

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK İLE İLİŞKİLİ MİKRO
RNA'LAR VE BİLİŞSEL İŞLEVLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. ALPER MERT

DANIŞMAN
DOÇ. DR. BENGÜ YÜCENS

DENİZLİ – 2022

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK İLE İLİŞKİLİ MİKRO
RNA'LAR VE BİLİŞSEL İŞLEVLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. ALPER MERT

DANIŞMAN
DOÇ. DR. BENGÜ YÜCENS

DENİZLİ – 2022

Doç. Dr. Bengü YÜCENS danışmanlığında Dr. Alper MERT tarafından yapılan ‘‘Major depresif bozukluk ile ilişkili mikro RNA’lar ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin araştırılması’’ başlıklı tez çalışması 09/05/2022 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Selim TÜMİKAYA

ÜYE: Doç. Dr. Bengü YÜCENS

ÜYE: Doç. Dr. Ayşegül KART

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım. 09/05/2022

Prof. Dr. Melek BOR KÜÇÜKATAY

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle yaşamıma kattıkları her şey için tez danışmanım Doç. Dr. Bengü YÜCENS başta olmak üzere değerli hocalarım, Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU, Prof. Dr. Osman İ. ÖZDEL, Prof. Dr. Gülfizar SÖZERİ VARMA, Prof. Dr. Selim TÜMKAYA, Doç. Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR, Doç. Dr. Tuğçe TOKER UĞURLU ve Dr. Öğr. Üyesi Osman Zülkif TOPAK'a,

Tezimin planlanmasında ve tezime başlamamda olduğu kadar asistanlık hayatımda bana kattıklarından ötürü Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ'ye,

Tezimin istatistik alanındaki yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL'a,

Psikiyatri hastanemizin başta asistan hekim arkadaşlarım olmak üzere bütün çalışanlarına,

Genetik alanında her türlü yardımlarını benden esirgemeyen Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hakan AKÇA'ya ve her türlü katkılarından dolayı değerli çalışma arkadaşım Dr. Ege Rıza KARAGÜR'e,

Asistanlık hayatım boyunca her zaman yanımda olan, sevgi ve emeğiyle bana hep destek olan canım eşim Dr. Tuğçe SÖYLEYİCİ MERT'e, hayatım boyunca her türlü zorluğa göğüs gererek beni bugünlere getiren, destek ve tecrübelerini benden esirgemeyen başta annem, babam ve kardeşim olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
TABLOLAR DİZİNİ	IX
ÖZET.....	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK.....	4
Tanım	4
Tarihçe	4
Epidemiyoloji	6
Etiyoloji.....	7
Klinik Görünüm ve Tanı.....	20
Depresyonda Sağlıktaım	23
Çocukluk Çağı Travmaları	27
Depresyonda Bilişsel İşlevler	28
MikroRNA'lar (miRNA).....	31
GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
AMAÇ.....	35
VARSAYIMLAR.....	35
ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	36
ÖRNEKLEM	36
DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	36
ÇALIŞMANIN AŞAMALARI	37
VERİLERİN TOPLANMASI	37
Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu	38
Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D).....	38
Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği - ÇÇTÖ (Childhood Trauma Questionnaire-CTQ).....	38

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)	39
PEBL-Berg's Kart Eşleştirme Testi (BKET)	39
PEBL-Victoria Stroop Testi(VST)	41
miRNA Ekspresyon Seviyelerinin Ölçümü	43
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	49
BULGULAR	50
SINIFLI KARŞILAŞTIRMA	50
GRUPLARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	53
KLİNİK ÖLÇEKLER İLE İLİŞKİLİ VERİLER	56
NÖROBİLİŞSEL TESTLER İLE İLGİLİ VERİLER	57
MİRNA'LARIN EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	59
Hasta ve kontrol gruplarının $\Delta\Delta\text{Ct}$ yöntemi ile miRNA ekspresyonlarının karşılaştırılması.....	60
miRNA'ların ROC eğrileri analizi	62
KORELASYON ANALİZLERİ	74
TARTIŞMA	83
SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER.....	83
ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI	85
NÖROBİLİŞSEL TESTLER.....	87
MİRNA'LAR İLE DEPRESYON, ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI VE BİLİŞSEL İŞLEVLER ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	88
SONUÇLAR	96
KAYNAKLAR	100
EKLER.....	118

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	Serotonin
5-HTR1A	serotonin 1A reseptör geni
5-HTR2A	serotonin 2A reseptör geni
5-HT1	serotonin 1 reseptör
5-HT-2	serotonin 2 reseptör
5-HT4	serotonin 4 reseptör
5-HT6	serotonin 6 reseptör
5-HT7	serotonin 7 reseptör
5-HTT	serotonin taşıyıcısı geni
AUC	Area under curve, Eğri altı alan
BCST	The Psychology Experiment Building Language - Berg's Card Sorting Test
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BOS	Beyin omurilik sıvısı
cDNA	Komplementer DNA
COMT	katekol-O metil transferaz
CRH	kortikotropin salgılatıcı hormon
Ct	eşik siklus
ÇÇT	çocukluk çağı travmaları
ÇÇTÖ	Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği
DA	Dopamin
DAT	Dopamin transporter
DGCR8	DiGeorge sendromu kritik bölge protein 8
D1, D2, D3, D4, D5	Dopamin reseptör 1, Dopamin reseptör 2, Dopamin reseptör 3, Dopamin reseptör 4 Dopamin reseptör 5
DNA	Deoksi Ribo Nükleik asit
DRD4	Dopamin reseptör 4 geni
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GABA	gamma-aminobutirik asit
HAM-A	Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HAM-D	Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HPA	hipotalamus- pituiter-adrenal
HPT	Hipotalamo-pituiter-tiroid Aksı
LC	Locus Coeruleus
lncRNA	uzun kodlanmayan RNA
MAO	Monoamin Oksidaz
MAPK	Mitojen aktive protein kinaz
MDB	Major Depresif Bozukluk-DSM V
MDD	Major Depressive Disorder
MeCP2	metil-CpG bağlama proteini 2
miRNA	Mikro Ribonükleik Asit
MRS	manyetik rezonans spektroskopisi

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NA	Noradrenalin
ncRNA	noncoding RNA
NMDA	N-metil-D-aspartat
P75	pan-nörotrofin
PEBL	The Psychology Experiment Building Language
piRNA	piwi etkileşimli RNA
REM	hızlı göz hareketi-rapid eye movement
RISC	susturma kompleksi
RNA	Ribo Nükleik asit
RT	Reverse Transkriptaz
SERT	serotonin taşıyıcısı
siRNA	küçük enterferans RNA
SLC6A4	serotonin taşıyıcısı geni, Solute Carrier Family 6 Member 4
SSGİ	seçici serotonin geri alım inhibitörleri
SPECT	tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
TPH-1	Triptofan hidroksilaz-1
TRBP	trans aktivatör RNA bağlayıcı protein
TRK	Tirozin kinaz
TRH	tirotropin salgılatıcı hormon
TSA	Trisiklik antidepresan
TSH	tiroid uyarıcı hormon
TSSB	Travma Sonrası Stres Bozukluğu-DSM V
UTR	Kodlanmayan bölge
VST	Victoria Stroop Testi
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WKET	Wisconsin Kart Eşleştirme testi

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1: MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK DSM-V TANI ÖLÇÜTLERİ	5
TABLO 2: GENLERLE İLİŞKİLİ MİRNA'LAR.....	48
TABLO 3: HASTA VE KONTROL GRUPLARININ CİNSİYET AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI.....	50
TABLO 4: HASTA VE KONTROL GRUPLARININ YAŞ DEĞERLERİ.....	51
TABLO 5: İLK PSİKİYATRİ BAŞVURUSU YAŞI.....	51
TABLO 6: HASTA VE KONTROL GRUPLARININ MEDENİ DURUMLARI	51
TABLO 7: HASTA VE KONTROL GRUPLARININ EĞİTİM DURUMLARI-1 ..	52
TABLO 8 : HASTA VE KONTROL GRUPLARININ EĞİTİM DURUMLARI-2..	53
TABLO 9: GRUPLARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	55
TABLO 10: GRUPLARIN MESLEK DURUMLARI	56
TABLO 11: GRUPLARIN ÖLÇEK PUANLARI.....	57
TABLO 12: GRUPLARIN BİLİŞSEL İŞLEV TESTİ PUANLARI.....	58
TABLO 13: GRUPLARIN MİRNA CT (EŞİK SIKLUS) DEĞERLERİ.....	60
TABLO 14: MİRNA'LARIN $\Delta\Delta$ CT DEĞERLERİ.....	61
TABLO 15: MİRNA'LARIN CT (EŞİK SIKLUS) DEĞERLERİNE GÖRE AUC DEĞERLERİ	63
TABLO 16: MİRNA'LARIN CT DEĞERLERİNE GÖRE DUYARLILIK VE ÖZGÜLLÜKLERİ.....	64
TABLO 17: MİRNA'LARIN $\Delta\Delta$ CT ORANLARI İLE TOPLAM HAM-A 25 PUAN KESME DEĞERİ İÇİN ROC ANALİZİ	69
TABLO 18: MİRNA'LARIN $\Delta\Delta$ CT ORANLARI İLE TOPLAM HAM-D 23 PUAN KESME DEĞERİ İÇİN ROC ANALİZİ	69
TABLO 19: MİRNA'LARIN $\Delta\Delta$ CT ORANLARI İLE TOPLAM ÇÇTÖ 35 PUAN KESME DEĞERİ İÇİN ROC ANALİZİ	70
TABLO 20: MİRNA'LARIN $\Delta\Delta$ CT ORANLARI İLE ÇÇTÖ-DUYGUSAL İSTİSMAR 7 PUAN KESME DEĞERİ İÇİN ROC ANALİZİ	70
TABLO 21: MİRNA'LARIN $\Delta\Delta$ CT ORANLARI İLE ÇÇTÖ-FİZİKSEL İSTİSMAR 5 PUAN KESME DEĞERİ İÇİN ROC ANALİZİ	70

TABLO 22: MİRNA'LARIN ΔΔCT ORANLARI İLE ÇÇTÖ-FİZİKSEL İHMAL 7 PUAN KESME DEĞERİ İÇİN ROC ANALİZİ.....	71
TABLO 23: MİRNA'LARIN ΔΔCT ORANLARI İLE ÇÇTÖ-DUYGUSAL İHMAL 12 PUAN KESME DEĞERİ İÇİN ROC ANALİZİ.....	71
TABLO 24: MİRNA'LARIN ΔΔCT ORANLARI İLE ÇÇTÖ-CİNSEL İSTİSMAR 5 PUAN KESME DEĞERİ İÇİN ROC ANALİZİ.....	72
TABLO 25: HASTA GRUBUNUN ÇÇTÖ PUANLARININ DİĞER ÖLÇEK PUANLARI İLE KORELASYON ANALİZİ.	74
TABLO 26: KONTROL GRUBUNUN ÇÇTÖ PUANLARININ DİĞER ÖLÇEK PUANLARI İLE KORELASYON ANALİZİ	74
TABLO 27: HASTA GRUBUNUN ÖLÇEK PUANLARININ BKET SKORLARI İLE KORELASYON ANALİZİ	76
TABLO 28: KONTROL GRUBUNUN ÖLÇEK PUANLARININ BKET SKORLARI İLE KORELASYON ANALİZİ	76
TABLO 29: HASTA GRUBUNUN KLİNİK ÖLÇEK PUANLARININ VST SKORLARI İLE KORELASYON ANALİZİ	78
TABLO 30: KONTROL GRUBUNUN KLİNİK ÖLÇEK PUANLARININ VST SKORLARI İLE KORELASYON ANALİZİ	78
TABLO 31: HASTA GRUBU KLİNİK ÖLÇEK PUANLARININ MİRNA'LARIN ΔΔCT ORANLARI İLE KORELASYON ANALİZİ.....	80
TABLO 32: HASTA GRUBU MİRNA'LARININ ΔΔCT ORANLARININ BKET SKORLARI İLE KORELASYON ANALİZİ	80
TABLO 33: HASTA GRUBU MİRNA'LARININ ΔΔCT ORANLARININ VST SKORLARI İLE KORELASYON ANALİZİ	82

ÖZET

Major depresif bozukluk ile ilişkili mikro RNA'lar ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin araştırılması

Dr. Alper MERT

Major depresif bozukluk (MDB) psikososyal, biyolojik, çevresel ve genetik gibi faktörlerin etiyolojide birlikte rol oynadığı düşünülen bir bozukluktur. miRNA'ların depresyonla ilişkisini gösteren bir çok çalışma mevcuttur ancak bilişsel işlevler ve çocukluk çağı travmaları ile ilişkisini ortaya koyan fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. miRNA'ların depresyonun etyopatogenezindeki rollerini araştırmak, bilişsel işlevler ve çocukluk çağı travmaları ile ilişkilerini ortaya koyabilmek amacıyla 50 MDB tanılı hasta ve 33 sağlıklı kontrol olan toplam 83 bireyin periferik kan örneklerinde miR-206, miR-613, miR-15, miR-182, miR-135, miR-4775, miR-17, miR-92, miR-335, miR-9, miR-16 mikroRNA'larının düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastalar daha önce hiç psikiyatriye başvurmamış veya daha önce depresyon tanısı almış ancak son 6 aydır herhangi bir tedavi görmemiş, herhangi bir nörolojik ya da onkolojik hastalığı bulunmayan 18-65 yaş arası bireylerden oluşmuştur. Katılımcıların klinik belirtileri Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (CTQ-28) ile değerlendirilmiş, bilişsel işlevler için PEBL-Berg's Kart Eşleştirme Testi, PEBL-Victoria Stroop Testi uygulanmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre miR-335 ve miR-4775 seviyelerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu, miR-15, miR-16, miR-17, miR-92, miR-182, miR-206 seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda miR-335, miR-17'deki düzey değişikliklerinin bilişsel işlevlerle, miR-17 ve miR-206'daki değişikliklerin de çocukluk çağı travmaları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Sonuç olarak çalışmamızda bu miRNA'lar ile depresyon, çocukluk çağı travmaları ve bilişsel işlevler arasında ilişki olabileceği saptanmıştır. Sonuçlar bu miRNA'ların MDB tanısında biyobelirteç olarak kullanılabileceği ve MDB hastalarının tedavilerinin takibinde yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: major depresif bozukluk, bilişsel işlevler, çocukluk çağı travmaları, mikroRNA

SUMMARY

The relationship between cognitive functions and microRNAs associated with major depressive disorder

Dr. Alper MERT

Major depressive disorder's (MDD) etiology has factors such as psychosocial, biological, environmental and genetic are thought to play a role in it. There are many studies showing the relationship of miRNAs with depression, but there are not many studies showing the relationship with cognitive functions and childhood traumas. In order to investigate the role of miRNAs in the MDD and to show their relationship with childhood traumas and cognitive functions, levels of miR-206, miR-613, miR-15, miR-182, miR-135, miR-4775, miR-17, miR-92, miR-335, miR-9, miR-16 microRNAs were evaluated in peripheral blood samples of 50 patients with MDD and 33 healthy controls. The patients participating in the study consisted of individuals between the ages of 18-65 who had never consulted a psychiatrist or had been diagnosed with MDD before, but had not received any treatment for the last 6 months, and did not have any neurological or oncological disease. Clinical symptoms of the participants were evaluated with the Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale and Childhood Trauma Scale (CTQ-28) and for cognitive functions PEBL-Berg's Card Matching Test and PEBL-Victoria Stroop Test were applied. miR-335 and miR-4775 levels were found to be significantly lower in the depressed patients compared to the controls and miR-15, miR-16, miR-17, miR-92, miR-182, and miR-206 levels were found to be significantly higher in the depressed patients. It has also been shown that level changes in miR-335, miR-17 may be associated with cognitive functions, and changes in miR-17 and miR-206 may be associated with childhood traumas. In conclusion there may be a relationship between these miRNAs and depression, childhood traumas and cognitive functions and miRNAs can be used as a biomarker in the diagnosis of MDD and may be a guide in the follow-up of the treatment of MDD patients.

Keywords: major depressive disorder, cognitive functions, childhood trauma, microRNA

GİRİŞ

Major Depresif Bozukluk (MDB); çökkünlük ve neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgi ve istek kaybının olduğu ve bedensel, kognitif, sosyal işlevsellikle ilgili sorunların eşlik ettiği tekrarlayabilen bir duygudurum bozukluğudur. Kişilerin günlük yaşamındaki işlevsellikleri, hem depresyonun yol açtığı hem de mevcut diğer sağlık sorunlarındaki kötüleşme, morbidite ve mortalitedeki artış ile beraber yüksek tedavi maliyetleri de göz önüne alındığında ciddi toplumsal sorunlar ortaya çıkmaktadır. Yetiyitimi açısından tüm dünyada 2020 yılı ve sonrasında ikinci en önemli hastalık olacağı öngörülmektedir. (1)

Tek bir epizod şeklinde olabildiği gibi daha çok tekrarlayıcı karakterde olan bir duygudurum bozukluğu olan MDB her yaşta görülebilmesine rağmen, hastalığın 40-50 yaşlarda sıklığı daha fazladır. Yapılan çalışmalar sıklığının kadınlarda daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yaklaşık kadın:erkek oranı 2:1'dir. (2)

MDB'nin etyopatogenezinde biyolojik, genetik, sosyal, psikodinamik, nöroanatomik, kültürel ve çevresel faktörler gibi birçok faktör olup, tüm bunların da birbiriyle etkileşim halinde olabileceği ifade edilmektedir. Olumsuz çocukluk yaşantıları, stresli yaşamsal olayları, sosyal ilişki sorunları gibi psikososyal faktörler ile genetik ve nörotransmitter sistemi ile ilişkili düzensizlikler depresyonun patofizyolojisinde birlikte rol oynamaktadır. Depresyonun nörobiyolojisini ve psikososyal faktörlerini anlayabilmek için psikodinamik, davranışsal, bilişsel, monoaminerjik sistem, nörogenesis, nöroplastisite, psikonöroendokrinoloji gibi birçok alanda çalışmalar yapılmakta ve bu alanlar halen aydınlatılmaya devam edilmektedir. (3)

Çocukluk çağında yaşanan fiziksel, cinsel ve duygusal istismar, ihmal, şiddete maruz kalma motorlu taşıt kazaları, terörizm gibi hem kurbanların etkilendiği hem de toplum için yıkıcı sonuçlar doğurabilecek travmatik olaylar, etkilenenlerde hem çocuklukta hem de yetişkinlik döneminde ruhsal sorunlara sebep olabilmektedir. (3,4)

Travma durumlarında kurbanlarda travma sonrası stres bozukluğu (TSSB),

depresyon, yıkıcı davranışlar, intihar eğilimi, madde kullanım bozuklukları ve diğer tıbbi bozuklukların tespiti ve yerinde uygun tedavi modelleri ile müdahale bireylerin yaşam kalitesinin artırılması ve topluma kazandırılabilmesi için çok önemlidir. Özellikle erken çocuklukta yaşanan travmatik yaşam olaylarının biyolojik stres sistemlerinde düzensizliklere yol açtığı ve özellikle hipotalamo-pituiter-adrenal aks hormonlarında ortaya çıkardığı değişikliklerin depresif yakınmalara zemin hazırladığı düşünülmektedir. (4)

Genetik faktörler de MDB'nin etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Serotonin taşıyıcı gen (5-HTT, SLC6A4) L-alleli, triptofan hidroksilaz gen polimorfizmi, serotonin reseptör gen (5-HTR1a, 5-HTR2a vb.) C-alleli sahibi bireylerde yüksek intihar oranlarının olması, dopamin D2, D3, D4 gen polimorfizmleri gibi faktörlerin depresyona yatkınlık oluşturması bir çok genin MDB etyolojisinde yeri olduğunu göstermiş ve bu alanda çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur. (5)

Nöroplastisite uyaranların etkisiyle beyindeki nöronların yapısında ve işlevlerindeki meydana gelen değişiklikler olarak tanımlanır. Nöronların tamamında ve ya belli bölümlerinde kronik stres durumlarına uyum amacıyla sinaptik iletide değişiklikler, nöron ölümü, yeni nöron oluşumu, dendrit dallarında kırılma ve ya uzama, yeni sinaps oluşumu, nörotrofik faktörlerin etkinliğinde değişiklikler gibi faktörlerden nöroplastik değişiklikler olarak söz edilebilir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve diğer nörotrofik faktörler beyinde nöronların sağ kalımında ve nöroplastisitede rol oynayan önemli düzenleyici moleküllerdir. Depresyonda yapılan çalışmalar BDNF'nin diğer nörotrofik faktörlere göre daha ön planda olduğunu göstermektedir. (3,5) Depresyonda BDNF'nin azaldığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Birçok hücre içi haberci sistemleriyle ilişkili olarak etki gösteren BDNF'nin genetik düzenlenmesi üzerine de çalışmalar yapılmış, kortikosteroidlerle de ilişkisi olduğu öne sürülmüştür. Antidepresan tedavilerin BDNF düzeylerini artırarak tedavide etkisinin olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. (5,6)

MikroRNA'lar çekirdekte sentezlenip sitoplazmada oluşumunu devam ettiren, yaklaşık 22 nükleotid uzunluğuna sahip olabilen, genlerin birbiriyle etkileşiminde rol oynayan, gen açılımı ve ifadesine farklı aşamalarda etki eden ve bu etkileri artırma ve azaltma kapasitesine sahip yapılardır. Özellikle post-transkripsiyonel inhibisyon

şeklinde etki ederler. MikroRNA'lar hücrel çoğalma, farklılaşma, apoptozis aşamalarında önemli role sahiptir. (7)

Nörogenez ve sinaptik plastisitede, öğrenmede, major depresyon ve stres gibi durumlarda beynin etkilenen bölümlerinden biri olan hipokampus gibi yapılardaki değişikliklerde miRNA'ların rol aldığı düşünülmektedir. MDB gibi psikiyatrik bozukluklar biyobelirteci olmayan bozukluklardır. MikroRNA'ların özellikle periferik kan örnekleri, diğer vücut sıvı ve doku örneklerinden tespit edilebilir olması biyobelirteç olarak kullanılacaklarını gündeme getirmiştir. Bu alanda yapılacak çalışmalar ileride MDB tanı ve tedavi süreçlerinin yönetiminde klinisyenlere ışık tutacaktır. (8)

Bilişsel sorunlar da depresyonun bir komponentidir ve duygudurum semptomlarına ve davranışsal semptomlara eşlik eder. Depresyonda bilişsel sorunların varlığı, sosyal ve iş ile ilişkili işlevsellikteki bozulma ve psikosoyl sorunlarla karşımıza çıkmaktadır. Sadece ataklar sırasında değil atak aralarında, sonralarında hatta remisyon dönemlerinde de gözlenmesi bireylerin yaşamlarında zorlanmalarına neden olmaktadır. Bilişsel sorunlar iki şekilde sınıflandırılabilir; Depresif hastalardaki olumsuz olaylara aşırı tepkilerle sonuçlanan ruminasyon, olumsuz bilişsel yanlılık, katastrofik yanıtlar gibi sıcak bilişsel semptomlar ve yürütücü işlevler, dikkat, öğrenme, bellek ve işlem hızındaki kusurları içeren soğuk bilişsel semptomlardır. Bu semptomların hastalık seyrinden ne kadar önce veya hastalığın neresinde başladığı ve hastalık sürecinin gidişine ne kadar etki ettiğinin tespiti, tedavi protokollerini şekillendirmektedir. (9)

Bu çalışmada MDB'de rol oynadığı düşünülen genlerle ilişkili miRNA düzeylerinin, bilişsel işlevlerin ve çocukluk çağı travmalarının değerlendirilmesi; sağlıklı kontrollerle depresyon hastalarının bu faktörler açısından karşılaştırılması ve bu faktörlerin kendi aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın sonuçlarının miRNA'ların MDB'nin tanısında ve tedavi izleminde biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ve MDB etiyopatogenezinde rol oynayan çocukluk çağı travmalarının genetik etkilerinin miRNA'lar ile ilişkileri üzerinden ortaya konması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK

Tanım

MDB ataklar şeklinde seyredabilen ve çoğunlukla tekrarlama eğilimi gösteren, en temel belirtilerinin çökkünlük ve eskiden yapmaktan keyif alınan eylemlere karşı ilgi ve istek kaybının olduğu, birçok sosyal, bilişsel, fiziksel belirtinin eşlik ettiği toplumsal ve ekonomik sorunlara yol açan önemli bir duygudurum bozukluğudur. (1,3,5) MDB’de diğer önemli belirtiler artma ve ya azalma şeklinde yeme isteği değişiklikleri, uyku düzeninde bozulma, psikomotor yavaşlama ve ya ajitasyon, bitkinlik ya da enerji azlığı, değersizlik ya da uygunsuz suçluluk duyguları, düşünmekte ve odaklanmakta zorlanma, yineleyici ölüm düşünceleridir. (1)

MDB tanısı; DSM-V’e (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5. 5th ed. American Psychiatric Association 2013, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Amerikan Psikiyatri Birliği 2013) göre aynı iki haftalık dönem boyunca, belirtilerden en az biri çökkün duygudurum ya da ilgisini yitirme zevk alamama olmak üzere 9 belirtiden beşi ya da çoğuna sahip bireylere konulmaktadır.(Tablo-1) (10)

Tarihçe

MDB ile ilgili yapılan araştırmalar ilk bulgulara dair kanıtların bundan yaklaşık 2000-2500 yıl öncesine eski Yunan Medeniyetine kadar uzandığını göstermektedir. Hindu kültüründe öfke, keder içeren psikotik semptomların yazıldığı nadir kaynaklar da bulunmuştur. (11) Manisa’daki Spil Dağı’nda bulunan ‘Niobe’nin taş yüzü- Ağlayan Kaya’nın hikayesi bilinen ilk depresyon olgularındandır. Çocukların kaybının üzüntüsüne dayanamayan Niobe, Zeus tarafından daha fazla acı çekmemesi için taşa dönüştürülür ancak kederinin devam etmesiyle kayadan gözyaşları süzölmeye devam eder. (12) Benzer hikayeler insanlığın ilk destanı olarak da bilinen Gılgamış destanında da Kral Gılgamış’ın duygudurum değişikliklerinde, Troyalı Helena’nın keder ve üzüntüsüne iyi gelmesi için morfin türevi bir bitkiyi kullanmasıyla da karşımıza çıkmaktadır. (13) Çağdaş bir bakışla ruhsal bozukluklara

ilk defa Hipokrat yaklaşmış (M.Ö 5-4.Yüzyıl), adlandırma ve sınıflandırma çalışmaları yapmıştır. Doğadaki dört temel element olarak kabul ettiği ateş, toprak, hava ve su'dan birisinin vücutta fazlalığının hastalıkların sebebi olduğunu söylemiştir. Hipokrat depresyon için "siyah safra" anlamına gelen melankoli kelimesini kullanmıştır. Barsakta ve dalakta biriken aşırı miktarda kara safranın melankoliye sebep olduğunu düşünmüştür. (3,13) Kapadokyalı Aretaeus melankoli semptomları, Galen de (M.S 200) Hipokrat gibi kara safradan kaynaklı sorunlardan bahsetmiş, aynı zamanda hipokondriak bölgede biriken kara safra sonucu depresyonla beraber karın ağrısı, hazımsızlık gibi semptomlarının eşlik ettiğini belirtmiştir. Türk ve Arap dünyasında ise 10.yüzyılda İbni Sina, İshak İbni İbram gibi hekimler ruhsal bozuklukların genetik faktörler ve beyindeki bozukluklar kaynaklı olduğunu bildirmişlerdir. İshak İbni İbram uyku sorunları, iştahsızlık, moralsizlik, ölüm düşünceleri gibi melankoli belirtilerini tanımlamıştır. (14,15)

Tablo 1: Major Depresif Bozukluk DSM-V Tanı Ölçütleri

A. Aynı iki dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi(ya da çoğu) bulunmuştur. Bu belirtilerden en az biri ya(1) depresif duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk alamamadır.

Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri içermemelidir.

1. Depresif duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn: üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkaları tarafından gözlenir (örn:ağlamaklı görünür). (**Not:** Çocuk ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlarda zevk alamama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur.

3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma(örn: bir ay içinde ağırlığın %5'inden daha çok olan bir değişiklik ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.(**Not:** Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)

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

5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama(başkalarınca gözlenebilir, yalnızca öznel, husursuzluk ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil)

6. Neredeyse her gün bitkinlik ya da enerji düşüklüğü

7. Neredeyse her gün değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) (yalnızca hasta olduğu için suçluluk duyma değil)

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

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

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

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

Not: A-C tanı ölçütleri major depresif dönemi oluşturur.

Not: Önemli bir kayıp (örn; yas, parasal çöküntü, doğal bir yıkım sonrası yitirilenler, önemli bir hastalık ve yetiyitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütlerinde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemine benzeyebilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir major depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesi gerekir.

D. Major Depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk ya da şizofreni spektrumu kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

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

Not: Mani benzeri ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz.

Epidemiyoloji

2003 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada yaşam boyu depresyon yaygınlığı %16,2 olarak bulunmuştur. (16) 12 aylık yaygınlık oranını

%0,8-5,8 aralığında gösteren çalışmalar mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 300 milyondan fazla insan depresyonla mücadele etmiş ya da etmektedir. Genç yaşta başlama eğilimindedir ve 15-24 yaş arasında pik yaptığı bir dönem olduğu bildirilmektedir.(17) Bildirilen en yaygın yaş aralığının 20-50 yaş olduğu, diğer pik aralıkların ise 20-30 yaş ve 40-50 aralığı olduğu bildirilmiştir. (18) Bromet ve ark. yaptığı çalışmada major depresif epizodların yaşam boyu ve 12 aylık yaygınlıklarında, düşük-orta gelirli ülkeler arasında kısmen farklılık bulunmaktadır ve bu oran düşük gelirli ülkelerde %11,1 ve %5,9'a kıyasla yüksek gelirli ülkelerde % 14,6 ve %5,5 olarak gösterilmiştir.(19)

Depresif bozukluk görülme sıklığının 6 aylık yaygınlığının kadınlarda %4,1-4,6 arasında erkeklerde %1,7-2,2 olduğu saptanmıştır. (20) Yapılan çalışmalar genel popülasyonda yaygınlığın kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Kadın: erkek oranı yaklaşık olarak 2 saptanmıştır (16) Ülkemizde yapılan çalışmalarda da kadınlarda oran daha yüksek bulunmuştur. Türkiye Ruh Sağlığı Profil araştırmasının verilerine göre kadınlarda bu oran %5,4 saptanırken, erkeklerde % 2,3 olarak saptanmıştır. (21)

Depresyonda intihar ile ölüm sıklığı oldukça yüksektir ve tedavi edilmemiş depresif bozukluğu olan kişilerde bu oranın normal popülasyona oranla 20 kat daha fazla olabileceği bildirilmiştir. Yine kronik rahatsızlığı olan kişilerde 12 aylık depresyon prevalansı %3.2 ile %23.0 arasında bulunmuştur. (17)

Major depresif bozukluğun etkilediği insan sayısında 2005-2015 yılları arasında %18,4 oranında artış gösterdiği raporlanmıştır. (22) Hastalığın yol açtığı yetiyitimi, intihar gibi durumların neticesinde toplumsal-sosyal kayıpların yanı sıra büyük miktarda ekonomik kaybın da ortaya çıkması son yıllarda depresyonun öneminin daha da fazla anlaşılmasına yol açmıştır. Endüstrileşme ve şehirleşmenin artışı ile gelen yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar, sosyal ve ekonomik eşitsizliğin artması, sedanter yaşam tarzının benimsenmesi ruh sağlığı üzerine olumsuz etki etmekte ve depresyonun görülme sıklığı ve sonuçlarının ağırlaşmasına yol açmaktadır. (23)

Etiyoloji

Birçok faktör depresyonla ilişkilendirilmekle birlikte olumsuz yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları, düşük benlik saygısı, düşük sosyal destek gibi psikososyal faktörlerin yanı sıra genetik faktörler, beyinde oluşan iletilerdeki değişimler ve bedende oluşan kimyasal-hormonal disregülasyonlar gibi bir çok faktörün ortak etkisi depresyonun oluşmasına zemin hazırlamaktadır. (24)

Psikososyal Faktörler

Olumlu sosyal ilişkileri olan kişilerin var olan güçlü bağları sayesinde sorunlarla başa çıkma gücünün yüksek olması, kişiliklerinin de bu yönde olumlu yönde gelişmesi depresif dönem riskini azaltan etkenlerdendir. Dışa dönük, insanlarla etkileşimi daha fazla olan kişiler stresli durumlara daha uygun tepki verebilmektedir.(25)

Kültürel sebeplerden, sosyoekonomik seviye farklılıklarından, eğitim seviyesinden, cinsiyet farklılığından, içerisinde yaşanan fiziksel koşullardan kaynaklı olarak depresyonun görülme sıklığı hem bölgeler hem de toplumlar arasında değişiklik göstermektedir. Yine kadınlarda obezite, beden algısındaki bozulmalar ve düşük benlik saygısı gibi faktörler erkeklere oranla depresyonun ortaya çıkmasında daha etkili gözükmektedir.(26,27)

Depresyonun işsizlikle ilgisinin olduğu net olarak gösterilmiş olmasa da iş kaybının depresyon üzerinde etkili olduğu ve sebep olduğu bilinmektedir. (28)

Çocukluk dönemi boyunca olumsuz yaşam olaylarına sürekli maruz kalma ise yetişkinlik döneminde depresif dönemlerle en sık ilişkilendirilen faktörler arasında yer almaktadır. Tek başına olumsuz yaşam olayları depresif dönemleri açıklamakta yeterli olmasa da çocukluk çağında yaşanan olumsuz yaşantıların depresyonun ortaya çıkmasında ilerleyen yaşamda yaşanan olaylarla birlikte sinerjik bir etki yaptığı bilinmektedir.(27)

Alkol tüketiminin depresif epizodlarda artması ve bazen durumu daha ağırlaştırması bilinen bir faktördür. Kronik alkol tüketiminin depresyonla ilişkisini gösteren fazla miktarda çalışma olmasına rağmen düşük miktarda ve sosyalleşmek

amaçlı tüketilen alkolün pozitif yönde etkisinin olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur.(29)

Genetik

Yapılan ikiz çalışmaları, aile ve evlat edinme çalışmaları göstermektedir ki depresyon kalıtsal geçiş gösteren bir hastalıktır. Genetik faktörler kişinin depresyona yatkınlığı, stresli yaşam olaylarına gösterdiği uyumu etkileyebilmektedir. Özellikle MDB olan hastaların birinci derece yakınlarında depresyon riskinin daha fazla olduğu, biyolojik anne ve babası depresyon geçirmiş olan evlat edinilen çocuklarda görülen depresyon oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(30) MDB hastalarının birinci derecede yakınlarında hastalık görülme riski yaklaşık 3 kat daha fazladır.(31)

Çalışmalarda en çok 1p, 3p, 4q, 7p, 8p, 11, 12q, 13q, 15q, 18q ve 21q kromozomlarındaki gen bölgelerinin MDB ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (32,33)

Şimdiye kadar üzerinde en çok araştırma yapılmış olan genetik polimorfizm serotonin taşıyıcı (SERT) genindeki kısa(s), uzun (l) allel polimorfizmidir. Bu kişilerin depresyona daha yatkın olduğu gösterilmiştir. SERT geni kısa allel taşıyan bireylerde gerçek hayatta olumsuz yaşantılara karşı daha anksiyöz ve depresif yanıt verme, stresten daha sık etkilenme söz konusudur.(34) Bu hastaların özellikle çocukluk çağında yaşadığı olumsuz yaşantıları depresif epizod ve intihar oranında artışa yol açmaktadır ve tedavi yanıtları kötü sonuçlanmaktadır. (35,36) 5HT-2A reseptör geninin 102C alleli taşıyıcılarının 102T homozigotlarına oranla 7-8 kat daha fazla mevsimsellik gösterdiği bildirilmiştir.(37)

Dopaminerjik sistem için sonuçlar daha çok dopamin reseptör-4 geni (DRD4) ve dopamin taşıyıcısı (DAT) genlerinde gözlenen polimorfizmlerin depresyonla ilişkili olduğunu göstermektedir. (38) D2-D3 reseptörlerinin gen polimorfizmlerinin ise depresyondaki rolü daha kısıtlıdır. (39)

Nörotrofik faktörler hücrelerin hayatta kalması, çoğalması, farklılaşması ve plastisitesini düzenleyen nöron gelişiminde rol oynayan faktörlerdir. (40) Özellikle BDNF depresyonla ilişkilendirilmiş, düşük BDNF düzeyinin depresyon geçirme riskini artırdığı hipotezi üzerinde durulmuştur. BDNF nöronal devrelerin bir

düzenleyicisidir ve gen ifadesi stresten olumsuz etkilenir. Bu durum hipokampus ve prefrontal korteks hacminde de olumsuzluklara yol açar. (41,42) NTRK geni ile BDNF reseptör gen polimorfizmlerinin birlikte tedaviye dirençli MDB’da rolünün olduğu belirtilmiştir. (43)

HTR-1A, HTR-2A, BDNF, TPH-1, SLC6A-4 gibi genlerin özellikle MDB tedavisinde antidepresanlara yanıt açısından önemi vardır.(44)

Monoaminerjik Devreler

Serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik nöronların büyük kısmı, orta beyin ve beyin sapı çekirdeklerinde bulunur ve neredeyse tüm beyne uzanır. Ödül sistemi, uyku, duygulanımın düzenlenmesi, dikkat, bilişsel fonksiyonlar, iştah gibi bir çok sistemi düzenlerler. Bunların yanı sıra sinaptik aralıkta monoamin konstrantrasyonunun artmasını sağlayan geri-alım inhibitörlerinin depresif yakınmalarda iyileşmeye neden olması, monoaminlerin depresyonun açıklanmasında önemli bir yer tuttuğunu göstermiştir.(45)

