



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
Tıbbi Biyoloji

Yüksek Lisans Tezi

**MATERNAL DEPRESYONUN SIÇAN YAVRULARINDA  
HİPOTALAMİK NÖROİNFLAMASYON GELİŞİMİNE ETKİSİ**

Elif DİNÇER  
ORCID: 0000-0002-2036-259X

Danışman  
Prof. Dr. Ercan KURAR  
ORCID: 0000-0002-9234-1560

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü tarafından 221318008 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Konya – 2023



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösteren çok değerli danışmanım Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Ercan KURAR'a, Tıbbi Biyoloji A.D. Başkanı Prof.Dr. Hasibe VURAL'a, Tıbbi Biyoloji A.D. öğretim üyesi Prof.Dr. Hatice Gül DURSUN'a, dokuların temininde yardımcı olan Fizyoloji A.D. öğretim üyesi Prof.Dr. Selim KUTLU'ya tez çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen ve yol gösteren Doç.Dr. Canan EROĞLU GÜNEŞ'e ve Doç.Dr. İlknur ÇINAR AYAN'a,

Tez çalışmalarım boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim Sedef AKÇAALAN'a, Ebru Nur DURSUN'a, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Dr. Safaa ALTWEISH'e, Dr.Öğr.Üyesi Fatma SEÇER ÇELİK'e, Hatice Kübra YILDIZ'a, Leyla ASADOVA'ya,

Her kararında beni destekleyen maddi manevi her zaman yanımda olan annem Menşure KILIÇ'a, babam Nazmi KILIÇ'a, ikinci annem ve babam olan Ayfer DİNÇER'e ve Osman DİNÇER'e,

Çok kıymetli çocuklarım İnci ve Osman Yiğit'e, her yorulduğumda bana güç kaynağı olan değerli eşim Ahmet DİNÇER'e,

Tez çalışmama 221318008 numaralı proje desteğinden dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Teşekkür ederim.

Elif DİNÇER

Eylül 2023

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU .....	viii
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ÖZET .....	xiii
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Majör Depresif Bozukluk.....	3
2.1.1. Majör Depresif Bozukluğun Tanımı.....	3
2.1.1. Majör Depresif Bozukluğun Epidemiyolojisi .....	3
2.1.2. Majör Depresif Bozukluğun Etiyolojisi .....	4
I.Biyolojik Faktörler .....	4
i.Serotonin.....	4
ii.Dopamin .....	5
iii.Nöradrenalin .....	5
iv.BDNF.....	6
v.Hipotalamus-Pitiüter-Adrenal Aksı (HPA).....	6
II.Genetik Faktörler .....	6
III.Psikososyal Faktörler.....	8
2.2. Maternal Depresyon.....	8
2.2.1. Erken Yaşam Stresi ve Depresyon İlişkisi .....	9
2.2.2. Maternal Depresyon ve Nöroinflamasyon .....	10
2.2.3 Maternal Depresyonda ve Gebelikte Triptofan Metabolizması ve Kinürenin Yolağı .....	11
2.2.4. Maternal Depresyonda SSRI İlaçların Kullanımı.....	11

i.Sertralin.....	12
ii.Gebelikte Sertralin Kullanımı .....	12
2.3. Depreyonda Hipotalamusun Rolü .....	12
2.4. Nöroinflamasyon .....	13
2.5. Kinürenin Sinyal Yolu .....	15
2.5.1. Kinürenik Asit .....	18
2.5.2. 3-Hidroksikinürenin .....	19
2.5.3. Kinolinik Asit .....	19
2.5.4. Pikolinik Asit .....	19
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>21</b>
3.1. Sıçanlardan Hipotalamus Dokularının Eldesi .....	21
3.2. Hipotalamus Dokularından TRİzol ile RNA İzolasyonu.....	21
3.3. cDNA Sentezi.....	22
3.4. Oligo Dizaynı .....	22
3.5. Kantitatif qPCR Analizleri.....	23
3.6. İstatistiksel Analizler .....	23
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>25</b>
4.1. RT-qPZR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezinde Görüntülenmesi .....	25
4. 2. Kinürenin ve Sitokin Genlerinin İfadesi .....	25
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>31</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>39</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>41</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>51</b>

## TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans **Elif DİNÇER**'in "**Maternal Depresyonun Sıçan Yavrularında Hipotalamik Nöroinflamasyon Gelişimine Etkisi**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans olarak kabul edilmiştir.

Konya 19.09.2023

Tez Danışmanı	Prof. Dr. Ercan Kurar N.E.Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D.	İmzası
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Selim Kutlu N.E.Ü. Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D.	İmzası
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Bahriye Horasanlı KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D.	İmzası

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 04/10/2023 tarih ve 26/15 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL

Enstitü Müdürü

## TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

*Maternal Depresyonun Sıçan Yavrularında Hipotalamik Nöroinflamasyon Gelişimine Etkisi* başlıklı tez çalışmamın toplam **67** sayfalık kısmına ilişkin, 04.09.2023 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **%4** olarak belirlenmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%30) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

04.09.2023

Elif DİNÇER

Prof. Dr. Ercan KURAR

## **BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ**

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

04.09.2023

Elif DİNÇER

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### KISALTMALAR

ACMSD	: Aminokarboksi mukonat semialdehit dekarboksilaz
AMPA	: $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asi
CRP	: C reaktif protein
DSM	: Ruhsal bozuklukların tanısai ve istatistiksel el kitabı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GPR35	: G protein-bağlı reseptör
HPA	: Hipotalamo-hipofiz-adrenokortikal
IDO	: İndolamin 2,3 Dioksijenaz
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
KBB	: Kan beyin bariyeri
KP	: Kinürenin Sinyal Yolu
KYN	: Kinürenin
KYNA	: Kinürenik asit
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NMDA	: N-Metil-D aspartat
SERT	: Serotonin taşıyıcı
TDO	: Triptofan 2,3 Dioksijenaz
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktör
TNF	: Tümör nekrozis faktör
QUIN	: Kinolinik asit
5-HT	: 5-Hidroksi triptamin (Serotonin)
5-HIAA	: 5-Hidroksi indolasetik asit

## TABLÖLAR LİSTESİ

**Tablo No**

**Sayfa No**

Tablo 3.1. Analizlerde kullanılan genlerin primer dizileri ve baz çifti uzunlukları... 23



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Serotoninin sinaptik aralığa salınımı .....	5
Şekil 2.2. Maternal depresyon ve majör depresyon risk faktörleri .....	10
Şekil 2.3. MDB'ta sitokin seviyeleri .....	14
Şekil 2.4. Triptofanın serotonine dönüşmesi ve kinürenin sinyal yolu .....	17
Şekil 3.1. Hipotalamus dokularından mRNA izolasyonu ve qPZR analizi.....	22
Şekil 4.1. Hedef genlerin melting curve eğrileri .....	25
Şekil 4.2. IDO1 ekspresyon düzeyleri .....	26
Şekil 4.3. HAAO ekspresyon düzeyleri.....	26
Şekil 4.4. AADAT ekspresyon düzeyleri .....	27
Şekil 4.5. KMO ekspresyon düzeyleri.....	27
Şekil 4.6. IL1 $\beta$ ekspresyon düzeyleri .....	28
Şekil 4.7. IL6 ekspresyon düzeyleri .....	28
Şekil 4.8. TNF $\alpha$ ekspresyon düzeyleri .....	29
Şekil 4.9. TGF $\beta$ ekspresyon düzeyleri .....	29
Şekil 4.10. IL10 ekspresyon düzeyleri .....	30

## ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
Tıbbi Biyoloji  
Yüksek Lisans Tezi

### MATERNAL DEPRESYONUN SIÇAN YAVRULARINDA HİPOTALAMİK NÖROİNFLAMASYON GELİŞİMİNE ETKİSİ

Elif DİNÇER

Konya-2023

Gebelik sırasında ve doğumdan sonra gelişen maternal depresyon önemli bir halk sağlığı problemi olarak tanımlanmaktadır. Maternal depresyon hem annenin hem de yavrunun sağlığı ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Gebelik sürecinde gelişen depresyon ve tedavisinin epigenetik olarak yavruyu etkilediği bilinmektedir. Majör Depresif Bozukluğun etiyojisi son derece karışıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Nöroinflamasyon, depresyon etiyojisinde yaygın olarak kabul edilen bir hipotez olarak değerlendirilmektedir. Bu tez projesinde deneysel maternal depresyon modeli oluşturulan sıçanların birinci kuşak yavrularda nöroinflamasyonla ilişkili kinürenin yolağı metabolitlerinin hipotalamik gen ifadesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gebe sıçanlara kronik hafif stres modeli (KHS) ve antidepresan tedavisi kapsamında kontrol (K), sertralin (S), depresyon (D) ve depresyon+sertralin (D+S) grupları oluşturularak postnatal 1., 30. ve 150. günlerde yavrularının hipotalamus dokuları alınmıştır. Hipotalamus dokularında total RNA izolasyonu sonrası, cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir. Kinürenin yolağı, pro- ve antiinflamatuvar sitokin genlerinin (IDO1, HAAO, AADAT, KMO, IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  ve IL10) mRNA düzeyinde ifadeleri kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPZR) analizi ile belirlenmiştir.

Yenidoğan (1. gün) sıçanlarda depresyon grubunda artmış olan HAAO ifadesi D+S grubunda anlamlı oranda baskılanmıştır. Sertralin uygulamasının IL6 ifadesini K ve D+S gruplarına göre artırdığı gözlenmiştir. Diğer genlerde ekspresyon düzeyleri değişmemiştir. Ergen (30. gün) sıçanlarda KMO ve TNF $\alpha$  genlerinin depresyonda ifadeleri artmıştır. Antiinflamatuvar TGF $\beta$  geninin ifadesi depresyonda azalmıştır. Sertralin uygulaması ile TGF $\beta$  ve IL10 ekspresyon seviyesinde artış gözlenmiştir. Erişkin (150. gün) sıçanlarda depresyon grubunda artmış olan KMO, HAO ve IL6 ifadesi sertralin uygulaması ile baskılanmıştır.

Bulgular, maternal depresyonun kinürenin ve sitokin genlerinin ekspresyonunu değiştirdiğini göstermiştir. Sonuçlar gebelikte yaşanan depresyonun inflamatuvar mekanizmalar ile yeni nesil yavruları etkilediğini göstermiştir. Bu sonuçlar yavruların ileride yaşayabileceği psikopatolojik durumla ilişkisini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, Kinürenin yolağı, Maternal depresyon, Nöroinflamasyon, Sitokinler

## ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences  
Department of Medical Biology  
Medical Biology  
Master Thesis

### THE EFFECT OF MATERNAL DEPRESSION ON THE DEVELOPMENT OF HYPOTHALAMIC NEUROINFLAMMATION IN RAT PUPS

Elif DİNÇER

KONYA-2023

Maternal depression that develops during pregnancy and after delivery is defined as an important public health problem. Maternal depression negatively affects the health and quality of life of both the mother and the offspring. The etiology of major depressive disorder is extremely complex and not fully elucidated. Neuroinflammation is considered as a widely accepted hypothesis in the etiology of depression. In this thesis project, it was aimed to evaluate the effects of neuroinflammation-related kynurenine pathway metabolites on hypothalamic gene expression in first generation offspring of rats with experimental maternal depression model.

A chronic mild stress model (CHS) was applied on pregnant rats. The hypothalamus tissues of the offspring of the control (C), sertraline (S), depression (D) and depression+sertraline (D+S) group pregnant rats on postnatal 1, 30 and 150 days were taken. After total RNA isolation, cDNA synthesis was performed. The expression levels of kynurenine pathway, pro- and anti-inflammatory cytokine genes (IDO1, HAAO, AADAT, KMO, IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  and IL10) at the mRNA level was determined by quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) analysis.

In newborn (day 1) rats, the increased HAAO expression in the depression group was significantly suppressed in the D+S group. It was observed that sertraline application increased IL6 expression compared to C and C+S groups. Expression levels in other genes were not changed. At the day of 30, the expression of KMO ve TNF $\alpha$  gene expression was increased in the depression group. The expression of the anti-inflammatory TGF $\beta$  gene was decreased in depression group. An increase in TGF $\beta$  and IL10 expression levels was observed with sertraline administration. In adult (day 150) rats, the increased expression of KMO, HAO and IL6 in the depression group was suppressed by sertraline administration.

Findings showed that maternal depression alters the expression of kynurenine and cytokine genes. These results support its relationship with the psychopathological condition that the offspring may experience in the future.

**Keywords:** Pregnancy, Kynurenine pathway, Maternal depression, Neuroinflammation, Cytokines



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Duygudurum bozuklukları, üzüntü, keder gibi duyguların aşırı yaşanması ile karakterizedir ve nöbetler halinde ortaya çıkar. Duygu durum bozukluklarında ataklar uzun sürelidir, tekrarlayabilir ve kişinin işlevselliği ileri derecede bozulabilir. Ayrıca aile, iş ve sosyal kayıplara da neden olabilmektedir (Gültekin ve ark., 2008; Uğur 2008). Duygudurum bozukluklarının klinik sendromlarından biri de Majör Depresif Bozukluk (MDB)'tur. MDB çökkün duygu durumu, ilgi azlığı, anksiyete, iştah ve kiloda artma/azalma, değersizlik hisleriyle karakterize psikiyatrik bir hastalıktır. MDB, önceden zevk alınan durumlardan zevk alamama ve bunlara ilginin kaybolmasıyla seyreden bir bozukluktur. MDB'de psikomotor yavaşlama görülür ve bu değişiklikler kişinin yaşamını etkileyecek kadar yoğun ve sürekli. MDB'nin yaşam boyu prevalansının %13 olduğu tahmin edilmektedir (Bogavac-Stanojevic ve Lakic, 2016). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2030 yılına kadar MDB'nin dünyada hastalık yükü sıralamasında ilk sırada yer alabileceğini bildirmiştir (Malhi ve Mann, 2018). Türkiye Ruh Sağlığı Profili Çalışmasında 12 aylık depresif nöbet yaygınlığı %4 olarak bildirilmektedir (Erol ve Şimşek, 1998). MDB psikiyatrik bir bozukluktur ve yeterli tedavi edilmediğinde maliyet yönünden topluma ağır yükler getirmektedir (Andersen ve Harthorn, 1989; Ayrancı ve Yenilmez 2002). İntihar girişimi olan veya intihar nedeniyle hayatını kaybeden bireylerde ruhsal bozukluklara çok sık rastlanılmıştır. İntihar girişimi olan bireylerde en sık görülen ruhsal bozukluk MDB'dir. MBD'de intihar düşüncesi diğer psikiyatrik bozukluklara göre 3-4 kat fazladır (Fawcett ve ark., 1987; Beautrais ve ark., 1996).

MDB'nin etiolojisi son derece karışıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. MDB'nin etiolojisinde genetik, biyolojik, psikososyal faktörlerin rol oynadığı literatürde bildirilmektedir. MDB'un etiolojisini açıklamak için farklı hipotezler ortaya atılmıştır. Bu hipotezlerden en önemlileri serotonin, dopamin, nörepinefrin ve nöradrenalin hipotezleridir. Ancak Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabında (DSM) MDB'nin patofizyolojisini açıklayan nedenler arasında genetik yönünün de vurgulanmasıyla MDB'nin genetik yönü araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan evlat edinme ve ikiz çalışmalarında MDB'nin genetik ile bağlantılı bir hastalık olduğu belirtilmiştir (Sullivan ve ark., 2000).

Bir meta-analiz çalışmasında MDB'nin patofizyolojisi 6 temel hipotezde açıklanmıştır. Bunlar; (i) monoamin transmisyonu, (ii) HPA aksı disregülasyonu ve stres tepkisi, (iii) inflamasyon, (iv) azalmış nörogenez ve nöroplastisite, (v) stres inflamasyon ve nörogenez arasındaki etkileşim ve (vi) nörodevre depresyon modeli hipotezleridir (Dean ve Keshavan, 2017).

Monoamin hipotezi MDB'nin etiyolojisinde en çok çalışılan teori olmuştur. MDB'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılan antidepresan ilaçlarda mononamin transmisionunu hedef alan ilaçlardır. Majör depresif bozuklukta nöroinflamasyon hipotezinin MDB nin etiyolojisini açıklamada önemli bir rol oynayabileceği de bildirilmiştir (Dantzer ve ark., 2008). Depresyonda monoamin ve nöroinflamasyon hipotezleri ile ortak olan kinüenin yolu depresyondaki moleküler mekanizmaların aydınlatılması için alternatifidir.

Maternal depresyon, majör depresyon ile benzerlik göstermektedir. Maternal depresyonu etkileyen psikososyal nedenler bilinmekle birlikte moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca maternal depresyonun doğum sonrası bebeği, bebeklik ve ileri yaşam dönemlerinde nörogelişimsel, bilişsel ve duygusal olarak etkilediği bilinmektedir. Maternal depresyonun patogeneğinde monoamin ve HPA aksı disregülasyonu hipotezlerine yoğunlaşılsa da nöroinflamasyon hipotezi yeterince araştırılmamıştır. Nöroinflamasyonla ilişkilendirilen kinüenin yolağı metabolitlerinin merkezi sinir sisteminde (MSS) önemli rolleri olduğu ve depresyonda seviyelerinin değiştiği bilinmektedir. Ayrıca depresyonda bazı kinüenin metabolitlerinin nörotoksik etkileri bulunmaktadır.

Bu tez çalışmasında; deneysel depresyon modeli oluşturulmuş sıçanların ilk kuşak yavrularında proinflamatuvar sitokinler ile kinüenin yolağı metabolitlerinin hipotalamik gen ekspresyon seviyelerindeki değişimleri ve maternal depresyonla ilişkisinin anlaşılması amaçlanmıştır. Bu tez çalışmasının hipotezi; maternal depresyona maruz kalan sıçan yavrularında hipotalamik gelişiminin nöroinflamatuvar olarak etkilenmesidir. Bu amaçla proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonları ile nöroinflamasyonla bağlantılı bir sinyal yolu olan kinüenin yolağı metabolitlerinin gen ekspresyon seviyelerindeki değişiklikler değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Majör Depresif Bozukluk

#### 2.1.1. Majör depresif bozukluğun tanımı

Depresyon; çökme, kendini kederli hissetme, yaşamsal aktivitenin azalması anlamına gelmektedir. Depresyon latince *depressus* kelimesinden gelmektedir yani bastırma, alçakta olma anlamı vardır. Majör depresyonun klinik bulguları arasında çökkün duygu durumu, ilgi azlığı, anksiyete, kilo artışı/kaybı, bilişsel bozukluklar, uyku bozuklukları, intihar düşüncesi gibi kişinin yaşamını olumsuz olarak etkileyen durumlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca önceden zevk alınan durumlardan zevk alamama, psikomotor yavaşlama, fizyolojik işlevlerde yavaşlama gibi durumlar da görülmektedir. MDB’de bu durumlar sürekli, kişinin günlük yaşamını bozacak kadar yoğundur ve en az iki hafta sürmektedir. Antik çağda depresyonu tanımlamak için Hipokrat “*siyah safra*” ve “*melankoli*” ifadelerini kullanmıştır. MDB’nin tanısı için Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5 (DSM-5) kullanılmaktadır.

#### 2.1.2. Majör depresif bozukluğun epidemiyolojisi

Majör Depresif Bozukluk (MDB) tek bir nöbet veya tekrarlayan nöbetler şeklinde ortaya çıkar. MDB her yaşta görülebilen bir psikiyatrik bozukluktur ancak 25-44 yaşları arasında daha sık görülmektedir. Türkiye’de yaşam boyu prevalansı %8-20 arasındadır. MDB’nin epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda kadınlarda görülme sıklığının erkeklere göre iki kat fazla olduğu bulunmuştur. Erkekler %5-12, kadınlar ise %10-25 oranında MDB’den etkilendiği bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) 2021 verilerine göre, dünyada 280 milyon kişinin depresyondan etkilendiği bildirmiştir (World Health Organization, 2023).

MDB’de tekrarlama riski ilk ataktan sonra %50-60, ikinci ataktan sonra %70 olduğu bildirilmiştir (Keller ve ark., 1983; Frenois ve ark., 2007). MDB’nin tekrarlanmasında çocukluk çağı travmaları ve daha önce geçirilmiş depresif ataklar risk faktörü olarak belirtilmiştir (Buckman ve ark., 2018). MDB’de antidepresan tedaviye yanıtın az olması, tedavi süresinin uzamasına, bununla birlikte sosyoekonomik kayba ve kişilerde psikososyal maluliyete neden olmaktadır. Bu durum MDB tedavisinde yeni yaklaşımlara olan ihtiyacı düşündürmektedir (Riedel ve ark., 2011).

### 2.1.3. Majör depresif bozukluğun etiyolojisi

Depresyon etiyolojisinde biyolojik, genetik, psikososyal faktörler rol oynar. Bireyin biyolojik yatkınlığı varsa depresyon gelişmesine neden olabilir. Biyolojik yatkınlığı belirleyen genetik, nörokimyasal ve nörofizyolojik faktörlerdir. Ayrıca stres, travma, madde kullanımı gibi etkenler de epigenetik olarak etkilidir (Duman ve ark., 2000; Şekil 2.2).

