



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Major Depresyonda BDNF ve CREB Seviyelerin İncelenmesi

Dr. ZÜBEYİR CAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR - 2014



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Major Depresyonda BDNF ve CREB Seviyelerin İncelenmesi

Dr. ZÜBEYİR CAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman: YRD. DOÇ. DR. ABDULLAH ATLI

DİYARBAKIR-2014

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında benden desteğini esirgemeyen danışman hocam

Yrd. Doç. Dr. Abdullah Atli'ya,

Hem istatistiksel değerlendirme sırasındaki katkılarından hem de Psikiyatri eğitimim sırasındaki desteklerinden dolayı Doç. Dr. Mahmut Bulut'a,

Çalışmanın biyokimyasal analiz kısmındaki katkı ve emeklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. İbrahim Kaplan'a,

Psikiyatri eğitimim sırasındaki destek ve katkılarından dolayı hocalarım Prof. Dr. Aytekin Sır, Prof. Dr. Mustafa Özkan, Prof. Dr. Faruk Gürgen, Prof. Dr. Remzi Oto, Doç. Dr. M.Cemal Kaya ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Güneş, Yrd.Doç. Dr. Süleyman Demir, Yrd.Doç. Dr. Aslıhan Okay İbiloğlu'na,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimdeki hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Çevirileri ile bana destek olan kuzenlerim Geylani ve Veysi Can'a,

Bana her zaman destek olan anne, babama,

Yaşamımı güzelleştiren Bahar Yıldırım'a ve tüm dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zübeyir Can

Diyarbakır 2014

ÖZET

MAJOR DEPRESYONDA BDNF ve CREB SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Dr.Zübeyir CAN

Uzmanlık Tezi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Abdullah ATLI
Ağustos 2014

Bu çalışmanın amacı biyolojik faktörlerin rol oynadığı bilinen depresyon hastaları ve sağlıklı kontrollerden oluşan iki grup oluşturarak, hasta ve kontrol grubunda BDNF, CREB serum düzeylerini belirlemek ve birbiriyle karşılaştırmaktır. 18-65 yaşları arasında DSM-V ölçütlerine göre MDB tanısı almış, hastalığın atak döneminde olan 45 hasta ve 43 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmıştır. Serum BDNF ve CREB seviyeleri hazır ELİSA kiti kullanılarak ölçüldü. Tüm katılımcıların onamları ve sosyodemografik bilgileri alınmıştır Hastalar Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği-17 (HDDÖ), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ), Klinik Global İzlenim (KGİ) Ölçekleri ile değerlendirildi. İstatistiksel analizi için T-testi Ki-kare, Pearson korelasyon analizi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda BDNF ve CREB düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. BDNF ve CREB düzeylerinin birbiri ile güçlü bir ilişkilerinin olduğunu tespit ettik. BDNF ve CREB düzeylerinin sosyodemografik özellikler, hasta klinik özellikleri ve ölçek puanları ile ilişkisinin olmadığını saptadık. Hamilton depresyon ölçeğinin KGİ puanları ve atak sayısı; VKİ'nin ise hastanın yaşı ve hastalık başlama yaşı ile ilişkili olduğu tespit ettik. Sonuç olarak BDNF ve CREB düzeylerinin major depresyon ile ilişkisi tespit edilememiştir.

Anahtar kelimeler: Depresyon, BDNF, CREB

ABSTRACT

The levels of BDNF and CREB patients with Major Depression

The aim of this work is to determine and compare the BDNF, CREB, and serum levels of patients and control groups. These two groups are comprised of patients that are known to suffer from biologically induced depression and healthy controlled groups. This was performed on 45 patients on attack period of disease and 43 healthy volunteers, between the ages of 18-65 according to DSM-IV criteria diagnosed with MDD. Serum BDNF and CREB levels were measured using prepared ELISA kits. Consents and Socio-demographic information of all participants were obtained. Patients were evaluated with Hamilton Depression Rating Scale-17 (HDRS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), Clinical Global Impression (CGI). For statistical analysis T-test chi-square, Pearson's correlation analysis and one-way analysis of variance (ANOVA) were used. In this study, patients and in the control group, there was no significant difference were detected in terms of BDNF and CREB levels. We've detected BDNF and CREB levels have a strong relationship with each other. We found that BDNF and CREB levels have no relationship with sociodemographic features, patients with clinical features and scale scores. We've detected Hamilton Depression Scale has a relationship with CGI scores and the number of attacks; BMI has a relationship with the patient's age and the age of onset of illness. Consequently no relationship of BDNF and CREB with major depression has been identified.

Keywords: Depression, BDNF, CREB

İÇİNDEKİLER TABLOSU

Sayfa Numarası

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Major Depresif Bozukluğun Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2. Major Depresif Bozukluğun Epidemiyolojisi	4
2.3. Major Depresif Bozukluğun Tanı ve Sınıflandırılması	5
2.3.1 Major Depresif Bozukluğun DSM-V Tanı Kriterleri.....	5
2.3.2 Major Depresif Bozukluğun Tipleri.....	7
2.4. Major Depresif Bozukluğun Etiyolojisi	7
2.4.1. Psikososyal Faktörler.....	7
2.4.2. Biyolojik Faktörler	9
2.5. Major Depresif Bozukluğun Tedavisi	24
2.5.1. Antidepresan Tedaviler	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Araştırmanın Yürütülmesi.....	27
3.2. Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri	27
3.3. . Araştırmaya Dahil Edilmeme (Hariç Bırakılma) Ölçütleri:	27
3.4. Veri Toplama Araçları	28
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	28
3.4.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)	28
3.4.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)	28
3.4.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ).....	29
3.5. Kan Ürünleri	29
3.6. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Bulguları	30

4.2.	Hasta Grubunun Bazı Klinik Özellikleri	31
4.3.	Hasta ve Kontrol Gruplarının BDNF ve CREB Düzeylerine Göre Karşılaştırılması	32
4.4.	İlk Atak Geçiren Hastalar ile Birden Fazla Atak Geçiren Hastaların Ölçek Puanları, BDNF ve CREB Düzeylerinin Karşılaştırılması	32
4.5.	Hastaların Cinsiyete Göre BDNF ve CREB Düzeylerinin Karşılaştırılması	33
5.	TARTIŞMA	36
6.	SONUÇ	40
7.	KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR

CREB: cAMP response element-binding protein

AMP: Adenozin mono fosfat

BDNF: Beyinden köken alan nörotrofik faktör (Brain-derived neurotrophic factor)

ELISA: Enzim ilintili immün test (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

DSM: Diagnosticand Statistical Manual of Mental Disorders,

ICD-10: International classification of diseases-10

MDB: Major depresif bozukluk

EKT: Elektrokonvülzif tedavi

PKA: Fosfokreatinin Kinaz

Trk: Tirozin kinaz

TSA: Trisiklik antidepresan

MAO: Monoamin oksidaz

SSRI: Seçici serotoninin gerialım inhibitörleri

NDRI: Noradrenerjik ve dopamin gerialım inhibitörleri

DAT: Dopamin taşıyıcısı

NET: Norepinefrin taşıyıcısı

SERT: Serotonin taşıyıcısı

NRI: Seçici noradrenerjik gerialım inhibitörler

NaSSA: Noradrenerjik ve seçici serotonerjik gerialım önleyicileri

SARI: Serotonin 2A Antagonistleri/ Serotonin Gerilim İnhibitörleri

BOS: Beyin omirilik sıvısı

HVA: Homovalinik asit

NMDA: N-Methyl-D-aspartic acid

AMPA: α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

HPA: Hipotalamik pitüiter adrenal

CRH: kortikotropin salgılatıcı hormon

TRH: Thyrotropin-releasing hormone

TSH: Thyroid – stimulating hormone

GABA: gamma-aminobutirik asit

FSH: Follikül uyarıcı hormon

NGF: Nöron büyüme faktörü

GDNF: Glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör

CNTF: Siliyarnörotrofik faktör

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

EGF: Epidermal büyüme faktörü

MAPK: Mitojen aktive protein kinaz

TPH: Tryptophan hydroxylase

KGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği

HDDÖ: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği

HADÖ: Hamilton anksiyete değ erlendirme  l eği

SY  : Sheehan yeti yitimi  l eği

PSP: Bireysel ve sosyal performans  l eği

VK : Vücut kitle indeksi

IPT: Interpersonel therapy

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Gruplarının BDNF ve CREB Düzeylerine Göre Karşılaştırılması

Tablo 3. İlk Atak Geçiren Hastalar İle Birden Fazla Atak Geçiren Hastaların Ölçek Puanları, BDNF ve CREB Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4. Hastaların Cinsiyete Göre BDNF ve CREB Düzeylerinin Karşılaştırılması

1.

GİRİŞ VE AMAÇ

Major Depresif Bozukluk (MDB) ve depresif spektrum bozuklukları psikiyatrik pratikte çalışan bütün klinisyenlerin en yoğun uğraşı alanlarından birisidir (1). MDB en yaygın ruh sağlığı sorunudur ve hayat boyu prevalansı %16,2'dir, depresif spektrum içindeki bozukluklar da dikkate alınırsa bu rakam daha da yüksek seviyelere ulaşır (2). Epidemiyolojik çalışmalara göre MDB'nin tüm hastalıklar içinde 2020 yılında en büyük hastalık maliyetinden sorumlu olacağı tahmin edilmektedir (3).

MDB aile, ev yaşamı, sosyal ilişkiler gibi hayatın diğer alanlarında da belirgin sorunlara neden olur (4, 5). MDB yüksek hastalık yüküne sahip olması; sık görülen kronik bir bozukluk olması, iyileşme ve yinelemelerle seyretmesi, tedaviye yanıtın geç dönemde ortaya çıkması gibi nedenlerle açıklanmaktadır (6, 7).

Özkıyım davranışının depresyonun en önemli komplikasyonu olduğu söylenebilir. MDB tamamlanmış özkıyımlar için en önemli risk faktörüdür (8, 9). Tamamlanmış özkıyımların %90-95'inde bir psikiyatrik bozukluk olduğu bildirilmektedir. Bu bozukluklar içinde MDB birinci sırada gelmekte ve depresyonun başlangıç ve iyileşme dönemlerinde bu risk artmaktadır (10).

Antik dönemlerden bu yana dikkat çekmesine, uğraşmaya değer bir alan oluşturmaya ve en azından 1950'lerden beri ilaç tedavisi yönünden büyük adımlar atılmasına, uzun süredir bu alanda etkili psikoterapi yöntemleri geliştirmesine rağmen birçok anlamda hala bir problem alanı oluşturmaktadır (11). Tetkik yöntemlerinde çok önemli gelişmeler sağlanmış olmasına rağmen hala tanı koymamıza doğrudan katkıda bulunacak biyolojik belirleyicilerimiz yok. Biyolojik anlamda en güvenilir açıklama 1960'lardan bu yana depresyonun patofizyolojisi ve ilaçların etki düzeneklerini açıklamak için dayandığımız kimyasal iletili sistemleri, bu sistemlerin alt elemanları ve son zamanlarda bu kimyasal iletili ve alıcıların çeşitli genlerle ilişkili gibi konularla ilgili bilgilerimize dayanmaktadır (12).

Nörotrofinler nöronal ağların oluşumu ve nöroplastisitede önemli rollere sahip olan büyüme faktörleridir (13). Nörotrofinlerin depresyonda rol oynadığına ilişkin pek çok kanıt vardır (14). Depresyon oluşumunda nörotransmitter işlevleriyle ilgili

patolojiler; örneğin protein kinazlar, cAMP, BDNF ve G proteini ve nihayet gen ifadenmesi ve nöral plastisite ile ilgili patolojileri etkileyerek depresyon oluşumuna neden olabilmektedir (15). Nörotrofik faktörlerin hücre içinde muhtemelen sinaps sonrasındaki 5HT_{1A}'nın aktivitesiyle bağlantılı olarak gelişen süreçler sonucunda oluşan CREB ve BDNF'nin miktarlarının, sinyalin genetik materyale doğru ulaşması açısından kilit önemde olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca özellikle BDNF miktarlarının az olmasının depresyonlarda en azından sık görülen bir tespit olduğu da belirtilmektedir (16, 17).

cAMP yanıt elemanı bağlayıcı (CREB) proteini; hedef genlerdeki düzenleyici bölgelerde yerleşmiş ve CREB yanıt elemanı olarak (CRE) olarak adlandırılan, DNA kısa bir zincirine bağlanır. CREB'nin PKA ile fosforilasyonu, transkripsiyonel aktivitesini uyarır. Böylece, cAMP seviyelerindeki artışlar, nöronal işlevi geniş sayıda zaman ölçeğinde etkileyebilir. Antidepresanların terapötik etkinliğe karşılık gelen bir sürede CREB, cAMP bağımlı transkripsiyon faktörü ve BDNF'yi regüle ederler. CREB transkripsiyon faktörü, nöronlarda BDNF geni ekspresyonu indüksiyonuna neden olur; cAMP yolu üzerindeki bu etki nörotrofin etkiler ve monoamin antidepresanlar arasında bağlantıyı sağlar. CREB'in hücre döngüsünün, nöron büyümesi ve sinaptik plastisite üzerine pek çok etkisi vardır (14).

Hipokampusta CREB ve BDNF'nin etkileri aynı grup nöronlarda gözlenmektedir. CREB'in işlevlerinde azalma olmasının BDNF eksikliğine katkısaglayacağı bildirilmiştir (18). Birçok antidepresan tedavide hipokampusta BDNF ve CREB düzenleyici gen ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir(19). Antidepresan tedaviye glutamat da Ca⁺⁺ bağımlı kinazlar aracılığıyla CREB döngüsünü aktive edici etki göstermektedir. Artan CREB aktivitesi sonucu beyin kaynaklı nörotrofik faktör olan BDNF ve TrkB (Tirozin kinaz) gibi hedef genlerin ekspresyonu artarak, nöron işlevlerinin devamlılığı ve nöronların farklılaşması sağlanır (20).

Bu çalışmadaki amaç, Major Depresif Bozukluk atak dönemindeki hastaların serum BDNF ve CREB düzeyleri ile ilişkisini incelemek.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Major Depresif Bozukluğun Tanımı ve Tarihçesi

Duygulanım alanında çökkünlük, ilgisizlik, isteksizlik, zevk alamama, davranışlarda yavaşlama, karamsarlık, değersizlik, suçluluk, pişmanlık düşünceleri, uyku, iştah gibi psikofizyolojik işlevlerde bozulma ve cinsel isteksizlik ile kendini gösteren depresif bozukluklar hem ülkemizde, hem de dünyada önemli bir toplum sağlığı sorunu konumundadır (21).

Depresyon halk sağlığını dünya ölçeğinde en çok tehdit eden sorunların başında gelmektedir. Yüksek yaygınlık oranları gösterme dışında tanı güçlükleri içermesi, kronikleşme riskinin ve intihar davranışı sıklığının artması, yarattığı yeti yitimi ve ekonomik sonuçlar depresyon araştırmaların önemini giderek arttırmaktadır (22).

Eski çağlarda depresyonun oluşumunda doğa üstü, tanrısal güçlerin inancı hakim iken, Hipokrat (M.Ö. 460-357) ile depresyona yaklaşım sistemli olarak fizyolojik mekanizmalar üzerinden olmuştur. İnsanın duygudurumu ile beden sıvıları arasında bağlantı kurmuş, hafif kanlı mizaç, ağır kanlı mizaç, kara sevdalı mizaç ve sinirli mizaç olarak birbirinden farklı mizaç (duygudurum) tanımlamıştır. Depresyon için melankoli (melan=siyah, cholé=safra) kelimesini kullanmıştır.

Helenistik dönemde Hipokrat'ı takip eden diğer hekimler bu humoral yaklaşımı geliştirerek devam ettirmişlerdir. Galen (M.S. 131-201) melankoliyi korku ve depresyon, hayattan memnun olamama, insanlardan nefret olarak tanımlamış, genetik ve çevresel faktörlerin rolü üzerinde de durmuştur (23).

İbni Sina (M.S. 980-1037) ruhu beyin bir işlevi gibi görmüş, burada oluşan bir bozukluğun hastalığı ortaya çıkardığını söylemiştir. Melankolide farklı duygulanım durumlarını tanımlamış ve farklı depresif görünümünün vücut sıvılarının farklı oranlarda karışımından kaynaklandığı düşüncesi ile modern nörotransmitter varsayımlarının öncüsü olduğu söylenebilir (24).

17. yüzyılın sonunda melankolinin oluşum mekanizmasında humoral yaklaşım etkisini yitirmiş ve Thomas Willis (1621-1675) ile kimyasal formülasyonlar hakim olmaya başlamıştır. Alman psikiyatrist Emil Kraepelin (1856-1926) depresyonu bir

semptom olarak değil depresif durumlar başlığı içinde bir kategori olarak kullanmıştır. Kraepelin klinik depresyonda ana patolojinin duygudurumda çökkünlük ve fiziksel, zihinsel süreçlerde yavaşlama olduğunu belirtmiştir.