Serotonerjik Sistem(5-HT)

Tüm beyinde en yoğun olarak bulunan nörotransmitterdir. Özellikle amigdala, temporal loblar, hipokampus, talamus gibi bölgeleri yoğun olarak inerve eder. En önemli serotonin reseptörleri ise 5-HT1A, 5-HT2, 5-HT4, 5-HT6 ve 5-HT7 alt tipleridir. (46) Depresyon hastalarında postsinaptik 5-HT reseptörlerinin duyarlılığında artış vardır. Hücre içerisinde üretilen serotonin sinaptik aralığa salındıktan sonra serotonin taşıyıcısı (SERT) ile nörona geri alınır. (47,48) Depresyondaki rolü daha çok hipofonksiyonu ile açıklanmaktadır. (49)

Serotonin reseptörleri bir çok farklı fonksiyona sahiptir. 5-HT1A reseptörleri anksiyete ve depresyondan sorumlu tutulurken, hem otoreseptör hem de postsinaptik reseptörlerdir. 5-HT1B reseptörleri cinsel ve dürtüsel davranışlar üzerinde ve alkol-madde bağımlılığında rol üstlenmektedir. 5-HT1D reseptörleri akson terminallerinde yer alan otoreseptördür ve sinaptik aralıkta var olan serotonin miktarına göre aktive olur ve serotonin salımını denetler. 5-HT2C reseptörleri mezolimbik ve mezokortikal yolakta işlevlere sahiptir. 5-HT2A reseptörleri de postsinaptik

düzenleyicilerdir ve ajitasyon, akatizi, anksiyete ve uyku bozukluklarında önem taşır. 5-HT₃ reseptörleri hem periferik olarak hem de beyin sapı ve hipotalamustaki rolleri ile bulantı, kusma ve bazı diğer gastrointestinal sistem semptomlarının oluşmasında rol oynar. (46,50)

Çalışmaların bir çoğu hipofonksiyondan söz etse de bazı çalışmalar serotonin hiperfonksiyonunu sorumlu tutmaktadır. Depresif hastalarda postsinaptik 5HT reseptör sayısı ve duyarlılığında artış saptanması, suisid nedeniyle ölmüş kişilerin beyin incelemelerinde frontal kortekslerinde postsinaptik 5-HT₂ ve *beta*-adrenerjik reseptör sayılarında artış olması ve bazı antidepresanların (tianeptin gibi) sinaptik aralıktan serotonin geri alımını artırarak etki etmesi bunu desteklemektedir.(46,49,50)

Noradrenerjik Sistem (NA)

Beyinde noradrenalinin büyük bir kısmı Locus Coeruleus (LC) adlı çekirdekten salınır. Sempatik sistem nöronlarının çoğunda rol sahibidir. Depresyonda noradrenalin hipotezi çoğunlukla depresif hastalarda azalmış noradrenalin metabolizması, artmış tirozin hidroksilaz aktivitesi ve locus coeruleuste azalmış noradrenalin transporter yoğunluğu üzerinde durmaktadır. (48) İlaveten LC'da nöron sayısında azalma, *a*-2 adrenerjik reseptör yoğunluğunda artış ve *a*-1 adrenerjik reseptör yoğunluğunda azalma, suisid nedeniyle ölmüş kişilerin beyinde saptanmış değişikliklerdir. (51)

Noradrenalin ve dopaminin öncül maddesi tirozin aminoasididir. Üretiminde hız kısıtlayıcı enzim tirozin hidroksilazdır. Metabolizmasında katekol-o-metil transferaz (COMT) ve MAO enzimleri yer alır. Nöronlardaki etkilerini G proteinleri üzerinden gerçekleştirir. (G_s, G_x, G_i) *a*-1 adrenerjik tip reseptörler uyku-uyanıklık durumunda önemli iken, *a*-2 adrenerjik tip reseptörlerden presinaptik olanlar hem otoreseptördür hem de sedasyon üzerinde etkilidir, postsinaptik olanlar ise dikkatin sürdürülmesinde rol alır. β 1 ve β 2 reseptörler sempatik sistemin merkezi sinir sistemindeki aktivasyonu gibi etki eder ve panik atakların oluşumu, tremor, kaygı gibi etkilere neden olur. Tam tersi yönde azalmış etkinliği ise çökkünlüğe neden olur. (46,49,50,52)

Dopaminerjik Sistem (DA)

Dört farklı dopaminerjik yolak beyindeki önemli fonksiyonların yerine getirilmesinde rol alır. Bunlar; tuberoinfundibular yolak, nigrostriatal yolak, mezokortikal ve mezolimbik yolaktır. Mezolimbik yolak ventral tegmental alandan köken alarak amigdala, hipokampus ve diğer limbik sistem elemanı olan bölgeleri innerve ederek duygulanım, öğrenme gibi önemli fonksiyonların yerine getirilmesinde rol oynar. Mezokortikal yolak ise yine aynı bölgeden prefrontal, frontal ve orbitofrontal kortekse uzanarak dikkat, konsantrasyon ve bilişsel fonksiyonlarda görev alır. Tuberoinfundibular yolak hipotalamustan hipofize uzanarak prolaktin salgısını denetler. Son olarak nigrostriatal yolak, substansia nigradan bazal gangliyonları innerve eden nöronların taşındığı yolaktır ve ekstrapiramidal sistem ve istem dışı olan kas hareketleri sistemi üzerine etkilidir. (53,54)

Dopamin reseptörleri iki grupta incelenir. Hepsi adenilat siklaz sistemi üzerinden etki eder. Adenilat siklazı aktive eden ve D1 benzeri reseptörler olan geçen grupta D1 ve D5 yer almaktadır. Tam tersi adenilat siklazı inhibe eden D2 grubu reseptörlerin içinde ise D2, D3 ve D4 yer almaktadır. (50)

Depresyonda dopamin rolü üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Depresyonda en çok yorgunluk, dikkatte bozulma, anhedoni ve psikomotor yavaşlaması olan hastalarda dopamin aktivitesinin azaldığı, amfetamin gibi dopamin agonisti ilaçların depresyonun tam tersi mani tablosuna neden olduğu, buprapion gibi dopamin agonisti ilaçların antidepresan özellik taşıdığı özellikle haz, dikkat gibi alanlarda bu tarz ilaçların faydalanım sağladığı bulguları üzerine dopaminin depresyonda önemli bir yer tuttuğu anlayışı kuvvetlenmiştir. (24,55,56) Dopamin yıkım ürünü olan homovalinik asitin depresyon hastalarının BOS örneklerinde düşük seviyede bulunması da bu durumu desteklemektedir. Ayrıca tüm bu monoaminerjik düzeneklerin dolaylı yollarla da birbirlerine etki ettikleri düşünülmektedir.(55,57)

Nörotrofik Faktörler ve Nöroplastisite

Nörotrofik faktörler nöron gelişimi, nöron sağ kalımı, diferansiyasyon, plastisite ve proliferasyon üzerinde önemli rolleri olan proteinlerdir. Özellikle BDNF gibi nörotrofik faktörler depresyonda etkilendiği öne sürülen hipokampus gibi beyin alanlarının erken dönemde gelişimi üzerinde önemli role sahiptir.(40) Tüm antidepresan tedavilerin hipokampus ve prefrontal kortekste BDNF sentezini artırdığı, postmortem depresyon hastalarında yapılan incelemelerde beyin BDNF seviyelerinde düşüklük olduğu, stresin özellikle hipokampal BDNF sentezini azalttığı ve bunun antidepresanlarla düzelebilecek bir düşüklük olduğu, strese maruz kalan hayvanların ve depresyonu olan hastaların hipokampal hacimlerinde azalma olduğu saptanmıştır. (58)

Çeşitli faktörler aracılığıyla nöronların yapısında ve işlevlerinde değişiklikler olmasına nöroplastisite denir. Bu isim altında sinaptik iletide artma ve ya azalma, dendritlerin fiziksel yapısında, sayısında, uzunluğunda değişiklik, nöron oluşumu, nöron ölümü gibi etkiler sayılabilir. En fazla hipokampüste gözlenir. BDNF etkisiyle ortaya çıkan bu değişiklikler hedef innervasyonun gerçekleşebileceği optimum düzeyde gerçekleşir. Tüm nöronlarda bu değişikliği yapmaz ancak yeterli sayıda seçilimle bu değişimi sağlar. Bilinen nörotrofik faktörler BDNF, nöron büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-4/5 (NT-4/5) ve nörotrofin-6 (NT-6)'dır. Nörotrofik faktörler Tirozin Kinaz(Trk) ve pan-nörotrofin(p75) reseptörlerini kullanır. Hücre içi etkilerini ise mitojen aktive protein kinaz (MAPK), fosfotidilinositol-3 kinaz (PI-3K)-Akt döngüsü ve fosfolipaz-C üzerinden yapar. (59–61)

Depresyonun Psikoendokrinolojisi

Yapılan çalışmalar birçok hormonun depresyonun patolojisinin açıklanmasında önemli olduğunu göstermektedir. Çalışmalar çoğunlukla kortizol ve tiroid hormonları üzerine odaklanmış olsa da sadece bunlarla depresyon gibi karmaşık bir hastalığı açıklamaya çalışmak yetersiz olacaktır. Yapılan çalışmalar leptin gibi diğer hormonların da etkisi üzerinde durmaktadır. (62) Çalışmalar leptinin özellikle beyin gelişiminin en erken evrelerinde akson gelişimi, büyümesi, nörogenezis, hücre farklılaşması gibi önemli rollere sahip olduğunu, BDNF'nin leptin için modülatör rolü üstlenmiş olabileceği, stres ve obeziteyle ilişkili olan leptinin özellikle obezite

hastalarındaki depresyonda önemli bir rol üstlenebileceği üzerinde durmaktadır. (63,64)

Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Aks (HPA)

HPA aksı ve bunun bir ürünü olan glukokortikoidler strese cevap olarak homeostazisin önemli bir bileşenidir. Bu sistemde meydana gelen bir disfonksiyon karşımıza strese karşı verilen olumsuz ve uygunsuz ve bir çok bedensel ve ruhsal hastalık olarak çıkabilir. Araştırmalar göstermiştir ki depresif kişiler yüksek miktarda kortizol seviyelerine sahiptir. Glukokortikoidler metabolizma, hücre çoğalması, inflamasyon yanıtı, gonadal fonksiyonlar gibi bir çok önemli olayda yer almaktadır. (65)

Erken yaşam dönemlerinde yaşanan stresli olaylar uzun dönem HPA aks disfonksiyonu ve davranışsal değişikliklerle ilişkilendirilmiştir.(66) Beyinde oluşan mikro ve makro düzeydeki birçok değişiklik ve kognitif işlevlerdeki değişimler de HPA aks hiperaktivitesiyle ilişkilendirilmiş ve bu disfonksiyonun genellikle depresyon hastalarında görüldüğü gözlenmiştir. Bu hastalarda plazma, idrar ve BOS'ta kortizol düzeyi ve yine BOS'ta kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) düzeyleri yüksek bulunmuş, limbik beyin bölgelerinde bu hormonu salgılatıcı nöronların sayısında artış saptanmış, frontal kortekste reseptör sayılarında artış görülmüştür. (67,68) Kortizol düzeyinin aşırı arttığı Cushing hastalığı gibi hastalıklarda duygudurum bozuklukları, depresyon ve psikotik tablolar görülebilmektedir.

Yapılan araştırmalar çocukluk çağında olumsuz yaşam olaylarına maruziyetin yüksek kortizol seviyeleriyle ve daha aktif HPA aksı ile birlikteliğini göstermiştir. Bu birlikteliğin depresif yakınmaların şiddetiyle de korele olduğu gözlenmiştir. (69)

Bu değişiklik nörotransmitterlerin düzeyinde de farklılıklara yol açmaktadır. (70) Beyinde ortaya çıkardığı mikro ve makro vasküler düzeyde anatomik değişiklikler kognitif sorunlara yol açabilmektedir.(71) Erken yaşamda meydana gelen yüksek düzeyde stres ve HPA aksındaki düzensizlikler belki de DNA

metilasyonunu tetikleyerek depresyon hastalarında beyindeki bir çok fonksiyonun geçmişten bu yana bozulmuş olmasına sebep olmaktadır.(30,31,66)

Hipotalamo-Pituiter-Tiroid Aksı (HPT)

Tiroid hormonları vücutta metabolizma, gelişme, büyüme gibi önemli fonksiyonlar üstlenir. Tiroid bezinden başlıca iki hormon salınır: Triiyodotironin(T3) ve tiroksin(T4). Hipotalamusta üretilen tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ön hipofizden salınan tirotropin (TSH) salınımı düzenler. TSH ise tiroid bezinden T3 ve T4 salınımını düzenler. Serotonin TRH salınımını azaltırken dopamin artırmaktadır. (68) Tiroid sistemindeki düzensizlikler birçok psikiyatrik semptomla karşımıza çıkabilmektedir. Yorgunluk, irritabilite, kognitif semptomlar, libido ile ilgili değişiklikler, psikoz, deliryum, emosyonel labilite gibi birçok semptom tiroid hormonlarıyla ilişkili olabilir. Hipotiroidisi olan hastaların yaklaşık yarısında depresyon görülür. (2,50) Depresyon hastalarında en sık T4 artışı, gece TSH yükselmesinde azalma, antidepresan tedaviye yanıtta bozulma görülür. (72,73)

GABA ve Glutamat Dengesindeki Değişiklikler

Yapılan manyetik rezonans spektroskopik (MRS) çalışmalar genel bir gamma aminobütirik asit (GABA) düzey azalması göstermektedir. (74) BOS'ta gözlenen GABA konsantrasyon azalması bir diğer önemli değişikliktir. Depresyon hastalarında özellikle oksipital kortekste gözlenen GABA azalması dikkat çekici bir bulgudur. (75) Stresin beyinde GABA nöronları üzerinde prefrontal GABAerjik nöronlarda presinaptik downregülasyonu artırdığı, GABAerjik internöronların yoğunluğunda azalmaya sebep olduğu ve GABA-A reseptör fonksiyonlarında bir takım değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir. (76–78) Ancak GABA sistemi üzerinden etki eden ilaçların depresyonda herhangi bir antidepresan etkisinin olmaması ve gerilemiş depresyon hastalarında gözlenen normal prefrontal GABA konsantrasyon düzeyleri bir çelişki olarak karşımıza çıkmaktadır. (79,80)

Glutamat beyinde yer alan en önemli eksitatör nörotransmitterdir. Beyinde öğrenme, bellek, uyarıcı rol, eksitotoksiste, iskemi gibi birçok olayda rol alır. (74) Glutamatın antidepresan etkisinin olduğunun en önemli kanıtlarından birisi, G

proteini odaklı çalışan reseptörler gruplarından birisi olan N-metil-D-aspartat (NMDA)'nın reseptör antagonisti olan ketaminin tek dozunun dahi dirençli depresyon hastaları üzerinde büyük ve hızlı bir etki göstermesidir. (81) Glutamat salınımını azaltan lamotrijin ve lityum gibi ilaçların antidepresan etki göstermesi, depresif hastalarda MRS'de anormal düzeyde glutamat seviyelerinin görülmesi, ölü dokulardan elde edilen anormal NMDA aktivasyon miktarları depresyonda glutamatın önemli bir yerinin olduğunu kanıtlamaktadır.(75,81,82)

Sirkadiyen Ritim

Uyku düzensizlikleri ve gün içi yorgunluğu depresyonda görülen özelliklerdir. Uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi MDB hastalarının tedavisi ve hayat kalitesi açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca gün içinde duygudurum, psikomotor aktivite, ısı değişiklikleri ve endokrin salgılarda değişiklikler gibi bazı semptomların değişken bir patern ile seyretmesi bunların sirkadiyen ritim bozukluğu olabileceğini göstermektedir. (83) Sağlıklı genç erişkinlerde uyku-uyanıklık siklusundaki değişikliklerin mevcut duygudurumu etkilediği görülmektedir. (84) Depresyonda uyku deprivasyonu, ışık terapisi gibi sirkadiyen ritim üzerinde etkili metodların antidepresan etki göstermesi bu durumu destekler niteliktedir. Agomelatin gibi direk sirkadiyen ritim üzerine etki eder uyku döngüsünün normale dönmesini sağlayan tedaviler MDB tedavisinde kullanılmaktadır. (85) Mevsimsel özellik gösteren depresif hastaların şikayetlerinin mevsime ait ışık değişikliklerinden etkilendiği düşünülmektedir.(86) Yine depresyon hastalarında sirkadiyen ritmi düzenleyen clock gen mutasyonlarının bulunması depresyon hastalarında sirkadiyen ritimle ilgili kısmın aslında çok önemli olduğunu göstermektedir. (87)

Nöroanatomi

Depresyonda en çok gözlenen anatomik değişikliğin prefrontal, anterior singulat ve orbitofrontal kortekslerde, amigdala ve hipokampüste meydana gelen aktivite değişiklikleri, nöronlarda hücre sayısı ve boyutunda değişikliklerdir. Medial temporal lobta ve hipokampüste hacim azalması bildirilmiştir. (88) Hatta hipokampal

hacim azalmasının ilk epizod depresyon hastalarında görüldüğü ifade edilmiştir.(89) Bu tarz değişikliklerin depresyonun tekrar etmesi açısından yüksek bir risk olarak hastada var olmayı sürdürdüğü düşünülmektedir. Depresyon hastalarında yapılan tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) sonuçlarında sol prefrontal korteks aktivitesi ve metabolizmasında azalma göstermektedir. Ayrıca limbik sistem yapıları, talamus, amigdala, singulat girusta aktivite artışını bildiren çalışmalar söz konusudur. (90-92)

MRG incelemeleri ise başlıca gri maddede olmak üzere toplam beyin hacminde azalma bildirmektedir.(93) Moleküler görüntüleme çalışmaları depresyon hastalarında başlıca amigdala olmak üzere beyinde serotonin transporter (5-HTT) yoğunluğunda önemli derecede azalma olduğunu göstermektedir. (94)

Tüm bu gözlemlenebilir bulgulara rağmen depresyonu sadece belli bir anatomik ve ya moleküler bozukluğun karşılığı olarak ele almak hastalığın patolojisini anlamamızı zorlaştıracaktır. Bu yüzden depresyon birçok farklı yönden ele alınması gereken kompleks bir hastalıktır.

Psikanalitik ve Psikodinamik Yaklaşım

Freud'a göre bir sevgi nesnesinin kaybının ardından ağlama, sıkıntı, üzüntü gibi yas dönemine ait bulgu ve belirtiler ortaya çıkar. Yas dış nesnenin ölümü ve ya gerçekten kaybı gibi duruma verilen yanıt iken, depresyonda nesne gerçek anlamda ölmese bile kaybedilmiştir. Bağlanılmış olan önemli nesnelere olan travmatik ayrılıklar erken çocukluk döneminde yaşanan travmatik kaybın tekrar yaşanarak depresyonun ve ya depresyona yatkınlığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Freud'a göre aslında içe yönelen öfke bu kaybın ortaya çıkardığı bir durumdur ve bireyin bağımlılık ve sevgi ihtiyacını reddeden ve karşılamayan sevgi nesnesine yöneliktir. Nesne daha önceden birey tarafından kaybın önlenmesi amacıyla içe alınmıştır. Bu yansıtma mekanizmasının tam tersi bir işlemdir. Ancak kayıp sonrasında sevgi nesnesine bu kaybın bir öfke yansıması ve hayal kırıklığı şeklinde ortaya çıkar. İşte kaybedilen sevgi nesnesine yönelik hem sevgi hem de hem de öfke, saldırganlık gibi birbirinden çok farklı duyguların bir arada bulunması, yani ambivalan duyguların olması, nesnenin birleştirilmesine yönelik zorlama isteği,

depresyonu ortaya çıkaran sebep olarak görünmektedir. Kişide içe atılmış sevgi nesnesine yönelik bu saldırgan duygular beraberinde suçluluk duygusu ve cezalandırılma isteğini de getirir. Bu durumda ego, süperego tarafından ağır bir sadistik, yıkıcı yargılanmaya maruz kalır ve benlik saygısında azalma meydana gelir. Bazen bu gerilim suisid ile sonuçlanacak derecede ciddidir. (95,96)

Psikoseksüel gelişimin farklı evreleri ve her evrenin farklı doyum ihtiyaçları vardır. Bu farklı narsisistik doyum gereksinimlerinin yetersiz biçimde karşılanması depresif yakınmalara neden olur. Edward Bibring egonun uyumlu ve değerli olabilmesi için narsisistik ihtiyaçların yeterine doyurulması, beklentilerin ve amaçların yerine getirilmesi gerektiğini, aksi takdirde yetersiz kendilik temsillerinin çaresizliğe sebep olacağı ve kişiyi depresyona yönelteceğini belirtmiştir. (3)

Abraham'a göre ise sevdiği nesneye sahip iken kişiler bilinçdışı olarak sevgi nesnelerini yok etmek de istemektedir. Bilim insanları daha sonra aynı nesne için bu duyguların aşırı sevgi, nefret, suçluluk, cezalandırılma gibi duyguların oluşmasına ve nihayetinde depresyona yol açtığı düşüncesini belirtmişlerdir. (97)

Bağlanma Kuramı

Bowlby'e göre yaşamın erken dönemlerinde bakım verenle kurulan bağlanmaların ve bu ilişkinin şekli yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan depresyon gibi duygudurum bozuklukları üzerinde etkili olmaktadır. Yaşamın erken evrelerinde düzenli ve güvenli bir şekilde bağlanma özellikleri göstermiş olan bireylerin tutarlı bir bakım aldığı ve böylece destek, merak gibi arzularının karşılandığı kabul edilir. Bu kişiler kabul gören, ihtiyaç duyduğu zaman bakım verenine ulaşabilen bireylerdir ve böylece yine kabul gören, sevebilir bir kendiliğe sahiptirler. Tam tersi durumlarda ise yeterli ve tutarlı bağlanma olmamış kişilerde, kişi ötekinin taleplerine yönelik kendi istek ve arzularından vazgeçmeye meyilli hale gelir. Ötekinin desteği ve onayına bağımlı, kendi üzerinde yeterince deneyime sahip olmayan tutarsız kontrolsüz bir birey olarak ilişkilerini kurar. Bu bireyler kendi zor zamanlarında da ilişkilerindeki yetersizlik sebebiyle kendileri baş etmeye çalışır ve en başında beri yeterli olmayan baş etme gücü ve yetersiz kendilik nedeniyle başarılı olamazlar. Tüm yaşamlarını istikrarlı ve yeterli bir kendilik oluşturmak amacıyla

mücadele içinde geçirirler. Zorlantılı yaşam olayı karşısında sadece yetersizlikle değil düşük benlik saygısıyla da karşı karşıya kalırlar. Böylece kendilik temsilleri yetersiz kalmış olur ve depresyon gelişmesine neden olmuştur. (98–101)

Davranışçı Yaklaşım

Öğrenilmiş çaresizlik modelinde yapılan deneylerde elektrik şoku verilen hayvanların bu şoktan kaçmaları engellediğinde zaman içinde artık şoktan kaçmadıkları gözlenmiştir. Erken yaşam dönemlerinden beri çaresizliği öğrenen ve onunla başa çıkmanın mümkün olmadığı yönünde fikirlere sahip olan kişilerin en ufak bir sorun karşısında mücadele etmeden nasılsa başarısız olacağına inanması, eylemden kaçınması sonucunda depresyon gelişmektedir. (2,102)

Pekiştirme modeline göre ise; sürekli olarak uygun ödüllerin eksikliğine yol açan çevresel faktörler depresyona neden olur. Bireyin yaşantısına uygun olmayan ödüller ve ya karşılığının fazla ve ya eksik olması da kendilikte olumsuz yansımalara neden olur. Bu da normal yaşantısında karşılığını olağan bir şekilde alabileceği eylemlerden kaçınmasına, uygun yanıt ve davranışların yokluğuna, sosyal anlamda yetersizlik ve becerisizliğe neden olur ve depresyona sebep olur. (103)

Bilişsel Yaklaşım

Aaron Temkin Beck depresyonun bilişsel kuramının üzerinde en çok etkisi olan isimdir. Beck'e göre depresif hastalarda iki bilişsel durum vardır. İlki; dış uyaranlardan sonra oluşan uyarının türü ve şiddetiyle uyumsuz ya da tamamen farklı olan yanıtların olmasıdır. Başka bir kişi için anlam ifade etmeyen bir olay depresyona yatkın olan bireyde yıkıcı, olumsuz ve depresif düşüncelerle sonuçlanabilir. Özeleştirici, işlevselliği bozan tutumlar ve ruminasyona meyil vardır. İkincisi; dış uyaran olmaksızın gerçeğin olduğundan farklı ve çarpıtılmış olarak algılanması nedeniyle oluşan istemsiz depresif ruminatif düşüncelerin varlığıdır. Bu düşünceler perseveratif, stereotipik ve inandırıcıdır. Beck'e göre kişi kendisini çaresiz görmekte, çevresini olumsuz yorumlamakta ve geleceği olumsuz görmektedir. Bu düşünceler otomatiktir yani farkında olmadan akla gelirler. Aynı zamanda gerçeği tam olarak yansıtmazlar ve depresyonunun devam etmesine yol

açar ve kişinin mücadele etmesi için eyleme geçmesine de müsaade etmezler. Olumsuz olaylardan sonra kişi olayı felaketeleştirir kendini kusurlu ve yetersiz görmeye başlar. Bunlara otomatik düşünceler denir. Gerçeğe uygun gibi gözükür ve genellikle sorgulanmazlar. Belirgin kanıt olmadan olayları olumsuz algılama, en olumsuz taraflarına odaklanma, fazla yapılan genellemeler, hep ya da hiç olarak algılama, olumsuz bir şekilde üstlenme ve abartma bu düşüncelere örnek olarak verilebilir. (2,3,102,104)

Klinik Görünüm ve Tanı

Hastalarda genellikle duygudurum çökkündür. Moralsizlik, keyifsizlik, hüzn, karamsarlık, ilgi istekte kayıp, daha önceden zevk alarak yaptıkları eylemleri artık yapmak istememe (anhedoni), sıkıntı hissi gibi yakınmalar en sık görülen duygudurum semptomlarıdır. Duygudurum sıklıkla gün içinde dalgalanır ve hastaların en çok sıkıntı yaşadıkları zaman dilimi sabah erken saatlerdir. Bu depresif semptomlara özellikle yaşlı hastalarda somatik semptomlar ve hastaların büyük çoğunluğunda özellikle sabah belirtilerine eşlik eden çarpıntı, kaygı, nefes darlığı, gerginlik gibi anksiyete bulgularının eşlik etmesi de depresyonun bir özelliğidir. Anksiyete bulgularının varlığı tedavinin daha karmaşık ve dirençli olmasına neden olabilmektedir. Öfke kontrol sorunlarına, tahammülsüzlük gibi sorunlar da eşlik eder. Depresyonun olmazsa olmaz iki bulgusundan birisi ilgi azlığı veya çökkün duygudurumdur. (3)

Ağır depresyon haricinde hastalar görüşmeye uyumlu bir şekilde katılırlar. Ağır depresif hastalarda bazen hiç yanıt alamamaya kadar varan durumlar olabilir. Depresyon hastalarında düşünce içeriğinde genel olarak kendisi ve çevre ile ilgili olumsuz düşünceler, suçluluk, yetersizlik ve değersizlikle ilgili ruminatif düşünceler, suçluluk düşüncelerinin şiddetinin fazla olduğu hastalarda intihar düşünceleri sıklıkla gözlenir. Depresyonda normal popülasyona göre intihar riski yaklaşık 20-30 kat artmıştır. Bazen suçluluk, değersizlik, yetersizlik düşünceleri hezeyan düzeyine varabilecek kadar yoğundur. Hastalarda o anki durum ve gelecekle ilgili umutsuzluk, kaygı ve kararsızlık gibi düşünceler bulunur. Hastaların azımsanmayacak bir kısmında ve özellikle yaşlı hastalarda bedensel uğraşlar ve somatik yakınmalar artmıştır. Somatik yakınmalar ve bedensel uğraşlar hastalığın gidişi açısından

olumsuz faktörlerden biridir. Hastalarda daha önceden var olan takıntılı düşüncelerde artış ve suçluluk ile ilgili düşünceleri takıntılı bir biçimde düşünme durumu ortaya çıkabilir. (3,103)

Hastalarda dikkatlerini vermek istedikleri odakta toplayamama, zevk alarak yaptıkları işe dahi odaklanamama, bazen düşünce yavaşlaması veya psikomotor yavaşlama olmadan dahi gözlenebilen konsantrasyon güçlüğü dikkat çekicidir.(2)

Hastalar unutkanlıktan ve hatırlamakta zorlanmadan yakınır. Genellikle var olan depresif yakınmaların sebep olduğu, küçük ev işlerini ve eşyalarını unutma gibi basit unutkanlıklar siktir. Yaşlı hastalarda ve ağır depresif hastalarda ortaya çıkan unutkanlık bazen demans belirtileri ile karışabilir. Ancak bu durumda hastalar genellikle bu yakınmayı hekimlere iletirler. Demans hastaları ise çoğunlukla unutkanlıktan yakınmaz ve bu durum yakınları tarafından getirilir. Özellikle psikotik bulgulu depresif hastalarda unutkanlık yakınması sıklıkla görülür. (3,5)

Depresyonda sanrı ve varsanılar görülebilir. Tablonun daha ağır olduğunun ve gidişinin daha olumsuz olabileceğinin bir göstergesidir. Bu hastalarda özellikle depresyonuyla uyumlu yakınmalar görülür. Suçlayıcı söylemleri olan işitsel varsanılar, kendine zarar vermesi gerektiğini söyleyen ve cezalandırılma ile ilgili yönlendirmede bulunan varsanılar, depersonalizasyon, derealizasyon gibi durumlar gözlenebilir. (3)

Depresyon hastalarında görülen bedensel belirtiler sıklıkla enerjisizlik, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, uykusuzluk, cinsel istekte azalma, kabızlıktır. Yorgunluk çoğunlukla sabahları başlayan herhangi bir iş yapmasa dahi gündelik işlerini yapamayacak kadar yorgun hissetmesi şeklindedir. İştah azalması genelde yiyeceklerden bir tat almamaya birliktedir ve hastaların büyük çoğunluğunda az yemeye bağlı kilo kaybı gözlenir. Bazen verilen antidepresan tedavilerin bir yan etkisi olarak da gözlemlenebilen ve depresyonun en geç düzelen bedensel belirtilerinden birisi olan cinsel istekte azalma depresyon hastalarında sık görülen bir durumdur. Hastaların neredeyse tamamına yakınında uyku ile ilgili düzensizlikler görülür. Uykuya dalmakta zorluk, uyku bölünmesi ve sabah erken uyanma depresyonun önemli belirtilerindedir. Gece uykuya dalmakta zorlanmalarının bir

diğer sebebi suçlayıcı, yetersizlik ve değersizlikle ilgili ruminatif düşüncelerin gece yastığa başlarını koyduklarında özellikle rahatsız etmesidir. Özellikle sabah erken uyanma depresyon hastalarında tipiktir. Bu duruma diğer karamsarlık, üzüntü, sıkıntı hissi gibi yakınmalar sıklıkla eşlik eder. Hastalarda polisomnografik bulgularda hızlı göz hareketi-rapid eye movement uykusu (REM) latansının kısaldığı, derin uykunun azaldığı, ilk REM süresinin uzadığı gözlenmiştir. (2,5,103)

Psikomotor retardasyon çoğunlukla sosyal olarak içe çekilmenin de eşlik ettiği, gençlerde daha sık olan, bir tablodur. Anhedoninin getirdiği eylemlerden uzaklaşmayı da içerir. Yürüyüş, konuşma yavaşlar. Sorulan sorulara hiç yanıt yanıt alınamayan bir durum olan mutizm ise daha ileri derecede depresif olan hastalarda gözlenir. Tam tersi durumda depresyon hastalarında psikomotor olarak ajitasyon da görülebilir. Kişinin içinde olduğu bunaltı durumunun davranışlarına da yansıması motor semptomlara neden olması ile ortaya çıkar. Kadın hastalarda daha sıktır. Sıklıkla ellerini sıkma, ovuşturma, yerinde duramama şeklinde gözlemlenir. (103)

Hastalığın gidişi ve şiddetinden; kısmi düzelme gösteren, tam düzelme gösteren, hafif derecede, orta derecede ve ağır derecede depresyon şeklinde bahsedilir. Hafif düzeyde daha çok işlevsellikte hafif bozulma, orta derece hafif ve ağır dereceler arasında işlevsellik bozulması, ağır depresyonda ise işlevselliğin önemli derecede bozulması söz konusudur.(10)

Anksiyete özellikleri gösteren depresyonda; bunaltı, gerginlik, huzursuzluk, kötü bir şey olacak korkusu, öz denetimini yitirecekmiş korkusu, kaygılarından dolayı odaklanamama gibi bulgulardan en az ikisi eşlik eder. (10,50)

Karma özellikler gösteren depresyonda ise; günün büyük bir çoğunluğunda kabarmış, taşkın duygudurum, benlik saygısında abartılı bir artış, konuşmada artış, enerji artışı, uyku ihtiyacında azalma, düşüncelerin hızlanması, amaca yönelik eylemlerde artış, sonuçları kötü olabilecek etkinliklerde artış gibi belirtilerden en az üçü mevcuttur. Bu hastaların bipolarite açısından yakından takip edilmesi gerektiği bu durumun bir manik veya hipomanik atakla karışabileceği unutulmamalıdır. (10,105)

Melankolik özellikli depresyonda; anhedoninin baskın olduğu, özellikle yatış gerektirecek derece ileri depresif hastalarda daha sık görülen neredeyse hiçbir etkinliğe yönelik istek ve zevk duymama, hoşlanılacak uyaranlara tepkisizliğe ek olarak sabahları daha kötü olma, sabahları erken uyanma, çökkün duygudurum, belirgin psikomotor dengesizlik, belirgin iştah ve kilo kaybı, uygunsuz suçluluk düşünceleri gibi belirtilerden üçü görülmelidir. (10,103)

Psikotik özellikler gösteren depresyon; kötü gidiş için bir göstergedir. Sanrılar ve varsanılar çoğunlukla depresif duygudurumda ilişkili suçluluk, yetersizlik, ölüm ve cezalandırılma gibi içeriklere sahiptir. (3,10,105)

Atipik özellikli depresyon tanısı için bazı olaylar karşısında duygudurumda kısa süreli düzelmelere ek olarak, yeme isteğinde artış, fazla uyuma, kolları ve bacakları ağırlaşmış kurşun gibi hissetme, kabul görmemeye ve reddedilmeye olan duyarlılık gibi özelliklerden en az ikisinin bulunması gereklidir.

Katatonik özellikli depresyon; negativizm, postür alma, stupor, katalepsi, balmumu esnekliği, mutizm, mannerizm (olağan davranışları abartma), grimas (yüzünü buruşturma), yineleyici amaca uygun olmayan davranışlar, ajitasyon, ekolali ve ekopraksi gibi durumlardan en az 3 ünün bulunmasıdır.

Doğum zamanı (peripartum) depresyon; gebelik sırasında ve ya doğumdan sonraki dört hafta içerisinde ortaya çıkan depresif atak ile seyreden hastalık dönemidir.

