. 2022;16:811771.

76. Li X, Su X, Liu J, Li H, Li M, Team 23andMe Research, et al. Transcriptome-wide association study identifies new susceptibility genes and pathways for depression. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):306.
77. Ciuculete DM, Voisin S, Kular L, Jonsson J, Rask-Andersen M, Mwinyi J, et al. meQTL and ncRNA functional analyses of 102 GWAS-SNPs associated with depression implicate HACE1 and SHANK2 genes. *Clin Epigenetics*. 2020;12:1–14.
78. Levey DF, Stein MB, Wendt FR, Pathak GA, Zhou H, Aslan M, et al. Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in > 1.2 million individuals highlight new therapeutic directions. *Nat Neurosci*. 2021;24(7):954–63.
79. Lesmana MHS, Le NQK, Chiu WC, Chung KH, Wang CY, Irham LM, et al. Genomic-Analysis-Oriented Drug Repurposing in the Search for Novel Antidepressants. *Biomedicines*. 2022;10(8):1947.
80. Alshaya DS. Genetic and epigenetic factors associated with depression: An updated overview. *Saudi J Biol Sci*. 2022;29(8):103311.
81. İzmirli M, Tufan T, Alptekin D. DNA metilasyonu. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2012;21(4):274–82.
82. Güler C, Peynircioğlu BB. DNA metilasyonu ve hastalıklarla ilişkisi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2016;(2):61–8.
83. Reynard LN, Bui C, Syddall CM, Loughlin J. CpG methylation regulates allelic expression of GDF5 by modulating binding of SP1 and SP3 repressor proteins to the osteoarthritis susceptibility SNP rs143383. *Hum Genet*. 2014;133:1059–73.
84. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2022: 183-193.

85. Ratheesh A, Davey C, Hetrick S, Alvarez-Jimenez M, Voutier C, Bechdolf A, et al. A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(4):273–84.
86. Kennedy SH, Lam RW, Nutt DJ, Thase M. Treating depression effectively. SciELO Espana; 2004.
87. Dilbaz N, Darçin AE, Çavuş SY. Depresyon Tedavisinde Karşılanmamış İhtiyaçlar: Eşanlı Anksiyete ve Yaklaşım. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2011;21(1):10–9.
88. Association AP. Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts. 2019.
89. Edelmann E, Leßmann V, Brigadski T. Pre-and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology.* 2014;76:610–27.
90. Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(3):209–19.
91. Waterhouse EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Molecular and Cellular Neuroscience.* 2009;42(2):81–9.
92. Duman RS, Deyama S, Fogaça MV. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *European Journal of Neuroscience.* 2021;53(1):126–39.
93. Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa III R, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics.* 1991;10(3):558–68.

94. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7777.
95. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory? *Front Mol Neurosci.* 2010;3:865.
96. Fernandes BS, Steiner J, Berk M, Molendijk ML, Gonzalez-Pinto A, Turck CW, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry.* 2015;20(9):1108–19.
97. Bora E. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2019;49(12):1971–9.
98. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2011;16(9):960–72.
99. Di Carlo P, Punzi G, Ursini G. BDNF and Schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2019;29(5):200.
100. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(7):1101–13.
101. Lin PY. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Neurosci Lett.* 2009;466(3):139–43.
102. Munkholm K, Vinberg M, Kessing L V. Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2016;21(2):216–28.
103. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar

- disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res.* 2011;45(8):995–1004.
104. Suliman S, Hemmings SMJ, Seedat S. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Front Integr Neurosci.* 2013;7:55.
 105. Molendijk ML, Bus BAA, Spinhoven P, Penninx BWJH, Prickaerts J, Oude Voshaar RC, et al. Gender specific associations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor in anxiety. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2012;13(7):535–43.
 106. Fontenelle LF, Barbosa IG, Luna JV, Rocha NP, Miranda AS, Teixeira AL. Neurotrophic factors in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2012;199(3):195–200.
 107. Wang Y, Mathews CA, Li Y, Lin Z, Xiao Z. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma levels in drug-naïve OCD patients are lower than those in healthy people, but are not lower than those in drug-treated OCD patients. *J Affect Disord.* 2011;133(1–2):305–10.
 108. Maina G, Rosso G, Zanardini R, Bogetto F, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve obsessive–compulsive patients: a case–control study. *J Affect Disord.* 2010;122(1–2):174–8.
 109. Hao LS, Du Y, Chen L, Jiao YG, Cheng Y. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2022;151:676–82.
 110. Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J, et al. The role of BDNF on neural plasticity in depression. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:82.
 111. Duman RS, Deyama S, Fogaça MV. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *European Journal of Neuroscience.* 2021;53(1):126–39.

112. Adachi N, Numakawa T, Richards M, Nakajima S, Kunugi H. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases. *World J Biol Chem.* 2014;5(4):409.
113. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx B, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484). *Mol Psychiatry.* 2014;19(7):791–800.
114. Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig.* 2010;7(4):231.
115. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry.* 2008;64(6):527–32.
116. Cavaleri D, Moretti F, Bartocetti A, Mauro S, Crocamo C, Carrà G, et al. The role of BDNF in major depressive disorder, related clinical features, and antidepressant treatment: Insight from meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023;105159.
117. Zheng J. Molecular mechanism of TRP channels. *Compr Physiol.* 2013;3(1):221.
118. Piciu F, Balas M, Badea MA, Cucu D. TRP Channels in Tumoral Processes Mediated by Oxidative Stress and Inflammation. *Antioxidants.* 2023;12(7):1327.
119. Nilius B, Owsianik G, Voets T, Peters JA. Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiol Rev.* 2007;87(1):165–217.
120. Zhong T, Zhang W, Guo H, Pan X, Chen X, He Q, et al. The regulatory and modulatory roles of TRP family channels in malignant tumors and relevant therapeutic strategies. *Acta Pharm Sin B.* 2022;12(4):1761–80.

121. Zhang M, Ma Y, Ye X, Zhang N, Pan L, Wang B. TRP (transient receptor potential) ion channel family: Structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):261.
122. Wang H, Cheng X, Tian J, Xiao Y, Tian T, Xu F, et al. TRPC channels: Structure, function, regulation and recent advances in small molecular probes. *Pharmacol Ther.* 2020;209:107497.
123. Eder P, Poteser M, Groschner K. TRPC3: a multifunctional, pore-forming signalling molecule. *Transient Receptor Potential (TRP) Channels.* 2007;77–92.
124. Kim Y, Wong ACY, Power JM, Tadros SF, Klugmann M, Moorhouse AJ, et al. Alternative splicing of the TRPC3 ion channel calmodulin/IP3 receptor-binding domain in the hindbrain enhances cation flux. *Journal of Neuroscience.* 2012;32(33):11414–23.
125. Wang H, Cheng X, Tian J, Xiao Y, Tian T, Xu F, et al. TRPC channels: Structure, function, regulation and recent advances in small molecular probes. *Pharmacol Ther.* 2020;209:107497.
126. Gualdani R, Gailly P. How TRPC Channels Modulate Hippocampal Function. *Int J Mol Sci.* 2020;
127. Louhivuori LM, Jansson L, Turunen PM, Jäntti MH, Nordström T, Louhivuori V, et al. Transient Receptor Potential Channels and Their Role in Modulating Radial Glial–Neuronal Interaction: A Signaling Pathway Involving mGluR5. *Stem Cells Dev.* 2015;24(6):701–13.
128. Shim S, Goyal R, Panoutsopoulos AA, Balashova OA, Lee D, Borodinsky LN. Calcium dynamics at the neural cell primary cilium regulate Hedgehog signaling–dependent neurogenesis in the embryonic neural tube. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2023;120(23):e2220037120.