Yirminci yüzyılın ikinci yarısında özellikle ABD'de ruhsal bozukluklar ve hastalıklar birer tepki (reaction) olarak tanımlanıp sınıflanmıştır. 1952 yılında ilk kez yayınlanan DSM-I Tanı ve İstatistik El Kitabı'nın (Diagnostic and Statistical Manual) ruhsal bozukluk ve hastalıklara yaklaşımı böyle olmuştur. 1968 yılında yayınlanan DSM-II'de Kraepelin'in yaklaşımı etkili olmuştur. Reaksiyon yaklaşımı bırakılmış, bunun yerine araştırmalara dayanan tanı ölçütleri getirilmiştir. 1980 yılında yayınlanan DSM-III ve 1987'de yayınlanan DSM-III-R bu yaklaşımı sürdürmüş ve tanı ölçütlerine dayanan sınıflandırmaya ağırlık verilmiştir. Daha sonra da 1994 de DSM-IV Tanı Ölçütleri geliştirilmiştir. 2013'te ortaya çıkan ülkemizde de yaygın biçimde kullanılan "DSM-V Tanı Ölçütleri" ve ayrıca "ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması" "Duygudurum Bozuklukları" başlığı altında farklı depresyon ve mani tiplerine yer vermiş, bunların tanı ölçütlerini sıralamıştır.

2.2. Major Depresif Bozukluğun Epidemiyolojisi

Major depresif bozukluğun kadınlardaki yaşam boyu yaygınlığı % 10-25, erkeklerde ise % 5-12 arasındadır. Toplum örneklemelerindeki nokta prevalansı kadınlar için % 5-9 arasında, erkekler için ise % 2-3 arasındadır (25). Türkiye'de depresyonun yaygınlığı ile ilgili önemli veriler sağlayan araştırmalardan biri Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan, 7479 kişiyi kapsayan, Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi'nin kullanıldığı "Türkiye Ruh Sağlığı Profili" araştırmasıdır. Bu çalışmada depresif nöbet yaygınlığı %4.0 olarak bulunmuştur. Yaygınlık oranları kadınlarda %5.4 erkeklerde ise %2.3'tür (26).

Araştırmacılar "toplumsal yaşamdaki teknoloji kaynaklı değişiklikler, ailesel ve sosyal destek sistemleri ve iletişimindeki değişimler, yaşamın ticarileşmesi, insanın değer sisteminde giderek artan yozlaşma veya yabancılaşma günümüzdeki depresyon ve ruhsal bozukluk epidemisini açıklayabilir" demektedir (27). Irk, etnik köken ve depresyon arasındaki ilişkinin karışık olduğu belirtilmektedir. Bu karışıklık ülkelerdeki farklı etnik yapıların ve kültürel dinamiklerle ilişkili görünmektedir. Kentsel ve kırsal alanlarda yaşama ile depresyon yaygınlığı arasındaki ilişkiye yönelik bulgular da

karışıklık içermektedir. Buna rağmen yinelenen bulgu depresyon yaygınlığının kentsel alanlarda yüksek olduğu, kırsal alanlara doğru gidildikçe azaldığıdır. Araştırmaların tarihgünümüze doğru yaklaştıkça bu oran daha da yükselmektedir (22).

Çalışmalarda majör depresif bozukluğun evli kadınlar ve bekar erkekler arasında daha yaygın olduğu bulunmuştur. Erken yaşlarda ebeveyn kaybı, ebeveynlerin ayrılması, boşanması, evi terk etmesi sonraki yaşlarda ortaya çıkabilecek majör depresif bozukluk riskini arttırmaktadır (14). Aile ve genetik yükün araştırıldığı çalışmalarda, birinci derece akrabalarında majör depresif bozukluğu bulunanlarda majör depresif bozukluk gelişme oranının 2-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (14). Depresyonun kalıtsallık oranının da %31-42 arasında olduğu bildirilmektedir (28). MDB veya distimik bozukluğu olan bireylerin %50'sinden fazlası bir anksiyete bozukluğunun, anksiyete bozukluğu olan bireylerin %50'sinden fazlası da MDB veya distimik bozukluğun tanı ölçütlerini karşılar (29). Özgül anksiyete bozukluklarının tamamı depresyonla yüksek bir birlikteliği vardır (30). Depresyona komorbid olarak en sık alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığı, diğer madde kullanımları ve bağımlılıkları, panik bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluklar görüldüğü bildirilmiştir (31).

2.3. Major Depresif Bozukluğun Tanı ve Sınıflandırılması

MDB'nin belirtilerinin çoğu, normalde hepimizin zaman zaman yaşayabileceği belirtilerdir. MDB bir sendrom olarak farklılaştıran bu belirtilerin bir arada oluşu, yoğunluğu ve sürekliliğidir. Dünyada en fazla kabul görmüş sınıflandırma sistemi Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırma sistemi olan DSM-V'dir.

2.3.1 Major Depresif Bozukluğun DSM-V Tanı Kriterleri

DSM-V “Ruhsal bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci

baskısından alınmıştır”)

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

Not : Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.

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

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse hergün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemle belirlenir).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3.2 Major Depresif Bozukluğun Tipleri

- 1- Karma Özellik Gösteren
- 2- Melankoli Özellikleri Gösteren
- 3- Değişiktür(atipik) Özellikleri Gösteren
- 4- Psikoz Özellikleri Gösteren
- 5- Mevsimsel Örüntü Gösteren

2.4. Major Depresif Bozukluğun Etiyolojisi

MDB etiyolojisinde psikososyal ve biyolojik etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

2.4.1. Psikososyal Faktörler

Duygudurum bozuklukları için iyi bilinen risk faktörlerinden biri sosyal stresörlerdir. Bununla birlikte farklı tipte sosyal stresörler (çocukluk, erişkinlik dönemleri, akut veya kronik stresörler, olumlu-olumsuz yaşam olayları) depresif bozukluğa yatkınlık oluşturur. Duygudurum bozukluğu için yüksek genetik riske sahip hastalar yaygın olarak herhangi bir olumsuz yaşam olayı olmaksızın depresif ataklar geçirebilirler. Şehir toplumunda yaşayan bireylerde daha yüksek oranlar görülür. Düşük

sosyoekonomik düzeyde olma ve işsiz olma duygudurum bozuklukları için risk faktörüdür. MDB boşanmış, ayrılmış veya dul bireylerde daha sıktır. Bekar bayanlarda evlilere göre daha düşük depresyon oranları mevcuttur. Fakat bu durum erkeklerde tam tersidir (14). Erken yaştaki kayıp ve ayrılıkların reseptör düzeyinde değişiklikler yaptığı ve ileri yaşlarda depresyona yatkınlık oluşturduğundan sözedilmektedir. Önemli ekonomik sorunlar, aile bunalımları, iş yaşamındaki çatışmalar ve doyumsuzluklar, emeklilik, iş yitimi, sevgi nesnesinin yitimi, beden sağlığının bozulması, benliği örseleyen, inciten, onur kırıcı durumlarla karşılaşmak ve daha nice fiziksel ya da psikososyal olay duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasında ve süregelenleşmesinde büyük rol oynarlar (32).

Hastalık öncesi kesin bir kişilik tipi belirlenememesine karşın bağımlı, obsesif kompulsif ve histrionik kişilik özelliği olanlarda depresyona eğilim daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bu kişiler genellikle kimseyi incitmemeye, herkesi hoşnut etmeye, iyiliksever olmaya eğilimli, aşırı duyarlı, titiz, sorumluluk duygusu güçlü, yakınlarına aşırı bağlı ve bağımlı, kendisinden ve yakınlarından yüksek beklentileri olan, mükemmeli arayan, onurlarına düşkün, öfke duygularını dışa vurmayan, çabuk etkilenen ve üzülen, kuruntulu kişilerdir (33).

2.4.1.1. Bilişsel Görüş

Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan bilişsel görüşe göre çökkünlük temelde bir duygudurum bozukluğu değil, bilişsel bir bozukluktur. Duygudurum bozukluğu bilişsel bozukluğa ikincil gelişir. Depresyona yatkın kişilerde yaşamın ilk dönemlerinden başlayarak yerleşmiş olan kendisine, geleceğe ve dış dünyaya karşı olumsuz kavramlar vardır. Bu olumsuz kavramlar (Beck'e göre "şemalar") giderek olumsuz yargılara, düşüncelere ve tutumlara neden olur. Bir bakıma bu kişiler yaşam olayları karşısında olumsuz ve karamsar senaryolar yazarlar. Böylece olumsuz düşünce ve kavramlardan duygudurum bozukluğu ortaya çıkar (34).

2.4.1.2. Davranışçı Görüş

Davranışçı yaklaşım daha çok bunaltı ve fobik bozukluklarla ilgilenmekle birlikte Seligman'ın "öğrenilmiş çaresizlik" görüşüne kısaca değinmek gerekir.

Köpeklerle bir yandan elektrik akımı vererek onları bir kaçınma davranışına sokarken, bir yandan da kaçabilmeleri önlenirse bir süre sonra köpekler kaçma çabalarını bırakırlar, teslim olurlar; üzüntülü ve durgun bir çaresizlik içine düşerler. Bu, insanlardaki depresyona benzemektedir. Bu görüşe göre, depresyon çocukluktan beri acılı uyaranlarla karşılaşınca bunlardan kaçmayı, kurtulmayı bilememe ve çaresiz kalma durumudur (33).

2.4.1.3. Psikanalitik Görüş

Psikoanalitik görüşe göre depresyonda bir sevgi nesnesi kaybı söz konusudur. Yaşamın erken dönemlerinde bozuk anne-çocuk ilişkisi nedeniyle sevgi nesnesine karşı ikili (ambivalan) duygular (sevmek-nefret etmek gibi) gelişmiştir. Bu sevgi nesnesi özsever (narsisistik) desteklerin sağlandığı bir nesnedir. Aynı zamanda bu kişiler katı-acımasız, cezalandırıcı üstbenlikleri (süperego) olan kişilerdir. Herhangi bir nedenle (bilinçdışı ya da gerçek) bu nesneye karşı bir kayıp duygusu yaşandığında, kayıptan doğan gerginliği azaltmak için sevgi nesnesi içe atılır (introjeksiyon). Sevgi nesnesine karşı olan ikili duygular kişinin kendisine yöneltilir. Böylece kişinin özsaygısı azalır, kendini değersiz ve suçlu görmeye başlar, depresyon gelişir.

2.4.2. Biyolojik Faktörler

2.4.2.1. Monoaminler

Depresyonun ortaya çıkışında merkezi sinir sistemindeki bazı biyogenik aminlerin azalmasının veya inaktivasyonunun etkili olabileceği düşünülmüştür. Özellikle noradrenalin, dopamin, serotonin depresyonu biyolojik temelde açıklamaya yönelik hipotezlerde merkezi rol oynayan nörotransmitterlerdir (14). 1950'lerde MAOI'nin ve TSA'nın psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlaması ile birlikte, "Monoamin Hipotezi" ortaya atılmıştır.

Depresyon oluşumunda en fazla sözü edilen nörotransmitter serotonin olup, depresyonda genel olarak serotonin yapımı ve metabolizmasıyla ilgili olarak ortaya çıkan serotonerjik işlev yetersizliğinden ve özellikle de limbik alanda serotonin azalmasından söz edilmektedir (35). Serotoninin ana yıkım ürünü olan 5-OH IAA düzeylerinin BOS'ta düşük bulunması ile depresyonda serotonerjik etkinlikte bir azalma

olabileceği varsayımı doğmuştur. Tedavide yaygın olarak kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler) ile başarılı sonuçlar alınması dikkati daha çok serotonin üzerinde tutmaktadır. Birçok serotonin reseptör alt tiplerinin tanımlanması depresyonda daha özgül tedavilerin geliştirilmesinin önünü açmıştır (36, 37). Serotoninin duygudurumunun düzenlenmesi, davranışların inhibisyonu ile impulsivitenin azaltılması, bellek nöro-endokrin işlevler, uyku-uyanıklık, yeme isteği, libido, beden ısısı gibi işlevlerde önemli rol oynar (35).

Depresyon oluşumunda noradrenerjik sistem işlev bozukluğu da rol oynamaktadır. Bu konuda katekolamin senteziyle ilgili olarak lokus seruleusda noradrenerjik nöronların aktivitesini modüle eden kortikotropin salıcı faktörün rolü ve hücresel düzeyde glutamat ve noradrenalin arasındaki ilişkilerin rolü üzerinde durulmuştur (38). Depresif hastalarda noradrenalinin azalması semptomlarda bir artış oluşturur; bu semptomlar enerji azalması, ilgi kaybı, zevk alamama, konsantrasyongüçlüğü, ümitsizlik ve karamsarlıktan oluşmaktadır. Noradrenalin projeksiyonları ile depresyon arasındaki korelasyona ilişkin kapsamlı kanıtlar mevcuttur. Çoğu hastada plazma noradrenalin konsantrasyonunda artış, noradrenerjik reseptörlerde artış ve β adrenerjik reseptör yoğunluğunda değişiklikler saptanmıştır (38, 39).

Depresyonlu hastaların BOS'larında dopaminin major metaboliti olan HVA düzeyinde düşüklük izlenmektedir. İlaç almayan hastalarda da dopamin taşıyıcı bağlayıcı ligand azalması ile kaudat ve putamende dopamin bağlayıcı potansiyel artışı izlenmesi, depresyonlulardaki sinaptik dopamin yetersizliği ile ilişkilendirilmektedir (40). Özellikle mezokortikolimbik yolakta dopaminergic iletimin azalmasına neden olan durumlar beyin ödüllendirme sisteminin işlevini yitirmesine neden olmaktadır. Bu durumun en azından bazı depresyon tiplerine sebep olabileceği düşünülmektedir (41, 42).

Depresyonda plazmada yüksek glutamat düzeyi izlenmektedir. Stresle glukokortikoid artışı, glutamat etkinliğini de artırmaktadır. Artan etkinlik de NMDA reseptörlerini uyararak hücre içine kalsiyum girişini artırır. Bunun sonucu hipokampus nöronlarında dendrit atrofisi, sinapslarda yapısal değişiklikler ve harabiyet oluşturur. Bu değişiklikler depresyonla ilişkilendirilmektedir (43). AMPA reseptörlerini

güçlendirici maddeler BDNF yapımını uyarmaktadır. Bu nedenle AMPA reseptörlerinin depresyonda rolü olabileceği düşünülmekte ve depresyon tedavisinde bu reseptörlerin hedef alınabileceği öne sürülmektedir (44).

2.4.2.2. Nöroendokrin Sistem

2.4.2.2.a Hipotalamik Pitüiter Adrenal (HPA) Eksen İşlev Bozukluğu

Depresif hastaların yaklaşık %50'sinin HPA eksen bozukluğu gösterdiği ve kortizol seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. HPA eksen aktivasyonu strese verilen primer fizyolojik cevaplardandır. Hipokampus, içerdiği yüksek oranda glukokortikoid alıcılarına bağlı olarak strese duyarlı bir alandır. Hipokampus aynı zamanda HPA eksen aktivitesinde düzenleyici bir role de sahiptir. Dolayısıyla, MDB atakları yüksek glukokortikoid seviyelerineve hipokampusta stresle indüklenen morfolojik hasara yol açmakta; bu da HPA eksen aktivite artışı ve hipokampal atrofi ile sonuçlanabilmektedir. Son zamanlardaki veriler erişkinde hipokampal nöroenezin HPA ekseninden etkilendiğini; hipokampal hacim, morfoloji ve nöroenezde stresle indüklenen azalmaların glukokortikoid bağımlı olduğunu göstermektedir. Tehdit algıları uyum yanıtını düzenleyen hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen (HPA) aktive eder.

Merkezi sinir sisteminden hipofizden kortikotropin salınımını içeren ve metabolizma, çoğalma, inflamasyon ve bağışıklığın yanında hipokampal nöroenez ve apoptozisi de düzenleyen glukokortikoidlerin adrenalden salınımı ile sonuçlanan bir kaskad başlar. Bu aktivasyon ayrıca bilişsel süreçleri, ağrı ve uykuyu da düzenler. Majör depresif bozukluk hastalarında plazma, BOS ve idrar kortizol düzeyleri kontrollere göre yüksektir; deksametazona yanıt olarak görülen normal kortizol ve kortikotropin salgılanmasındaki baskılanmaya direnç gösterirler; depresif hastalarda BOS kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) düzeyi yüksektir ve adrenal bez hipertrofisi ve kortikotropine duyarlılıkta artış görülmektedir (14, 45).

Deksametazon süpresyon testi (DST) : 1980'lerin başlangıcında çökkünlüklerin tanısı için DST öneml bir test olarak bildirilmiştir. Test yapılırken hastaya akşam saat 23:30'da 1 mg deksametazon verilir. Ertesi gün farklı saatlerde plazma kortizol düzeylerine bakılır. Normallerin %98'inde kortizol düzeyinde bir düşme (baskılama-

süpresyon) görülür. Depresif hastaların %50'sinde ise bu baskılama olmamaktadır. Serum kortizol düzeylerinin 4.5-5 mg/dl'den yüksek bulunması baskılanma olmadığını yani anormalliği gösterir. DST'nin metabolik hastalıklarda, çeşitli ilaçlar gibi birçok durumda da anormal yanıt verdiği bilinmektedir. DST ayırıcı tanı ve hastalığın gidişinin değerlendirilmesi amacı ile bazı merkezlerde kullanılmış ise de sonuçları tartışmalıdır (33).

HPA aktivitesi yüksek olan hastalar, plasebo ve psikoterapiye daha az yanıt verirler. Bu nedenle, hiper-kortizolemisi olan depresif hastaların daha etkin bir farmakoterapi ya da EKT'ye gereksinimleri vardır ve etkin tedavi ile hiper-kortizolemi de düzelir. Etkin tedaviye karşın HPA aktivitesinin uzun süre yüksek kalması, yüksek tekrarlama riski ile ilişkilidir (14). CRH salınımındaki artışın bunaltı, çevresel koşullara tepki vermeme, sabah kötüleşmesi, uyku düzeninin bozulması, psikomotor devinimlerde değişiklik, iştah azalması, cinsel istekte azalma ve bilişsel bozulmaya yol açması nedeniyle melankolik özellikli çökkünlüklerle bağlantılı olduğunu öne sürmektedir. CRH ve kortizol salınımındaki azalma ile de atipik depresyon arasında ilişki kurulmaktadır (46). Stres ve özellikle de kronik stresler, serotonin taşıyıcı genin işlevsel genetik varyantı ve stres hormonu kortizol disregülasyonu ile birlikte depresyon oluşumunda rol oynar (47).

2.4.2.2.b Hipotalamik Pitüiter Tiroid (HPT) Eksen İşlev Bozukluğu

Depresif hastaların önemli bir alt grubu (%20-30) TRH uyarımına körelmiş TSH yanıtı verir (14). Unipolar depresyonu olanlarda kontrol grubuna oranla ancak çok hafif düzeyde bir TSH artışından söz edilebilir (48). 69-87 yaşları arasındaki yaşlı kişilerde yapılan bir çalışmada depresyon ile serbest tiroksin (fT4) ve TSH düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (49). Hipotiroidili hastaların yarısında, hipertiroidili hastaların ise ortalama %25'inde depresif belirtiler görülmekte olup, daha çok " atipik depresyon " tablolarına rastlanmaktadır (35).

2.4.2.2.c Diğer Hormon Eksen İşlev Bozuklukları

Hipogonadizmi olan erkeklerde depresyon benzeri belirtilerin sık görüldüğü ve "testosteron yerine koyma " tedavisinin bunları da olumlu etkileyip duygudurumunu

yükselttiği pek çok çalışmada vurgulanmıştır. Yine hipogonadizmi olan ve depresyonları tedaviye direnç gösteren erkek hastalarda antidepresan tedaviye testosteron eklenmesinin olumlu sonuçlarından söz eden çalışmalar vardır (50).

Büyüme hormonu için depresyonda en tutarlı bulgu, bir α_2 reseptör agonisti olan klondine, körelmiş büyüme hormonu yanıtıdır. Depresyonda aynı zamanda, uykunun başlamasının ardından, ya da desipramin gibi seçici olmayan bir agonistin uygulaması ile de büyüme hormonu sekresyonu yanıtında körelme oluşur. Somatostatin büyüme hormonunun salınımını baskılaması yanında, CRH, GABA ve TSH'nın salınımını da baskılar, ya da etkilerini antagonize eder. Depresyonda beyin omirilik sıvısında somatostatinin azaldığı, manide ise arttığı gösterilmiştir (14).

Bunların dışında görülebilecek nöroendokrin anormallikler, azalmış nokturnal melatonin sekresyonu, azalmış bazal follikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve erkeklerde azalmış testosteron düzeyleridir (37). Çalışmalarda, depresyonda bazalprolaktin ya da sirkadiyen salınımında herhangi bir bozukluk gösterilmemiş, ancak çeşitli 5-HT agonistlerine körelmiş prolaktin yanıtı saptanmıştır (14).

2.4.2.3. Nöroplastisite

Plastisite terimi yunancada “plaistikos” kelimesinden kaynaklanır, biçimlendirmek, şekil vermek anlamına gelir ve merkezi sinir sisteminin çevresel değişimlere uyum gösterebilme yeteneğidir. Beyindeki nöronlar ve oluşturdukları sinapsların vücudun içinden ve dışından gelen uyarılara bağlı olarak gösterdikleri yapısal ve işlevsel değişiklikleri kapsar.

1990'ların ikinci yarısından itibaren depresyonun oluşma düzeneği nöroplastisitede değişiklik ile açıklamaya çalışılmış ve “Depresyonda Nöroplastisite Hipotezi” ileri sürülmüştür. Bu hipotez depresyonu sinaptik aralığa salıverilen kimyasal ileticilerin miktarı, metabolizması ve sinaps sonrası bölgeyi alıcılar aracılığıyla veya başka yollarla etkilemelerinden daha çok, beyindeki bazı yapısal değişikliklerle ve bu yapısal değişiklikler sonucu hipokampus gibi bazı kritik bölgelerde yeniden şekillenmenin oluşması ile açıklar. Bu yeniden şekillenme beyin nöroplastisitesinde değişimin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (51).

İşlevsel nöroplastisitenin de beyindeki duyuşal ve motor haritaların değişimi, duyuşlar ve ilgili yolaklardaki değişim, beyin yarı kürelerinde işlevsel ve anatomik olarak benzer bölgelerin birbirlerinin görevlerini yerine getirebilmesi ya da işlevi kaybolan bölgenin yerine bir başkasının geçebilmesi şeklinde görülebileceği ileri sürülmektedir (52, 53). Çocukluk ve ergenlik boyunca beynin anatomik yapısı ve beyin bölgeleri arasındaki bağlantıların büyük ölçüde değişerek, karmaşıklaştığı ve geçmişte davranışsal gelişim ağıısından kritik olarak değerlendirilen zaman aralıklarının nöroplastisite ile ilişkilendirilebileceği söylenebilir (54, 55).

Gelişim, ruhsal bozuklukların ortaya çıkışı, tedavinin etkileri ve hatıraların oluşumu sırasındaki nöroplastisitenin, gen ifadesi ve protein sentezinin düzenlenmesi ile oluştuğu düşünölmektedir (56).

Merkezi sinir sistemi iç ve dış uyarılara adapte olabilme özelliğine sahiptir. Bu adaptasyon ile birçok önemli santral fonksiyonların yürütölebilmesi veya yetersiz adaptasyon sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkması söz konusudur. Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyarılara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir (57).

2.4.2.4. Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörler; nöronların gelişimi ve korunması için büyük öneme sahip olan mediatörlerdir. Büyüme için gereken trofik desteği sağlayarak hücrelerin hayatta kalmasını artırmanın yanı sıra hücre ölüm döngüleri üzerine inhibitör etkiler de göstermektedirler. Bu işlevleri hücre zarı alıcılarına bağlanıp hücre içi sinyal ileti döngülerini düzenleyerek gerçekleştirdikleri düşünölmektedir (18). Depresyonun nörotrofik varsayımı, beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) başta olmak üzere nörotrofik faktörlerin düzeylerinin azalması ve hipokampal atrofiyle açıklanmaya çalışılmaktadır (58).

Sinir sisteminde bulunan bazı nörotrofik faktörler şunlardır: Sinir Büyüme Faktörü (NGF), Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), Nöron Büyüme Faktörü (NGF), Nörotrofinler3-4-5 (NT-3, 4, 5), Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör (GDNF), Siliyar Nörotrofik Faktör (CNTF), İnsölin Benzeri Büyüme Faktörü I-II (IGF

I ve II), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) ve Epidermal Büyüme Faktörü (EGF). En çok üzerinde çalışma yapılan nörotrofik faktörler; BDNF ve Sinir Büyüme Faktör (NGF) ailesidir. Nörotrofik faktörler iki değişik reseptör üzerinden etki gösterirler; yüksek bağlanma gösterdikleri tirozin kinaz reseptörleri (Trk) ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör p75'tir. P75 Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluşturarak sinyal iletimini modüle eder. NGF, Trk A reseptörüne bağlanırken; BDNF ve NT-4 Trk B reseptörüne; NT-3 ise Trk C reseptörüne bağlanmaktadır. Trk reseptörleri yaşamı ve gelişmeyi sağlar. P75 nörotrofin faktör; nörotrofinlerle benzeri aktiviteye sahiptir. Trk reseptörleri varlığında hücrenin yaşamını sürdürmesine katkıda bulunurken, yokluğunda da hücrenin ölümüne aracı olur.

cAMP, inositol trifosfat, kalsiyum ve diaçil gliserol gibi ikincil haberciler birçok monoamin reseptör işlevlerine aracılık ettiği düşünülmektedir. Etkileşen yollardaki reseptör düzenlenmesi 'G proteini ' aracılığıyla olmakta, G proteini cAMP ve inositol trifosfat oluşumu için monoamin reseptörleri ile etkileştikleri adenilat siklaz ve fosfolipaz-C gibi enzimlerin eşleşmesini sağlamaktadır. İkincil habercilerin oluşumu, ikincil haberci bağımlı kinazları (protein kinaz -A, protein kinaz-B, vb.) aktive etmekte ve bu aktivasyon sonucunda reseptörler, iyon kanalları, hücre iskeleti proteinleri ve transkripsiyon faktörleri gibi substrat proteinlerinin fosforilasyonu yoluyla regülasyonu gerçekleşmektedir. Böylece nöronal işlevin kısa ve uzun süreli düzenlenmesi gerçekleşmiş olur (59). Depresyon oluşumunda nörotransmitter işlevleriyle ilgili patolojiler; örneğin protein kinazlar, cAMP, BDNF ve G proteini ve nihayet gen ifadenmesi ve nöral plastisite ile ilgili patolojileri etkileyerek depresyon oluşumuna neden olabilmektedir (15).

2.4.2.4.a Beyin Kaynaklı Nörotrofik faktör

BDNF sinirlerin büyümesinden sorumlu küçük dimerik bir proteindir. Beyinde yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir. En fazla bulunduğu bölge hipokampus ve serebral kortekstir (60). BDNF, Trk B reseptörlerine bağlanarak MAPK/ERK döngüsünü aktive etmekte ve bunun sonucunda artan CREB transkripsiyonu sinaptik plastisite ve nöron hayatta kalımı için gereken Bcl-2 sentezini

artırmaktadır. Serum BDNF miktarının büyük bir kısmı trombositlerde depolanmıştır. Trombositler BDNF'yi üretemezler, dış kaynaklardan elde ederler ve belli bir uyarıyla salarlar (61). Bu sebeble trombositler insan vücudunda tek BDNF taşıma sistemi olarak gözükmemektedir (62). BDNF geni 11. Kromozomun p13 bandında lokalizedir. Miktarını kolinerjik ve glutamaterjik sistemler kontrol eder. Serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterler BDNF'yi modüle edebilir (35).

BDNF beynin gelişim döneminde immatür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Nöronların yaşamlarının devamını sağlamada rol oynar (63). Bir nöronun yaşamının devam ettirmesi için gerekli olan en önemli gereksinim, o nöronun uyarı alması ve sinaptik işlevlerine devam etmesidir. Uyarı almayan ve işlevleri durmuş nöronlarda apoptoz izlenmektedir. Aktif nöronlarda ise işlevlere paralel olarak BDNF yapımında ve salınımında artış izlenmektedir (64). Nöronal aktivite, BDNF gen transkripsiyonunu, BDNF mRNA'nın dendritlere taşınmasını ve sinaptikaralığa BDNF proteininin salıverilmesini uyarmaktadır. BDNF, hipokampal ve kortikal nöronların yanı sıra bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların hayatta kalmasında da etkili olmaktadır (65).

BDNF sadece nörotrofik bir faktör olarak görev yapmaz; kan lipid ve glukoz profili üzerinde etkilidir, glukoz kullanımını artırır, iştahı azaltır, insülinotrofik etkileri vardır ve langerhans adacık hücrelerini korur ve ayrıca kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu artırdığı gözlenmiştir. Bu yönleri ile BDNF sadece bir nörotrofin değil aynı zamanda bir metabotrofindir (66). BDNF seviyeleri; adet döngüsü, yaş, ağırlık, kolesterol ve benzeri gibi birçok duruma göre değişir ve belki depresyon şiddeti ile de değişkenlik gösterebilir (67). BDNF için belirlenmiş bir standart seviye olmasa da, bilinen; BDNF'nin ırk, yaş ve cinsiyete göre değiştiğidir (61, 68). Nörotrofik hipoteze göre antidepresanların etkinliği BDNF başta olmak üzere nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu artırmaları ve böylece stresin nörojeniz ve nöroplastisite süreçleri üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmaları veya ortadan kaldırmaları ile ilişkili olabilir (58, 69).

Erişkin sinir sistemindeki nöral plastisitede önemli role sahip olan BDNF'nin, hem depresyon hem de bipolar bozukluk etiyolojisinde etkili olduğu gibi, antidepresan etkinlik için de hedef gen olarak BDNF geni gösterilmektedir. Depresyonda "BDNF

sinyalinin'' bozulduğu ve antidepresan ilaç kullanımı sonucu, hipokampus BDNF reseptör sayı ve duyarlılığının artması sayesinde BDNF sinyalinin normale döndüğü ileri sürülmektedir (35). BDNF beyinde sinaptik plastisiteyi kolaylaştırır. Uzun süreli streslerde BDNF'nin hipokampusta miktarı azalır. Ayrıca 11p13 kromozomal bölgesine yerleşik olan BDNF genindeki polimorfizmler de depresyona eğilim oluşturmaktadır (70, 71).

Depresyonda çeşitli patolojiler nedeniyle BDNF geni baskılandığından ve bunun sonucu olarak uygun miktarda BDNF yapılmadığından, nöron gelişimi ve sinapsların gerekli artışı önlenir, nöroplastik uyum bozulur. Bunların yerine, atrofiye daha duyarlı ve nörotrofik faktörleri kesildiğinde olasılıkla hücre ölümüne yönelen nöronlar oluşur (35). Tedavi edilmemiş depresyon hastalarında kontrollere göre daha düşük serum ve plazma BDNF düzeyleri bulunmuştur. Tedaviden 1 ay sonraki klinik düzelme de BDNF'nin normalizasyonu ile paralellik göstermektedir. Örneğin; ratlarda uzun süre antidepresan kullanımı ve EKT ile hipokampusta BDNF ve nörotrofik tirozin kinaz reseptör tip-2 ''trkB''nin etkisi artmaktadır (72). Depresyonda izlenen düşük serum ve plazma BDNF düzeyleri, antidepresan tedaviyle normale dönmektedir. Uzun süre uygulanan antidepresan ilaç tedavisinin, adenosin monofosfat sisteminde aktivasyona neden olduğu ve bunun da özgül genleri aktive ederek hipokampus ve serebral kortekste BDNF miktarını artırdığı bildirilmektedir. Araştırmalar stres ve depresyonun CREB aracılı BDNF ekspresyonunu azalttığını, antidepresanların ise artırdığını ileri sürmektedir. Ancak izlenen BDNF değişikliklerinin kandaki BDNF miktarındaki değişimlerle değil, BDNF salınım düzeyiyle ilişkili olduğu da öne sürülmüştür (73).

Stres depresyonun bilinen önemli bir nedenidir ve BDNF ekspresyon düşüklüğü ile belirgin bir ilişkisi vardır. Bununla birlikte stres sonucu hipokampusta nörotrofinlerin ekspresyonunda azalma olur (74). Antidepresan tedavinin, BDNF salınımını ve işlevlerini artırarak bu harabiyeti geri dönüştürebildiği düşünülmektedir. Antidepresan tedavi sonrası BDNF düzeylerinde anlamlı yükselme olmakta ve BDNF seviyelerindeki değişiklik depresyon skorlarındaki değişikliklerle anlamlı korelasyon göstermektedir (58). Yeni çalışmalarda antidepresan ilaçlar ve EKT'nin nörojenezi arttırdığı ve hipokampal dentat girusta yeni nöronların işlevlerini düzenlediği bilinmektedir. EKT'nin hipokampusta granül nöronların filizlenmesine neden olduğu

bildirilmiştir. EKT'nin bu etkilerini, yine BDNF ekspresyonunu artırarak yaptığı ileri sürülmüştür. Uzun dönem EKT uygulamasının hücre harabiyeti geliştirmedeği de gösterilmiştir. Antidepresanların etkinliğinde BDNF aktivitesinin gerekli olduğu ileri sürülmektedir. Tıpkı antidepresanların klinik etkinliğinin ortaya çıkması için gereken süre gibi, BDNF mRNA düzeylerinin artması için de belirli bir süre gerekmektedir (75).

BDNF val66met polimorfizmi major depresyon ile ilişkilidir ve depresyonla ilişkili suicidal davranışlar, derin düşünme ile birlikte olumsuz düşünce davranışları ve bu düşüncelerin süreklileşmesi için de risk faktörüdür (76, 77, 78, 79). BDNF val66met polimorfizmindeki değişiklikler, beyin anatomik ve bellek performansı ve ayrıca antidepresan tedaviye bireysel yanıtla ilişkili olabileceğidir. BDNF ve serotonin taşıyıcı gendeki farklı gen varyantlarının olması intihar gibi depresif davranışların ve depresyon ile ilişkili duygudurum hastalıkların gelişmesi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (80).

Kanıtlar bize BDNF nin serotonerjik iletiyi arttırabileceğini göstermektedir. Aslında, SSRI'lar BDNF ekspresyon artışında rol oynar ve BDNF de 5-HT nöronların farklılaşmasını ve hayatta kalmalarını sağlar. Ayrıca BDNF, hem serotonin kaynaklı iletimi hem de depresyon ve anksiyete gibi duygudurum bozuklukları ile ilgili nöral devrelerin plastisitesinin gelişmesi ve düzenlenmesinde rol oynar (81). Beyin türevli nörotrofik faktör, serotonin (5HT) nöronlarını yaşam boyunca gelişmelerini, olgunlaşmalarını ve hayatta kalmalarını sağlayan bununla birlikte sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde rol oynayan bir büyüme faktörüdür. Dorsal rafe nücleusunda BDNF serotonin yolağındaki genleri gibi 5-HT için gerekli olan enzimleri ve serotonin taşıyıcıyı (5-HTT) kodlayan enzimleri aktive eder. Rafe nükleus hücrelerinden salınan 5-HT'ler, serotoninin post-sinaptik reseptörlerini ve 5-HT_{1A} gibi otoreseptörlerini aktive ederler. 5-HT otoreseptörlerin uyarımı, BDNF düzenleyici geninde blokaja ve bu nedenle BDNF sentezinde azalmaya yol açmaktadır (81, 82). DRN hücrelerinin kontrolündeki BDNF'nin antidepresan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (83).

Ayrıca DRN hücrelerindeki 5-HT'nin sentezi ve baskılanması BDNF'nin kontrolü altındadır. Normalde BDNF exprese olduğu zaman TRk-B etkinleşir, böylece 5HT_{1A} otoreseptörlerinin sentezi bloke olur ve TPH transkripsiyonu artar bununla birlikte cAMP ve PKA aktivasyonunda artış olur. PKA aktif olduğunda, CREB

fosforilasyonu yolu ile BDNF transkripsiyonu başlar (81, 82). Depresyonun patofizyolojisinin aydınlatmada araştırmalar nörotrofik faktörlerin olduğunu ve hücre içinde muhtemelen sinaps sonrasındaki 5HT_{1A}'nın aktivitesiyle bağlantılı olarak gelişen süreçler sonucunda oluşan CREB ve BDNF' nin miktarının sinyalik genetik materyale doğru ulaşması açısından kilit önemde olduğunu ortaya koydular (84).

Depresif hastalarda suicidal girişimde bulunanların bulunmayanlara göre BDNF'nin daha düşük olduğu gösterilmiştir (85, 86). Yapılan son çalışmalarda suicidal girişimde bulunan hastaların hipokampus ve prefrontal kortekslerinde BDNF'nin düşük olduğu bulunmuştur (87, 88, 89). Major depresyonda BDNF mRNA ekspresyonunda azalma olduğu ve BDNF'nin düşüklüğünün suicidal girişimleri ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (86, 90). İntihar ile ilişkili yapılan çalışmalarda, tamamlanmış intiharlardaki bireylerin beyinlerinde DNA metilasyonları ve epigenetik değişiklikler olduğu bildirilmiştir (91, 92). BDNF metilasyonundaki fazla artışların suicidal davranışla ilişkili olabileceği ve bunun da major depresyon hastalarında suicidal için yüksek risk faktörü olabilirliği değerlendirildi. BDNF metilasyonu tedaviye yeterli yanıt vermeyen suicidal düşünceli hastalar için bir klinik biyomarker ve eski suicidal girişimi için bir belirleyici marker olabilir (93). Çalışmalardaki artan bulgular BDNF'nin MDB'de önemli bir rol oynadığı ve tedavi edilmemiş depresif hastalarda BDNF seviyelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (94, 95). EKT ve egzersizle güçlendirilmiş antidepresan tedavilere önemli miktarda yanıt veren depresyon hastalarında nispeten serum ve plazma BDNF seviyeleri daha yüksektir (96, 97). Çok sayıda klinik ve preklinik çalışmalarda antidepresan tedavi ile hipokampusda ve serum BDNF düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (58, 98, 99, 100, 101). Şizofreni hastalarında serumda, dorso lateral frontal kortekste ve hipokampusta beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinde de düşüşler saptanmıştır (102, 103). Obsesif-kompulsiv bozuklukta BDNF geni Val66Met polimorfizmi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (104, 105).

2.4.2.5. cAMP Yanıt Elemanı Bağlayan Protein

CREB proteini 1980'lerin sonlarında Montminy ve Yamamoto tarafından keşfedilmiştir (106, 107). CREB proteini 341 amino asid içeren 43.000 molekül ağırlığındadır. Bu molekül yapı 2 bölgeye ayrılır: N-Terminal bölge (gen transkripsiyonunu kontrol eder) ve C-Terminal bölge (DNA-binding başlangıç kısım) (108). CREB, cAMP'nin genetik transkripsiyondaki pozitif etkisini artıran bir proteindir. CREB, bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve bazı proteinlerin genetik transkripsiyonunu hızlandırır. Gen transkripsiyonunun artması ile nöroplastisite için gerekli olan nörotrofinlerin ya da ilgili bazı proteinlerin üretimi artar (57).

Nörotrofik faktörlerin birçoğunun etkilerini şu yollar üzerinde gösterdiklerine inanılır: Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) döngüsü, fosfotidilinositol-3 kinaz (PI3K) döngüsü ve fosfolipaz C döngüsü. MAPK döngüsünün aktivasyonu, önemli bir proapoptotik protein olan Bad fosforilasyonun indüklenmesi ve majör antiapoptotik protein olan Bcl-2 ekspresyonunun artması yoluyla apoptozu inhibe etmektedir. Bu etkide cAMP yanıt elemanı bağlayan protein önemli role sahiptir (109). CREB döngüsü cAMP yolağı ile eşleşmiş beta-adrenerjik reseptörler ile düzenlenebilmektedir (110). Siklik AMP (siklik adenosin monofosfat-cAMP) yolağı, ATP'den adenilat siklaz enzimiyle cAMP oluşumuyla sonuçlanır. cAMP'nin hücre içi etkilerine cAMP bağımlı protein kinaz (protein kinaz A) aracılık eder. cAMP protein kinaz A'ya bağlandığında katalitik alt birimlerine ayrılır ve her biri hedef proteinlerdeki serin kalıntılarını fosforiller veya hücre çekirdeğine göç eder. Katalitik alt birim çekirdekte CREB (CRE-bağlayıcı protein) adlı CRE'ye (cAMP yanıt elemanı) bağlı transkripsiyon faktörünü fosforiller ve gen etkinliği değişir (111)

CREB, hücre proliferasyonundan, farklılaşmasından ve sağ kalımından sorumlu genlerin etkinliğini düzenleyen lösün zipper transkripsiyon faktörüdür (112). CREB fosforilasyonu cAMP-PKA yolu dışında nörotrofik faktörlerin aktive ettiği ras-MAPK ve Ca^{++} /kalmodulin bağlı protein kinaz yolu ile de aktive olmaktadır. Uzun süre antidepresan tedavisi sonucunda sinaptik aralıkta artış gösteren serotonin ve noradrenalin, adenilat siklaz aktivitesi üzerinden cAMP ve sonrasında protein kinaz-A aktivasyonu yoluyla nöronal hücre çekirdeğinde CREB döngüsünü uyarmaktadır.

Bununla birlikte artan serotonin ve noradrenalin Ca^{++} bağımlı kinazlar aracılığıyla da CREB siklusunu aktive etmektedir (113).

Antidepresan tedaviye glutamat da Ca^{++} bağımlı kinazlar aracılığıyla CREB döngüsünü aktive edici etki göstermektedir. Artan CREB aktivitesi sonucu beyin kaynaklı nörotrofik faktör olan BDNF ve TrkB (Tirozin kinaz) gibi hedef genlerin ekspresyonu artarak, nöron işlevlerinin devamlılığı ve nöronların farklılaşması sağlanır (20). BDNF transkripsiyonunda rol oynayan CREB proteini aynı zamanda anti-apoptotik olan BCL-2 seviyesini de artırmaktadır. CREB proteinleri, hücreleri apoptozdan kaçırmaktadır ve bunu Bcl-2 ekspresyonunu arttırarak yapmaktadır (114).

Hipokampusta CREB ve BDNF'nin etkileri aynı grup nöronlarda gözlenmektedir. CREB'in işlevlerinde azalma olmasının BDNF eksikliğine katkı sağlayacağı bildirilmiştir. Antidepresanların hipokampusta CREB ve BDNF'yi aktive ettikleri ve bunun hipokampusu yüksek glukokortikoid seviyesi gibi stres verici uyarılardan koruduğu saptanmıştır (18). CREB'in up regülasyonu için gereken zamanla, BDNF up-regülasyonu için gereken zaman aynı olup, hipokampusta aynı grup nöronlarda CREB ve BDNF'nin etkileri izlenir (35).

Son zamanlarda; MDB'nin fizyopatolojisinde sadece basitce bir kimyasal hipotezden kaynaklanmadığı düşüncesi ileri sürülmektedir. Ama buna rağmen en net hipotez kimyasal hipotezdir (115). Bundan dolayı nöroplastisite ve BDNF-CREB ve Trk-B gibi diğer yollar (hipotezi) üzerinde çalışılmaktadır. Yapılan bir çalışmada CREB geninin çocukluk döneminde çoğalmasının durması halinde MDB riskinin arttığını göstermiştir (116). Çevresel ve nöronal yapılarını etkileşimi sonucunda sentezlenen nörotransmitter maddeler aracılığı ile sinaptik aralıklar, bilgi depolaması için optimum ortam sağlanır ve böylece bilgiler sinaptik aralıkta depolanır. Bu araştırmalarda CREB nin nöronal sinapslar ile ilişkili olduğu ve nöronal sinapslar arasındaki değişimlerde kognitif disfonksiyonun neden olduğu ileri sürülmektedir (117, 118).

CREB; öğrenme ve hafıza, nörotrofi faktörlerin indüksiyonu, nöronların kendini yenilemesi, sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, nörogenesis, nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisi ve psikotrop ilaçların mekanizmaları da dahil olmak üzere birçok beyin sinaptik yollarında yer almaktadır (108, 119).

Şimdilerde ise CREB'in kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi özellikle de öğrenme ve hafıza üzerindeki etkisi araştırılıyor. Ancak araştırmalar hayvan deneylerinden ibarettir. Şimdiki çalışmalar MDB'li hastaların kognitif disfonksiyonunun CREB'in direk etkisi altında olduğunu kanıtlamaktadır. Kognitif fonksiyonlar üzerinde etkili olan CREB'nin altında yatan etki mekanizmasının neredeyse bütün nöronal protein düzenlemesini etkileyebileceği ileri sürülmektedir (108). MDB yönelim, ilgi, hafıza gibi değişik kognitif fonksiyonları etkileyen yaygın bir mental rahatsızlıktır (120). Hafıza MDB ile ilişkisi tam açıklanamayan diğer bir kognitif fonksiyon bozukluğudur. Bazı çalışmalar MDB'li hastaların hem sözel hem de görsel hafızasında zayıflama meydana geldiğini göstermiştir (121, 122). Bir başka çalışma da CREB'in isteksizlik, sinirli duygudurum gibi davranışların beyindeki merkezleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (123). CREB ve depresif davranışlar arasındaki ilişki, beyinde artan CREB aktivitesinin nasıl farklı sonuçlar ortaya çıkarabileceğinin bir başka örneğidir.

CREB artışının olduğu beyin bölgesine bağlı olarak laboratuvar hayvanlarında depresif davranışların arttığı ya da azaldığı görülmüştür. Hipokampüste, CREB antidepresanların etkilerinin önemli bir aracısı gibi görünüyor. Geniş bir çeşitlilikteki standart antidepresan tedavilerin(e.g. noradrenalin geri alım inhibitörleri, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, EKT) hipokampüste CREB aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir (124, 125). Ek olarak, virüs aracılı gen transferi ile CREB protein seviyesinin artırılmasının, farelerde antidepresan benzeri etkiler yarattığı gözlemlenmiştir (126). Bu etkilerden sorumlu mekanizma bu yoğun çalışmanın odak noktası olmasına rağmen, artan kanıtlar gösteriyor ki CREB ekspresyonunun regülasyonunda sinir büyüme faktörleri rol almaktadır (127, 128). Örneğin, insanda antidepresanla yapılan birçok tedavi aynı zamanda BDNF'nin ekspresyonunu da artırıyor (bu BDNF hipokampüste CREB regülasyonunu yapan hedef genidir) (129). Bu bulgular strese duyarlı ve çabuk hasar görebilecek bölgelerde, antidepresan tedavisinin büyüme faktörlerini uyarıcı etkisiyle birlikte CREB regülasyonunda da etkili olma olasılığını arttırdığını göstermektedir (130, 131). Hipokampusta artan büyüme faktör aktivitesi dendritik filizlenme ve nörogenesis gibi rejeneratif süreçleri uyarmaktadır. Yeterli şekilde uygulanan tedaviyle birlikte antidepresanın yaptığı etki, bu süreçlerin insanda görülmesini sağlıyor (132). Bu süreçler stres bağımlı hasarın düzelmesi ile beraber normal duygudurumun da düzelmesine katkıda bulunmakta ve antidepresan tedavisinin

teröpatik etkisinin sıklıkla neden haftalar ya da aylar aldığını da açıklamaktadır. Hipokampus depresyonda tutulan tek beyin bölgesi olmamasına rağmen, insanda depresyonda anormalliklerin en belirgin olarak raporlandığı limbik yapı olma özelliğini taşımaktadır (132, 133).

İlaçların sistemik uygulanması cAMP sinyalini (PDE4 inhibitörü) uyarmak için CREB düzeyini arttırmakla beraber, depresyon modelinde ve erken klinik tecrübelerde antidepresan etkide de rol alıyor. Bu etkilerin beynin hangi bölgesinde ortaya çıktığı bilinmemesine rağmen, bu olaylarda tek muhtemel yer hipokampüstür (134, 135).

Ratlarda kronik lityum kullanımında, hipokampus hücre çekirdeklerinde kalsiyum/kalmodulin kinaz tip-IV ekspresyonunun bazen azaldığı ve bununla birlikte CREB fosforilasyonunda da azaldığı tespit edilmiştir (136). İntihar girişimiyle ölenlerin amigdalalarında CREB fosforilasyonunda artış olduğu ve bu bölgede lityumun CREB fosforilasyonunu azalttığı düşünülmektedir. Amigdalanın bazı hücre çekirdeklerinde CREB fosforilasyonunun belirgin azalması intihar davranışı ile ilişkili olabilir. İntihar girişiminde bulunmayan lityumla tedavi edilen hastalar ile, lityumla tedavi edilmeyen intihar girişimi ile ölen hastaların karşılaştırılmasında lityumla tedavi edilen hastalarda pCREB immun aktivitesinde önemli miktarda azalma olduğu görülmüştür. Amigdaladaki CREB miktarındaki değişimler hem intiharın hem de lityumun antisuisidal etkisinin nörobiyolojisi için önemli bir gösterge olabilir (137).

Depresif hastalarda hem ölüm sonrası çalışmalarda hem de fibroblastlarında yapılan çalışmalarda CREB fosforilasyonunun azaldığı gösterilmiştir (138, 139). Genç yaşta intihar edenlerde normal kontrol grubuna göre PFC' de; CRE-DNA bağlanma, CREB proteini ekspresyonu ve mRNA -CREB ekspresyonunda azalma olduğu tespit edilmiştir (140). Depresif hastalarda ve normal kontrol gurupları arasında CREB-mRNA düzeylerinde önemli bir fark görülmemiştir (141). Fakat başka bir çalışmada depresif hastalarda kontrol grubuna göre CREB-mRNA da artış olduğu gösterilmiştir (142).

CREB protein düzeyleri ile HAM-D puanları arasında anlamlı bir ilişki görülmektedir. CREB proteinin depresyonun şiddeti ile ilgili iyi bir marker olabileceği düşünülmektedir. CREB, depresyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilir ve

antidepresan ilaçların mekanizmalarından biri; CREB düzeyini artırarak terapötik etkilerini gösteriyor olmaları olabilir (143). Major depresyon öyküsü olan ve tedavi almayan hastaların postmortem iki çalışmada; temporal kortekslerinde total BDNF ve CREB ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (144, 145) MDB hastalarında antidepresan yanıtın periferik kandaki T-Lenfositlerin CREB fosforilasyonundaki artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (146).

2.5. Major Depresif Bozukluğun Tedavisi

Major Depresyonun tedavisinde ilaçlar, EKT ve psikoterapinin etkisi kanıtlanmıştır. Günümüzde depresyon tedavisi büyük ölçüde antidepresan ilaçlara dayanmaktadır. Yaklaşık 50 yıldan beri depresyonun sağaltımında etkili ilaçlar kullanılmakta ve yeni yeni ilaçlar satışa sürülmektedir. Halen kullanılmakta olan depresyon ilaçları etki mekanizmaları, ilaç etkileşimleri, yan etkileri açısından farklılık göstermekle birlikte, etkinlikleri ve etki hızları açısından birbirinden farklı değildir. Dolayısıyla antidepresan ilaç seçiminde yan etki ve ilaç etkileşim özellikleri dikkate alınmalıdır (33).

2.5.1. Antidepresan Tedaviler

2.5.1.1. Trisiklik Antidepresanlar (TSA): Amitriptilin, imipramin, klomipramin, desipramin

TSA'ların norepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe ederek etki ettiği sanılmaktadır. Farklı trisiklik ilaçların bu nöral ileticilerin her birini etkileme dereceleri farklıdır. Antihistaminik, antikolinergik ve antiadrenergik yan etkileri olan; kilo artışı, sedasyon, konstipasyon, bulanık görme, ağız kuruluğu ve kardiyotoksik etkilerinden dolayı kullanımları azalmıştır.

2.5.1.2. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAO): Geri dönüşsüz olanlar (fenelzin, tranilspamin, isokarboksazid), geri dönüşlü olanlar (moklobemid)

Bu antidepresan ilaçlar etkilerini MAO enzim inhibisyonu yaparak gösterirler. Bu enzimi geri dönüşsüz ve geri dönüşlü olarak etkilemelerine göre iki grup altında

toplanırlar. Diyetle alınan aminlerin kan basıncında tehlikeli yükselmelere neden olabilmelerinden dolayı kullanımları sınırlıdır.

2.5.1.3. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI): Sertralin, essitalopram, sitalopram, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin

Hepsi ortak bir major farmakolojik özellik gösterirler. SERT olarak bilinen serotonin taşıyıcısının inhibisyonu ile serotonin geri alımının seçici ve güçlü inhibisyonunu yaparak etki etmektedirler. Serotonin tüm beyin alanlarını eşit şekilde etkilemediği için, depresyonun tüm semptomlarına da eşit şekilde etki göstermez. SSRI'lar aynı etki mekanizmasını göstermekle birlikte, terapötik profiller ve yan etki profilleri, her hastanın her bir SSRI'a farklı yanıt vermesine neden olur. Depresyon dışında da kullanımları vardır. Yan etkileri huzursuzluk, cinsel fonksiyon bozuklukları, bulantı, motor hareketlerde değişim, uykusuzluk, sinirlilik, diyare, baş ağrısı gibi yan etkileri vardır. Yan etki profillerinden dolayı kullanımları daha fazladır. Genelde başlangıç tedavisi olarak önerilir. Çoklu ilaç kullanımında sorun oluşturabilecek sitokrom enzim düzeyindeki etkileşimlere dikkat edilmelidir.

2.5.1.4. Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü (SNRI): Venlafaksin, duloksetin, milnasipram

Hem serotonin hem de norepinefrinin geri alımını bloke eden antidepresanlardır. Bunlar özellikle mental sağlık uygulamalarında giderek artan oranda en sık reçete edilen antidepresan sınıfı grubuna dahil edildiler. Bu ajanlar SSRI'ların güçlü SERT inhibisyonu ile norepinefrin taşıyıcısının belli derecelerde inhibisyonunun birleştirilmiş halidir. Bu tarz seçici ajanların gelişimi birinci jenerasyon trisiklik antidepresanların yan etkilerine neden olan antikolinergik, antihistaminik, antiadrenergik etkiler gibi farmakolojik özelliklerin önlenmesini sağlamıştır.

2.5.1.5 Noradrenergik ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri (NDRI) : Bupropion

Bupropion bu grubun prototipik ilacıdır. Bupropion tek başına dopamin (DAT inhibisyonu) ve norepinefrin (NET inhibisyonu) bakımından zayıf geri alım bloke edici özellikler gösterir. Bupropionun antidepresan etkileri norepinefrin ve dopamin nörotransmisyonu üzerinden oluşur. Ancak, her zaman bu zayıf etkilerin

açıklayabileceğinden daha güçlü bir etki gözlenmiştir. Bu durum bupropionun bir tip adrenerjik modülatör rolü olabileceğini düşündürmektedir.

2.5.1.6. Seçici Noradrenerjik Geri Alım İnhibitörleri (NRI) : Reboksetin

Ülkemizde ve Avrupa’da ilk pazarlanan bu gruptaki tek ilaçtır. Reboksetin Avrupa’da onaylı antidepresan olmasına rağmen Amerika’da onaylı değildir. Reboksetinde trisiklik antidepresanların istenmeyen ek bağlayıcı özellikleri yoktur. Kuramsal olarak reboksetnin apati, yorgunluk, dikkat ve enerji azlığı gibi belirtilere daha iyi gelmesi beklenir.

2.5.1.7. Noradrenerjik ve Seçici Serotonerjik Geri Alım Önleyiciler (NaSSA): Mirtazapin, mianserin

Monoamin geri alım pompasının bloke edilmesi onların seviyelerini ve salıvermelerini artırmanın tek yolu değildir. Hem serotonin hem norepinefrin seviyelerini α_2 reseptörleri bloke ederek yapmaktadır. Alfa-2 antagonist etkiler hem 5-HT hem NE salıvermesini dual olarak artırır. SNRI’lardan farklı olarak bu etkiyi monoamin taşıyıcılarının blokajını farklı bir mekanizma ile yaparlar.

2.5.1.8 Serotonin 2A Antagonistleri/ Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SARI): trazodon, nefazodon, tianeptin

Bu grup hem serotonin 2A reseptörlerini hem de serotonin geri alımını inhibe eder. Nefazodonun ve trazodon belirgin olarak bu ikili özellikleri taşımaktadır. Nefazodon karaciğere toksik etkilerinden kullanılmamaktadır. Tianeptin bilinen antidepresan ilaçların aksine serotonin geri alımında presinaptik artışa yol açar. Etkinlik olarak diğer antidepresan ilaçlara benzer etkileri vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yürütülmesi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliğine 15.09.2013-15.12.2013 tarihleri arasında başvuran DSM-V ölçütlerine göre Major Depresyon tanısı almış olup atak döneminde olan 45 hasta, aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir.

3.2. Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

1-Onay verebilecek yeterlilikte olma

2-18-65 yaş arasında olma

3-Çalışmayı kabul etmiş olmak

4-DSM-V'e göre Major Depresyon tanısı almış olup atak döneminde olmak

Çalışma, 18-65 yaşları arasında DSM-V ölçütlerine göre MDB tanısı almış, hastalığın atak döneminde olan 45 hasta ve 43 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmıştır.

Kontrol grubu olarak kullanılacak olan sağlıklı gönüllüler, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Alma Birimi'ne kan bağışında bulunmak için ilk defa gelen kişiler arasından hasta grubu ile yaş, cinsiyet, sigara içiciliği gibi değişkenlerle eşleştirilerek seçilmiş olup; Bununla birlikte kişiye gönüllü olur formu okutularak onayı istendikten sonra elde edilen veriler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3 . Araştırmaya Dahil Edilmeme (Hariç Bırakılma) Ölçütleri:

1-Hipertansiyon, diyabet, morbid obezite ya da diğer endokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığı olan hastalar.

2- Alkol, madde bağımlılığı olan ya da hikayesi olan hastalar

3-Gebeler

4-Zeka geriliği

5-Ağır kafa travma öyküsü olanlar

3.4. Veri Toplama Araçları

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu

Hastaların hastalıkları ile ilgili bilgilerini ve sosyodemografik özelliklerini elde etme amacıyla araştırmacı tarafından oluşturulmuş formdur.

İçeriğinde; cinsiyet, yaş, medeni hal, eğitim süresi, çalışma durumu, yaşadığı yer, son atak tipi, atak sayıları, psikotik özellik olup olmadığı, ilk atak tipi, hastalığın başlama yaşı, hastalığın süresi, sigara-kahve ve çay içme sıklığı, boy-kilo durumu, kullandığı ilaçlar yer almaktadır.

3.4.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI), her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (147). Hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmenin genel olarak değerlendirildiği 3 itemli bir ölçektir. Yarı yapılandırılmış bir ölçek olup görüşme sırasında doldurulur. İlk iki item (hastalığın şiddeti ve genel düzelme) yedili, son item (etkinlik endeksi) ise dörtlü likert tipindedir. Görüşmeci, hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmenin derecesini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir. 1- normal, hasta değil, 2- sınırda hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta.

3.4.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)

Hastada depresyonun düzeyini ve şiddetini ölçen, tedavi sırasında izlemi kolaylaştıran, 17 sorudan oluşan, klinisyen tarafından doldurulan bir testtir. Türkçe formunun güvenilirlik geçerlik çalışması yapılmıştır (148). Kesme noktaları $23 <$; çok şiddetli, $19-22$; şiddetli, $14-18$; orta derecede, $8-13$; hafif derecede ve $7 \geq$ normal olarak saptanmıştır. Türkçe formunun güvenilirliği; test-tekrar test korelasyonu 0.85, iç tutarlılık çalışmasında Cronbach alfa değeri 0.75, Spearman-Brown güvenilirlik katsayısı 0.76 olarak bulunmuştur. Dört psikiyatristin bağımsız derecelendirmesine dayanan derecelendiriciler arası güvenilirlik katsayısı 0.87 ile 0.98 değerleri arasında bulunmuştur.

3.4.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ)

Hamilton ve arkadaşları tarafından anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek amacıyla hazırlanmıştır (149). Deneklerin anksiyete düzeyini ölçmek amacıyla kullanılan 13 maddeli bir ölçektir. Bu ölçek anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesinde ve bilişsel somatik anksiyete belirtilerinin saptanması ve derecelendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yarı yapılandırılmış ve uygulayıcı tarafından sorgulamayla hastanın durumuna en uygun madde seçilerek 0 – 4 arasında değerlendirilen 14 maddeden oluşur. Puan aralığı 0 – 56 arasındadır. Ölçeğin değerlendirilmesinde 0 – 5 puan arası anksiyetenin olmadığını, 6 – 14 puan arası minör anksiyeteyi, 15 puan ve üstü majör anksiyeteyi göstermektedir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (150).

3.5. Kan Ürünleri

Çalışmaya dahil edilen deneklerin her birinden enteküital venlerden 10 ml kadar kan alınmış, kanlar EDTA'lı biyokimya tüplerine alınarak NÜVE NF 048 markalı cihazda 4000 devirde 4 dakika santrifüj edilmiş, elde edilen serumlar 1.5 ml'lik ependorf tüplerine alınarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya laboratuvarında -80 derecelik dolapta muhafaza edilmiştir. BDNF, ELISA (sunred marka, Cat No:201-12-1303), CREB ELISA (sunred marka, Cat No:201-12-0616) hazır kitleri kullanılarak çalışıldı. BDNF ve CREB değerleri ng/ml olarak elde edildi.

3.6. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 programı kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için iki grup karşılaştırmalarında t-testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. İkiiden çok bağımsız grup verilerinin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Bulguları

Araştırma gruplarımız 18-69 yaşları arasında 45 hasta ve 43 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Çalışmaya alınan hastaların ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1: Hasta ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Özellikleri

	MDB GURUBU		KONTROL GRUBU	
	(n)	(%)	(n)	(%)
CİNSİYET				
Erkek	19	42.2	16	45,5
Kadın	26	57.8	27	54,5
Toplam	45		43	
EĞİTİM				
Okuma-yazma bilmeyen	8	17.8	2	4,7
İlkokul	10	22.2	9	21
Ortaokul	7	15.6	3	7
Lise	9	20	10	21,2
Üniversite	11	24,4	19	44,1
ÇALIŞMA DURUMU				
Çalışıyor	12	26.7	30	69.7
Çalışmıyor	33	73.3	13	30.3
MEDENİ DURUM				
Evli	23	51.1	25	58.1
Bekar	18	40	18	41.9
Dul - boşanmış	4	8,9	—	—
YAŞADIĞI YER				
Kırsal	12	26.7	5	11.6
Kent	33	73.3	38	88.4

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet, VKİ açısından eşleştirmiştir yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması ($32,68 \pm 10,50$) ile kontrol grubunun yaş ortalamasının ($32,48 \pm 10,41$) istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ($p = 0,929$) . Grupların eğitim durumlarına göre baktığımızda, major depresif gruptaki 45 hastanın 11'i (%24,4'ü) üniversite mezunu, 9'u (%20'si) lise mezunu, 8'i (%17,8'i) ortaokul mezunu, 10'u (%22,2'si) ilkokul mezunu, 9'u (%20) okuma yazma bilmediği idi. 43 kontrol grubunun 19'u (%44,1'i) üniversite mezunu, 10'u (%22,2'si) lise mezunu, 3'ü (%7'si) ortaokul mezunu, 9'u (%20'si) ilkokul mezunu, 2'si (% 4,7'si) okuma yazma bilmediği tespit edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p = 0,48$). Hastaların 14'ünün (%31'i), kontrollerden ise 20'sinin (% 46,5'i) sigara kullandığı ve sigara kullanma durumu açısından hasta ve kontroller arasında anlamlı fark bulunmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,448$). Medeni duruma göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır ($p = 0,133$). Hasta grubunun vücut kitle indeksi $23,84 \pm 5,16$; kontrol grubunun ki ise $24,27 \pm 5,01$ olarak saptanmış olup aralarında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,690$).

4.2. Hasta Grubunun Bazı Klinik Özellikleri

Hastaların hastalık başlangıcı ile ilişkili olaylar, hastaların ortalama yaşı, hastaneye yatışı, ilk atak geçirenlerin sayısı, ilk ataktaki yatış, ilk atakta suisid girişimi, hastanın soygeçmiş öyküsü, ilk depresif epizodun çeşidi incelendiğinde; hastaların 23'ü (%51,1'i) bir yaşam olayının sonrasında (reaktif), 22'sinin (%48,9'u) kendiliğinden (endojen) ortaya çıktığı idi. Kadın hastaların ($n = 26$, %57,8'i) yaş ortalaması $32,57 \pm 10,36$, erkek hastaların ($n = 19$, %42,2) yaş ortalaması $32,84 \pm 10,98$ idi. Hastaların 6'sının (%13,3'ü) hastaneye yatışının olduğu, ilk atakta ise sadece 1 (%2,2) hastanın yatışının olduğu idi. Hastaların 26'sı (%57,8'i) ilk ataktı. İlk atakta suisid girişimde 8 (%17,8) hastanın bulunduğu idi. Hastaların soygeçmişlerinde 32'sinin (%71'i) özellik olmadığı, 8'nin (%17,8'i) ailede depresyon, 5'nin (%11,1'i) şizofreni öyküsünün olduğu idi. Hastaların ilk depresif epizodunun; 3'ü (%6,7'si) psikotik, 6'sı (%13,3'ü) atipik, 17'si (%37,8'i) melankolik, 1'i (%2,2'si) mevsimsel, 18'i (%40'ı) tanımlanmamış olduğu idi. Hasta grubunda; EKT yapılan, suisid girişimde bulunan ve hastaneye yatışlarının az olmasından dolayı istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır.

4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının BDNF ve CREB Düzeylerine Göre Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının arasındaki BDNF ve CREB düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 2’de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan BDNF ve CREB karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır ($0,05 < p$).

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının BDNF ve CREB düzeylerine göre karşılaştırılması

	Hasta (n:45)	Kontrol (n:43)	t	p
	ort±ss	ort±ss		
BDNF	2,66±1.96	2.28±1.92	0,932	0,354
CREB	25.91±14.20	21.45±15.05	-1,429	0,157

BDNF: Beyinden Kaynaklanan Nörotrofik Faktör CREB: cAMP cevap elementi bağlayıcı proteini

4.4. İlk Atak Geçiren Hastalar ile Birden Fazla Atak Geçiren Hastaların Ölçek Puanları, BDNF ve CREB Düzeylerinin Karşılaştırılması

İlk atak geçiren hastaların birden fazla atak geçiren hastalara göre HDDÖ, HADÖ, KGI puanlarının ve BDNF düzeylerinin daha düşük olduğu bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($0,05 < p$). CREB düzeylerinin ilk atak geçiren hastalarda daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. ($0,05 < p$).

Tablo 3: İlk atak geçiren hastalar ile birden fazla atak geçiren hastaların ölçek puanları, BDNF ve CREB düzeylerinin karşılaştırılması

	İlk atak(n:26)	Daha fazla atak(n:19)	t	p
	ort±ss	ort±ss		
HDDÖ	24.88±4.03	27.52±4.57	- 2,051	0,046
KGİ	5.07±0,79	5.21±0.78	-0,559	0,579
BDNF	2,51±1,74	2,87±2,26	-0,599	0,552
CREB	26,12±15,31	25,62±12,91	0,115	0,909

HDDÖ: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği, KGİ: Klinik global izlenim ölçeği, BDNF: Beyinden Kaynaklanan Nörotrofik Faktör CREB: cAMP cevap elementi bağlayıcı proteini

4.5. Hastaların Cinsiyete Göre BDNF ve CREB Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastaların cinsiyetlerine göre BDNF ve CREB düzeylerinin karşılaştırılması tablo 4'te gösterilmiştir. Hasta grubu 19 (%42,2) erkek ve 26 (%57,8) kadından oluşmakta. Yapılan karşılaştırmada kadınların BDNF ve CREB düzeylerinin erkeklere göre daha düşük olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($0,05 < p$).

Tablo 4: Hastaların cinsiyete göre BDNF ve CREB düzeylerinin karşılaştırılması

	ERKEK (N:19 %42,2)	KADIN (26 %57,8)	t	p
	ort ± ss	ort±ss		
BDNF	2,74 ± 2,17	2,61 ± 1,84	-0,236	0,837
CREB	27,29 ± 14,31	24.90 ± 14.31	-0,554	0,58

BDNF: Beyinden Kaynaklanan Nörotrofik Faktör CREB: cAMP cevap elementi bağlayıcı proteini

Hasta ve kontrol grupları arasında CREB ve BDNF düzeylerinin birbirleriyle pozitif korelasyon ($r = 0,848$, $p < 0,01$) gösterdiği saptanmıştır. CREB ve BDNF'nin diğer parametrelerle bir korelasyonu tespit edilmemiştir. HDDÖ puanlarının KGİ ölçek puanı ile pozitif korelasyon ($r = 0,667$, $p < 0,01$) gösterdiği saptanmıştır. HDDÖ puanlarının atak sayısı ile pozitif korelasyonu ($r = 0,427$, $p < 0,05$) olduğu tespit edilmiştir. Hastaların atak sayıları ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon ($r = 0,426$, $p < 0,05$) gösterdiği saptanmıştır. Hastalık süresinin tedavi süreleri ile pozitif korelasyonu ($r = 0,827$, $p < 0,01$) olduğu tespit edilmiştir. VKİ'nin hastanın yaşı ($r = 0,658$, $p < 0,01$) ve hastalık başlama yaşı ($r = 0,633$, $p < 0,01$) ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

CREB, BDNF düzeyleri ve KGİ, HDDÖ, HADÖ puanlarının depresyon tiplerine göre varyans analizi (ANOVA) yapıldı. CREB, BDNF düzeyleri ve KGİ, HDDÖ, HADÖ puanlarının depresyon tiplerine göre anlamlı farklılık göstermemiştir ($0,05 < p$).

5. TARTIŞMA

Major depresyonda biyolojik faktörlerin rol oynadığı, bilinen bir gerçektir. Tetkik yöntemlerinde çok önemli gelişmeler sağlanmış olmasına rağmen hala tanı koymamıza doğrudan katkıda bulunacak biyolojik öngörücüler yoktur. Depresyonun biyolojik etiyolojisinde yeri olduğu düşünülen BDNF ve CREB parametreleri, 45 hasta ve 43 sağlıklı kontrolde karşılaştırıldı.

Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda BDNF ve CREB düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamış olup BDNF ve CREB düzeylerinin birbiri ile güçlü bir ilişkilerinin olduğunu tespit ettik. BDNF ve CREB düzeylerinin sosyodemografik ve ölçek puanları ile ilişkisinin olmadığını saptadık. Hamilton depresyon ölçeğinin KGI puanları ve atak sayısı; VKİ'nin ise hastanın yaşı ve hastalık başlama yaşı ile ilişkili olduğu tespit ettik.

Literatürde BDNF ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda serum BDNF düzeyleri açısından hasta ($2,66 \pm 1,96$ ng/ml) ve kontrol ($2,28 \pm 1,92$) grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Melankolik özellik gösteren 40 depresif hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmada; gruplar arasında BDNF düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamış olup çalışmamızı destekler niteliktedir (151). Fernandes ve arkadaşları, Gustafsson ve arkadaşları depresyon hastalarının serum ya da plazma BDNF düzeyinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıkları çalışmalarda, BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmadığını bildirmişlerdir (152, 153) ve bu sonuçlar çalışmamızı destekler niteliktedir. Kim ve arkadaşları (86) depresif hasta ve kontrol grupları arasında plazma BDNF seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır. Lee ve arkadaşları depresif hastalarda plazma BDNF seviyelerinin, kontrollerden istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamayacak şekilde düşük olduğunu tespit etmişlerdir (154). Ziegenhorn ve arkadaşları yaşlı depresif hastaları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmalarında benzer bir sonuç elde etmişlerdir (155). Literatürde genel olarak major depresif hastaların kontrollerle karşılaştırılmasında serum BDNF düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Bunlardan bazıları; Sen ve arkadaşları yaptıkları bir meta-analizde depresif hastalar ve sağlıklı kontrollerde serum BDNF düzeylerini inceleyen 11

çalışmayı ele almış ve depresif hasta grubunda kontrollere kıyasla serum BDNF seviyelerinin anlamlı düzeyde düşük olduğunu bulmuşlardır (100). Karage ve arkadaşlarının 30 majör depresif hasta ve 30 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında; hasta grubunda kontrol grubuna göre önemli derecede azalmış BDNF seviyesini tespit etmişlerdir. BDNF'deki bu azalmayı, artmış depresyon şiddetine sahip olan kadın hastalarda daha fazla gözlemlemişlerdir (156). Lee ve arkadaşlarının (157) tekrarlayan epizodlu major depresyonlu hastaları ilk atak ve normal kontrollerle karşılaştırmasında; BDNF'nin çok düşük düzeylerde olduğunu ve suicidal girişimli hastalarda suicidal girişimi olmayanlara göre BDNF düzeyinin önemli derecede düşük seviyelerde olduğunu bulmuşlar (157). Shimizu ve arkadaşları (158), Molendijk ve arkadaşları (159), Kimpot ve arkadaşları (160) Karlović ve arkadaşları (161)'nin yaptıkları çalışmalarda major depresyon hastalarında serum BDNF seviyelerinde azalma olduğunu bildirilerek literatürü desteklemişlerdir.

Çalışmamızda hastaların cinsiyetlerine göre BDNF düzeylerinin karşılaştırılmasında; kadınların ($2,61 \pm 1,84$ ng/ml) BDNF düzeylerinin erkeklere ($2,74 \pm 2,17$ ng/ml) göre daha düşük olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($0,05 < p$). Lommatzsch ve arkadaşlarının Shimuzu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda BDNF düzeylerinin cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlılığı yoktu ve sonuçlarımızla uyumluydu (61, 158).

BDNF'nin standart bir seviyesinin olmaması ile birlikte ırk, yaş ve cinsiyete göre değişebilmektedir (61, 68). Hasselbalch ve arkadaşlarının 85 depresif hasta ve 50 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; BDNF düzeyinin; atak sayısı, toplam hastalık süresi ve atak tipi ile istatistiksel olarak bir anlamlılığı olmadığı, yaş, cinsiyet, VKİ, sigara, HDDÖ puanı, fiziksel egzersiz ile ilişkili bulunmuştur (162). Bizim çalışmamızda atak tipi ve atak sayısının BDNF düzeyi ile anlamlı ilişkisinin olmaması ile uyumludur. Çalışmamızda depresyon hastalarının şiddeti HDDÖ ($26,00 \pm 4,42$) ile değerlendirilmiş olup BDNF düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara ile BDNF seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda hastalığın şiddeti ile BDNF düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (156, 158, 163).

CREB'in depresyon patogeneğinde ve antidepresanlara verilen cevapta rol oynayabileceği düşünülmektedir. Literatürde depresyonun CREB ile ilişkisini araştıran çok az sayıda klinik çalışma vardır. Çalışmamızda major depresif hastalar ($25,91 \pm 14,20$ ng/ml) ile sağlıklı kontroller ($21,45 \pm 15,05$ ng/ml) serum CREB düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. CREB seviyelerinin yaş, cinsiyet, hastaların klinik özellikleri ve ölçek puanları ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. Lai ve arkadaşlarının 21 major depresif hasta ve 21 kontrol grubunun CREB düzeylerine göre karşılaştırıldığı çalışmada; gruplar arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilememiş olup çalışmamızın bulgularını desteklemektedir (141). Fakat başka bir çalışmada major depresif hastalarda kontrol grubuna göre CREB-mRNA'da artış olduğu gösterilmiştir (142). Ren ve arkadaşlarının 23 depresyon ve 22 kontrol grubunun CREB proteini ve CREB-DNA düzeylerine göre karşılaştırdıkları çalışmada; depresyon hastalarının kontrol grubuna göre nötrofillerin nükleer fraksiyonlarında CREB ve CREB-DNA ekspresyonunun azaldığı, CREB ve CREB-DNA protein seviyelerinin yaş ve cinsiyetle korelasyonunun olmadığını bildirmişler (143). Çalışmamızın, CREB seviyesinin yaş ve cinsiyetler arasında anlamlılığının olmaması ile uyumludur. Depresif hastaların yapılan postmortem çalışma sonuçlarında farklılık olsa da CREB'in önemli bir marker olabileceğini destekler niteliktedirler. Depresif hastaların ölüm sonrası çalışmalarında fibroblastlarda CREB fosforilasyonunun azaldığı gösterilmiştir (138, 164). Yamada ve arkadaşları tedavi almayan depresyon hastalarının orbitofrontal kortekslerinde CREB düzeyinde azalma olduğunu göstermişlerdir (165). Laifelfend ve arkadaşları depresif hastaların prefrontal kortekslerinde CREB fosforilasyonunda artış olduğunu bildirmişlerdir (138). Young ve arkadaşları MDB, bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarının CREB fosforilasyonunun kontrollerle karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlılık olmadığını fakat suid girişi ile ölenlerin amigdala hücrelerinde CREB fosforilasyonunun daha yüksek olduğunu tespit etmişler (166). Odagaki ve arkadaşları ise depresyon hastalarının prefrontal kortekslerinde CREB düzeyinin yüksek olduğunu göstermişlerdir (167). CREB depresyonun belirtilerinden; isteksizlik, sinirli duygudurum gibi davranışların beyindeki merkezleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (123)

Çalışmamızda CREB düzeyi ile hastalık şiddetini ölçen HDDÖ puanları ($26,00 \pm 4,42$) arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($0,05 < p$). Ren ve arkadaşlarının (143) yaptığı çalışmada; CREB protein düzeylerinin HDDÖ puanları arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu ve depresyonun şiddeti ile ilgili iyi bir marker olabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında CREB ve BDNF düzeylerinin birbirleriyle pozitif korelasyon ($r = 0,848$, $p < 0,01$) gösterdiği saptanmıştır. BDNF ve CREB'in depresyonun patofizyolojisinde birbirleri ile ilişkili oldukları hem prelinik hem de klinik çalışmalarda gösterilmiş olup, çalışmamızın bu bulgusunu desteklemektedir. CREB ve BDNF'nin birbirleri ile ilişkili olduklarını gösteren bazı çalışmalar; Chen ve arkadaşları ve Dowlatsahi ve arkadaşlarının major depresyon öyküsü olan ve tedavi almayan hastalarda yaptıkları postmortem iki çalışmada; temporal kortekslerinde total BDNF ve CREB ekspresyonunda azalma olduğunu göstermişlerdir (144, 145). Karage ve arkadaşları stres ve depresyonun CREB aracılı BDNF ekspresyonunu azalttığını, antidepresanların ise artırdığını ileri sürmüşlerdir. Ancak izlenen BDNF değişikliklerinin kandaki BDNF miktarındaki değişimlerle değil, BDNF salınım düzeyi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (168). Galter ve arkadaşları, Martinowich ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda BDNF transkripsiyonun CREB yolu üzerinden aktifleştğini bildirmişlerdir (169, 81). Angelucci ve arkadaşları yaptıkları prelinik çalışmada; CREB ve BDNF'nin depresyon patofizyolojisinde rol oynayan nörotrofik faktörlerin genetik sinyallerin iletiminde kilit rol oynadığını ortaya koymuşlardır (170). Gonli ve arkadaşlarının kronik strese maruz bırakarak yaptıkları hayvan çalışmasında; BDNF-CREB sisteminin çevresel uyaranlara verilen cevapta önemli rol oynadığını göstermişlerdir (171).

Yulug ve arkadaşları CREB ve BDNF'nin antidepresan tedavilere yanıt öngörücüsü olabileceğini belirtmişlerdir (172). Hipokampusta CREB ve BDNF'nin etkilerinin aynı grup nöronlarda gözlemlendiğini ve CREB'in işlevlerinde azalmanın BDNF eksikliğine neden olabileceğini belirtilmiştir (18). Saarelainen ve arkadaşları antidepresan tedavinin CREB döngüsünü aktive edici etki gösterdiği ve artan CREB aktivitesi sonucu BDNF ve TrkB (Tirozin kinaz) gibi hedef genlerin ekspresyonunun arttığı, nöron işlevlerinin devamlılığı ve nöronların farklılaşmasını sağladığını

göstermişlerdir (20). Koch ve arkadaşları 17 major depresyon hastasına 6 hafta boyunca IPT uygulayarak tedavi yanıtlarının BDNF ve CREB fosforilasyonuna göre karşılaştırdıkları çalışmada; CREB fosforilasyonun BDNF için iyi bir indükleyici olduğunu fakat tedavi seyrinin CREB fosforilasyonu için anlamlılığının olmadığını tespit etmişler (146). Juhasz ve arkadaşları bazı BDNF ve CREB1 genotiplerinin depresyon gelişimi için yüksek risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (116). BDNF'nin yanı sıra diğer depresyon göstergelerinin (tirozin hidroksilaz, NPY, CRF, dinorfinler gibi) de CREB tarafından düzenlendiğini bildirmişlerdir (173, 174, 175). CREB ve BDNF'nin ruhsal durumun belirlenmesinde önemli bir rol oynayabileceği moleküler düzeyde ortaya koyulmuştur (176).

6. SONUÇ

Çalışmamız serum BDNF ve CREB düzeylerinin major depresyonlu hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırılması idi. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunun BDNF ve CREB düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamış olup literatür ile uyumlu değildi. BDNF ve CREB düzeylerinin birbirleri ile güçlü ilişkilerinin olduğunu tespit ettik. Literatürdeki birden fazla prelinik ve klinik çalışma ile bu ilişki desteklenmekte idi. BDNF ve CREB düzeylerinin sosyodemografik özellikler, hasta klinik özellikleri ve ölçek puanları ile ilişkisinin olmadığını saptadık. Hamilton depresyon ölçeğinin KGI, SYYÖ puanları ve atak sayısı ile VKİ'nin ise hastanın yaşı ve hastalık başlama yaşı ile ilişkili olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birincisi sadece serumdaki BDNF ve CREB değerlerine bakmış olmamızdır. Plazma ve tam kandaki değerlere bakılması sonuçların güvenilirliği açısından değerli olacaktır. Çalışmanın örneklem boyutu, diğer kısıtlılıklardandır.

Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler ışığında, BDNF ve CREB düzeylerinin major depresyon ile ilişkisini gösterememiş olup, birbirleri ile ilişkili olduklarını tespit ettik. BDNF ve CREB ile ilgili şu anki bilgilerimiz oldukça kısıtlıdır. Bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Kesler, RC., Berglund, P., Demler, O., ve ark., (2003), ‘‘ The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Result From The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)’’, JAMA, 289: 3095-3105.
2. Kırılı, S. (2013). Depresyon Üzerine Düşünceler. 1. Baskı. İstanbul: Ekspres Basımevi,19-20.
3. Murray, CJL., Lopez, AD., (1996), ‘‘The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability for Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020’’, World Health Organization, Geneva.
4. Katon, W., Lin, EH., Kroenke, K., (2007), ‘‘The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness’’, Gen Hosp Psychiatry, 29:147-155.
5. Strine, TW., Chapman, DP., Kobau, R., ve ark., (2004), ‘‘Depression, Anxiety, and Physical Impairments and Quality of Life in The U.S Noninstitutionalized Population’’ Psychiatr Serv, 55:1408-1413.
6. Leuchter, AF., Cook, IA., Marangell, LB., ve ark., (2009), ‘‘Comparative Effectiveness of Biomarkers and Clinical Indicators for Predicting Outcomes of SSRI Treatment in Major Depressive Disorder, Results of The BRITE-MD Study’’, Psychiatry Res, 30, 169 (2): 124-131.
7. Keller, MB., McCullough, JP., Klein, DN., ve ark., (2000), ‘‘A Comparison of Nefazodone, the Cognitive Behavioral-analysis System of Psychotherapy, and their Combination For the Treatment of Chronic Depression’’, N Engl J Med, May, 18, 342 (20): 1462-1470.
8. Conwell, Y., Duberstein, PR., Caine, ED., (2002), ‘‘Risk Factors For Suicide in Later Life’’, Biol Psychiatry, 52:193-204.
9. Monk, M. (1987), ‘‘Epidemiology of suicide’’, Epidemiol Rev, 9:51-69.
10. Litman, RE., Jacobs, D., Brown, HN., Madison, CT., (1989), ‘‘Suicides: What do They Have in Mind? Suicide: Understanding and Responding’’, International Universities Press, 143-154.
11. Fava, GA., Fabbri, S., Sonini, N., (2002), ‘‘Residual Symptoms in Depression: An emerging therapeutic target’’, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 26: 1019-1027.
12. Shiloh, R., Stryjer, R., Weizman, A., ve ark., (2006), Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy. Informa Healthcare.

13. Huang, E.J., Reichardt, L.F., (2003), ‘‘Trk receptors: Roles in Neuronal Signal Transduction’’, *Annu. Rev. Biochem.*, 72, 609-642.
14. Kaplan & Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock, Benjamin J, Sadock Virginia A. Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 84-97.
15. Duman, R.S. (2009), Neurochemical Theories of Depression: Preclinical studies. In *Neurobiology of Mental Illness Third Edition*. Charney DS, Nestler EJ (eds) Oxford University Press New York, 413-434.
16. Angolucci F, Brene S, Mathe AA., (2005), ‘‘BDNF in Schizophrenia and Depression and Corresponding Animal Models’’, *Molecular Psychiatry*, 10:345-352.
17. Dwivedi, Y., (2009), ‘‘Brain-derived Neurotrophic Factor: Role in Depression and Suicide’’, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 5:433-449.
18. Grpınar, D., Erol, A., Mete, L., (2007), ‘‘Depresyon ve Nöroplastisite’’, *Klinik Psikofarmakoloji Blteni*, 17: 100 – 10
19. Nibuya, M., et al., (1995), ‘‘Regulation of BDNF and TrkB mRNA in Rat Brain by Chronic Electroconvulsive Seizure and Antidepressant Drug Treatments’’, *J. Neurosci.* 15, 7539–7547.
20. Saarelainen, T., Hendolin, T., Lucas, G., ve ark., (2003), ‘‘Activation of the TrkB Neurotrophin Receptor in Induce by Antidepressant Drugs and is Required for Antidepressant – Induce Behavioral Effects’’, *J Neurosci*, 23:349-357.
21. Key, L., (1998), ‘‘Birinci Basamakta Depresyon: Tanıma, Ele Alma, Yönlendirme’’ *Psikiyatri Dünyası*, 1: 5-12.
22. Goodwin, R.D., Jacobi, F., Bittner, A., ve ark., (2007), ‘‘Duygudurum Bozukluklarının Epidemiyolojisi. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. Eds: DJ Stein, DJ Kupfer, AF Schatzberg, eviri Editörü T Oral, İstanbul, (The American Psychiatric Publishing) Sigma Publishing, s.33-54.
23. Yetken, S., zgen, F., (2007), ‘‘Tarihsel Bakış İçinde Depresyon’’ *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 3 (47) :1-5.
24. Köknel, ., (2000), ‘‘Duygudurum Bozukluklarının Tarihçesi’’, *Duygudurum Dizisi* 1:5-1.
25. *Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR)*. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2001.
26. Kaya, B., Kaya, M., (2007), ‘‘1960’lardan Günümüze Depresyonun Epidemiyolojisi, Tarihsel Bir Bakış’’, *Klinik Psikiyatri*, 10:3-10.
27. Bruntland, G.H., (2000), ‘‘2 Mental Health in The 21st Century’’, *Bulletin of The World Health Organization*, 78 (4) : 411.

28. Hebebrand, J., Scherag, A., Schimmelmann, BG., Hinney, A., (2010), ‘‘Child and Adolescent Psychiatric Genetics’’, Eur Child Adolesc Psychiatry, 19:259-79
29. Mineka, S., Watson, D., Clark, LA., (1998), ‘‘Comorbidity of Anxiety and Unipolar Mood Disorders’’, Annu Rev Psychol, 49:377-412.
30. Brown, TA., Campbell, LA., Lehman, CL., et al., (2001), ‘‘Current and lifetime Comorbidity of the DSM-IV Anxiety and Mood Disorders in a Large Clinical Sample’’, J, Abnorm Psychol, 110:585-599.
31. Weissman, MM., Bland, RC., Canino, GJ., et al., (1996), ‘‘Cross-national Epidemiology of Major Depression and Bipolar Disorder’’, JAMA, 276:293-299.
32. K ro glu, E. G le  C. (2007.). Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birli i Yayınevi.
33.  zt rk, O. (2008). Ruh Sa lı ı ve Bozuklukları Yenilenmi . 11. Baskı. Ankara: Tuna Matbaacılık. 337-405.
34. Beck, AT., Rush, AJ., Shaw, BF., Emery, G., (1979), ‘‘Cognitive Therapy of Depression’’, Guilford Pres, New York, 28-36.
35. Işık, E. (2012). Biyolojik Psikiyatri. 1. Baskı. Has Matbaacılık. İstanbul.
36. Pedro, L., Delgado, MD., Francisco, A., (2007) ‘‘Duygudurum Bozukluklarının N rokimyası’’   : Stain DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, Editörler. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. İstanbul: Sigma Publishing; 2007:101-116
37. Işık, E. (2003). Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. 1. Baskı. Ankara: G rsel Sanatlar Matbaacılık. 258-333
38. Leonard, BE. (1997), ‘‘The Role of Noradrenalin  n Depression’’, A Review, J Psychopharmacology, 11(4):39-47.
39. Delgado, PL., Moreno, FA., (2000), ‘‘Role of Norepinephrine  n Depression’’ J Clin Psychiatry, 61:5-12.
40. Meyer, JH., McNelly, HE., Sagrati, S., ve ark., (2006), ‘‘Elevated Putamen D2 receptor Binding Potential in Major Depression with Motor Retardasyon:an 11C Raclopride Positron Emission Study’Am J Psychiatry, 163 (9) : 1594-1602.
41. Markou, A., Kosten, TR., Koob, GF., (1998), ‘‘Neurobiological Similarities in Depression and Drug Dependence A Self-medication Hypothesis’’, Neuropsychopharmacology, 18:135-174.
42. Soysal, A. ., Uzbay,  T., (2006), ‘‘Beyin  d llendirme Sistemi Major Depresyon Tedavisinde Yeni Bir Hedef Olabilir Mi?’’, Yeni Symposium, 44: 3-11.
43. Sharpley, CF., (2009), ‘‘Pathways to depression; A review of the evidence’’, Libertas Article wiew, 6:213, 411.
44. Alt, A., Nisenbaum, ES., Bleakman, D., ve ark., (2006), ‘‘ A role AMPA receptors in mood disorders’’, Biochem Pharmacol, 28 ; 71 (9) : 1273-1278.

45. Seidman, SN. (2005), The Neuroendocrinology of Mood Disorders: In Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF (editors). The American Psychiatry Publishing Textbook of Mood Disorders, 117-130.
46. Antonijevic, IA., (2006), "Depressive Disorders-Is it Time to Endorse Different Pathophysiologies?", Psychoneuroendocrinology 31:1-15.
47. Liston, BS., McEwen, BJ., Casey, C., (2009), "Psychosocial Stress Reversibly Disrupts Prefrontal Processing and Attentional Control", Proceeding of the National Academy of Science.
48. Brouwer, JP., Appelhof, BC., Hoogendijk, WJ., (2005), European Journal of Endocrinology, 152:185-191
49. Almeida, OP., Alfonso, H., Flicker, L., et al., (2011), "Thyroid Hormones and Depression: The Health in Men Study", Am J Geriatr psychiatry, 19 (9): 763-770.
50. Seidman, SN., Rabkin, JG., (1998), "Testosterone Replacement Therapy For Hypogonadal Men with SSRI-refractory Depression", Journal of affective disorders, 48 (2): 157-161.
51. Fuchs, E., Czeh, B., Korte, MHP., Michaelis, T., Lucassen, PL., (2004), "Alterations of Neuroplasticity in Depression: The Hippocampus and Beyond", Eur Neuropsychopharmacol, 14: 481 – 90.
52. Doidge, N. (2007), "The Brain That Changes Itself", Penguin Books, London.
53. Grafman, J. (2000), "Conceptualizing Functional Neuroplasticity", Journal of Communication Disorders, 33 (4): 345-346.
54. Casey, BJ., Giedd, JN., Thomas, KM., (2000), "Structural and Functional Brain Development and Its Relation to Cognitive Development", Biol Psychol, 54: 241-257.
55. Knudsen, El., (2004), "Sensitive Periods in The Development of The Brain and Behavior", J Cogn Neurosci, 16: 1412-1425.
56. Lamprcht, A., Ledoux, J., (2004), 'Structural Plasticity and Memory', Nat Neurosci, 5: 45-54.
57. Kotan, Z., Sarandöl, E., Kırhan, E., Özkaya, G., Kırılı, S., (2012), "Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Vascular Endothelial Growth Factor and Leptin Levels in Patients with a Diagnosis of Severe Major Depressive Disorder with Melancholic Features", Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 2:65-74.
58. Duman, RS., Monteggia, LM., (2006), 'A Neurotropic Model For Stress-Related Mood Disorders', Biol Psychiatry, 59:1116-1127.

59. Gould, TD., Gow, ER., O'Donnel, KC., ve ark., (2007), "Targeting Signal Transduction Pathways in The Treatment of Mood Disorders: Recent Insight Into The Relevance of The WNT Pathway", *CNS Neurol Disor Drug Targets*, 6: 193-204.
60. Hofer, M., Pagliusu, SR., Hohn, A., Leibrock, J., Barok, YA., (1990), "Regional Distrubition of Brain Derived Neurotrophic Factor mRNA in The Adulth Mause Brain", *EMBO J* 9(8): 2459-2464.
61. Lommatzsh, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff- Werner, P., Virchow, JC., (2005b), "The Impact of Age, Weith and Gender on BDNF Levels in Human Platelets and Plasma", *Neurobio. Aging* 26(1): 115- 123.
62. Fujimura, H., Altar, CA., Chen, R., Nakamura, T., Nakahashi, T., Kambayashi, J., Sun B., Tandon NN., (2002), "Brain Derived Neurotrophic Factor is Stored in Human Platelets and Released by Agonist Stimulation", *Thromb, Haemost*, 87(4): 728- 734.
63. Russo-Neustadt, AA., Chen, MJ., (2005), "Brain-Derived Neurotrophic Factor and Antidepressant Activity", *Curr Pharm Des*, 11:1495-1510.
64. Yuan, J., Yankner, BA., (2000), "Apoptosis in The Nervous System", *Nature* 407 (6805): 802-809.
65. Schmidt, HD., Duman, RS., (2007), "The Role of Neurotrophic Factors in Adult Hippocampal Neurogenesis, Antidepressant Treatments and Animal Models of Depressive-like Behavior", *Behavioural Pharmacology*, 18: 391 – 418
66. Chaldakov, GN., Tonchev, AB., Manni, L., Krabbe, KS., Nielsen, AR., Krogh-Madsen R., (2007), "Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Type 2 Diabetes", *Diabetologia*, 50:431-438.
67. Trajkovska, V., Marcussen, AB., Vinberg, M., Hartvig, P., Aznar, S., Knudsen, GM., (2007), "Measurements of Brain Derived Neurotrophic Factor, Methodological Aspects and Demographical Data", *Brain Res Bull*, 73(1–3):143–9.
68. Mitoma, M., Yoshimura, R., Sugita, A., et al., (2008), "Stress at Work Alters Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels and Plasma 3-methoxy-4-Hydroxyphenylglycol (MHPG) Levels in Healthy Volunteers: BDNF and MHPG as Possible Biological Markers of Mental Stress?", *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:679-685.
69. Matthews, VB., Astrom, MB., Chan, MH., Bruce, CR., Krabbe, KS., Prelovsek, O., Akerstrom, T., Yfanti, C., Broholm, C., Mortensen, OH., Penkowa, M., Hojman, P., Zankari, A., Watt, MJ., (2009), "Brain-Derived Neurotrophic Factor is Produced by Skeletal Muscle Cells in Response to Contraction and Enhances Fat Oxidation Via Activation of AMP-activated Protein Kinase", *Diabetologia*, 52(7):1409-18.
70. Wermter, AK., Laucht, M., Schimmelmann, BG., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, EJ., Rietschel, M., Becker, K., (2010), "From Nature Versus Nurture, Via Nature and Nurture, to Gene X Environment Interaction in Mental Disorders", *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19(3):199-210.

71. Möller, HJ., Rujescu, D., (2010), "Pharmacogenetics-genomics and Personalized Psychiatry" *Eur Psychiatry*, 25:291-3.
72. Butler, MO, Morinobu, S., Duman, RS., (1993), "Chronic Electroconvulsive Seizures Increase The Expression of Serotonin₂ Receptor mRNA in Rat Frontal Cortex", *J Neurochem*, 61(4):1270-6.
73. Karage, F., Bondolfi, G., Gervasoni, N., Schwald, M., Aubry, JM., Bertschy, G., (2005), "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*, 57(9):1068-72.
74. Smith, M.A., Makino, S., Kvetnansky, R., Post, RM., (1995), "Stress and Glucocorticoids Affect The Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurotrophin-3 mRNAs in The Hippocampus", *J. Neurosci*, 15(3 Pt 1), 1768-1777.
75. Brunoni, AR., Lopes, M., Fregni, F., (2008), "A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies on Major Depression and BDNF levels: Implications for The Role of Neuroplasticity in Depression", *Int Neuropsychopharmacol*, 11(8):1169-80.
76. Licinio, J., Dong, C., Wong, M.L., (2009), "Novel Sequence Variations in The Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene and Association with Major Depression and Antidepressant Treatment Response" *Arch, Gen, Psychiatry*, 66 (5), 488-497.
77. Sarchiapone, M., Carli, V., Roy, A., Iacoviello, L., Cuomo, C., Latella, M.C., Di Giannantonio, M., Janiri, L., De Gaetano, M., Janal, MN., (2008), "Association of Polymorphism (Val66Met) of Brainderived Neurotrophic Factor with Suicide Attempts in Depressed Patients", *Neuropsychobiology*, 57(3), 139-145.
78. Beevers, CG., Wells, TT., Mcgeary, JE, (2009), "The BDNF Val66Met Polymorphism is Associated with Rumination in Healthy Adults", *Emotion*, 9 (4), 579-584.
79. Donaldson, C., Lam, D., Mathews, A., (2007), "Rumination and Attention in Major Depression", *Behav, Res, Ther*, 45(11), 2664-2678.
80. Neto, FL., Borges, G., Torres-Sanchez, S., Mico, JA., Berrocoso, E., (2011), "Neurotrophins Role in Depression Neurobiology:A Review of Basic and Clinical Evidence", *Curr Neuropharmacol*. 9 (4): 530-52.
81. Martinowich, K., Lu, B., (2008), "Interaction Between BDNF and Serotonin: Role in Mood Disorders", *Neuropsychopharmacol*, 33(1):73-83.
82. Galter, D., Unsicker, K., (2000), "Brain-Derived Neurotrophic Factor and TrkB are Essential for cAMP-mediated Induction of The Serotonergic Neuronal Phenotype", *J Neurosci Res*, 61: 295–301.
83. Duncan, LE., Hutchison, KE., Carey, G., Craighead, WE., (2009), "Variation in Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene is Associated with Symptoms of Depression", *J Affect Disord*, 115: 215–219

84. Angelucci, F., Brenè, S., Mathé, A.A., (2005), 'BDNF in Schizophrenia, Depression and Corresponding Animal Models', *Mol Psychiatry*, 10 (4) : 345-52.
85. Kim, S., Choi, K.H., Baykiz, A.F., Gershenfeld, H.K., (2007a), 'Suicide Candidate Genes Associated with Bipolar Disorder and Schizophrenia : An Exploratory Gene Expression Profiling Analysis of Post Mortem Prefrontalcortex', *BMC Genomics* 8, 413.
86. Kim, Y.K., Lee, H.P., Won, S.D., Park, E.Y., Lee, H.Y., Lee, B.H., Lee, S.W., Yoon, D., Han, C., Kim, D.J., Choi, S.H., (2007b), 'Low Plasma BDNF Is associated with Suicidal Behavior in Major Depression', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31, 78–85.
87. Pandey, G.N., Ren, X., Rizavi, H.S., Conley, R.R., Roberts, R.C., Dwivedi, Y., (2008), 'Brain-Derived Neurotrophic Factor and Tyrosine Kinase-B Receptor Signalling in Post-mortem Brain of Teenage Suicide Victims', *International Journal of Neuro-Psychopharmacology*, 11, 1047–1061.
88. Karege, F., Vaudan, G., Schwald, M., Perroud, N., La Harpe, R., (2005), 'Neurotrophin Levels in Postmortem Brains of Suicide Victims and The Effects of Antemortem Diagnosis and Psychotropic Drugs', *Brain Research, Molecular Brain Research* 136, 29–37.
89. Dwivedi, Y., Rizavi, H.S., Conley, R.R., Roberts, R.C., Tamminga, C.A., Pandey, G.N., (2003), 'Altered Gene Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Receptor Tyrosine Kinase-B in Postmortem Brain of Suicide Subjects', *Archives of General Psychiatry*, 60, 804–815.
90. Lee, B.H., Kim, Y.K., (2010), 'BDNF mRNA Expression of Peripheral Blood Mononuclear Cells was Decreased in Depressive Patients Who had or had not Recently Attempted Suicide', *Journal of Affective Disorders*, 125, 369–373.
91. Fiori, L.M., Turecki, G., (2010), 'Genetic and Epigenetic Influences on Expression of Spermine Synthase and Spermine Oxidase in Suicide Completers', *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13, 725–736.
92. Keller, S., Sarchiapone, M., Zarrilli, F., Videtic, A., Ferraro, A., Carli, V., Sacchetti, S., Lembo, F., Angiolillo, A., Jovanovic, N., Pisanti, F., Tomaiuolo, R., Monticelli, A., Balazic, J., Roy, A., Marusic, A., Coccozza, S., Fusco, A., Bruni, C.B., Castaldo, G., Chiariotti, L., (2010), 'Increased BDNF Promoter Methylation in The Wernicke Area of Suicide Subjects', *Arch Gen Psychiatry*, 67 (3) : 258-67.
93. Kang, H.J., Kim, J.M., Lee, J.Y., Kim, S.Y., Bae, K.Y., Kim, S.W., Shin, I.S., Kim, H.R., Shin, M.G., Yoon, J.S., (2013), 'BDNF Promoter Methylation and Suicidal Behavior in Depressive Patients', *Journal of Affective Disorders* 151, 679–685.

94. Yoshimura, R., Mitoma, M., Sugita, A., Hori, H., Okamoto, T., Umene, W., et al., (2007), ‘‘Effects of Paroxetine or Milnacipran on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Depressed Patients’’, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31 (5): 1034–7.
95. Gorgulu, Y., Caliyurt, O., (2009), ‘‘Rapid Antidepressant Effects of Sleep Deprivation Therapy Correlates with Serum BDNF Changes in Major Depression’’, *Brain Res Bull*, 80 (3): 158–62.
96. Piccinni, A., et al., (2009), ‘‘Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in Treatment-Resistant Depressed Patients Receiving Electroconvulsive Therapy’’, *Eur Neuropsychopharmacol*, 19: 349–355.
97. Toups, MS., Greer, TL., Kurian, BT., Grannemann, BD., Carmody, TJ., Huebinger, R., Rethorst, C., Trivedi, MH., (2011), ‘‘Effects of Serum Brain Derived Neurotrophic Factor on Exercise Augmentation Treatment of Depression’’, *J Psychiatr Res*.
98. Bocchio-Chiavetto, L., Bagnardi, V., Zanardini, R., Molteni, R., Nielsen, MG., Placentino, A., Giovannini, C., Rilloso, L., Ventriglia, M., Riva, MA., Gennarelli, M., (2010), ‘‘Serum and Plasma BDNF Levels in Major Depression: A Replication Study and Meta-Analyses’’, *World J Biol Psychiatry*, 11:763–773.
99. Brunoni, AR., Lopes, M., Fregni, F., (2008), ‘‘ A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies on Major Depression and BDNF Levels: Implications for The Role of Neuroplasticity in Depression’’, *Int J Neuropsychopharmacol*, 11:1169–1180.
100. Sen, S., Duman, R., Sanacora, G., (2008), ‘‘Serum Brain-derived Neurotrophic Factor, Depression, and Antidepressant Medications: Meta-Analyses and Implications’’, *Biol Psychiatry*, 64 : 527–532.
101. Hashimoto, K., Shimizu, E., Iyo, M., (2004), ‘‘Critical Role of Brain-derived Neurotrophic Factor in Mood Disorders’’, *Brain Res Brain Res Rev*, 45 : 104–114.
102. Durany, N., Michel, T., Zoehling, R., ve ark.,(2001), ‘‘Brain-derived Neurotrophic Factor and Neurotrophin-3 in Schizophrenic Psychoses’’, *Schizophr Res*, 52:79-86.
103. Weickert, CS., Hyde, TM., Lipska, BK., ve ark., (2003), ‘Reduced Brain Derived Neurotrophic Factor in Prefrontalcortex of Patients with Schizophrenia’, *MolPsychiatry*, 8:592-610.
104. Hall, D., Dhillia, A., Charalambous, A., Gogos, JA., Karayiorgou, M., (2003), ‘Sequence Variants of The Brain-derived Neurotrophic factor (BDNF) Gene are Strongly Associated with Obsessive-compulsive Disorder’, *Am J Hum Genet*, 73:370-376.

105. Rocha, FF., Malloy-Diniz, L., Lage, NV., Correa, H., (2010), 'Positive Association Between MET Allele (BDNF Val66Met polymorphism) and Obsessive-compulsive Disorder', *Rev Bras Psyciatr* 32: 323-324.
106. Montminy, MR., Bilezikjian, LM., (1987), "Binding of A Nuclear Protein to The cyclic-AMP Response Element of The Somatostatin Gene", *Nature*, 328 (6126) : 175-8.
107. Yamamoto, KK., Gonzalez, GA., Biggs, WR., et al., (1988), "Phosphorylation-Induced Binding and Transcriptional Efficacy of Nuclear Factor CREB", *Nature*, 334 (6182) : 494-8.
108. Carlezon, WJ., Duman, RS., Nestler, EJ., (2005), "The Many Faces of CREB", *Trends Neurosci*, 28 (8): 436-45.
109. Mössner, R., Mikova, O., Koutsilieri, E., Saoud, M., Ehrlis, AC., Müller, N., Fallgatter, AJ., Riederer, P., (2007), "Consensus Paper of The WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression", *World J Biol Psychiatry*, 3: 141-174.
110. Yamada, S., Yamamoto, M., Ozawa, H., et al., (2003), "Reduced Phosphorylation of cyclic-AMP Responsive Element Binding Protein in The Post-mortem Orbitofrontal Cortex of Patients with Major Depressive Disorder", *J Neural Trans*, 110: 671-680.
111. Kierszenbaum, AL. (2007). *Histology and Cell Biology An Introduction to Pathology*. Second edition. Canada: Elsevier, 85-104.
112. Cheng, JC., Esparza, S., Sandoval, S., et al., (2007), "Potential Role of CREB as a Prognostic Marker in Acute Myeloid Leukemia", *Future Oncology*, 3 (4): 475-480.
113. Ghosh, A., Greenberg, ME., (1995), "Calcium Signalling in Neurons: Molecular Mechanism and Cellular Consequences", *Science*, 268: 239-247.
114. Jean, D., Harbison, M., McConkey, DJ., (1998), "CREB and Its Associated Proteins Act as Survival Factors For Human Melanoma Cells", *The Journal of Biological Chemistry*, 273 (38), 18: 24884-24890.
115. Castren, E., (2005), "Is Mood Chemistry?", *Nat Rev Neurosci*, 6 (3) : 241-6.
116. Juhasz, G., Dunham, JS., McKie, S., et al., (2011), "The CREB1-BDNF-NTRK2 Pathway in Depression: Multiple Gene-cognition-environment Interactions", *Biol Psychiatry*, 69 (8) : 762-71.
117. Bliss, TV., Collingridge, GL., (1993), "A Synaptic Model of Memory: Long-term Potentiation in The Hippocampus", *Nature*, 361 (6407) : 31-9.
118. Hofer, SB., Bonhoeffer, T., (2010), "Dendritic Spines: The Stuff That Memories are Made of?" *Curr Biol*, 20 (4) : R157-9.

119. De Cesare, D., Fimia, G.M., Sassone-Corsi, P., (1999), "Signaling Routes to CREM and CREB: Plasticity in Transcriptional Activation", *Trends Biochem Sci*, 24-285.
120. Hammar, A., Ardal, G., (2009), "Cognitive Functioning in Major Depression—a Summary", *Front Hum Neurosci*, 3: 26.
121. Reischies, F.M., Neu, P., (2000), "Comorbidity of Mild Cognitive Disorder and Depression—a Neuropsychological Analysis", *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250 (4) : 186–93.
122. Naismith, S.L., Hickie, I.B., Turner, K., et al., (2003), "Neuropsychological Performance in Patients with Depression is Associated with Clinical, Etiological and Genetic Risk Factors" *J Clin Exp Neuropsychol*, 25 (6) : 866–77.
123. Perlis, R.H., Holt, D.J., Smoller, J.W., et al., (2008), " Association of A Polymorphism Near CREB1 with Differential Aversion Processing in The Insula of Healthy Participants", *Arch Gen Psychiatry*, 65 (8) : 882–92.
124. Nibuya, M., et al., (1996), "Chronic Antidepressant Administration Increases The Expression of cAMP Response Element Binding Protein (CREB) in Rat Hippocampus", *J. Neurosci*, 16, 2365–2372.
125. Thome, J., et al., (2000), "cAMP Response Element-mediated Gene Transcription is Upregulated by Chronic Antidepressant Treatment", *J. Neurosci*, 20, 4030–4036.
126. Chen, A.C., et al., (2001), Expression of The cAMP Response Element Binding Protein (CREB) in Hippocampus Produces an Antidepressant Effect", *Biol. Psychiatry* 49, 753–762.
127. Duman, R.S., et al., (1997), "A Molecular and Cellular Hypothesis of Depression", *Arch. Gen. Psychiatry*, 54, 597–606.
128. Newton, S.S., et al., (2003), "Gene Profile of Electroconvulsive Seizures: Induction of Neurotrophic and Angiogenic Factors", *J. Neurosci*, 23, 10841–10851.
129. Nibuya, M., et al., (1995), "Regulation of BDNF and TrkB mRNA in Rat Brain by Chronic Electroconvulsive Seizure and Antidepressant Drug Treatments", *J. Neurosci*, 15, 7539–7547.
130. Sapolsky, R.M., et al., (1985), "Prolonged Glucocorticoid Exposure Reduces Hippocampal Neuron Number: Implications for Aging", *J. Neurosci*, 5, 1222–1227.
131. McEwen, B.S., Magarinos, A.M., (2001), "Stress and Hippocampal Plasticity: Implications for The Pathophysiology of Affective Disorders", *Hum. Psychopharmacol*, 16, S7–S19.
132. Duman, R.S., (2004), "Depression: A Case of Neuronal Life and Death?", *Biol. Psychiatry*, 56, 140–145.
133. Nestler, E.J., et al., (2002), "Neurobiology of Depression", *Neuron* 34, 13–25.
134. O'Donnell, J., Zhang, H-T., (2004), "Antidepressant Effects of Inhibitors of cAMP Phosphodiesterase (PDE4)", *Trends Pharmacol. Sci*, 25, 158–163.
135. Fleischhacker, W.W., et al., (1992), "A Multicenter Double-blind Study of Three Different Doses of The New cAMP-phosphodiesterase Inhibitor Rolipram in Patients with Major Depressive Disorder", *Neuropsychobiology*, 26, 59–64.

136. Tardito, D., Tiraboschi, E., Kasahara, J., Racagni, G., Popoli, M., (2007), "Reduced CREB Phosphorylation After Chronic Lithium Treatment is Associated with Downregulation of CaM kinase IV in Rat Hippocampus", *Int J Neuropsychopharmacol*, 10: 491-496.
137. Young, L.T., Bezchlibnyk, Y.B., Chen, B., Wang, J.F., MacQueen, G.M., (2004), Amygdala Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element Binding Protein Phosphorylation in Patients with Mood Disorders: Effects of Diagnosis, Suicide, and Drug Treatment", *Biological Psychiatry* 55, 570-577.
138. Laifenfeld, D., Karry, R., Grauer, E., Klein, E., Ben-Shachar, D., (2004), "ATF2, A Member of The CREB/ATF Family of Transcription Factors, in Chronic Stress and Consequent to Antidepressant Treatment: Animal Models and Human Post-mortem Brains", *Neuropsychopharmacology*, 29, 589-597.
139. Manier, D.H., Shelton, R.C., Sulser, F., (2002), "Noradrenergic Antidepressants: Does Chronic Treatment Increase or Decrease Nuclear CREB-P?", *Journal of Neural Transmission*, 109, 91-99.
140. Pandey, G.N., Dwivedi, Y., Ren, X., Rizavi, H.S., Roberts, R.C., Conley, R.R., (2007), "Cyclic AMP Response Element-binding Protein in Post-mortem Brain of Teenage Suicide Victims: Specific Decrease in The Prefrontal Cortex but Not The Hippocampus", *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10, 621-629.
141. Lai, I.C., Hong, C.J., Tsai, S.J., (2003), "Expression of cAMP Response Element-Binding Protein in Major Depression Before and After Antidepressant Treatment", *Neuropsychobiology*, 48, 182-185.
142. Iga, J., Ueno, S., Yamauchi, K., Numata, S., Kinouchi, S., Tayoshi-Shibuya, S., Song, H., Ohmori, T., (2007), "Altered HDAC5 and CREB mRNA Expressions in The Peripheral Leukocytes of Major Depression", *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31, 628-632.
143. Ren, X., Dwivedi, Y., Mondal, A.C., Pandey, G.N., (2011), "Cyclic-AMP Response Element Binding Protein (CREB) in The Neutrophils of Depressed Patients", *Psychiatry Res*, 30 : 185 (1-2) : 108-12.
144. Chen, B., Dowlatsahi, D., MacQueen, G.M., Wang, J.F., Young, L.T., (2001b), Increased Hippocampal BDNF immunoreactivity in Subjects Treated with Antidepressant Medication", *Biological Psychiatry*, 50: 260-5.
145. Dowlatsahi, D., MacQueen, G.M., Wang, J.F., Young, L.T., (1998), "Increased Temporal Cortex CREB Concentrations and Antidepressant Treatment in Major Depression", *Lancet*, 352:1754-5.
146. Koch, J.M., Kell, S., Hinze-Selch, D., Aldenhoff, J.B., (2002), "Changes in CREB Phosphorylation During Recovery From Major Depression", *J Psychiatr Res*, 36: 369-375.
147. Guy, W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication (ADM): 218-22.
148. A, Akdemir., S, Örsel., İ, Dağ., H, Türkçapar., N, İşcan., H, Özbay., (1996), "Hamilton Depresyon Ölçeği (HDDÖ)'nin Geçerliği, Güvenirliği ve Klinikte Kullanımı", *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4 (4) : 251-259.

149. Hamilton, M. (1959). The Assessment of Anxiety States by Rating. *Br J Med Psychol* 32: 50 – 55.
150. Yazıcı, MK., Demir, B., Tanrıverdi, N., Karaağaoğlu, E., Yolaç, P., (1998), “Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenirlik ve Geçerlik Çalışması”, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9 : 114-117.
151. Kotan, Z., Melankolik Özellik Gösteren Major Depresif Bozukluk Tanısı Almış Hastalarda Serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF) ve Leptin Düzeyleri. Uzmanlık tezi, Bursa, 2009.
152. Fernandes, B.S., Gama, C.S., Kauer-Sant'anna, M., Lobato, M.I., Belmonte-De-Abreu, P., Kapczinski, F., (2009), “Serum Brain-derived Neurotrophic Factor in Bipolar and Unipolar Depression: A Potential Adjunctive Tool for Differential Diagnosis”, *J. Psychiatr. Res.*, 43 (15), 1200-1204.
153. Gustafsson, G., Lira, C.M., Johansson, J., Wisen, A., Wohlfart, B., Ekman, R., Westrin, A., (2009), “The Acute Response of Plasma Brain-derived Neurotrophic Factor as A Result of Exercise in Major Depressive Disorder”, *Psychiatry Res*, 169 (3), 244-248.
154. Lee, HY., Kim, YK., (2008), “Plasma Brain-derived Neurotrophic Factor as A peripheral Marker for The Action Mechanism of Antidepressants” *Neuropsychobiology*, 57: 194 – 99.
155. Ziegenhorn, AA., Herbruggen, OS., Danker-Hopfe, H., Malbranc, M., Hartung, HD., Anders, D., et al., (2007), “Serum Neurotrophins – A Study on The Time Course Influencing Factors in A Large Old Age Sample”, *Neurobiol Aging*, 28: 1436 – 45.
156. Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., Aubry, JM., (2002) , “Decreased Serum Brain- derived Neurotrophic Factor Levels in Depressed Patients”, *Psychiatry Res*, 109 (2): 143-148.
157. Lee, BH., Kim, H., Park, SH., Kim, YK., (2007), “ Decreased Plasma BDNF Level in Depressive Patients”, *J Affect Disord* 101: 239–244.
158. Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., et al., (2003), “ Alterations of Serum Levels of Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Depressed Patients with or Without Antidepressants”, *Biol Psychiatry*, 54: 70-75.
159. Molendijk, ML., Bus, BA., Spinhoven, P., Penninx, BW., Kenis, G., Prickaerts, J., Voshaar, RO., Elzinga, BM., (2010), “Serum Levels of Brain-derived Neurotrophic Factor in Major Depressive Disorder State-trait Issues, Clinical Features and Pharmacological Treatment”, *Mol Psychiatry* 16: 1088-1095.
160. Kimpton, J. (2012). The Brain Derived Neurotrophic Factor and Influences of Stress in Depression”, *Psychiatr Danub*, 24 (Suppl 1): 169-71.
161. Karlović, D., Serretti, A., Jevtović, S., Vrkić, N., Šerić, N., Peleš, AM., (2013), “Diagnostic Accuracy of Serum Brain Derived Neurotrophic Factor Concentration in Antidepressant Naive Patients with First Major Depression Episode”, *J Psychiatr Res* 47: 162-7.

162. Hasselbalch, B.J., Knorr, U., Bennike, B., Hasselbalch, S.G., Søndergaard, M.H., Vedel Kessing, L., (2012), "Decreased Levels of Brain-derived Neurotrophic Factor in The Remitted State of Unipolar Depressive Disorder", *Acta Psychiatr Scand*, 126 (3): 157-64.
163. Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, Perez J, Bignotti S, Rossini P. M, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *J. Affect. Disord*. 2006; 91: 83–86.
164. Manier, D.H., Shelton, R.C., Sulser, F., (2002), "Noradrenergic Antidepressants: Does Chronic Treatment Increase or Decrease Nuclear CREB-P?", *Journal of Neural Transmission*, 109, 91–99.
165. Yamada, S., Yamamoto, M., Ozawa, H., Riederer, P., Saito, T., (2003), "Reduced Phosphorylation of Cyclic AMP-responsive Element Binding Protein in The Postmortem Orbitofrontal Cortex of Patients with Major Depressive Disorder", *Journal of Neural Transmission*, 110, 671–680.
166. Young, L.T., Bezchlibnyk, Y.B., Chen, B., Wang, J.F., MacQueen, G.M., (2004), "Amygdala Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element Binding Protein Phosphorylation in Patients with Mood Disorders: Effects of Diagnosis, Suicide, and Drug Treatment", *Biological Psychiatry*, 55, 570–577.
167. Odagaki, Y., Garcia-Sevilla, J.A., Huguelet, P., La Harpe, R., Koyama, T., Guimon, J., (2001), "Cyclic AMP-mediated Signaling Components are Upregulated in The Prefrontal Cortex of Depressed Suicide Victims", *Brain Research*, 898, 224–231.
168. Karage, F., Bondolfi, G., Gervasoni, N., Schwald, M., Aubry, J.M., Bertschy, G., (2005), "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*, 57 (9) : 1068-72.
169. Galter, D., Unsicker, K., (2000), "Brain-Derived Neurotrophic Factor and TrkB are Essential for cAMP-mediated Induction of The Serotonergic Neuronal Phenotype", *J Neurosci Res*, 61 : 295–301.
170. Angelucci, F., Brenè, S., Mathé, A.A., (2005), "BDNF in Schizophrenia, Depression and Corresponding Animal Models", *Mol Psychiatry*, 10 (4) : 345-52.
171. Yulug, B., Ozan, E., Gonul, A.S., Kilic, E., ve ark., (2009), "Brain-Derived Neurotrophic Factor, Stress and Depression: A Minireview", *Brain Res Bull*, 78 : 267–269.
172. Gueorguiev, V.D., Cheng, S.Y., Sabban, E.L., (2006), "Prolonged Activation of cAMP-Response Element-Binding Protein and ATF-2 Needed for Nicotine-Triggered Elevation of Tyrosine Hydroxylase Gene Transcription in PC12 Cells", *J. Biol. Chem*, 281 10188–10195.
173. Pandey, S.C. (2003), "Anxiety and Alcohol Abuse Disorders: A Common role for CREB and Its Target, The Neuropeptide Y Gene", *Trends Pharmacol. Sci*, 24 456–460.
174. Itoh, T., Tokumura, M., Abe, K., (2004), "Effects of Rolipram, a Phosphodiesterase 4 Inhibitor, in Combination with Imipramine on Depressive

- Behaviour, CRE-binding Activity and BDNF Level in Learned Helplessness Rats'', Eur. J. Pharmacol, 498 135–142.
- 175.** Nair, A., Vaidya, VA., Cyclic AMP Response Element Binding Protein and Brain-Derived Neurotrophic Factor: Molecules that Modulate our Mood?'', J Biosci. 31 (3) : 423-34.