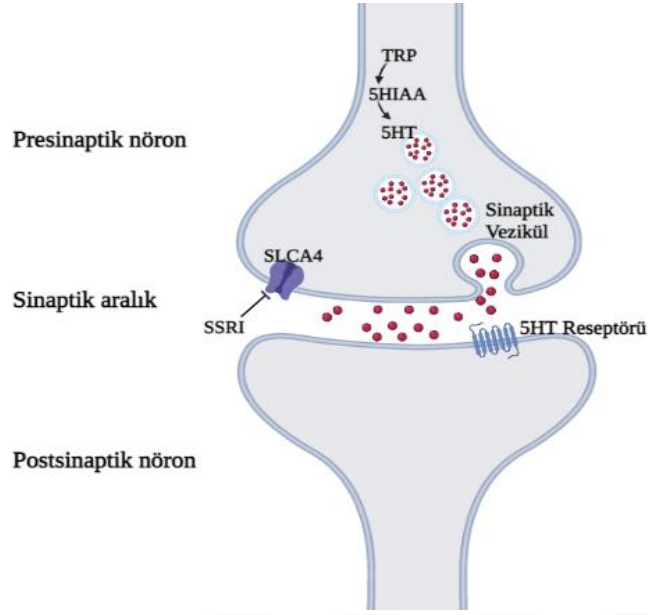
#### *I. Biyolojik Faktörler*

MDB’de nörotransmitterlerle ilgili işlevsel bozukluklar olmaktadır. Her ne kadar önceden serotonerjik, dopaminerjik, nöradrenerjik sistemlerde bozulma olduğu düşünülse de artık tek bir nörotransmitter değil nörotransmitter sistemler arasında bir bozulma olduğu düşünülmektedir. Monoamin hipotezinden sonra monoamin reseptör hipotezi geliştirilmiştir. Buna göre; nörotransmitter eksikliği, stres veya reseptörlerdeki kalıtsal bir anomaliden dolayı postsinaptik reseptörlerde işlev bozukluklarına neden olmaktadır (Albayrak ve Ceylan, 2004).

#### *i. Serotonin*

Serotonin esansiyel bir aminoasit olan triptofandan santral ve periferik olarak sentezlenir. Triptofanın %1’lik kısmı serotonine dönüşürken geri kalan kısmı da kinürenin yolunda metabolize olmaktadır. Serotonin duygu durumunun düzenlenmesi, anksiyete, iştah, ağrı duygusu, cinsel davranış, bulantı, sirkadiyen ritmin düzenlenmesi gibi davranışsal ve fizyolojik durumlarda işlev gösterir. Serotonin beyinde presinaptik nöronlarda veziküller olarak depolanır ve sinaptik aralığa salınır. Sinaptik aralıkta postsinaptik nörondaki reseptöre bağlanır daha sonra serotonin taşıyıcı (SERT) tarafından presinaptik nörona alınır. Burada monoamin oksidaz enzimi (MAO) ile 5-hidroksi-indolasetikasit (5-HIAA)’e yıkılır. Serotonin beyindeki konsantrasyonu triptofanın varlığına bağlıdır. Triptofan, plazmadan aminoasit taşıyıcıları aracılığıyla kan beyin bariyerinden beyine ulaşmaktadır. Burada triptofan hidroksilaz enzimi aracılığıyla serotonine dönüşmektedir (Duan ve ark., 2018).

Serotonin eksikliği depresif semptomları ortaya çıkarmaktadır. İntihar girişiminde bulunan bazı hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin seviyesinin azaldığı, trombositlerinde ise serotonin geri alım bölgelerinin düştüğü bulunmuştur. Bu durum depresif semptomlarda MDB’de serotonin hipotezini açıklamaktadır. MDB’li hastalarda serotonin geri emilim hızı düşüktür (Albayrak ve Ceylan 2004). MDB tedavisinde SERT’i hedef alan seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) sıklıkla kullanılmaktadır.



Şekil 2.1. Serotoninin sinaptik aralığa salınımı

## ii. Dopamin

Dopamin zevk, ödül, motivasyonla ilgili işlevlerde rol oynar. Serotonin diğer aminojik sistemlerin nörotransmitter salgılarını da kontrol eder. Dopaminergic nöronları kontrol ederek dopamin seviyesini kontrol altında tutmaktadır. MDB’de dopamin aktivitesi azalmaktadır, beyinde dopamin metaboliti homovanilikasit seviyesinin azaldığı bulunmuştur (Lambert ve ark., 2000). İntihar girişiminde bulunan vakalar ile psikomotor yavaşlama gösteren vakaların BOS’da dopamin düzeyi düşük bulunmuştur. Parkinson hastalığı gibi dopamin konsantrasyonunun azaldığı hastalıklarda da depresif belirtiler görülmektedir (Meyer ve ark., 2006).

## iii. Nöradrenalin

Nöradrenalin dikkati sürdürme, bellek, sinir iletimi, konsantrasyon gibi prefrontal korteksin işlevlerini düzenler. MDB’de sinaptik aralığa nöradrenalin salınımı azalmaktadır. Presinaptik nöronda alfa-2 adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla nöradrenalin seviyeleri azalmaktadır. Bu durum nöradrenalin sisteminin MDB’deki rolünü açıklamaktadır. Nöradrenalinin MDB’deki rolünü açıklamak için nöradrenalin taşıyıcı taşıyıcı nakavt farelerin kontrol grubundaki farelere göre strese daha dirençli oldukları bildirilmiştir (Haenisch ve ark., 2009). Antidepresan tedaviden sonra nöradrenalin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Moret ve Briley, 2011).

#### ***iv. BDNF***

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) nöronal plastisitede, sinaptik iletim ve nörogenezde rol almaktadır. BDNF'nin MDB patofizyolojisinde önemli rolleri bulunmaktadır. BDNF seviyeleri MDB'ta azalmaktadır. MDB'de hipokampus hacminde azalma olmaktadır ayrıca hipokampal BDNF seviyelerinde de azalma olmaktadır. MDB'de kullanılan antidepresanların BDNF seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir (Nibuya ve ark.,1995; Eşel 2002; Hashimoto 2010; Galvez-Contreras ve ark., 2016).

#### ***v. Hipotalamus- Pituitar- Adrenal Aksı (HPA)***

MDB'de HPA aksı hiperaktivitesi olmaktadır. Kronik strese maruz kalınması sonucunda HPA aksı hormon seviyelerinin değişmesine neden olabilir, stres yanıtının düzenlenmesi olumsuz etkilenebilir. HPA aksı düzensizliği fizyolojik olarak daha uzun etki gösterir. HPA aksı disfonksiyonunun nöroplastisite ve nörogenezi engelleyerek MDB'ye neden olabileceği bildirilmiştir (Egeland ve ark., 2015).

MDB'li hastalarda kortizol ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) seviyeleri yüksektir. Bu durum HPA ve MDB arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. HPA aksının artan aktivitesi sonucu kortizol düzeyinin artmasıyla inflamatuvar yanıt baskılanmaktadır (Stetler ve Miller, 2011). MDB'li hastalarda CRH salınımının arttığı gösterilmiştir. CRH strese karşı verilen hormonal yanıtın düzenlenmesini sağlamaktadır. CRH'nin aşırı salınmasının depresyon ve psikososyal stres ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Raison ve ark., 2006). MDB'de HPA aksı ve sempatik sinir sistemi hiperaktivitesinde, CRH hiperaktivitesinin glukokortikoid ve glukokortikoid reseptörleri tarafından aktive edildiği düşünülmektedir (Raison ve Miller 2003; Raison ve ark., 2006).

Deney hayvanı çalışmalarında, bağırsak mikrobiyotasının HPA aksı ve inflamasyon aracılığıyla sinir iletiminde rol aldığı bildirilmiştir (Jiang ve ark., 2015). Fare depresyon modelinde bağırsak mikrobiyotasının depresyon ile korele olduğu bulunmuştur (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Ayrıca MDB'li insanlardan normal farelere mikrobiyota nakli sonucunda farelerde depresif belirtiler görüldüğü, triptofan metabolizmasının değiştiği bildirilmiştir (Zheng ve ark., 2016; Kelly ve ark., 2016).

## ***II. Genetik Faktörler***

İkiz ve evlat edinme çalışmalarında MDB' nin gelişiminde genetik faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. MDB' nin akrabalar arasında gelişme riskinin 2-3 kat fazla olduğu,

ikiz çalışmalarında %30-40 oranında kalıtsal olduğu bildirilmiştir. MDB ile ilgili olduğu düşünülen genetik çalışmalarında, tek bir gen bölgesinin MDB'nin etiyojisini açıklamada yeterli olmayacağı ifade edilmiştir (Sullivan ve ark., 2000).

Kronik strese maruz bırakılan farelerde hipokampusta BDNF seviyeleri azalmıştır. Antidepresan uygulamasından sonra stres kaynaklı azalan BDNF miktarının arttığı bildirilmiştir. BDNF, duygu durum bozukluklarında aday bir gen olmuştur. BDNF geni VAL66MET polimorfizmi bipolar bozukluk (BP) için ilişkili bulunsa da MDB için anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ancak BDNF gen varyasyonlarının MDB'nin genetik yönünü etkilediği düşünülmektedir (Hashimoto, 2010). VAL66MET polimorfizminin Asya popülasyonlarında daha güçlü bir ilişkisi bulunmuş ve bu polimorfizmin coğrafi kökene bağlı olduğunu düşündürmüştür (Arosio ve ark., 2021). Ayrıca VAL66MET polimorfizmi ile BDNF arasındaki ilişki açıklanmaya çalışılırken psikososyal stresin kültürel olarak farklılık gösterebildiği ve BDNF gen varyantlarının farklı atalarda farklı roller oynayabileceği ifade edilmiştir (Yang ve ark., 2020).

Triptofan hidroksilaz (TPH2), triptofanın serotonine metabolize eden ilk hız sınırlayıcı enzimdir. TPH2 geninde Arg441His polimorfizmi serotonin sentezinde %80 fonksiyon kaybına neden olmaktadır. TPH2 genindeki bu polimorfizm intihar davranışları ile de ilişkilendirilmiştir (Zhang ve ark., 2005, De Luca ve ark., 2004).

Serotonin taşıyıcı (SERT) antidepresan ilaçların hedefi olduğu için üzerinde daha fazla çalışılmıştır. SERT, 17. Kromozomda bulunan SLC6A4 geni tarafından kodlanır. SERT geni promotor bölgesindeki 44 baz eklemeli L alleli ve 44 bazı içermeyen S alleli içeren bir polimorfizm bulunmuştur. SERT geni S polimorfizm MDB ile ilişkili bulunmuştur (Herken, 2002; Miozzo ve ark., 2020).

Yapılan bir çalışmada olumsuz hayat şartlarının 5HTT promotor bölgesinde bulunan 5-HTTLPR uzun polimorfik tekrarları anksiyete ve depresyonla ilişkilendirilmiştir. Bu varyantlarının bir veya daha fazla kopyası olanlarda depresyon gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir (Caspi ve ark., 2003).

İnsan 5-HT1A genindeki G/C tek nükleotid polimorfizmi rs6295, depresyon görülmesinde artış, intihar ve antidepresanlara yanıtta azalma ile ilişkilendirilmiştir (Donaldson ve ark., 2016).

### **III. Psikososyal Faktörler**

MDB' nin ilk epizodunun büyük bir psikososyal stres yaşandıktan sonra ortaya çıktığı ifade edilmiştir. Ancak tekrarlayan MDB'nin epizodlarında hafif stres veya stresten bağımsız olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (Robinson ve Sahakian, 2008). Yaşamdaki negatif olaylar özellikle çocukluktan erişkinliğe kadar olan dönemde depresif belirtilerin gelişmesine neden olabilir. Erken yaşam döneminde duygusal/fiziksel istismar, ebeveyn ölümü, ihmal, savaş gibi olumsuz yaşam koşullarına maruz kalan çocuklarda ve yetişkinlerde depresyon ortaya çıkma riski artmaktadır (Nemeroff, 2004; Curran ve ark., 2016; Bartholomeusz ve ark., 2017).

Erken yaşlarda strese maruz kalınması sonucu nörotransmitterlerin işlev ve yapılarında değişiklik olmakta bu durum beyinde uzun süreli değişikliklere yol açabilmektedir. Bu durum depresif belirtilerin gelişmesine neden olabilmektedir (Segal ve ark., 2003).

Bununla birlikte stres faktörünü yaşayan her bireyde depresyon gelişmemesi MDB'ye genetik olarak yatkınlığı düşündürmüştür. Çevresel stres faktörlerinin depresyon gelişimine neden olmasında genetik yatkınlığın etkili olabileceği ifade edilmiştir. Genetik olarak yatkınlığın depresyonun gelişmesini, strese verilen cevabı, stresli durumlara maruz kalma ihtimalini dahi belirleyebileceği bildirilmiştir (Eşel, 2002).

#### **2.2. Maternal Depresyon**

Maternal depresyon tanımı gebelik sırasında ve doğumdan sonraki ilk yıl yaşanan depresyon için kullanılmaktadır (Stuart-Parrigon ve Stuart, 2014). Doğumdan sonra gelişen ve semptomları iki hafta kadar süren annelik hüznü olarak adlandırılan durum maternal depresyondan semptomların sürekli olmaması nedeniyle ayrılmaktadır (Balaram ve Marwaha, 2022). Maternal depresyon, majör depresyonla klinik bulgular bakımından benzerlik göstermektedir ve kadınların %10-22'sini etkilemektedir (Turkcapar ve ark., 2015). Türkiye'de ise bu oran bir meta analizi çalışmasında %23 olarak bulunmuştur (Özcan ve ark., 2017). Maternal depresyonda düşük sosyoekonomik durum, bekar anne olmak, aile içi şiddet ile istenmeyen-planlı olmayan gebelik risk faktörleri olarak bildirilmiştir (Stuart-Parrigon ve Stuart, 2014). Maternal depresyonda majör depresyon semptomlarının yanı sıra intihar eğilimi de görülebilmektedir. Maternal depresyon fetüste prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, yetişkinlikte duygusal sorunlar ile ilişkilidir (Sha ve ark., 2022).

Hayvan araştırmalarında yüksek kortizol seviyesinin gelişmekte olan fetüsün HPA eksen aktivitesini olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir (Cao-lei ve ark., 2016). Stres HPA

eksen aktivitesini arttırmaktadır. İnsanlarda maternal kortizol seviyesindeki artışın fetal kortizol seviyesini arttırdığı gösterilmiştir. Maternal stres ile artan kortizol seviyeleri gelişmekte olan fetüs için zararlı olabilmektedir ve ileride gelişen psikopatoloji ile de bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Nomura ve ark., 2019). Deneysel maternal depresyon oluşturulmuş sıçanlarla yapılan bir çalışmada birinci kuşak sıçan yavrularında maternal depresyonun etkilerini epigenetik olarak gösterdiği tespit edilmiştir (Kocaker ve ark., 2021).

### **2.2.1. Erken yaşam stresi ve depresyon ilişkisi**

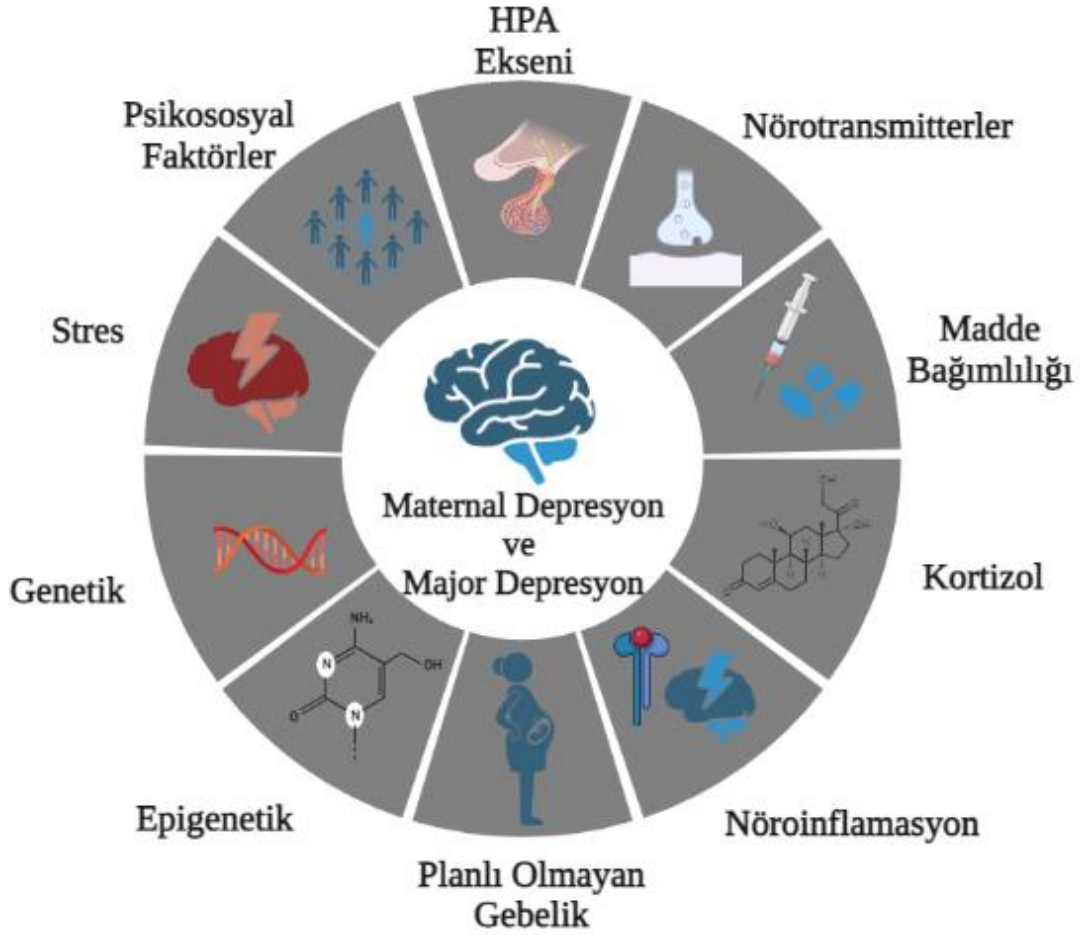
Doğum öncesi veya doğum sonrası maruz kalınan stres, yetişkinlikte bazı davranışsal problemlere neden olmaktadır; bu durumun bazı genlerde DNA metilasyonunda meydana gelen değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Alyamani ve Murgatroyd, 2018). Erken gelişim döneminde strese maruz kalmak nöral değişikliklere ve yetişkinlik döneminde uzun vadeli davranış problemlerine neden olabilmektedir. Stres DNA modifikasyonlarına neden olarak depresif semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, duygusal ve davranışsal aktiviteyi düzenleyen MAO A metilasyonunun depresyon hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur (Ziegler ve ark., 2016; Xu ve ark., 2020).

Kronik maternal strese maruz bırakılan sıçanlarla yapılan bir çalışmada, HSD11B2 geninde CpG metilasyonunun artmasıyla ilişkili olarak genin ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur. HSD11B2 geni plasental glukokortikoidlere karşı bir bariyer görevi yaparak fetüsün gelişimini korumaktadır (Welberg ve ark., 2005; Jensen Peña ve ark., 2012; Alyamani ve Murgatroyd, 2018).

Anne ayrılığı ile erken dönem stresine maruz bırakılan sıçanlarla yapılan bir çalışmada, sıçanların prefrontal korteksinde DNMT genlerinin mRNA ekspresyonu değerlendirilmiştir. Anne ayrılığının DNMT1, DNMT3a ve DNMT3b gen ekspresyonlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak kortikosteron seviyelerinde artış olduğu bulunmuştur (Urb ve ark., 2019).

Klinik çalışmalarda da erken yaşam stresinin SLC6A4, NR3C1, BDNF genlerinde metilasyonun artmasına neden olduğu bulunmuş ve bu epigenetik değişikliklerin depresyon riskini arttırdığı ifade edilmiştir (Palma-Gudiel ve ark., 2018; Fiacco ve ark., 2019; Wikenius ve ark., 2019).

Anne ayrılığına maruz kalan sıçanlara LPS (lipopolisakkarit) uygulandığında HPA ekseninin LPS'ye verdiği cevap artmıştır ve proinflatuar sitokin olan IL1 $\beta$  seviyeleri artmıştır (Nicolas ve ark., 2022).



Şekil 2.2. Maternal depresyon ve majör depresyon risk faktörleri

### 2.2.2. Maternal depresyon ve nöroinflamasyon

Kadınlarda doğum sonrasında proinflatuar sitokinlerde artış meydana gelmektedir. Yapılan bir çalışmada, doğum sonrası kadınların IL1 $\beta$  seviyelerinin doğumdan sonraki ilk ayda kontrol grubuna göre yüksek kaldığı bulunmuştur (Corwin ve ark., 2003).

Maternal HPA eksen aktivitesi sağlıklı kadınlarda doğumdan sonra baskılanmaktadır. Gebeliğin devamı için plasentadan salgılanan CRH, fetal CRH yapımını uyarmaktadır ve bu çoğalan bir döngü halinde devam etmektedir. Artan fetal CRH, maternal CRH'nin azalmasını sağlamaktadır. Maternal depresyon gelişen kadınlarda HPA eksen aktivitesinin baskılanmadığı ifade edilmiştir (Corwin ve Pajer, 2008).

Uterusta ve erken çocukluk döneminde maternal depresyona maruz kalmak inflamasyonu arttırmaktadır. Maternal depresyona maruz kalan yavrularda CRP seviyelerinin arttığı bununla birlikte ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde depresyona maruz kalma oranının arttığı bildirilmiştir (Pawlby ve ark., 2011; Plant ve ark., 2013; Plant ve ark., 2015).

### **2.2.3. Maternal depresyonda ve gebelikte triptofan metabolizması ve kinürenin yolağı**

Triptofan esansiyel bir aminoasittir ve serotoninin tek öncüsüdür ayrıca büyük bir kısmı kinürenin yolağında bozunmaktadır. Gebelikte triptofana artan protein ihtiyacının karşılanması için gerek duyulmaktadır ayrıca triptofan- kinürenin metabolizmasının son ürünü olan NAD<sup>+</sup>, fetal reddin baskılanması ve fetal büyüme için gereklidir. Bu nedenle gebe kadınlarda triptofan ve kinürenin düzeyleri azalmaktadır (Badawy, 2015).

Depresyonda kinürenin yolağının aşırı aktive olarak triptofan seviyelerinin azalmasına neden olduğu bilinmektedir (Myint ve Kim, 2014; Savitz, 2020). İntihara meyilli postpartum depresyonu olan hastalarla yapılan bir çalışmada, triptofanın serotonin yolunda bozunması yerine kinürenin yolağındaki enzimleri aktive ederek kinürenin yolunda bozunduğu, postpartum depresyonu olan hastalarda serotonin seviyelerinin düşük, kinürenin seviyelerinin ise yüksek olduğu ifade edilmiştir (Achtys ve ark., 2020).

### **2.2.4. Maternal depresyonda SSRI ilaçların kullanımı**

Maternal depresyonun (postpartum depresyon ve perinatal depresyon) ilk basamak tedavisinde, Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI) sıklıkla kullanılmaktadır. SSRI'ların plasenta ve anne sütüne geçtiği bilinmektedir (Kim ve ark., 2006). Bu nedenle SSRI'ların fetüse olan etkileri araştırılmaya devam etmektedir.

SSRI'lar presinaptik nöronun sinaptik aralığa salınan serotoninin (Şekil 2.1) geri alımını inhibe ederek sinaptik aralıkta serotonin konsantrasyonunun artmasını sağlayarak etki gösterirler.

Gebelikte SSRI kullanan kadınların yenidoğan bebeklerinde sinirlilik, yetersiz beslenme, ajitasyon görüldüğü bildirilmiş ve bu duruma SSRI kesilme sendromu denmiştir. Bununla birlikte bu davranışlar diğer yenidoğanlarda da görülebilmektedir (Rampono ve ark., 2009). Gebe kadınların sertralin kullanmaları fetüste kardiyak veya kardiyak olmayan herhangi bir malformasyona neden olmazken üçüncü trimesterde fluoksetin ve paroksetin kullananlarda kardiyak malformasyonunda artış bulunmuştur. Fetal dönemde SSRI ilaçlara

maruz kalan okul çocuklarının, SSRI ilaçlara maruz kalmamış çocuklara göre uzun vadeli nörogelişim açısından bir fark bulunmamıştır (Ellfolk ve Malm, 2010).

SSRI'ların etkinliği postpartum depresyonda perinatal depresyona göre daha düşük olmaktadır (Qiu ve ark., 2021). SSRI tedavisine yanıt vermeyen majör depresyonu olan hastalarda kinürenin/triptofan oranının arttığı bildirilmiştir (Sun ve ark., 2020).

### *i. Sertralin*

Sertralin, serotoninin sinaptik aralıktan presinaptik nörona alımını baskılayan, yarılanma süresi 22-36 saat olan bir bileşiktir. Majör depresyon, travma sonrası stres bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk gibi durumlarda güvenli olarak kullanılmaktadır. Sertralin diğer SSRI ilaçlar gibi trisiklik antidepresanlara (TCA) göre doz aşımında kısmen güvenli olması, ilaç yan etkileri bakımından daha iyi tolere edilebilmesi ve geniş spektrumlu olması nedeniyle tercih edilmektedir (De Vane ve ark., 2002). Sertralin diğer SSRI ilaçlara kıyasla plasentayı daha düşük miktarda geçmektedir. Ayrıca fetüs güvenliği için 150 mg'ın altındaki dozlar tercih edilmektedir (Rampono ve ark., 2009; Roca ve ark., 2011; Paulzen ve ark., 2017).

### *ii. Gebelikte sertralin kullanımı*

Kortikosteron (CORT) ile hayvan depresyon modeli oluşturulan bir çalışmada gebelik süresince sıçanlara SSRI tedavisi uygulanmış ve bazı gruplarda SSRI tedavisi kesilmiştir. SSRI tedavisi uygulanan grupta erken doğum veya malformasyon gibi sonuçlara neden olmazken, SSRI tedavisi kesilen hayvanlarda yavruya daha az bakım verme davranışı gözlenmiştir (Kott ve ark., 2019).

Gebelikte sertralin kullanımının fetüste olası yan etkilerinin yanısıra tedavi edilmeyen maternal depresyonun da fetüs üzerinde erken doğum, düşük doğum ağırlığı; doğumdan sonra çocukluk ve gençlik dönemlerinde psikopatoloji görülmesi gibi olumsuz etkileri olmaktadır. Bu nedenle fetüsün sertralin ve diğer SSRI ilaçlara en az maruziyeti ile maternal depresyon tedavi edilmektedir (Uguz ve ark., 2011; Paulzen ve ark., 2017).

## **2.3. Depresyonda Hipotalamusun Rolü**

Hipotalamus cinsel davranış, hormon salınımı, hareket-koordinasyon, vücut ısısı, iştah, sirkadiyen ritim gibi fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol alır ve limbik sistemin

bir üyesidir (Burdakov ve Peleg-Raibstein 2020). HPA eksenini aktivitesi hipotalamus, hipofiz ve böbrek üstü bezlerinin rol oynadığı bir negatif feedback mekanizmasından oluşmaktadır.

Kortizol reseptörleri hipokampusta yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır buna bağlı olarak depresyonda hipokampal hacmin azaldığı bildirilmiştir. HPA eksenini hiperaktivitesi hipotalamus, hipokampus ve ön hipofizdeki glukokortikoid reseptörlerin ekspresyonu ile dengelenmektedir (Alyamani ve Murgatroyd, 2018). Depresyonda kortizol salınımı artmaktadır (Vreeburg ve ark., 2009).

Fiziksel veya duygusal stres durumunda kortizol salınımı artar. Hipotalamus CRH ve AVP salgılayarak ACTH salınımını artırır. CRH stres yanıtının ilk düzenleyicisidir ve ACTH reseptörleri ile etkileşime girmektedir. ACTH adrenal kortekse taşınarak burada hücrelerdeki reseptörlerle etkileşime girer. (Varghese ve Brown 2001).

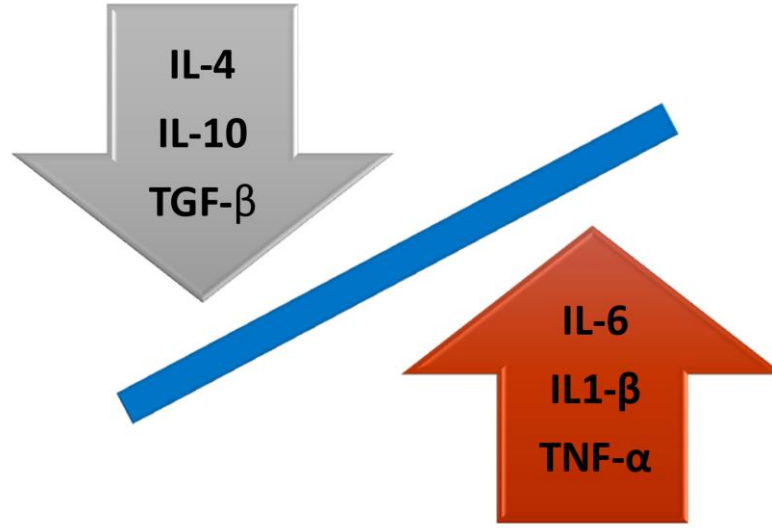
## 2.4. Nöroinflamasyon

İnflamasyon herhangi bir dokuda hasar olması durumunda bağışıklık sistemindeki inflamatuvar yanıtın indüklenmesidir. Nöroinflamasyon sitokinlerin, ikinci habercilerin, reaktif oksijen türlerinin üretimini ve birbirleriyle etkileşimini içeren karmaşık bir merkezi sinir sistemi iltihabıdır (Mithaiwala ve ark., 2021). Nöroinflamasyona beyin hasarı, yaşlanma, stres, çevresel veya genetik faktörler neden olabilmektedir (Carson ve ark., 2006).

Kanser, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar gibi durumlarda bağışıklık yanıtı artar ve depresyon semptomlarının gelişmesine neden olur. İnflamasyonun MDB’de atak gelişmesinde önemli bir faktör olduğu ifade edilmiştir. Daha önce ruhsal bozukluğu olmayan ancak fiziksel olarak hasta olan kişilerde MDB’nin indüklendiği bildirilmiştir (Raison ve ark., 2006; Dantzer ve ark., 2008). Sistemik inflamasyonlar proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak davranış değişikliklerine ve MDB’ye neden olmaktadır (Hashioka ve ark., 2018).

MDB’de sitokin hipotezine (makrofaj hipotezi olarak da bilinir) göre duygu durum bozuklukları ve depresyonda sitokin dengesizlikleri olmaktadır (Schiepers ve ark., 2005). Sitokinler bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki haberleşmeye aracılık eder, ayrıca hücre ölümü ve hücre farklılaşması ile de ilgilidirler. Beyinde sitokin ve bağışıklık sistemindeki dengesizlikler MDB ve anksiyete gelişmesine neden olur (Salim ve ark., 2012). Sitokinler, kemokinler, dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF), tümör nekrozis faktör (TNF) ve interferonlar (INF) olarak çeşitli tiplere ayrılır. Ayrıca antiinflamatuvar sitokinler ve proinflamatuvar sitokinler olarak adlandırılır. Antiinflamatuvar sitokinler IL-4, IL-10, IL-13 ve

TGF- $\beta$  ve proinflatuar sitokinler arasında ise IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  bulunmaktadır. Antiinflatuar ve proinflatuar sitokinler normal durumlarda dengededir, dengeyi korumak için birbirleriyle etkileşime girerler. Herhangi bir inflamasyon durumunda proinflatuar sitokinlerde artış meydana gelir. Majör depresif bozuklukta da TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerde artış meydana gelir (Felger ve Miller, 2014; Singhal ve Baune, 2020; Şekil 2.3). Sitokinler beyinde astrositler, mikroglialar ve nöronlardan sentezlenirler. Periferik olarak üretilen sitokinler KBB'ni geçemezler ancak patolojik durumlarda ve sükumventriküler organlar ile koroid pleksustan geçebildikleri bildirilmiştir (Quan ve Banks., 2007). MDB de kullanılan antidepresan ilaçların sitokin üretimini azalttığı ifade edilmiştir (Castanon ve ark., 2002).



Şekil 2.3. MDB'ta sitokin seviyeleri. (Singhal ve Baune 2020)

Bir metaanalizi çalışmasında IL-6 ve CRP (C reaktif protein) seviyelerinin MDB de arttığı bulunmuştur (Haapakoski ve ark., 2015). Ayrıca BOS ve plazmada artan CRP seviyelerinin inflamasyon ve depresyon ile korele olduğu bildirilmiştir (Felger ve ark., 2020). Yüksek CRP seviyelerinin MDB'nin artan semptomları ve antidepresanlara yanıtın azalması ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. MDB'li kadın ve erkeklerle yapılan bir çalışmada MDB'li kadınların CRP seviyelerinin MDB'li erkeklere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Jha ve ark., 2019).

MSS'de nöron ve glialardan oluşan sitokin ağının nörotransmitter ile CRH fonksiyonlarında ve davranışta etkileri olduğu düşünülmüştür. Davranış değişikliklerinde serotonin, dopamin, nöradrenalin metabolizmalarının sitokinler tarafından değiştirildiği ifade edilmiştir (Raison ve Miller 2003; Raison ve ark., 2006). Proinflatuar sitokinlerin

hipotalamus ve amigdalada HPA aksı hormonları ve CRH'yi uyarıcı etkileri bulunmaktadır (Besedovsky ve del Rey, 1996).

Psikososyal stres MDB'nin ilk epizodunun ortaya çıkmasına neden olan bir faktördür. Psikososyal stres proinflatuar sitokinleri aktive etmektedir (Raison ve ark., 2006). Psikososyal stres, hipokampuste hücre dışı ATP artışına neden olmaktadır. Hücre dışında artan ATP, ligand kapılı iyon kanalı P2X7R (pürinerjik tip 2X7 reseptör) reseptörüne bağlanarak mikroglialardan IL-1 $\beta$  salınımını indükler (Iwata ve ark., 2016; Hashioka ve ark., 2018). IL-1 $\beta$  hipokampuste nöroplastisiteyi azaltmaktadır ve bu durum MDB'de keyif alamama durumu olarak tanımlanan anhedoni ile ilişkilendirilmiştir (Koo ve Duman, 2008).

Hepatit C tedavisi gören hastalarda interferon gama (INF $\gamma$ ) uygulaması sonrasında depresif belirtiler görülmüş ve MDB ile ilişkilendirilmiştir. INF tedavi sonrası hastaların depresif semptomları azalmıştır. Yine yapılan bir çalışmada INF tedavisi alan melanomlu hastalara paroksetin uygulanarak triptofan seviyesinin arttığı ve depresif semptomların azaldığı bildirilmiştir (Capuron ve ark., 2003).

IFN ve LPS tedavisi gören hastaların kinürenin metabolitleri ve inflamatuvar etkilerini inceleyen bir metaanalizi çalışmasında; IFN tedavisi alanlarda triptofan metaboliti seviyesinin azaldığı, KYN/TRP seviyesinin arttığı ve kinürenin metabolitlerindeki artışla korele olarak depresif semptomların arttığı bulunmuştur (Hunt ve ark., 2020).

Proinflatuar sitokinlerIDO enzimini aktive ederek triptofandan 5HT (serotonin) oluşmasını azaltmaktadır. Değişen triptofan mekanizması depresyon patofizyolojisi ile ilişkilendirilmektedir (Achtyes ve ark., 2020).

## **2.5. Kinürenin Sinyal Yolu**

Triptofan, esansiyel bir aminoasittir ve serotonin ile kinürenin metabolitlerinin tek öncüsüdür. Triptofanın yaklaşık %1'i serotonine dönüşürken diğer kısmı kinürenine metabolize olur. MDB 'ta serotonin hipotezine göre MSS'de serotonin ve serotoninin öncüsü triptofan azalmış seviyededir (Coppen, 1968). Serotonin yolunda ilk olarak triptofan, triptofan hidrosilaz ile 5-hidroksi triptofana katalizlenir. İkinci aşamada 5-hidroksi triptofan, dekarboksilaz ile 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin)'e dönüşür (Şekil 2.4).

Majör depresif bozukluğu olan hastalarda kinürenin ve kinürenik asit seviyelerinin serum ve BOS'da arttığı bildirilmiştir (Chen ve Gulliemini, 2009). Kinürenin seviyelerindeki değişikliklerin sinir ve bağışıklık sistemleri ile duygu durum bozuklukları üzerinde farklı

etkileri olmaktadır (Morrens ve ark., 2020; Hebbrecht ve ark., 2021). Kinürenin sinyal yolu mikroglia, makrofaj ve astrositlerde lokalize olmuştur (Guillemin ve ark., 2001).

Triptofanın kinürenin metabolitlerine dönüşmesi triptofan 2,3dioksijenaz (TDO, triptofan pirolaz) ve indolamin 2,3 dioksijenaz (IDO) tarafından sağlanır. IDO ve TDO enzimleri farklı dokularda bulunur. TDO karaciğerde bulunur ve glukokortikoidler tarafından indüklenir (Lestage ve ark., 2002).

IDO enzim, mikroglia, monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerde ekspresyonu sonrası proinflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilir. IDO1 ekspresyonu proinflamatuvar sitokinler ile indüklenir IDO2 enzimi IDO1'in homolog bir geni tarafından kodlanır. IDO2 insanlarda plasenta, dalak, karaciğer, kolon ve böbreklerde eksprese edilir. IDO2, IDO1'den daha düşük aktiviteye sahiptir. IDO2'nin antitümör etkiye sahip olduğu da bildirilmiştir (Ball ve ark., 2007; Metz ve ark., 2007). Proinflamatuvar sitokinlerin artması sonucu aktive olan IDO enzimi sinapslarda serotonin (5-HT) sentezinin azalmasına neden olur (Lestage ve ark., 2002).

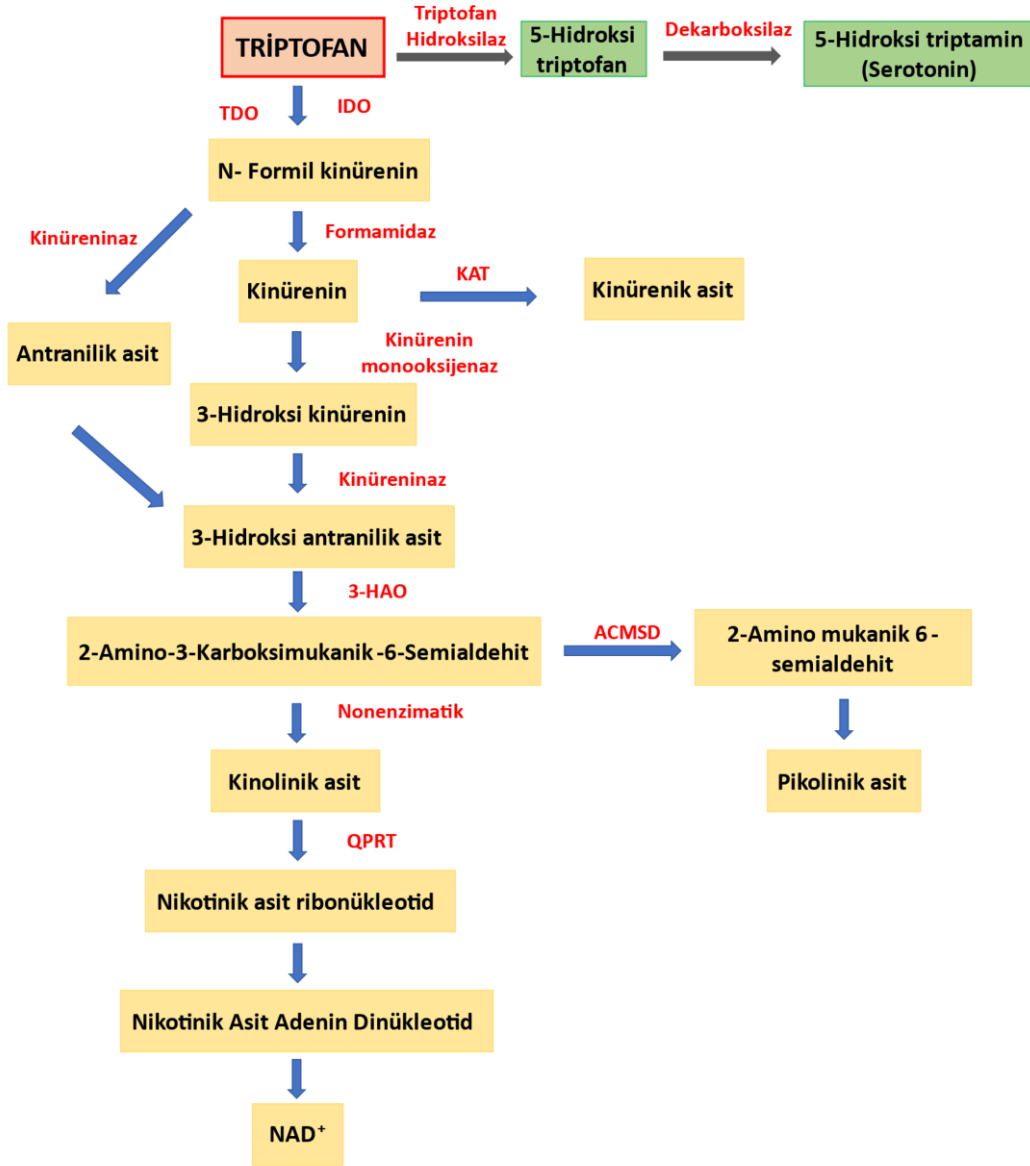
Farelerle yapılan bir çalışmada IDO aktivasyonunun farelerde depresif davranışlara neden olduğu bildirilmiştir (O'Connor ve ark., 2009). Ayrıca periferik olarak lipopolisakkarit (LPS) enjekte edilen farelerde depresif davranışlar gözlenmiştir (Frenois ve ark., 2007). Bu uyarılar IDO enzimini aktive ederek kinürenin sinyal yolunu (KP) aktive etmektedir (Dantzer, 2017).

Kinürenin sinyal yolunda triptofan, triptofan 2,3 dioksijenaz (TDO), indolamin 2,3 dioksijenaz 1 (IDO1) veya indolamin 2,3 dioksijenaz 2 (IDO2) ile N-formil kinürenine (KYN) dönüşür. N-formil kinürenin, kinürenin formamidaz enzimiyle kinürenine (Kyn) parçalanır. Kinürenin, kinürenin aminotransferazlarla geri dönüşümsüz olarak kinürenik asite (KYNA) dönüşür. Kinürenin, kinürenin aminotransferazlar (KAT) ile rekabet eden kinürenin monooksijenaz (KMO) ile 3-hidroksi kinürenine metabolize olur. Kinüreninden kinüreninaz enzimi ile antranilik asit (AA) oluşur. 3-hidroksikinüreninden (3-HK), kinüreninaz ile 3-hidroksi antranilik asit (3-HAA) oluşur, antranilik asitten nonspesifik yollarla da 3-HAA oluşabilir.

Kinüreninaz ile 3-HAA oluşuktan sonra 2-amino-3-karboksimukanik-6-semialdehit oluşur. ACMSD (aminokarboksi mukonat semialdehit dekarboksilaz) enzimi ile pikolinik asit oluşur veya nonenzimatik yollarla kinolinik asit (QUIN) oluşur. QUIN daha sonra kinolinik asit fosforibozil transferaz (QPRT) enzimi ile NAD<sup>+</sup> (nikotinamid adenin dinükleotid)'e metabolize olur (Şekil 2.4).

Kinürenin sinyal yolu sonunda NAD<sup>+</sup> oluşması, hücresel enerjinin üretilmesinde önemli bir rol oynar. İnflamasyon durumunda aktifleşen bağışıklık sistemi hücrelerinin daha

fazla enerjiye ihtiyacı olmaktadır, yeterli miktarda NAD<sup>+</sup> üretebilmek için QUIN'e ihtiyaç duyulmaktadır (Savitz, 2020).



**Şekil 2.4. Triptofanın serotonine dönüşmesi ve kinürenin sinyal yolu** (Badawy 2017). IDO: İndolamin 2,3 Dioksijenaz, TDO: Triptofan 2,3 Dioksijenaz, KAT: kinürenin aminotransferaz, 3-HAO: 3-hidroksi antranilat 3,4 dioksijenaz, ACMSD: aminokarboksi mukanat semialdehit dekarboksilaz, QPRT: kinolinik asit fosforibozil transferaz (Guillemin ve ark., 2001).

Kinürenin, kinürenin sinyal yolunun merkezi metabolitidir. MDB'ta kinürenin ve Kyn/Trp seviyeleri artmaktadır. Kinürenin sinyal yolunun inflamasyonla aktivitesinin artması sonucu triptofan seviyesi azalmaktadır ve bu durum serotonin seviyelerinde de azalmaya neden olmaktadır (Widner ve ark., 2002; Oxenkrug, 2011).

Kinürenin astrositlerde kinürenik asite, mikroglialarda 3-hidroksi kinürenin ve kinolinik asite metabolize olur. Periferik triptofan ve kinüreninin kan beyin bariyerini (KBB) geçebildiği bildirilmiştir. Gerbillerde yapılan bir çalışmada, deri altına infüze edilen işaretli QUIN, beyin ve BOS'ta tespit edilmiştir (Heyes ve Morrison, 1997). Ayrıca psikiyatrik hastalıklarda KBB'nin bütünlüğünün bozulduğu bildirilmiştir (Pollak ve ark., 2018). Değişen kinürenin metabolitlerinin seviyesi nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Reyes-Ocampo ve ark., 2015).

Stres veya inflamasyonla artan proinflamatuvar sitokinlerIDO enzimini aktive ederek periferde triptofanın kinürenin metabolitlerine metbolize edilmesini sağlar. Triptofan ve kinürenin metabolitleri KBB'ni geçebilir ve beyinde daha fazla kinürenin metabolitinin bulunmasına neden olur. Bu durum triptofan metabolizmasının serotonin yolundan kinürenin yoluna kaymasına neden olur (Kim ve Jeon, 2018).

Kinürenin, kinürenik asit, 3-hidroksikinürenin ve kinolinik asit nöroaktif kinürenin metabolitleri olarak tanımlanmıştır. Kinürenin metabolitlerinin nöroprotektif veya nörotoksik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Kyn metabolitlerinin NMDA reseptör sinyalleri ile nörotoksik etkileri bulunmaktadır. Kinürenin metabolitleri NMDA reseptörlerinin yanı sıra arilhidrokarbon reseptörleri, GPR35 ve  $\alpha$ 7nikotinik asetilkolin ( $\alpha$ 7nAChR) reseptörleri ile de etkileşime girer (Opitz ve ark., 2011).

### **2.5.1. Kinürenik asit (KynA)**

Kinürenin, kinürenin aminotransferaz (KAT) enzimleri ile Kinürenik asite dönüştürülür. KynA'nın nöroprotektif olduğu düşünülmektedir, AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit) ve NMDA (N-metil-D aspartat) reseptörlerine bağlanarak nöroprotektif etki göstermektedir (Tan ve ark., 2021). NMDA reseptörlerine bağlanarak glutamat salınımını inhibe edebilmektedir.

KynA, GPR35 reseptör agonistidir. GPR35 reseptörlerini aktive ederek glutamat ve sitokin salınımını azaltmaktadır. Kinürenik asitin antioksidan özelliği de bulunmaktadır. cAMP üretimini modüle eder, astrosit ve nöronlarda  $Ca^{+}$  kanallarını inhibe ederek inflamatuvar yanıtın baskılanmasını sağlar (Guo ve ark., 2008).

KynA, AhR (aril hidrokarbon reseptör) agonistidir, AhR'nin sitokin salınımını baskılama görevleri vardır (Opitz ve ark., 2011). AhR'deki azalma inflamasyona neden olabilmektedir. Ayrıca KynA, AhR'ni inhibe ederek asetilkolin ve dopamin salınımını azaltır. Bu durum bilişsel aktivitenin azalmasına neden olmaktadır (Anderson ve Maes, 2013). Majör

depresif bozuklukta KynA seviyeleri azalmaktadır, ayrıca KynA/QUIN ve KynA/3-HK seviyeleri de azalmaktadır (Erabi ve ark., 2020).

Kinürenik asitin nöroprotektif etkisinden dolayı gebelikte seviyesinin arttığı düşünülmektedir. Gebe sıçanlarla yapılan bir çalışmada idrarla KynA atılımının arttığı bildirilmiştir (Fukuwatari ve ark., 2004; Badawy, 2015).

### **2.5.2. 3-Hidroksi kinürenin (3-HK)**

Kinüreninden, kinürenik asite alternatif olarak kinürenin monooksijenaz enzimiyle 3-hidroksi kinürenin oluşmaktadır. Normal fizyolojik şartlarda KynA ve 3-HKK'den eşit miktarlarda oluşmaktadır ancak inflamasyon durumunda kinürenin yolağı 3-HK'nin yoluna kaymaktadır (Wurfel ve ark., 2017). Nörotoksik olduğu düşünülen kinürenin metabolitleri arasında 3-hidroksi kinürenin apoptozu indükler. Yapılan *in vitro* bir çalışmada 3-HK ve QUIN'e uzun süre maruz bırakılan hücrelerde nöronal ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir (Chiarugi ve ark., 2001). Ayrıca 3-HK, KBB'ni de geçebilmektedir.

### **2.5.3. Kinolinik asit (QUIN)**

Kinolinik asit (QUIN), NMDA reseptör antagonistidir. Nöronlar tarafından glutamat salımını arttırabilir, astrositlerden glutamat alımını baskılar. NMDA reseptörlerini aktive ederek nörotoksik etkiye neden olur. QUIN demir ile kompleks oluşturur bu komplekste oksijene elektron aktarımı ile reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olur. Bu nedenle QUIN in prooksidan etkisi olduğu bildirilmiştir (Pláteník ve ark., 2001). QUIN'in immün düzenleyici ve proinflamatuvar olarak güçlü bir eksitotoksin olduğu bildirilmiştir. QUIN, KBB'nin bütünlüğünü bozabilir (Guillemin 2012). QUIN, astrositlerdeki NMDA reseptörlerini aktive ederek hücre içine Ca<sup>+</sup> geçişine neden olur ve astrositlerde apoptozu indükler. Nöronal hücre kültürüne 3-HK ve QUIN ile muamele edilen bir çalışmada 3-HK'nin apoptoz ile hücre ölümüne, QUIN'in ise nekroz ile hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (Chiarugi ve ark., 2001).

### **2.5.4. Pikolinik asit**

Pikolinik asit (PIC), ACMS'den ACMSD enzimi aktivitesi ile oluşur, ACMSD enziminin rekabetçi aktivitesi ile QUIN oluşumu sınırlanır. ACMSD'nin azalan aktivitesi QUIN oluşumunu arttırmaktadır. PIC'nin nöroprotektif etkileri vardır ve QUIN'in etkilerini antagonize edebilir (Beninger ve ark., 1994; Brundin ve ark., 2016).

PIC'nin demir ve bakır şelatlama özelliği bulunmaktadır. Bu durum biyoaktif maddeleri biyolojik sistemlere sokabilmek için PIC'in en çok araştırılan yönü olmuştur. PIC'nin nörotoksik ve nörokoruyucu kinürenin metabolitleri arasında bir denge sağladığı düşünülmektedir. PIC nitrik oksit sentazı transkripsiyonel olarak aktive eder bu durumun makrofaj inflamatuvar ekspresyonunu indükleyebileceği bildirilmiştir (Grant ve ark., 2009).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Sıçanlardan Hipotalamus Dokularının Eldesi

Tez projesi kapsamında, TÜBİTAK 215S616 nolu ve “*Gebelik Döneminde Maternal Depresyon Tedavisinin Birinci Kuşak Yavru Sıçanlarda Hipotalamik Beslenme Regülasyonundaki Etkisi*” başlıklı projede kronik hafif stres modeli (KHS) ve antidepresan tedavisi uygulanan sıçanların hipotalamus dokuları kullanılmıştır. Sıçan modellerinin geliştirilmesi N.E.Ü. KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulunun 2015-034 nolu kararı ile gerçekleştirilmiş olup (Kutlu ve ark. (2019) tarafından detaylı olarak açıklanmıştır. Kısaca; kontrol (K), 10 mg/kg sertralin (S), depresyon (D) ve depresyon+10 mg/kg sertralin (D+S) grupları oluşturulmuştur. Depresyon modeli amacıyla gebe sıçanlara kronik hafif stres (KHS) uygulanmıştır. Sertralin infüzyonları sırt bölgelerine yerleştirilen ozmotik mini pompalar ile iki hafta süreyle uygulanmıştır. Her bir deney grubundan postnatal (PD) 1., 30. ve 150. gün yavrular dekatipe edilerek beyin dokuları çıkarılmış, total hipotalamus dokuları -80 °C’de derin dondurucuya yerleştirilmiştir.

Bu tez çalışması için N.E.Ü. KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulunun 06.04.2023 tarih ve 2023-011 nolu onayı alınmıştır.

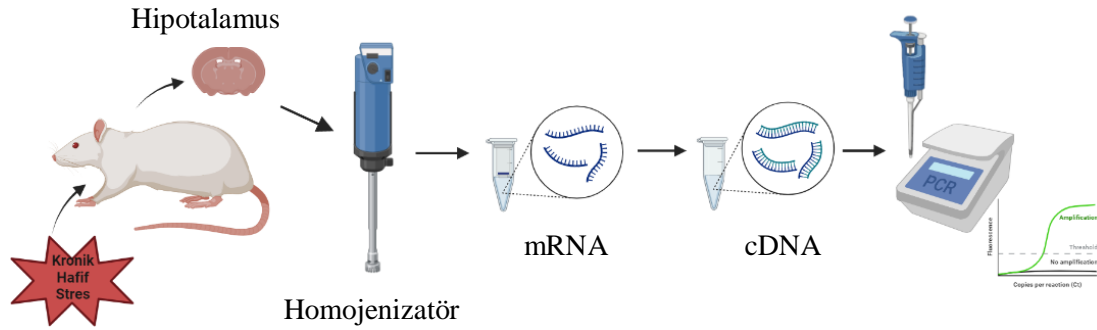
#### 3.2. Hipotalamus Dokularından TRizol ile RNA Eldesi

Hipotalamus dokularından üretici firma tarafından tavsiye edilen organik yöntem kullanılarak total RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Kısaca; hipotalamus dokuları bulunan her bir cryo tüpe 500 µl Trizol eklenerek homojenizatörde dokular parçalanmıştır. Üzerine 250 µl kloroform eklenip, vortekslenerek 15 dk beklenmiştir. Dokular eppendorf tüplerine aktararak 14000 g de 15 dk santrifüj edilmiştir. Üst faz farklı bir eppendorf tüpüne alınmıştır. Üzerine 250 µl izopropanol eklenip, 10 dk beklenerek 14000 g de 15 dk santrifüj edilmiştir. Pelletin %70’lik EtOH ile yıkanıp 14000g de 15 dk santrifüj edilmiş ve kurutulmuştur. Total RNA pelleti 30 µl nükleaz free H<sub>2</sub>O sulandırılarak -80 °C’de saklanmıştır. Total RNA örneklerinin kalitesi ve miktarı A<sub>260</sub>/A<sub>280</sub> ölçümü yapılarak belirlenmiştir. UV ölçümünde A<sub>260</sub>/A<sub>280</sub> oranı 2,0-2,4 arasında olan RNA örnekleri analizler için kullanılmıştır.

RNA örneklerinin kalitesi 1/10 µl konsantrasyonunda RNA örnekleri 6X loading dye ile boyanarak %1'lik agaroz jel elektroforez yöntemiyle (GeneSnap görüntüleme sistemi) değerlendirilmiştir.

### 3.3. cDNA Sentezi

RNA örneklerinin son konsantrasyonları 1000 ng/ml olacak şekilde ayarlanmıştır. Olası genomik DNA kontaminasyonlarını önlemek için üretici firma protokolüne uygun (Bio-Rad cDNA sentez kiti) olarak DNaz-I enzimi uygulanmıştır. Total RNA örneklerinden cDNA sentezi de üretici firmanın protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Kronik hafif stres uygulanan sıçanların hipotalamus dokularından mRNA eldesi ile qPZR analizi (Biorender ile çizilmiştir)

### 3.4. Oligo Dizaynı

Tez çalışmasında kullanılan aday genlere NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) internet sitesinden ulaşılmıştır. Aday genlere ait spesifik primer dizileri NCBI Blast (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov>) ve IDT Primer Quest (<https://www.idtdna.com>) programlarıyla interkalant boyaların kullanımına uygun olarak qPZR analizlerinde kullanılabilir şekilde tasarlanmıştır. IL1 $\beta$ , IL6, IL10, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  ve referans genlerine ait primer dizileri literatürden alınmıştır (Seol ve ark., 2011, Çelik ve ark., 2023; Tablo-3.1).

**Tablo 3.1.** Analizlerde kullanılan genlerin primer dizileri ve baz çifti uzunlukları

Gen Adı	Forward Primer	Reverse Primer	PCR (bp)
IDO1	CATGGACATTCTGTTCTCGTTTC	ATTTCCACCATTAGAGAGACC	75
KMO	GCAAAGAGGAATTTCCAAGTTGAT	GGGCCAAATTAATGCTTCTTCC	91
AADAT	AACAACCCTACAGGCAACTC	GTAAGGATCGTCTTCTATTATGAGGAA	99
HAAO	TTTACCAGCTGGAGGGAGA	TGGCAGGCAGGAGGAATA	99
IL1 $\beta$	GATCCCAAACAATACCCAAAGAAG	AGGTGCTGATGTACCAGTTG	118
IL6	CCAACTTCCAATGCTCTCCTAAT	CGAGTAGACCTCATAGTGACCTT	125
TGF $\beta$	CTGAACCAAGGAGACGGAATAC	GGGCTGATCCCGTTGATTT	101
IL10	CTATGCTGCCTGCTCTTACTG	GGGAAGTGGGTGCAGTTATT	83
TNF $\alpha$	CGATGGGTTGTACCTTGTCTAC	GCAGAGAGGAGGTTGACTTTC	129
CYCA	TATCTGCACTGCCAAGACTGAGTG	CTTCTTGCTGGTCTTGCCATTCC	127
PGK1	ATGCAAAGACTGGCCAAGCTAC	AGCCACAGCCTCAGCATATTTTC	104

### 3.5. Kantitatif qPCR Analizleri

Tablo 3.1’de verilen hedef ve referans genlerin mRNA düzeyinde ekspresyon seviyelerinin belirlenmesi için kantitatif qPCR analizi (Bio-Rad CFX Connect Real-Time System) kullanılmıştır. Çift iplikli DNA’ya bağlanabilen SyberGreen (A.B.T.™ 2X qPCR SYBR-Green Master Mix) interkalant boyası kullanılmıştır. Reaksiyon için 5X SyberGreen mix, 12,5 pMol forward primer, 12,5 pMol reverse primer, 2  $\mu$ l cDNA ve son hacim 10  $\mu$ l olacak şekilde nükleaz free H<sub>2</sub>O ile tamamlanmıştır. Reaksiyonun ısı döngü profili olarak 95 °C 15 dk denatürasyon, 95 °C 15 sn, 60 °C 20 sn, 72 °C 20 sn 40 döngü olarak kullanılmıştır.

### 3.6. İstatistiksel Analizler

Çalışmada kullanılan genlerin mRNA ekspresyon seviyelerini ifade eden Ct değerleri housekeeping gen olarak kullanılan CYCA ve PGK1 genleri ile normalize edilerek  $2^{(-\Delta Ct)}$  değerleri bulunmuştur. Gruplar arası farklılıklar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve

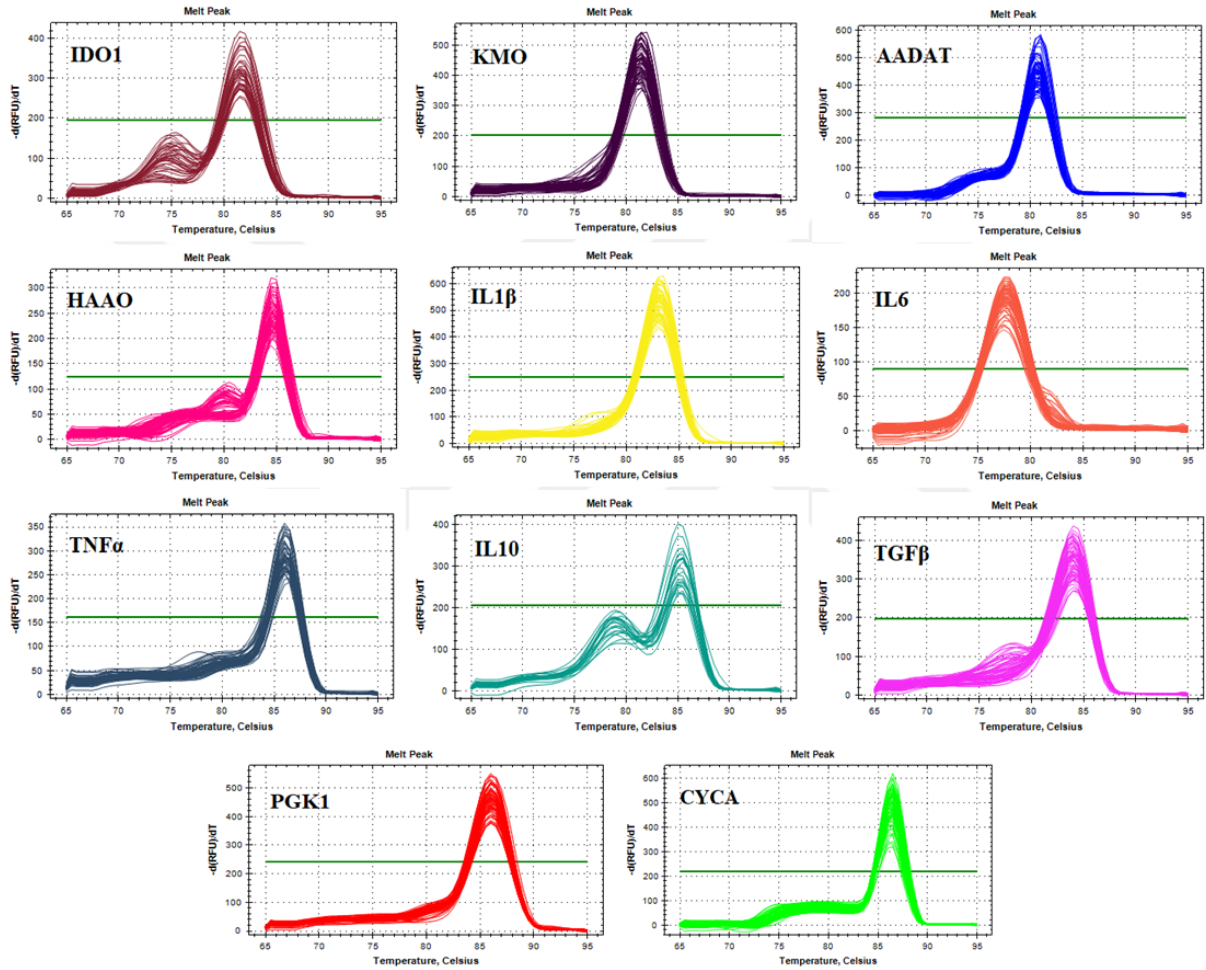
Asgari Önemli Fark (LSD) testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.  $p \leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 4.BULGULAR

### 4.1. RT-qPZR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektrofrezinde Görüntülenmesi

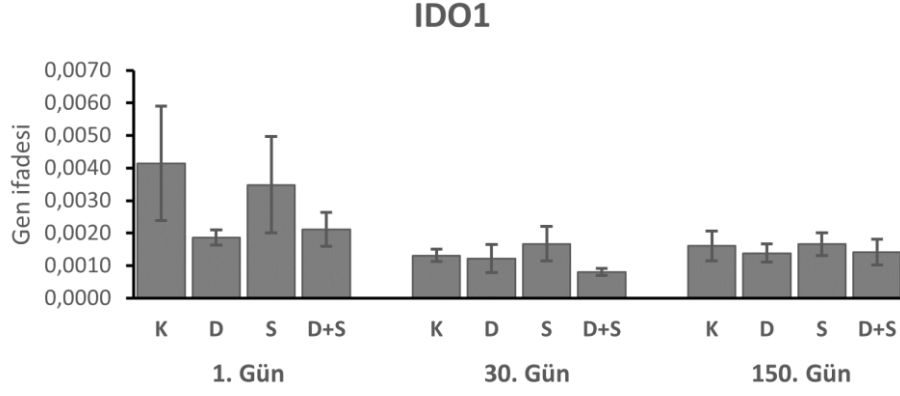
RNA izolasyonu gerçekleştirilen hipotalamus dokularında cDNA sentezi sonrası RT-qPZR analizleri gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan hedef ve referans genlerin RT-qPZR analizi ürün kalite kontrolü %2'lik agaroz jel elektrofrezinde yapılmıştır. Genlere ait primer dizileri ilgili gen bölgelerini spesifik olarak çoğaltıldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.1. Hedef genlerin melting curve eğrileri

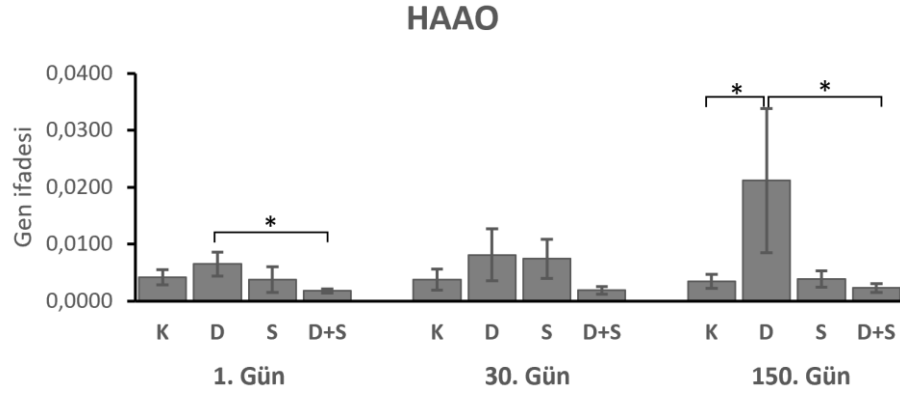
### 4.2. Kinürenin ve Sitokin Genlerinin İfadesi

RT-qPZR analizlerinde elde edilen melting curve eğrileri gösterilmiştir (Şekil 4.1). Şekil 4.2 ile Şekil 4.10 arasında gösterilen grafikler kronik hafif stres uygulanan gebe sıçanların kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon+sertralin (D+S) gruplarındaki yavrularından 1. gün, 30. gün ve 150. günlere elde edilen hipotalamus dokularındaki kinürenin ve nöroinflamasyon yolları ile ilişkili genlerin ekspresyon düzeylerini göstermektedir.



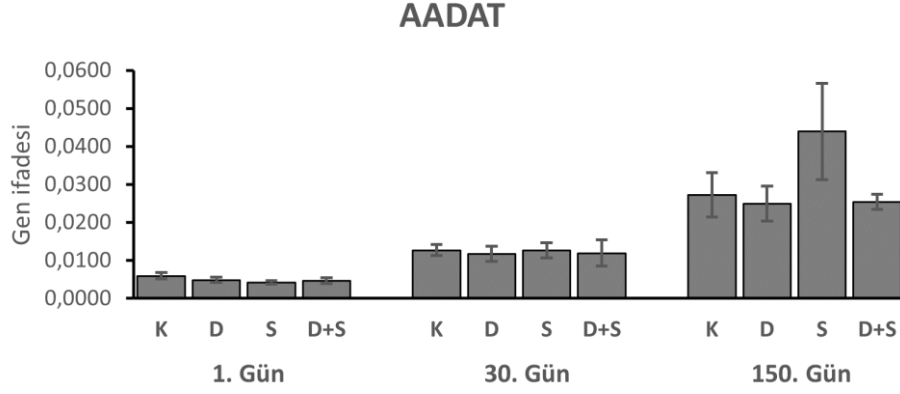
**Şekil 4.2. IDO1 ekspresyon düzeyleri.** Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon+sertralin (D+S) gruplarına ait postnatal 1., 30. ve 150. gün sıçan yavrularına ait ekspresyon düzeyleri  $2^{-\Delta Ct}$  olarak gösterilmiştir.

IDO1 geninde 30. günde hipotalamus dokularında sertralin uygulanan depresyon grubunda (D+S) ( $p=0.09$ ) azalma görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır, 1. ve 150. gün gruplarında herhangi bir anlamlı sonuç bulunamamıştır (Şekil 4.2).



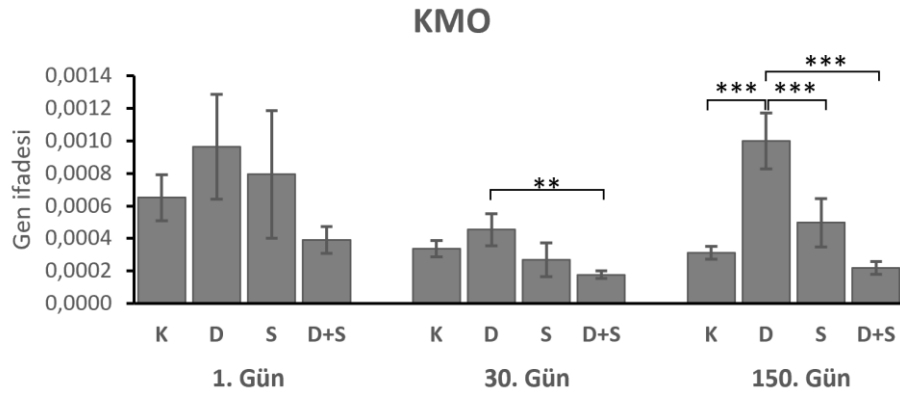
**Şekil 4.3. HAAO ekspresyon düzeyleri.** Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon+sertralin (D+S) gruplarına ait postnatal 1., 30. ve 150. gün sıçan yavrularına ait ekspresyon düzeyleri  $2^{-\Delta Ct}$  olarak gösterilmiştir.  $*p \leq 0,05$ .

Yenidoğan (1. gün) gruplarında D+S grubunda D grubuna göre HAAO geni baskılanmıştır, depresyon (D) grubunda ise gen ifadesi artmıştır. Erişkin 150. günde kontrol grubuna kıyasla depresyonda artan HAAO geni ifadesi sertralin uygulanan depresyon grubunda (D+S) gen ifadesi azalmıştır (Şekil 4.3).



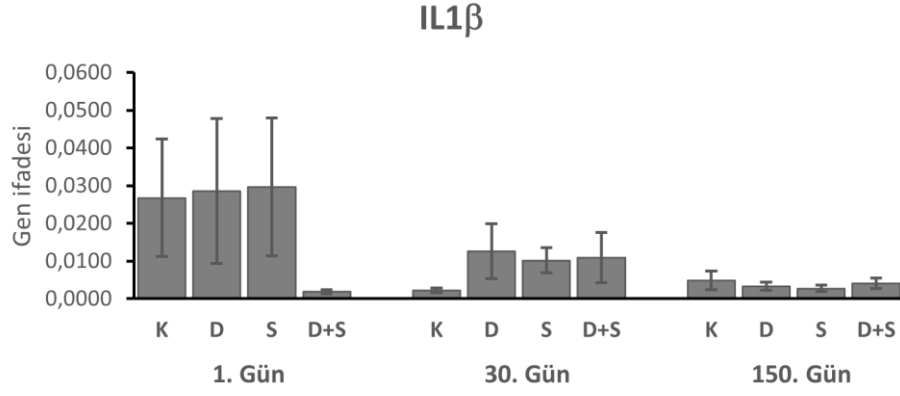
**Şekil 4.4. AADAT ekspresyon düzeyleri.** Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon+sertralin (D+S) gruplarına ait postnatal 1., 30. ve 150. gün sıçan yavrularına ait ekspresyon düzeyleri  $2^{-\Delta Ct}$  olarak gösterilmiştir.

AADAT geninde 150. gün erişkin grupta depresyon grubuna (D) göre sertralin uygulanan grupta (S) bir artış gözlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.07$ ; Şekil 4.54).



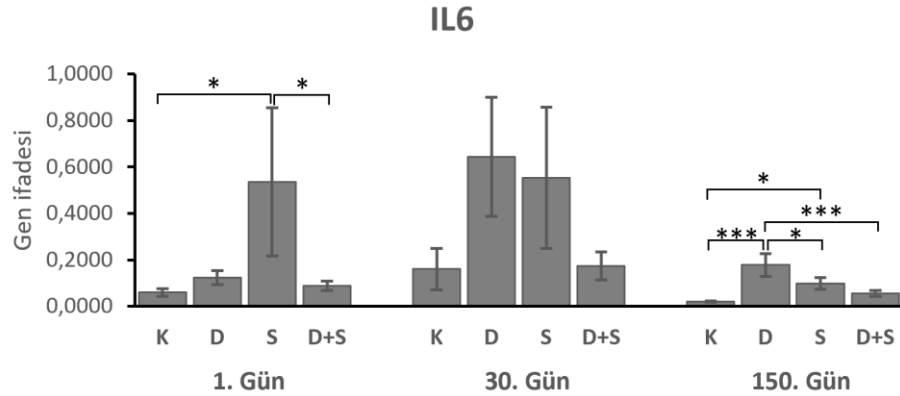
**Şekil 4.5. KMO ekspresyon düzeyleri.** Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon+sertralin (D+S) gruplarına ait postnatal 1., 30. ve 150. gün sıçan yavrularına ait ekspresyon düzeyleri  $2^{-\Delta Ct}$  olarak gösterilmiştir. \*\* $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ .

Ergen 30. günde KMO gen ifadesi D grubunda artarken, sertralin uygulanan depresyon (D+S) grubunda gen ifadesi anlamlı olarak baskılanmıştır. Yine erişkin 150. günde D grubunda KMO geni ifadesi K ve S grubuna göre artmıştır. Depresyon+sertralin (D+S) gruplarında KMO geni ifadesi baskılanmıştır (Şekil 4.5).



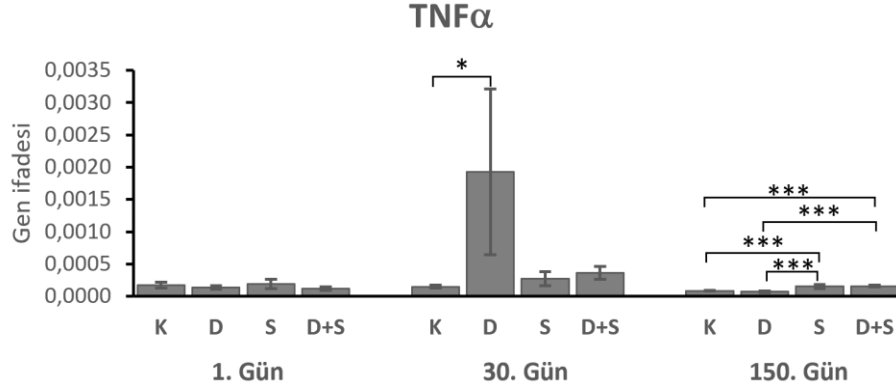
**Şekil 4.6. IL1 $\beta$  ekspresyon düzeyleri.** Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon+sertralin (D+S) gruplarına ait postnatal 1., 30. ve 150. gün sıçan yavrularına ait ekspresyon düzeyleri  $2^{-\Delta Ct}$  olarak gösterilmiştir.

Yenidoğan 1. gün, ergen 30. gün ve erişkin 150. gün sıçanların hipotalamus dokularında IL1 $\beta$  geninin ifadesi istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 4.6).



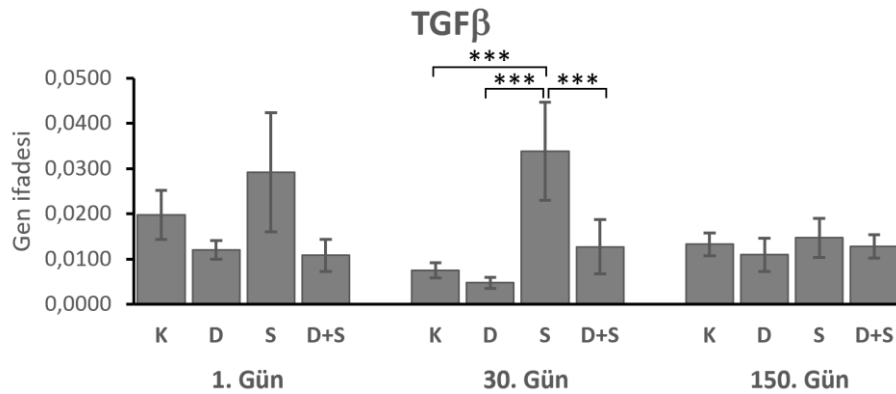
**Şekil 4.7. IL6 ekspresyon düzeyleri.** Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon+sertralin (D+S) gruplarına ait postnatal 1., 30. ve 150. gün sıçan yavrularına ait ekspresyon düzeyleri  $2^{-\Delta Ct}$  olarak gösterilmiştir. \* $p \leq 0,05$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ .

IL6 geninin ifadesi 1. gün yenidoğanlarda sertralin uygulanan grupta (S), kontrol (K) ve depresyon+sertralin (D+S) gruplarına göre artmıştır. Erişkin (150. gün) sıçanların hipotalamus dokularında depresyon (D) grubunda IL6 geni ifadesi anlamlı olarak artmıştır. Sertralin uygulamasının ise bu artışı baskıladığı gözlenmiştir. (Şekil 4.7).



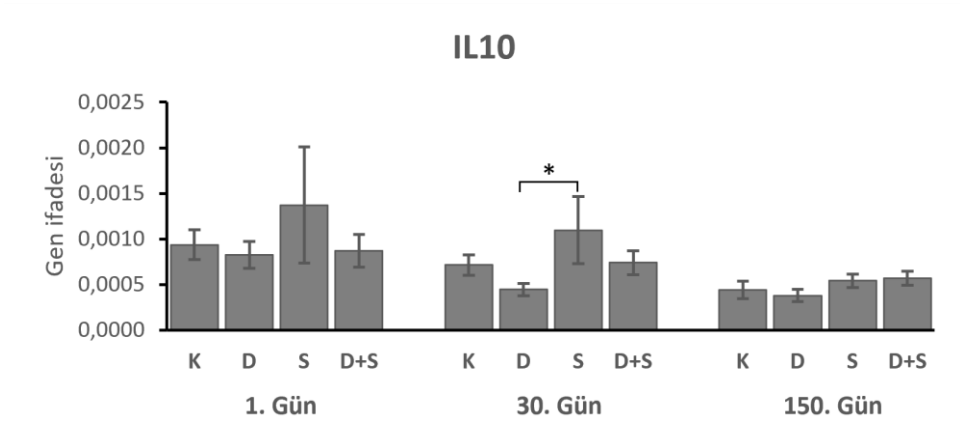
**Şekil 4.8. TNF $\alpha$  ekspresyon düzeyleri.** Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon+sertralin (D+S) gruplarına ait postnatal 1., 30. ve 150. gün sıçan yavrularına ait ekspresyon düzeyleri  $2^{-\Delta Ct}$  olarak gösterilmiştir. \* $p \leq 0,05$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ .

TNF $\alpha$  geninin ifadesi 30. gün hipotalamus dokularında kontrol grubuna kıyasla depresyon grubunda artmıştır. Erişkin (150. gün) sıçanlara ait hipotalamus dokularında S grubunda, kontrol ve depresyon grubuna kıyasla artış mRNA düzeyinde ifadesi artmıştır. Benzer şekilde D+S grubunda kontrol ve depresyon grubuna göre TNF $\alpha$  ifadesi anlamlı düzeyde yükselmiştir (Şekil 4.8).



**Şekil 4.9. TGF $\beta$  ekspresyon düzeyleri.** Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon+sertralin (D+S) gruplarına ait postnatal 1., 30. ve 150. gün sıçan yavrularına ait ekspresyon düzeyleri  $2^{-\Delta Ct}$  olarak gösterilmiştir. \*\*\*  $p \leq 0,001$ .

TGF $\beta$  geninde 1. gün hipotalamus dokularında D+S grubunda S grubuna göre anlamlı olmayan bir ( $p=0,08$ ) baskılanma gözlenmiştir. Ergen 30. gün dokularda K grubuna ( $p=0,005$ ) göre, D grubuna ( $p=0,002$ ) göre ve D+S grubuna ( $p=0,02$ ) göre S grubunda artış görülmüştür. Erişkin 150. günde ise herhangi bir anlamlı sonuç bulunamamıştır (Şekil 4.9).



**Şekil 4.10. IL10 ekspresyon düzeyleri.** Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon+sertralin (D+S) gruplarına ait postnatal 1., 30. ve 150. gün sıçan yavrularına ait ekspresyon düzeyleri  $2^{-\Delta Ct}$  olarak gösterilmiştir. \* $p \leq 0,05$ .

IL10 geninde 30. günde depresyon (D) grubunda gen ifadesinin baskılandığı, sertralin (S) grubunda D grubuna göre genin ifadesinin arttığı gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ) (Şekil 4.10).

## 5. TARTIŞMA

Depresyon tekrarlayabilen ve insidansı yüksek önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada 280 milyon insan depresyondan etkilenmiştir. Depresyonun etiolojisi son derece karmaşıktır ve halen aydınlatılmayı bekleyen moleküler mekanizmalar bulunmaktadır. Depresyonun klinik semptomlarıyla DSM-V'e göre tanı konulmakla birlikte nörobiyolojik ve moleküler mekanizmalar anlaşılmayı beklemektedir.

Maternal depresyon, gebelikte ve doğum sonrasında yaşanan depresyonu kapsamaktadır. Klinik semptomlar ve etioloji bakımından majör depresyonla benzerlikler göstermektedir. Maternal depresyon fetüsün büyümesini sınırlandırdığı gibi fetüsün doğumdan sonra çocukluk ve yetişkinlik dönemlerinde ruh sağlığı problemleri yaşaması riskini arttırmaktadır (Seth ve ark., 2016). Ayrıca maternal depresyon yaşayan annenin bebek bakımı ve bebeğe güvenli bağlanmasında güçlük yaşadığı da bilinmektedir (Bagner ve ark., 2010). Bir kohort çalışmasında anneleri depresyon yaşamış çocukların %41'inin 16 yaşına kadar depresyon yaşadığı, anneleri depresyon yaşamamış olanlarda bu oranın %12 olduğu bulunmuştur (Murray ve ark., 2011).

Gebelikte yaşanan stres ve depresyon gibi durumların doğacak yavruları çocukluk ve gençlik dönemlerinde psikopatolojik ve davranışsal olarak etkilediği bilinmektedir (Weinstock, 2017). Maternal depresyon yüksek insidansı ve epigenetik olarak yavruları etkilemesi, etkilenen yavruların erken yaşam ve yetişkinlikte psikolojik hastalık yaşaması riskinin yüksek olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca gebelikte depresyon yaşayan kadınların yavrularında dikkat sorunlarının görülmesi de yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Van Batenburg-Eddes ve ark., 2013).

Bunun yanında, gebelerde SSRI kullanımının %45-56 arasında etkili olduğu bulunmuştur (De Crescenzo ve ark., 2014). Fetal olarak SSRI'lara maruz kalan yeni doğanların %30'unda uyku bozuklukları, beslenme bozuklukları, hipoglisemi gibi neonatal yoksunluk görülmüştür (Levinson-Castiel ve ark., 2006). Bu nedenle özellikle moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması, hastalığın önlenmesi için risk faktörlerinin belirlenmesi önem teşkil etmektedir.

Maternal depresyona maruz kalan sıçanlarla yapılan bir çalışmada proinflamatuvar sitokinlerin yavrularda arttığı tespit edilmiştir (Szczeny ve ark., 2014). Normal fizyolojik süreçte sitokinler birbirleriyle etkileşime girerek proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengeyi sağlamaktadır. Depresyonda IL1, IL6, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  gibi proinflamatuvar

sitokinlerin miktarında artış olmaktadır. Bu durum HPA ekseninin de aşırı aktive olmasına neden olmaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin aktive olması nörotransmitterlerin geri alımını arttırmaktadır (Petralia ve ark., 2019). Bu durum monoamin hipotezine göre depresyonun patogenezinde rol oynamaktadır. Planlı sezaryen doğum yapan kadınlardan toplanan beyin omurilik sıvısında artan proinflamatuvar sitokin seviyeleri maternal depresyon ile ilişkili bulunmuştur (Miller ve ark., 2019). TGF $\beta$  sinaptik plastisite ve nörojenезle ilişkilidir. Prenatal LPS uygulanan sıçanlarda doğum sonrası 60. günde hipokampusta TGF $\beta$  ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur. TGF $\beta$  ekspresyonunun artışının yeni nesne tanıma performansını arttırdığı belirtilmiştir (Graciarena ve ark., 2010).

Bu tez çalışmasında antiinflamatuvar sitokin TGF $\beta$  geninde 30. gün hipotalamus dokularında depresyon grubunda gen ifadesi azaldığı bulunmuştur. Sertralin tedavisi TGF $\beta$  geninin ifadesinde artışa neden olmuştur.

Gebelikte proinflamatuvar sitokinlerin artışı fetüsün bu biyobelirteçlere aşırı maruz kalmasına ve HPA eksen aktivitesinin artmasına neden olmaktadır. Bu durum fetüste bilişsel ve davranışsal sorunlara yol açabilmektedir. Ayrıca aynı çalışmada gebelikte depresyon yaşayan kadınların bebeklerinde gelişim geriliği ve nörodavranışsal olarak gerilik olduğu bildirilmiştir (Osborne ve ark., 2018).

Gebelik depresyonu yaşayan kadınların bebekleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında depresyon yaşayan kadınların bebekleri ikinci ayda herhangi bir strese kortizol tepkisi göstermezken bebekler on iki aylık olduğunda stres karşısında kortizol seviyeleri artmıştır ve stresin HPA eksen aktivitesinde artışa yol açtığı bilinmektedir (Osborne ve ark., 2018).

Gebelikte fetal reddin baskılanması ve doğuma hazırlık sürecinde 3 trimesterde de farklı inflamasyon profilleri oluştuğu bildirilmiştir bu durumun depresyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Birinci ve 3. trimesterlerde proinflamatuvar sitokinler artarken, 2. trimesterde antiinflamatuvar sitokinlerin artışı gözlenmiştir (Mor ve ark., 2011). Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin artan ve azalan profillerinin gebelik depresyonuyla ilgili olduğu düşünülse de bazı çalışmalarda anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Ancak başka bir çalışmada 2. trimesterde IL6, IL1 $\beta$  ve QUIN belirteçlerindeki artışının 3. trimesterde depresyon yaşama olasılığı ile korele olduğu bulunmuştur. (Sha ve ark., 2022).

Gebelikte depresyonun şiddeti ile IL6 ve TNF $\alpha$ 'nın plazmadaki seviyeleri artmaktadır. Anksiyete ve stresin depresyonun artan şiddeti ile kanda proinflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olduğu yine planlı olmayan gebelik yaşayan kadınlarda planlı gebelik yaşayan

kadınlara göre artmış stres ve artmış depresif semptomlar görülmüştür (Christian ve ark., 2009; Leff Gelman ve ark., 2019).

Doğum sonrası intihar eğilimi olan şiddetli depresyon geçiren kadınlarla yapılan bir çalışmada alınan kan örneklerinde IL6 seviyesinin arttığı, IL1 ve IL10 seviyelerinin depresyon riski ile ilişkisinin anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada IL6 ve TNF $\alpha$ 'nın kinolinik asit seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir (Achtys ve ark., 2020).

IL10'un depresyondaki profili ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Groer ve Davis (2006) ile Fransson ve ark. (2012). IL10'un gebelik depresyonu ile bir ilişkisini bulamazken Groer ve Morgan (2007) serumda IL10'un azalan seviyelerinin depresyon ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Anne ayrılığı stresi yaşayan sıçanlara mikroenjeksiyon yolu ile IL10 tedavisi uygulanan bir çalışmada; kontrol grubuna göre plazmadaki IL6 seviyesinin azaldığı bulunmuştur. Ayrıca azalması durumunda internöronların disfonksiyonu ile ilişkili olan parvalbuminin, IL10 tedavisi ile azalmasının önlendiği bulunmuştur. NMDA NR2A ekspresyonu ile ayrılık stresi yaşayan yavrularda artmış IL10 tedavisi uygulanan yavrularda azalmıştır (Wieck ve ark., 2013).

Erken yaşam döneminde (14 günlük) anne ayrılığı ile strese maruz kalan sıçanlarda IL10 gen ekspresyonunun baskılandığı bulunmuştur (Dimatelis ve ark., 2012). Bu tez çalışmasında da benzer olarak 28. günde anne ayrılığı stresi yaşayan sıçanların 30. gün depresyon grubunda IL10 ifadesinin baskılandığı bulunmuştur. Sertralin uygulaması IL10 gen ekspresyonunu arttırmıştır.

Gebelik depresyonu yaşayan kadınlarla yapılan bir kohort çalışmasında IL1 $\beta$ , IL6 ve kinürenin yolağı metaboliti olan QUIN' in depresyon şiddeti ile anlamlı olarak artış gösterdiği bulunmuştur. Depresif semptomların şiddetinin artması ile IL1 $\beta$  artan seviyeleri anlamlı bulunmuştur. QUIN'in 3. trimesterde artan seviyeleri de depresyonun artan şiddeti ile anlamlı bulunmuştur (Sha ve ark., 2022). Uyku yoksunluğuna karşı stres tepkilerinin ölçüldüğü bir çalışmada, gebe sıçanlara üç gün uyku yoksunluğu uygulanmıştır. Anne sıçanların beyinde kinürenik asit seviyeleri değişmezken, fetüste beyinde ve plasentada kinürenik asit, IL6 ve IL1  $\beta$  seviyeleri artmıştır (Baratta ve ark., 2019).

Depresyonda IL6, IL1 $\beta$  gibi proinflamatuvar sitokinler artış göstermektedir ayrıca gebelikteki depresyonda artışları depresyonun artan şiddeti ile de ilişkilidir. Bu tez çalışmasında depresyon gruplarında 150. günde IL6 ve 30. günde ise TNF $\alpha$  ifadelerinde artış

bulunmuştur. Bu çalışmada IL1 $\beta$  geninin ifadesi bütün gruplar için istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Poli I:C ile MIA (maternal immün aktivasyon) modeli oluşturulan farelerin 35 günlük ergen yavrularında proinflamatuvar olan TNF $\alpha$  ekspresyonu artarken antiinflamatuvar sitokin IL10 ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur (Clark ve ark., 2019).

Esansiyel bir aminoasit olan triptofan, beyinde serotonin ve kinürenin yolunda metabolize edilmektedir. Kinürenin yolunda triptofanı metabolize eden ilk enzim IDO1'dir ve INF $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilir. Kinürenin yolu fetüs büyümesi ve fetal reddin baskılanması için son derece önemlidir. IDO inhibitörü ile IDO aktivitesi durdurulan farelerde fetal reddin indüklendiği bildirilmiştir (Munn ve ark., 1998).

Proinflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilen IDO1, kinürenin seviyesinin artmasına neden olmaktadır. Gebelik depresyonu yaşayan kadınlarla yapılan bir çalışmada depresyon grubunun, kontrole kıyasla daha yüksek plazma kinürenin seviyesine sahip olduğu bulunmuştur. Proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenen kinürenin inflamasyonun neden olduğu depresyonla ilişkilendirilmiştir (Teshigawara ve ark., 2019). Gebelikte gestasyonel diyabet modeli oluşturulan sıçanlarda depresif belirtiler gösteren sıçanların hipokampus dokularında IDO1'in ifadesinin arttığı bildirilmiştir (Zhao ve ark., 2022). Anne yoksunluğu protokolü uygulanan ve depresif davranışlar gösteren farelerde IDO1'in ekspresyonunun 10. günde hipokampusta azaldığı, 60. günde prefrontal kortekste arttığı bulunmuştur. Hipokampusta 10. günde azalan IDO1 seviyesinin ileride yaşanabilecek davranış problemleri ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Réus ve ark., 2019). Bu tez çalışmasında da 30. günde IDO1 geninin ifadesi hipotalamus dokularında sertralin uygulanan depresyon (D+S) grubunda azalmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Yenidoğan (1. gün) ve 150. gün dokularındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Kinürenik asit nöroprotektif etkilere sahiptir ve NMDA reseptör antagonistidir. NMDA reseptörlerine bağlanarak glutamat salınımını inhibe etmektedir. Kinürenik asit nörotoksik olan diğer kinürenin metabolitlerini dengeleyici özelliğe sahiptir. Maternal immün aktivasyon (MIA) modeli oluşturulan farelerde maternal stres oluşturulmuş ve hayvanlar kinürenin enjekte edilerek tedavi edilmiştir. MIA farelerinde serumda kontrole kıyasla kinürenin metabolitlerinin seviyesinde artış gözlenirken kinürenik asit seviyeleri değişmemiştir. MIA farelerin plasenta ve fetüslerinde serum kinürenin metabolitlerinin seviyeleri incelenmiştir. Plasentada kinürenin seviyeleri değişmezken kinürenik asit seviyeleri artmıştır. Fetüs plazmasında kinürenik asit seviyesi kontrole kıyasla 10 kat artmıştır. Bu

çalışmada maternal olarak yükselen kinürenin seviyelerinin fetüse geçtiği gösterilmiştir (Murakami ve ark., 2021).

AADAT (KAT II) enzimi beyinde kinürenik asit oluşumunu sağlayan aminotransferazdır. LPS ile muamele gören sıçanların hipokampusünde inflamasyona bağlı olarak AADAT mRNA seviyesinde artış bulunmuştur ancak diğer beyin dokularında bir artış gözlenmemiştir (Song ve ark., 2018). Başka bir çalışmada fetüste kinürenik asitin yükselmesinin nörogelişimi olumsuz etkileyebildiği ifade edilmiş, Gebe ve ergen sıçanlara yemleri aracılığıyla kinürenin verilerek gebe sıçanların fetüslerinde ve ergen sıçanlarda kinürenik asit seviyelerinin serumda arttığı bulunmuştur. Beyinde ise kinürenik asit seviyesi fetüsler yetişkin olduğunda artmış, ergen sıçanlarda kinürenik asit seviyeleri değişmemiştir. Maternal olarak kinürenine maruz kalan sıçanlar yetişkinlik döneminde öğrenme ve hafıza ile ilgili işlevsel bozukluklar göstermiştir (Pocivavsek ve ark., 2014). Marx ve ark. (2021), kapsamlı metaanalizi çalışmasında da duygu durum bozukluğu yaşayan hastalarının serumlarında kinürenik asit seviyesinin azaldığını bulmuşlardır. Bu tez çalışmasında da nöroprotektif etkileri olan kinürenik asit oluşumuna aracılık eden AADAT geninde 150. günde depresyon (D) grubunda ifadesinin azaldığı, (S) sertralin uygulamasının gen ifadesinde bir miktar artışa neden olduğu bulunsa da istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşılammıştır. Yeni doğan (1. gün) ve ergen (30. gün) gruplarında da AADAT geni için anlamlı bir sonuç gözlenmemiştir.

KMO inhibitörü uygulanan gebe sıçanların ve yavrularının kan ve dokularında kinürenik asit seviyelerinin arttığı bulunmuştur. Nöroprotektif bir metabolit olan kinürenik asitin artan seviyeleri glutamat reseptörlerini baskılamaktadır. Aynı çalışmada, nöronal morfoloji değerlendirilerek KMO inhibitörü uygulanan sıçanlarda dentritik çıkıntılarının azaldığı buna bağlı olarak glutamerjik iletimin de azaldığı ifade edilmiştir (Khalil ve ark., 2014). Bu tez çalışmasında 30. gün ergen yavrularda depresyon grubunda KMO geni ifadesi artmıştır. Erişkin 150. gün dokularda da depresyon grubunda KMO geni ifadesi artmıştır. Yine erişkin grupta sertralin tedavisinin KMO geninin ifadesinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir.

Kinürenin monooksidaz inhibitörü kullanılarak KMO inhibe edilen farelerde kinolinik asit (QUIN) miktarının da azalması beklenirken, QUIN miktarının değişmediği bulunmuştur. Bu durumda kinüreninden alternatif olarak antranilik asit yoluyla QUIN üretildiği ifade edilmiştir (Forrest ve ark., 2013). QUIN ve kinürenik asit seviyelerindeki dengenin bozulması nöronal plastisiteyi ve gelişimi olumsuz olarak etkilemektedir. Ayrıca bu durum şizofreni gibi

duygu durum bozuklukları ile de ilişkilendirilmiştir. Bu tez çalışmasında 3-Hidroksiantranilik asitten QUIN sentezini gerçekleştiren HAAO geninde 1. gün ve 150. gün hipotalamus dokularında depresyon gruplarında ekspresyon seviyelerinde artış görülmüştür.

Yapılan çalışmalar kinürenin yolağının gebelikte önemli rolleri olduğunu ortaya koymuştur. Kinürenin yolağında son ürün olan NAD<sup>+</sup> hücrel enerji ve fetal gelişim için gereklidir. Triptofanın anneden fetüse plasenta yoluyla geçtiği bilinmektedir. Fetüste kinürenin metabolitleri triptofan yoluyla metabolize edilmektedir veya fetüse plasenta yoluyla kinürenin transfer edilmektedir (Murthi ve ark., 2017; Notarangelo ve Pocivavsek, 2017; Quan ve ark., 2020). Ayrıca başka bir çalışmada kinüreninin plasentada hem mRNA hem de protein seviyesinde ifade edildiği söylenmiştir. Triptofanı kinürenin metabolitlerine indirgeyen enzimler IDO ve TDO'nun gebelikte immün toleransın oluşmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Sedlmayr ve ark., 2014). Ancak bu yolağın prenatal ve postnatal dönemde yavruları nasıl etkilediği belirsizliğini korumaktadır.

Bu tez çalışmasında maternal depresyonun birinci kuşak yavrularında nöroinflamatuvar etkilerin araştırılması amaçlanmıştır. Kronik hafif stres uygulanan gebe sıçanların yavrularında (1. gün, 30. gün ve 150. gün) inflamasyonla ilgili bir yolak olan kinürenin yolağındaki genlerin ve sitokin genlerinin ekspresyonları mRNA seviyesinde incelenmiştir.

Yenidoğan (1. gün) yavrularda IL6 ve HAAO genleri dışında diğer genlerin depresyon ve sertralin uygulamasında ifadelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değişmediği görülmüştür. Ergen (30. gün) yavrularda proinflamatuvar sitokin olan TNF $\alpha$ 'nın, kinürenin genlerinden KMO'nun depresyon grubunda arttığı antiinflamatuvar sitokin IL10 geni ifadesinin depresyonda azaldığı bulunmuştur. Bu çalışmada kullanılan depresyon hayvan modelinde yavrular 28. günde anneden ayrılmıştır. Anne ayrılığı yaşayan yavruların ergenlik ve yetişkinlik dönemlerine geldiklerinde çeşitli davranış problemleri yaşayabildiği bilinmektedir (Cruz ve ark.,2008). Ayrıca anne ayrılığı hipokampus ve hipotalamusta proinflamatuvar sitokinlerin mRNA seviyelerinde artışa neden olmaktadır (Roque ve ark., 2016). Erişkin 150. günde kinürenin yolağı genlerinden KMO ile HAAO'nun ve proinflamatuvar sitokin geni IL6'nın depresyon gruplarında ifadelerinin arttığı bulunmuştur.

Proinflamatuvar sitokinlerin artışı IDO1 ekspresyonunun artmasına ve diğer kinürenin genlerinin ekspresyonlarının artmasına neden olur. İnflamatuvar bir durum meydana geldiğinde daha fazla hücrel enerji ihtiyacı olmaktadır. Dolayısıyla böyle bir durumda kinürenin yolunda son ürün olan NAD<sup>+</sup>'ın QUIN aracılığıyla daha fazla üretilmesi gerekmektedir. Bu

tez çalışmasında QUIN sentezini gerçekleştiren HAAO geninde 150. günde ekspresyonunun depresyon (D) grubunda arttığı tespit edilmiştir.

Nöroinflamasyon depresyonun patogeneğinde rol oynamaktadır (Brites ve Fernandes, 2015; Xu ve ark., 2020). Bu tez projesinde nöroinflamasyonla ilgili kinürenin ve sitokin gen ekspresyon profili incelenmiştir. Kinürenin ve proinflamatuvar sitokin genlerinin depresyonda ifadesi artarken antiinflamatuvar genlerin depresyonda ifadeleri azalmış olup bu sonuçlar literatür ile uyumludur. Yenidoğan (1. gün) gruplarda IL6 ve HAAO genleri dışında diğer genlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bu durumun anne bakımının bebekte oksitosin üretimine katkısı ile koruyucu etkisinin olduğu düşünülmektedir. NAD<sup>+</sup> oksitosin üretiminin öncüsüdür, dolaylı olarak da kinürenin yolağı oksitosin üretimi için gereklidir (Levin ve Ein-Dor, 2023). Bu tez çalışmasında kullanılan yavrular postnatal 28. günde anne ayrılığı yaşamışlardır. 30. günde ve 150. günde proinflamatuvar sitokinler ile kinürenin genlerinin ekspresyonlarında artış bulunmuştur. Proinflamatuvar sitokinler HPA akseni ve monoaminlerin geri alınımını etkileyerek depresyonun patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir (Petralia verak., 2019). Bu tez çalışmasında depresyon modeli oluşturulan gebe sıçanların yavrularının da inflamatuvar olarak etkilendikleri gösterilmiştir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Depresyonun etiolojisinde multifaktöriyel etkenler rol oynamaktadır. Depresyonun etiolojisinde rol oynayan aynı zamanda bu tez çalışmasının hipotezine konu olan mekanizmalardan bir tanesi nöroinflamasyondur. Bu tez çalışmasında maternal depresyonun nöroinflamatuvar olarak etkileri birinci kuşak sıçanların hipotalamus dokularında araştırılmıştır. Depresyon modeli oluşturulan ve sertralin tedavisi uygulanan gebe sıçanların 1., 30. ve 150. gün yavrularında kinürenin ve sitokin genlerinin ifade düzeyleri RT-qPZR ile tespit edilmiştir.

HAAO geninin ifadesi 1. gün depresyon grubunda artmıştır. Sertralin uygulanan depresyon grubunda (D+S) ise IL6 geninin ifadesi baskılanmıştır. Diğer genlerin ifadeleri istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum maternal etkinin 1. gündeki yavruları nöroinflamatuvar etkilerden koruduğunu düşündürmektedir.

Ergen olarak kabul edilen 30. gün sıçanlarda ise KMO ve TNF $\alpha$  genlerinin ifadesi depresyon gruplarında artmıştır. Sertralin uygulamasının bu genlerin ifadesini baskıladığı gözlenmiştir. Antiinflamatuvar sitokin TGF $\beta$  ve IL10 genlerinde depresyon grubunda anlamlı olarak baskılanma gözlenmiştir. Sertralin uygulaması antiinflamatuvar TGF $\beta$  ve IL10 genlerinin ifadesini arttırmıştır.

Erişkin grubu oluşturan 150. gün yavrularda ise KMO, HAAO ve IL6 genlerinde depresyon gruplarında ekspresyonun arttığı bulunmuştur. Sertralin uygulamasının kinürenin genlerinde ve proinflamatuvar sitokin IL6 geninde gen ekspresyonunu baskılandığı tespit edilmiştir.

Depresyonda kinürenin ve proinflamatuvar sitokinlerin genlerinin ekspresyonunun arttığı, antiinflamatuvar sitokin genlerinin ekspresyonlarının azaldığı bilinmektedir. Ancak maternal depresyonda üç trimesterde de farklı sitokin profilleri oluşmaktadır.

Maternal depresyon anne ve bebeğin sağlıklı bağ kurabilmesi ve yavruda ileride davranışsal problemlerin ortaya çıkmaması adına tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Ancak SSRI ile tedavilerde de bazı riskler olduğu araştırmalarda gösterilmiştir. Erken yaşam stresinin olumsuz durumları özellikle ergenlik döneminde yavruyu etkilemektedir bu duruma erken müdahale edebilmek için biyobelirteçler ve uygun tedavi yöntemleri geliştirilmesi faydalı olacaktır. Bunun için ileri moleküler çalışmalarla ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu tez çalışmasında maternal kaynaklı depresyonun birinci kuşak yavruları nöroinflamatuvar olarak etkilediği gösterilmiştir. Özellikle 1. gün yavrularda annenin koruyucu etkilerinden dolayı inflamatuvar mekanizmalar tam olarak ortaya çıkmasa da 28. günde anneden ayrılan hayvanların 30. ve 150. gün dokularında inflamatuvar belirteçlerin seviyelerindeki değişiklikler dikkati çekmektedir.



## 7. KAYNAKLAR

- Achtyes, E., Keaton, S. A., Smart, L., Burmeister, A. R., Heilman, P. L., et al. (2020). Inflammation and kynurenine pathway dysregulation in post-partum women with severe and suicidal depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 83, 239–247. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.10.017>
- Albayrak E. Ö., Ceylan M. E. (2004). Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam*, 17(1), 27-33.
- Alyamani, R. A. S., & Murgatroyd, C. (2018). Epigenetic programming by early-life stress. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 157, 133-150.
- Andersen, S. M., & Harthorn, B. H. (1989). The recognition, diagnosis, and treatment of mental disorders by primary care physicians. *Medical Care*, 27(9), 869-886.
- Anderson, G., & Maes, M. (2013). Postpartum depression: psychoneuroimmunological underpinnings and treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 277-287.
- Arosio, B., Guerini, F. R., Voshaar, R. C. O., & Aprahamian, I. (2021). Blood brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and major depression: do we have a translational perspective?. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5.
- Ayrancı, Ü., & Yenilmez, Ç. (2002). Eskişehir ilinde birinci basamak sağlık kurumlarında verilen ruh sağlığı hizmetlerinin değerlendirilmesi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13(2), 115-124.
- Badawy, A. A. B. (2015). Tryptophan metabolism, disposition and utilization in pregnancy. *Bioscience Reports*, 35(5).
- Badawy, A. A. (2017). Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects. *International Journal of Tryptophan Research*, 10, 1178646917691938.
- Bagner, D. M., Pettit, J. W., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. (2010). Effect of maternal depression on child behavior: a sensitive period?. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(7), 699-707.
- Balaram, K., & Marwaha, R. (2022). Postpartum blues. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Ball, H. J., Sanchez-Perez, A., Weiser, S., Austin, C. J., Astelbauer, F., et al. (2007). Characterization of an indoleamine 2, 3-dioxygenase-like protein found in humans and mice. *Gene*, 396(1), 203-213.
- Baratta, A. M., Kanyuch, N. R., Cole, C. A., Valafar, H., Deslauriers, J., et al. (2019). Acute sleep deprivation during pregnancy in rats: Rapid elevation of placental and fetal inflammation and kynurenic acid. *Neurobiology of Stress*, 12, 100204. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100204>
- Bartholomeusz, M. D., Bolton, P. S., Callister, R., Skinner, V., & Hodgson, D. (2017). Design, rationale and feasibility of a multidimensional experimental protocol to study early life stress. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 7, 33-43.
- Beautrais, A. L., Joyce, P. R., Mulder, R. T., Fergusson, D. M., Deavoll, B. J., et al. (1996). Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: a case-control study. *The American Journal of Psychiatry*, 153(8), 1009–1014. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.8.1009>
- Beninger, R. J., Colton, A. M., Ingles, J. L., Jhamandas, K., & Boegman, R. J. (1994). Picolinic acid blocks the neurotoxic but not the neuroexcitant properties of quinolinic acid in the rat brain: evidence from turning behaviour and tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. *Neuroscience*, 61(3), 603-612.
- Besedovsky, H. O., & del Rey, A. (1996). Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine Reviews*, 17(1), 64-102.
- Bogavac-Stanojevic, N., & Lacic, D. (2016). Biomarkers for major depressive disorder: Economic considerations. *Drug Development Research*, 77(7), 374–378. <https://doi.org/10.1002/ddr.21330>
- Brites, D., & Fernandes, A. (2015). Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 476. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00476>
- Brundin, L., Sellgren, C. M., Lim, C. K., Grit, J., Palsson, E., et al. (2016). An enzyme in the kynurenine pathway that governs vulnerability to suicidal behavior by regulating excitotoxicity and neuroinflammation. *Translational Psychiatry*, 6(8), e865-e865.

- Buckman, J. E., Underwood, A., Clarke, K., Saunders, R., Hollon, S. Et al. (2018). Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clinical Psychology Review*, 64, 13-38.
- Burdakov, D., & Peleg-Raibstein, D. (2020). The hypothalamus as a primary coordinator of memory updating. *Physiology & Behavior*, 223, 112988.
- Cao-Lei, L., Laplante, D. P., & King, S. (2016). Prenatal maternal stress and epigenetics: Review of the human research. *Current Molecular Biology Reports*, 2, 16-25.
- Capuron, L., Neurauter, G., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Nemeroff, C. B., et al. (2003). Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Biological Psychiatry*, 54(9), 906-914.
- Carson, M. J., Doose, J. M., Melchior, B., Schmid, C. D., & Ploix, C. C. (2006). CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunological Reviews*, 213(1), 48-65.
- Castanon, N., Leonard, B. E., Neveu, P. J., & Yirmiya, R. (2002). Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16(5), 569-574.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., et al. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.
- Chen, Y., & Guillemin, G. J. (2009). Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy states. *International Journal of Tryptophan Research*, 2, IJTR-S2097.
- Chiarugi, A., Meli, E., & Moroni, F. (2001). Similarities and differences in the neuronal death processes activated by 3OH-kynurenine and quinolinic acid. *Journal of Neurochemistry*, 77(5), 1310-1318.
- Christian, L. M., Franco, A., Glaser, R., & Iams, J. D. (2009). Depressive symptoms are associated with elevated serum proinflammatory cytokines among pregnant women. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(6), 750-754. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.02.012>
- Clark, S. M., Notarangelo, F. M., Li, X., Chen, S., Schwarcz, R., et al. (2019). Maternal immune activation in rats blunts brain cytokine and kynurenine pathway responses to a second immune challenge in early adulthood. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 89, 286-294.
- Coppen, A. J. (1968). Depressed states and indolealkylamines. In *Advances in Pharmacology* (Vol. 6, pp. 283-291). Academic Press.
- Corwin, E. J., Bozoky, I., Pugh, L. C., & Johnston, N. (2003). Interleukin-1 $\beta$  elevation during the postpartum period. *Annals of Behavioral Medicine*, 25(1), 41-47.
- Corwin, E. J., & Pajer, K. (2008). The psychoneuroimmunology of postpartum depression. *Journal of Women's Health*, 17(9), 1529-1534.
- Cruz, F. C., Quadros, I. M., Planeta, C.daS., & Miczek, K. A. (2008). Maternal separation stress in male mice: long-term increases in alcohol intake. *Psychopharmacology*, 201(3), 459-468. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1307-4>
- Curran, E., Adamson, G., Stringer, M., Rosato, M., & Leavey, G. (2016). Severity of mental illness as a result of multiple childhood adversities: US National Epidemiologic Survey. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51, 647-657.
- Çelik, F. S., Güneş, C. E., Yavuz, E., & Kurar, E. (2023). Apelin triggers macrophage polarization to M2 type in head and neck cancer. *Immunobiology*, 228(2), 152353.
- Dantzer, R., O'connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46-56.
- Dantzer R. (2017). Role of the kynurenine metabolism pathway in inflammation-induced depression: Preclinical approaches. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 31, 117-138. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2016\\_6](https://doi.org/10.1007/7854_2016_6)
- De Crescenzo, F., Perelli, F., Armando, M., & Vicari, S. (2014). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for post-partum depression (PPD): a systematic review of randomized clinical trials. *Journal of Affective Disorders*, 152-154, 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.09.019>
- De Luca, V., Mueller, D. J., Tharmalingam, S., King, N., & Kennedy, J. L. (2004). Analysis of the novel TPH2 gene in bipolar disorder and suicidality. *Molecular Psychiatry*, 9(10), 896-897.

- De Vane, C. L., Liston, H. L., & Markowitz, J. S. (2002). Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clinical Pharmacokinetics*, 41, 1247-1266.
- Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, 27, 101-111.
- Dimatelis, J. J., Pillay, N. S., Mutyaba, A. K., Russell, V. A., Daniels, W. M. U., et al. (2012). Early maternal separation leads to down-regulation of cytokine gene expression. *Metabolic Brain Disease*, 27, 393-397.
- Donaldson, Z. R., Le Francois, B., Santos, T. L., Almlı, L. M., Boldrini, M., A., et al. (2016). The functional serotonin 1a receptor promoter polymorphism, rs6295, is associated with psychiatric illness and differences in transcription. *Translational Psychiatry*, 6(3), e746-e746.
- Duan, K. M., Ma, J. H., Wang, S. Y., Huang, Z., Zhou, Y., et al. (2018). The role of tryptophan metabolism in postpartum depression. *Metabolic Brain Disease*, 33, 647-660.
- Duman, R. S., Malberg, J., Nakagawa, S., & D'Sa, C. (2000). Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48(8), 732-739.
- Egeland, M., Zunszain, P. A., & Pariante, C. M. (2015). Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(4), 189-200.
- Ellfolk, M., & Malm, H. (2010). Risks associated with in utero and lactation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Reproductive Toxicology*, 30(2), 249-260.
- Erabi, H., Okada, G., Shibasaki, C., Setoyama, D., Kang, D., et al. (2020). Kynurenic acid is a potential overlapped biomarker between diagnosis and treatment response for depression from metabolome analysis. *Scientific Reports*, 10(1), 16822.
- Erol N, Şimşek Z. (1998). *Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Yeterlik alanları, davranış ve duygusal sorunların dağılımı. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Eksen Tanıtım Ltd.Şti.* Ankara, s:25-75.
- Eşel E. (2002). Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Journal of Clinical Psychology*, 35(4), 50.
- Fawcett, J., Scheftner, W., Clark, D., Hedeker, D., Gibbons, R., et al. (1987). Clinical predictors of suicide in patients with major affective disorders: a controlled prospective study. *The American Journal of Psychiatry*. 144(1):35-40. doi: 10.1176/ajp.144.1.35
- Felger, J. C., & Miller, A. H. (2014). Neurotherapeutic implications of brain-immune interactions. *Neuropsychopharmacology*, 39(1), 242.
- Felger, J. C., Haroon, E., Patel, T. A., Goldsmith, D. R., Wommack, E. C., et al. (2020). What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression?. *Molecular Psychiatry*, 25(6), 1301-1311.
- Fiacco, S., Gardini, E. S., Mernone, L., Schick, L., & Ehlert, U. (2019). DNA methylation in healthy older adults with a history of childhood adversity-findings from the women 40+ healthy aging study. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 777.
- Forrest, C. M., Khalil, O. S., Pısar, M., Darlington, L. G., & Stone, T. W. (2013). Prenatal inhibition of the tryptophan-kynurenine pathway alters synaptic plasticity and protein expression in the rat hippocampus. *Brain Research*, 1504, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.01.031>
- Fransson, E., Dubicke, A., Byström, B., Ekman-Ordeberg, G., Hjelmstedt, A., et al. (2012). Negative emotions and cytokines in maternal and cord serum at preterm birth. *American Journal of Reproductive Immunology*, 67(6), 506-514.
- Frenois, F., Moreau, M., O'Connor, J., Lawson, M., Mıcon, C., et al. (2007). Lipopolysaccharide induces delayed FosB/DeltaFosB immunostaining within the mouse extended amygdala, hippocampus and hypothalamus, that parallel the expression of depressive-like behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 32(5), 516-531.
- Fukuwatari, T., Murakami, M., OHTA, M., Kimura, N., Jin-No, Y., et al. (2004). Changes in the urinary excretion of the metabolites of the tryptophan-niacin pathway during pregnancy in Japanese women and rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 50(6), 392-398.
- Galvez-Contreras, A. Y., Campos-Ordonez, T., Lopez-Virgen, V., Gomez-Plascencia, J., Ramos-Zuniga, R., et al. (2016). Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 32, 85-96.

- Graciarena, M., Depino, A. M., & Pitossi, F. J. (2010). Prenatal inflammation impairs adult neurogenesis and memory related behavior through persistent hippocampal TGF $\beta$ 1 downregulation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(8), 1301-1309.
- Grant, R. S., Coggan, S. E., & Smythe, G. A. (2009). The physiological action of picolinic acid in the human brain. *International Journal of Tryptophan Research*, 2, IJTR-S2469.
- Groer, M. W., & Davis, M. W. (2006). Cytokines, infections, stress, and dysphoric moods in breastfeeders and formula feeders. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 35(5), 599-607.
- Groer, M. W., & Morgan, K. (2007). Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. *Psychoneuroendocrinology*, 32(2), 133-139.
- Guillemin, G. J., Kerr, S. J., Smythe, G. A., Smith, D. G., Kapoor, V., et al. (2001). Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection. *Journal of Neurochemistry*, 78(4), 842-853.
- Guillemin, G. J. (2012). Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *The FEBS Journal*, 279(8), 1356-1365.
- Guo, J., Williams, D. J., Puhl, H. L., & Ikeda, S. R. (2008). Inhibition of N-type calcium channels by activation of GPR35, an orphan receptor, heterologously expressed in rat sympathetic neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 324(1), 342-351.
- Gültekin, B. K., Günderci, A., Balcı, M. V., Kökcü, F., Gedikbaş, C., ve ark. (2008). Duygudurum bozukluğu tanısı ile yatan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri: Bir ön bildirim. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 18(3).
- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 49, 206-215.
- Haenisch, B., Bilkei-Gorzo, A., Caron, M. G., & Bönisch, H. (2009). Knockout of the norepinephrine transporter and pharmacologically diverse antidepressants prevent behavioral and brain neurotrophin alterations in two chronic stress models of depression. *Journal of Neurochemistry*, 111(2), 403-416.
- Hashimoto, K. (2010). Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64(4), 341-357.
- Hashioka, S., Inoue, K., Hayashida, M., Wake, R., Oh-Nishi, A., et al. (2018). Implications of systemic inflammation and periodontitis for major depression. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 483.
- Hebbrecht, K., Skorobogatov, K., Giltay, E. J., Coppens, V., De Picker, L., et al. (2021). Tryptophan catabolites in bipolar disorder: a meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 12, 667179.
- Herken, H. (2002). Depresyonun etiolojisinde genetik kanıtlar. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5(Supp: 4), 5-10.
- Heyes, M. P., & Morrison, P. F. (1997). Quantification of local de novo synthesis versus blood contributions to quinolinic acid concentrations in brain and systemic tissues. *Journal of Neurochemistry*, 68(1), 280-288.
- Hunt, C., Cordeiro, T. M., Suchting, R., de Dios, C., Leal, V. A. C., et al. (2020). Effect of immune activation on the kynurenine pathway and depression symptoms—a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 118, 514-523.
- Iwata, M., Ota, K. T., Li, X. Y., Sakaue, F., Li, N., et al. (2016). Psychological stress activates the inflammasome via release of adenosine triphosphate and stimulation of the purinergic type 2X7 receptor. *Biological Psychiatry*, 80(1), 12-22.
- Jensen Peña, C., Monk, C., & Champagne, F. A. (2012). Epigenetic effects of prenatal stress on 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-2 in the placenta and fetal brain. *PLoS ONE*, 7(6), e39791.
- Jha, M. K., Minhajuddin, A., Chin-Fatt, C., Greer, T. L., Carmody, T. J., et al. (2019). Sex differences in the association of baseline c-reactive protein (CRP) and acute-phase treatment outcomes in major depressive disorder: Findings from the EMBARC study. *Journal of Psychiatric Research*, 113, 165-171.
- Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., et al. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 186-194.
- Keller, M. B., Lavori, P. W., Lewis, C. E., & Klerman, G. L. (1983). Predictors of relapse in major depressive disorder. *Jama*, 250(24), 3299-3304.

- Kelly, J. R., Borre, Y., O'Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., et al. (2016). Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, *82*, 109-118.
- Khalil, O. S., Pizar, M., Forrest, C. M., Vincenten, M. C., Darlington, L. G., et al. (2014). Prenatal inhibition of the kynurenine pathway leads to structural changes in the hippocampus of adult rat offspring. *The European Journal of Neuroscience*, *39*(10), 1558–1571. <https://doi.org/10.1111/ejn.12535>
- Kiecolt-Glaser, J. K., Derry, H. M., & Fagundes, C. P. (2015). Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *American Journal of Psychiatry*, *172*(11), 1075-1091.
- Kim, J., Riggs, K. W., Misri, S., Kent, N., Oberlander, T. F., et al. (2006). Stereoselective disposition of fluoxetine and norfluoxetine during pregnancy and breast-feeding. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *61*(2), 155-163.
- Kim, Y. K., & Jeon, S. W. (2018). Neuroinflammation and the immune-kynurenine pathway in anxiety disorders. *Current Neuropharmacology*, *16*(5), 574–582. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170913110426>.
- Kocaker, Z. N., Secer Celik, F., Eroglu Gunes, C., Ozen Koca, R., Solak, H., et al. (2021, December 9-11). *Maternal depression affects hypothalamic expressions of miRNA processing pathway in the first-generation rat pups*. 4th East Mediterranean Congress of Laboratory Animal Science, Istanbul, Türkiye.
- Kutlu ve ark. (2019). Gebelik döneminde maternal depresyon tedavisinin birinci kuşak yavru sıçanlarda hipotalamik beslenme regülasyonundaki etkisi. TÜBİTAK-SBAG-215S616.
- Koo, J. W., & Duman, R. S. (2008). IL-1 $\beta$  is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(2), 751-756.
- Kott, J. M., Mooney-Leber, S. M., & Brummelte, S. (2019). Developmental outcomes after gestational antidepressant treatment with sertraline and its discontinuation in an animal model of maternal depression. *Behavioural Brain Research*, *366*, 1-12.
- Lambert, G., Johansson, M., Ågren, H., & Friberg, P. (2000). Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Archives of General Psychiatry*, *57*(8), 787-793.
- Leff Gelman, P., Mancilla-Herrera, I., Flores-Ramos, M., Saravia Takashima, M. F., Cruz Coronel, F. M., et al. (2019). The cytokine profile of women with severe anxiety and depression during pregnancy. *BMC Psychiatry*, *19*(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2087-6>
- Lestage, J., Verrier, D., Palin, K., & Dantzer, R. (2002). The enzyme indoleamine 2, 3-dioxygenase is induced in the mouse brain in response to peripheral administration of lipopolysaccharide and superantigen. *Brain, Behavior, and Immunity*, *16*(5), 596-601.
- Levin, G., & Ein-Dor, T. (2023). A unified model of the biology of peripartum depression. *Translational Psychiatry*, *13*(1), 138.
- Levinson-Castiel, R., Merlob, P., Linder, N., Sirota, L., & Klinger, G. (2006). Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *160*(2), 173-176.
- Malhi, G. S., Mann, J.J. (2018). Depression. *Lancet*, *392*(10161), 2299-2312.
- Marx, W., McGuinness, A. J., Rocks, T., Ruusunen, A., Cleminson, J., et al. (2021). The kynurenine pathway in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: a meta-analysis of 101 studies. *Molecular Psychiatry*, *26*(8), 4158-4178.
- Metz, R., DuHadaway, J. B., Kamasani, U., Laury-Kleintop, L., Muller, A. J., et al. (2007). Novel tryptophan catabolic enzyme IDO2 is the preferred biochemical target of the antitumor indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibitory compound D-1-methyl-tryptophan. *Cancer Research*, *67*(15), 7082-7087.
- Meyer, J. H., McNeely, H. E., Sagrati, S., Boovariwala, A., Martin, K., et al. (2006). Elevated putamen D 2 receptor binding potential in major depression with motor retardation: an [11 C] raclopride positron emission tomography study. *American Journal of Psychiatry*, *163*(9), 1594-1602.
- Miller, E. S., Sakowicz, A., Roy, A., Yang, A., Sullivan, J. T., et al. (2019). Plasma and cerebrospinal fluid inflammatory cytokines in perinatal depression. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *220*(3), 271.e1–271.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.015>

- Miozzo, R., Eaton, W. W., Bienvenu III, O. J., Samuels, J., & Nestadt, G. (2020). The serotonin transporter gene polymorphism (SLC6A4) and risk for psychiatric morbidity and comorbidity in the Baltimore ECA follow-up study. *Comprehensive Psychiatry*, *102*, 152199.
- Mithaiwala, M. N., Santana-Coelho, D., Porter, G. A., & O'Connor, J. C. (2021). Neuroinflammation and the kynurenine pathway in CNS disease: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Cells*, *10*(6), 1548.
- Mor, G., Cardenas, I., Abrahams, V., & Guller, S. (2011). Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1221*(1), 80–87. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x>
- Moret, C., & Briley, M. (2011). The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *7*(sup1), 9-13.
- Morrens, M., De Picker, L., Kampen, J. K., & Coppens, V. (2020). Blood-based kynurenine pathway alterations in schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *223*, 43-52.
- Munn, D. H., Zhou, M., Attwood, J. T., Bondarev, I., Conway, S. J., et al. (1998). Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*, *281*(5380), 1191-1193.
- Murakami, Y., Imamura, Y., Kasahara, Y., Yoshida, C., Momono, Y., et al. (2021). The effects of maternal interleukin-17A on social behavior, cognitive function, and depression-like behavior in mice with altered kynurenine metabolites. *International Journal of Tryptophan Research: IJTR*, *14*, 11786469211026639. <https://doi.org/10.1177/11786469211026639>
- Murray, L., Arteche, A., Fearon, P., Halligan, S., Goodyer, I., et al. (2011). Maternal postnatal depression and the development of depression in offspring up to 16 years of age. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *50*(5), 460-470.
- Murthi, P., Wallace, E. M., & Walker, D. W. (2017). Altered placental tryptophan metabolic pathway in human fetal growth restriction. *Placenta*, *52*, 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.013>
- Myint, A. M., & Kim, Y. K. (2014). Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *48*, 304-313.
- Nemeroff, C. B. (2004). Neurobiological consequences of childhood trauma. *Journal of Clinical Psychiatry*, *65*, 18-28.
- Nibuya, M., Morinobu, S., & Duman, R. S. (1995). Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *Journal of Neuroscience*, *15*(11), 7539-7547.
- Nicolas, S., McGovern, A. J., Hueston, C. M., O'Mahony, S. M., Cryan, J. F., et al. (2022). Prior maternal separation stress alters the dendritic complexity of new hippocampal neurons and neuroinflammation in response to an inflammatory stressor in juvenile female rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, *99*, 327-338.
- Nomura, Y., Davey, K., Pehme, P. M., Finik, J., Glover, V., et al. (2019). Influence of in utero exposure to maternal depression and natural disaster-related stress on infant temperament at 6 months: The children of Superstorm Sandy. *Infant Mental Health Journal*, *40*(2), 204-216.
- Notarangelo, F. M., & Pocivavsek, A. (2017). Elevated kynurenine pathway metabolism during neurodevelopment: Implications for brain and behavior. *Neuropharmacology*, *112*(Pt B), 275–285. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.03.001>
- O'Connor, J. C., André, C., Wang, Y., Lawson, M. A., Szegedi, S. S., et al. (2009). Interferon- $\gamma$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  mediate the upregulation of indoleamine 2, 3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin. *Journal of Neuroscience*, *29*(13), 4200-4209.
- Opitz, C. A., Litzenburger, U. M., Sahm, F., Ott, M., Tritschler, I., et al. (2011). An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature*, *478*(7368), 197-203.
- Osborne, S., Biaggi, A., Chua, T. E., Du Preez, A., Hazelgrove, K., et al. (2018). Antenatal depression programs cortisol stress reactivity in offspring through increased maternal inflammation and cortisol in pregnancy: The psychiatry research and motherhood–depression (PRAM-D) study. *Psychoneuroendocrinology*, *98*, 211-221.
- Oxenkrug, G. F. (2011). Interferon-gamma-inducible kynurenines/pteridines inflammation cascade: implications for aging and aging-associated psychiatric and medical disorders. *Journal of Neural Transmission*, *118*, 75-85.

- Özcan, N. K., Boyacıoğlu, N. E., & Dinç, H. (2017). Postpartum depression prevalence and risk factors in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Psychiatric Nursing, 31*(4), 420-428.
- Palma-Gudiel, H., Córdova-Palomera, A., Tornador, C., Falcón, C., Bargalló, N., et al. (2018). Increased methylation at an unexplored glucocorticoid responsive element within exon 1D of NR3C1 gene is related to anxious-depressive disorders and decreased hippocampal connectivity. *European Neuropsychopharmacology, 28*(5), 579-588.
- Paulzen, M., Goecke, T. W., Stickeler, E., Gründer, G., & Schoretsanitis, G. (2017). Sertraline in pregnancy—Therapeutic drug monitoring in maternal blood, amniotic fluid and cord blood. *Journal of Affective Disorders, 212*, 1-6.
- Pawlby, S., Hay, D., Sharp, D., Waters, C. S., & Pariante, C. M. (2011). Antenatal depression and offspring psychopathology: the influence of childhood maltreatment. *The British Journal of Psychiatry, 199*(2), 106-112.
- Petralia, M. C., Mazzon, E., Fagone, P., Falzone, L., Bramanti, P., et al. (2019). Retrospective follow-up analysis of the transcriptomic patterns of cytokines, cytokine receptors and chemokines at preconception and during pregnancy, in women with post-partum depression. *Experimental and Therapeutic Medicine, 18*(3), 2055-2062.
- Plant, D. T., Barker, E. D., Waters, C. S., Pawlby, S., & Pariante, C. M. (2013). Intergenerational transmission of maltreatment and psychopathology: the role of antenatal depression. *Psychological Medicine, 43*(3), 519-528.
- Plant, D. T., Pariante, C. M., Sharp, D., & Pawlby, S. (2015). Maternal depression during pregnancy and offspring depression in adulthood: role of child maltreatment. *The British Journal of Psychiatry, 207*(3), 213-220.
- Pláteník, J., Stopka, P., Vejražka, M., & Štípek, S. (2001). Quinolinic acid—Iron (II) complexes: Slow autoxidation, but enhanced hydroxyl radical production in the Fenton reaction. *Free Radical Research, 34*(5), 445-459.
- Pocivavsek, A., Thomas, M. A., Elmer, G. I., Bruno, J. P., & Schwarcz, R. (2014). Continuous kynurenine administration during the prenatal period, but not during adolescence, causes learning and memory deficits in adult rats. *Psychopharmacology, 231*(14), 2799–2809. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3452-2>
- Pollak, T. A., Drndarski, S., Stone, J. M., David, A. S., McGuire, P., et al. (2018). The blood–brain barrier in psychosis. *The Lancet Psychiatry, 5*(1), 79-92.
- Qiu, W., Go, K. A., Lamers, Y., & Galea, L. A. (2021). Postpartum corticosterone and fluoxetine shift the tryptophan-kynurenine pathway in dams. *Psychoneuroendocrinology, 130*, 105273.
- Quan, N., & Banks, W. A. (2007). Brain-immune communication pathways. *Brain, Behavior, and Immunity, 21*(6), 727-735.
- Quan, C., Wang, S., Duan, K., Ma, J., Yu, H., et al. (2020). The role of kynurenine pathway and kynurenic aminotransferase alleles in postpartum depression following cesarean section in Chinese women. *Brain and Behavior, 10*(4), e01566. <https://doi.org/10.1002/brb3.1566>
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *American Journal of Psychiatry, 160*(9), 1554-1565.
- Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology, 27*(1), 24-31.
- Rampono, J., Simmer, K., Ilett, K. F., Hackett, L. P., Doherty, D. A., et al. (2009). Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. *Pharmacopsychiatry, 42*(03), 95-100.
- Réus, G. Z., Silva, R. H., de Moura, A. B., Presa, J. F., Abelaira, H. M., et al. (2019). Early maternal deprivation induces microglial activation, alters glial fibrillary acidic protein immunoreactivity and indoleamine 2, 3-dioxygenase during the development of offspring rats. *Molecular Neurobiology, 56*, 1096-1108.
- Reyes-Ocampo, J., Ramírez-Ortega, D., Cervantes, G. V., Pineda, B., de Oca Balderas, P. M., et al. (2015). Mitochondrial dysfunction related to cell damage induced by 3-hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid: Non-dependent-effect of early reactive oxygen species production. *Neurotoxicology, 50*, 81-91. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.08.003>

- Riedel, M., Möller, H. J., Obermeier, M., Adli, M., Bauer, M., et al. (2011). Clinical predictors of response and remission in inpatients with depressive syndromes. *Journal of Affective Disorders*, *133*(1-2), 137-149.
- Robinson, O. J., & Sahakian, B. J. (2008). Recurrence in major depressive disorder: a neurocognitive perspective. *Psychological Medicine*, *38*(3), 315-318.
- Roca, A., Garcia-Esteve, L., Imaz, M. L., Torres, A., Hernández, S., et al. (2011). Obstetrical and neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: the relevance of dose. *Journal of Affective Disorders*, *135*(1-3), 208-215.
- Roque, A., Ochoa-Zarzosa, A., & Torner, L. (2016). Maternal separation activates microglial cells and induces an inflammatory response in the hippocampus of male rat pups, independently of hypothalamic and peripheral cytokine levels. *Brain, Behavior, and Immunity*, *55*, 39-48. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.09.017>
- Salim, S., Chugh, G., & Asghar, M. (2012). Inflammation in anxiety. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, *88*, 1-25.
- Savitz, J. (2020). The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Molecular Psychiatry*, *25*(1), 131-147.
- Seol, D., Choe, H., Zheng, H., Jang, K., Ramakrishnan, P. S., et al. (2011). Selection of reference genes for normalization of quantitative real-time PCR in organ culture of the rat and rabbit intervertebral disc. *BMC Research Notes*, *4*, 1-8.
- Schiepers, O. J., Wichers, M. C., & Maes, M. (2005). Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *29*(2), 201-217.
- Sedlmayr, P., Blaschitz, A., & Stocker, R. (2014). The role of placental tryptophan catabolism. *Frontiers in Immunology*, *5*, 230. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00230>
- Segal, Z. V., Pearson, J. L., & Thase, M. E. (2003). Challenges in preventing relapse in major depression: Report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression. *Journal of Affective Disorders*, *77*(2), 97-108.
- Seth, S., Lewis, A. J., & Galbally, M. (2016). Perinatal maternal depression and cortisol function in pregnancy and the postpartum period: a systematic literature review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *16*(1), 1-19.
- Sha, Q., Madaj, Z., Keaton, S., Escobar Galvis, M. L., Smart, L., et al. (2022). Cytokines and tryptophan metabolites can predict depressive symptoms in pregnancy. *Translational Psychiatry*, *12*(1), 35. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01801-8>
- Singhal, G., & Baune, B. T. (2020). Inflammatory abnormalities in major depressive disorder. In *Major Depressive Disorder* (pp. 75-89). Elsevier.
- Song, C., Clark, S. M., Vaughn, C. N., Nicholson, J. D., Murphy, K. J., et al. (2018). Quantitative analysis of kynurenine aminotransferase II in the adult rat brain reveals high expression in proliferative zones and corpus callosum. *Neuroscience*, *369*, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.11.001>
- Stuart-Parrigon, K., & Stuart, S. (2014). Perinatal depression: an update and overview. *Current Psychiatry Reports*, *16*, 1-9.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, *157*(10), 1552-1562.
- Sun, Y., Drevets, W., Turecki, G., & Li, Q. S. (2020). The relationship between plasma serotonin and kynurenine pathway metabolite levels and the treatment response to escitalopram and desvenlafaxine. *Brain, Behavior, and Immunity*, *87*, 404-412.
- Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine*, *73*(2), 114-126.
- Szczesny, E., Basta-Kaim, A., Slusarczyk, J., Trojan, E., Glombik, K., et al. (2014). The impact of prenatal stress on insulin-like growth factor-1 and pro-inflammatory cytokine expression in the brains of adult male rats: the possible role of suppressors of cytokine signaling proteins. *Journal of Neuroimmunology*, *276*(1-2), 37-46.
- Tan, L. S., Francis, H. M., & Lim, C. K. (2021). Exploring the roles of tryptophan metabolism in MS beyond neuroinflammation and neurodegeneration: a paradigm shift to neuropsychiatric symptoms. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, *12*, 100201. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100201>

- Teshigawara, T., Mouri, A., Kubo, H., Nakamura, Y., Shiino, T., et al. (2019). Changes in tryptophan metabolism during pregnancy and postpartum periods: Potential involvement in postpartum depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 255, 168–176. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.028>
- Turkcapar, A. F., Kadioğlu, N., Aslan, E., Tunc, S., Zayıfoğlu, M., et al. (2015). Sociodemographic and clinical features of postpartum depression among Turkish women: a prospective study. *BMC Pregnancy & Childbirth*, 15, 1-8.
- Uguz, F., Gezginc, K., & Yazıcı, F. (2011). Are major depression and generalized anxiety disorder associated with intrauterine growth restriction in pregnant women? A case-control study. *General Hospital Psychiatry*, 33(6), 640-e7.
- Uğur M. (2008) *Duygudurum bozuklukları*. Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi; 62:59-84, İstanbul, Türkiye.
- Urb, M., Anier, K., Matsalu, T., Aonurm-Helm, A., Tasa, G., et al. (2019). Glucocorticoid receptor stimulation resulting from early life stress affects expression of DNA methyltransferases in rat prefrontal cortex. *Journal of Molecular Neuroscience*, 68, 99-110.
- Weinstock, M. (2017). Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior. *Neurobiology of Stress*, 6, 3-13.
- Welberg, L. A., Thirivikraman, K. V., & Plotsky, P. M. (2005). Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. *Journal of Endocrinology*, 186(3), R7-R12.
- Widner, B., Laich, A., Sperner-Unterweger, B., Ledochowski, M., & Fuchs, D. (2002). Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression-what is the link?. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16(5), 590-595. [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(02\)00006-5](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(02)00006-5)
- Wieck, A., Andersen, S. L., & Brenhouse, H. C. (2013). Evidence for a neuroinflammatory mechanism in delayed effects of early life adversity in rats: relationship to cortical NMDA receptor expression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 28, 218-226.
- Wikenius, E., Myhre, A. M., Page, C. M., Moe, V., Smith, L., et al. (2019). Prenatal maternal depressive symptoms and infant DNA methylation: a longitudinal epigenome-wide study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 73(4-5), 257-263.
- World Health Organization (2023, Oct 28). *Depressive disorder (depression)*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- Wurfel, B. E., Drevets, W. C., Bliss, S. A., McMillin, J. R., Suzuki, H., et al. (2017). Serum kynurenic acid is reduced in affective psychosis. *Translational Psychiatry*, 7(5), e1115-e1115.
- Xu, Q., Jiang, M., Gu, S., Wang, F., & Yuan, B. (2020). Early life stress induced DNA methylation of monoamine oxidases leads to depressive-like behavior. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 582247.
- Xu, X., Piao, H. N., Aosai, F., Zeng, X. Y., Cheng, J. H., et al. (2020). Arctigenin protects against depression by inhibiting microglial activation and neuroinflammation via HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B and TNF- $\alpha$ /TNFR1/NF- $\kappa$ B pathways. *British Journal of Pharmacology*, 177(22), 5224-5245.
- Van Batenburg-Eddes, T., Brion, M. J., Henrichs, J., Jaddoe, V. W., Hofman, A., et al. (2013). Parental depressive and anxiety symptoms during pregnancy and attention problems in children: a cross-cohort consistency study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 54(5), 591–600. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12023>
- Varghese, F. P., & Brown, E. S. (2001). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depressive disorder: a brief primer for primary care physicians. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 3(4), 151.
- Vreeburg, S. A., Hoogendijk, W. J., van Pelt, J., DeRijk, R. H., Verhagen, J. C., et al. (2009). Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Archives of General Psychiatry*, 66(6), 617-626.
- Yang, T., Nie, Z., Shu, H., Kuang, Y., Chen, X., et al. (2020). The role of BDNF on neural plasticity in depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, 82.
- Zhang, X., Gainetdinov, R. R., Beaulieu, J. M., Sotnikova, T. D., Burch, L. H., et al. (2005). Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron*, 45(1), 11-16.

- Zhao, R., Zhou, Y., Shi, H., Ye, W., Lyu, Y., et al. (2022). Effect of Gestational Diabetes on Postpartum depression-like behavior in rats and its mechanism. *Nutrients*, 14(6), 1229. <https://doi.org/10.3390/nu14061229>
- Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., et al. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 786-796.
- Ziegler, C., Richter, J., Mahr, M., Gajewska, A., Schiele, M. A., et al. (2016). MAOA gene hypomethylation in panic disorder—reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. *Translational Psychiatry*, 6(4), e773-e773.



## 8. EKLER

### EK 1 Hayvan Deneyleleri Etik Kurul Kararı



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve  
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Karar Sayısı: 2023 – 011

Karar Tarihi: 06.04.2023

#### Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu Kararı

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD' den Prof. Dr. Ercan KURAR ve Elif DİNÇER' in sunduğu "**Maternal Depresyonun Sıçan Yavrularında Hipotalamik Nöroinflamasyon Gelişimine Etkisi**" başlıklı tez projesi 9 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Proje için kullanılacak deney hayvanları 2015-034 sayılı "Gebelik Döneminde Maternal Depresyon Tedavisinin Birinci Kuşak Yavru Sıçanlarda Hipotalamik Beslenme Regülasyonundaki Etkisi" başlıklı araştırma projesinden karşılanacaktır.

Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu Yönergesindeki ilgili maddelerde belirtilen başvuru sahibinin sorumlulukları ve hayvan deneyleleri ile ilgili etik ilkeler saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında yönerge ilkelerine uyulduğu ve çalışmanın deneysel kısmını gerçekleştirecek araştırmacıların deney hayvanları kullanım sertifikasına sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "**Uygun**" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet Tuğrul YILMAZ  
Başkan



The image shows the cover of the '8th International Academic Studies Conference' abstracts. The top section features the acronym 'UBCAK' in a large, bold, black serif font, followed by a stylized logo consisting of three curved, overlapping shapes in red and grey. Below this, the text '8. ULUSLARARASI BİLİMSEL ÇALIŞMALAR KONGRESİ' is written in a bold, red, sans-serif font, with '8<sup>th</sup> INTERNATIONAL ACADEMIC STUDIES CONFERENCE' in a smaller, grey, sans-serif font underneath. The middle section is a photograph of a person with long blonde hair, wearing a white headband, looking down at a document. This photo is overlaid with a semi-transparent blue and white geometric shape. Inside this shape, the text 'KONGRE ÖZET KİTAPÇIĞI' is written in a bold, black, sans-serif font, with 'CONFERENCE ABSTRACTS' in a smaller, black, sans-serif font below it. The bottom section is a white background with the dates '15-16-17' in a bold, black, sans-serif font, followed by 'MART 2022' in a bold, black, sans-serif font with '2022' in red. At the very bottom, the website address 'www.ubcakcongress.org' is written in a red, sans-serif font.

**UBCAK**

**8. ULUSLARARASI BİLİMSEL ÇALIŞMALAR KONGRESİ**  
8<sup>th</sup> INTERNATIONAL ACADEMIC STUDIES CONFERENCE

**KONGRE ÖZET KİTAPÇIĞI**  
CONFERENCE ABSTRACTS

**15-16-17**  
**MART 2022**

[www.ubcakcongress.org](http://www.ubcakcongress.org)



Makale id= 82

**Sözlü Sunum**

ORCID ID:

**Oleandrin ile İndüklenen A375 Melanom Hücrelerinde Mirna Biyogenez Yolu Aşağı Baskılanır**

**Dr. Fatma Seçer Çelik<sup>1</sup>, Araştırmacı Elif Dinçer<sup>2</sup>, Araştırmacı Zeliha Nur Koçaker<sup>2</sup>, Arş.Gör.Dr. Canan Eroğlu Güneş<sup>2</sup>, Prof.Dr. Ercan Kurar<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Konya Gıda ve Tarım Üniversitesi, Tarım ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

<sup>2</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D.

222

**Özet**

Melanom, melanosit hücrelerinden köken alır ve melanosit hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasının neden olduğu agresif bir kanser türüdür. Kan damarları ve lenf sistemi ile yakından ilişkili olduğu için erken yayılır ve metastaz yapar. Melanom, cilt kanserleri arasında en öldürücü kanser türüdür ve görülme sıklığı her yıl artmaktadır. miRNA'lar 20-24 nt uzunluğunda kodlamayan RNA'lardır. miRNA'lar, mRNA'nın 3'-UTR bölgesine bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler. Bu çalışmada, oleandrin kaynaklı A375 insan melanom hattında miRNA biyogenez yolu genlerinin ekspresyonundaki değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır. A375 insan melanom hücre hattına ticari oleandrin uygulandı. Daha önceki çalışmamızda 7.5 ile 300 nM arasında 8 farklı doz olmak üzere 24, 48 ve 72 saat aralıklarla XTT proliferasyon testi uygulanmıştır. Sırasıyla RNA izolasyonu, cDNA sentezi, RT-qPCR analizi yapıldı. XTT analiz sonucuna göre A375 hücre hatları için 48 saatte IC50 dozu 47 nM olarak belirlendi. AGO1, AGO3, DGCR8, XPO5, TRBP2 ve Ran-GTP genlerinin ekspresyonları, oleandrin uygulamasından sonra önemli ölçüde azaldı. Sonuç olarak, oleandrin miRNA biyogenez yolundaki genlerin ekspresyonunu değiştirerek epigenetik düzenlemede etkili olabilir. miRNA'lar birçok karsinogenez yolu ile yakından ilişkilidir. Oleandrin'in bu yollar üzerinde olan terapötik kullanımı için daha ileri düzeyde çalışmaları ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Melanoma, Mirna, Oleandrin

**Uluslararası Bilimsel Çalışmalar Kongresi (UBCAK)**



**Mirna Biogenesis Pathway is Downregulated in Oleandrin-Induced A375 Melanoma Cells**

**Abstract**

Melanoma originates from melanocyte cells and is an aggressive type of cancer caused by the uncontrolled proliferation of melanocyte cells. Since it is closely related to blood vessels and lymphatic system, it spreads and metastasizes early. Melanoma is the most lethal type of cancer among skin cancers and its incidence is increasing every year. miRNAs are 20-24 nt long non-coding RNAs. miRNAs regulate gene expression by binding to the 3'-UTR region of mRNA. In this study, it was aimed to investigate the changes in expression of miRNA biogenesis pathway genes in oleandrin-induced A375 human melanoma line. Commercial oleandrin was applied to the A375 human melanoma cell line. In our previous study, XTT proliferation test was performed at 24, 48 and 72 hour intervals, including 8 different doses between 7.5 and 300 nM. RNA isolation, cDNA synthesis, RT-qPCR analysis were performed, respectively. According to XTT analysis result, IC50 dose was determined as 47 nM at 48 hour for A375 cell lines. Expressions of AGO1, AGO3, DGCR8, XPO5, TRBP2 and Ran-GTP genes significantly decreased after administration of oleandrin. In conclusion, It has been observed that oleandrin may be effective in epigenetic regulation by changing the expression of genes in the miRNA biogenesis pathway. miRNAs are closely associated with many carcinogenesis pathways. There are need for further sophisticated studies for possible therapeutic use of oleandrin on these pathways.

**Keywords:** Melanoma, Mirna, Oleandrin

223

**Uluslararası Bilimsel Çalışmalar Kongresi (UBCAK)**