Mevsimsel özellikli depresyon tanısı için atakların belirgin olarak yılın belli zamanlarında olması, belli dönemlerde ise hastalığın geçiyor olması ve bu mevsimsel uyumun üst üste en az 2 yıl süreyle görülmüş olması gerekir. Genellikle atak zamanları sonbahar ve kış aylarıdır. (3,10,103,105)

Depresyonda Sağaltım

Sağaltımda psikoterapi yöntemleri, somatik tedaviler, antidepresanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Tedavi yönteminin hangisinin kullanılacağı belirlenirken hastanın durumuna göre karar vermek en önemlisidir. Yaş, cinsiyet, ek hastalık, gebelik ve emzirme, yatış gerektirecek faktörlerin varlığı, daha önceden fayda gördüğü tedavi

yöntemleri, belirtilerin şiddeti ve türü, tedaviye uyum gibi faktörler gözetilmeli ve o anki durumda en uygun olan yöntem ve ya yöntemlerin birlikteliği kararlaştırılmalıdır. (3,105)

Tedavide akut dönem başlangıçtan düzelmeye kadar geçen genellikle 6 -12 hafta arası kadar süren dönemdir. Hedef işlevselliğin geri kazandırılması ve ya tam düzelmenin sağlanabilmesidir. (106) Tedavide ilk seçenek olarak serotonin ve ya serotonin/noradrenalin üzerinden etki eden ilaçlar tercih edilir. (5) Yoğun anksiyetesi olan hastalarda anksiyolitik ilaçların, gün içinde çalışan orta/hafif depresif kişilere sedatif etkisi düşük, yine uyku ve cinsellikle ilgili yan etki görmek istemeyen hastalara buna yönelik ilaç tedavilerinin düzenlenmesi gibi tedavide dikkat edilmesi gereken bir çok özel durum olabilmektedir. (107)

Tedaviye yanıt başlangıç semptomlarının şiddetinde tedavi öncesine göre yüzde 50 ve daha üzeri iyileşmenin sağlanmasıdır. Depresyon için belirlenmiş ölçeklerdeki toplam puanların yüzde 50'den fazla azalmış olması gerekmektedir. (106)

Klinik olarak en sık kullanılan ölçeklerden birisi olan Hamilton Depresyon Ölçeği'nde tam düzelmeye denilebilmesi için kesme puanı 7'dir. (108)

Sürdürüm tedavisi tam düzelmeye ile başlayan ve sonraki 4-9 ay boyunca tedavinin devam ettirilmesini kapsayan süreçtir. 26 hafta süreyle sürdürüm tedavisi devam eden hasta grubu tedavinin en başarılı olduğu, yineleme riskinin en az olduğu grup olarak belirlenmiştir. (103,109)

Psikoterapi

Akut olarak hastalarda destekleyici ve bilişsel davranışçı terapi ön planda düşünülen psikoterapi yöntemleridir. Dinamik yönelimli terapilerde hastanın erken dönem nesne ilişkileri, çatışmaları, bilinçdışı öfkesi değerlendirilerek terapist ve hastanın kurduğu ilişki üzerinden tedavi düzenlenir. Davranışçı terapilerde ise hastanın hayatında azaldığı düşünülen olumlu pekiştirmelerin artırılmasına yönelik adımlar atılır. Bilişsel terapiler bilişsel hataların farkındalığı oluşturularak kişinin bu işlevsel olmayan düşüncelerin değerlendirilmesi ve yerine alternatif ve daha gerçekçi

düşüncelerin konması amaçlanır. Kişiler arası psikoterapide erken yaşam döneminde ortaya çıkan bağlanma oluşumu ile ilgili sorunlar anlaşılabilir, hastaların yaşantısında bu örüntüleri nasıl kullandığı, bunlarla ilgili nasıl değişiklikler yapabileceği üzerinde durulur. Bilişsel davranışçı yöntemlerle ise yaşantılara tepki olarak oluşan işlevsel olmayan davranış ve duygulara yol açan düşüncelere odaklanılır. (3,103)

Psikofarmakoloji

Her ne kadar antidepresan tedaviler major depresif bozukluk tedavisinde öncelikle tercih edilen seçenek olmasına ve tedavinin önemli bir kısmını oluştursa da, antidepresanların tedavi etkinliği hastaların %60-70'inde yeterli olmamakta, %30-40'ında ise herhangi bir önemli değişiklik gözlenmemektedir. (110) Tedavi hedefi remisyon olmalıdır. Sadece depresif semptomların ortadan kaldırılmasına odaklanılmamalıdır. Ayrıca hastanın hastalık öncesi işlevsellik durumuna kavuşmasını sağlamak ana hedeflerden birisidir. Genel durumla ilgili bozulmalara yol açan organik hastalıklar, eşlik eden anksiyete bozukluğu ve diğer psikiyatrik hastalıklar antidepresan tedaviye yanıtın bozulmasına yol açabilir. (111)

Fluoksetin, Sertralin, Paroksetin, Fluvoksamin, Sitalopram ve Essitalopram gibi selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) lar serotoninin sinaptik aralıktan geri alımını SERT (serotonin transporter) inhibisyonu yaparak sağlar ve sinaptik aralıkta serotonin miktarının artmasına yol açar. Bu ilaçlar birbirlerine benzerlikleri kadar etkileri bakımından birçok farka da sahiptir. Gün içi sedasyonu, cinsel yan etkiler, gastrointestinal yan etkiler, uyarılma gibi etkileri açısından birbirlerinde farklılık gösterirler. Essitalopram, sitalopramın es stereoizomeridir ve ona göre daha geniş antidepresan etkiye ve daha az yan etki profiline sahiptir. Cinsel disfonksiyon bu grup ilaçların büyük çoğunluğunda olmasına rağmen nitrik oksit sentetaz inhibisyonu nedeniyle en çok Paroksetin'de görülür. (112-114)

SSGİ'ler hepatik ve renal eliminasyon ile atılır. Yarı ömrü kısa olanlar (paroksetin gibi) çekilme sendromuna yol açar. SSGİ'ler ile MAO inhibitörlerini kombine derken serotonin sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle ek hastalıkları olan ve yaşlı popülasyonda ilaç yan etkileri ve etkileşimlerinin fazla olması açısından klinisyen dikkatli olmalıdır. (115,116)

Trisiklik antidepresanlar (TSA) (imipramin, amitriptilin vb.) ve venlafaksin, duloksetin gibi ilaçlar ise etkilerini çoğunlukla karışık noradrenalin/serotonin gerılımını inhibisyonu ile yaparlar. (117) İmipraminin panik bozuklukta, amitriptilin ve doksepinin isedaha çok kronik ağrılı hastalıklarda faydalı olduğu belirtilmiştir. Trisiklik antidepresanlar antikolinergik ve histaminerjik reseptörlere de etki ettiğinden sedasyon, ortostatik hipotansiyon, ağız kuruluğu gibi birçok yan etkileye neden olabilirler.

Venlafaksin özellikle 150 mg/gün doz ve altında belirgin olarak serotonin üzerine noradrenalininden daha fazla etki eder. 150 mg/gün üzerinde ise noradrenalin üzerine etkisi daha belirgindir. Görece kısa yarı ömrü nedeniyle geri çekilme bulgularını sıklıkla yapar. Bulantı, kabızlık, cinsel disfonksiyon, diastolik hipertansiyon gibi yan etkiler bildirilmiştir. (118)

Duloksetin özellikle ağrılı durumların ve somatik yakınmaların eşlik ettiği depresyon hastalarında çoğunlukla akla ilk gelen antidepresandır. (119)

Bupropion bir dopamin/noradrenalin gerılımını inhibitörüdür. Serotonerjik gerılım üzerine belirgin bir etkisi yoktur. Artmış nöbet riski nedeniyle bu hastalar yakından takip edilmelidir. (120)

Trazodon daha çok 5-HT₂ reseptör antagonizması ve zayıf serotonin gerılımını inhibisyonu özelliklerine sahiptir. Ortostatik hipotansiyon, sedasyon, priapizm gibi yan etkileri görülebilir. (121)

Klomipramin bir tersiyer amin TSA'dır ve güçlü serotonin gerılımını inhibisyonu ile D₂ reseptör antagonizması etkisi mevcuttur. Özellikle obsesif kompulsif semptomlar üzerinde etkililiği kanıtlanmıştır. SSGİ benzeri ve antikolinergik yan etkiler çoğunlukla hastalar tarafından bildirilen yan etkilerdir. (122)

Mirtazapin ise α -2 adrenerjik reseptörlere antagonistiktir. Ayrıca 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptör blokeridir ve serotonin, dopamin, noradrenalin gibi nörotransmitterlerin gerılımını inhibe ederek etki gösterir. (123)

Atipik özellikler gösteren depresyon hastalarında triksiklik antidepresanlara yanıtın düşük olduğu, ancak SSGİ ve MAO inhibitörlerine görece yanıtın daha iyi olduğu bildirilmiştir. (124,125)

Somatik Tedaviler

Depresyonda kullanılan somatik tedaviler arasında, transkranyal manyetik stimülasyon, elektrokonvulzif tedavi, vagus sinir stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu, manyetik nöbet terapisi, transkranyal doğru akım stimülasyonu gibi tedaviler yer almaktadır. (5)

Çocukluk Çağı Travmaları

Çocukluk çağı travmaları (ÇÇT) kısaca; 18 yaşın altındaki kişilerde cinsel, duygusal, fiziksel istismar, ihmal, ebeveyn kaybı, göç, şiddete maruz kalma, şiddetli kaza veya afete maruz kalma şeklinde özetlenebilir. (126) Çocuğun istismarı çocuğun gelişimini engelleyen, ruhsal ve fiziksel açıdan geri kalmasına neden olan ve zarar veren, dolayısıyla aile yapısını ve tüm toplumun düzenini etkileyen bir durumdur. (127) ABD’de yapılan çalışmalar çocukluk döneminde istenmeyen yaşam olayı sıklığının fazla olduğu ve özellikle cinsel kötüye kullanım oranının erkek çocuklarda %5 kız çocuklarında %18’e kadar yükseldiğini göstermektedir. (128) ÇÇT nihayetinde çocuğa birçok zarar vermekte ve etkileri erişkinlik döneminde dahi devam eden ve travma sonrası stres bozukluğu, depresyon, anksiyete bozuklukları, alkol ve madde kullanım bozuklukları, kişilik bozuklukları gibi birçok psikiyatrik bozukluğa yol açabilmektedir. (4)

Geniş aile, göç, iç savaş gibi çevresel faktörler, düşük eğitim düzeyi, evlilik kalitesinin düşük olması, ebeveynlerde psikiyatrik patolojilerin olması, evde alkol ve madde kullanımının olduğu bir bireyin olması gibi faktörler ÇÇT riskini artırabilir. Ölüm, boşanma gibi nedenlerle ayrılmış ailelerde risk daha fazladır. (103,129)

İstismar fiziksel, cinsel ve duygusal olarak ayrılırken, ihmal ise fiziksel ihmal ve duygusal ihmal olarak ayrılmaktadır. (4)

İstismar mağduru çocukların özsaygılarında düşüklük, disosiyatif yaşantılar, anksiyete, intihar düşünceleri gibi bulguları daha fazla görülmekte, yetişkinlik dönemlerinde olumsuz zihinsel ve fiziksel gelişimden dolayı akademik başarıları düşük seyretmekte, sosyal açıdan ve davranışsal açıdan birçok problemle karşılaşmaktadır. Araştırmalar çoğunlukla ÇÇT ile depresyon arasında mekanizması net olmayan güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar bu oranın yaklaşık %50 olduğunu bildirmektedir. Hem ortaya çıkışında hem de depresyon gibi rahatsızlıkların gidişi ve sonlanışında ve ayrıca bu hastaların tedavi protokollerinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Depresyonun yanında özellikle anksiyete bozuklukları, sosyal fobi, daha yüksek bedensel belirtiler, intihar düşünceleri gibi durumların da sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir. (130–133)

Kronik bir şekilde travmatik olaylara maruz kalma durumunda bu hastalarda vücudun stres yanıt sistemi aktive olmaktadır.(134) Kişide stresörle beraber talamus, amigdala gibi önemli beyin bölgeleri aktive olmaktadır. Korku sinyallerinin beyin prefrontal korteks, hipotalamus, hipokampus gibi beyin bölgeleri üzerine aktivasyonu ile kortizol seviyeleri artmaya başlar. Aynı zamanda sempatik sistem de aktivedir. (135,136) HPA aksı hiperaktivitesi bu hastalarda dikkat çekicidir. İstismara uğramış erkeklerde, istismara uğramamış erkeklerle karşılaştırıldığında deksametazon/kortikotropin salıcı hormon uygulamasına belirgin şekilde artan kortizol tepkileri gösterdiği saptanmıştır. (137) Hastalarda ayrıca C-reaktif protein gibi vücudun diğer inflamatuvar ürünlerinin seviyelerinin arttığını gösteren birçok çalışma da depresyon hastalarında özellikle ÇÇT maruziyetinin varlığının predispozan bir faktör olduğunu göstermektedir. (138)

Çocukların zihinsel, fiziksel gelişimleri açısından çocukluk çağı travmalarının gerçekleşmesinin önlenmesi ve çocukların korunması hem çocukluk dönemi hem de yaşamın geri kalan süreçleri açısından multidisipliner bir şekilde hem ruh sağlığı çalışanları hem de diğer ilgili birimlerce takiplerinin yapılması çok büyük önem arz etmektedir.

Depresyonda Bilişsel İşlevler

Depresyon hastalarında yürütücü işlevler, dikkat, konsantrasyon, öğrenme, bellek, görsel-uzaysal işleme, işlem hızı ve psikomotor beceriler de dahil olmak üzere çeşitli bilişsel işlevlerin hem atak sırasında hem de hastalık sonrası dönemde etkilendiği bilinmektedir. Bu kalıcı ve önem arz eden etkilerin ışığında bilişsel işlevlerdeki değişiklikler ve bu alanlara olan ilgi daha da çok önem kazanmaktadır. MDB sadece sosyal hayatı değil aynı zamanda bilgi ve entelektüel işlemeyi de etkileyerek kişinin çevre ile olan ilişkisi ve etkileşimini de değiştirmektedir. (139,140) Bu bozulmalar depresyon hastalarının hayat kalitelerinde ve işlevselliklerinin geri dönüşünde de kalıcı bozukluklara neden olabilmektedir. (141) Depresyonda bozulmuş işlevsellik ve azalmış günlük yaşam aktivitelerine yürütücü işlevlerdeki eksikliklerin öncülük ettiğine dair çalışmalar mevcuttur. (142)

MDB hastaları sıklıkla azalmış konsantrasyon ve dikkatle ilgili yakınmalar tarifler. Bilişsel işlevle ilgili bozuklukların duygudurum belirtilerinden bağımsız olarak ortaya çıktığı belirtilmiş, antidepresan tedaviye olumlu yanıt verdiği gözlenmiştir. (143,144)

Tanım olarak iki grup bilişten söz edilebilir. Soğuk biliş; duygusal olmayan bilgi işlemeyi ifade eder yani, duygusal katılım ve motivasyon olmadan oluşur. Nöropsikolojik testlerle değerlendirilirler. Yürütücü işlevler, öğrenme ve bellek, dikkat ve konsantrasyon ile işlem hızı bunun içindedir. (145,146) Sıcak biliş ise duygusal olarak yüklenmiş olan bilişsel süreçlerdir. Kişinin duygudurumundan etkilenir. Olumsuz dikkat yanlılığı, anhedoni, ruminasyon ve duygusal bağlantılı hatırlamayı içerir. (145) Özellikle soğuk biliş üzerinde beynin sinirsel ağlarının etkilendiği durumlar ve önemli beyin bölgelerinin rolü üzerinde durulmuştur. Prefrontalkorteks, singulat girus, striatum, amigdala, hipokampus ve talamustaki subkortikal bölgelerde depresyon hastalarında önemli işlev değişiklikleri gözlenmektedir. Yürütücü işlevlerdeki bozulmalar daha çok prefrontal kortekste patolojik değişikliklerle açıklanmıştır. Bellek sorunlarının ise hipokampusun etkilendiği durumlarda olduğu gözlenmiştir. (147)

Bilişsel kayıpların şiddetinin depresif atakların sıklığı ve hastalık süresinin uzunluğu ile doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Hastalık şiddeti artışı ile bilişsel disfonksiyon görülme olasılığının da yükseldiği bildirilmiştir.

(146,148) En sık etkilenenlerin tekrarlayan atakları olan, geç başlangıçlı daha yaşlı olgular (50-65 yaş), psikotik ve ya melankolik özellikli depresyon hastaları olduğu gözlenmiştir. (149,150) Depresyon ataklarının çok sık olmasının ilerleyen süreçte ilerlemiş düzeyde biliş bozukluğu ve demansiyel süreç ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. (151)

Eşlik eden diğer tıbbi ve psikiyatrik tanılar bilişsel işlevlerdeki bozulmanın daha şiddetli görülmesine neden olabilir. Obezite gibi ek metabolik hastalıkların olmasının çalışma belleği, planlama ve yürütücü kontrol gibi işlevlerde bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir. (152,153) Yaş, eğitim düzeyi, psikiyatrik ek hastalık varlığı, atakların sıklığı, MDB hangi alt tipi olduğu, çocukluk çağı travmalarının varlığı, depresyonun başlama yaşı gibi faktörlerin bilişsel işlevlerdeki bozulmalar üzerine etkisinin olabileceği ifade edilmektedir. (154–157) Bazı çalışmalar bilişsel işlevlerde düşük skorları olan kişilerde depresyon gelişme riskinin normal topluma göre yüksek olduğunu bildirmiştir.(158) Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde MDB hastalarında özellikle sıcak bilişsel işlevlerdeki değişikliklerin bir yordayıcı faktör olarak değerlendirilebileceği vurgulanmıştır.(159)

Özellikle orta ve ileri derecede depresif bozukluğu olan hastaların işlevselliklerinde önemli oranda bozulmalar olduğu bilinmektedir. Bu duruma öncülük eden faktörlerden birisinin bilişsel işlevlerde bozulma olduğu gösterilmiştir. (160)

Depresyonda bilişsel bozuklukların tedavisine yönelik tedavilerden antidepresanlar duygudurumun stabilizasyonu, depresif semptomların şiddetinin hafifletilmesi açısından fayda sağlamaktadır. Ancak bilişsel bozuklukların tedavide tam olarak hedeflenmemesi kişinin işlevselliğinde düzelmede ve hayata olan katılımında gecikmeye sebep olabilir ve olumsuz sonuçlar doğurabilir. Bu yüzden tedavide bilişsel iyileştirme, nöropsikolojik eğitim yaklaşımı ve bilişsel davranışçı terapi gibi terapötik yaklaşımların mutlaka bulunması gerektiği vurgulanmaktadır. (161–163)

Bilişsel bozukluk MDB tedavisinde daha az ön planda olan ve çoğunlukla sonraki aşamalara ertelenen bir durumdur. Özellikle işlevsellik açısından büyük

önem arz eden bir sorundur. Son yıllarda bu konu daha önemli görülmesine rağmen daha fazla bilimsel araştırma konusu olma ihtiyacı devam etmektedir.

MikroRNA'lar (miRNA)

Psikiyatrik hastalıklar için birçok genetik ve epigenetik mekanizma tartışılmış ve gösterilmiş olmasına rağmen MDB'nin patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılammıştır. Epigenetik mekanizmalar ile gen dizilimi değişmeden çevresel faktörler gen ekspresyon seviyelerinde değişikliklere yol açmaktadır. Bunlar da bazı hastalıklara ve ya fizyolojik değişikliklere öncülük edebilir. (164,165) DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve miRNA'lar gibi noncoding (kodlanmayan) RNA'lar ile transkripsiyon sonrası düzenleme gibi epigenetik mekanizmaların MDB gibi hastalıklara zemin hazırlayabileceği ifade edilmektedir. (166)

DNA'nın yaklaşık %90'ı transkripsiyona uğrarken bu transkriptlerin ise sadece %1-2 kadarı protein kodlar. Geriye kalan büyük bir kısım RNA noncoding RNA(ncRNA) olarak kopyalanır. ncRNA'ların miktarı organizmalar karmaşıklaştıkça daha da artmaktadır. (167,168) ncRNA'ların stres ve çevresel uyarılara yanıt olarak düzenleyici işlevler üstlendiği düşünülmektedir. (169,170) ncRNA'lar altyapısal ve düzenleyici ncRNA'lar olarak ayrılır. Altyapısal ncRNA'lar ribozomal, transfer, küçük nükleer, küçük nükleolar olarak ayrılırken; düzenleyici ncRNA'lar miRNA'lar, piwi etkileşimli RNA'lar (piRNA'lar), küçük enterferans RNA'lar (siRNA'lar) ve uzun kodlanmayan RNA'lar (lncRNA'lar) olarak ayrılır. (171)

miRNA'lar yaklaşık 20-24 arası nükleotidden oluşan, kısa ncRNA'lar içerisinde yer alan ve posttranskripsiyonel olarak gen ekspresyonunu düzenleyen proteine translasyonu olmayan hücresel çoğalma, farklılaşma, plastisite gibi birçok hücresel olay üzerinde etkili oldukları bilinen moleküllerdir. (172) Transkripsiyon sonrasında miRNA aracılığıyla gerçekleşen protein sentezi düzenlenmesi çoğunlukla inhibisyon şeklinde olmakla beraber üç yol ile olmaktadır; translasyonun inhibisyonu, hedef mRNA'nın bölge spesifik olarak deadenilasyonu ve hedef mRNA'nın degradasyonu. Bu şekilde protein sentezine etki edebilmesi miRNA'ların vücuttaki çoğu olay üzerinde etkili olabilme potansiyelini ortaya çıkarmaktadır. (173,174) Etkisini mRNA'nın 3' kodlanmayan bölge (UTR),

kodlanan sekanslar ve ya 5'UTR ucuna bağlanarak yapar. Genellikle 3' UTR bölgesi hedeflenir. Birden fazla mRNA hedeflenebilir. 1000'den fazla bilinen miRNA tarafından memelilerde tüm protein sentezinin yaklaşık %30-50'sinin kontrol edildiği ve birçok gelişimsel ve patofizyolojik süreçte rol aldıkları ifade edilmektedir. (172,174–176)

miRNA'lar nöronlarda yüksek düzeyde eksprese edilmekte ve beyin gelişimi, nörogenez, nöral proliferasyon, hücre metabolizması ve apoptozis üzerine etki etmektedir. (177) Anormal ekspresyonu ve disregüle olması birçok bedensel, nörolojik ve psikiyatrik hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Alzheimer, bipolar bozukluk, şizofreni, MDB gibi hastalıklara sahip birçok kişide yapılan postmortem doku incelemeleri bu hastalıklarda miRNA düzeylerinde önemli değişiklikler olduğunu göstermiştir. (178–180)

miRNA sentezi hücre çekirdeğinde başlayan bir süreçtir. İlk olarak çoğunlukla bağımsız miRNA genlerinden ve de daha az olarak protein kodlayan genlerin intronları kaynaklı olarak RNA polimeraz II aracılığıyla 100-1000 nükleotid uzunluğunda 5' şapka ve 3' poliA kuyruğuna sahip çift iplikli primer miRNA (primiRNA) transkriptleri şeklinde sentezlenir. (181) Daha sonra çekirdek içinde nükleer RNAaz III enzimi grubundan bir enzim olan DROSHA tarafından primiRNA'lar DiGeorge sendromu kritik bölge protein 8 (DGCR8) ve diğer bazı kofaktörler ile beraber primiRNA'lardan daha büyük pre-miRNA'lar sentezlenir. DGCR8 ve DROSHA'nın oluşturduğu komplekse mikro işlemci kompleks denir. Bu pre-miRNA'lar kendisi üzerinde katlanarak saç tokası (hairpin) şeklini alırlar. (182) Sonrasında premi-RNA'lar çekirdekten sitoplazmaya exportin 5 ve RanGTP aracılığıyla taşınır. Sitoplazmada ise tip III RNAaz enzim grubundan Dicer ve kofaktörü trans aktivatör RNA bağlayıcı protein (TRBP) ile 18-24 nükleotid uzunluğundaki miRNA-miRNA dublekslerine dönüştürülür. (183) Argonuate pre-miRNA'ların 3' ucunu keserek olgunlaşmalarını sağlamakta Dicer'a yardımcı olur. Dicer RNA ile tetiklenmiş susturma kompleksinin (RISC) oluşumunu başlatır. Sonrasında mi-RNA-miRNA dublekslerinin iki ipliğinin ayrılması gerçekleşir. Bir iplikçiğin adı klavuz iplik olur ve argonuate proteini ile birlikte RISC içinde depolanır. Diğer iplik ise çoğu durumda degrade edilir. Buna da yolcu iplik ve ya

anti-klavuz iplik denir. Dicer da daha sonra komplekse katılır. Ortaya çıkan miRNA-RISC kompleksi translasyonun baskılanması ve ya mRNA'nın deadenilasyonu ve degradasyonu yoluyla etki eder. Çoğunlukla inhibisyon mekanizması ile etki görülür ancak bazen aktivasyon da olabilmektedir. (184–186) miRNA mRNA bağlanma bölgesi 6-8 baz çifti içeren küçük bir bölgeden oluştuğundan tek bir miRNA'nın birden fazla mRNA'yı hedeflemesi ve bağlanabilmesi potansiyeli mevcuttur. Bu bağlanmayı ise daha çok hedefledikleri mRNA'nın 3' UTR bölgesine yaparlar. Daha az oranda 5' UTR bölgesi ve ORF bölgelerine (stop kodonu içermeyen proteine çevrimi yapılan DNA sekansları) bağlanabilir. Bağlanma sonunda mRNA, miRNA-RISC kompleksi tarafından parçalanmış olur. (173)

miRNA'lar, mRNA'lar üzerindeki rolleri sayesinde immün sistem, karsinogenez, hücre siklusları, viral replikasyon, kök hücre farklılaşması gibi olaylarda önemli fonksiyon üstlenirler. (187) Çeşitli miRNA'lar BOS, serum, plazma gibi çeşitli vücut sıvılarında saptanmıştır. Nükleazlarla sindirilmeye karşı dirençli olmaları ve bir çok patolojik durumda sağlıklı kontrollerle hastalar arasında seviye farklılıklarının olması miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanılabilmelerini gündeme getirmiştir.(188–190)

Çalışmalar üzerinde en tutarlı fikir oluşan, depresyonla en ilişkili olduğu varsayılan miRNA'lardan birinin miR-132 olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda seviyesinin azalmış görsel bellek parametreleri ve azalmış serum BDNF seviyeleri ile korele olduğu belirtilmiştir. Bu da miR132'nin kognitif süreçlerle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. (191–193) miR-132'nin hipokampüste kronik orta düzey strese maruz bırakılan farelerde upregüle olduğu, aynı zamanda bu farelerde MeCP2 (metil-CpG bağlama proteini 2) ve BDNF düzeylerinde downregülasyon olduğu saptanmıştır. (194) Ancak miR-132 'nin şizofreni, Alzheimer hastalığı gibi diğer bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda da etkilendiğini gösteren çalışmalar olması sadece MDB'a spesifik bir belirteç olamayabileceğini göstermektedir. (195–197)

Yine strese maruz bırakılan farelerin ventrolateral orbital kortekslerinde miR-101 seviyelerinde düşüklük olduğu saptanmış, bu seviyelerin normale dönmesinin ardından ise depresif davranış benzeri hareketlerde düzelme olduğu saptanmıştır.

(198) Antidepresan tedaviye yanıt olarak düzelme görülen azalmış hipokampal miR-124 seviyeleri ise farelerde görülen diğer bir durumdur. (199)

miR-451a seviyelerinin depresif yakınmaların şiddetiyle ve uzunluğuyla korelasyon gösterdiği, suicidal öyküsü olan hastalarda daha belirgin değişikliklerin ortaya çıktığı, farklı vücut örneklerinde farklı seviyelerde bulunabildiği; serum ve BOS'ta azaldığı ancak plazma artış gösterdiği saptanmıştır. (200–202) Yine miR-451a'da da Alzheimer hastalığı ve otizm spektrum bozukluklarında da düzey değişikliklerinin olduğu bildirilmiştir. (203,204) Major depresif bozuklukta tutarlı sonuçları bildirilmiş bir diğer miRNA ise miR-34a-5p'dir. Depresif semptomların şiddetiyle, suicidal öyküsüyle korele olarak düzey değişiklikleri olduğu gösterilmiştir. Periferik doku örneklerinde yapılan incelemelerde kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda düzeyi daha yüksek saptanmıştır. (200,201)

Sinaptik plastisite ve nörogenез beynin gelişimi ve fizyolojisi açısından ve merkezi sinir sistemi için çok önemli iki faktördür. Sinaptik plastisite nöronların fonksiyonlarını etkileyerek bir çok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın patolojisinde önemli olmaktadır.(205) Özellikle hipokampus öğrenme gibi önemli olaylarda role sahiptir ve depresyon gibi kronik süreçlerden olumsuz etkilenir. (206) miR124 temporal bölgenin nörogenезinde önemli bir yer tutarken yine miR200 ailesi, miR124 ve let-7a olfaktör nöronların gelişiminde etkili bulunmuştur. (207,208) miR-133b'nin dopaminerjik nöron gelişiminde önemli rol üstlendiği, nöron gelişimi ve dendrit gelişimi üzerine önemli etkileri olduğu bilinirken miR132'nin BDNF üzerine olan etkilerini gösteren birçok çalışma mevcuttur. (209,210)

GEREÇ VE YÖNTEM

AMAÇ

MDB miRNA'lar ve diğer epigenetik mekanizmaların etkili olduğu ve kalıtılabilirliği yüksek olan bir hastalıktır. Depresyonda miRNA'ların etkileri üzerine yapılmış çalışmalar olmasına rağmen bu konu halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Mevcut veriler ışığında miRNA'ların depresyon tanısında kullanılabileceği ve depresyonun patofizyolojisinin anlaşılmasında büyük rol oynayacağı düşünülmektedir.

Çalışmamız depresyonun etiyolojik faktörleri arasında önemli rolü olan BDNF, Solute Carrier Family 6 Member 4 (SLC6A4) ve HTR1A-HTR2A genlerini hedef alan miRNA'ların MDB semptomları, çocukluk çağı travmaları ve bilişsel fonksiyonlar ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. BDNF genini hedef alan mir-206, mir-613, mir-15, mir-182 miRNA'larının bu genle olan ilişkisini gösteren çalışmaların bulunduğu ve veritabanlarına göre yüksek derece ilişkilerinin bulunduğu, SLC6A4 genini hedef alan mir-135, mir-4775, mir-17-92 cluster miRNA'larının veritabanlarına göre yüksek derecede ilişkili olduğu, HTR1A ve HTR2A genlerini hedef alan mir-335-3p, mir-9 miRNA'ları ilgili daha önce yapılmış çalışmaların bulunduğu ve bu miRNA'ların veritabanlarına göre yüksek derecede ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışmamız aynı zamanda bulunacak sonuçların önceki çalışmalarla karşılaştırılmasını da amaçlamaktadır.

VARSAYIMLAR

1. Hastaların periferik kan örneklerindeki miR-206, miR-613, miR-15a, miR-182, miR-135, miR-4775, miR-17, miR-92, 335-3p, miR-9-5p ve miR-16 düzeyleri açısından kontrol grubu ve hasta grubu arasında fark vardır.
2. MDB semptomları, anksiyete semptomları, çocukluk çağı travması skorları ve bilişsel fonksiyon testleri skorları açısından kontrol grubu ve hasta grubu arasında fark vardır.

3. mir-182, mir-206, mir-613, mir-15a, mir-182 miRNA'ları başta olmak üzere bakılan miRNA'ların düzeyleri ile bilişsel fonksiyonlar arasında ilişki bulunmaktadır.

ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran daha önce herhangi bir psikotrop tedavi almamış ilk atak depresyon tanısı olan hastalar veya daha önce depresyon tedavisi görmüş ancak son 6 aydır herhangi bir psikotrop tedavi almamış olan 18 yaş üstü 50 depresyon hastası ile 33 sağlıklı kontrol arasındaki miR-206, miR-613, miR-15a, miR-182, miR-135, miR-4775, miR-17, miR-92, miR-335-3p, miR-9-5p ve miR-16 ekspresyon profilleri, anksiyete belirtileri, bilişsel fonksiyonlar ve çocukluk çağı travmaları açısından karşılaştırılmasını amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Bu araştırma için Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 03.03.2020/05 karar numarası ile onay alınmıştır. Bu araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminin 21.04.2020 tarih ve 2020TIPF012 sayılı kararıyla desteklenmiştir.

ÖRNEKLEM

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine Ekim 2020 ile Ekim 2021 tarihleri arasında tedavi için başvuran ve Major Depresif Bozukluk tanısı almış, araştırmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 50 hasta ve Pamukkale Üniversitesi Hastanesi'nde görev yapan 33 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Çalışmaya katılan tüm katılımcılara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile çalışma esnasında yapılacaklar hakkında bilgi verilmiştir ve gönüllü olduklarına dair onamları alınmıştır.

DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Hasta grubu; DSM-V'e göre MDB tanısı alan, en az 6 aydır herhangi bir psikiyatrik tedavi görmemiş olan, onkolojik veya nörolojik bir hastalığı olmayan, çalışma hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olduktan sonra çalışmaya katılmaya onay vermiş olan 18 - 65 yaş arası bireylerden oluşmaktadır. Sağlıklı kontrol grubu DSM-

V'e göre herhangi bir ruhsal, nörolojik, onkolojik rahatsızlığı olmayan, çalışma hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olduktan sonra çalışmaya katılmaya onay vermiş 18 - 65 yaş arası bireylerden oluşmaktadır.

Hasta ve kontrol grubu için eşlik eden bir nörolojik ve ya onkolojik hastalık bulunması, mental retardasyon tanısının olması, eşlik eden psikotik bozukluk, bipolar bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, şizoafektif bozukluk, alkol ve madde kullanım bozukluğu, demans benzeri başka bir ruhsal bozukluğun olması, psikotik özellik gösteren MDB tanısının olması, 18 yaş altı olması, daha önce kafa travması geçirmiş olması, okuma yazma bilmemesi, işitme veya görme kaybı olması dışlama kriterleri olarak kabul edilmiştir.

ÇALIŞMANIN AŞAMALARI

Çalışmaya katılma koşullarını sağlayan ve onam veren kişilerin psikiyatrik muayeneleri yapılarak, DSM-V'e göre tanısı saptanmıştır. İlk olarak sosyodemografik bilgi formu ile genel bilgileri saptanmıştır. Daha sonra depresyonun şiddetinin ölçüldüğü Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), anksiyete şiddetinin ölçüldüğü Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A), çocukluk çağı travmatik yaşantılarının sorgulandığı Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (ÇÇTÖ), sonra sırasıyla Wisconsin kart eşleştirme testinin (WKET) kısa bilgisayar versiyonu olan The Psychology Experiment Building Language (PEBL)-Berg's Card Sorting Test; Berg's kart eşleştirme testi (BKET), Stroop Testinin Victoria formu olan PEBL-Victoria Stroop Testi (VST) uygulanmıştır. Son olarak tüm hasta ve sağlıklı kontrollerden mikro RNA'lardaki değişikliklerin saptanması amacıyla bir adet EDTA'lı tüpe 5 mL periferik kan örneği alınarak, alınmasından hemen sonra örnekler önce santrifüj edilip, serum kısımları - 80° C'de daha sonra laboratuvar analizi yapılmak üzere uygun bir şekilde muhafaza edilmiştir.

VERİLERİN TOPLANMASI

Her katılımcıya sosyodemografik bilgi formu yüz yüze görüşme esnasında uygulanmıştır. Sonrasında katılımcılara HAM-D, HAM-A, ÇÇTÖ, frontal lob

işlevlerini ve yürütücü işlevleri ölçmek için PEBL-BKET, seçici dikkat, odaklanmış dikkat, yanıt inhibisyonu, bozucu etkiye direnç ve bilgi işleme hızını değerlendirmek için ise PEBL-VST uygulanmıştır.

Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

Katılımcılara ait bağımsız değişkenlerin belirlenebilmesi için çalışmacılar tarafından oluşturulmuştur. Katılımcıların ad, soyad, eğitim durumu, meslek vb. gibi değişkenlerinin öğrenilerek kaydedilmesi ve çalışmaya ait bu verilerin edinilmesi amaçlanmıştır. (Bkz Ek1)

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)

HAM-D 1960'lı yıllarda geliştirilen ve o zamandan bu yana depresyonun belirtilerini ve şiddetini ölçmek için yaygınca kullanılan bir ölçektir.(211) Genel olarak 17 ve 21 sorudan oluşan iki yaygın türü kullanılmaktadır. Skorlama uyku, genital semptomlar, intihar düşünceleri, moral ve keyif, ilgi istek kaybı vb. gibi depresif semptomların sorgulanması ile 0-4 puan arasında yapılır. 17 madde olarak uygulanan ölçek depresif semptomların şiddetini ölçer. Genişletilmiş 21 sorulu ölçek ise depresyondan kaynaklanan ancak şiddet ölçütleri olmadığı düşünülen, paranoya, obsesyonlar gibi faktörleri de ölçer. Puanlama 0-7 puanlar arası normal, 8-16 arası hafif depresyonu, 17-23 arası orta derecede depresyonu ve 24'ün üzerindeki puanlar şiddetli depresyonu gösterir. Alınabilecek maksimum puan 52'dir. (212,213) Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1996'da Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır. (214) (Bkz Ek2)

Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği - ÇÇTÖ (Childhood Trauma Questionnaire-CTQ)

Çocukluk döneminde gerçekleşen olumsuz olayların değerlendirilmesinde kullanılan ÇÇTÖ, 5 alt skaladan oluşur. Bunlar duygusal istismar, fiziksel istismar, cinsel istismar, duygusal ihmal ve fiziksel ihmaldir. İlk önce Bernstein ve ark. 70 soru olarak oluşturulmuş ancak daha sonra yine özgün yazarı tarafından 28 soru olarak güncellenmiştir. (215) Duygusal istismar, çocuğun değerli ya da iyi olma duygusuna yönelik sözlü saldırıların veya daha yaşlı bir bireyin küçük düşürücü,

tehdit edici bir davranışına; fiziksel istismar, daha yaşlı birey tarafından çocuğun yaralanmasına yol açan ya da yaralanma tehlikesi oluşturan davranışına; cinsel istismar açık bir şekilde zorlama da dahil olmak üzere, bir çocuk ve daha yaşlı bir bireyin cinsel teması ve davranışına; fiziksel ihmal çocuğun yeterli barınma, güvenlik, yiyecek gibi temel ihtiyaçlardan mahrum bırakılmasına; duygusal ihmal ise bakım verenlerin sevgi, destek gibi temel psikolojik ve duygusal ihtiyaçlardan çocuğu mahrum bırakmasına denir. (216)

Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Şar ve ark. tarafından 2012 yılında yapılmıştır. Skorlamasında her soru 1-5 puan arasında değerlendirilir. Toplam puan hesaplanırken olumlu soruların puanları ters olarak hesaplanır. (2 puan alan 4, 1 alan 5 vs. gibi). Olumlu olmasına rağmen travma inkarını ölçen ve sonucunda minimizasyon puanını veren üç madde toplam hesaplamaya katılmaz ve bunlardan sadece 5 puan alanlar değerlendirilerek bunlar 1 puanmış gibi hesaplanır. (217) (Bkz Ek3)

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

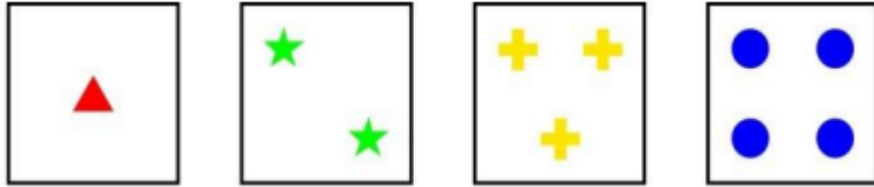
Klinisyen tarafından hastaya yöneltilen ve anksiyetenin bedensel ve ruhsal belirtilerini sorgulayan 14 maddeden oluşur. Belirtilerin şiddeti, düzeyi ve dağılımını ölçmeyi amaçlar ancak tanı koydurucu özelliği yoktur. Tedavi gidişini değerlendirebilmek açısından da sık bir şekilde klinisyenlerce kullanılır. 8 madde somatik alt skoru, 6 madde ise psişik alt skoru oluşturmaktadır. Bu iki alt skorun toplamı ile elde edilen toplam skora göre 17 puan ve altı hafif derecede anksiyete, 18-24 puan arası orta derece anksiyete, 25 puan ve üzeri ise şiddetli derecede anksiyete olarak derecelendirilmektedir. 1998 yılında Yazıcı ve ark. tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. (218) (Bkz Ek4)

PEBL-Berg's Kart Eşleştirme Testi (BKET)

İlk hali Berg tarafından 1948'de oluşturulmuş olan Wisconsin Kart Eşleştirme testinin (WKET) son hali 1981 yılında Heaton tarafından oluşturulmuştur. (219) WKET, frontal lob (özellikle dorsolateral prefrontal korteks) işlevlerini ve yürütücü işlevleri ölçmek için kullanılan bir nöropsikolojik testtir. Soyut düşünme, plan

yapma, problem çözüme, kategori değiştirebilme, değişen şartları anlayabilme, durumu sürdürme, problemin uygun çözümü içinde, bir yanıtı baskılama veya daha uygun zamana erteleyebilme becerisi, bilişsel esneklik, gibi birçok fonksiyon böylece değerlendirilmiş olur. (220)

Çalışmamızda WKET'in bilgisayar versiyonu olan BKET kullanılmıştır. (221) Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Karakaş ve ark. tarafından yapılmıştır. (222) Bilgisayar ekranında üst kısımda tüm test boyunca sabit olan hiç değişmeyen farklı renk (sarı, mavi, kırmızı, yeşil), farklı sayı (bir, iki, üç, dört adet) ve farklı şekiller (daire, yıldız, üçgen, artı) içeren kartlar yerleştirilmiştir. Ekranın sağ alt tarafında kişi seçim yaptıkça sürekli değişen 1 adet kart bulunur. Kişiden bu kartın üstteki kartlardan renk, sayı ya da şekil olarak uyumlu olan kartla eşleştirilmesi istenir. Her seçim sonrası seçimin doğruluğuna göre bilgisayar ekranın "doğru" ve "yanlış" ibareleri ile kişinin içinde bulunduğu kategorinin gidişi hakkında bilgi sahibi olması sağlanır. Üst üste verilen 10 doğru yanıt sonrasında kategori değişir. Verilen yanıtlar test bitene kadar kaydedilir ve test sonunda kişinin performansı bilgisayar tarafından dökümanite edilir. Sabit olan kartlar test ekranının üst kısmında aşağıdaki gibi yer almaktadır.