129. Deurloo MHS, Turlova E, Chen WL, Lin YW, Tam E, Tassew NG, et al. Transcription factor 2I regulates neuronal development via TRPC3 in 7q11. 23 disorder models. *Mol Neurobiol.* 2019;56:3313–25.
130. Roedding AS, Gao AF, Wu AML, Li PP, Kish SJ, Warsh JJ. TRPC3 protein is expressed across the lifespan in human prefrontal cortex and cerebellum. *Brain Res.* 2009;1260:1–6.
131. Amaral MD, Pozzo-Miller L. BDNF induces calcium elevations associated with I BDNF, a nonselective cationic current mediated by TRPC channels. *J Neurophysiol.* 2007;98(4):2476–82.
132. Amaral MD, Pozzo-Miller L. TRPC3 channels are necessary for brain-derived neurotrophic factor to activate a nonselective cationic current and to induce dendritic spine formation. *Journal of Neuroscience.* 2007;27(19):5179–89.
133. Neuner SM, Wilmott LA, Hope KA, Hoffmann B, Chong JA, Abramowitz J, et al. TRPC3 channels critically regulate hippocampal excitability and contextual fear memory. *Behavioural brain research.* 2015;281:69–77.
134. Cheng Q, Song SH, Augustine GJ. Calcium-dependent and synapsin-dependent pathways for the presynaptic actions of BDNF. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:75.
135. Jia Y, Zhou J, Tai Y, Wang Y. TRPC channels promote cerebellar granule neuron survival. *Nat Neurosci.* 2007;10(5):559–67.
136. Zhou FW, Matta SG, Zhou FM. Constitutively active TRPC3 channels regulate basal ganglia output neurons. *Journal of Neuroscience.* 2008;28(2):473–82.
137. Qin X, Liu Y, Zhu M, Yang Z. The possible relationship between expressions of TRPC3/5 channels and cognitive changes in rat model of chronic unpredictable stress. *Behavioural brain research.* 2015;290:180–6.
138. Su B, Ji YS, Sun X lu, Liu XH, Chen ZY. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-induced mitochondrial motility arrest and presynaptic docking

- contribute to BDNF-enhanced synaptic transmission. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(3):1213–26.
- 139.** Mizoguchi Y, Monji A. TRPC channels and brain inflammation. *Transient Receptor Potential Canonical Channels and Brain Diseases*. 2017;111–21.
- 140.** Wang H, He Y, Sun Z, Ren S, Liu M, Wang G, et al. Microglia in depression: An overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):132.
- 141.** Nakata H, Nakamura S. Brain-derived neurotrophic factor regulates AMPA receptor trafficking to post-synaptic densities via IP3R and TRPC calcium signaling. *FEBS Lett*. 2007;581(10):2047–54.
- 142.** Martínez-Turrillas R, Del Río J, Frechilla D. Sequential changes in BDNF mRNA expression and synaptic levels of AMPA receptor subunits in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment. *Neuropharmacology*. 2005;49(8):1178–88.
- 143.** Izuyama, Satoshi, and Katsuyuki Kaneda. Role of medial prefrontal cortex TRPC3 and TRPC6 activation in the antidepressant-like effects of ketamine. In: *Abstracts of the Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society*. The Japanese Pharmacological Society; 2021. p. 3-O.
- 144.** Yuji D, Katsuyuki K. Ketaminin antidepresan benzeri etkilerinde medial prefrontal korteks TRPC3 ve TRPC6 aktivasyonunun rolü. In 2021. J-STAGE üst Japon Farmakoloji Derneği Yıllık Toplantı Özetleri Japon Farmakoloji Derneği 94. Yıllık Toplantısı.
- 145.** Dhar M, Wayman GA, Zhu M, Lambert TJ, Davare MA, Appleyard SM. Leptin-induced spine formation requires TrpC channels and the CaM kinase cascade in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(30):10022–33.
- 146.** Kılıç M. Belirti Tarama Listesi (SCL-90-R)’nin geçerlilik ve güvenirliği. *Turkish Psychological Counseling and Guidance Journal*. 1991;1(2):45–52.

147. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin gecerliligi uzerine bit calisma (A study on the validity of Beck Depression Inventory.). Psikoloji Dergisi. 1988;6:118–22.
148. At B. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:53–63.
149. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. J Cogn Psychother. 1998;12(2):163.
150. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J Consult Clin Psychol. 1988;56(6):893.
151. Van Loo HM, Van Borkulo CD, Peterson RE, Fried EI, Aggen SH, Borsboom D, et al. Robust symptom networks in recurrent major depression across different levels of genetic and environmental risk. J Affect Disord. 2018;227:313–22.
152. Caldieraro MA, Vares EA, Souza LH, Spanemberg L, Guerra TA, Wollenhaupt-Aguiar B, et al. Illness severity and biomarkers in depression: using a unidimensional rating scale to examine BDNF. Compr Psychiatry. 2017;75:46–52.
153. Filuś J, Rybakowski J. Serum BDNF levels and intensity of depressive symptoms. Neuropsychiatria i Neuropsychologia/Neuropsychiatry and Neuropsychology. 2010;5(3).
154. Kheirouri S, Noorazar SG, Alizadeh M, Dana-Alamdari L. Elevated brain-derived neurotrophic factor correlates negatively with severity and duration of major depressive episodes. Cognitive and Behavioral Neurology. 2016;29(1):24–31.
155. Wolkowitz OM, Wolf J, Shelly W, Rosser R, Burke HM, Lerner GK, et al. Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35(7):1623–30.

156. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx B, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484). *Mol Psychiatry*. 2014;19(7):791–800.
157. Hall JR, O'Bryant SE, Johnson L, Barber RC. Depression and brain-derived neurotrophic factor levels in Alzheimer's disease. *Neurosci Med*. 2011;2(1):43.
158. Groves JO. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry*. 2007;12(12):1079–88.
159. Elfving B, Buttenschøn HN, Foldager L, Poulsen PHP, Andersen JH, Grynderup MB, et al. Depression, the Val66Met polymorphism, age, and gender influence the serum BDNF level. *J Psychiatr Res*. 2012;46(9):1118–25.
160. Kotan Z, Sarandöl E, Kırhan E, Özkaya G, Kırılı S. Serum brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor and leptin levels in patients with a diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic features. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2012;2(2):65–74.
161. Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Gabriela Nielsen M, Placentino A, et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2010;11(6):763–73.
162. Lee BH, Kim YK. Reduced platelet BDNF level in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(5):849–53.
163. Druzhkova T, Pochigaeva K, Yakovlev A, Kazimirova E, Grishkina M, Chepelev A, et al. Acute stress response to a cognitive task in patients with major depressive disorder: potential metabolic and proinflammatory biomarkers. *Metab Brain Dis*. 2019;34(2):621–9.
164. Dell'Osso L, Bianchi C, Del Debbio A, Roncaglia I, Veltri A, Carlini M, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression. *Journal of Psychopathology*. 2010;16:138–43.

165. 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. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255:381–6.
166. 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. *Biol Psychiatry*. 2003;54(1):70–5.
167. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord*. 2007;101(1–3):239–44.
168. Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig*. 2010;7(4):231.
169. Takebayashi N, Maeshima H, Baba H, Nakano Y, Satomura E, Kita Y, et al. Duration of last depressive episode may influence serum BDNF levels in remitted patients with major depression. *Depress Anxiety*. 2012;29(9):775–9.
170. Suri D, Vaidya VA. Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: relevance to hippocampal structural and functional plasticity. *Neuroscience*. 2013;239:196–213.
171. Halbach O von B und. Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus. *Front Aging Neurosci*. 2010;2:36.
172. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Heo S, McLaren M, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(15):5368–75.
173. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*. 2005;26(1):115–23.

174. Webster MJ, Herman MM, Kleinman JE, Weickert CS. BDNF and trkB mRNA expression in the hippocampus and temporal cortex during the human lifespan. *Gene Expression Patterns*. 2006;6(8):941–51.
175. Mizoguchi Y, Kato TA, Seki Y, Ohgidani M, Sagata N, Horikawa H, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) induces sustained intracellular Ca²⁺ elevation through the up-regulation of surface transient receptor potential 3 (TRPC3) channels in rodent microglia. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(26):18549–55.
176. Li HS, Xu XZS, Montell C. Activation of a TRPC3-dependent cation current through the neurotrophin BDNF. *Neuron*. 1999;24(1):261–73.
177. Bandleon S, Strunz PP, Pickel S, Tiapko O, Cellini A, Miranda-Laferte E, Eder-Negrin P. FKBP52 regulates TRPC3-dependent Ca²⁺ signals and the hypertrophic growth of cardiomyocyte cultures. *J Cell Sci*. 2019;132(20):jcs231506.
178. Amaral MD, Pozzo-Miller L. TRPC3 channels are necessary for brain-derived neurotrophic factor to activate a nonselective cationic current and to induce dendritic spine formation. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(19):5179–89.
179. Mizoguchi Y, Kato TA, Seki Y, Ohgidani M, Sagata N, Horikawa H, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) induces sustained intracellular Ca²⁺ elevation through the up-regulation of surface transient receptor potential 3 (TRPC3) channels in rodent microglia. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(26):18549–55.
180. Li Y, Jia YC, Cui K, Li N, Zheng ZY, Wang Y zheng, et al. Essential role of TRPC channels in the guidance of nerve growth cones by brain-derived neurotrophic factor. *Nature*. 2005;434(7035):894–8.
181. Qin X, Liu Y, Zhu M, Yang Z. The possible relationship between expressions of TRPC3/5 channels and cognitive changes in rat model of chronic unpredictable stress. *Behavioural brain research*. 2015;290:180–6.

182. She YJ, Pan J, Peng LM, Ma L, Guo X, Lei DX, et al. Ketamine modulates neural stem cell differentiation by regulating TRPC3 expression through the GSK3 β / β -catenin pathway. *Neurotoxicology*. 2023;94:1–10.
183. Martin-Trujillo A, Iglesias-Platas I, Coto E, Corral-Juan M, San Nicolás H, Corral J, et al. Genotype of an individual single nucleotide polymorphism regulates DNA methylation at the TRPC3 alternative promoter. *Epigenetics*. 2011;6(10):1236–41.
184. Becker EBE, Fogel BL, Rajakulendran S, Dulneva A, Hanna MG, Perlman SL, et al. Candidate screening of the TRPC3 gene in cerebellar ataxia. *The Cerebellum*. 2011;10:296–9.
185. Li M, D’Arcy C, Li X, Zhang T, Joobar R, Meng X. What do DNA methylation studies tell us about depression? A systematic review. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):68.
186. Chen D, Meng L, Pei F, Zheng Y, Leng J. A review of DNA methylation in depression. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2017;43:39–46.
187. Bakusic J, Schaufeli W, Claes S, Godderis L. Stress, burnout and depression: A systematic review on DNA methylation mechanisms. *J Psychosom Res*. 2017;92:34–44.
188. Kraus-Stojanowic I, Baron R, Cascorbi I. TRP Gene Polymorphism and Disease Risk. In: *TRP Channels as Therapeutic Targets*. Elsevier; 2015. p. 59–87.
189. National Institutes of Health. National Library of Medicine. 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs13121031>.
190. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The association of cigarette smoking with depression and anxiety: a systematic review. *Nicotine & Tobacco Research*. 2016;19(1):3–13.

191. Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. Cigarette smoking and depression: tests of causal linkages using a longitudinal birth cohort. *The British Journal of Psychiatry*. 2010;196(6):440–6.
192. Weinberger AH, Kashan RS, Shpigel DM, Esan H, Taha F, Lee CJ, et al. Depression and cigarette smoking behavior: A critical review of population-based studies. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017;43(4):416–31.
193. Jamal M, Van der Does W, Elzinga BM, Molendijk ML, Penninx BWJH. Association between smoking, nicotine dependence, and BDNF Val66Met polymorphism with BDNF concentrations in serum. *Nicotine & Tobacco Research*. 2015;17(3):323–9.
194. Colle R, Trabado S, Rotenberg S, Brailly-Tabard S, Benyamina A, Aubin HJ, et al. Tobacco use is associated with increased plasma BDNF levels in depressed patients. *Psychiatry Res*. 2016;246:370–2.
195. Shafiee A, Beiky M, Mohammadi I, Rajai S, Jafarabady K, Moradi S, et al. Effect of smoking on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) blood levels: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2024;
196. Galle S, Licher S, Milders M, Deijen JB, Scherder E, Drent M, et al. Plasma brain-derived neurotropic factor levels are associated with aging and smoking but not with future dementia in the rotterdam study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021;80(3):1139–49.
197. Perera M, Tham J, Azam SMF. Factors Associated with Depression Among Undergraduates: A Review of Existing Literature. 2023;
198. Wang R, Davies H, hyuck Lee S, Coleman J, Eley T, Breen G. T41. Joint Multi-Family History And Multi-Polygenic Score Prediction Of Major Depressive Disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2023;75:S183.
199. Özer D, Kocabıyık A, Girgin V, Demiraslan P. Ergenlerde depresyon: Epidemiyoloji, klinik görünüm, komorbidite, seyir, komplikasyonlar. *Düşünen Adam*. 2002;15(2):90–6.

200. Gorham LS, Sadeghi N, Eisner L, Taigman J, Haynes K, Qi K, et al. Clinical utility of family history of depression for prognosis of adolescent depression severity and duration assessed with predictive modeling. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2022;63(8):939–47.
201. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev*. 2007;27(8):959–85.
202. Harder A, Nguyen TD, Pasman JA, Mosing MA, Hägg S, Lu Y. Genetics of age-at-onset in major depression. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):124.
203. Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M, Biggs MM, Shores-Wilson K, Wisniewski SR, et al. Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: A STAR* D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *J Psychiatr Res*. 2007;41(3–4):214–21.
204. Ferentinos P, Koukounari A, Power R, Rivera M, Uher R, Craddock N, et al. Familiality and SNP heritability of age at onset and episodicity in major depressive disorder. *Psychol Med*. 2015;45(10):2215–25.
205. Agerbo E, Trabjerg BB, Børglum AD, Schork AJ, Vilhjálmsson BJ, Pedersen CB, et al. Risk of early-onset depression associated with polygenic liability, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(4):387–97.
206. Serretti A, Chiesa A, Calati R, Linotte S, Sentissi O, Papageorgiou K, et al. Influence of family history of major depression, bipolar disorder, and suicide on clinical features in patients with major depression and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;263:93–103.
207. Orsolini L, Latini R, Pompili M, Serafini G, Volpe U, Vellante F, et al. Understanding the complex of suicide in depression: from research to clinics. *Psychiatry Investig*. 2020;17(3):207.

- 208.** Wang H, Lyu N, Huang J, Fu B, Shang L, Yang F, et al. Real-world evidence from a retrospective study on suicide during depression: clinical characteristics, treatment patterns and disease burden. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):300.
- 209.** Dong M, Wang SB, Li Y, Xu DD, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicidal behaviors in patients with major depressive disorder in China: a comprehensive meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;225:32–9.
- 210.** Dong M, Zeng LN, Lu L, Li XH, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: a meta-analysis of observational surveys. *Psychol Med*. 2019;49(10):1691–704.
- 211.** Wiebenga JXM, Dickhoff J, Mérelle SYM, Eikelenboom M, Heering HD, Gilissen R, et al. Prevalence, course, and determinants of suicide ideation and attempts in patients with a depressive and/or anxiety disorder: A review of NESDA findings. *J Affect Disord*. 2021;283:267–77.

6. EKLER

Ek-1: Sosyo-demografik Veri Formu

Sosyo-demografik Veri Formu

1. Adı-Soyadı	
2. Cinsiyeti	1. Kadın 2. Erkek
3. Doğum Tarihi / Yeri	
6. Diğer tıbbi hastalık/ameliyat	0. Yok 1. Var
7. Yaşadığı Yer	1. İl merkezi 2. İlçe merkezi 3. Kasaba 4. Köy
8. Öğrenim Durumu	Yıl olarak
9. Medeni Durum	Evli Bekar Dul Boşanmış
10. Sigara Kullanımı	0. Yok 1. Var
11. Alkol Kullanımı	0. Yok 1. Var
12. Madde Kullanımı	0. Yok 1. Var
13. Aile öyküsü	0. Yok 1. var (2.depresif bozukluk 3.anksiyete bozukluğu 4.panik bozukluk 5.bipolar bozukluk 6.şizofreni)
14.Psikotrop kullanım öyküsü	0. Yok 1. Var (1.Grup 2.Etken Madde 3.Süre)

Ek-2: Semptom Tarama Anketi 90 maddelik gözden geçirilmiş hali (SCL-90-R)

SCL-90-R

(psikolojik belirti tarama listesi)

ADI, SOYADI:..... YAŞ: CİNSİYETİ (E/K): MESLEĞİ:

AÇIKLAMA: Aşağıda zaman zaman herkeste olabilecek yakınmaların ve sorunların bir listesi vardır. Lütfen her birini dikkatle okuyunuz. Sonra bu durumun bu gün de dahil olmak üzere son üç ay içerisinde sizi ne ölçüde huzursuz ve tedirgin ettiğini gösterilen şekilde numaralandırarak işaretleyiniz.

Hiç : 0 Örnek: 1. (2) Baş ağrısı Çok az 1
Orta derecede 2
Oldukça fazla : 3
İleri derecede 4

1. () Baş ağrısı
2. () Sinirlilik ya da içinin titremesi
3. () Zihinden atamadığınız tekrarlayan, hoş gitmeyen düşünceler
4. () Baygınlık ya da baş dönmesi
5. () Cinsel arzu ve ilginin kaybı
6. () Başkaları tarafından eleştirilme duygusu
7. () Herhangi bir kimsenin düşüncelerinizi kontrol edebileceği fikri
8. () Sorunlarınızdan pek çoğu için başkalarının suçlanması gerektiği duygusu
9. () Olayları anımsamada güçlük
10. () Dikkatsizlik ya da sakarlıkla ilgili düşünceler
11. () Kolayca gücenme, rahatsız olma hissi
12. () Göğüs ya da kalp bölgesinde ağrılar
13. () Caddelerde veya açık alanlarda korku hissi
14. () Enerjinizde azalma veya yavaşlama hali

15. () Yaşamınızın sonlanması düşünceleri
16. () Başka kişilerin duymadıkları sesleri duyma
17. () Titreme
18. () Çoğu kişiye güvenilmemesi gerektiği hissi
19. () İştah azalması
20. () Kolayca ağlama
21. () Karşı cinsten kişilerle utangaçlık ve rahatsızlık hissi
22. () Tuzağa düşürülmüş veya yakalanmış olma hissi
23. () Bir neden olmaksızın aniden korkuya kapılma
24. () Kontrol edilemeyen öfke patlamaları
25. () Evden dışarı yalnız çıkma korkusu
26. () Olanlar için kendisini suçlama
27. () Belin alt kısmında ağrılar
28. () İşlerin yapılmasında erteleme duygusu
29. () Yalnızlık hissi
30. () Karamsarlık hissi
31. () Her şey için çok fazla endişe duyma
32. () Her şeye karşı ilgisizlik hali
33. () Korku hissi
34. () Duygularınızın kolayca incitilebilmesi hali
35. () Diğer insanların sizin özel düşüncelerinizi bilmesi
36. () Başkalarının sizi anlamadığı veya hissedemeyeceği duygusu
37. () Başkalarının sizi sevmediği ya da dostça olmayan davranışlar gösterdiği hissi
38. () İşlerin doğru yapıldığından emin olmak için çok yavaş yapmak
39. () Kalbin çok hızlı çarpması
40. () Bulantı ve midede rahatsızlık hissi
41. () Kendini başkalarından aşağı görme
42. () Adale (kas) ağrıları

43. () Başkalarının sizi gözlediği veya hakkınızda konuştuğu hissi
44. () Uykuya dalmada güçlük
45. () Yaptığınız işleri bir ya da birkaç kez kontrol etme
46. () Karar vermede güçlük
47. () Otobüs, tren, metro gibi araçlarla yolculuk etme korkusu
48. () Nefes almada güçlük
49. () Soğuk veya sıcak basması
50. () Sizi korkutan belirli uğraş, yer veya nesnelerden kaçınma durumu
51. () Hiç bir şey düşünmeme hali
52. () Bedeninizin bazı kısımlarında uyuşma, karıncalanma olması
53. () Boğazınıza bir yumru takınmış hissi
54. () Gelecek konusunda ümitsizlik
55. () Düşüncelerinizi bir konuya yoğunlaştırmada güçlük
56. () Bedeninizin çeşitli kısımlarında zayıflık hissi
57. () Gerginlik veya coşku hissi
58. () Kol ve bacaklarda ağırlık hissi
59. () Ölüm ya da ölme düşünceleri
60. () Aşırı yemek yeme
61. () İnsanlar size baktığı veya hakkınızda konuştuğu zaman rahatsızlık duyma
62. () Size ait olmayan düşüncelere sahip olma
63. () Bir başkasına vurmak, zarar vermek, yaralamak dürtülerinin olması
64. () Sabahın erken saatlerinde uyanma
65. () Yıkanma, sayma, dokunma, gibi bazı hareketleri yineleme hali
66. () Uykuda huzursuzluk, rahat uyuyamama
67. () Bazı şeyleri kırıp dökme hissi
68. () Başkalarının paylaşıp kabul etmediği inanç ve düşüncelerin olması
69. () Başkalarının yanında kendini çok sıkılgan hissetme
70. () Çarşı, sinema gibi kalabalık yerlerde rahatsızlık hissi

71. () Her şeyin bir yük gibi görünmesi
72. () Dehşet ve panik nöbetleri
73. () Toplum içinde yer, içerken huzursuzluk hissi
74. () Sık sık tartışmaya girme
75. () Yalnız bırakıldığınızda sinirlilik hali
76. () Başkalarının sizi başarılarınız için yeterince takdir etmediği duygusu
77. () Başkalarıyla birlikte olunan durumlarda bile yalnızlık hissetme
78. () Yerinizde duramayacak ölçüde rahatsızlık hissetme
79. () Değersizlik duygusu
80. () Size kötü bir şey olacakmış hissi
81. () Bağırma ya da eşyaları fırlatma
82. () Topluluk içinde bayılacağınız korkusu
83. () Eğer izin vererseniz insanların sizi sömüreceği duygusu
84. () Cinsiyet konusunda sizi çok rahatsız eden düşüncelerin olması
85. () Günahlarınızdan dolayı cezalandırılmanız gerektiği düşüncesi
86. () Korkutucu türden düşünce ve hayaller
87. () Bedeninizde ciddi bir rahatsızlık olduğu düşüncesi
88. () Başka bir kişiye karşı asla yakınlık duymama
89. () Suçluluk duygusu
90. () Aklınızda bir bozukluğun olduğu düşüncesi

Ek-3: Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....

designed by Emrah SONGUR M.D.

Ek-3: Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Geçmişe baktığımda umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgıyım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyorum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabiliirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir iş bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uyku her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapıpı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolayı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

designed by Emrah SONGUR M.D.