Hesaplanan Puanlar:

1-Tamamlanan Kategori Sayısı: Art arda 10 kez doğru tepki verilerek tamamlanabilen kategorilerin sayısıdır.

2-Toplam Tepki Sayısı: Kişinin performans başarısına göre kişiye verilen ve kişinin yanıtladığı kart sayısını göstermektedir.

3-Toplam Hata Yüzdesi: İstenilen kategoriye uygun yerleştirilemeyen kart sayısını gösteren hatalı yanıt sayısının, toplam tepki sayısına yüzde olarak oranıdır.

4-Toplam Doğru Yanıt Yüzdesi: Toplam doğru yanıt sayısının toplam tepki sayısına yüzde olarak oranıdır.

5-Toplam Perseveratif Tepki Sayısı: Art arda olan 10 doğru tepkiden sonra istenen kategorinin değişmesine rağmen, bir önceki bitirilmiş olan kategoriye göre veya kişi tarafından oluşturulmuş farklı bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplamıdır.

6-Toplam Perseveratif Hata Sayısı: Perseveratif olan tepkilerin yanlış olanlarıdır.

7-İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Deneme Sayısı: İlk kategoriyi bitirmek için verilen tepki sayısıdır.

8-Kavramsal Düzey Tepki Sayısı: En az 3 adet ard arda olan doğru tepkilerin sayısını ifade eder.

9-Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına yüzde olarak oranını ifade eder.

10-Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı: Kişinin art arda 5-9 doğru tepki verdiği, ancak ard arda 10 doğru tekrar sayısına ulaşamadığı tepki bloklarının sayısını ifade eder.

11-Öğrenmeyi Öğrenme Puanı: En az üç kategoriyi tamamlayan kişilerde hesaplanır. Her bir kategorideki hata sayısının o kategorideki toplam tepki sayısına yüzdesel olarak oranı hesaplandıktan sonra bir önceki kategorinin hata yüzdesinden bir sonraki kategorinin hata yüzdesi çıkarılarak fark puanları hesaplanmakta, fark puanlarının ortalaması, öğrenmeyi öğrenme puanını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru cevap sayısı, toplam yanlış cevap sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı ve öğrenmeyi öğrenme puanları değerlendirilmiştir.

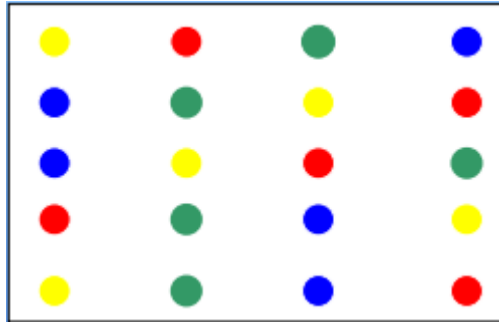
Çalışmamızda kullanılan testler için kaynak kodu <http://pebl.sourceforge.net/> adresinde mevcuttur. (221)

PEBL-Victoria Stroop Testi(VST)

Frontal bölgenin işlevlerini gösteren bir başka test olan Stroop testi ilk olarak 1935 yılında geliştirilmiştir. Seçici dikkat, renk, okuma gibi üç temel süreci değerlendirir. Kişinin bilişsel esnekliği, bilgileri işleme hızı, hedef değiştirebilme gibi süreçlerini ölçer. Kelimenin yazımındaki rengi ile ifade ettiği renk farklı iken kişinin rengi söyleme zamanı, renk ve kelimenin aynı olduğu duruma göre daha uzun bir süre alır. Bu durum Stroop bozucu etkisi (Stroop interference effect) ile açıklanmaktadır.(223–225)

Çalışmamızda, Stroop testinin Victoria formu olan PEBL-Victoria Stroop Test (VST) kullanılmıştır. Üç bölümden oluşur. Ekranda 4x6 düzeninde yerleşim görülür ve her bölümde 24 ayrı cevap istenir. Ekranın alt kısmında kişinin seçimleri için tuşlar test boyunca görünecek şekilde bulunmaktadır. (1:yeşil, 2:sarı, 3:mavi, 4:kırmızı vs. gibi). Testten önce kişi testin nasıl yapılacağı ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilir.

Birinci bölümde (part D) seçilecek renkler ekranda küçük daire şeklinde sarı, kırmızı, mavi ve yeşil olmak üzere dört farklı renkte olacak şekilde yerleştirilmiştir. Katılımcıdan, her küçük dairenin rengini belirtmek için mümkün olduğunca kısa sürede kendince en doğru yanıtları belirtmesi istenir. Katılımcı doğru yanıtı vermediği takdirde bir sonraki daireye geçemez ve test ilerlemez.



İkinci bölümde (part W) katılımcıdan sarı, kırmızı, mavi ve yeşil olmak üzere dört farklı renkte yazılmış nötr ve renk ifade etmeyen, başka anlamlar ifade eden kelimelerin rengini mümkün olduğunca kısa sürede belirtmesi istenir. Katılımcı doğru yanıtı vermediği takdirde bir sonraki kelimeye geçemez ve test ilerlemez.

kadar zayıf ise orta
orta kadar zayıf ise
orta ise kadar zayıf
ise orta zayıf kadar
zayıf ise orta kadar
ise kadar zayıf orta

Üçüncü bölümde (part C) katılımcının kelimelerin yazımında kullanılan boya renklerinin mümkün olduğunca kısa sürede doğru bir şekilde belirtilmesi gerekmektedir. Ekranında yazılan kelimenin boya olarak belirttiği renkten farklı bir renkte (sarı boya rengi ile yazılmış “yeşil” kelimesi gibi..) yazı olarak yazılmış kelimeler vardır. Katılımcı doğru yanıt vermediği takdirde bir sonraki kelimeye geçemez ve test ilerlemez. Çalışmamızda bu üç bölümün puanları değerlendirilmiştir.

mavi sarı kırmızı yeşil
yeşil mavi sarı kırmızı
yeşil kırmızı mavi sarı
kırmızı yeşil sarı mavi
sarı kırmızı yeşil mavi
kırmızı mavi sarı yeşil

Test sırasında bilgisayar otomatik olarak her bölümün yanıt süresini ve kişinin verdiği doğru ve yanlış yanıtların sayısını kaydeder. İlk iki kısım bilişsel hızı, son kısım yanıt inhibisyonunu gösterir. Daha uzun sürede bitirilen test dikkatte bir bozulma olduğunu gösterir. Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları Karakaş ve ark. tarafından yapılmıştır. (226)

Çalışmamızda kullanılan testler için kaynak kodu <http://pebl.sourceforge.net/> adresinde mevcuttur. (221)

miRNA Ekspresyon Seviyelerinin Ölçümü

Örneklerin toplanması ve analiz öncesi işlemler :

Çalışmaya katılan kişilerden 2 ml'lik EDTA'lı tüp içerisinde RNA izolasyonu için kullanılmak üzere venöz tam kan örneği alınmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının kan örnekleri RNA izolasyonu için +4 °C 'de 3000 g'de 10 dk santrifüj edildikten sonra plazma kısmı 1,5 ml'lik steril ependorfa alınarak alınan plazma +4 °C 'de 16000 g'de tekrar santrifüj edilmiştir. Son olarak elde edilen plazmalar RNA izolasyonu yapılabildiği kadar -80 °C 'de muhafaza edilmiştir.

Kullanılan Cihazlar:

- Masa üstü santrifüj (NF 1215, Nüve, Türkiye)
- Masa üstü mikrosantrifüj (1-14K, Sigma, Almanya)
- -20 °C derin dondurucu (Vestel, Türkiye)
- -80 °C derin dondurucu (FR 490 Nüve, Türkiye)
- +4 °C buzdolabı (Vestel, Türkiye)
- Nükleik asit saflık tayin edici (Nano, Maestrogen, Tayvan)
- Bio-Rad CFX96 qPCR (Bio-Rad, ABD)

Kullanılan Sarf Malzemeleri

- EDTA'lı kan alma tüpleri (Greiner-bio One, Vacuette Tube, Avusturya)
- Ayarlanabilir otomatik pipet seti (1-10 µL, 0,2-2 µL, 2-20 µL 20-200 µL, 100-1000 µL) (Thermo Scientific, ABD)
- 0,5-10 µL, 10-200 µL, 100-1000 µL'lik pipet uçları (ISOLAB, Almanya)
- 0,2 mL ve 1,5 mL'lik Eppendorf mikro tüpler (ISOLAB, Almanya)
- 96'luk PCR plate (Mingji, China)
- Plate kaplayıcı seal (Qiagen, ABD)
- İsopropanol
- Etanol

Kullanılan Kitler

- miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit (Qiagen, Almanya)
- miRCURY LNA RT Kit (Qiagen, ABD)
- Universal cDNA Synthesis Kit II (Qiagen)
- miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit (Qiagen, ABD)
- miRCURY (hsa-miR) primerleri (Qiagen, ABD)

RNA İzolasyonu

RNA izolasyonu kit protokolüne göre plazmadan miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit (Qiagen, Almanya, Kat. No:217204) kullanılarak yapıldı. -80 °C 'de dondurulmuş olarak saklanan plazma örnekleri 37 °C 'deki su banyosunda çözdürülerek çalışılabilir hale getirildi. Sonraki basamakların tamamı oda sıcaklığında yapıldı. Gerekli plazma hacmi 200 µl olarak, 2 ml'lik steril ependorflara kondu. Her bir örneğin üzerine 60 µl RPL tamponu konuldu. Sonrasında karışım en az 5 sn vortekslenerek 3 dk oda sıcaklığında bekletildi. Her tüpe 20 µl RPP tamponu eklendi ve 20 saniyeden daha fazla kuvvetlice vortekslendikten sonra oda sıcaklığında 3 dk bekletildi. Oda sıcaklığında 12000 g'de santrifüj edilerek tüp üzerinde kalan berrak süpernatantlar yeni steril reaksiyon tüplerine alındı. Süpernatantla aynı miktarda izopropanol eklenerek vorteksle karıştırıldı. Oluşan karışım RNeasy UCP MinElute kolonlarına transfer edilerek en az 15 sn 8000 g'de santrifüj edildi. Kolonun altında bulunan tüpler süzülen kısım ile birlikte atılarak yerlerine yenileri konuldu. Kolonlara 700 µl RWT tamponu konularak en az 15 sn 8000 g'de santrifüj edildi. Daha sonra altta kalan kısım tüplerle birlikte atılarak yeni tüplerle değiştirildi. 500 µl RPE tamponu eklenerek aynı işlem tekrarlandı. Sonrasında kolonlara 500 µl %80'lik etanol konularak 2 dk 8000 g'de santrifüj edildi. Altta kalan kısım atılarak kolonlar yeni steril tüplere yerleştirildi. Tüpler herhangi bir sıvı eklenmeden, membranlarını arındırmak amacıyla santrifüj cihazının en yüksek hızında 5 dk kadar santrifüj edildi. Kolon altında kalan tüpler tekrar değiştirildi. Daha sonra her kolona 20 µl RNase-free su konularak, 1 dk oda sıcaklığında inkübe edildi ve tüpler 1 dk santrifüj cihazının en yüksek hızında

santrifüj edilerek RNA izolasyon protokolü tamamlandı. Total RNA konsantrasyonları ve saflıkları spektrofotometrik yöntemle nanodrop (Nano, Maestrogen, Tayvan) cihazında ölçüldü. Tüm örneklerin konsantrasyon, A260, A280, A260/280 değerleri kaydedildi. Her bir örneğin stok konsantrasyonu hesaplandı.

cDNA Elde edilmesi

İzole edilen RNA'lerden miRCURY LNA RT Kit (Qiagen, ABD, Kat. No:339340) ile reverse/ters transkripsiyon (RT) işlemi uygulanarak daha stabil bir molekül olan komplementer DNA (cDNA) elde edildi. Bütün basamaklar buz üzerinde gerçekleştirildi. İnkübasyon basamakları için Labcycler (Sensoquest, Almanya) cihazı kullanıldı. RT için reaksiyon içeriği olarak 2 µl 5x miRCURY RT Reaction Buffer, 5 µl RNase-free su, 1 µl 10x miRCURY RT Enzyme Mix, 2 µl RNA olmak üzere toplamda 10 µl hacimde içerik kullanıldı. RT sıcaklık protokolü olarak ise RT basamağı için 42 °C'de 60 dk inkübasyon sağlandı, sonrasında reaksiyonun inaktive edilmesi için 95 °C'de 5 dk'lık döngü sağlandı ve sonrasında sıcaklık doğrudan 4°C'ye düşürülerek uzun süre örneklerin saklanabileceği koşullar sağlanmış oldu.

Gerçek zamanlı (Real- Time) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Yöntemi

Nükleik asitlerin miktarını ölçmek amacıyla floresan işaretli prob ve boyaların kullanıldığı ve mevcut nükleik asit miktarının ortaya çıkan floresan miktarı ile orantılı olduğu, çoğaltma yöntemi esasına dayanan ve günümüzde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Patojenlerin tespit edilmesi, gen anlatım analizi, kromozomlardaki sayısal ve yapısal bozuklukların tespiti gibi fonksiyonları mevcuttur. (227,228)

Revers-transkriptaz (RT) yöntemi ile PCR uygulaması sayesinde (RT-PCR) çok az miktarda RNA'nın ekspresyon miktarı dahi hücrelerden izole edilen RNA moleküllerinin revers-transkriptaz enzimi yardımı ile öncelikle cDNA'ya sentezi sağlanır. Elde edilen cDNA ile böylece miRNA'ların RT-PCR yardımıyla kantitatif olarak analiz edilmesine olanak sağlanmış olur. Ayrıca cDNA daha dayanıklı ve işaretleme vb. gibi aşamaların çoğunda daha çok üzerinde çalışılabilir formdur (229)

Sık kullanılan floresan ışımaya yöntemleri SYBR-Green, Taqman® Prob, hidroliz prob, moleküler boncuk yöntemi ve hibridizasyon problemleri yöntemleridir. En sık kullanılan boyalardan birisi çift zincirli DNA'ya bağlanan 'SYBR-Green I' boyasıdır. SYBR-Green I 497 nm dalga boyuna yükseltildikten sonra 520 nm dalga boyuna indirgenerek ışımaya yapar. Başlangıçta primerler, SYBR-Green I ve nükleik asit bulunur. Nükleik asit kendi başına çok az miktarda ışımaya yaparken, primerler bağlandıktan ve uzama başladıktan sonra zaman içerisinde ürün miktarı artar ve SYBR-Green I molekülü nükleik asidin arasına girerek ışımaya miktarının daha fazla ve görülebilir-ölçülebilir olmasını sağlar. Reaksiyon sırasında başka çift zincirli DNA'ların bulunması yanlış floresan ışımaya yol açabilir.(230) Ayrıca ortamda istenen nükleik asidin bulunmaması sonucunda primerler birbirine bağlanarak yine ışımaya neden olabilecek primer-dimerlerini oluşturabilir. Bu yüzden özgül değildir. Yanlış pozitif sonuçlar olabilir. Bu durumdan korunabilmek için her bir DNA'nın erime sıcaklığı adı verilen zincirlerin birbirinden ayrılma derecesi olan ve her DNA'ya özgü olan Tm derecesi arasındaki farklılıklardan faydalanılır. (231)

Taqman® Prob olarak bilinen yöntem aynı zamanda "dual labeled probe", "double-dye oligonucleotide" veya "5' nuclease probe" olarak da adlandırılır. DNA'ya bağlanan floresanla işaretlenmiş tek zincirli bir prob içerir. Probun 5' ucunda 6-FAM ve 3' ucunda TAMRA boya yer alır. TAMRA, FAM'ın sinyal oluşturmasını engellemektedir. Bu sayede yalnızca çoğaltılma esnasında ışımaya yüksek olması sağlanmaktadır. Hedef nükleik asit dizisi üzerinde primerlerin bağlanma bölgelerinin arasına Taqman® problemler yerleşir. Primerlerin bağlanmasını müteakiben yeni zincir oluşmaya başladığında, Taqman® proba bağlı kısma geldiğinde Taq DNA polimeraz enzimi FAM'ı probdan ayırır ve böylece sinyal oluşmasına neden olur. Zincir sentezi devam ettiği için çoğaltım arttıkça floresan ışımaya da artmaya devam eder. (232)

Ekspresyon Profili Belirlenecek Olan miRNA'ların Seçilimi

Depresyon hastalarında miRNA ekspresyon profilini saptamak amacıyla yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak henüz yeterince çalışma olmayan ve üzerinde daha fazla çalışılması gereken bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır.

mirtarbase, targetscan, microrna.org ve mirDB gibi veritabanlarından depresyonda önemli olduğu yapılan birçok çalışmalarca gösterilmiş BDNF, SLC6A4 (5-HTT) ve HTR1A-HTR2A genlerini hedef olarak aldığı saptanan, gen skorlaması en yüksek olan, belirlediğimiz genlerle en yüksek ilişki içerisinde olabileceğini düşündüğümüz ve çoğunlukla daha önce çalışılmamış ve ya az sayıda çalışma bulunan miRNA'lar seçildi. BDNF gen bölgesi için, miR-206, miR-613, miR-15a ve miR-182 miRNA'ları, SLC6A4 (5-HTT) gen bölgesi için miR-135, miR-4775, miR-17, miR-92, HTR1A ve HTR2A gen bölgeleri için miR-335-3p, miR-9-5p ve miR-16 miRNA'ları belirlendi.

Tablo 2: Genlerle ilişkili miRNA'lar

Genler ile yüksek skorlarla ilişkilendirilmiş miRNA'lar	
BDNF	miR-206, miR-613, miR-15a, miR-182
SLC6A4 (5-HTT)	miR-135, miR-4775, miR-17, miR-92
HTR1A ve HTR2A	miR-335-3p, miR-9-5p, miR-16
Veritabanları; mirtarbase, targetscan, microrna.org, mirDB	

miRNA'ların Ekspresyon Seviyelerinin Ölçümü ve Analizi

miRNA'ların ekspresyon seviyelerinin ölçümü için Step One Plus Real-Time PCR cihazı (Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanıldı. Syber Green (miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit, Qiagen, ABD Kat. No:339347) boyası kullanılarak işaretlenmiş cDNA dizisine miRNA primerlerinin bağlanması ve cihaz tarafından syber green boyasının floresan ışımaya miktarının saptanması amaçlandı. Primer olarak miRCURY LNATM miRNA PCR Assays kullanıldı. Reaksiyon koşulları; 5 µL 2X miRCURY SYBR Green Master Mix, 0,5 µL ROX referans boyası, 1 µL primer mix, 3 µL cDNA (1/30 dilüsyonlu), 0,5 µL RNaz free su şeklinde toplamda 10 µL olacak şekilde oluşturuldu. PCR şartları ise; 95°C'de 10 dakika 1 döngü ile enzim aktivasyonu sağlanması, (95°C'de 10 saniye / 60°C'de 10 saniye) 40 döngü şeklinde

ayarlandı. Son olarak 55°C-90°C arası 0,1°C hassasiyette melting curve analizi yapıldı. Normalizasyon için hsa-miR-30e-5p kullanıldı.

StepOne™ Software v2.3 (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, ABD) yazılımı ile logaritmik çizelgede Real-Time PCR cihazı ile elde edilen gerçek zamanlı amplifikasyon eğrileri ile ekspresyon düzeyleri belirlendi

Analizlerin sonunda ekspresyonu tespit edilebilen her miRNA için ekspresyon miktarının eşik değeri geçtiği ilk siklus sayısını ifade eden bir Ct (cycle threshold/eşik siklus) değeri elde edildi. Bütün örneklerde her gen için ayrı ayrı ΔCt ($\Delta Ct =$ ilgili genin Ct değeri - normalizatör genin Ct değeri) değeri hesaplandı. $2^{-\Delta Ct}$ formülü ile göreceli miRNA ekspresyon değerleri hesaplandı. Hasta ve kontrol grubuna ait sonuçlar ortanca $2^{-\Delta Ct}$ değerleri oranlanarak kat değişimi şeklinde verildi.(233)

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (IQR: 25. ve 75. yüzdeler), en küçük - en büyük değerler ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testleri ile incelenmiştir. Bağımsız grup incelemelerinde; parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare, Fischer Kesin Ki-kare ve Likelihood Ratio testleri kullanılmıştır. İncelenen değişkenlerin ayırt ediciliklerinin belirlenmesi için ROC analizi yöntemi kullanılmıştır. ROC analizi sonucunda en uygun kesim noktasının belirlenmesinde Youden Index değeri kullanılmıştır. Youden Index değerlerinden elde edilen en uygun kesim noktaları ile yapılan incelemeler sonucunda ise duyarlılık ve özgüllük değerlerinin performans sonuçları incelenmiştir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Cronbach's Alpha

Örnekleminizde kullandığımız ölçeklerin maddelerinin güvenilir sonuçlar verdiği Cronbach's Alpha değerleri ile gösterilmiştir. Çocukluk Çağı Travma Ölçeği'nin Cronbach's Alpha değerinin 0,857, Hamilton Anksiyete Ölçeği'nin Cronbach's Alpha değerinin 0,962, Hamilton Depresyon Ölçeği'nin Cronbach's Alpha değerinin 0,928 olduğu saptanmıştır.

SINIFLI KARŞILAŞTIRMA

Cinsiyet

Hasta grubundaki kadın cinsiyet oranı %70 (n= 35), erkek cinsiyet oranı %30 (n= 15) iken kontrol grubundaki kadın cinsiyet oranı %60,6 (n=20), erkek cinsiyet oranı %39,4 (n=13) olarak saptanmıştır. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$) (Tablo 3)

Tablo 3: Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

Cinsiyet	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Katılımcı						
Hasta	35	70	15	30	50	100
Kontrol	20	60,6	13	39,4	33	100
Toplam	55	66,3	28	33,7	83	100

Pearson Chi Square Testi uygulanmıştır. ($p=0,376$)

Yaş

Kontrol grubunun yaş aritmetik ortalaması ve standart sapma oranı (A.O \pm S.S) $34,7 \pm 9,83$ yıl, hasta grubunun $35,04 \pm 13,04$ yıldır. Yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0,05$) (Tablo 4)

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş değerleri

	Katılımcı	n	A.O ± S.S	Med (IQ)	min-maks	z değeri	p değeri
Yaş	Hasta	50	35,04 ±13,04	31,5 (23-45,5)	18 - 60	-0,335	0,737
	Kontrol	33	34,7 ± 9,83	35 (26,5 - 41)	21 - 58		

z: Mann Whitney U testi, $p < 0,05$ anlamlıdır.

İlk Psikiyatrik başvuru yaşı

Kontrol grubu katılımcılarının daha önce herhangi bir psikiyatrik başvuru öyküsü bulunmadığından, hasta grubunun ilk başvuru yaşları incelenmiştir. Hasta grubunun ilk psikiyatrik başvuru yaşı (A.O ± S.S), Med(IQ), min-max değerleri Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5: İlk psikiyatri başvurusu yaşı

İlk Başvuru Yaşı	Katılımcı	n	A.O ± S.S	Med (IQ)	min-maks
	Hasta	50	29 ± 13,33	22,5 (18 - 40,5)	15 - 57

Medeni Durum

Kontrol grubunda evli olanların oranı %57,6 (n=19), bekar olanların oranı %42,4(n=14) olarak saptanmış iken boşanmış olan birey bulunmamaktadır. Hasta grubunda ise evli olanların oranı %50 (n=25), bekar oranların oranı %46 (n=23) ve boşanmış olanların oranı %4 (n= 2) olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları medeni durumlar açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p > 0,05$) (Tablo 6)

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Gruplarının Medeni Durumları

Medeni Durum	Evli		Bekar		Boşanmış		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Katılımcı								
Hasta	25	50	23	46	2	4	50	100
Kontrol	19	57,6	14	42,4	0	0	33	100
Toplam	44	53	37	44,6	2	2,4	83	100

Likelihood Ratio Testi uygulanmıştır. (p= 0,317)

Eğitim Durumu

Hasta grubunda ilköğretim mezunu olan bireylerin oranı %22 (n=11), lise mezunu olan bireylerin oranı %48(n=24), üniversite mezunu olan bireylerin oranı ise % 30 (n=15) olarak saptanmış, kontrol grubunda ise ilköğretim mezunu olan bireylerin oranı %33,3 (n=11), lise mezunu olan bireylerin oranı %24,2 (n=8), üniversite mezunu olan bireylerin oranı ise % 42,4 (n=14) olarak saptanmıştır. (Tablo 8)

Tablo 7: Hasta ve Kontrol Gruplarının Eğitim Durumları-1

Eğitim Durumu	İlköğretim		Lise		Üniversite		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Katılımcı								
Hasta	11	22	24	48	15	30	50	100
Kontrol	11	33,3	8	24,2	14	42,4	33	100
Toplam	22	26,5	32	38,6	29	34,9	83	100

Pearson Chi-Square Testi uygulanmıştır. (p= 0,093)

Eğitim durumu ilköğretim ve lise mezunları aynı grupta ve üniversite mezunları ayrı bir grupta değerlendirildiğinde; hasta grubunda %70 (n=35) oranında

ilköğretim ve lise mezunu birey, %30 (n=15) oranında üniversite mezunu birey var iken, kontrol grubunda %51,5(n=17) oranında ilköğretim ve lise mezunu birey ve %48,5(n=16) oranında üniversite mezunu birey olduğu saptanmıştır. Her iki şekilde eğitim durumu açısından gruplar karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır. ($p>0,05$) (Tablo 8)

Tablo 8 : Hasta ve Kontrol Gruplarının Eğitim Durumları-2

Eğitim Durumu	İlköğretim+Lise		Üniversite		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Katılımcı						
Hasta	35	70	15	30	50	100
Kontrol	17	51,5	16	48,5	33	100
Toplam	52	62,7	31	37,3	83	100

Pearson Chi Square Testi uygulanmıştır. ($p=0,088$)

GRUPLARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çocuk Sahibi Olma

Hasta grubunda çocuk sahibi olanların oranı %50 (n=25), çocuk sahibi olmayanların oranı %50 (n=25) iken, kontrol grubunda çocuk sahibi olanların oranı % 48,5 (n=16), çocuk sahibi olmayanların oranı % 51,5 (n=17) olarak saptanmıştır. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında çocuk sahibi olma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$) (Tablo 9)

Psikiyatrik Hastalık Öyküsü

Hasta grubunda daha önceden depresyon öyküsü olanların oranı %38,0 (n=19), olmayanların oranı ise %62,0 (n=31) iken, kontrol grubunun tamamı daha önceden psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan katılımcılardan oluşmuştur. (n=33). Bu açıdan hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p<0.05$) (Tablo 9).

Psikiyatrik Tedavi Öyküsü

Hasta grubunda daha önceden psikiyatrik tedavi görme oranı %32 (n=16), tedavi görmemiş olanların oranı %68 (n=34) olarak saptanmış iken, kontrol grubundaki hiçbir katılımcının psikiyatrik tedavi öyküsü olmadığı saptanmıştır. Bu açıdan hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. (p<0.05) (Tablo 9)

Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü

Hasta grubunda ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olanların oranı %54,0 (n=27), olmayanların oranı %46 (n =23) iken kontrol grubunda ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olanların oranı % 24,2 (n= 8), olmayanların oranı ise %75,8 (n= 25) olarak saptanmıştır. Ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olması açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. (p<0.05) (Tablo 9) Hasta grubunun 1.derece aile bireylerinde psikiyatrik hastalık görülme sıklığı kontrol grubuna göre daha fazladır. (Tablo 9)

Hastane Yatış Öyküsü

50 kişiden oluşan hasta grubu ve 33 kişiden oluşan kontrol grubunda hiçbir katılımcının daha önceden psikiyatrik bir hastalık nedeniyle hastane yatış öyküsünün olmadığı saptanmış olup, bu açıdan iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Ek Hastalık

Hasta grubunda psikiyatrik olmayan komorbid hastalık açısından bakıldığında %44 (n=22) oranında ek hastalığa sahip katılımcı var iken, %56 (n=28) oranında katılımcının ise herhangi bir ek hastalığı olmadığı saptanmıştır. Kontrol grubunda ise %18,2(n=6) katılımcının ek hastalığının olduğu, %81,8 (n=27) katılımcının ise herhangi bir ek hastalığının olmadığı saptanmıştır. Ek hastalık açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. (p<0.05) (Tablo 3) Hasta grubunda psikiyatrik olmayan ek hastalık görülme sıklığı kontrol grubuna göre daha fazladır. (Tablo 9)

Alkol veya Sigara Kullanımı

Hasta grubunda alkol veya sigara kullananların oranının %36 (n=18) olduğu, kullanmayanların oranının ise %64 (n=32) olduğu saptanmış iken, kontrol grubunda alkol ve sigara kullananların oranının %36,4 (n=12) olduğu, kullanmayanların oranının ise %63,6 (n=21) olduğu saptanmıştır. Alkol ve sigara kullanım oranları açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$) (Tablo 9)

Tablo 9: Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Değişkenler		Hasta		Kontrol		Toplam		p
		n	%	n	%	n	%	
Çocuk sahibi olma	Var	25	50	16	48,5	41	49,4	0,893
	Yok	25	50	17	51,5	42	50,6	
Psikiyatrik hastalık öyküsü	Var	19	38	0	0	19	22,9	<0,001*
	Yok	31	62	33	100	64	77,1	
Ailede Psikiyatrik Tanı	Var	27	54	8	24,2	35	42,2	0,007*
	Yok	23	46	25	75,8	48	57,8	
Psikiyatrik tedavi öyküsü	Var	16	32	0	0	16	19,3	<0,001*
	Yok	68	34	33	100	67	80,7	
Ek hastalık	Var	22	44	6	18,2	28	33,7	0,015*
	Yok	28	56	27	81,8	55	66,3	
Alkol veya Sigara Kullanımı	Var	18	36	12	36,4	30	36,1	0,973
	Yok	32	64	21	63,6	53	63,9	

*Pearson Chi-Square testi uygulanmıştır. * ile işaretli olanlar $p<0,05$ anlamlıdır*

Meslek

Hasta ve kontrol grupları meslek durumları açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda çalışanların oranı %34 (n=17), çalışmayanların oranı %42 (n=21), öğrencilerin oranı %14 (n=7), emekli olanların oranı ise %10 (n=5) iken, kontrol grubunda çalışanların oranı %90,9 (n=30), çalışmayanların oranı %6,1 (n=2), öğrencilerin oranı %0 (n=0), emekli olanların oranı ise %3 (n=1) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun büyük bir kısmının çalışanlardan oluştuğu gözlenmiştir. Meslek durumu açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p<0.05$)

Tablo 10: Grupların Meslek Durumları

Meslek Durumu	Hasta		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Katılımcı						
Çalışmıyor	21	42	2	6,1	23	27,7
Çalışıyor	17	34	30	90,9	47	56,6
Öğrenci	7	14	0	0	7	8,4
Emekli	5	10	1	3	6	7,2
Toplam	50	100	33	100	83	100

Likelihood Ratio Testi uygulanmıştır. ($p<0,001$)

KLİNİK ÖLÇEKLER İLE İLİŞKİLİ VERİLER

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin doldurmuş olduğu ÇÇTÖ, HAM-D ve HAM-A'daki her bir madde ile işaretlenen puanlar toplanarak alt ölçek ve genel toplam puanları hesaplanmıştır. Bunlar Tablo 11'de belirtilmiştir. Hem toplam

ÇÇTÖ puanları hem de ÇÇTÖ 'nün duygusal istismar, fiziksel istismar, fiziksel ihmal, duygusal ihmal, cinsel istismar alt ölçek puanları açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. ($p<0.05$) Gruplar HAM-A ölçeğinin toplam puanı, somatik ve psişik alt ölçekleri ile HAM-D puanları açısından karşılaştırıldığında da iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. ($p<0.05$)

Tablo 11: Grupların Ölçek Puanları

Ölçekler		Kontrol (n=30)			Hasta(n=53)				
		A.O. ± S.S	Med (IQ)	min - maks	A.O. ± S.S	Med (IQ)	min - maks	p	z
HAM-D		0,52 ± 1,35	0 (0 - 0,5)	0 - 7	23,98 ± 6,18	23,5 (20 - 29)	10 - 37	0.0001*	-7,789
HAM-A	HAM-A Toplam	0,67 ± 1,05	0 (0 - 2)	0 - 4	26,34 ± 6,97	26,5 (21,75 - 31)	10 - 40	0.0001*	-7,755
	Psişik	0,09 ± 0,29	0 (0 - 0)	0 - 1	11,28 ± 2,92	12 (9 - 13,25)	4 - 15	0.0001*	-7,88
	Somatik	0,58 ± 0,97	0 (0 - 2)	0 - 3	13,24 ± 4,57	13 (10 - 16)	2 - 24	0.0001*	-7,734
ÇÇTÖ	ÇÇTÖ Toplam	29,4375± 4,49327	29 (27,81- 31,05)	25-43	47,82 ± 18,13	40,0 (42,37 - 53,27)	25-93	<0.0001*	-5,69
	Duygusal istismar	6,15 ± 1,35	6 (5 - 7)	5 - 9	11,12 ± 5,86	9 (6 - 16)	5 - 25	0.0001*	-4,61
	Fiziksel istismar	5,12 ± 0,48	5 (5 - 5)	5 - 7	7,24 ± 4,65	5 (5 - 6)	5 - 22	0,016*	- 2,406
	Fiziksel ihmal	5,27 ± 0,63	5 (5 - 5)	5 - 8	7,94 ± 2,98	7 (5 - 10)	5 - 16	0.0001*	-5,007
	Duygusal ihmal	8 ± 3,54	7 (6 - 9)	5 - 20	13,56 ± 5,01	13 (9,75 - 18)	5 - 25	0.0001*	-5,241
	Cinsel istismar	5,03 ± 0,17	5 (5 - 5)	5 - 6	6,94 ± 4,63	5 (5 - 5)	5 - 25	0,014*	-2,465

* ile işaretli olanlar $p<0,05$ anlamlıdır. z: Mann Whitney U testi

NÖROBİLİŞSEL TESTLER İLE İLGİLİ VERİLER

Tablo 12: Grupların Bilişsel İşlev Testi Puanları

Testler		Kontrol (n=30)			Hasta(n=53)			p	z	t
		A.O. ± S.S	Med (IQ)	min - maks	A.O. ± S.S	Med (IQ)	min - maks			
VST	Part D	61,15 ± 29,7	54,13 (39,53 - 76,51)	20,8 - 142,5	57,55 ± 21,17	52,11 (40,62 - 72,03)	23,81 - 120,9	0,78	-	0,279
	Part W	49,53 ± 23,84	41,01 (32,23 - 65,15)	21,02 - 113,26	46,66 ± 18,49	45,51 (30,87 - 61,56)	25,21 - 113,29	0,804	-	0,248
	Part C	55,17 ± 22,59	45,35 (36,4 - 74,23)	26,76 - 101,27	58,24 ± 28,88	50,58 (35,7 - 83,19)	21,17 - 154,91	0,984	-	0,021
	Part C/Part D	0,9838 ± (0,34225)	0,9222(0,86 - 1,11)	0,42 - 1,71	1,0102 ± (0,29998)	1,0017(0,92 - 1,10)	0,36 - 1,75	0,799	-	0,256
BKET	Tamamlanan Kategori Sayısı	5,69 ± 2,62	6 (3 - 8)	1 - 9	6,55 ± 2,17	7 (5 - 8)	1 - 9	0,193 (-	1,302
	Toplam Doğru Cevap Sayısı	87,91 ± 19,7	92,5 (80,5 - 100,5)	38 - 111	94,07 ± 12,47	96 (86 - 104)	57 - 110	0,264	-	1,116
	Toplam Yanlış Cevap Sayısı	33,19 ± 19,43	30 (18 - 43,5)	6 - 90	32,95 ± 13,19	29,5 (23 - 42)	15 - 71	0,481	-	0,705
	Perseveratif Tepki Sayısı	45,91 ± 18,82	41 (35 - 54)	19 - 118	47,55 ± 11,81	47 (39,25 - 51,75)	26 - 83	0,234	-	1,19
	Perseveratif Hata Sayısı	23,09 ± 16,26	18 (12,25 - 28,75)	2 - 86	22,32 ± 10,09	18,5 (16 - 25,75)	9 - 50	0,51	-	0,658
	Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	10,03 ± 8,91	7 (4 - 12,25)	0 - 44	10,68 ± 7,65	9 (5,25 - 13)	3 - 43	0,401	-	0,839
	Kavramsal Düzey Tepki Sayısı	77,94 ± 23,83	84 (63,25 - 94,5)	13 - 108	83,61 ± 17,14	89 (73,25 - 96)	27 - 105	0,328	-	0,979
	Öğrenmeyi öğrenme puanı	3,04 ± 6,21	1,14 (-0,33 - 4,17)	-3,85 - 23,58	1,54 ± 4,3	0,9 (-0,69 - 3,15)	-7,5 - 16,9	0,498	-	0,678

* ile işaretli olanlar $p < 0,05$ anlamlıdır. z: Mann Whitney U testi, t: Bağımsız

Gruplarda t testi

Hasta ve kontrol gruplarına nörobilişsel değerlendirme amacıyla BKET ve VST testleri uygulanmıştır. Her iki grup arasında VST puanları Part D, Part W, Part C puanları ve Part C/Part D oranı olarak değerlendirildiğinde ortalama puanlar açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$) Yine her iki grup arasında BKET toplam puanları ve alt testlerin ortalama toplam puanları açısından (tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru cevap sayısı, toplam yanlış cevap sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, öğrenmeyi öğrenme puanı) anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$)

miRNA'LARIN EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Her miRNA için ekspresyon miktarının eşik değeri geçtiği ilk siklus sayısını ifade eden Ct (cycle threshold/eşik siklus) değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu değerler aynı zamanda miRNA'lara ait verilerin kendi içerisinde tutarlı olduğunu göstermektedir. Laboratuvar analizleri sırasındaki teknik nedenlerden ötürü miR-9, miR-135, miR-613'e ait ekspresyon düzeyleri tespit edilememiştir. Her miRNA için kontrol ve hasta gruplarına ait Ct değerleri tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13: Grupların miRNA Ct (eşik siklus) değerleri

miRNA	Kontrol (n=30)			Hasta(n=53)				t	z
	A.O. ± S.S	Med (IQ)	min - maks	A.O. ± S.S	Med (IQ)	min - maks	p		
miR-15	36,33 ± 1,62	36,48 (35,05 - 37,35)	33,44 - 40,08	34,24 ± 2,95	33,96 (31,77 - 36,81)	27,82 - 40,66	0,0001* (t=4.138)	4.138	
miR-16	26,44 ± 1,87	25,72 (25,08 - 27,8)	24,34 - 32,61	26,07 ± 2,04	25,98 (24,61 - 27,41)	21,57 - 31,72	0,515		-0,651
miR-17	33,96 ± 2,04	33,84 (32,4 - 35,65)	29,37 - 37,69	33,24 ± 3	32,57 (31,54 - 34,68)	27,8 - 43,69	0,074		-1,787
miR-92	39,97 ± 3,72	40,32 (37,68 - 43,33)	30,28 - 45,61	35,78 ± 2,71	36,33 (33,56 - 37,79)	30,46 - 41,04	0,0001*		-4,927
miR-182	38,6 ± 4,17	39,39 (34,21 - 42,26)	32,23 - 45,91	35,61 ± 2,17	35,19 (34,31 - 36,45)	32,24 - 44,73	0,008*		-2,671
miR-206	41,36 ± 2,83	41,19 (39,32 - 43,63)	34,64 - 45,81	37,12 ± 1,63	36,79 (36,09 - 37,19)	35,12 - 42,9	0,0001*		-6,147
miR-335	33,32 ± 1,91	33,28 (32,01 - 34,15)	30,46 - 40,02	37,4 ± 1,47	37,33 (36,85 - 37,51)	33,4 - 42,46	0,0001*		-7,072
miR-4775	23,35 ± 3,69	23,85 (21,03 - 26,63)	14,86 - 28,23	27,65 ± 2,54	27,42 (26,7 - 28,44)	20,81 - 34,96	0,0001*		-5,723

* ile işaretli olanlar $p < 0,05$ anlamlıdır. z: Mann Whitney U testi, t: Bağımsız

Gruplarda t testi

Hasta ve kontrol gruplarının $\Delta\Delta Ct$ yöntemi ile miRNA ekspresyonlarının karşılaştırılması

Kontrol grubu ve hasta grubu arasında miRNA ekspresyonlarının hangi yönde ve hangi oranda değişiklik gösterdiğini saptamakta $\Delta\Delta Ct$ yöntemi kullanılmıştır. Teknik nedenlerden ötürü tespit edilemeyen miR-9, miR-135, miR-613'e ait ekspresyon düzeyleri değerlendirilmeye tabi tutulmamıştır. Yapılan analizlerde

hastalarda kontrollere göre miR-335 ve miR-4775 seviyelerinin downregüle olduğu, diğer miRNA'ların ise upregüle olduğu saptanmıştır.

Bu yöntemle kontrol grubuna göre hasta grubunda miRNA düzeyinin kaç kat arttığı değerlendirilmiş, değer 1 (bir)'in üzerinde ise miRNA ekspresyonunun upregüle, altında ise de downregüle olduğu kabul edilmiştir. (191,234,235)

Tablo 14: miRNA'ların $\Delta\Delta\text{Ct}$ değerleri

miRNA'lar	miR-15	miR-16	miR-17	miR-92	miR-182	miR-206	miR-335	miR-4775
$\Delta\Delta\text{Ct}$ oranları	159,11	17,92	38,75	535,69	54,62	113,97	0,37	0,51

miR-15'in hasta grubunda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin 159,11 kat artış gösterdiği, hasta grubunun % 96'sında (n= 48) upregüle olduğu, %4'ünde (n=2) ise downregüle olduğu, hastalarda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu saptanmıştır.

miR-16'nın hasta grubunda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin 17,92 kat artış gösterdiği, hasta grubunun % 94'ünde (n= 47) upregüle olduğu, %6'sında (n=3) ise downregüle olduğu, hastalarda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu saptanmıştır.

miR-17'nin hasta grubunda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin 38,75 kat artış gösterdiği, hasta grubunun % 84'ünde (n= 42) upregüle olduğu, %16'sında (n=8) ise downregüle olduğu, hastalarda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu saptanmıştır.

miR-92'nin hasta grubunda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin 535,69 kat artış gösterdiği, hasta grubunun tamamında(%100, n=50) upregüle olduğu, hastalarda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu saptanmıştır.

miR-182'nin hasta grubunda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin 54,62 kat artış gösterdiği, hasta grubunun % 98'inde (n= 49) upregüle olduğu, %2'sinde (n=1) ise downregüle olduğu, hastalarda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu saptanmıştır.

miR-206'nın hasta grubunda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin 113,97 kat artış gösterdiği, hasta grubunun tamamında(%100, n=50) upregüle olduğu, hastalarda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu saptanmıştır.

miR-335'in hasta grubunda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin 2,7 kat azalma gösterdiği, hasta grubunun % 8'inde (n= 4) upregüle olduğu, %92'sinde (n=46) ise downregüle olduğu, hastalarda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olduğu saptanmıştır.

miR-4775'in hasta grubunda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin 1,96 kat azalma gösterdiği, hasta grubunun % 6'inde (n= 3) upregüle olduğu, %94'ünde (n=44) ise downregüle olduğu, hastalarda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olduğu saptanmıştır.

miRNA'ların ROC eğrileri analizi

Ekspresyonları belirlenen ve anlamlı olan miRNA'ların ROC eğrilerine göre Area Under the Curve (AUC); ROC eğrisinin altında kalan alan, Eğri altı alan; (EAA), standart sapma (std.hata), p değerleri, %95 güven aralığına (GA) göre alt sınır ile üst sınır, belirlenen kestirim değerine göre duyarlılık ve özgüllükleri değerlendirilmiştir.

Tablo 15: miRNA'ların Ct (eşik siklus) değerlerine göre EAA değerleri

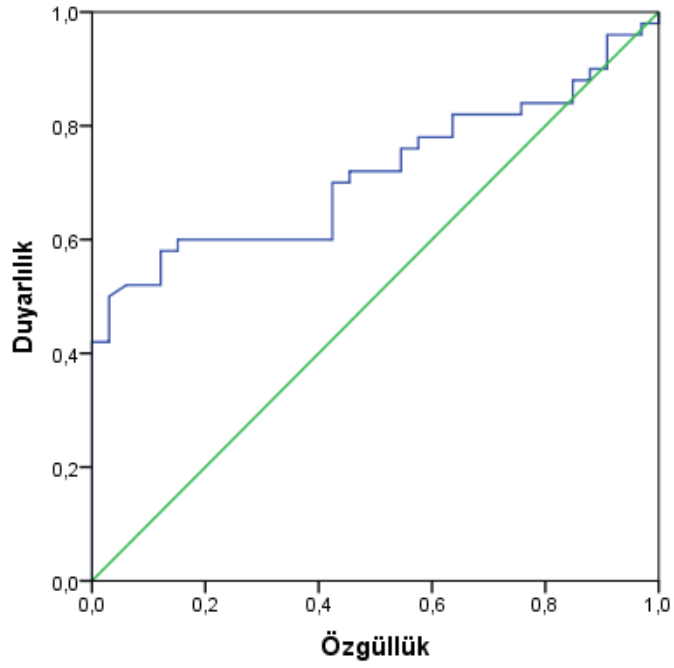
miRNA'lar	EAA(%95 GA)	Std.Hata	p değeri
miR-15	0,715 (0,606- 0,825)	0,056	0,001*
miR-16	0,542(0,418-0,667)	0,064	0,515
miR-17	0,616(0,495-0,738)	0,062	0,074
miR-92	0,821(0,720-0,921)	0,051	<0,001*
miR-182	0,674(0,539- 0,809)	0,069	0,008*
miR-206	0,900(0,822-0,978)	0,040	<0,001*
miR-335	0,961(0,904-1,000)	0,029	<0,001*
miR-4775	0,873(0,798-0,947)	0,038	<0,001*

* ile işaretli olanlar $p < 0,05$ anlamlıdır. EAA: Eğri Altı Alan

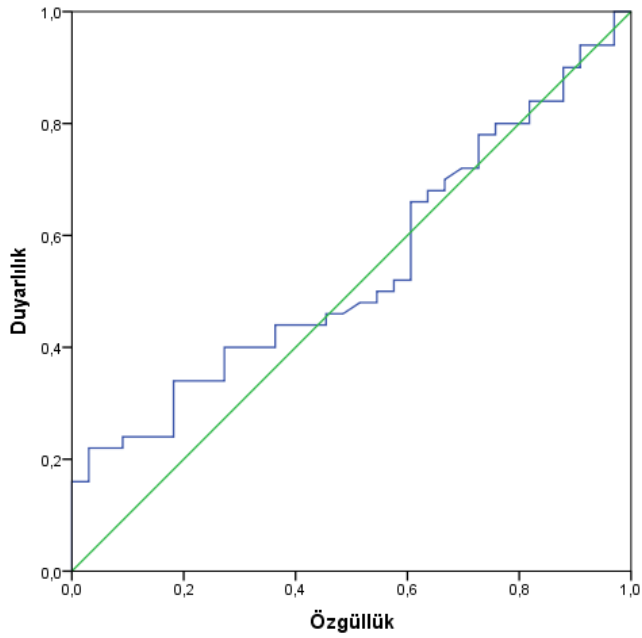
Tablo 16: miRNA'ların Ct değerlerine göre duyarlılık ve özgüllükleri

miRNA'lar	Duyarlılık	Özgüllük	Kestirim değeri
miR-15	0,40	0,42	35,54
miR-16	0,60	0,33	25,34
miR-17	0,30	0,54	33,92
miR-92	0,24	0,30	37,8
miR-182	0,42	0,39	35,6
miR-206	0,12	0,24	39,11
miR-335	0,90	0,97	36,2
miR-4775	0,70	0,90	27,03

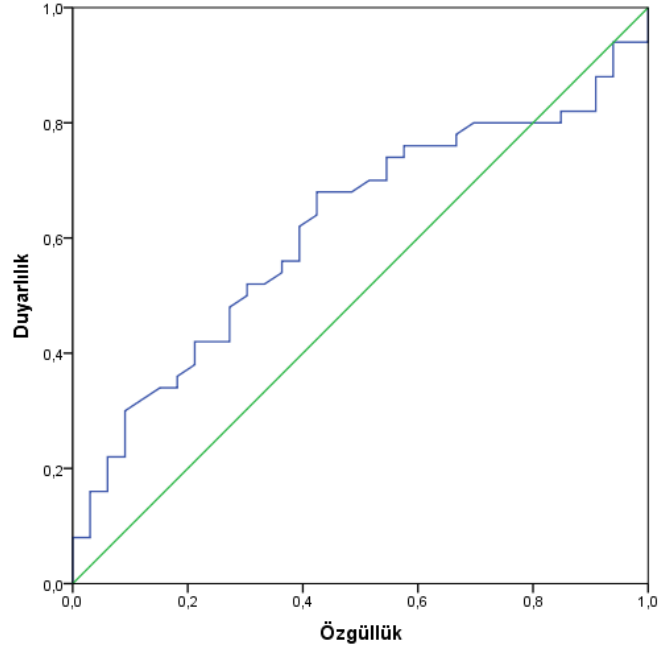
miR-15 için EAA = 0,715 (%95 Güven Aralığı (GA): 0,606- 0,825), p= 0,001* olarak ve kestirim değeri olan 35,54'de, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 40 ve % 42 olarak saptanmıştır



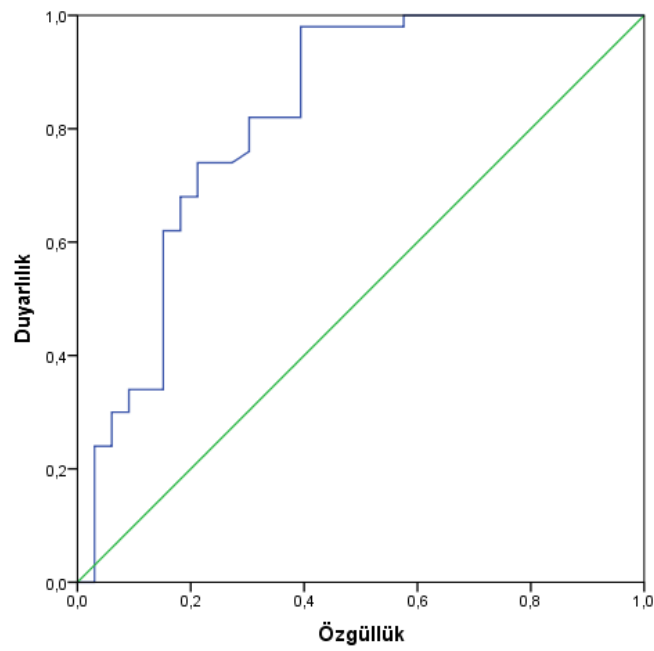
miR-16 için EAA = 0,542 (%95 Güven Aralığı (GA): 0,418-0,667), p= 0,515 olarak ve kestirim değeri olan 25,34'de, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %60 ve %33 olarak saptanmıştır



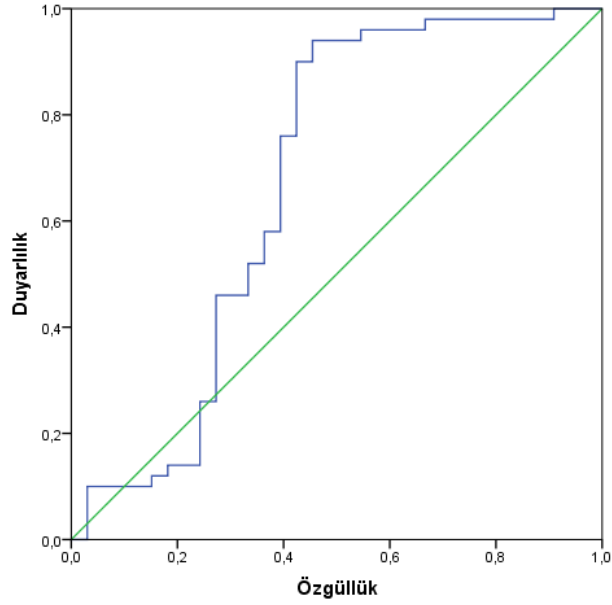
miR-17 için EAA =0,616 (%95 Güven Aralığı (GA): 0,495-0,738) p=0,0074 olarak ve kestirim değeri olan 33,92'de, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %30 ve % 54 olarak saptanmıştır



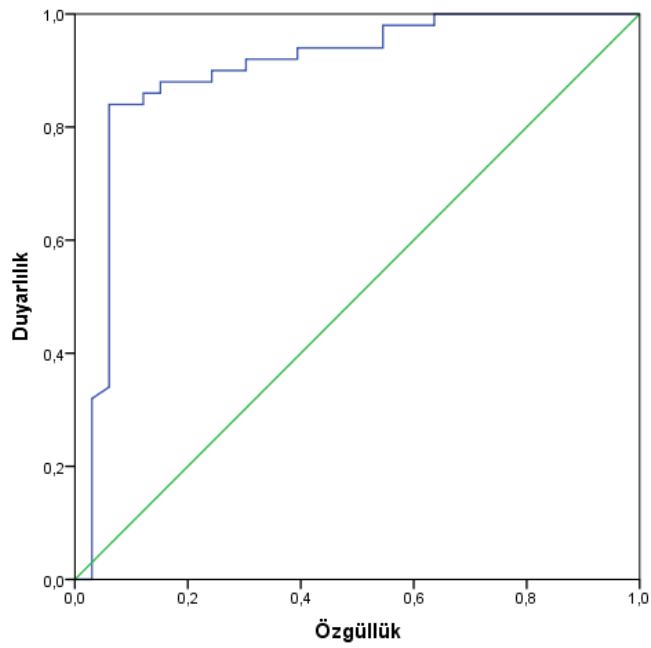
miR-92 için EAA = 0,821 (%95 Güven Aralığı (GA): 0,720-0,921) p=<0,001 olarak ve kestirim değeri olan 37,8'de, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 24 ve %30 olarak saptanmıştır



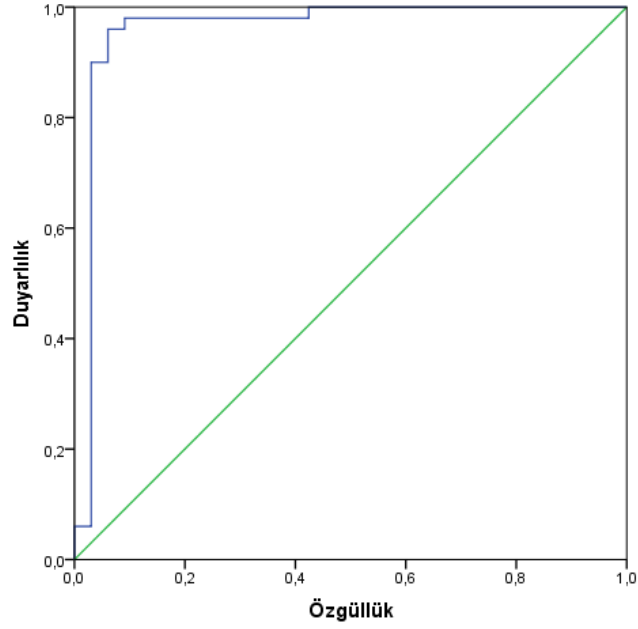
miR-182 için EAA = 0,674 (%95 Güven Aralığı (GA): 0,539- 0,809), p= 0,008 olarak ve kestirim değeri olan 35,6 'de, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %42 ve %39 olarak saptanmıştır



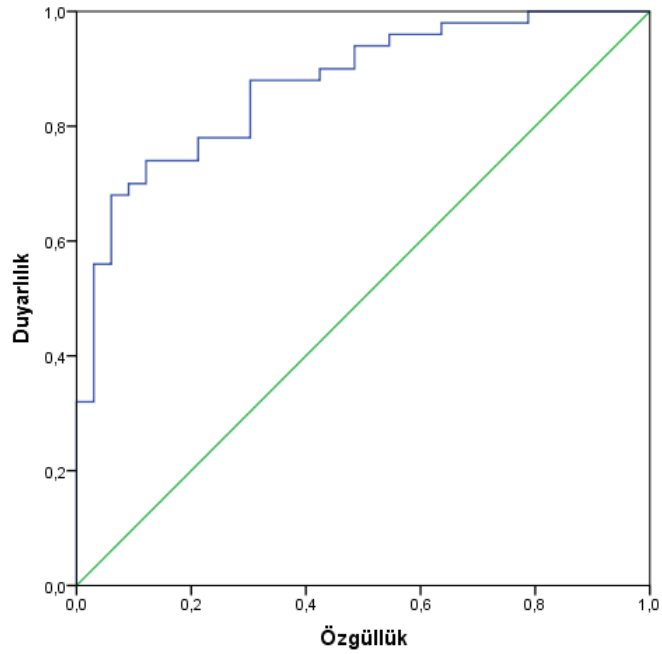
miR 206 için EAA = 0,900 (%95 Güven Aralığı (GA): 0,822-0,978), p= <0,001 olarak ve kestirim değeri olan 39,11 'de, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %12 ve %24 olarak saptanmıştır



miR-335 için EAA = 0,961 (%95 Güven Aralığı (GA): 0,904-1,000), $p < 0,001$ olarak ve kestirim değeri olan 36,2 'de, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %90 ve % 97 olarak saptanmıştır



miR-4775 için EAA = 0,873 (%95 Güven Aralığı (GA): 0,798-0,947), $p < 0,001$ olarak ve kestirim değeri olan 27,03 'te, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %70 ve %90 olarak saptanmıştır



miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile çocukluk çağı travmaları toplam puanı olan 35 puan ve üzeri ve alt ölçek skorlarının kesme puanları olan cinsel istismar için 5 puanın üzeri, fiziksel istismar için 5 puanın üzeri, fiziksel ihmal için 7 puanın üzeri, duygusal ihmal için 12 puanın üzeri ve duygusal istismar için ise 7 puanın üzeri skor puanı olan hastalarda ROC eğrileri analizi yapılmıştır. Ayrıca HAM-D ölçeği toplam skorunda 23 puan ve üzeri; HAM-A ölçeği toplam skorunda 25 puan ve üzeri şiddetli semptom puanları olarak kabul edilerek bu hastaların miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile ROC eğrileri analizi yapılmıştır. Bu değerlendirmelerin amacı miRNA'ların semptom şiddeti arttıkça özellikle şiddetli belirti gösteren popülasyonu göstermede duyarlılık ve özgüllüğünün hangi düzeyde olduğunun saptanabilmesidir. Böylece bu popülasyondaki depresyon hastalarının tanı ve tedavi takibinin daha iyi yapılabilmesine katkı sağlamak amaçlanmıştır. miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile yapılan bu ROC eğrileri analizinde anlamlı iki sonuç elde edilmiştir.

miR-17 'nin ÇÇTÖ fiziksel ihmal alt ölçeğinde cut-off değeri olan 7 puan ve üzeri olan hastalar ile olmayanları ayırt edebilme gücü anlamlı bulunmuştur. Diğer bir yandan ise miR-92 ÇÇTÖ cinsel istismar alt ölçeğinin cut-off değeri olan 5 puan ve üzeri olan hastalar ile olmayan hastaları ayırt etme gücü de anlamlı bulunmuştur.

Tablo 17: miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile Toplam HAM-A 25 puan Kesme Değeri için ROC Analizi

miRNA	EAA	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
miR-15	0,464	0,096	0,694	0,276	0,653
miR-16	0,436	0,090	0,475	0,259	0,612
miR-17	0,551	0,089	0,571	0,376	0,726
miR-92	0,514	0,091	0,873	0,336	0,693
miR-182	0,451	0,089	0,588	0,277	0,626
miR-206	0,539	0,091	0,667	0,360	0,718
miR-335	0,472	0,091	0,758	0,293	0,651
miR-4775	0,664	0,085	0,068	0,497	0,832

* ile işaretli olanlar $p < 0,05$ anlamlıdır. EAA: Eğri Altı Alan

Tablo 18: miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile Toplam HAM-D 23 puan Kesme Değeri için ROC Analizi

miRNA	EAA	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
miR-15	0,442	0,090	0,519	0,266	0,619
miR-16	0,496	0,090	0,961	0,319	0,673
miR-17	0,552	0,090	0,559	0,377	0,728
miR-92	0,591	0,089	0,306	0,417	0,766
miR-182	0,435	0,089	0,465	0,260	0,610
miR-206	0,652	0,085	0,088	0,485	0,819
miR-335	0,628	0,086	0,151	0,459	0,797
miR-4775	0,604	0,090	0,242	0,428	0,781

* ile işaretli olanlar $p < 0,05$ anlamlıdır. EAA: Eğri Altı Alan

Tablo 19: miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile Toplam ÇÇTÖ 35 puan Kesme Değeri için ROC Analizi

miRNA	EAA	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
miR-15	0,433	0,096	0,492	0,246	0,621
miR-16	0,577	0,090	0,428	0,400	0,754
miR-17	0,545	0,088	0,644	0,373	0,717
miR-92	0,612	0,092	0,250	0,431	0,792
miR-182	0,495	0,097	0,958	0,304	0,686
miR-206	0,583	0,093	0,390	0,402	0,765
miR-335	0,533	0,091	0,731	0,354	0,713
miR-4775	0,655	0,090	0,110	0,479	0,832

* ile işaretli olanlar $p < 0,05$ anlamlıdır. EAA: Eğri Altı Alan

Tablo 20: miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile ÇÇTÖ-Duygusal İstismar 7 puan Kesme Değeri için ROC Analizi

miRNA	EAA	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
miR-15	0,556	0,090	0,546	0,380	0,731
miR-16	0,588	0,090	0,340	0,411	0,765
miR-17	0,645	0,084	0,116	0,481	0,808
miR-92	0,456	0,091	0,633	0,277	0,635
miR-182	0,593	0,097	0,315	0,403	0,782
miR-206	0,616	0,089	0,209	0,442	0,789
miR-335	0,531	0,089	0,734	0,358	0,705
miR-4775	0,572	0,093	0,436	0,389	0,755

* ile işaretli olanlar $p < 0,05$ anlamlıdır. EAA: Eğri Altı Alan

Tablo 21: miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile ÇÇTÖ-Fiziksel İstismar 5 puan Kesme Değeri için ROC Analizi

miRNA	EAA	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
miR-15	0,374	0,100	0,203	0,177	0,570
miR-16	0,446	0,108	0,588	0,234	0,659
miR-17	0,466	0,106	0,735	0,259	0,673
miR-92	0,554	0,102	0,588	0,354	0,754
miR-182	0,551	0,100	0,607	0,355	0,747
miR-206	0,560	0,098	0,542	0,368	0,753
miR-335	0,477	0,109	0,818	0,263	0,692
miR-4775	0,450	0,090	0,616	0,275	0,626

* ile işaretli olanlar $p < 0,05$ anlamlıdır. EAA: Eğri Altı Alan

Tablo 22: miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile ÇÇTÖ-Fiziksel İhmal 7 puan Kesme Değeri için ROC Analizi

miRNA	EAA	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
miR-15	0,630	0,089	0,146	0,456	0,804
miR-16	0,673	0,086	0,053	0,505	0,841
miR-17	0,719	0,081	0,014*	0,561	0,877
miR-92	0,576	0,091	0,399	0,397	0,754
miR-182	0,507	0,091	0,942	0,329	0,684
miR-206	0,663	0,086	0,068	0,495	0,832
miR-335	0,431	0,094	0,441	0,247	0,615
miR-4775	0,466	0,092	0,705	0,287	0,645

* ile işaretli olanlar $p < 0,05$ anlamlıdır. EAA: Eğri Altı Alan

Tablo 23: miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile ÇÇTÖ-Duygusal İhmal 12 puan Kesme Değeri için ROC Analizi

miRNA	EAA	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
miR-15	0,522	0,091	0,808	0,344	0,699
miR-16	0,615	0,088	0,198	0,442	0,787
miR-17	0,601	0,090	0,259	0,425	0,776
miR-92	0,475	0,090	0,780	0,299	0,651
miR-182	0,581	0,088	0,362	0,408	0,755
miR-206	0,587	0,088	0,331	0,414	0,759
miR-335	0,400	0,088	0,264	0,227	0,574
miR-4775	0,516	0,090	0,855	0,339	0,693

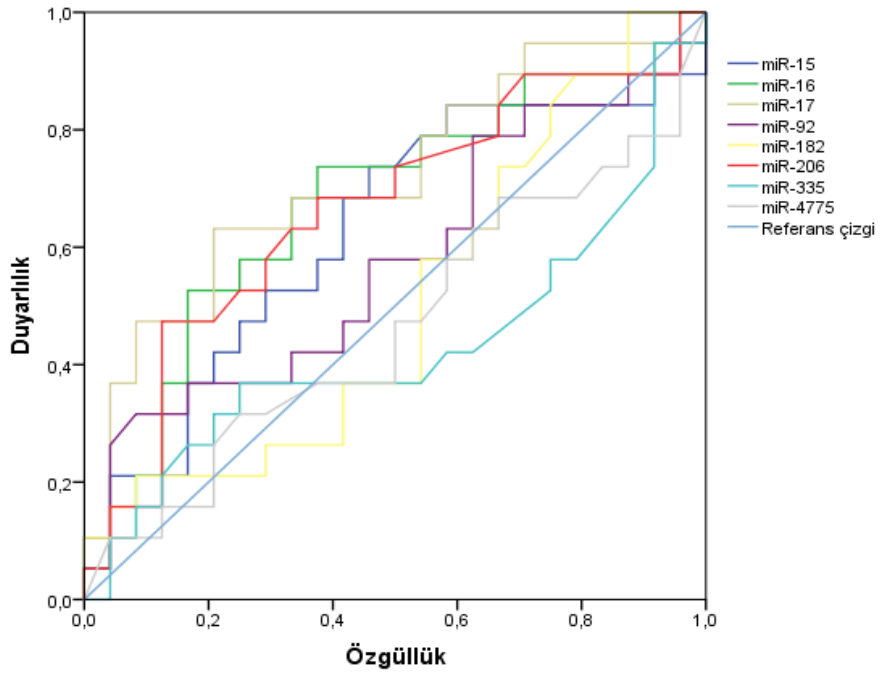
* ile işaretli olanlar $p < 0,05$ anlamlıdır. EAA: Eğri Altı Alan

Tablo 24: miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile ÇÇTÖ-Cinsel İstismar 5 puan Kesme Değeri için ROC Analizi

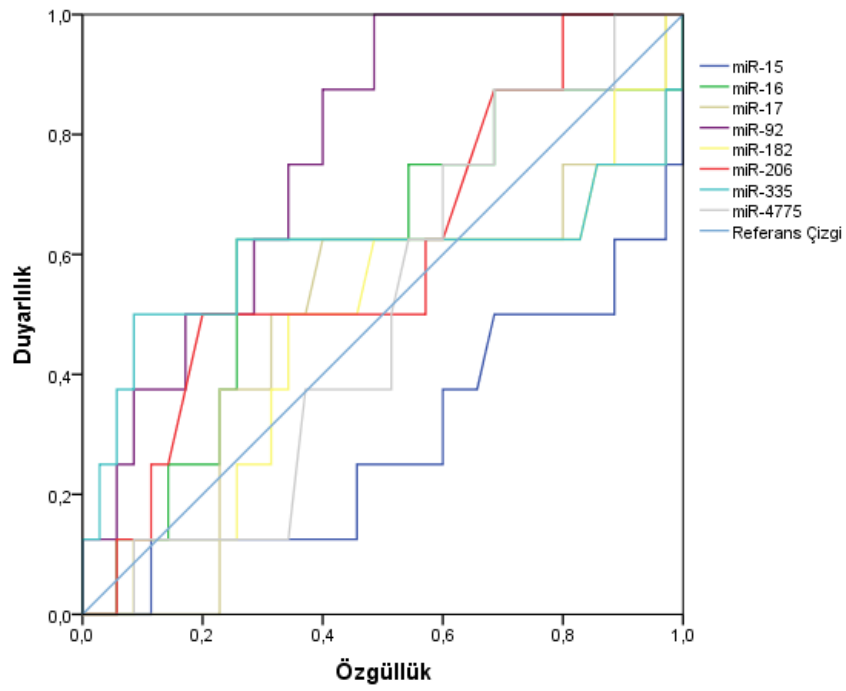
miRNA	EAA	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
miR-15	0,288	0,112	0,063	0,069	0,506
miR-16	0,604	0,117	0,365	0,374	0,833
miR-17	0,484	0,123	0,888	0,243	0,725
miR-92	0,771	0,077	0,018*	0,620	0,923
miR-182	0,479	0,121	0,851	0,242	0,715
miR-206	0,604	0,111	0,365	0,386	0,821
miR-335	0,595	0,151	0,408	0,298	0,891
miR-4775	0,498	0,101	0,988	0,300	0,696

* ile işaretli olanlar $p < 0,05$ anlamlıdır. EAA: Eğri Altı Alan

miR-17 için ÇÇTÖ-fiziksel ihmal 7 puan kesme değeri için EAA = 0,719 (%95 Güven Aralığı (GA): 0,561-0,877), $p = 0,014$ olarak ve kestirim değeri olan 17,42 'de, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 63 ve % 79 olarak saptanmıştır.



miR-92 için ÇÇTÖ-cinsel istismar 5 puan kesme değeri için EAA = 0,771 (%95 Güven Aralığı (GA): 0,620-0,923), $p = 0,018$ olarak ve kestirim değeri olan 84,89 'da, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %87 ve %60 olarak saptanmıştır.



KORELASYON ANALİZLERİ

Hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı olacak şekilde klinik ölçek (HAM-A, HAM-D, ÇÇTÖ) puanlarının kendi aralarında, klinik ölçek puanlarıyla nörobilişsel test (BKET, VST) skorları arasında, miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile nörobilişsel test skorları ve klinik ölçek puanları arasında korelasyon analizleri yapılmıştır.

ÇÇTÖ ile diğer klinik ölçek puanları arasındaki ilişkiye bakıldığında, sağlıklı kontrol grubunda; ÇÇTÖ toplam puanı ile HAM-A toplam puanı arasında orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($p= 0,002$, $r= 0,514$), HAM-A'nın somatik alt ölçeği ile orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($p= 0,001$, $r= 0,548$) görülmüştür. Duygusal istismar alt ölçeği ile HAM-A toplam puanı arasında orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($p< 0,001$, $r= 0,595$), HAM-A'nın somatik alt ölçeği ile orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($p< 0,001$, $r= 0,579$) görülmüştür. Duygusal ihmal alt ölçeği ile HAM-A toplam puanı arasında orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($p<=0,007$, $r= 0,459$), HAM-A'nın somatik alt ölçeği ile orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($p= 0,005$, $r= 0,477$) görülmüştür. Cinsel istismar alt ölçeği ile HAM-D toplam puanı arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($p=0,033$, $r=0,371$) görülmüştür.

Tablo 25: Hasta grubunun ÇÇTÖ puanlarının diğer ölçek puanları ile korelasyon analizi.

Hasta Grubu Ölçek Puanları		ÇÇTÖ Toplam	Duygusal istismar	Fiziksel istismar	Fiziksel ihmal	Duygusal ihmal	Cinsel istismar
HAM-A-toplam	r	0,067	0,055	0,035	0,003	0,102	0,058
	p	0,643	0,706	0,809	0,985	0,479	0,69
HAM-A-somatik	r	0,144	0,076	0,136	0,078	0,171	0,052
	p	0,319	0,598	0,346	0,59	0,236	0,72
HAM-A- Psşik	r	-0,15	-0,07	0-,198	-0,172	-0,135	-0,012
	p	0,298	0,631	0,168	0,233	0,35	0,936
HAM-D Toplam	r	0,077	0,114	0,108	-0,05	0,047	0,149
	p	0,593	0,429	0,454	0,729	0,746	0,302

$p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r : Spearman korelasyon katsayısı

Tablo 26: Kontrol grubunun ÇÇTÖ puanlarının diğer ölçek puanları ile korelasyon analizi

ÇÇTÖ Puanları		ÇÇTÖ Toplam	Duygusal istismar	Fiziksel istismar	Fiziksel ihmal	Duygusal ihmal	Cinsel istismar
Kontrol Grubu Ölçek Puanları							
HAM-A-toplam	r	0,514*	0,595*	-0,177	0,136	0,459*	-0,123
	p	0,002	<0,001	0,325	0,45	0,007	0,495
HAM-A-somatik	r	0,548*	0,579*	-0,155	0,184	0,477*	-0,108
	p	0,001	<0,001	0,39	0,304	0,005	0,551
HAM-A- Psişik	r	-0,101	0,071	-0,08	-0,164	-0,051	-0,056
	p	0,577	0,695	0,657	0,363	0,78	0,757
HAM-D Toplam	r	-0,106	0,009	-0,142	-0,29	-0,029	0,371*
	p	0,558	0,962	0,43	0,102	0,871	0,033

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

BKET alt ölçekleri ile klinik ölçek puanları arasındaki ilişkiye bakıldığında, hasta grubunda; tamamlanan kategori sayısı ile HAM-A ölçeğinin psişik alt ölçeği arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($p=0,050$, $r=0,298$), toplam yanlış cevap sayısı ile HAM-A ölçeğinin psişik alt ölçeği arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon olduğu ($p=0,015$, $r= -0,364$), perseveratif hata sayısı ile fiziksel istismar alt ölçeği arasında zayıf düzeyde pozitif yönde korelasyon olduğu ($p=0,045$, $r=0,304$) görülmüştür. Perseveratif olmayan hata sayısı ile HAM-A toplam puanı arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon olduğu ($p= 0,046$, $r= -0,302$), HAM-A ölçeğinin psişik alt ölçeği arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon olduğu ($p=0,025$, $r=-0,339$) görülmüştür. Öğrenmeyi öğrenme puanı ile HAM-A toplam puanı arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($p= 0,036$, $r= 0,332$), HAM-A'nın somatik alt ölçeği ile zayıf düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($p= 0,025$, $r= 0,355$) görülmüştür.

Tablo 27: Hasta grubunun ölçek puanlarının BKET skorları ile korelasyon analizi

BKET		Tamamlanan Kategori Sayısı	Toplam Doğru Cevap Sayısı	Toplam Yanlış Cevap Sayısı	Perseveratif Tepki Sayısı	Perseveratif Hata Sayısı	Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	Öğrenmeyi öğrenme puanı	Kavramsal Düzey tepkisi
Hasta Grubu									
HAM-A-toplam	r	0,212	0,049	-0,159	0,021	0,038	-0,302*	0,332*	0,005
	p	0,167	0,751	0,302	0,891	0,808	0,046	0,036	0,972
HAM-A-somatik	r	0,144	-0,083	-0,039	0,072	0,162	-0,226	0,355*	0,144
	p	0,350	0,593	0,803	0,641	0,293	0,140	0,025	0,350
HAM-A-Psşik	r	0,298*	0,268	-0,364*	-0,132	-0,217	-0,339*	0,097	0,238
	p	0,050	0,079	0,015	0,391	0,156	0,025	0,553	0,119
HAM-D Toplam	r	0,139	-0,045	-0,066	-0,007	0,101	-0,130	0,209	-0,053
	p	0,369	0,771	0,672	0,962	0,513	0,401	0,197	0,732
ÇÇTÖ Toplam	r	-0,038	-0,065	0,131	0,099	0,19	0,009	0,281	-0,079
	p	0,808	0,675	0,398	0,522	0,217	0,952	0,079	0,610
Duygusal istismar	r	-0,114	-0,045	0,121	0,107	0,173	0,033	0,261	-0,070
	p	0,462	0,771	0,435	0,49	0,262	0,832	0,104	0,652
Fiziksel istismar	r	-0,048	-0,169	0,206	0,158	0,304*	0,051	0,158	-0,123
	p	0,755	0,274	0,179	0,306	0,045	0,740	0,33	0,426
Fiziksel ihmal	r	-0,055	-0,123	0,113	-0,093	0,029	0,113	0,141	-0,106
	p	0,721	0,426	0,463	0,549	0,85	0,463	0,385	0,492
Duygusal ihmal	r	0,042	-0,011	0,09	0,151	0,215	-0,085	0,213	-0,041
	p	0,785	0,942	0,562	0,329	0,161	0,585	0,188	0,791
Cinsel istismar	R	0,032	0,01	0,025	0,156	0,102	-0,081	0,250	0,047
	p	0,837	0,948	0,874	0,313	0,512	0,602	0,120	0,763

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

Tablo 28: Kontrol grubunun ölçek puanlarının BKET skorları ile korelasyon analizi

BKET	Tamamlanan Kategori Sayısı	Toplam Doğru Cevap Sayısı	Toplam Yanlış Cevap Sayısı	Perseveratif Tepki Sayısı	Perseveratif Hata Sayısı	Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	Öğrenmeyi öğrenme puanı	Kavramsal Düzey tepkisi	
									Kontrol Grubu
HAM-A-toplam	r	0,152	0,017	0,031	0,021	0,037	0,115	-0,146	0,086
	p	0,406	0,926	0,868	0,908	0,842	0,53	0,467	0,639
HAM-A-somatik	r	0,149	0,08	0,04	0,006	0,031	0,168	-0,105	0,126
	p	0,416	0,664	0,83	0,973	0,866	0,358	0,602	0,492
HAM-A-Psişik	r	0,105	0,041	-0,145	0,029	-0,058	-0,222	-0,2	0,047
	p	0,566	0,825	0,428	0,875	0,752	-0,222	0,318	0,800
HAM-D Toplam	r	0,095	0,221	-0,087	0,008	-0,027	-0,100	0,005	0,166
	p	0,606	0,224	0,636	0,966	0,881	0,587	0,98	0,363
ÇÇTÖ Toplam	r	-0,151	-0,236	0,236	0,149	0,225	0,189	0,224	-0,129
	p	0,409	0,194	0,194	0,415	0,216	0,301	0,261	0,483
Duygusal istismar	r	-0,1	-0,124	0,041	-0,04	0,029	0,031	0,049	-0,022
	p	0,587	0,5	0,823	0,829	0,874	0,867	0,807	0,905
Fiziksel istismar	r	-0,085	0,147	-0,042	-0,042	-0,084	0,035	0,263	0,217
	p	0,645	0,422	0,82	0,82	0,647	0,849	0,184	0,233
Fiziksel ihmal	r	-0,105	-0,342	0,284	0,175	0,24	0,238	0,118	-0,29
	p	0,568	0,055	0,115	0,339	0,185	0,189	0,559	0,108
Duygusal ihmal	r	-0,121	-0,248	0,266	0,169	0,249	0,227	0,089	-0,177
	p	0,508	0,171	0,141	0,355	0,169	0,213	0,66	0,334
Cinsel istismar	r	0	0,068	0,029	0,156	0,166	-0,225	0,151	0,01
	p	1	0,711	0,874	0,395	0,365	0,216	0,452	0,958

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

VST alt ölçekleri ile klinik ölçek puanları arasında yalnızca Part D ile HAM-A'nın psişik alt ölçeği arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon olduğu ($p=0,013$, $r=-0,368$) görülmüştür.

Tablo 29: Hasta grubunun klinik ölçek puanlarının VST skorları ile korelasyon analizi

VST		PART D	PART W	PART C	PART C/PART D
Hasta Grubu					
HAM-A-toplam	r	-0,093	-0,034	0,021	0,101
	p	0,545	0,823	0,893	0,509
HAM-A-somatik	r	0,07	0,113	0,096	0,109
	p	0,647	0,462	0,531	0,476
HAM-A-Psşik	r	-0,368*	-0,263	-0,113	0,124
	P	0,013	0,081	0,459	0,417
HAM-D Toplam	r	-0,111	0,037	0,03	0,177
	p	0,469	0,811	0,843	0,245
ÇÇTÖ Toplam	r	0,127	0,08	0,101	0,017
	p	0,407	0,6	0,511	0,911
Duygusal istismar	r	0,14	0,112	0,116	0,013
	p	0,359	0,463	0,448	0,932
Fiziksel istismar	r	0,037	0,029	0,036	0,019
	p	0,808	0,85	0,815	0,902
Fiziksel ihmal	r	0,236	0,149	0,169	0,007
	p	0,118	0,329	0,268	0,964
Duygusal ihmal	r	0,085	0,054	0,05	-0,018
	p	0,577	0,722	0,743	0,907
Cinsel istismar	r	-0,079	-0,143	-0,111	-0,03
	p	0,604	0,349	0,467	0,847

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

Tablo 30: Kontrol grubunun klinik ölçek puanlarının VST skorları ile korelasyon analizi

VST		PART D	PART W	PART C	PART C/PARTD
Kontrol Grubu					
HAM-A-toplam	r	-0,221	-0,185	-0,184	0,047
	p	0,224	0,312	0,312	0,797
HAM-A-somatik	r	-0,219	-0,207	-0,186	0,064
	p	0,229	0,255	0,307	0,727
HAM-A-Psşik	r	-0,157	-0,075	-0,087	0,099
	p	0,391	0,681	0,635	0,591
HAM-D Toplam	r	-0,141	-0,079	-0,155	0,041
	p	0,44	0,668	0,398	0,825
ÇÇTÖ Toplam	r	-0,007	-0,017	-0,166	-0,232
	p	0,968	0,926	0,364	0,201
Duygusal istismar	r	-0,061	-0,093	-0,229	-0,17
	p	0,739	0,613	0,207	0,352
Fiziksel istismar	r	-0,259	-0,161	-0,161	0,189
	p	0,153	0,379	0,379	0,301
Fiziksel ihmal	r	-0,01	0,003	0,043	0,031
	p	0,956	0,987	0,814	0,866
Duygusal ihmal	r	0,054	0,039	-0,078	-0,231
	p	0,771	0,833	0,67	0,202
Cinsel istismar	r	0,243	0,204	0,049	-0,282
	p	0,18	0,262	0,792	0,118

p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile klinik ölçek puanları arasındaki ilişkiye bakıldığında, miR17 ile fiziksel ihmal alt ölçeği arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($p= 0,014$, $r= 0,345$) ve miR206 ile duygusal istismar alt ölçeği arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($p= 0,045$, $r= 0,285$) görülmüştür.

Tablo 31: Hasta grubu klinik ölçek puanlarının miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile korelasyon analizi

miRNA									
$\Delta\Delta Ct$ oranları		miR15	miR16	miR17	miR92	miR182	miR206	miR335	miR4475
Hasta Grubu									
HAM-A-toplam	r	0,002	0,005	0,22	0,027	-0,063	0,111	-0,131	0,223
	p	0,991	0,97	0,125	0,853	0,665	0,445	0,363	0,123
HAM-A-somatik	r	-0,04	-0,09	0,167	0,012	-0,2	0,109	-0,164	0,204
	p	0,761	0,528	0,247	0,933	0,164	0,451	0,254	0,16
HAM-A-Psşik	r	0,016	0,072	0,14	0,022	0,097	0,048	0,034	0,155
	p	0,911	0,618	0,333	0,878	0,504	0,739	0,813	0,286
HAM-D Toplam	r	-0,06	-0,03	0,083	0,165	-0,091	0,185	0,114	0,138
	p	0,701	0,853	0,565	0,252	0,531	0,198	0,429	0,344
HAM-D 11.soru	r	-0,08	0,017	-0,078	0,067	0,026	0,137	-0,117	0,017
	p	0,595	0,905	0,589	0,645	0,857	0,342	0,417	0,915
ÇTÖ Toplam	r	0	0,08	0,182	-0,09	0,111	0,191	-0,109	0,06
	p	1	0,581	0,206	0,526	0,444	0,184	0,45	0,702
Duygusal istismar	r	-0,05	0,058	0,17	-0,09	0,189	0,285*	-0,107	0,164
	p	0,754	0,688	0,239	0,533	0,189	0,045	0,459	0,261
Fiziksel istismar	r	-0,19	-0,14	-0,087	0,081	0,122	0,067	-0,016	-0,115
	p	0,194	0,337	0,548	0,575	0,397	0,643	0,912	0,431
Fiziksel ihmal	r	0,165	0,19	0,345*	0,001	-0,065	0,239	-0,05	0,05
	p	0,252	0,185	0,014	0,993	0,654	0,095	0,73	0,733
Duygusal ihmal	r	0,095	0,116	0,119	-0,17	0,11	0,171	-0,169	0,185
	p	0,51	0,421	0,409	0,234	0,448	0,236	0,24	0,202
Cinsel istismar	r	-0,18	0,118	0,008	0,265	0,023	0,019	0,045	0,059
	p	0,213	0,416	0,953	0,063	0,872	0,894	0,757	0,687

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

miRNA'ların $\Delta\Delta Ct$ oranları ile BKET alt ölçek puanları arasındaki ilişkiye bakıldığında, miR 17 ile toplam doğru yanıt sayısı zayıf düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($p = 0,034$, $r = 0,321$), kavramsal düzey tepkisi arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($p = 0,048$, $r = 0,300$) görülmüştür.

Tablo 32: Hasta grubu miRNA'larının $\Delta\Delta Ct$ oranlarının BKET skorları ile korelasyon analizi

miRNA ΔΔCt oranları	Tamamlanan Kategori Sayısı	Toplam Doğru Cevap Sayısı	Toplam Yanlış Cevap Sayısı	Perseveratif Tepki Sayısı	Perseveratif Hata Sayısı	Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	Öğrenmeyi öğrenme puanı	Kavramsal Düzye tepkisi	
Hasta Grubu									
miR15	r	-0,197	-0,11	0,159	-0,027	0,031	0,12	-0,054	-0,159
	p	0,2	0,476	0,301	0,863	0,841	0,437	0,741	0,301
miR16	r	-0,062	-0,109	0,001	-0,055	-0,157	0,065	0,125	-0,066
	p	0,691	0,483	0,995	0,724	0,308	0,675	0,441	0,669
miR17	r	0,139	0,321*	-0,245	-0,277	-0,242	-0,100	-0,164	0,300*
	p	0,369	0,034	0,109	0,068	0,114	0,520	0,312	0,048
miR92	r	-0,07	-0,104	0,206	0,27	0,231	0,052	-0,164	-0,158
	p	0,65	0,503	0,179	0,076	0,132	0,736	0,311	0,307
miR182	r	-0,102	-0,063	0,036	0,078	-0,007	-0,130	-0,100	-0,046
	p	0,51	0,683	0,818	0,614	0,964	0,400	0,538	0,767
miR206	r	0,078	-0,044	-0,027	0,04	0,028	-0,052	-0,009	0
	p	0,613	0,776	0,862	0,796	0,859	0,737	0,957	0,999
miR335	r	0,132	0,156	-0,265	-0,183	-0,234	-0,183	-0,196	0,182
	p	0,393	0,313	0,082	0,235	0,127	0,234	0,225	0,238
miR4775	r	0,053	0,035	-0,053	0,081	-0,005	-0,067	0,182	0,01
	p	0,732	0,82	0,735	0,602	0,976	0,666	0,262	0,95

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r : Spearman korelasyon katsayısı

VST'de ise part C/part D oranı ile miR-335 arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon olduğu ($p = 0,020$, $r = -0,346$) saptanmıştır.

Tablo 33: Hasta grubu miRNA'larının $\Delta\Delta Ct$ oranlarının VST skorları ile korelasyon analizi

miRNA $\Delta\Delta Ct$ oranları					
Hasta Grubu		PART D	PART W	PART C	PART C/PART D
miR15	r	0,181	0,22	0,231	0,157
	p	0,235	0,147	0,127	0,304
miR16	r	0,053	0,101	0,106	0,062
	p	0,731	0,507	0,488	0,686
miR17	r	0,249	0,223	0,257	0,056
	p	0,1	0,14	0,088	0,716
miR92	r	-0,088	-0,08	-0,061	-0,07
	p	0,567	0,601	0,691	0,664
miR182	r	0,038	0,11	0,215	0,196
	p	0,807	0,471	0,156	0,197
miR206	r	0,212	0,185	0,156	0,006
	p	0,163	0,223	0,306	0,969
miR335	r	-0,235	-0,008	0,042	0,349*
	p	0,12	0,961	0,783	0,019
miR4775	r	0,12	0,136	0,148	0,123
	p	0,431	0,375	0,333	0,449

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

TARTIŞMA

Çalışmamızda MDB'nin etyolojisi, patofizyolojisi ve prognozunda rol oynayan nörobilişsel işlevler, çocukluk çağı travmaları ile bozukluğun tanı ve tedavi izlemi için önem arz edebileceği düşünülen miRNA'ların nasıl bir ilişkisinin olduğu ve bu faktörlerin birbirini nasıl etkilediğini araştırmayı amaçladık. Literatürde miRNA'lar ile MDB arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bulunmasına rağmen, çalışmamız miRNA'lar ile nörobilişsel işlevler ve çocukluk çağı travmaları arasındaki ilişkiyi de ortaya çıkarmayı amaçlaması bakımından diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. Ayrıca daha önce bazı hayvan çalışmalarında araştırılan ancak MDB hastalarında araştırılmamış olan miRNA'lar çalışmaya dahil edilmiştir.

SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER

Çalışmamıza katılan MDB tanısı olan bireyler içerisinde kadınların oranı %70 (n=35) gibi yüksek bir değer olarak belirlenmiştir. Hasta grubundaki bireylerin yaş ortalaması da 35,04 olarak saptanmıştır. Literatürde yer alan bilgiler bulgularımıza benzer şekilde hastalığın sıklıkla görülme yaşlarını 30-50 yaş arası olarak belirtmekte ve kadınlarda sıklığın çalışmamıza benzer şekilde yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğunu belirtmektedir. (2,16) Çalışmamızda da bu oran yaklaşık 2 kat olarak bulunmuştur. Toplumumuzda kadınların okula gönderilme oranlarının daha az olması ve bununla beraber bu bireylerin sorunlarla baş etme kapasitelerinin düşük olması, kadınların biyolojik yapısı, kadınlarda olan hormonal değişiklikler, ekonomik bağımsızlıklarının olmayışı, kadının toplumdaki değeri ve yeri gibi birçok biyolojik ve psikososyal faktör bu duruma neden oluyor olabilir.

MDB hastaları arasında daha önce psikiyatri başvurusu olan ancak 6 aydır ilaç tedavisi almamış olan veya daha önce hiç tedavi görmemiş olan ilk atak MDB hastaları yer almaktadır. Daha önce depresyon öyküsü olanların oranı 38,0% (n=19), olmayanların oranı ise 62,0% (n=31)'dir. Başvuru yapmış olanların ilk başvuru yaşlarının ortalaması 29 olarak saptanmıştır. Bu popülasyonda depresyonun ilk defa görülme yaş ortalamasının çalışmamızın mevcut yaş ortalamasından daha düşük olması, doktora ulaşmanın ve başvurunun daha erken yaşlarda olduğu ve toplumda bu yönde bir farkındalığın olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Literatürde bekar ve boşanmış bireylerde MDB görülme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir ancak bizim örnekleminizde gruplar arasında medeni durum açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. (16) Boşanmış ve bekar bireylerin toplumsal izolasyonu, sorunlarla baş edebilme kapasiteleri önemli faktörler olarak görülse de, marital sorunların da özellikle kadınlar üzerinde MDB için önemli bir etken olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. (236)

MDB hastalarının 1.derece aile bireylerinde (şizofreni, bipolar bozukluk, şizoafektif bozukluk gibi bozukluklar hariç) psikiyatrik hastalık görülme sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır. MDB sadece biyolojik ve çevresel faktörler gibi sebeplerden kaynaklanan bir bozukluk değildir. Bu durum hem genetik geçiş ile hem de aile içi stresörlerin fazlalığı ile açıklanabilir. Genetik faktörler ve aile öyküsü depresyon için önemli bir yordayıcıdır. (31) Kupfer ve arkadaşları ailede depresyon öyküsü olan birinci derece akraba kişilerde sıklığın %20.7'ye kadar görülebileceğini belirtmişlerdir. (237) Çalışmamızda MDB hastalarının birinci derece yakınlarında komorbid psikiyatrik tanı sıklığının daha fazla olması ve bunun önemli bir kısmının da depresyon tanısı alanlar olması, genetik faktörlerin depresyonun ortaya çıkmasında oynadığı önemli rolü gösteren ve literatürü destekleyen bir bulgudur. (30,31) Çalışmamız MDB'nin genetik ve epigenetik risk faktörlerinin tanınmasına katkı sunmayı amaçlamaktadır.

MDB hastalarında ek fiziksel hastalık görülme sıklığının sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde artmış olduğu saptanmıştır. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, astım, over kisti, hipotiroidi, benign prostat hiperplazisi, kalp kapak disfonksiyonu gibi nörolojik olmayan ek hastalıkların görüldüğü gözlenmiştir. Olasılıkla hasta grubunda daha önceden var olan depresyon öyküsü veya kronik depresyon varlığı kişilerde sağlıklarına olan dikkatte azalmaya yol açmış olabilir. Ek hastalıkların semptomatolojisi, ortaya çıkardığı ağrı gibi belirtilerin kontrol edilemez olduğuna yönelik olan çaresizlik düşüncesi, yaşam kalitesindeki azalma, kronik bir hastalığının olmasının verdiği moralsizlik hali, vücutta ortaya çıkan hormonal ve sitokinlerle ilişkili değişiklikler depresyona eğilim oluşturan faktörler olarak sayılabilir. (238) Ayrıca uzun süreli ek hastalık varlığı depresif semptomların ortaya çıkması için bir predispozan faktör olabilir veya depresif semptomların şiddetini artırıp doktora

başvuruyu artırabilir. Romatolojik hastalarda depresyon sıklığının topluma göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. (238) Bulgularımız kronik fiziksel hastalığı olan bireylerde depresyon ve anksiyete belirtilerinin daha sık olduğunu gösteren literatürü desteklemektedir. (239–241)

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında çalışma durumları açısından anlamlı farklılık gözlenmiştir. Kontrol grubunda çalışanların oranının %90,9 olması, hasta grubunda ise bu oranın %34 olması çalışan bireylerde depresyon sıklığının daha az olduğunu göstermektedir. Çalışan bireylerin olasılıkla sosyal desteklerinin, ekonomik avantajlarının çalışmayan bireylere göre daha fazla olduğunu söyleyebiliriz. Bu bireylerde mesleki doyumun verdiği pozitif bakış açısı bireyleri depresyondan koruyan bir faktör olabilir. Tam tersi durumda mesleki sorunlar yaşayan, depresif yakınmaları ile çalışma ortamlarında başa çıkamayan bireyler ise işten ayrılmaya daha meyilli olabilir. (242,243) Depresyonun ortaya çıkardığı sonuçlar olan bilişsel kayıplar, uykusuzluk, moralsizlik, enerjisizlik hali, yorgunluk gibi semptomlar bu bireylerde çalışmayı zorlaştırabilir. (244) Bu açıdan bu bireylerin toplumla olan ilişkilerini de belirleyen mesleki durum statüsü önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. İşsizliğin günümüzde yol açtığı sorunların en büyüklerinden biri olan depresyonun anlaşılmasında ve prognozunun belirlenmesindeki yeri yadsınamaz. Bir işte çalışmanın depresyon üzerinde olumlu olduğunu gösterir literatür bulgularına benzer bir şekilde çalışmamızda çalışmayan bireylerde depresyon görülme sıklığının daha fazla olduğunu göstermiştir. (245,246)

ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI

Çalışmamızda MDB hastalarında çocukluk çağı travmalarının sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu açıdan çocukluk çağı travmaları ile depresyon arasında literatürün belirtmiş olduğu yakın ilişki çalışmamızda da görülmüştür. (247) Çocukluk çağı travmalarının varlığının hem depresyon hem de anksiyete bozukluğuyla yakından ilişkili olduğu daha önce birçok çalışma tarafından gösterilmiştir. (128,130,248) Çocukluk çağındaki travmalar hem gelişim dönemleri üzerine olumsuz etkide bulunmakta hem de ilerleyen yaşlarda ortaya çıkan psikiyatrik bozukluklarda bunların çeşitli yansımaları görülmektedir. Bireylerin yaşanan olay karşısında kendisine ve dünyaya olan bakışının değişmesi, bir kayıp

yaşaması, tehdit veya tehlikeye yönelik bir düşüncesinin oluşması, depresif ve anksiyöz belirtilerin oluşmasında, uzun vadede bireylerin sorunlarla başa çıkabilme yetilerinde, kişilik özelliklerinin şekillenmesinde etkili olmaktadır. (4) Bu ihmal ve istismar yaşantılarının özellikle HPA aksı üzerine olumsuz etki ederek gelişimsel süreçleri aksattığı bildirilmiştir. Çocukluk çağı olumsuz yaşantıları olan depresif bireylerde aynı zamanda tedavi de güçleşmektedir. (137)

Cogle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fiziksel ve cinsel istismara uğrayan çocukların anksiyete oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır. (249) Yapılan bir çalışma fiziksel ve duygusal ihmal ile depresyon ve anksiyete belirtilerinin birlikte görülme sıklığının arttığını ve tedaviyi zorlaştırdığını belirtmiştir. (250) Erken çocukluk döneminde maruz kalınan olumsuz yaşam olayları MDB gelişme riskinde artışa sebep olmaktadır. Bir çalışmaya göre özellikle duygusal ihmal ve istismarın kadınlar üzerinde depresyon açısından önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır.(251) Özellikle duygusal ihmalin distimi ve depresyon ile olan ilişkisi vurgulanmıştır. Cinsel istismar da depresyon için önemli bir etyolojik faktör olarak saptanmıştır. (131,252) Moskvina ve arkadaşlarının çalışmasına göre en çok görülen travma türleri fiziksel ihmal, duygusal istismar ve duygusal ihmaldir. Aynı çalışmada travma maruziyetinin artması ile depresyonun başlangıç yaşının daha erken olduğu vurgulanmıştır (253)

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde sağlıklı kişilerde cinsel istismar ile depresyon düzeyi arasında zayıf da olsa pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı kişilerde de anksiyete düzeyinin çocukluk çağı travmalarından özellikle duygusal istismar ve duygusal ihmal ile korelasyon göstermesi çocukluk döneminde duygusal alanlar başta olmak üzere travmatik yaşantı maruziyeti arttıkça bireylerde anksiyete düzeyinin arttığını düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar bu travmatik yaşantıların daha çok depresyon düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise farklı olarak çocukluk çağı travmalarının sağlıklı kişilerde anksiyete düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu açıdan çalışmamız literatürden farklılık göstermektedir.(254) Çalışmamızdaki bu bulgular depresyon tanısı alan bireylerde çocukluk çağı travmatik yaşantısının daha fazla olduğunu ancak travmatik yaşantı şiddetinin artmasının MDB hastalarında depresif

belirti şiddetinin artmasına neden olmadığını düşündürmektedir. Çocukluk çağı travmalarının varlığının depresyon için tedaviye direnç ve erken yaşta başlangıçla ilgili olduğunu gösteren çalışmaları göz önünde bulundurursak çalışmamızda ilk psikiyatrik başvuru yaşının ortalamadan daha düşük olmasını çocukluk çağı travmalarının yüksek olması açıklıyor olabilir. (253,255)

NÖROBİLİŞSEL TESTLER

Depresif bozukluk hastalarında duygusal değişikliklerin yanı sıra sağlıklı kontrollere göre dikkat, bellek, psikomotor hız, yönetici işlevler gibi bilişsel fonksiyonlarda da bozulmalar görülmüştür. (256) Yönetici işlevler bireylerin günlük yaşamdaki birçok sorunlarını çözmelerini, değişen koşullara göre hareket edebilmelerini, geribildirimleri değerlendirip buna yönelik zihinsel ve davranışsal olarak karar verebilmelerini sağlar. Böylece kişi ayrı bir birey olarak yaşayabilmekte ve sosyal olabilmektedir. (257,258) Bu fonksiyonlar çoğunlukla frontal korteksin işlevleridir. Bu nedenle frontal korteksin işlevini bozan herhangi bir bozuklukta bu fonksiyonların olumsuz etkilenmesi söz konusu olacaktır. Yapılan çalışmalarda depresyon ile ilişkilendirilen beyin yapıları arasında frontal korteks, limbik sistem, talamus ve striatum yer almaktadır. Bu nedenle depresyonun bilişsel işlevler üzerine olumsuz etki etmesi beklenen ve bilinen bir sonuçtur. (259,260) Bu hastalarda işlem belleği, planlama, bilişsel kategori değiştirebilme, duygusal içeriği anlama kısımlarının daha çok etkilendiği saptanmıştır. (261)

Kategori değiştirme sorunlarının sadece depresyon tanısı alan bireylerde olmadığı, tanı almasa da depresif yakınmaları olan bireylerde de görüldüğü saptanmıştır. Perseverasyon sorunlarının melankolik alt tipte daha çok olduğu gözlenmiştir. (262,263) Bazı çalışmalar ise MDB hastalarında yürütücü işlevler açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark olmadığını saptamıştır. (264,265)

Çalışmamızda depresyon hastaları ile sağlıklı kontrollerin nörobilişsel işlevlerinin benzer olduğu görülmüştür. Bu sonuç literatürdeki farklılık saptanmayan çalışmalarla uyumakta ancak birçok çalışma sonucu ile de çelişmektedir. Küçük örneklem sayısının bu farklılığa yol açtığı da düşünülebilir ancak örneklemin yatarak tedavi gören ciddi depresif hastalardan oluşmaması ayaktan başvuran hastalardan

oluşması da bu duruma neden olmuş olabilir. Çalışmamızdaki depresyon hastalarının genç olması, tekrarlayan depresif atak geçirenlerin oranının az olması, hepsinin ayaktan başvuruda bulunmuş olması ve yatarak tedavi öyküsünün sadece 1 hastada olması nöropsikolojik işlevlerinin bozulmamış olmasını açıklayabilir. Bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzer şekilde Grant ve ark. larının yaş ortalaması 39 yani daha büyük olan ve daha fazla sayıda depresyon hastası ile yaptıkları çalışmada da depresyon hastalarında belirgin dikkat, bellek, öğrenme ve motor fonksiyon bozukluğu olmadığı ve depresyon şiddetinin artmasının bu işlevlerdeki bozulmayı artırmadığı saptanmıştır (265) Daha ileri yaşta ve hastalık şiddeti daha fazla olan depresyon hastalarıyla yapılan çalışmalarda nöropsikolojik işlevlerin daha bozuk saptanmış olması hastalık şiddeti, yaşlanma etkileri veya tekrarlayan hastalık epizotları boyunca depresyonun beyin yapısı ve işlevleri üzerindeki olası kümülatif patolojik etkisinin ortaya çıkardığı yapısal veya işlevsel değişikliklerle açıklanabilir (266,267)

Çalışmamıza katılan hastalarda çocukluk çağı travmalarının, HAM-A toplam ve psişik puanlarındaki artışın perseverasyona meyil oluşturduğu, HAM-A psişik alt ölçeğindeki puan artışının yürütücü işlevler üzerine zayıf düzeyde olumsuz etkisinin olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca anksiyete düzeyindeki artış ile BKET'te toplam yanlış cevap sayısı, öğrenmeyi öğrenme puanlarının arttığı sonucu saptanmış olsa da bu sonucu anksiyete düzeyinin artmasının yürütücü işlevleri artırabileceği şeklinde yorumlamak güçtür. Çünkü saptadığımız ilişkinin anlamlılık düzeyi düşüktür ve görece küçük olan örneklem sayısı ile elde edilen bu sonuç böyle bir yorum yapılmasını zorlaştırmaktadır.

miRNA'LAR İLE DEPRESYON, ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI VE BİLİŞSEL İŞLEVLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

miRNA'lar mRNA'ları hedefleyerek transkripsiyon sonrası seviyelerde gen ekspresyonunu çeşitli şekillerde düzenleyen endojen küçük kodlanmayan RNA'lardır. miRNA'lar, nöral plastisitenin altında yatan moleküler mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynayabilir. Son bulgular, mikroRNA'ların antidepresan ilaçların etkisine olan katkılarına yönelik ilgiyi de artırmıştır. Bu doğrultuda yaptığımız çalışmamızda miR-15, miR-16, miR-17, miR-92, miR-182, miR206

ekspresyon seviyelerinin depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu, miR-335 ve miR-4775 ekspresyon seviyelerinin ise azalmış olduğu saptanmıştır.

BDNF geninin ekspresyonunda ortaya çıkan değişikliklerin depresyonun patofizyolojisinde önemli olduğu daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Azalmış BDNF seviyelerinin depresyonda rol oynadığı düşünülmektedir. (268–270) BDNF düzeylerinin doğrudan hasta beyninden tespiti zor olduğundan kontrol deneklerde serumdan tespiti daha ön plandadır. Çalışmalar antidepresan tedavi sonrasında BDNF seviyelerinde düzelme olduğunu da göstermektedir. Bu da tedaviye yanıt olarak veya tamda BDNF seviyeleri veya ilişkili belirteçlerin kullanılabilirliğini gündeme getirmektedir.(271) Bu bilgiler doğrultusunda depresyon hastalarında serum BDNF seviyelerinin düşük olduğu ve BDNF ilişkili miRNA'ların düzeylerinde değişikliklerin olduğu kabul edilebilir.

miRNA'ların hedeflenen BDNF gen ekspresyonunu negatif olarak düzenlemede rapor edilen rolü nedeniyle (272) serum BDNF seviyelerinin düşük olmasına paralel olarak çalışmamızda BDNF genini hedef alan miR-15, miR-182 ve miR-206 mikroRNA'larının düzeylerinin artmış olacağı hipotez edilmiştir.

miR-15 ile ilgili yapılan bir çalışmada kronik stresin miR-15a seviyelerini 1.8 kat artırdığı saptanmıştır. Çalışma artan glukokortikoid seviyeleri ile miR-15 seviyelerinde korele bir artış tespit etmiştir. Aynı çalışmada çocukluk çağı travmalarına maruz kalan bireylerde kontrol grubuna göre miR-15 seviyelerinin %32 oranında artış gösterdiği saptanmıştır (273) Bu anlamda miR-15 kronik stresli zorluklara davranışsal tepkileri düzenlemede önemli bir rol üstleniyor olabilir. Stresle ilişkili psikopatolojilerin tanı ve tedavisinde miR-15 bu açıdan önemli bir yer edinebilir. Ayrıca miR-15 ve miR-16'nın kromozomal olarak yakın sekanslarda yer alıyor olması etki düzeneklerinde de benzerlikler ortaya koyuyor olabilir. (273) Bir başka çalışmada ratlarda miR-15'in artmış düzeylerinin anksiyete belirtileri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. (274) Azalmış miR-15 seviyelerinin posttravmatik stres bozukluğu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(275,276) Bir diğer çalışma miR-15'in Alzheimer tipi demans ile ilişkisini ortaya koymuştur. (277)

Çalışmamızda miR-15 in düzeyi hastalarda kontrol grubuna göre 159,11 kat daha yüksek saptanmıştır. miR15'in depresyon hastalarını sağlıklılarından ayırt edebilme durumu ROC analizi ile değerlendirildiğinde özgüllük ve duyarlılık düşük olsa da anlamlı şekilde ayırt edebildiği görülmüştür (eğri altında kalan değer 0.71). Her ne kadar Volk ve ark. serum mir15 ekspresyon düzeylerinin çocukluk çağı travması olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olduğunu bulmuş (273) olsa da bizim çalışmamızda miR15 ekspresyonu ile çocukluk çağı travmaları arasında ilişki saptanmamıştır. MDB hastalarında miR-15 ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma olması, bulgularımızın bu az sayıdaki çalışmalarla benzer olması önemlidir.

miR-182'nin ratlarda yapılan ve işitsel korku koşullandırması ile korku hafızasının oluşmasında ve beynin bellekle ilgili yapısal proteinlerinin düzenlenmesinde etkili olduğunu gösteren bir çalışmada, downregüle olduğu gözlenmiştir. (278) Artmış miR-182 seviyelerinin BDNF ile ilişkili olduğu, serum BDNF ve ilgili miRNA'ların, depresyonun tanısında veya terapötik hedefleri olarak önemli biyobelirteçler olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. (272) Başka bir çalışmada da insomiası olan MDB hastalarında miR-182'nin posttranskripsiyonel olarak uyku ilişkili genler üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. (279) Li ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada hipokampüsteki azalmış BDNF seviyeleri ile artmış miR-182 seviyelerinin korele olduğunu saptamışlardır. Ratlara dışarıdan verilen miR-182'nin BDNF seviyelerinde azalmaya yol açtığı ayrıca ratlarda depresyon benzeri davranış değişiklikleri olduğu da görülmüştür. (280) Çalışmamızda miR-182'nin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla seviyesinin 54,62 kat artış gösterdiğini, ancak depresif belirti şiddeti ile arasında anlamlı korelasyon olmadığını saptadık. Upregüle olması önceki çalışmalarla benzerlik gösterse de Li ve ark.larının çalışmasında depresif belirti şiddeti ile miR182 ekspresyonu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmış olması (192) bizim sonuçlarımızdan farklıdır. Bu konuda insan çalışmalarının azlığından dolayı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır ve bizim çalışmamızın insanlarda yapılmış az sayıda çalışmadan biri olduğu görülmüştür.

miR206'nın BDNF ile ilişkisi ve depresif belirtiler üzerine etkisiyle ilgili yapılan bir çalışmada, miR-206 düzeyinin hızlı bir antidepresan tedavi yöntemi olan ketamin infüzyonuna cevaben anlamlı düzeyde azalma gösterdiği, yüksek miR-206

düzeylerinin ketamine olan BDNF yanıtında zayıflığa yol açtığı tespit edilmiştir. (281) Ketamin tedavisi depresyon tedavisinde çok yeni bir tedavi olarak ülkemizde de kullanılması beklenen bir tedavidir. miR-206 seviyeleri ilerleyen süreçte ketamine verilen yanıtın değerlendirilmesinde klinik bir belirteç olarak kullanıma girebilir. Ratlarla yapılan bir çalışmada BDNF seviyeleri ile miR-206 seviyelerinin negatif korelasyonunun olduğu, depresif ve anksiyöz davranışları olan ratlarda miR-206 seviyelerinin anlamı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. (282) Bildiğimiz kadarıyla daha önce insanlarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda miR-206 seviyesinin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla 113,97 kat artış gösterdiği ve miR206'nın depresyon hastalarını sağlıklılarından ayırt edebilme durumu ROC analizi ile değerlendirildiğinde özgüllük ve duyarlılık düşük olsa da anlamlı şekilde ayırt edebildiği (eğri altında kalan değer 0.90) saptanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar çalışmamızın bulgularının ratlarda yapılan çalışmalarla benzer olduğunu göstermektedir. Erken dönem olumsuz yaşantıların depresyon ile ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda, miR206 ekspresyonu ile duygusal istismar arasında zayıf düzeyde de olsa pozitif korelasyon saptanmış olması duygusal istismara maruz kalmanın miR-206 üzerine etkisiyle BDNF ilişkili depresif bir süreci tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız miR-206'nın çocukluk çağı olumsuz yaşantıları ile ilişkisini olabileceğini gösteren insanlarda yapılan ilk çalışmadır.

BDNF ile MDB'nin yakın ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda BDNF geninin ekspresyonunu baskılayarak etki gösteren miR-15, miR-182 ve miR-206'nın depresyonun patofizyolojisinde önemli bir yer tuttuğu söylenebilir. Aynı zamanda bu üç miRNA BDNF dışında farklı mekanizmalarla da depresyon patofizyolojisinde rol oynuyor olabilir. Bu ilişkileri ortaya çıkarabilmek için daha fazla insan odaklı çalışma yapmaya ihtiyaç vardır.

Serotonin merkezi sinir sistemindeki en önemli nörotransmitterlerdendir. Uyku ve iştahın düzenlenmesi, duygudurum, bilişsel işlevler gibi bir çok önemli rol üstlenirken, MDB, otizm, anksiyete, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi bir çok psikiyatrik bozukluğun da patofizyolojisinde yer almaktadır. Serotoninin sinaptik aralığa salınımından sonra presinaptik nörona geri alınmasıyla etkisi sonlanmaktadır.

Bu da Na ve Cl iyon bağımlı bir serotonin taşıyıcı proteini olan 5-hidroksitriptamin taşıyıcı (5-HTT, SLC6A4) tarafından sağlanır. Bu reseptörün geni ise 31 kb uzunluğunda, 14 ekzon içeren ve kromozom 17q11.1- q12'de yer alan bir genidir. (283,284) Serotonerjik sistemin depresyon açısından önemi birçok çalışma tarafından gösterilmiştir. (285,286)

Hipotezimize göre serotoninin mekanizması ile önemli ölçüde ilişkisi olan SLC6A4 geninin posttranskripsiyonel olarak etkisinin azaltılması ile etki ettiği düşünülen miR-4775, miR-17, miR-92'nin artmış olduğunu saptamamız beklenir.

Gao ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları çalışmada sirkadiyen ritm ile miR-17'nin ilişkili olduğunu saptamış, plazmada yüksek düzeyde miR-17 ile sirkadiyen ritm bozukluklarını ilişkilendirmiştir. (287) Jin ve ark. birbiriyle yakın ilişkisi olan ve birlikte cluster (küme) olarak tanımlanan miR-17-92 cluster'ının yüksek düzeylerinin ratlarda hipokampal nörojenezi düzenlediği, anksiyete ve depresyon benzeri davranışları düzenlediği, stresle tetiklendiğini ortaya çıkarmıştır. (288) Roy ve ark.'ları depresyon tanısı olan suicidal vakalarının otopsi ile locus coeruleus'larını incelemiş, sağlıklı kontrollere göre miR-17 de dahil olmak üzere on miRNA'nın ekspresyon düzeyinin yüksek olduğunu, üç miRNA'nın ise düşük olduğunu saptamıştır. (289) Wong ve ark. ise yüksek miR-17 seviyelerinin şizofreni ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir. (290) Mizohata ve ark. çalışmalarında yüksek düzeyde eksprese olan miR-17'nin eşik altı depresyonla ilişkili olduğu saptanmıştır. (291)

Çalışmamızda hasta grubunda miR-17 seviyesinin kontrol grubuna göre 38,75 kat artış gösterdiği ve miR17'nin depresyon hastalarını sağlıklılardan ayırt edebilme durumu ROC analizi ile değerlendirildiğinde özgüllük ve duyarlılık düşük olsa da anlamlı şekilde ayırt edebildiği (eğri altında kalan değer 0.61) saptanmıştır. Ayrıca miR-17 ile fiziksel ihmal arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon olduğu ve miR17'nin fiziksel ihmale uğrayan hastaları olmayanlardan ayırt edebilme durumu ROC analizi ile değerlendirildiğinde %63 duyarlılık ve %79 özgüllükle anlamlı şekilde ayırt edebildiği (eğri altında kalan değer 0.71) saptanmıştır. Fiziksel ihmal düzeyi arttıkça miR-17 ekspresyonunun artması bize çocukluk çağı olumsuz yaşantıları ile arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca nörobilişsel testlerden de toplam doğru yanıt sayısı ile zayıf düzeyde pozitif korelasyon ve

kavramsal düzey tepki ile zayıf düzeyde pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Toplam doğru yanıt sayısı ve kavramsal düzey tepki puanlarının miR-17 arttıkça düşmesi beklenirdi. Yüksek düzeyde ekprese edilen miR-17'nin anksiyete ve depresyon puanlarının artışı ile korele olması ve bilişsel işlevlerde bozulma ile korele olması beklenirdi. (288,291) Ancak miR-17'nin başka yollardan bilişsel işlevler üzerine etki ediyor oluşu durum üzerinde etki ediyor olabilir. Bu durum bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

miR-17-92 cluster'ının diğer üyesi olan miR-92 ile ilgili ratlarda yapılan bir çalışmada stres ile indüklenme sonucunda amigdalada miR-92'nin upregüle olduğu saptanmıştır.(274) İlk atak psikotik bozukluk hastalarıyla yapılan bir çalışmada ise hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek düzeyde miR-92 ekprese edildiği, hastalığın tanısında miR-92'nin bir biyobelirteç olarak kullanılabilceği belirtilmiştir. (292) miR-92'yi insanlarda değerlendiren başka bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamakla beraber önceki çalışma sonuçlarından yola çıkarak oluşturduğumuz hipotezimize uygun bir şekilde çalışmamızda miR-92'nin hasta grubunda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin 535,69 kat gibi yüksek bir oranda artış gösterdiği, hastaların tamamında upregüle olduğu belirlenmiştir. Bulgularımız miR-92'nin SLC6A4 genini hedefleyerek 5-HTT'nin işlevini olumsuz yönde etkilediğini ve bu şekilde depresyonun patofizyolojisinde önemli rol oynadığını desteklemektedir. Ayrıca hem miR-17 hem de miR-92'nin yapılan ROC eğrisi analizlerinde analizlerinde de depresyonu olan ve olmayan kişileri ayırt etmede anlamlı sonuçlar vermesi, duyarlılık ve özgüllüklerinin diğer miRNA'lara kıyasla yüksek çıkması depresyonda bir biyobelirteç olarak kullanılabilirlikleri açısından önemli gözükmektedir. Bu konuda daha geniş örneklerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

miR-92 ile çocukluk çağı travmaları arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde ise miR92'nin cinsel istismara uğrayan hastaları olmayanlardan ayırt edebilme durumu ROC analizi ile değerlendirildiğinde %87 duyarlılık ve %60 özgüllükle anlamlı şekilde ayırt edebildiği görülmüştür (eğri altında kalan değer 0.77) saptanmıştır.

miR-4775 ile depresyonun ilişkisini araştıran daha önce yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hasta grubunda kontrollere göre miR-4775 ekspresyon seviyesinin 1,96 kat azalma gösterdiği saptanmıştır (Hasta grubu/kontrol grubu=0,51). Hipotezimize ters şekilde azalmış olarak bulunan miR-4775'in SLC6A4 genini hedefleyerek 5-HTT'nin işlevini başka mekanizmalar üzerinde etkilediği düşünülebilir. Olasılıkla miRNA'ların pozitif yönde düzenleyici etkileri bu miRNA için söz konusu olabilir. Çalışmamız azalmış miR-4775 seviyesinin depresyonla ilişkili olabileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Depresif bozuklukta önemli olan serotonin reseptörleri 5-HT1a, 5-HT1b, 5HT2a ve 5HT-3 olarak belirtilmiştir. Bu reseptörler somatodendritik 5- HT-1A reseptörleri, 5-HT-1A ve 5-HT-2A post sinaptik reseptörleri gibi çeşitli yerleşimleri sayesinde depresyon ve anksiyetenin patofizyolojisinde önemli yer tutmakta, psikofarmakolojik tedavilerin de hedefi olduklarından önemli rolleri bulunmaktadır. (49) Bu reseptörlerin miRNA'lar ile posttranskripsiyonel olarak düzenlenmesi hem bozukluğun ortaya çıkışında hem de önlenmesinde yer alan mekanizmalardır. Reseptörlerin işlev görememesi ve reseptör sentezinin baskılanarak serotonin 5-HT-1A ve 5-HT-2A reseptör yoğunluğunun düşürülmesi hücresel boyutta yeterli serotonin transmisyonunun oluşmamasına ve depresif semptomlara yol açabilir. Bu anlamda hipotezimize göre HTR1A ve HTR2A genlerini hedef alan miR-16 ve miR-335'in artmış olması beklenir.

Yapılan çalışmalar miR-16 ile ilgili farklı sonuçlar göstermektedir. Song ve ark. MDB tanısı almış kişiler ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, BOS'ta miR-16 seviyesini MDB hastalarında daha düşük bulmuşlardır. Aynı çalışmada kandan yapılan miR-16 analizinde ise hasta ve kontrol grupları arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. (293) Baudry ve ark. miR-16'nın serotonin reseptörlerinin yanı sıra 5-HTT (serotonin transporter, SERT) geninin ifadesini de etkilediğini, ratlarda SSGİ tedavisi sonrasında miR-16 seviyesinin yükseldiğini saptamıştır ve ratlarda düşük miR-16 seviyelerini depresif belirtilerle ilişkilendirmişlerdir. (294) Gururajan ve ark. 40 MDB hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında miR-16 kan örneği seviyeleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır.(295)

Bai ve ark. miR-16'nın depresif belirtiler gösteren ratlarda yüksek düzeyde eksprese edildiğini ve bunun düşük BDNF düzeyleri ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır. (296) Launay ve ark. yaptıkları çalışmada MiR-16'nın SSGİ tedavisine yanıtı belirleyen bir faktör olduğu, hipokampal nörogenez üzerinde mikro düzeyde bir düzenleyici görevi üstlendiği, antidepresan tedavisine cevaben yükseldiği saptanmıştır. (297) Yapılan bir diğer çalışmada 39 depresyon hastası ve 39 sağlıklı kontrolün miR-16 kan düzeyleri açısından karşılaştırıldığı ve hasta grubunda anlamlı düzeyde düşüklük saptandığı belirtilmiştir. (298)

Çalışmamızda miR-16'nın hasta grubunda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin 17,92 kat artış gösterdiği saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu SERT ve BDNF genleri üzerindeki etkinliğini araştıran ve çoğunluğu hayvan modelleri ile yapılan çalışmalardır. Hipotezimize göre serotonin reseptör genlerinin etkinliğini baskılayarak etki ettiğini düşündüğümüz miR-16 düzeyleri beklediğimiz yönde artmış saptanmıştır. Bu açıdan bulgularımız literatürde genellikle miR-16'nın depresyon hastalarında düşük olduğu ve antidepresan tedaviyle arttığı sonuçlarıyla uyumsuzdur. Bu durum miR-16'nın psikiyatrik bozukluklarda birden fazla mekanizma üzerinden etki edebileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar birbiriyle tutarsız sonuçlar göstermektedir. Çalışmamız bu anlamda literatüre katkı sunmaktadır ve daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

miR-335 ile ilgili yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Li ve ark. miR-335'in glutamat reseptörleri üzerinde düzenleyici etkisinin olduğunu, MDB hastalarında kontrollere göre anlamlı düzeyde azalmış olduğunu, sitalopram ile tedavi sonrasında bireylerde miR-335 seviyelerinde artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir. (299) Bir çalışmada miR-335'in deprese suicidal hastalarının prefrontal kortekslerinde yapılan incelemede düşük olarak saptanmıştır. (300) Capitano ve ark. miR-335'in downregülasyonunun plastisiteyi ve uzaysal belleği stabilize etmek için gerekli bir mekanizma olduğunu öne sürmüş, aşırı ekspresyonun uzaysal belleği bozduğunu göstermiş, yaptıkları kısa süreli eğitimler ile hipokampal long term potensiyalizasyon, yani uzun dönemli öğrenme ve hafıza için miR- 335'in downregülasyonun gerekli olduğunu öne sürmüşlerdir.(301) Bocchio-Chiavetto ve

ark.'nın yaptığı çalışmada 30 miRNA'nın depresyon hastalarında essitalopramla 12 haftalık tedaviye yükselme yönünde cevap verdiği gözlenmiştir. (302) Literatür tutarlı bir şekilde depresyon hastalarında miR-335'in düşük düzeyde ekprese edildiği göstermektedir.

Çalışmamızda hipotezimizin tersi ancak daha önceki çalışmaların benzeri yönde değişiklik gözlenmiştir. Çalışmamızda miR-335'in hasta grubunda kontrollere göre ekspresyon seviyesinin 2,7 kat azalma gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda miR-335 ile VST alt ölçeklerinden C/D oranı arasında negatif korelasyon saptanmış olması bilişsel işlev testlerindeki bozulma ile de ilişkili olduğunu göstermektedir. Olasılıkla miR-335 düşündüğümüzden farklı şekilde serotonin reseptör etki mekanizmasından daha baskın olarak diğer yollar üzerinden etki göstermekte ve depresyon patolojisinde rol oynamaktadır. İlerleyen çalışmalar ve süreçlerde miR-335 kanda tespit edilerek hem depresyonun tanısında hem de tedavi takibinde biyobelirteç olarak önemli rol üstlenebilecek bir potansiyele sahip gibi gözükmektedir. Ayrıca her ne kadar çalışmamızda bu yönde bir bulgu saptanamamış olsa da daha önce yapılan çalışmalar uzaysal bellekle ve hafıza ile olan ilişkisini ortaya koyarak hipotezimize uygun şekilde bilişsel işlevler ile miR-335 arasında daha fazla çalışma yapılmasının gerekli olduğunu göstermektedir.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışma sürecimiz devam ederken COVID-19 pandemisinin olması, hastanemizde poliklinikte bakılan hasta sayılarının pandemi süreci nedeni ile kısıtlanması, daha büyük bir örnekleme çalışma imkanını kısıtlamıştır.

Çalışmamıza hastanede yatarak tedavi gören ve daha ağır hastalık şiddetine sahip hasta grubu yerine poliklinikten ayaktan başvuran hastalar katılmıştır. Bu durum çalışmamıza depresif yakınmaları kısmen daha az şiddetli hastaların dahil edilmesine sebep olmuş olabilir.

Çocukluk çağı travmaları gibi uzun süreli değerlendirmenin yapılmasını gerektiren bir durumun hastaların geriye dönük, öz bildirimine ve hafızasına dayalı, hatırlama ve bildirme yanlılığına açık olması dezavantaj oluşturmaktadır.

Son olarak çalışmamızda beyin doku örneklerinin yerine kan örneklerinin değerlendirilmesi elde genetik materyal üzerinde olumsuz etki etmiş olabilir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda hastaların MDB’de rol oynadığı düşünülen genlerle ilişkili miRNA düzeylerinin, bilişsel işlevlerinin ve çocukluk çağı travmalarının değerlendirilmesi; sağlıklı kontrollerle depresyon hastalarının bu faktörler açısından karşılaştırılması ve bu faktörlerin kendi aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

- MDB hastalarında çocukluk çağı travmaları sağlıklı kişilerden daha fazladır.
- Görece genç yaşta olan ve ayaktan başvuran MDB hastalarında bilişsel işlevler sağlıklılardan farklılık göstermeyebilir.
- MDB hastalarında miR-15, miR-16, miR-17, miR-92, miR-182, miR206 ekspresyon düzeyleri sağlıklı kontrollere göre artmışken, miR-335 ve miR-4775 ekspresyon düzeyleri azalmıştır.
- BDNF geni ile ilişkili olduğu belirtilen miR-15, miR-182 ve miR-206 mikroRNA’larının düzeylerinin yüksek saptanması, gen ifadesi üzerinde inhibisyon etkisi ile etki ettiklerini ve depresyon hastalarında yüksek olarak bulduklarını göstermektedir.
- miR-206 ekspresyon düzeyi ile duygusal istismar arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. miR-206, MDB hastalarında çocukluk çağı travmalarına maruziyetin etkilerine ışık tutabilir.
- SLC6A4 geni ilişkili olduğu belirtilen miR-4775 ekspresyonu azalmışken, miR-17 ve miR-92 ekspresyon düzeyleri artmış olarak saptanmıştır. miR-17, miR-92’nin gen ifadesi üzerinde bu genin inhibisyonu ile etki gösterdiği, azalmış olarak saptanan miR-4775’in SLC6A4 genini hedefleyerek 5-HTT’nin işlevini başka mekanizmalar üzerinden etkilediği düşünülebilir.
- miR17 ile fiziksel ihmal arasında, toplam doğru yanıt sayısı arasında ve kavramsal düzey tepkisi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmış olması miR-17’nin depresyon hastalarında hem ÇÇT hem de bilişsel işlevlerle ilişkili olabileceğini göstermektedir.
- HTR1A ve HTR2A genleri ile ilişkili olduğu belirtilen miR-16’nın artmış ve miR-335’in azalmış olduğu saptanmıştır. miR-16’nın gen ifadesi üzerinde inhibisyon etkisi ile etki ettiği, miR-335’in ise gen ifadesini başka mekanizmalar üzerinden

etkilediđi dűşűnűlebilir. miR-335 ile VST alt űlçeklerinden C/D oranı arasında negatif korelasyon saptanması, miR-335'in de bilişsel işlevlerle ilişkili olabileceđini göstermektedir.

• $\Delta\Delta Ct$ oranları ile yapılan ROC eğrisi analizlerinde, miR-17 kestirim değeri olan 17,42 'de % 63 duyarlılık ve %79 özgüllüğü ve miR-92'nin kestirim değeri olan 84,89 'da %87 duyarlılık ve %60 özgüllüğü saptanmış olup, çocukluk çağı travmalarını göstermede bu iki miRNA'nın diğerlerine göre daha üstün olabileceği görűlmektedir.

KAYNAKLAR

1. Celik F, Hocaoglu C. Major Depresif Bozukluk' Tanımı, Etyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *J Contemp Med.* 2016;6.
2. Işık E., Işık U. TY. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar; Ziraat Gurup Matbaacılık, Ankara. 2013.
3. Öztürk O UA. Ruh sağlığı ve bozuklukları.15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara; 2018. 2018. 261–296 p.
4. De Bellis MD, Zisk A. The Biological Effects of Childhood Trauma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2014;23(2):185–222.
5. Karamustafalıoğlu O. Temel ve Klinik Psikiyatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2018. 313–338 p.
6. Levy MJF, Boulle F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(8):2195–220.
7. Camkurt M, Coskun S, Gunes S, Yucel N. Novel Codes of Psychiatry: MicroRNA s. *Psikiyatr Guncel Yaklasimler - Curr Approaches Psychiatry.* 2015;8(1):1.
8. Meerson A, Cacheaux L, Goosens KA, Sapolsky RM, Soreq H, Kaufer D. Changes in brain MicroRNAs contribute to cholinergic stress reactions. *J Mol Neurosci.* 2010;40(1–2):47–55.
9. Roger S. McIntyre, MD F. Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder Clinical Relevance, Biological Substrates and Treatment Opportunities. 2018.
10. American Psychiatric Pub. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5. 2013.
11. Rousseau G. Depression's forgotten genealogy: notes towards a history of depression. *Hist Psychiatry.* 2000 Mar;11(41 Pt 1):71–106.
12. Granger E. Mitoloji. Türkçesi Ataç N. 2.baskı, İstanbul Cem Yayınevi. 1983. 13–23 p.
13. Yetkin S ÖF. Tarihsel bakış içinde depresyon. *türkiye Klin J Intern Med Sci.* 2007;3(47):1–5.
14. Aydemir O, Malhi GS. Aretaeus of Cappadocia. Vol. 19, *Acta Neuropsychiatrica.* Cambridge University Press; 2007. 62–63 p.
15. Ban TA. From Melancholia to Depression A History of Diagnosis and Treatment. *Int Netw Hist Neuropsychopharmacol.* 2014;1–55.
16. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003;289(23):3095–105.
17. Kessler RC. The Costs of Depression. *Psychiatr Clin North Am.* 2012 Mar 1;35(1):1–14.
18. Doğan O. Depresyonun epidemiyolojisi. 2000. 30–38 p.
19. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, Girolamo G de, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9:90.

20. Eaton WW, Regier DA, Locke BZ, Taube CA. The Epidemiologic Catchment Area Program of the National Institute of Mental Health. *Public Health Rep.* 1981;96(4):319.
21. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M ŞZ. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. Ankara; 1998.
22. Depression and other common mental disorders: global health estimates. 2017.
23. Greenberg PE, Fournier A-A, Sisitsky T, Simes M, Berman R, Koenigsberg SH, et al. The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2010 and 2018). *Pharmacoeconomics* 2021 396. 2021;39(6):653–65.
24. Lima-Ojeda JM, Rupprecht R, Baghai TC. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. *World J Biol Psychiatry.* 2018 Aug;19(5):349–59.
25. Roohafza H, Feizi A, Afshar H, Mazaheri M, Behnamfar O, Hassanzadeh-Keshteli A, et al. Path analysis of relationship among personality, perceived stress, coping, social support, and psychological outcomes. *World J Psychiatry.* 2016;6(2):248.
26. Tronieri JS, Wurst CM, Pearl RL, Allison KC. Sex Differences in Obesity and Mental Health. *Curr Psychiatry Rep.* 2017 Jun;19(6):29.
27. Gutiérrez-Rojas L, Porrás-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Brazilian J Psychiatry.* 2020;42(6):657.
28. Dooley D, Fielding J, Levi L. Health and unemployment. *Annu Rev Public Health.* 1996;17:449–65.
29. Chan AM, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Regular alcohol consumption is associated with increasing quality of life and mood in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Maturitas.* 2009 Mar;62(3):294–300.
30. Elder BL, Mosack V. Genetics of depression: an overview of the current science. *Issues Ment Health Nurs.* 2011;32(4):192–202.
31. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2000 Oct;157(10):1552–62.
32. Opmeer EM, Kortekaas R, Aleman A. Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Prog Neurobiol.* 2010 Oct;92(2):112–33.
33. Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, Neff CD, Russell DL, Hughes DC, et al. Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. *Am J Hum Genet.* 2003 Dec;73(6):1271–81.
34. Yuluğ B, Ozan E, Kilic E. Brain-derived neurotrophic factor polymorphism as a genetic risk for depression? A short review of the literature. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences United States: J Neuropsychiatry Clin Neurosci;* 2010 p. 123.E5-6.
35. Roy A, Hu X-Z, Janal MN, Goldman D. Interaction between childhood trauma and serotonin transporter gene variation in suicide. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Sep;32(9):2046–52.
36. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-

- HTT gene. *Science*. 2003 Jul;301(5631):386–9.
37. Arias B, Gutiérrez B, Pintor L, Gastó C, Fañanás L. Variability in the 5-HT_{2A} receptor gene is associated with seasonal pattern in major depression. *Mol Psychiatry* 2001 62. 2001;6(2):239–42.
 38. Şengül C, Herken H. Streste Genetik ve Epigenetik Mekanizmalar. *Turkiye Klin Psychiatry - Spec Top*. 2011;4(3):6–12.
 39. Manki H, Kanba S, Muramatsu T, Higuchi S, Suzuki E, Matsushita S, et al. Dopamine D₂, D₃ and D₄ receptor and transporter gene polymorphisms and mood disorders. *J Affect Disord*. 1996;40(1–2):7–13.
 40. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677–736.
 41. Park H, Poo M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Jan;14(1):7–23.
 42. Yu H, Chen Z. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin*. 2011 Jan;32(1):3–11.
 43. Li Z, Zhang Y, Wang Z, Chen J, Fan J, Guan Y, et al. The role of BDNF, NTRK2 gene and their interaction in development of treatment-resistant depression: Data from multicenter, prospective, longitudinal clinic practice. *J Psychiatr Res*. 2013;47(1):8.
 44. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2010 May;15(5):473–500.
 45. Belmaker RHH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008 Jan;358(1):55–68.
 46. Tamam L, Zeren T. Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *J Clin Psy*. 2002;5(80):11–8.
 47. Schweitzer I, Tuckwell V, Ames D, O'Brien J. Structural neuroimaging studies in late-life depression: a review. *World J Biol Psychiatry*. 2001 Apr;2(2):83–8.
 48. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*. 2010 Oct;9(3):155–61.
 49. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Aug;21(2 Suppl):99S-105S.
 50. Reus VI. The American psychiatric publishing textbook of mood disorders. *Am J Psychiatry*. 2006;163(10):1844–5.
 51. Pandey GN, Dwivedi Y. Noradrenergic function in suicide. *Arch Suicide Res*. 2007;11(3):235–46.
 52. Andrade C. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Vol. 8, Mens Sana Monographs. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2010.
 53. Stamford JA, Muscat R, O'Connor JJ, Patel J, Trout SJ, Wiczorek WJ, et al. Voltammetric evidence that subsensitivity to reward following chronic mild stress is associated with increased release of mesolimbic dopamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;105(2):275–82.
 54. Nutt DJ. The Role of Dopamine and Norepinephrine in Depression and Antidepressant Treatment. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(suppl 6):0–0.
 55. El Mansari M, Guiard BP, Chernoloz O, Ghanbari R, Katz N, Blier P.

- Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS Neurosci Ther.* 2010 Jun;16(3):e1-17.
56. Mulinari S. Monoamine Theories of Depression: Historical Impact on Biomedical Research. *J Hist Neurosci.* 2012;21(4):366–92.
 57. Reddy PL, Khanna S, Subhash MN, Channabasavanna SM, Rao BSSR. CSF amine metabolites in depression. *Biol Psychiatry.* 1992;31(2):112–8.
 58. Castrén E, Võikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol.* 2007 Feb;7(1):18–21.
 59. Gümrü S, Arıcıoğlu F. Nörotrofik faktörler ve depresyon: Patofizyoloji ve ötesi. *Clin Exp Heal Sci.* 2014;2(2):53–6.
 60. Levy MJF, Boulle F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacol* 2018 2358. 2018;235(8):2195–220.
 61. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* 2007 109. 2007;10(9):1089–93.
 62. Lu X-Y. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr Opin Pharmacol.* 2007 Dec;7(6):648–52.
 63. Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu X-Y. Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model of depression and reverses glucocorticoid-induced inhibition of GSK-3 β / β -catenin signaling. *Mol Psychiatry.* 2012 Jul;17(8):790–808.
 64. Mainardi M, Pizzorusso T, Maffei M. Environment, leptin sensitivity, and hypothalamic plasticity. *Neural Plast.* 2013;2013:438072.
 65. Brambilla F. Psychoneuroendocrinology: a science of the past or a new pathway for the future? *Eur J Pharmacol.* 2000 Sep;405(1–3):341–9.
 66. Murgatroyd C, Spengler D. Epigenetic programming of the HPA axis: Early life decides. <http://dx.doi.org/103109/102538902011602146>. 2011;14(6):581–9.
 67. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2000 Nov;23(5):477–501.
 68. Eşel E. Depresyondaki Nöroendokrinolojik Bulgular. *J Clin Psy.* 2002;(4):35–55.
 69. Harkness KL, Stewart JG, Wynne-Edwards KE. Cortisol reactivity to social stress in adolescents: role of depression severity and child maltreatment. *Psychoneuroendocrinology.* 2011 Feb;36(2):173–81.
 70. Chaouloff F. Serotonin, stress and corticoids. *J Psychopharmacol.* 2000 Jun;14(2):139–51.
 71. Oitzl MS, Champagne DL, van der Veen R, de Kloet ER. Brain development under stress: hypotheses of glucocorticoid actions revisited. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 May;34(6):853–66.
 72. Joffe RT, Marriott M. Thyroid hormone levels and recurrence of major depression. *Am J Psychiatry.* 2000 Oct;157(10):1689–91.
 73. Berent D, Zboralski K, Orzechowska A, Gałecki P. Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder. *Mol Biol Reports* 2014 414. 2014;41(4):2419–25.
 74. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels

- in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Feb;64(2):193–200.
75. Kendell SF, Krystal JH, Sanacora G. GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert Opin Ther Targets*. 2005 Feb;9(1):153–68.
 76. Eser D, Schüle C, Baghai TC, Romeo E, Rupprecht R. Neuroactive steroids in depression and anxiety disorders: clinical studies. *Neuroendocrinology*. 2006;84(4):244–54.
 77. Rajkowska G, O'Dwyer G, Teleki Z, Stockmeier CA, Miguel-Hidalgo JJ. GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Feb;32(2):471–82.
 78. Hasler G, van der Veen JW, Grillon C, Drevets WC, Shen J. Effect of acute psychological stress on prefrontal GABA concentration determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry*. 2010 Oct;167(10):1226–31.
 79. Birkenhäger TK, Moleman P, Nolen WA. Benzodiazepines for depression? A review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995 Sep;10(3):181–95.
 80. Hasler G, Neumeister A, van der Veen JW, Tumonis T, Bain EE, Shen J, et al. Normal prefrontal gamma-aminobutyric acid levels in remitted depressed subjects determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry*. 2005 Dec;58(12):969–73.
 81. Zarate CAJ, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug;63(8):856–64.
 82. Feyissa AM, Chandran A, Stockmeier CA, Karolewicz B. Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Feb;33(1):70–5.
 83. Bunney WE, Bunney BG. Molecular clock genes in man and lower animals: possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000 Apr;22(4):335–45.
 84. Boivin DB, Czeisler CA, Dijk DJ, Duffy JF, Folkard S, Minors DS, et al. Complex interaction of the sleep-wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Feb;54(2):145–52.
 85. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Oct;23(7):571–85.
 86. Srinivasan V, Smits M, Spence W, Lowe AD, Kayumov L, Pandi-Perumal SR, et al. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(3):138–51.
 87. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther*. 2007 May;114(2):222–32.
 88. Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord*. 2009 Sep;117(1–2):1–17.
 89. Cole J, Costafreda SG, McGuffin P, Fu CHY. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*. 2011 Nov;134(1–3):483–7.

90. M, Beauregard JM, Leroux S, Bergman Y, Arzoumanian G, Beaudoin P, Bourgouin E S. The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport*. 1998;9(14):3253–8.
91. Oakes P, Loukas M, Oskouian RJ, Tubbs RS. The neuroanatomy of depression: A review. *Clin Anat*. 2017;30(1):44–9.
92. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res*. 2009;201(2):239.
93. Koolschijn PCMP, van Haren NEM, Lensvelt-Mulders GJLM, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2009 Nov;30(11):3719–35.
94. Gryglewski G, Lanzenberger R, Kranz GS, Cumming P, G G, R L, et al. Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression. *J Cereb blood flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Jul;34(7):1096–103.
95. Brenner C. A psychoanalytic perspective on depression. *J Am Psychoanal Assoc*. 1991;39(1):25–43.
96. Psychological SF-TSE of the C. Mourning and melancholia. Vol. XIV. 1917. 237–258 p.
97. Bleich H. Some subtypes of depression and their implications for psychoanalytic treatment. *Int J Psychoanal*. 1996 Oct;77 (Pt 5):935–61.
98. Dykman BM. Integrating Cognitive and Motivational Factors in Depression: Initial Tests of a Goal-Oriented Approach. *J Pers Soc Psychol*. 1998;74(1):139–58.
99. Carvalho JP, Hopko DR. Behavioral theory of depression: reinforcement as a mediating variable between avoidance and depression. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2011 Jun;42(2):154–62.
100. Rusk N, Rothbaum F. From Stress to Learning: Attachment Theory Meets Goal Orientation Theory: *Rev Gen Psychol*. 2010;14(1):31–43.
101. Ainsworth MDS, Blehar MC, Waters E, Wall SN. Patterns of Attachment : A Psychological Study of the Strange Situation. *Patterns Attach A Psychol Study Strange Situat*. 2015;1–417.
102. Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking Rumination: a *J Assoc Psychol Sci*. 2008;3(5):400–24.
103. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock’s synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th ed. 2015. 347–86 p.
104. McEvoy PM, Mahoney AEJ, Moulds ML. Are worry, rumination, and post-event processing one and the same? Development of the repetitive thinking questionnaire. *J Anxiety Disord*. 2010 Jun;24(5):509–19.
105. Black DW, Andreasen NC. *Introductory Textbook of Psychiatry*. Introductory Textbook of Psychiatry. American Psychiatric Association Publishing; 2020.
106. Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA*. 2003 Jun 18;289(23):3152–60.
107. Nutt DJ, Davidson JRT, Gelenberg AJ, Higuchi T, Kanba S, Karamustafalıoğlu O, et al. International consensus statement on major

- depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71 Suppl E(suppl E1):e08.
108. Prien RF, Carpenter LL, Kupfer DJ. The definition and operational criteria for treatment outcome of major depressive disorder. A review of the current research literature. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Sep;48(9):796–800.
 109. Spadone C, Corruble E. Residual symptoms and recurrence in major depressive disorder. *Encephale*. 2010 Dec;36 Suppl 5(Suppl. 5):S108-11.
 110. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *Br Med J*. 2005;331(7509):155–7.
 111. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of Antidepressant Treatment Response, Remission, Nonresponse, Partial Response, and Other Relevant Outcomes: A Focus on Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 16):0–0.
 112. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry*. 2001 Sep;50(5):345–50.
 113. Raeder MB, Bjelland I, Emil Vollset S, Steen VM. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study. *J Clin Psychiatry*. 2006 Dec;67(12):1974–82.
 114. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000 Nov;61(11):863–7.
 115. Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab*. 2002 Feb;3(1):13–37.
 116. Shelton RC. The nature of the discontinuation syndrome associated with antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(SUPPL. 4):3–7.
 117. Lieberman JA, Greenhouse J, Hamer RM, Krishnan KR, Nemeroff CB, Sheehan D V, et al. Comparing the effects of antidepressants: consensus guidelines for evaluating quantitative reviews of antidepressant efficacy. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Mar;30(3):445–60.
 118. Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry*. 1997 Dec;154(12):1760–2.
 119. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2005 Jan;39(1):43–53.
 120. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother*. 2006 Sep;6(9):1249–65.
 121. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry*. 1994 Jul;151(7):1069–72.
 122. Kelly MW, Myers CW. Clomipramine: A Tricyclic Antidepressant Effective in Obsessive Compulsive Disorder: DICP. 2016;24(7–8):739–44.
 123. Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(4):631–41.
 124. Łojko D, Rybakowski JK. Atypical depression: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2447–56.

125. Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry*. 1997 Oct;42(7):568–76.
126. Herman JL. *Trauma and Recovery: The Aftermath of Violence--From Domestic Abuse to Political Terror*. Basic Books; 1997.
127. Oral R, Can D, Kaplan S, Polat S, Ates N, Cetin G, et al. Child abuse in Turkey: an experience in overcoming denial and a description of 50 cases. *Child Abuse Negl*. 2001 Feb;25(2):279–90.
128. Hill J. Childhood trauma and depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2003;16(1):3–6.
129. Yüksel M, Gökçearslan Çifci E. Yetişkin hükümlülerin çocukluk çağı travma düzeyinin bazı değişkenler açısından incelenmesi. *Türkiye Adalet Akad Derg*. 2017;(30):57–86.
130. Wright MO, Crawford E, Del Castillo D. Childhood emotional maltreatment and later psychological distress among college students: the mediating role of maladaptive schemas. *Child Abuse Negl*. 2009 Jan;33(1):59–68.
131. Spinhoven P, Elzinga BM, Hovens JGFM, Roelofs K, Zitman FG, Van Oppen P, et al. The specificity of childhood adversities and negative life events across the life span to anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord*. 2010;126(1–2):103–12.
132. Kendall-Tackett K. The health effects of childhood abuse: Four pathways by which abuse can influence health. *Child Abuse Negl*. 2002;26(6–7):715–29.
133. Paolucci EO, Genuis ML, Violato C. A meta-analysis of the published research on the effects of child sexual abuse. *J Psychol*. 2001 Jan;135(1):17–36.
134. McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res*. 2000 Dec;886(1–2):172–89.
135. LeDoux J. Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biol Psychiatry*. 1998 Dec;44(12):1229–38.
136. Chrousos GP, Gold PW. The Concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis. *JAMA*. 1992;267(9):1244–52.
137. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The Dexamethasone/Corticotropin-Releasing Factor Test in Men with Major Depression: Role of Childhood Trauma. *Biol Psychiatry*. 2008;63(4):398–405.
138. Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R, Caspi A. Elevated Inflammation Levels in Depressed Adults With a History of Childhood Maltreatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(4):409–15.
139. Marazziti D, Consoli G, Picchetti M, Carlini M, Faravelli L. Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol*. 2010 Jan;626(1):83–6.
140. Bortolato B, Carvalho AF, McIntyre RS. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(10):1804–18.
141. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2006;145(1):39–48.
142. Kiosses DN, Alexopoulos GS. IADL Functions, Cognitive Deficits, and Severity of Depression: A Preliminary Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(3):244–9.

143. Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2013;43(10):2017–26.
144. McIntyre RS, Xiao HX, Syeda K, Vinberg M, Carvalho AF, Mansur RB, et al. The Prevalence, Measurement, and Treatment of the Cognitive Dimension/Domain in Major Depressive Disorder. *CNS Drugs* 2015 297. 2015;29(7):577–89.
145. Roiser JP, Sahakian BJ. Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectr.* 2013;18(3):139–49.
146. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety.* 2013;30(6):515–27.
147. Clark L, Chamberlain SR, Sahakian BJ. Neurocognitive Mechanisms in Depression: Implications for Treatment. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32:57–74.
148. Gorwood P, Corruble E, Falissard B, Goodwin GM. Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *Am J Psychiatry.* 2008 Jun;165(6):731–9.
149. Herrmann LL, Goodwin GM, Ebmeier KP. The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychol Med.* 2007;37(12):1693–702.
150. Fleming SK, Blasey C, Schatzberg AF. Neuropsychological correlates of psychotic features in major depressive disorders: a review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2004;38(1):27–35.
151. Kessing L V., Andersen PK. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(1):51–64.
152. Cserjési R, Luminet O, Poncelet AS, Lénárd L. Altered executive function in obesity. Exploration of the role of affective states on cognitive abilities. *Appetite.* 2009;52(2):535–9.
153. Mansur RB, Cha DS, Woldeyohannes HO, Soczynska JK, Zugman A, Brietzke E, et al. Diabetes mellitus and disturbances in brain connectivity: a bidirectional relationship? *Neuromolecular Med.* 2014 Dec;16(4):658–68.
154. Herrmann LL, Masurier M Le, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(6):619–24.
155. Withall A, Harris LM, Cumming SR. A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of Major Depressive Disorder. *J Affect Disord.* 2010;123(1–3):150–7.
156. Lemos-Miller A, Kearney CA. Depression and ethnicity as intermediary variables among dissociation, trauma-related cognitions, and PTSD symptomatology in youths. *J Nerv Ment Dis.* 2006;194(8):584–90.
157. Pan Z, Grovu RC, Cha DS, Carmona NE, Subramaniapillai M, Shekotikhina M, et al. Pharmacological Treatment of Cognitive Symptoms in Major Depressive Disorder. *CNS Neurol Disord - Drug Targets.* 2018;16(8).
158. Simons CJP, Jacobs N, Derom C, Thiery E, Jolles J, Os J Van, et al. Cognition as predictor of current and follow-up depressive symptoms in the general population. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;120(1):45–52.
159. Park C, Pan Z, Brietzke E, Subramaniapillai M, Rosenblat JD, Zuckerman H,

- et al. Predicting antidepressant response using early changes in cognition: A systematic review. *Behav Brain Res.* 2018;353:154–60.
160. Birnbaum HG, Kessler RC, Kelley D, Ben-Hamadi R, Joish VN, Greenberg PE. Employer burden of mild, moderate, and severe major depressive disorder: mental health services utilization and costs, and work performance. *Depress Anxiety.* 2010;27(1):78–89.
 161. Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry.* 2013 Jul;58(7):376–85.
 162. Naismith SL, Redoblado-Hodge MA, Lewis SJG, Scott EM, Hickie IB. Cognitive training in affective disorders improves memory: A preliminary study using the NEAR approach. *J Affect Disord.* 2010;121(3):258–62.
 163. Porter RJ, Bowie CR, Jordan J, Malhi GS. Cognitive remediation as a treatment for major depression: A rationale, review of evidence and recommendations for future research: *Aust N Z J Psychiatry.* 2013;47(12):1165–75.
 164. Cortijo S, Wardenaar R, Colomé-Tatché M, Gilly A, Etcheverry M, Labadie K, et al. Mapping the epigenetic basis of complex traits. *Science.* 2014 Mar;343(6175):1145–8.
 165. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007 Apr;8(4):253–62.
 166. Mill J, Petronis A. Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Mol Psychiatry.* 2007 Sep;12(9):799–814.
 167. The ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements) Project. *Science.* 2004;306(5696):636–40.
 168. Amaral PP, Mattick JS. Noncoding RNA in development. *Mamm Genome.* 2008;19(7–8):454–92.
 169. Dinger ME, Amaral PP, Mercer TR, Pang KC, Bruce SJ, Gardiner BB, et al. Long noncoding RNAs in mouse embryonic stem cell pluripotency and differentiation. *Genome Res.* 2008 Sep;18(9):1433–45.
 170. Faghihi MA, Modarresi F, Khalil AM, Wood DE, Sahagan BG, Morgan TE, et al. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer’s disease and drives rapid feed-forward regulation of beta-secretase. *Nat Med.* 2008 Jul;14(7):723–30.
 171. Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell.* 2009 Feb;136(4):629–41.
 172. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet.* 2010 Sep;11(9):597–610.
 173. Fries GR, Zhang W, Benevenuto D, Quevedo J. MicroRNAs in Major Depressive Disorder. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1118:175–90.
 174. Almeida MI, Reis RM, Calin GA. MicroRNA history: discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat Res.* 2011 Dec;717(1–2):1–8.
 175. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009 Jan;136(2):215–33.
 176. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2011 Jan;39(Database issue):D152–7.
 177. Zeng Y. Regulation of the mammalian nervous system by microRNAs. *Mol*

- Pharmacol. 2009 Feb;75(2):259–64.
178. Hébert SS, Horré K, Nicolai L, Papadopoulou AS, Mandemakers W, Silahtaroglu AN, et al. Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/beta-secretase expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Apr;105(17):6415–20.
 179. Kim AH, Reimers M, Maher B, Williamson V, McMichael O, McClay JL, et al. MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res*. 2010 Dec;124(1–3):183–91.
 180. Miller BH, Zeier Z, Xi L, Lanz TA, Deng S, Strathmann J, et al. MicroRNA-132 dysregulation in schizophrenia has implications for both neurodevelopment and adult brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Feb;109(8):3125–30.
 181. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014 158. 2014;15(8):509–24.
 182. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*. 2004;116(2):281–97.
 183. Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nat* 2003 4256956. 2003;425(6956):415–9.
 184. Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, Shiekhattar R. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell*. 2005 Nov;123(4):631–40.
 185. Ruby JG, Jan CH, Bartel DP. Intronic microRNA precursors that bypass Drosha processing. *Nat* 2007 4487149. 2007;448(7149):83–6.
 186. Chendrimada TP, Finn KJ, Ji X, Baillat D, Gregory RI, Liebhaber SA, et al. MicroRNA silencing through RISC recruitment of eIF6. *Nature*. 2007 Jun;447(7146):823–8.
 187. Kavitha N, Vijayarathna S, Jothy SL, Oon CE, Chen Y, Kanwar JR, et al. MicroRNAs: biogenesis, roles for carcinogenesis and as potential biomarkers for cancer diagnosis and prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(18):7489–97.
 188. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar;108(12):5003–8.
 189. Gibbins DJ, Ciaudo C, Erhardt M, Voinnet O. Multivesicular bodies associate with components of miRNA effector complexes and modulate miRNA activity. *Nat Cell Biol*. 2009 Sep;11(9):1143–9.
 190. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. 2010 Nov;56(11):1733–41.
 191. Liu Y, Yang X, Zhao L, Zhang J, Li T, Ma X. Increased miR-132 level is associated with visual memory dysfunction in patients with depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2905.
 192. Li Y-J, Xu M, Gao Z-H, Wang Y-Q, Yue Z, Zhang Y-X, et al. Alterations of Serum Levels of BDNF-Related miRNAs in Patients with Depression. *PLoS One*. 2013;8(5):e63648.

193. Garbett KA, Vereczkei A, Kálmán S, Brown JA, Taylor WD, Faludi G, et al. Coordinated messenger RNA/microRNA changes in fibroblasts of patients with major depression. *Biol Psychiatry*. 2015 Feb;77(3):256–65.
194. Su M, Hong J, Zhao Y, Liu S, Xue X. MeCP2 controls hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression via homeostatic interactions with microRNA-132 in rats with depression. *Mol Med Rep*. 2015 Oct;12(4):5399–406.
195. Salta E, De Strooper B. microRNA-132: a key noncoding RNA operating in the cellular phase of Alzheimer’s disease. *FASEB J*. 2017 Feb;31(2):424–33.
196. Walker RM, Rybka J, Anderson SM, Torrance HS, Boxall R, Sussmann JE, et al. Preliminary investigation of miRNA expression in individuals at high familial risk of bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2015 Mar;62:48–55.
197. Yu H, Wu J, Zhang H, Zhang G, Sui J, Tong W, et al. Alterations of miR-132 are novel diagnostic biomarkers in peripheral blood of schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015 Dec;63:23–9.
198. Zhao Y, Wang S, Chu Z, Dang Y, Zhu J, Su X. MicroRNA-101 in the ventrolateral orbital cortex (VLO) modulates depressive-like behaviors in rats and targets dual-specificity phosphatase 1 (DUSP1). *Brain Res*. 2017 Aug;1669:55–62.
199. Higuchi F, Uchida S, Yamagata H, Abe-Higuchi N, Hobara T, Hara K, et al. Hippocampal MicroRNA-124 Enhances Chronic Stress Resilience in Mice. *J Neurosci*. 2016 Jul;36(27):7253–67.
200. Wan Y, Liu Y, Wang X, Wu J, Liu K, Zhou J, et al. Identification of differential microRNAs in cerebrospinal fluid and serum of patients with major depressive disorder. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121975.
201. Kuang W-H, Dong Z-Q, Tian L-T, Li J. MicroRNA-451a, microRNA-34a-5p, and microRNA-221-3p as predictors of response to antidepressant treatment. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol*. 2018;51(7):e7212.
202. Camkurt MA, Güneş S, Coşkun S, Fındıklı E. Peripheral Signatures of Psychiatric Disorders: MicroRNAs. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(4):313.
203. Villela D, Ramalho RF, Silva ART, Brentani H, Suemoto CK, Pasqualucci CA, et al. Differential DNA Methylation of MicroRNA Genes in Temporal Cortex from Alzheimer’s Disease Individuals. *Neural Plast*. 2016;2016.
204. Pagan C, Goubran-Botros H, Delorme R, Benabou M, Lemièrre N, Murray K, et al. Disruption of melatonin synthesis is associated with impaired 14-3-3 and miR-451 levels in patients with autism spectrum disorders. *Sci Rep*. 2017;7(1).
205. Kuhn M, Höger N, Feige B, Blechert J, Normann C, Nissen C. Fear Extinction as a Model for Synaptic Plasticity in Major Depressive Disorder. *PLoS One*. 2014;9(12):e115280.
206. DeCarolis NA, Eisch AJ. Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: A critical evaluation. *Neuropharmacology*. 2010;58(6):884.
207. Choi PS, Zakhary L, Choi W-Y, Caron S, Alvarez-Saavedra E, Miska EA, et al. Members of the miRNA-200 family regulate olfactory neurogenesis. *Neuron*. 2008 Jan;57(1):41–55.

208. Cheng L-C, Pastrana E, Tavazoie M, Doetsch F. miR-124 regulates adult neurogenesis in the subventricular zone stem cell niche. *Nat Neurosci*. 2009 Apr;12(4):399–408.
209. Kim J, Inoue K, Ishii J, Vanti WB, Voronov S V, Murchison E, et al. A MicroRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons. *Science*. 2007 Aug;317(5842):1220–4.
210. Vo N, Klein ME, Varlamova O, Keller DM, Yamamoto T, Goodman RH, et al. A cAMP-response element binding protein-induced microRNA regulates neuronal morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Nov;102(45):16426–31.
211. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? *Am J psychiatry*. 2004;161(12):2163–77.
212. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56–62.
213. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord*. 2013 Sep;150(2):384–8.
214. Akdemir A, Türkçapar MH, Orsel SD, Demiregi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry*. 2001;42(2):161–5.
215. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry*. 1994;151(8):1132–6.
216. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*. 2003;27(2):169–90.
217. Şar V, Öztürk E, İkikardeş E. Validity and reliability of the Turkish version of Childhood Trauma Questionnaire. *Turkiye Klin J Med Sci*. 2012;32(4):1054–63.
218. Yazici M, Demir B, Tanriverdi Taskintuna N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anxiety Rating Scale: Interrater reliability and validity study. *Türk Psikiyat Derg*. 1998;9:114–7.
219. Heaton RK, Chelune C, Talley J, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test Manual – Revised and Expanded. In 1993.
220. Karakaş S. Bilnot bataryası el kitabı: nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Nadir Kitap; 2004.
221. Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J Neurosci Methods*. 2014 Jan;222:250–9.
222. Karakaş S EÖ. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) ve Stroop Testi TBAG formu puanlarının test içi ve testler-arası ilişkileri. X Ulus Psikol Kongresi özet kitabı. 1998;44.
223. Glaser WR, Glaser MO. Context effects in stroop-like word and picture processing. *J Exp Psychol Gen*. 1989 Mar;118(1):13–42.
224. Uddin LQ. Cognitive and behavioural flexibility: neural mechanisms and clinical considerations. *Nat Rev Neurosci*. 2021 Mar 1;22(3):167–79.
225. MacLeod CM. Half a century of reseach on the stroop effect: An integrative review. *Psychol Bull*. 1991;109(2):163–203.

226. Sirel Karakaş, Emel Erdoğan, Lale Sak, A Şebnem Soysal, Tacettin Ulusoy, İnanç Yüceyurt Ulusoy SA. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik. *Klin Psikiyatr.* 1999;2(2):75–88.
227. Bustin SA. Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays. *J Mol Endocrinol.* 2000;25(2):169–93.
228. Gibson UEM, Heid CA, Williams PM. A novel method for real time quantitative RT-PCR. *Genome Res.* 1996;6(10):995–1001.
229. Santagati S, Garnier M, Carlo P, Violani E, Picotti GB, Maggi A. Quantitation of low abundance mRNAs in glial cells using different polymerase chain reaction (PCR)-based methods. *Brain Res Brain Res Protoc.* 1997 Aug;1(3):217–23.
230. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonák J, Lind K, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med.* 2006;27(2–3):95–125.
231. van der Velden VHJ, Hochhaus A, Cazzaniga G, Szczepanski T, Gabert J, van Dongen JJM. Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects. *Leukemia.* 2003;17(6):1013–34.
232. Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, Buckwalter SP, Jones MF, Vetter EA, et al. Real-Time PCR in Clinical Microbiology: Applications for Routine Laboratory Testing. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):165.
233. Kimmel AR, Oliver B. DNA microarrays. Volume 411, Part B, Databases and statistics. 2006;
234. Camkurt MA, Acar Ş, Coşkun S, Güneş M, Güneş S, Yılmaz MF, et al. Comparison of plasma MicroRNA levels in drug naive, first episode depressed patients and healthy controls. *J Psychiatr Res.* 2015;69:67–71.
235. Issler O, Haramati S, Paul ED, Maeno H, Navon I, Zwang R, et al. MicroRNA 135 Is Essential for Chronic Stress Resiliency, Antidepressant Efficacy, and Intact Serotonergic Activity. *Neuron.* 2014;83(2):344–60.
236. Bebbington PE. Sex and depression". *Psychol Med.* 1998 Jan;28(1):1–8.
237. Kupfer DJ, Frank E, Carpenter LL, Neiswanger K. Family history in recurrent depression. *J Affect Disord.* 1989;17(2):113–9.
238. Şengül CB, Akkaya N. Romatolojik Hastalıklar ve Depresyon. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar.* 2014 Nov 6;6(4):363–74.
239. Yazısı A, Tel H, Nur TAY B, Canbay M, Akaya İ, Yalçinkaya S, et al. Kronik Fiziksel Hastalıklı Yaşlılarda Yeti Yitimi ve Depresyon. *Florence Nightingale Hemşirelik Derg.* 2014;22(2):69–75.
240. Sözeri Varma G, Kalkan Oğuzhanoğlu N, Amuk T, Ateşçi F. Prevalence of Elderly Depression and Related Risk Factors in Nursing Home Residents. *J Clin Psy.* 2008;11(1):25–32.
241. Romão APMS, Gorayeb R, Romão GS, Poli-Neto OB, Dos Reis FJC, Rosa-E-Silva JC, et al. High levels of anxiety and depression have a negative effect on quality of life of women with chronic pelvic pain. *Int J Clin Pract.* 2009;63(5):707–11.
242. Diette TM, Goldsmith AH, Hamilton D, Darity Jr. W. Causality in the Relationship between Mental Health and Unemployment. Upjohn Press B

- Chapters. 2012 Jan 1;63–94.
243. Rizvi SJ, Cyriac A, Grima E, Tan M, Lin P, Gallagher LA, et al. Depression and employment status in primary and tertiary care settings. *Can J Psychiatry*. 2015;6(1):14–22.
 244. Kessler U, Schoeyen HK, Andreassen OA, Eide GE, Hammar Å, Malt UF, et al. Neurocognitive profiles in treatment-resistant bipolar I and bipolar II disorder depression. *BMC Psychiatry*. 2013 Apr;13:105.
 245. Van Der Noordt M, IJzelenberg H, Droomers M, Proper KI. Health effects of employment: a systematic review of prospective studies. *Occup Environ Med*. 2014;71(10):730–6.
 246. Modini M, Joyce S, Mykletun A, Christensen H, Bryant RA, Mitchell PB, et al. The mental health benefits of employment: Results of a systematic meta-review. *Australas Psychiatry*. 2016;24(4):331–6.
 247. Van Veen T, Wardenaar KJ, Carlier IVE, Spinhoven P, Penninx BWJH, Zitman FG. Are childhood and adult life adversities differentially associated with specific symptom dimensions of depression and anxiety? Testing the tripartite model. *J Affect Disord*. 2013;146(2):238–45.
 248. Lindell C. Child physical abuse reports and interventions /. 2005;
 249. Cogle JR, Timpano KR, Sachs-Ericsson N, Keough ME, Riccardi CJ. Examining the unique relationships between anxiety disorders and childhood physical and sexual abuse in the National Comorbidity Survey-Replication. *Psychiatry Res*. 2010;177(1–2):150–5.
 250. Hovens JGFM, Wiersma JE, Giltay EJ, Van Oppen P, Spinhoven P, Penninx BWJH, et al. Childhood life events and childhood trauma in adult patients with depressive, anxiety and comorbid disorders vs. controls. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(1):66–74.
 251. Mandelli L, Petrelli C, Serretti A. The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression*. *Eur Psychiatry*. 2015;30(6):665–80.
 252. Gibb BE, Chelminski I, Zimmerman M. Childhood emotional, physical, and sexual abuse, and diagnoses of depressive and anxiety disorders in adult psychiatric outpatients. *Depress Anxiety*. 2007;24(4):256–63.
 253. Moskvina V, Farmer A, Swainson V, O’Leary J, Gunasinghe C, Owen M, et al. Interrelationship of childhood trauma, neuroticism, and depressive phenotype. *Depress Anxiety*. 2007;24(3):163–8.
 254. Wiersma JE, Hovens JGFM, Van Oppen P, Giltay EJ, Van Schaik DJF, Beekman ATF, et al. The importance of childhood trauma and childhood life events for chronicity of depression in adults. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7):983–9.
 255. Bülbül F, Çakir Ü, Ülkü C, Üre İ, Karabatak O, Alpak G. Childhood trauma in recurrent and first episode depression. *Anatol J Psychiatry*. 2013;14:93–9.
 256. Ottowitz WE, Dougherty DD, Savage CR. The neural network basis for abnormalities of attention and executive function in major depressive disorder: Implications for application of the medical disease model to psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2002;10(2):86–99.
 257. Dias VV, Brissos S, Martinez-Arán A, Kapczinski F. Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar type I disorder. *Acta Med Port*. 2008;21(6):527–38.

258. Fountoulakis KN. Neurocognitive impairment and evidence-based treatment options in Bipolar disorder. *Ann Gen Psychiatry*. 2020 Sep 23;19(1):54.
259. Rogers MA, Kasai K, Koji M, Fukuda R, Iwanami A, Nakagome K, et al. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci Res*. 2004 Sep;50(1):1–11.
260. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*. 1992;12(9):3628–41.
261. Moritz S, Birkner C, Kloss M, Jahn H, Hand I, Haasen C, et al. Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2002;17(5):477–83.
262. Ravnkilde B, Videbech P, Clemmensen K, Egander A, Rasmussen NA, Rosenberg R. Cognitive deficits in major depression. *Scand J Psychol*. 2002;43(3):239–51.
263. Austin MP, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G, Hickie I, Brodaty H, et al. Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med*. 1999;29(1):73–85.
264. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry*. 2000;48(7):674–84.
265. Grant MM, Thase ME, Sweeney JA. Cognitive Disturbance in Outpatient Depressed Younger Adults: Evidence of Modest Impairment. *Biol Psychiatry*. 2001;50(1):35.
266. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997;154(4):562–5.
267. Krishnan KRR, McDonald WM, Doraiswamy PM, Tupler LA, Husain M, Boyko OB, et al. Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1993;243(1):41–6.
268. Castrén E, Monteggia LM. Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action. *Biol Psychiatry*. 2021;90(2):128–36.
269. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002;109(2):143–8.
270. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry*. 2005 May 1;57(9):1068–72.
271. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006;59(12):1116–27.
272. Li YJ, Xu M, Gao ZH, Wang YQ, Yue Z, Zhang YX, et al. Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression. *PLoS One*. 2013;8(5).
273. Volk N, Pape JC, Engel M, Zannas AS, Cattane N, Cattaneo A, et al. Amygdalar MicroRNA-15a Is Essential for Coping with Chronic Stress. *Cell Rep*. 2016;17(7):1882.
274. Haramati S, Navon I, Issler O, Ezra-Nevo G, Gil S, Zwang R, et al.

- microRNA as Repressors of Stress-Induced Anxiety: The Case of Amygdalar miR-34. *J Neurosci*. 2011;31(40):14191.
275. Zhou J, Nagarkatti P, Zhong Y, Ginsberg JP, Singh NP, Zhang J, et al. Dysregulation in microRNA Expression Is Associated with Alterations in Immune Functions in Combat Veterans with Post-Traumatic Stress Disorder. *PLoS One*. 2014;9(4):e94075.
 276. Martin CG, Kim H, Yun S, Livingston W, Fetta J, Mysliwiec V, et al. Circulating miRNA associated with posttraumatic stress disorder in a cohort of military combat veterans. *Psychiatry Res*. 2017;251:261–5.
 277. Cheng L, Doecke JD, Sharples RA, Villemagne VL, Fowler CJ, Rembach A, et al. Prognostic serum miRNA biomarkers associated with Alzheimer’s disease shows concordance with neuropsychological and neuroimaging assessment. *Mol Psychiatry*. 2015;20(10):1188–96.
 278. Griggs EM, Young EJ, Rumbaugh G, Miller CA. MicroRNA-182 Regulates Amygdala-Dependent Memory Formation. *J Neurosci*. 2013;33(4):1734–40.
 279. Saus E, Soria V, Escaramís G, Vivarelli F, Crespo JM, Kagerbauer B, et al. Genetic variants and abnormal processing of pre-miR-182, a circadian clock modulator, in major depression patients with late insomnia. *Hum Mol Genet*. 2010;19(20):4017–25.
 280. Li Y, Li S, Yan J, Wang D, Yin R, Zhao L, et al. miR-182 (microRNA-182) suppression in the hippocampus evokes antidepressant-like effects in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Feb 4;65:96–103.
 281. Yang X, Yang Q, Wang X, Luo C, Wan Y, Li J, et al. MicroRNA expression profile and functional analysis reveal that miR-206 is a critical novel gene for the expression of BDNF induced by ketamine. *NeuroMolecular Med*. 2014;16(3):594–605.
 282. Miao Z, Mao F, Liang J, Szyf M, Wang Y, Sun ZS. Anxiety-Related Behaviours Associated with microRNA-206-3p and BDNF Expression in Pregnant Female Mice Following Psychological Social Stress. *Mol Neurobiol*. 2018;55(2):1097–111.
 283. Catalano M. The challenges of psychopharmacogenetics. *Am J Hum Genet*. 1999 Sep;65(3):606–10.
 284. Gelernter J, Kranzler H, Coccaro EF, Siever LJ, New AS. Serotonin transporter protein gene polymorphism and personality measures in African American and European American subjects. *Am J Psychiatry*. 1998;155(10):1332–8.
 285. Gibbons RD, Davis JM. Consistent evidence for a biological subtype of depression characterized by low CSF monoamine levels. *Acta Psychiatr Scand*. 1986;74(1):8–12.
 286. van Praag HM, Kahn RS, Asnis GM, Wetzler S, Brown SL, Bleich A, et al. Denosologization of biological psychiatry or the specificity of 5-HT disturbances in psychiatric disorders. *J Affect Disord*. 1987;13(1):1–8.
 287. Gao Q, Zhou L, Yang SY, Cao JM. A novel role of microRNA 17-5p in the modulation of circadian rhythm. *Sci Rep*. 2016;6.
 288. Jin J, Kim SN, Liu X, Zhang H, Zhang C, Seo JS, et al. miR-17-92 cluster regulates adult hippocampal neurogenesis, anxiety and depression. *Cell Rep*. 2016;16(6):1653.
 289. Roy B, Wang Q, Palkovits M, Faludi G, Dwivedi Y. Altered miRNA

- expression network in locus coeruleus of depressed suicide subjects. *Sci Rep.* 2017;7(1).
290. Wong J, Duncan CE, Beveridge NJ, Webster MJ, Cairns MJ, Shannon Weickert C. Expression of NPAS3 in the human cortex and evidence of its posttranscriptional regulation by miR-17 during development, with implications for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013;39(2):396–406.
 291. Mizohata Y, Toda H, Koga M, Saito T, Fujita M, Kobayashi T, et al. Neural extracellular vesicle-derived miR-17 in blood as a potential biomarker of subthreshold depression. *Hum Cell.* 2021;34(4):1087–92.
 292. Ma J, Shang S, Wang J, Zhang T, Nie F, Song X, et al. Identification of miR-22-3p, miR-92a-3p, and miR-137 in peripheral blood as biomarker for schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2018;265:70–6.
 293. Song MF, Dong JZ, Wang YW, He J, Ju X, Zhang L, et al. CSF miR-16 is decreased in major depression patients and its neutralization in rats induces depression-like behaviors via a serotonin transmitter system. *J Affect Disord.* 2015;178:25–31.
 294. Baudry A, Mouillet-Richard S, Schneider B, Launay JM, Kellermann O. MiR-16 targets the serotonin transporter: A new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science (80-).* 2010;329(5998):1537–41.
 295. Gururajan A, Naughton ME, Scott KA, O'Connor RM, Moloney G, Clarke G, et al. MicroRNAs as biomarkers for major depression: a role for let-7b and let-7c. *Transl Psychiatry* 2016 68. 2016;6(8):e862–e862.
 296. Bai M, Zhu X, Zhang Y, Zhang S, Zhang L, Xue L, et al. Abnormal Hippocampal BDNF and miR-16 Expression Is Associated with Depression-Like Behaviors Induced by Stress during Early Life. *PLoS One.* 2012;7(10).
 297. Launay JM, Mouillet-Richard S, Baudry A, Pietri M, Kellermann O. Raphe-mediated signals control the hippocampal response to SRI antidepressants via miR-16. *Transl Psychiatry.* 2011;1(11):e56.
 298. Gheysarzadeh A, Sadeghifard N, Afraidooni L, Pooyan F, Mofid M, Valadbeigi H, et al. Serum-based microRNA biomarkers for major depression: MiR-16, miR-135a, and miR-1202. *J Res Med Sci.* 2018;23(1):69.
 299. Li J, Meng H, Cao W, Qiu T. MiR-335 is involved in major depression disorder and antidepressant treatment through targeting GRM4. 2015;606:167–72.
 300. Smalheiser NR, Lugli G, Rizavi HS, Torvik VI, Turecki G, Dwivedi Y. MicroRNA Expression Is Down-Regulated and Reorganized in Prefrontal Cortex of Depressed Suicide Subjects. *PLoS One.* 2012 Mar 9;7(3):e33201.
 301. Capitano F, Camon J, Licursi V, Ferretti V, Maggi L, Scianni M, et al. MicroRNA-335-5p modulates spatial memory and hippocampal synaptic plasticity. *Neurobiol Learn Mem.* 2017;139:63–8.
 302. Bocchio-Chiavetto L, Maffioletti E, Bettinsoli P, Giovannini C, Bignotti S, Tardito D, et al. Blood microRNA changes in depressed patients during antidepressant treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(7):602–11.

EKLER

EK-1:

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı-Soyadı:

Yaş: Cinsiyet:

Medeni durum: Evli – bekar – dul – boşanmış

Çocuk: Yok – var (sayı:....)

Yaşadığı yer:

Birlikte yaşadığı kişiler:

Eğitim düzeyi:

Okuryazar değil – okuryazar – ilköğretim – lise – üniversite

Meslek: Çalışıyor – öğrenci – emekli – çalışmıyor

Geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsü:

Ek tıbbi hastalık:

Alkol, madde ve sigara kullanımı:

Birinci derece yakınında psikiyatrik hastalık öyküsü:

Psikiyatri başvurusu var ise;

İlk psikiyatri başvuru yaşı:

Daha önce kullandığı psikiyatrik ilaçlar:

EKT öyküsü:

EKT'den faydalanım:

TMS Öyküsü:

Faydalanım:

Hastanede yatış öyküsü- sayısı:

EK-2

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	<input type="checkbox"/>
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	<input type="checkbox"/>
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	<input type="checkbox"/>
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	<input type="checkbox"/>
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	<input type="checkbox"/>
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
11. İNTİHAR	(1-5)	<input type="checkbox"/>
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	<input type="checkbox"/>
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	<input type="checkbox"/>
17. AJİTASYON	(1-5)	<input type="checkbox"/>
TOPLAM	

EK-3

ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI ÖLÇEĞİ *

Sorulara nasıl yanıt verilecek?

Bu sorular **çocukluğunuzda ve ilk gençliğinizde (20 yaşından önce)** başınıza gelmiş olabilecek bazı olaylar hakkındadır. Her bir soru için sizin durumunuza uyan rakamı daire içersine alarak işaretleyiniz. Sorulardan bazıları özel yaşamınızla ilgilidir; lütfen elinizden geldiğince gerçeğe uygun yanıt veriniz. Yanıtlarınız gizli tutulacaktır.

	Hiç bir zaman	Nadiren	Zaman zaman	Sıklıkla	Çok sık olarak
Çocukluğumda yada ilk gençliğimde...					
1. Yeterli yemek bulamazdım.	1	2	3	4	5
2. Ailemdelikler bana “salak”, “beceriksiz” yada “tipsiz” gibi sıfatlarla seslenirlerdi.	1	2	3	4	5
3. Anne ve babam ailelerine bakamayacak kadar sıklıkla sarhoş olur yada uyuşturucu alırlardı.	1	2	3	4	5
4. Ailemde önemli ve özel biri olduğum duygusunu hissetmeme yardımcı olan birisi vardı.	1	2	3	4	5
5. Kirli giysiler içersinde dolaşmak zorunda kalırdım.	1	2	3	4	5
6. Sevildiğimi hissediyordum.	1	2	3	4	5
7. Ana babamın benim doğmuş olmamı istemediklerini düşünüyordum.	1	2	3	4	5
8. Ailemden birisi bana öyle kötü vurmuştu ki doktora yada hastaneye gitmem gerekmişti.	1	2	3	4	5
9. Ailemdelikler bana o kadar şiddetle vuruyorlardı ki vücudumda morartı yada sıyrıklar oluyordu.	1	2	3	4	5
10. Kayış, sopa, kordon yada başka sert bir cisimle vurularak cezalandırılıyordum.	1	2	3	4	5
11. Ailemde başka türlü	1	2	3	4	5

olmasını istediğim bir şey yoktu.					
12. Ailedekiler birbirlerine karşı saygılı davranırlardı.	1	2	3	4	5
13. Ailedekiler bana kırıcı yada saldırganca sözler söylerlerdi.	1	2	3	4	5
14. Vücutça kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.	1	2	3	4	5
15. Ailedekiler beni her türlü kötülükten korumaya çalışırlardı.	1	2	3	4	5
16. Bana o kadar kötü vuruluyor yada dövülüyordum ki öğretmen, komşu yada bir doktorun bunu fark ettiği oluyordu.	1	2	3	4	5
17. Ailemde birisi benden nefret ederdi.	1	2	3	4	5
18. Ailedekiler kendilerini birbirlerine yakın hissederlerdi.	1	2	3	4	5
19. Birisi bana cinsel amaçla dokundu yada kendisine dokunmamı istedi.	1	2	3	4	5
20. Kendisi ile cinsel temas kurmadığım takdirde beni yaralamakla yada benim hakkımda yalanlar söylemekle tehdit eden birisi vardı.	1	2	3	4	5
21. Çocukluğum mükemmeldi.	1	2	3	4	5
22. Birisi beni cinsel şeyler yapmaya yada cinsel şeylere bakmaya zorladı.	1	2	3	4	5
23. Birisi bana cinsel tacizde bulundu.	1	2	3	4	5
24. Duygusal bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.	1	2	3	4	5
25. Benim ailem dünyanın en iyisiydi.	1	2	3	4	5
26. Cinsel bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.	1	2	3	4	5
27. Ailem benim için bir güç ve destek kaynağı idi.	1	2	3	4	5
28. Gerektiği halde doktora götürülmezdim.	1	2	3	4	5

*** İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Klinik Psikoterapi Birimi**
CHILDHOOD TRAUMA QUESTIONNAIRE (CTQ-28)

Copyright : İngilizce özgün biçimi 1995 yılında David P. Bernstein tarafından geliştirilmiş olan bu ölçek yazarından izin alınarak 1996 yılında Prof. Dr. Vedat Şar tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. Klinik içi araştırmalarda kullanılmak üzere çoğaltılmıştır. Her hakkı mahfuzdur. Çoğaltılamaz, basılamaz, satılamaz. Ancak kaynak gösterilerek bilimsel araştırmalarda kullanılabilir

EK-4:

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
2. GERİLİM	<input type="checkbox"/>
3. KORKULAR	<input type="checkbox"/>
4. UYKUSUZLUK	<input type="checkbox"/>
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	<input type="checkbox"/>
6. DEPRESİF MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
7. SOMATİK (muskuler)	<input type="checkbox"/>
8. SOMATİK (duygusal)	<input type="checkbox"/>
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	<input type="checkbox"/>
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	<input type="checkbox"/>
TOPLAM PUAN:
PSİŞİK (1,2,3,5,6)
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)

EK-5: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ (KONTROL GRUBU İÇİN)

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

(Sağlıklı kontrol grubu için)

Doç.Dr.Bengü Yüçens'in sorumlu araştırmacısı olduğu, ‘Major depresif bozukluk ile ilişkili mikro RNA’lar ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin araştırılması’ isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmanın amacı ilk atak Major Depresyon hastaları ile ilişkili mikro RNA’lardaki değişiklikler olup olmadığına bakılacaktır. Daha önce yapılan çalışmalarda olası depresyon ile ilişkili mikro RNA’lardaki değişikliklerin depresyon hastalarının tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmaya, “**sağlıklı kontrol grubu**” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek şey, Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerden 10 ml (1 tüp) kan alınmasına gereksinim vardır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Bu çalışmaya, “**sağlıklı kontrol grubu**” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek şey, 1 kez 10 ml kan vermenizdir.

Vereceğiniz kanda, depresyon ile ilişkili mikro RNA’lardaki değişiklikler araştırılacaktır. Araştırmamız sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir.

(Katılımcının Beyanı)

Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr Alper Mert tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla “sağlıklı kontrol grubu” olarak, 1 kez, 10 ml kan vermeyi kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırıcı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-6: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ (ÇALIŞMA GRUBU İÇİN)

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

(Çalışma grubu için)

’Major depresif bozukluk ile ilişkili mikro RNA’lar ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin araştırılması’’ isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Major depresyon bozukluğu (MDB), sık görülen, yinleme ve kronikleşme oranları yüksek, fiziksel ve psikososyal yeti yitimine neden olan, bilişsel, motor ve somatik belirtilerin eşlik ettiği yaygın duygudurum bozukluğudur. Doğru tanı konduğu takdirde MDB’da olguların kabaca yarısı tedaviden fayda görmektedir. Major depresyonun oluş sebebi henüz tam olarak ortaya konulamamış ise de, yapılan çok sayıda çalışma sonucunda çevresel ve genetik olmak üzere çok sayıda faktörün rol aldığı bilinmektedir. Çalışmamızda tedaviye dirençli major depresyon bozukluğunda bilişsel işlevlerindeki değişiklikler ve Major Depresyon ile ilişkili mikro RNA’larındaki değişiklikler ile ilişkisi; bu ilişkilerin psikopatolojiye yansımalarının araştırılması hedeflenmiştir. Bu çalışmada ilk atak majör depresyon bozukluk tanılı hastalardaki Major Depresyon ile ilişkili mikro RNA’larındaki değişiklikler olup olmadığına bakılacaktır. Daha önce yapılan çalışmalarda olası mikro RNA’lardaki değişikliklerin depresyon hastalarında tanısız olarak faydalı olabileceği gösterilmiştir. Araştırmada 102 kişinin katılımı planlanmıştır. Araştırma Pamukkale Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Laboratuvarında yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Araştırmaya dahil edilme nedeniniz 18-65 yaş arası ilk atak depresyon tanısı almış bir birey olmanızdır. Bu çalışmada sizden iki ayrı tüpe 10 ml kan örneği alınacak ve bu örneklerde genetik değerlendirmeler yapılacaktır. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler, diğer hastalardan elde edilen bilgilerle karşılaştırılacak ve depresyon tedavisinde yeni yaklaşımlara olanak sağlayacaktır.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Çalışmamız daha çok araştırma amaçlıdır. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar, hastalığın önemini daha iyi anlamamıza ve nedenleri ile ilgili daha detaylı bilgi edinmemize yarayacak, dolayısıyla başka hastaların yararına kullanılabilir.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Araştırmacınız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmacınız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Alper Mert
GÖREVİ : Arş. Gör. Dr
TELEFON : 02582964600

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr. Alper Mert tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim).*

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmalim nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Bilgilendiren Araştırmacı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih: