

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DENEYSEL DEPRESYON OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ANTİDEPRESAN
TEDAVİNİN HİPOKAMPUS VE HİPOTALAMUS ENDOPLAZMİK RETİKULUM
STRESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. MUSTAFA KARAAĞAÇ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DENEYSEL DEPRESYON OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ANTİDEPRESAN
TEDAVİNİN HİPOKAMPUS VE HİPOTALAMUS ENDOPLAZMİK RETİKULUM
STRESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. MUSTAFA KARAAĞAÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mehmet AK

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca her zaman ve her koşulda desteğini gösteren değerli hocam Prof. Dr. Mehmet AK'a,

Klinik deneyimleri ve bilgileri ile uzmanlık eğitimime ışık tutan Prof. Dr. Adem AYDIN, Prof. Dr. Nazmiye KAYA, Prof. Dr. Faruk UĞUZ, Prof. Dr. Mine ŞAHİNGÖZ ve Dr. Öğr. Üyesi Şakir GICA'ya,

Çalışmanın yürütülmesi, istatistiksel analizi ve yazımında yardımını esirgemeyen Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ercan KURAR'a,

Çalışmanın oluşturulmasındaki yoğun emekleri için Uzm. Dr. Elif SUBAŞI TERCAN'A

Rotasyon eğitimim süresince desteklerinden dolayı tüm Nöroloji ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimde birlikte çalışma imkanı bulduğum kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarım ve psikiyatri kliniğinde görev alan diğer çalışanlara,

Bu süreçte tedavi süreçlerine dahil olduğum ve sayelerinde psikiyatr alanında deneyim kazandığım bütün hastalarım,

Hayatım boyunca iyi bir insan olabilmek için beni yetiştiren, büyüten, sevgilerini ve şefkatlerini doyasıya hissettiğim ve varlıklarına her gün şükrettiğim biricik ailem; annem, babam ve ablama sonsuz teşekkürleri sunarım.

Haziran , 2021

Dr. Mustafa Karaağaç

ÖZET

DENEYSEL DEPRESYON OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ANTİDEPRESAN TEDAVİNİN HİPOKAMPUS VE HİPOTALAMUS ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Bugüne kadar Major Depresyonun patofizyolojisini anlamaya dönük olarak çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen altta yatan mekanizma tam olarak netlik kazanamamıştır. Bu çalışmadaki amacımız ER stresinin, depresyon fizyopatolojisindeki rolünü incelemek ve mevcut tedavilerdeki geç etki ve tedaviye cevapsızlık sorununu aşmak için ER stres üzerine direkt etkili yeni tedavi stratejilerinin önünü açmaktır.

Yöntem: Çalışmanın ilk aşamasında sıçanlarda zorlu yüzme testi ile deneysel depresyon modeli oluşturulmuş ve daha sonra 14 gün boyunca 2 farklı dozda sertralin tedavisi uygulanmıştır. Sıçanlar kontrol grubu, depresyon grubu, depresyon+ 1 mg sertralin ve depresyon+10 mg sertraline olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. İkinci aşamada sıçanların beyin dokuları disseke edilerek hipokampus ve hipotalamusta ER stres moleküllerinin gen ifadesi ölçülmüştür.

Bulgular: ATF4 gen ifadesinin hipokampusta depresyonda arttığı ve tedavi ile azaldığı, hipokampal GRP78 gen ifadesinin tedaviden sonra azaldığı, hipotalamik ve hipokampal CALR gen ifadesinin tedavi ile azaldığı, hipotalamus HSP47 gen ifadesinin her iki tedavi grubunda azaldığı, hipotalamik ve hipokampal XPB1 gen ifadesinin tedavi ile azaldığı, hipokampal XPB1 gen ifadesinin depresyon +10 mg sertralin grubunda, depresyon+1 mg sertralin grubuna göre daha da azaldığı bulundu.

Sonuç: Bulgular ER stres mekanizmasının depresyonun patofizyolojisinde rol alabileceğini ve tedavi ile birlikte bu mekanizmanın geri döndürülebileceğini göstermektedir. Çalışma bulguları insan çalışmaları için cesaretlendirici olmuş ve antidepresan etkiyi anlamak ve hızlandırmak için yeni projeler için ufuk açıcı olmuştur. Teyit edilebilmesi ve bu değişimin nasıl olduğunun gösterilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Major Depresyon, Endoplazmik Retikulum, Stres, Sertralin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF ANTIDEPRESSANT TREATMENT ON HIPPOCAMPUS AND HYPOTHALAMUS ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS IN RATS WITH EXPERIMENTAL DEPRESSION

Objective: Until now, the underlying mechanism for understanding the pathophysiology of Major Depression has not been fully clarified. Our aim in this study is to examine the role of ER stress in the physiopathology of depression and to pave the way for new treatment strategies on ER stress in order to overcome the effect of current treatments and non-response to treatment.

Method: In the first stage of the study, an experimental depression model was created with the forced swimming test in rats, and then 2 different doses of sertraline treatment were administered for 14 days. The rats were divided into 4 groups as control group, depression group, depression + 1 mg sertraline and depression + 10 mg sertraline. In the second step, the brain tissues of rats were dissected and the gene expression of ER stress molecules in the hippocampus and hypothalamus was measured.

Results: It was found that ATF4 gene expression increased in depression in the hippocampus and decreased with treatment, hippocampal GRP78 gene expression decreased after treatment, and hypothalamic and hippocampal CALR gene expression decreased with treatment. Hypothalamus HSP47 gene expression decreased in both treatment groups, hypothalamic and hippocampal XPB1 gene expression decreased with treatment, and hippocampal XPB1 gene expression was further decreased in the depression + 10 mg sertraline group compared to the depression + 1 mg sertraline group.

Conclusion: The findings show that the ER stress mechanism may play a role in the pathophysiology of depression and this mechanism can be reversed with treatment. The study findings have been encouraging for human studies and stimulating new projects to understand and accelerate the antidepressant effect. New studies are needed to confirm and show how this change happened.

Key words: Major Depression, Endoplasmic Reticulum, Stress, Sertraline

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no:
TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
KISALTMALAR VE SİMGELER	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Major Depresif Bozukluk.....	3
2.1.1 Major Depresif Bozukluğun Tarihçesi.....	3
2.1.2 Major Depresif Bozukluğun Epidemiyolojisi	5
2.1.3 Major Depresif Bozukluğun klinik görünümü	6
2.1.4 Major Depresif Bozukluğun Tanısı	8
2.1.5 Major Depresif Bozukluk Alt Tipleri	9
2.1.6 Major Depresif Bozukluğun Etiyolojisi.....	10
2.1.7 Major Depresif Bozukluğun Tedavisi.....	20
2.2 Endoplazmik Retikulum.....	25
2.2.1 Endoplazmik Retikulum Stresi ve Katlanmamış Protein Cevabı (UPR).....	25
2.2.2 Depresyonda ER Stresi ve Hayvan çalışmaları	30
2.2.3 Depresyonda ER Stresi ve İnsan Çalışmaları.....	32
2.2.4 ER stres ve tedavi ile değişimi	33
2.2.5 Sertralin ve Endoplazmik Retikulum Stresi.....	33
2.2.6 Amaç ve Hipotez:	34
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER	34
3.1 Hayvan materyali.....	34
3.2 Depresyon Modeli.....	35
3.3 Kronik Hafif Stres (KHS) Modeli	35
3.4 Ozmotik Mini Pompaların Yerleştirilmesi ve İlaç Uygulamaları	36
3.5 Zorunlu Yüzme Testi:	37
3.6 Doku Örneklerinden Total RNA İzolasyonu.....	37
3.7 Total RNA Örneklerinin gDNA Kontaminasyonunun Temizlenmesi	38
3.8 Reverze Transkriptaz (RT) Reaksiyonu.....	38
3.9 Primer Dizaynı.....	38
3.10 Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPZR)	39

3.11	Etik Onay.....	40
3.12	İstatistiksel Analiz.....	40
4.	BULGULAR	40
5.	TARTIŞMA.....	50
6.	SONUÇ	54
7.	KAYNAKÇA	56
8.	EKLER.....	75



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil:

Sayfa no:

Şekil 2.1. ER stresinin mekanizması. Çeşitli fizyolojik koşullar protein katlanma işlemini bozabilir ve sonuç olarak ER stresi olarak adlandırılan ER'de katlanmamış ve yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olabilir.(216).....	27
Şekil 2.2. ER'nin işlevi ciddi şekilde bozulduğunda, apoptozu indüklemek için büyük miktarda kalsiyum sitoplazmaya salınır. UPR ayrıca CHOP, JNK'ler, Bim ve kaspazlar aracılığıyla apoptotik sinyalleri tetikler. ER, endoplazmik retikulum; GRP78, 78-kDa glikoz ile düzenlenen protein; PERK, protein kinaz R benzeri ER kinaz; ATF6, aktive edici transkripsiyon faktörü 6; IRE1 α , inositol gerektiren enzim 1 α ; CHOP, CCAAT / güçlendirici bağlayıcı protein homolog protein; Bim, Bcl-2 benzeri protein 11.(228)	29
Şekil 4.1 Çalışmada kullanılan genlere ait gerçek zamanlı PZR ürünlerinin jel görüntüsü. (M: 100 bp size standart).....	41
Şekil 4.2. Çalışmada kullanılan genlerin melting curve analiz eğrileri	42
Şekil 4.3. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında ATF4 gen ifadesi düzeyleri * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$	43
Şekil 4.4. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında ATF6 gen ifadesi düzeyleri * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$	43
Şekil 4.5. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında PERK gen ifadesi düzeyleri * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$	44
Şekil 4.6. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında GRP78 gen ifadesi düzeyleri * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$	44
Şekil 4.7. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında IRE1 gen ifadesi düzeyleri * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$	45
Şekil 4.8. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında CHOP gen ifadesi düzeyleri * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$	45
Şekil 4.9. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında CALR gen ifadesi düzeyleri * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$	46
Şekil 4.10. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında eIF2a gen ifadesi düzeyleri * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$	46
Şekil 4.11. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında HSP47 gen ifadesi düzeyleri * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$	47
Şekil 4.12. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında XPB1 gen ifadesi düzeyleri * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo:

Sayfa no:

Tablo 3.1 Yetişkin dişi sıçanlara uygulanan kronik hafif stres (KHS) protokolü	35
Tablo 3.2 RT-PZR analizlerinde kullanılan genlerin primer dizileri.....	39



KISALTMALAR VE SİMGELER

°C:	Santigrat
5- HTT:	5-hidroksitriptamin
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
APA:	American Psychiatric Association
ATF4:	Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 4
ATF6:	Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 6
Bcl2:	B-cell Lymphoma 2
BDNF:	Beyin-kaynaklı Nörotrofik Faktör
BDT:	Bilişsel Davranışçı Tedavi
Ca ⁺² :	Kalsiyum
CALR:	Kalretikulin
cDNA:	Tamamlayıcı DNA
CHOP:	CCAAT / güçlendirici bağlayıcı protein homolog protein
Cl:	Klor
COMT:	Katekol-o-metiltransferaz
CRH:	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRHR:	CRH Reseptörü
CRP:	C- Reaktif Protein
CUMS:	Kronik öngörülemez hafif stres
Cyc-A:	Cyclophilin A
db:	Desibel
DBS:	Derin Beyin Uyarımı
DDIT3:	DNA Hasarı ile İndüklenebilir Transkript 3
DER:	Düz Endoplazmik Retikulum
dk:	Dakika
DMSO:	Dimetil sülfoksit
DNA:	Deoksi Ribonükleik Asit
DRN:	Dorsal Rafe Nukleus
DSM:	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
EDEM1:	ER degradasyon artırıcı- α - mannosidaz benzeri 1

EDTA:	Etilendiamin tetraasetik asit
eIF2 α :	Ökaryotik Çeviri Başlatma Faktörü 2 α
EKT:	Elektro Konvulsif Terapi
ER:	Endoplazmik Retikulum
ERAD:	ER ile ilişkili bozulma
EtBr:	Etidium Bromür
FDA:	Food and Drug Administration
GABA:	Gama Amino Butirik Asit
gDNA:	Genomik DNA
GER:	Granüllü Endoplasmik Retikulum
GRP78:	78-kDa Glikoz ile Düzenlenen Protein
GRP94:	94-kDa glikoz ile düzenlenen Protein
GWAS:	Genom Çapı İlişkili Çalışma
H ₂ O:	Hidrojen Dioksit
H ₂ S:	Hidrojen Sülfür
HPA:	Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal eksen
HPT:	Hipotalamo-Pitüiter-Tiroid Eksen
HSPA5:	Isı Şok Protein Ailesi A üye 5
ICD:	Uluslararası Hastalıkların Sınıflandırılması
IRE1 α :	İnositol Gerektiren Enzim 1 α
İL:	İnterlökin
JNK:	c-Jun N-terminal Kinaz
KHS:	Kronik Hafif Stres
MAO:	Monoamin Oksidaz
MAOI:	Monoamin Oksidaz İnhibitörü
MDB:	Majör Depresif Bozukluk
ml:	Mililitre
MÖ:	Milattan Önce
MRN:	Medyan Rafe Nukleus
MS:	Milattan Sonra
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
Na ⁺ :	Sodyum

NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
NMDA:	N-metil D-Aspartat
PERK:	Protein Kinaz R Benzeri ERKinaz
PGK:	Phosphoglycerate kinase
qPZR:	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA:	Ribonükleik Asit
RT:	Revers Transkriptaz
Sig-1R:	Sigma 1 Reseptörü
sn:	Saniye
SSRI:	Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
T4:	Tiroksin
TMS:	Transkraniyal Manyetik Stimulasyon
TNFa:	Tümör Nekroz Faktör a
TRH:	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSA:	Trisiklik Antidepresan
TSH:	Tiroid Uyarıcı Hormon
UPR:	Katlanmamış Protein Yanıtı
UV:	Ultraviyole
VSS:	Vagal Sinir Stimulasyonu
XBP1:	X-box Bağlayıcı Protein-1
ZYT:	Zorlu Yüzme Testi
µl:	Mikrolitre

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Majör depresif bozukluk toplumda oldukça yaygın görülen, tekrarlayan ve etiyolojik olarak halen patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış psikiyatrik bir hastalıktır. Dünya nüfusunun ortalama %3-5'inde majör depresif bozukluk tanısı sebebi ile işlevselliklerinde bozulma saptanmaktadır. Antidepresan tedaviye iyi yanıt veren bu hastalığın tedavisi için kullanılan antidepresanların serotonerjik ve noradrenerjik sistemi modüle ederek etki ettiği düşünülmektedir. Ancak tedavinin etkili olabilmesi için en az 2-4 haftalık bir süre gerekirken ve bunun yanında ilk verilen farmakoterapiden hastaların sadece %60-65'i yarar görmektedir. Klinik etki başlangıcı ile ilgili olarak yapılan araştırmalarda bu sürecin presinaptik ve postsinaptik adaptasyon süreci ile ilgili yollardan etkilendiği saptanmıştır.(1) Artan kanıtlar depresyon patofizyolojisinin temelinde endoplazmik retikulum (ER) stresinin yer aldığını düşündürmektedir. Bu artan stresin antidepresanlarla azaldığı düşünülmekte ve altta yatan mekanizmanın ER stresle ilgili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.(2)

Selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) sınıfı antidepresan olan sertralin, en çok reçete edilen psikiyatrik ilaçlardan biridir. Sertralin kullanımına bağlı, karaciğer hücrelerinde yapılan araştırmalarda, mikroyarray analizler sonucu sertralin kullanımının mitokondri ve ER fonksiyonlarında değişiklik yaptığı saptanmıştır. Sertralinin, bu değişikliklerin benzerini beyinin bazı bölümlerinde de yaparak etkisini gösterdiği düşünülmektedir.(3)

Membranöz bir organel olan endoplazmik retikulum protein katlanması, post-modülasyon ve hücre içi kalsiyum homeostazının regülasyonu gibi birçok fonksiyonu yerine getirir. Herhangi bir sebeple (oksidatif stres, kalsiyum homeostazında dengesizlik ve enerji yoksunluğu vs.) endoplazmik retikulumda işlev bozukluğu meydana gelir ise bu durum yanlış katlanan proteinlerin ekstrasellüler alanda birikmesi ile meydana gelen "ER stress"e yol açacaktır. Protein katlanmasının düzenlenmesinde ER şaperonları rol oynamaktadır. Bunlardan en çok bilinenlerinden bazıları da GRP78 (HSPA5; ısı şok protein ailesi A üye 5) ve kalretikulindir.(4)

Yanlış katlanan proteinleri önlemek ve / veya kaldırmak suretiyle hücre sağ kalımını teşvik etmek için; PERK (PKR benzeri endoplazmik retikulum kinaz), IRE1 (inositol Gerektiren Enzim 1) ve ATF6 (Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 6) olmak üzere üç büyük UPR (Katlanmamış Protein Cevabı) branşı tarif edilmiştir. (3)

Bazı çalışmalarda elde edilen mikrodizil sonuçlarına dayanarak, biyokimyasal ve moleküler yaklaşımları kullanarak ER stresine yönelik daha başka deneyler üzerinde yoğunlaşmıştır. Oksidatif stres, kalsiyum dengesinde bozulma ve enerji azlığı gibi sebepler hücrede ER stres tepkisine yol açar ve bunun sonucunda katlanmamış protein yanıtı (UPR) gibi spesifik bir sinyal yolunu etkinleştirir. Sig-1R (Sigma 1 reseptörü) ER stres sırasında IRE1 proteinini stabilize eder. Ayrıca PERK ile indüklenen ATF4 (Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 4) regülasyonu sigma1 reseptörlerini upregüle etmektedir. Sertralin, yukarıda sayılan özellikleri ile önemli bir ER stres modülatörü olan Sig-1R'e etki etmektedir.(5)

Aşırı ve uzun süreli ER stres apoptozise ve nihayetinde nekrotik hücre ölümüne neden olur. ER stresinin yaygın olarak çalışılan belirteçleri (CALR (kalretikulin), GRP78 (HSPA5; ısı şok protein ailesi A üye 5), CHOP (DDIT3; DNA Hasarı İndüklenebilir Transkript 3), ATF6 (aktive edici transkripsiyon faktörü 6), PERK (PKR-benzeri Endoplazmik Retikulum Kinaz), eIF2 α (Ökaryotik Translasyon Başlatıcı faktör 2 α)) ölçülmesi ve XBP-1 mRNA'sına bakılması bu yolağı anlamak açısından yardımcı olacaktır.

Bu çalışmada hipotez olarak depresyonda oluşumunda ER stresin ilişkili olduğu ve antidepresan yanıtın da ER stres değişimleri üzerindeki etki ile başladığı öne sürülmüştür. Bunun için zorlu yüzme testi ile depresyon oluşturulmuş ratlarda artan ER stres mediyatörlerinin strese en duyarlı bölgeler olan hipokampus ve hipotalamusta değişiminin ölçülmesi ve etkin olan sertralin dozlarında bu mediyatörlerin değişiminin değerlendirilmesi planlanmıştır. Zorlu yüzme testine tabi tutulan ratların hipokampus ve hipotalamuslarında tedavi ile ER stres mediyatörlerinin azalacağı varsayılmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız ER stresin depresyon fizyopatolojisindeki yerini göstererek mevcut tedavilerdeki geç etki ve tedaviye cevapsızlık sorununu aşmak için ER stres üzerine direkt etkili yeni tedavi stratejilerinin önünü açmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Major Depresif Bozukluk

Depresyon sendromu, derin üzüntülü, bazen de hem üzüntülü, hem kaygılı bir duyguduruma ek olarak düşünce, konuşma, psikomotor ve psikofizyolojik işlemlerde yavaşlık, durgunluk ve bunların ilave olarak değersiz hissetme, küçüklük, güçsüz hissetme, istekte azalma, umutsuzluk duygu ve düşünceleri ile karakterize bir sendromdur. Bu sendrom birçok psikiyatrik yada tıbbi rahatsızlıkta görülebilmektedir.(6)

2.1.1 Major Depresif Bozukluğun Tarihçesi

Depresyon hakkında bilinen ilk yazılı açıklamalar MÖ ikinci binyılda Mezopotamya’da ortaya çıkmıştır. Bu yazılarda, depresyon fiziksel bir durumdan ziyade ruhsal bir hastalık olarak görülmüştür. Diğer mental hastalıkları gibi, depresyonun da şeytani tutulmadan kaynaklandığına inanılmıştır.(7) Depresyona şeytanların ve kötü ruhların neden olduğu fikri Antik Yunanlılar, Romalılar, Babiller, Çinliler ve Mısırlılar da dahil olmak üzere birçok kültürde var olmuştur. Bu düşünce yüzünden, depresyon genellikle dayak, fiziksel kısıtlama ve şeytanları kovmak için aç bırakma gibi yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmıştır. Yunan ve Roma doktorları, hastalarını tedavi etmek için jimnastik, masaj, diyet, müzik, banyolar ve haşhaş özü ile eşek sütü içeren bir ilaç kullanmışlardır.(8)

Hipokrat, depresyonun veya o zaman bilindiği adıyla melankolinin, sarı safra, kara safra, balgam ve kan olan dört vücut sıvısı arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı fikrini ortaya koymuştur. Özellikle melankolinin dalakta fazla miktarda kara safra üretilmesinden kaynaklandığını düşünmüştür. (8)

Milattan sonraki dönemde, depresyon için birçok barbar ve ilkel tedavi örnek olmaya devam etmiştir. Cornelius Celsus (MÖ 25 – MS 50), akıl hastalığı vakalarında çok sert şekilde uygulanan açlık, pranga ve dayak tedavilerini önermiştir. Bununla birlikte, Rhazes (MS 865-925) adlı Fars doktor, ruhsal hastalıkların beyinden kaynaklandığını söylemiş ve banyo ve uygun davranışların ödüllendirilmesini içeren davranış terapisinin ilk şekli olabilecek tedavileri önermiştir.(9) MS 150’lerde Kapadokyalı Arateus melankolinin kızgınlık, üzüntü ve keder şeklinde olduğunu, bu belirtilerin zamanla değişebileceğini, yaşamdan bıkmaya ve ölme isteği gibi durumlara gidebileceğini belirtmiştir(10,11). İbni Sina (MS-980-1037) “Kanun” adlı eserinde ruhsal hastalıkları on beş gruba ayırmış, bu hastalıkların nedeninin beyinde oluşan bir bozukluk olduğunu söylemiştir. İshak İbni İbrahim

melankolinin doğum öncesi genetik faktörlerden, uyku döngüsünde bozulmalardan ve aşırı zihinsel yorgunluktan kaynaklandığını söylemiştir. (11)

1621 yılında, Robert Burton, yoksulluk, korku ve yalnızlık gibi depresyonun hem sosyal hem de psikolojik nedenlerinin ana hatlarını belirten "Melankoli'nin Anatomisi" isimli kitabını yayınlamıştır. Bu kitapta, depresyon tedavisinde diyet, egzersiz, seyahat, purgatifler (vücuttaki toksinlerden arınmak için), kan alma, çeşitli bitkilerin ve müzik terapisi gibi yöntemlerin kullanılabileceğini önermiştir. (12)

Aydınlanma Çağı olarak da bilinen 18. ve 19. yüzyıllarda, depresyonun mizahta kalıtsal bir zayıflık olduğu ve değiştirilemeyeceği düşünülmüştür. Bu görüşün sonucu olarak, depresyonu olan insanlar dışlanmış veya tecrit edilmiştir. Aydınlanma Çağı'nın ikinci yarısında, doktorlar saldırganlığın depresyonun kökeninde olduğu fikrini önermeye başlamışlardır. (13)

1895 yılında, Alman psikiyatrist Emil Kraepelin, günümüzde bipolar bozukluk olarak bilinen manik depresyonu demans praecox'tan (günümüzde şizofreni olarak bilinir) ayrı bir hastalık olarak tanımlamıştır. (14) 1917'de Sigmund Freud "Yas ve Melankoli" adlı yazısında melankolinin gerçek (örneğin bir ölüm) veya sembolik (istenen hedefe ulaşamaması gibi) kayıplara bir cevap olarak geliştiği fikrini ortaya koymuştur. Freud ayrıca, kişinin kayıpları üzerindeki bilinçsiz öfkesinin kendine yönelterek kendinden nefret etmeye ve yıkıcı davranışlara yol açtığına inanmıştır. Psikanaliz ile kişinin bu bilinçdışı çatışmalarının çözülebileceğini, kendi kendini yok eden düşünce ve davranışların azaltılabileceğini düşünmüştür.(15)

1960'lar ve 1970'lerde depresyon hakkında bilişsel teoriler ortaya çıkmaya başlamıştır. Bilişsel kuramcı olan Aaron Beck, insanların olumsuz yaşam olaylarını yorumlama şeklinin depresyon belirtilerine neden olabileceğini öne sürmüştür. Beck, olumsuz otomatik düşüncelerin, olumsuz inançların ve bilgi işleme hatalarının depresif belirtilerden sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Beck'e göre, depresyondaki kişiler olayları otomatik olarak olumsuz şekillerde yorumlamaktadırlar ve kendilerini çaresiz ve yetersiz görme eğilimindedirler.(16)

Martin Seligman öğrenilmiş çaresizliğin depresyonun gelişiminde rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Bu teoriye göre, depresyonu kişiler yaptıkları hiçbir şeyin bir fark yaratmayacağını düşündükleri için genellikle mevcut durumlarını değiştirmeye

çalışmaktan vazgeçmektedir. Bu kontrol eksikliği insanları çaresiz ve umutsuz hissettirmektedir. (17)

1952 yılında yayınlanmış Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın ilk sayısında(DSM), ruhsal hastalıklar etiyolojik ve psikodinamik açıdan ele alınmış ve yaşam olaylarına karşı bir "reaksiyon" olarak geliştiğini söylenmiş, "depresif reaksiyon" terimi MDB için kullanılmıştır.(18) DSM- II'de ise benzer bakış açısını sürdürülmüş, "reaksiyon" terimini kaldırılmış, bunun yerini "depresif nevroz" terimi almıştır.(19)

1970'li yılların ortasında ruh sağlığı alanında hastalık tanılarının özellikle ABD ve Avrupa arasında büyük ölçüde farklılık göstermesi nedeniyle, bir dizi özgül tanı kriterinin geliştirilmesi ve güvenilir çalışmalar yapılabilmesi için Araştırma Tanı Kriterleri (Research Diagnostic Criteria) adı altında bir düzenleme yapılmış, "Major Depresif Bozukluk" terimi ilk kez kullanılmıştır. MDB terimi 1980 yılında yayınlanan DSM-III'te yer almıştır. (15) DSM-5'te önceki baskılarda duygudurum bozuklukları ana başlığında değerlendirilen Bipolar Bozukluk ve Depresif Bozuklukları ayrılmış "Bipolar Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar" ve "Depresif Bozukluklar" olarak iki farklı gruba ayrılmıştır. (16)(20)

2.1.2 Major Depresif Bozukluğun Epidemiyolojisi

MDB tüm psikiyatrik hastalıklar arasında %5-17 yaşam boyu prevelansı ile en sık görülen bozukluktur.(21) İki kapsamlı epidemiyolojik çalışmada majör depresif bozukluğun sık görüldüğü ve komorbidite oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir.(22) Uluslararası komorbidite çalışmasında majör depresif bozukluğun ömür boyu yaygınlığı erkeklerde %12.7, kadınlarda %21.3, toplamda %17.1 olarak bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha sık olarak görülür. Majör depresif bozukluk bütün kültürlerde görülür ve herhangi bir yaş grubunu etkileyebilir. Çocukluk dönemi ve geç ergenlik dönemi başında yaygındır.(23)

MDB'nin kadınlarda erkeklerden 2 kat fazla görülmesinin sebepleri hormonal farklılıklar, genetik duyarlılık ya da MAO düzeyi yüksekliği ve tiroid rahatsızlıkları, menstruasyon gibi biyolojik etkenlerin yanı sıra, çocukluktan itibaren şiddete maruziyet, girişken olma açısından baskılanma, boyun eğici, pasif ve bağımlı kalmayı öğrenme, kadından beklenen toplumsal görevler ve ondan beklentiler (ev işleri, çocuk dünyaya getirme, çocuk bakımı, eşe karşı yükümlülükler), düşük eğitim ve gelir seviyesi, işsizlik, düşük sosyoekonomik seviye, ayrımcılığa maruziyet gibi riskler olarak gösterilmektedir(24–27).

Toplumda majör depresif bozukluk genç erişkinlerle karşılaştırıldığında yaşlılarda daha az sıklıkla görülmektedir.(28) İkiz çalışmalarında MDB'nin kalıtım oranı %37-50 olarak saptanmıştır. (21) Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkeler arasında MDB ortaya çıkışı açısından iki kat fark saptanmıştır. Kültürel veya genetik nedenler ya da örneklem seçme kriterleri, tanı kriterlerinin kültürler arası geçişi bu durumu açıklayabilir.(29)

MDB hastalarının %75-90'ı birden çok epizod yaşarlar. 15 yıl süren bir izlem çalışmasında, tam remisyona giren ve 5 yıl boyunca remisyonda olan hastalarda da yeni epizod yaşama oranların yüksek olduğu ve hastane ile toplum örneklemelerinde oranların birbirine benzer olduğu sonucuna varılmıştır. (30) Yapılan başka çalışmalarda, önceki epizodlara göre yeni epizodun daha erken ortaya çıkabileceği, daha ağır seyredebileceği ve tedavi yanıtının az olabileceği iddia edilmiştir (31). Tek epizot geçiren hastalarda %50-60 oranında, iki epizot geçirenlerde %70 oranında tekrarlama görülebilmektedir. Üçüncü kez depresyon yaşayanlarda bu oran %90'lara çıkabilmektedir.(32)

Türkiye'de depresif bozukluklar ile ilgili epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında 1981 yılında Güleç ve ark. çalışmasında depresyonun yaygınlığı %9.2 bulunurken ömür boyu yaygınlığı %23.6 olarak saptanmıştır.(33) 1998 yılında yayınlanan "Türkiye Ruh Sağlığı Profili" çalışmasında major depresif bozukluk prevalansı %4 olarak bulunurken distimide bu oran %1.6 olarak bulunmuştur(34). Ülkemizde MDB için 1 yıllık yaygınlık oranı bir çalışmada kırsal bölgelerde %9.2, yarıkırsal bölgelerde ise %10.5 olarak saptanmıştır.(33)

2.1.3 Major Depresif Bozukluğun klinik görünümü

Düşünce süreci ve içeriği: Düşünce sürecinde konuşmada yavaşlama, monoton ve gecikmeli cevap, bloklar, hastanın konuşurken büyük bir çaba sarf etmesi göze çarpar. Ağır depresyonlu hastalar tek tek sözcüklerle konuşurlar (evet, hayır şeklinde), bazen hiç konuşmama da olabilmektedir (mutizm)(35)

Düşünce içeriğinde içinde bulunan duygu duruma uygun şekilde, şahsi yetersizlik, aşırı kendini eleştirme, suçluluk düşünceleri, umutsuzluk, karamsarlık, geleceğe dair kaygılar ve ekonomik açıdan fakirleşme düşüncelerine sıklıkla rastlanmaktadır. Yaklaşık %10 oranında hastada sanrılar mevcut olabilir. Psikotik özellikler gösteren depresyonda duygu duruma uygun olmayan sanrılar da görülebilir. Hastalarda ölüm düşüncesi oldukça sıktır, genelde hastaların %75'ine yakınında intihar düşüncelerine rastlanabilir. Kararsızlık

hemen hemen her hastada dikkat çekmektedir. Bazı hastalarda yoğun somatik uğraşlar gözlenebilir. Benlik saygısında düşüş önemli bir belirtidir.(6,35)

Algı: Daha çok kendine yönelik olarak, hatalı davranışlardan dolayı eleştirici, azarlayıcı sesler şeklinde işitsel varsanılar olabilir, depersonalizasyon ve derealizasyon yaşantıları, bazen de koku varsanıları olabilir.(36)

Dikkat ve bellek: MDB' de hatırlamada güçlük çekme ve unutkanlıklar yaygın olarak bulunmaktadır. Hastalar dikkat gerektiren işlerde ve etkinliklerde zorluk çekerler. Özellikle geriatrik hastalar konuşmak istemedikleri için sorulan sorulara yanıtları hatırlayamadıkları şeklinde cevap verirler. Bu durum (yalancı bunama) bunama olarak yanlışlıkla değerlendirilebilir. Spontan dikkatte azalma ön plandadır.(37)

Duygulanım ve duygudurum: İlgi istek kaybına ön planda rastlanmaktadır. Zevk alımında azalma (anhedoni), çaresizlik duyguları, karamsarlık, keder ve elem yaygın bir şekilde görülebilir. Gün boyunca duygudurum dalgalanmaları dikkati çeker. Sabah saatlerinde depresif duygular yoğunken, akşama doğru nispi olarak daha iyi hissetme olmaktadır. Gece uykuya dalamama, gece boyunca sık sık uyanmalar, sabah erken vakitlerde uyanıp sonrasında tekrar uykuya dalamama karakteristiktir. Birçok hastada özellikle sabah erken uandıktan sonra yoğun anksiyete görülür. Toplumsal mesleki konularda işlevsellikte bozulmalar duygu duruma bağlı bir şekilde artabilmektedir. (38)

Davranış değişiklikleri: Hastanın dış görünüşünde genel bir çöküntü hali okunmaktadır. Donuk bir yüz ifadesi, sarkık bir yüz ifadesi, çökkün omuzlar ile adeta kamburu çıkmış bir şekilde oturur. Konuşmada, yürümede yavaşlama görülebilir. Davranışta psikomotor retardasyon tablosu mevcuttur. Melankoliklerde hiç konuşmama görülebilir (mutizm), bazen hastalar stupor halindedir, büyük bir kısmında yoğun anksiyeteye bağlı olarak sürekli elleri ovuşturma, yerinde duramama, gezinme, inlemeler mevcuttur. Hayata karşı kötümser bir bakış içinde her şeye itiraz ederler. Özellikle yaşlı hastalarda psikomotor huzursuzluk ön plandayken genç hastalar ve erişkinlerde psikomotor retardasyon daha yaygın olarak görülür. Çocuklarda irritabiliteye rastlanabilir.(39)

Fizyolojik değişiklikler

İştahta azalma, kilo verme, bazı kişilerde ise iştahta artma ve kilo alımı görülür. Kabızlık, cinsel istekte azalma, kadınlarda libido azalması ve menstrüel fonksiyonlarda değişiklikler sıklıkla görülmektedir. Depresyonda uyku bozuklukları olarak genellikle uykuya dalmada zorlanmalar, uyku boyunca sık sık uyanmalar ve sabah erken uyanma (insomnia) görülür.

Hastaların %20'sinde ise aşırı uyuma (hypersomnia), günde 14-15 saat gibi uzun süre uyuma da olabilmektedir.(40).

2.1.4 Major Depresif Bozukluğun Tanısı

İki ana sınıflandırma teşhis sisteminde (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı [DSM)(20) ve Uluslararası Hastalıkların Sınıflandırılması [ICD]) bir dizi anahtar semptom tanımlamaktadır. Depresyonun bir bozukluk olarak tanımlanması, bir sendrom oluşturan ve fonksiyonel bozukluğa neden olan semptomlara dayanır. Bazı belirtiler depresif bir bozukluğa daha spesifik, anhedoni (herhangi bir etkinlikten zevk almada azalma); diüurnal değişim (uyandıktan sonra depresyon belirtileri genellikle daha kötüdür); ve yoğun suçluluk düşünceleri gibi. Yorgunluk, iştah veya kilo kaybı ve uykusuzluk gibi nörovejetatif semptomlar diğer tıbbi hastalıklarda da çok yaygındır.(41)

DSM-5'te bipolar bozukluk, majör depresif bozukluktan, manik dönemlerin sadece bipolar bozukluklarda ortaya çıkmasıyla ayırt edilir.(42) Majör depresif bozukluk, depresyonun temel formudur ve tekrarlayan depresif ataklarla karakterizedir. Tanı, iki hafta veya daha uzun süren tek bir depresyon döneminden sonra konulabilir. Depresif belirtilerin en az 2 yıl boyunca olduğu ve 2 ayın üzerinde remisyon dönemi olmadığı zaman, bu duruma kronik depresif bozukluk denmektedir.(43). Majör depresyon tanısı koyulabilmesi için, bireyin 2 haftalık bir süre boyunca, neredeyse her gün ve günün çoğu zamanında aşağıdaki belirtilerden 5 veya daha fazlası olmalıdır;

- Günün büyük bölümünde olan depresif ruh hali
- Çoğu veya tüm etkinliklere karşı ilgi veya zevk kaybı (anhedoni)
- Neredeyse her gün uykusuzluk yaşama veya aşırı uyku hali
- Önemli miktarda kilo kaybı veya kilo alımı (örneğin, bir ay içinde yüzde 5) veya neredeyse her gün iştahta azalma veya artış
- Neredeyse her gün başkaları tarafından gözlemlenebilen psikomotor retardasyon veya ajitasyon
- Yorgunluk veya düşük enerji düzeyi
- Konsantrasyon, düşünme veya karar verme yeteneğinde azalma
- Değersizlik veya aşırı/uygunsuz suçluluk düşünceleri
- Tekrarlayan ölüm veya intihar düşüncesi veya intihar girişimi.(20)

Ayrıca, 5 semptomdan en az biri depresif ruh hali veya anhedoni olmalıdır.(20)

Depresyon belirtileri genel olarak duygusal, nörovegetatif ve bilişsel semptomlar şeklinde ayrılabilir, ancak diğer psikiyatrik bozukluklarda ve tıbbi hastalıklarda da sıklıkla görüldüğü için, depresif bir sendromun saptanması zor olabilir. Konsantrasyonun azalması ve psikomotor ajitasyon gibi bazı depresif belirtiler manide de gözlenebilmektedir ve bu nedenle depresyon tanısı koyulurken bipolar bozukluk ihtimali de düşünülmelidir. (44) Aynı zamanda, depresyon semptomları anksiyete bozukluğu, şizofreni, tıbbi bir hastalık veya bir ilacın yan etkileri gibi alternatif bir psikiyatrik tanı ile açıklanamamalıdır. Anksiyete depresyon bağlamında yaygındır ve majör depresif bozukluğu olan bireylerin neredeyse üçte ikisinde klinik olarak anksiyete mevcuttur.(44)

2.1.5 Major Depresif Bozukluk Alt Tipleri

Anksiyeteli Depresyon: Anksiyeteli depresyonda anksiyete ve depresyon birlikte olmakta ve hastalar stres altında zayıf direnç gösterme eğilimindedir.(45)(46) Depresif dönemler, başlangıçtaki huzursuzluk dönemlerinden açıkça ayrılmaz. İştah ve uyku düzenleri nispeten bozulmamıştır. Hastalar, başka bir stresör yaşayana kadar durumlarında iyileşme yaşayabilir. Kalıtsal faktörler kişiliğin genetiği ile ilgili gibi görünmektedir, ve bazı hastalarda serotonin taşıyıcı (5-HTT) geninin polimorfizmleri etyolojide rol oynayabilmektedir.(47)

Doğum Sonrası Depresyon: Doğumdan sonraki ilk 3 ay içinde pik yapmaktadır.(48) Doğum sonrası östradiol ve progesteron plazma seviyelerinde büyük düşüşler vardır, ancak bu durumun depresyonun gelişimi ile ilişkisi kesin olarak kanıtlanmamıştır. Destekleyici olmayan bir eş veya istenmeyen bir gebelik gibi psikososyal faktörlerin de doğum sonrası depresyonun gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tedavide, psikofarmakolojik ve psikoterapötik müdahalelerin bir kombinasyonunu gerekmektedir.(49)

Psikotik Özellikler Gösteren Depresyon: Bu alt tipte sanrılar, varsanılar ile iş ve sosyal işlevlerde ciddi bozukluklar bulunmaktadır. Hastaların en az yarısında HPA ekseninde hiperaktivite saptanmıştır.(50) Psikotik belirtilerin eşlik etmesi genellikle kötü prognozla ilişkilidir. Bulunan sanrılar ve varsanıların içeriği yetersizlik düşünceleri, suçlu hissetme, cezayı hak etme, ölümü hak ettiği şeklinde olabilir. Ayrıca zarar görme sanrıları, Schneiderian sanrılar, referans sanrıları ve bizar sanrılar da görülebilmektedir.(20) Tedavide antidepresanlara ek olarak antipsikotik ilaçlar eklenmesi gerekmektedir. EKT'nin psikotik özellikli depresyon için özellikle etkili olduğu gösterilmiştir.(Wijkstra ve diğerleri, 2006)

Atipik Seyirli Depresyon: Bu alt tipte, melankolik depresyonda sıklıkla görülen uykusuzluk ve kilo kaybı belirtileri yerine hipersomnia ve hiperfaji eşlik etmektedir. Panik bozukluğu ve sosyal fobi de dahil olmak üzere anksiyete bozuklukları sıklıkla eşlik etmektedir ve intihar girişimleri ve madde bağımlılığı gelişme riski yüksektir.(52) Bu alt tip, romantik hayal kırıklığı (boşanma hariç) yaşayan genç hastalarda özellikle görülmektedir. Birçok çalışmada monoamin oksidaz inhibitörlerinin bu tür hastalarda daha etkili olduğu gösterilmiştir.(53)

Melankolik Depresyon: Bu alt tipte sıklıkla duygulanımdaki tepkisellikte azalma, sabahları daha kötü olan depresif ruh hali, anhedoni, suçluluk düşünceleri ve psikomotor bozulmalar görülmektedir.(43)

Karma Özellikli Depresyon: MDB epizodunda eleve, taşkın duygudurum, grandiyozite, konuşma miktarında artma, uyku ihtiyacında azalma gibi belirtilerden en az üçü eşlik etmektedir. Karma özelliklerin olması sonradan gelişebilecek bipolar bozukluğa işaret edebileceği için dikkat edilmelidir.(20)

Katatoni Depresyon: MDB epizodunun büyük bir bölümünde katatoni kriterleri karşılanırsa bu alt tip tanısı koyulur. DSM-V de katatoni belirleyicisi koyulabilmesi için katalepsi, bal mumu katılığı esneklik, stupor, ajitasyon, mutizm, negativizm, postür alma, manyerizm, basmakalıp davranışlar, grimas, ekolali, ekopraksi belirtilerinden en az üçünün bulunması olarak belirlenmiştir.(20)

Mevsimsel Özellik Gösteren Depresyon: Genellikle erken erişkinlik döneminde başlangıç göstermektedir. Genellikle sonbahar ya da kış aylarında görülmekte, ilkbaharda remisyon gözlenmektedir. Uyku miktarında artma, hiperfaji ve yorgunluk gibi belirtiler gözlenebilmektedir.(36) Bu alt tip tanısı koyulabilmesi için bu mevsimsel döngü en az 2 yıl boyunca gözlenmeli ve bu süreç boyunca mevsimsel olmayan epizod bulunmamalıdır.(20)

2.1.6 Major Depresif Bozukluğun Etyolojisi

2.1.6.1 Çevresel Etkenler

Yaşam olaylarının majör depresif bozukluğunun gelişmesindeki etkisi uzun zamandır bilinmektedir.(54)(55) Özellikle çocukluk çağında ebeveyn kaybının hayatın sonraki dönemlerinde depresyon gelişmesinde en önemli yordayıcı olduğu belirtilmiştir. Önceki çalışmalarda majör depresyon ataklarına yakın bir şekilde stresli yaşam olaylarının etkisi incelenmiştir.(56)(57) Yetişkinlerdeki bu stresli yaşam olayları arasında hayatı tehdit edici veya kronik hastalıklar, finansal zorluklar, iş kaybı, ayrılık, yas ve şiddete maruz kalma

sayılabilir. Stresli yaşam olayları ve depresyon arasında güçlü bir ilişkinin olduğu saptanmakla birlikte, bir hasta alt grubu stresli yaşam olaylarının etkilerine karşı biyolojik yatkınlıkları nedeniyle savunmasızken başka bir grup hasta ise dayanıklı olabilmektedir.(58)(59)

Çocukluk çağında stresli yaşam olaylarıyla karşı karşıya kalındığında yetişkinlikte majör depresyon gelişmesiyle ilişkili olabilecek kötü muamele, kayıp ve ihmal gibi çocukluk faktörleri incelenmiştir.(60) Klinik çalışmalara göre, erken çocukluk travması HPA eksenindeki değişikliklere, özellikle glukokortikoid reseptör hipofonksiyonu oluşturarak erişkin dönemde depresyon gelişimine sebep olmaktadır.(61)

2.1.6.2 Nöroplastisite ve Nörogenез

Nöronal büyüme ve adaptasyon süreçleri, nöroplastisite olarak adlandırılmıştır. Bu süreç çevresel stresin neden olduğu inflamasyon ve HPA eksenini işlev bozukluğu ile olumsuz etkilenebilmektedir.(62) Nörogenез süreci, majör depresif bozukluğu olan hastalarda azaldığı gösterilen beyin-kökenli nörotrofik faktör (BDNF) gibi düzenleyici proteinler tarafından kontrol edilmektedir. Depresyonu olan insanlarda BDNF seviyesi düşüklüğü, farmakoterapi veya psikolojik müdahaleler gibi antidepresan tedavilerden sonra düzelebilmektedir.(63) MDB hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda, tedavi edilmeyen depresif hastaların dentat girusundaki granül nöronlarının, depresyonu olmayan ve tedavi edilmiş depresif gruplara kıyasla azaldığı gösterilmiştir.(63)

2.1.6.3 Major Depresif Bozuklukta Genetik Faktörler

Aile ve ikiz çalışmalarında, genetik faktörlerin MDB gelişme riskine etkisi için güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Bir ikiz çalışmasının meta analizinde, MDB’de kalıtım oranının % 37 olduğu bildirilirken, aile çalışmalarından elde edilen veriler MDB olan hastaların birinci derece akrabalarında MDB gelişme riskinin iki ila üç kat arttığı gösterilmiştir.(56) Kalıtsallığın özellikle şiddetli depresyon tablolarında rol oynadığı gösterilmiştir.(64) Aday gen çalışmalarında ve genom çapında ilişki çalışmalarında (GWAS) kopyalanabilir gen varyantlarının MDB ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.(65–67)

MDB’da serotonin taşıyıcı gen uzun alleli ve 5-HT2A reseptörünün c alleli olanlarda intihar oranının daha fazla olduğu belirtilmiştir.(61)(69) Dopamin reseptörlerinin genleri hakkında yapılan çalışmaların bazısında Dopamin-4 gen polimorfizmi ile bazısında Dopamin-2 ile Dopamin-3 gen polimorfizmi ile MDB arasında ilişki olduğu

gösterilmiştir.(70,71) Noradrenerjik düzenekle ilgili olarak bir norepinefrin taşıyıcı gen polimorfizmi çalışmasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.(72)

Son yıllarda MDB ortaya çıkmasında çeşitli psikososyal faktörlerin etkisiyle ile çevre-gen ilişkisini ortaya çıkaran epigenetik düzenekler üzerinde durulmaktadır. (73,74)

2.1.6.4 Major Depresyonda Psikolojik Kuramlar

Psikanalitik Kuram:Freud, “Yas ve Melankoli” adlı yazısında depresyona ait ilk psikanalitik açıklamaları gündeme getirmiştir ve her iki sürecin birbirine benzer kayıp yaşantılarına farklı tepkilerin geliştiği durumlar olarak tanımlamıştır.(75) MDB sevilen bir nesnenin kaybına cevap olarak gelişebilse de çoğunlukla sevgi nesnesin reddi, hayal kırıklığı gibi temsili kayıplara cevap olarak gelişmektedir. İntrojeksiyon mekanizması, sevgi nesnesiyle bir birleşme girişimidir. Bu ikirciklik sonucunda nesneyi içe atmaya zorlama arzusu, kendini cezalandırma ile sonuçlanır. Bu durum narsisistik düzlemde egoyla süperego arasında çatışmaya neden olur.(76) İçe atım yoluyla kayıp nesne kişinin egosunun bir bölümü haline gelir. Depresyonda kayıp sevgi nesnesine yönelik olan sadistik duygular egoya yöneltilmektedir.(76) Depresyonda süpergo daha yargılayıcı, destrüktif ve sadistiktir.(77)

Karl Abraham tarafından geliştirilen saldırganlığın kendine yönelmesi modeline göre depresyonda kişi “insanlardan nefret ediyorum” şeklinde hisseder, bilinç dışında ise bu duyguyu başka insanlara yansıtarak “insanlar benden nefret ediyor” şeklinde bir sonuca varır. Freud bu teoriyi geliştirerek kendine yöneltilen öfkenin kişinin sevgi gereksinimini engelleyen sevgi objesinin cezalandırmak için olduğunu belirtmiştir. Sevgi nesnesi kişiyi yaralama ihtimali olan bir kaybı önlemek için introjeksiyona uğradığından dolayı, kişi kendi cezalandırıcı dürtülerin hedefi olmaktadır. Depresyonda bu içeri alınan nesneye (genellikle ebeveyn) karşı duyulan ikircikli duygular mevcuttur. Bu nesneye duyulan saldırganlığa suçluluk duygusu da eşlik eder. Bu ikircikli duygular intihar düşüncelerine neden olmaktadır.(33) Jacobson, depresyonda narsisistik kırılmanın olduğuna dikkat çekerek “kendilik temsilleri; kişinin bedeni, kendiliği ve kişiliği hakkında kişilerin bilinçdışı ya da ön bilinçte yer alan kendilik kavramı” nı ortaya atmıştır.(33)

Bibring (1953), depresif kişilerde amaca ulaşmadaki yetersizliği gösteren “kendilik temsilcilerinin” sevgi nesnesi kaybindan daha önemli yer edindiğine işaret etmiştir. Hedefe ulaşmadaki yetersiz kalan kendilik temsilcilerinin, çaresizlik ve güçsüzlük yaşantılarına saplı kalmasından köken aldığını ifade etmiştir. Depresyonu olan birey, geçmişteki reel ya

da hayali çaresizlik duygularını ortaya çıkaracak herhangi bir durumu başaramayacağına inanmaktadır.(75)

Davranışçı Kuram: Depresyonda davranışçı teorilere göre, çevresel ödüllerin azalması, depresif veya pasif davranışların pekiştirilmesi ve sağlıklı davranışların cezalandırılması sonucunda depresif belirtiler gelişmekte ve kalıcı hale gelmektedir.(78–81) Kaçınmaya neden olan bilişler ve aşıkav davranışların, insanları depresyona sürükleyen ödöl ve pozitif pekiştireçlerin azaltılmasında kritik öncü olduğu düşünölmektedir(78,81). Kaçınma yapılanması, kişi için tiksindirici olan veya minimal ödöl sağlayan iç veya dış uyarınlarla teması önlemeyi, kaçmayı veya azaltma girişimlerini içermektedir. Bu uyarınlav düşünce, davranış, duygu, anı ve sosyal etkileşimler gibi farklı biçimlerde olabilir. (82) Abartılı kaçınma çeşitli duygusal ve davranışsal problemlerde, özellikle de depresyon ve anksiyete bozukluklarında görölmektedir.(83)(84) Depresyonun davranışsal olarak kavramsallaştırılmasında, uyarılardan kaçmayı veya uzak durmayı amaçlayan davranışlar, pozitif pekiştirici davranışların sıklığını azaltan bir pasiflik ve geri çekilmeye neden olur, bu nedenle depresif belirtileri gelişir, sürdürölür veya kötölüşir. Başka bir deyişle, kaçınma ve depresyon arasında, pozitif pekiştirecin azaltılmasının aracılık ettiği bir ilişki vardır.(78,81)

Martin Seligman tarafından ortaya atılan öğrenilmiş çaresizlik görüşüne göre depresyon başa çıkılamayan geçmiş yaşam olaylarından öğrenilmiş davranışlardır. Yapılan çalışmalarda, köpeklere hoşa gitmeyen elektrik şoku verilip kaçmaları engellenmiş, köpeklerin bundan sonra olumsuz bir uyarıandan uzaklaşmak için herhangi bir çaba göstermemektedir. Depresyondaki birey geçmiş olumsuz yaşam olaylarından sonra gelişen çaresizliğin birikerek istenmeyen koşullardan uzaklaşmak için herhangi bir kişisel eylemin faydası olmayacağına inanmaktadır.(85)

Bilişsel Kuram: MDB’de bilişsel modeli geliştiren Aaron Beck’e göre olumsuz düşünceler MDB’nin temel işaretidir. Beck tarafından tanımlanan bilişsel üçlemeye göre birey kendisini çaresiz olarak görmekte, çevresini olumsuz olarak değerlendirmekte, geleceğe dair umutsuzluk hissetmektedir. MDB’de yatkınlık gelişmesine neden olan faktörlerden özeleştiri, kişinin yaşadığı olayların sebebi, sonucu ve kendiliğiyle ilgili olumsuz çıkarsamaları, işlevsiz tutumları ve ruminatif düşünceler mevcuttur.(86)

Beck bu bilişleri istemsiz ve engellenemez bir şekilde eski tecrübeler sonucu oluşan ‘otomatik şemalar’ olarak isimlendirir. Bu düşünceler otomatiktir yani aniden akla gelir; çarpıtılmıştır yani gerçekleri eksik biçimde yansıtır; engelleyicidir yani depresyonun

sürmesine neden olurlar ve bazı koşulların değiştirilmesi için değişimi engellerler; sorgulanmazlar yani gerçeklere uygun ve doğruymuş gibi değerlendirilirler; dirençlidir yani zihinden atılmaları zordur.(33)

Bireyin kendisini, çevresini ve geleceği olumsuz değerlendirmesindeki önemli sebeplerden biri de bilgi işleme sırasında yapılan sistematize hatalardır. Bu durumda kişi düşünmekte, fakat bilgiyi işlevsiz ve taraflı bir şekilde işlemektedir. Psikiyatrik rahatsızlıklarda yaşanan duygusal zorlukların sebebi bu düşünme yanlışları yani kognitif çarpıtmalardır. Bu hatalara, sadece hastalarda değil, sağlıklı insanlarda da rastlanmaktadır. Ancak MDB’de , bu çarpıtmalar çok fazla ve yaygın bir şekilde yapılmakta ve değiştirilmesi elde değilmiş gibi hissedilmektedir.(87)

2.1.6.5 Major Depresif Bozuklukta Monoamin Teorisi

Monoamin teorisi, beyinde monoaminerjik aktivitedeki azalmanın veya eksikliğin depresyona yol açtığını düşündürmektedir. Dopamin, norepinefrin (noradrenalin) ve 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) merkezi sinir sistemindeki monoamin nörotransmitterlerdir. Norepinefrin ve dopamin katekolaminler olarak sınıflandırılır ve aynı prekürsörden (tirozin) sentezlenir. Buna karşılık, serotonin triptofandan sentezlenmektedir. Monoaminler presinaptik sinir terminalinde sentezlendikten sonra, veziküler monoamin taşıyıcısı ile depolandığı veziküllerine getirilir.(88) Daha sonra Ca^{2+} bağımlı ekzositoz yoluyla sinaptik aralığa salınır.(89)

Monoaminler, iyon kanallarına veya G-proteinlerine bağlanan postsinaptik veya presinaptik reseptörlerine etki etmektedir.(90) Monoaminlerin etkilerinin sonlandırılması, presinaptik nöron ve / veya glial hücrelere aktif olarak geri alım yoluyla olmaktadır. Geri alım mekanizmaları Na^{+}/Cl^{-} bağımlı taşıyıcılar yer almaktadır ve geri alım işlemi potansiyeline bağlıdır(91,92). Monoaminlerin metabolizmasında bir başka yol olarak intranöronal monoamin oksidaz (MAO; MAO-A, serotonin ve norepinefrin metabolize eder, MAO-B dopamini metabolize eder) ve katekol-o-metiltransferaz (COMT) enzimleriyle olmaktadır.(93)

Serotonin ve norepinefrin, MDB gelişiminde rol oynamaktadır. MDB gelişiminde dopamin için güçlü kanıtlar olmasa da, bazı antidepresan ilaçların etki mekanizmasında yer almaktadır.(93) Serotonerjik nöronlar, ponsun orta hattında (raphe) ve beyin sapının üst kısmında dokuz çekirdekte yer alır. Dorsal raphe çekirdeği (DRN) beyin sapında yer alan serotonerjik çekirdeklerinin en büyüğüdür, kortikal bölgelerin ve striatumun innervasyonuna

büyük katkıda bulunur. Medyan raphe çekirdeği (MRN), memelilerin merkezi sinir sistemindeki en büyük 5-HT nöronlarını içermektedir ve limbik sistemin korunmasına büyük katkıda bulunur.(93)

Bugüne kadar 3 alt gruba ayrılmış en az 14 farklı serotonerjik reseptör alt tipi tanımlanmıştır. Bu alt tiplerden en önemlisi 5-HT_{1A}'dır. 5-HT_{1A} reseptörü, DRN'nin serotonerjik hücre gövdelerinde ve dendritlerinde ve frontal korteksin, ön beyin projeksiyon alanları olan hipokampusun ve amigdalanın sinir terminallerinde çok sayıda bulunur. 5-HT_{1A}, inhibitör bir reseptördür ve dolayısıyla 5-HT'nin salınmasını inhibe eder.(94)

Noradrenerjik sistem çoğu beyin bölgesinde bulunur. Depresyonun anlaşılması bağlamında, talamus, dorsal hipotalamus, hipokampus ve kortekste varlığı dikkat çekicidir.(95) α_1 , α_2 ve β olmak üzere hepsi G-proteinlerine bağlı olan üç adrenerjik reseptör ailesi vardır. α_1 reseptörleri genellikle uyarıcıdır. α_2 reseptörleri ise genellikle inhibitördür; frontal kortekse uzanan adrenerjik ve serotonerjik yolların inhibisyonunda rol oynamaktadır.(96)

MDB'de monoamin teorisi ilk başlarda antidepresan ilaçların etkilerinin gözlenmesine nedeniyle ortaya atılmıştır. Eski monoamin teorisi, beyinde monoaminerjik aktivitedeki azalmanın veya eksikliğin depresyonla sonuçlandığı fikri etrafında dönmüştür. Antidepresan ilaçların, nörotransmitterlerin geri alımını engelleyerek (böylece sinapstaki miktarlarını arttırarak) veya MAO inhibisyonu ile metabolizmalarını inhibe ederek (böylece depolanan ve salınan monoaminlerin miktarını arttırarak) monoaminerjik aktiviteyi arttırdığı düşünülmüştür. Bununla birlikte, daha fazla araştırma bu teorinin gelişimini sağlamıştır. Modern monoamin depresyon teorisi, sinapstaki monoamin seviyelerinde akut bir artışın muhtemelen nihayetinde antidepresan etkilerin gözlemlendiği karmaşık bir yolun sadece erken bir parçası olduğunu düşündürmektedir.(97) Bu akut artış ile birlikte bazı beyin bölgelerinde inhibitör oto ve hetero-reseptörlerde duyarsızlaşma meydana gelir ve bu mekanizma monoaminerjik aktivitede artışa ve antidepresan etkiyi sağlamaktadır. Bu nedenle, antidepresan etkinin, monoamin nörotransmitterlerinin seviyelerindeki değişikliklerden ziyade, monoaminlerin oto ve hetero-düzenleyici reseptörlerdeki uzun vadeli değişikliklerden kaynaklandığı varsayılmaktadır. Elhwuegi'nin 2004 yılındaki kapsamlı incelemesinde tartışıldığı gibi, adrenerjik reseptörler üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda, merkezi α_2 otoresseptörlerinin (norepinefrin salınımını inhibe eder) ve α_2 heteroresseptörlerinin (serotonin salınımını önler) depresyonda aşırı duyarlı olduğu sonucuna

varılmıştır.(93) Bu aşırı duyarlılık prefrontal bölgede düşük monoaminerjik aktivite ile sonuçlanır. Antidepresan ilaç ile bu reseptörlerin duyarsızlaştırılması, sinaptik aralıkta serotonin ve norepinefrin düzeylerinde bir artışa neden olur. Antidepresanlar, eksitator $\alpha 1$ reseptörlerinin duyarlılığını artırarak da etki etmektedir.(93) Çeşitli çalışmalarda antidepresan tedavisi ile β adrenerjik reseptörlerin down regüle edilebileceğine dair kanıtlar olmakla birlikte, bu durum muhtemelen antidepresan etkiye katkıda bulunmuyor gibi görünmektedir.(93) Serotonerjik reseptörlerle ilgili yapılan çalışmalarda antidepresan tedavisinden sonra, somatodendritik 5-HT_{1A} ve terminal 5-HT_{1B} otoresptörlerinin (her ikisi de serotonin salınımını inhibe etmektedir) duyarsızlaştığı ve bu etki ile serotonerjik sistemin etkinliğinin artması sağlanarak antidepresan etkinin elde edildiği gösterilmiştir. Antidepresan tedaviden sonra DRN’de, hipotalamusta, limbik ve kortikal bölgelerde bulunan 5-HT_{1A} reseptörleri duyarsızlaşmaktadır(93,98,99).

Klasik depresyon nörobiyolojisi teorileri esas olarak serotonin ve norepinefrin üzerine odaklanırken, son zamanlarda dopaminin rolüne ilgi artmaktadır.(100) Dopamin geri alım inhibitörleri (örneğin, nomifensin) ve dopamin reseptör agonistlerinin (örn, pramipeksol) plasebo kontrollü MDB çalışmalarında antidepresan etkileri gözlenmiştir.(101) Beyin omurilik sıvısı ve jugular ven plazmasında, dopamin metabolitlerinin seviyeleri MDB’de düşük olarak bulunmuştur ve bu da dopamin döngüsünün azaldığını göstermektedir. MDB’da striatal dopamin taşıyıcı bağlanması ve dopamin alımında azalma olması, MDB’de dopamin işlev bozukluğu olduğunu göstermektedir.(102)

2.1.6.6 Major Depresif Bozuklukta Glutamatın Rolü

Glutamat insan beynindeki başlıca uyarıcı nörotransmitterdir.(103) Glutamat sinaptik plastisite, öğrenme ve bellekte önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte, patolojik durumlarda, hızlı veya gecikmiş nörotoksosite için güçlü bir tetikleyici olduğu bilinmektedir.(104) Depresyondaki bireylerde bazal glutamaterjik aktivite artışı gözlenmektedir. Depresif hastalarda kortikal glial hücrelerin kaybı saptanmıştır.(105) Glial hücreler, glutamat metabolizmasında ve sinaptaki glutamat düzeylerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Sinaptik aralıktaki glutamat, glial hücreler tarafından alır ve glutamine dönüştürülür; daha sonra tekrar glutamata dönüştürülmek üzere presinaptik nörona iletilir. (106)

Depresyonda glutamat araştırmasına yönelik önemli bir gelişme de, dirençli duyugudurum bozukluğu olan hastalarda depresyonu iyileştirmek için subanestezik dozlarda uygulanan glutamaterjik NMDA reseptör antagonisti ketaminin çarpıcı etkisidir.(107) NMDA reseptör blokajının depresyonu iyileştirmede nasıl etki ettiği şu anda net değildir, ancak hayvan çalışmaları sinaptogenezi kolaylaştırmak için ketaminin hızlı etkileri olduğunu düşündürmektedir.(108) İntranazal ketamin, merkezi sinir sistemine yüksek oranda geçmesi ve uygulama kolaylığı nedeniyle umut vermektedir.(109)

2.1.6.7 Major Depresif Bozuklukta GABA'nın rolü

Gama-aminobutirik asit (GABA) memeli beynindeki ana inhibitör nörotransmitterdir ve çeşitli reseptörleri merkezi sinir sisteminde yaygın olarak yer almaktadır.(110) Antikonvülsan ilaçlar gibi GABA modülatörleri ajanların, depresyonun tedavisinde etkili olduğu yaygın olarak bilinmektedir.(111)

Çalışmalarda, kemirgen beyinlerinde birkaç antidepresan ilacın kronik uygulanmasından sonra GABA-B reseptörü bağlanmasının arttığı gösterilmiştir ve bu da antidepresan etkinlikte GABAerjik hipotezi desteklemektedir.(112) Nöropatolojik araştırmalarda, postmortem kortikal GABA internöronlarının yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir. Glutamik asit dekarboksilazı kodlayan genlerdeki spesifik polimorfizmler, anksiyete ve depresif bozukluklara yatkınlık oluşturmaktadır.(113) Bununla birlikte, GABA-B reseptörü bağlanmasının iddia edilen antidepresan etkisi ile ilgili araştırmalar tutarsız sonuçlar sağlamıştır.(114)

2.1.6.8 Major Depresif Bozuklukta İnflamasyonun Rolü

İmmun sistem hem beyinle hem de endokrin sistemle önemli etkileşimlere sahiptir ve depresyon patofizyolojisinde inflamasyon rol oynamaktadır. Hayvanlarda ve insanlarda inflamasyona yanıt olarak, yorgunluk, motivasyon kaybı, anoreksi ve konsantrasyon problemleri gibi depresyona benzer belirtilerin olduğu 'hastalık davranışı' görülmektedir.(115) Majör depresyonu olan hastalarda dolaşımdaki C reaktif protein (CRP), Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar belirteçlerin seviyesi yükselmektedir. Renault ve ark. , IFN α ile tedavi edilen hastaların % 17'sinde psikiyatrik yan etkilerin gözlemlendiğini, ancak semptomların tedavinin kesilmesiyle düzeldiğini belirtmişlerdir.(116) Yakın tarihli, büyük ölçekli bir meta-analizde, depresyonu olan kişilerde dolaşımda daha yüksek miktarda TNF α , IL-6, IL-13, IL-18, IL-12, IL-1RA ve TNFR2, proinflamatuvar sitokin interferon gama da bir azalma saptanmıştır.(117)

Beyin parankimindeki inflamatuvar değişiklikler de depresyon ile ilişkilendirilmiştir. Otoimmün ensefalit çalışmalarında hipokampus ve striatumda artmış TNF α seviyelerinin anksiyete ve depresyona yol açtığı ve klinik semptomların başlamasından önce striatumdaki değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir(118,119). IL-1 β , kynurenin yolunun aktivasyonu ile depresyonda yaygın bir bulgu olan insan hipokampal progenitör hücrelerde in vitro nörojenezi azaltmaktadır(120,121). TNF α , hayvan modellerinde kan-beyin bariyerini oluşturan endotelial hücrelerde değişikliklere neden olarak, sıkı bağlanma proteini ekspresyonu azalması, hücre dışı boşlukların artması ve artmış geçirgenliğe neden olur, bunların hepsi anti-enflamatuvar tedavi ile geriye döndürülebilir(122,123).

2.1.6.9 Major Depresif Bozuklukta Nöroendokrin Değişiklikler

2.1.6.9.1 Hipotalamo-Pituiter-Tiroid Eksen

Tiroid hormonu beynin gelişimi ve fonksiyonuyla yakın ilişki içindedir ve tiroid hastalıklarında çeşitli nöropsikiyatrik belirtiler ayırt edici olmaktadır.(124) Aynı zamanda psikiyatrik bozukluklar sıklıkla hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninde (HPT) bozulmaya neden olur. Depresyonu olan hastalarda beyin omurilik sıvısındaki TRH konsantrasyonlarında ve antitiroid antikör prevalansında artış gözlenmekle birlikte, tiroid uyarıcı hormona (TSH) ve tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) anormal yanıtlar da gözlenmiştir.(125) Bugüne kadar elde edilen veriler depresyon hastalarında aşikar tiroid patolojisinin nadir olduğunu göstermektedir.(126) Ancak subklinik tiroid patolojisi psikiyatrik bozukluklar için önemli bir risk faktörüdür.(125) Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda depresif belirtilerin yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollere göre anlamlı derecede daha sık ve daha şiddetli olduğu gösterilmiştir(127,128)

Hipotiroidide sıklıkla yorgunluk, bellek problemleri, sinirlilik, cinsel istekte azalma ve nadir de olsa psikotik belirtiler, deliryum ve suisid düşüncesi görülürken, hipertiroidi durumuna genellikle duygusal oynaklık, sinirlilik, insomnia, kaygı ve ajitasyon eşlik etmektedir.(129) Depresyonda ayrıca kanda T4 seviyesinde artma, TRH uygulamasına TSH cevabında küntlük, gece TSH yükselmesinde azalma görülmektedir.(129)

2.1.6.9.2 Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Eksen

Kortikosteroidlerin depresyonda bulunan nöroendokrin etkilerde rol oynadığı yaygın olarak bilinmektedir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin son ürünü olan kortizol, genel olarak stres hormonu olarak kabul edilir, akut ve kronik stres koşulları altında organizmada sayısız temel fonksiyona aracılık eder.(130) Bununla birlikte, kortizol depresyonda olduğu

gibi kronik strese bağı hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır.(131) Merkezi kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) aşırı uyarılması, kronik stres ve depresyonun kalıcı bir faktörüdür ve bu aşırı uyarılmışlığın düzeltilmesi, antidepresan tedavi sonucunda sağlanmaktadır.(132)

Merkezi sinir sisteminde (MSS) nöroanatomik ekspresyon modellerine göre iki primer CRH reseptör alt tipi (CRHR1 ve CRHR) tanımlanmıştır, CRH-1 reseptörü CRH'nın depresyon ve anksiyetede etkilerine aracılık etmektedir.(133). CRH1 reseptör antagonistlerinin depresyon ve anksiyete semptomlarını azalttığına dair kanıtlar da vardır.(134) Günümüz itibariyle depresyonla ilişkili HPA anormallikleri şu şekilde özetlenebilir; 1. Yirmi dört saat boyunca ortalama kortizol seviyelerinde artma, ancak ritim genliğinde veya sirkadiyen zamanlamada değişiklik olmaması, 2- Dekametazon supresyon testinde kortizol baskılanmasının azalması, 3- deksametazon ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) kombinasyonuna artmış kortizol yanıtı, 4- Adrenal bezin hacminde artış, 5- tükürük kortizolü miktarında artma, 6- post mortem beyindeki ve periferik glukokortikoid reseptörlerinin ekspresyonunun azalması, 7- beyin omurilik sıvısında CRH düzeyinin artışı. Yüksek kortizol düzeyleri, majör depresyonda koroner kalp hastalığı, tip II diyabet ve osteoporoz gibi fiziksel sorunlara yol açabilmektedir.(135).

2.1.6.10 Major Depresif Bozuklukta Nöroanatomik Değişiklikler

Anatomik açıdan bakıldığında, depresyon, orbitofrontal korteks, ön singulat korteks, bazal gangliyonlar, hipokampus, parahipokampus ve amigdalanın yer aldığı limbik-kortiko-striato-pallido-talamik yoldaki yapısal ve fonksiyonel anormalliklerle ilişkilidir.(136)

Depresyondaki bireylerde beyinde hem gri maddede hem de beyaz maddede yapısal anatomik anormallikler olduğu gösterilmiştir. Depresyon ile ilişkili olarak bildirilen gri madde anormallikleri, hipokampus, prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, (subgenua) ön singulat korteks ve bazal gangliyonda hacim azalmasıdır. (137,138) Gri madde hacminde bu azalmaya tam olarak neyin sebep olduğu henüz bilinmemektedir, ancak nöronal ve glial hücre ölümünün artışı yanı sıra nörogenezde azalma da rol oynuyor gibi gözükmemektedir.(139) MDB'deki beyin hacmi düzensizlikleri üzerine yakın zamanda yapılan bir meta-analitik çalışmada, ventromedial prefrontal kortekste, özellikle sol ön singulatta ve orbitofrontal kortekste volüm azalması olduğu saptanmıştır. Lateral prefrontal korteks, hipokampus ve striatumda orta derecede hacimde azalma tespit edilmiştir(140). Hipokampus ve diğer bölgelerdeki hacim kaybının depresyon süresiyle ilişkili olduğuna dair tutarlı

kanıtlar, tedavi edilmeyen depresyonun hipokampal hacim kaybına yol açtığını ve bunun da muhtemelen stres hassasiyetinin artmasına ve tekrarlama riskinin artmasına neden olduğunu göstermektedir(141–143).

MDB hastalarında yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında, görev esnasında ve dinlenme durumunda beyin aktivite modellerini incelenmiştir. Prefrontal korteks (orbitofrontal, dorsolateral ve dorsomedial korteks), ön singulat korteks (özellikle subgenual bölge), amigdala, talamus ve bazal gangliyonda anormal bölgesel kan akımı ve metabolizmada düzensizlikler saptanmıştır.(136) Subgenual singulat kortekste mevcut olan aktivasyon artışını düzeltmek için uygulanan derin beyin stimülasyonu, tedaviye dirençli depresyonu olan hastalarda klinik faydalar sağlamıştır.(144)

2.1.7 Major Depresif Bozukluğun Tedavisi

MDB tedavisinde temel hedef depresif semptomların tamamen ortadan kaldırılması olmalıdır. Bu hedefe psikoterapi, farmakoterapi, somatik tedaviler veya bunların kombinasyonu ile ulaşılabilir.(145). Bununla birlikte, tedaviye başlamadan önce, semptomları kötüleştirebilecek diğer ilaçların mümkünse kesilmesi, eğer eşlik eden madde kötüye kullanım öyküsü varsa tespit edilmesi, mümkünse uyku hijyeni, düzenli egzersiz ve sağlıklı beslenme gibi genel önlemlerin uygulanması önemlidir. (146).

Hafif majör depresif bozukluk vakalarında, tek başına psikoterapi yeterli olabilir ve öncelikle bilişsel davranışçı terapi (BDT) gibi kanıta dayalı bir psikoterapi tercih edilmelidir. BDT orta şiddette depresyon tedavisinde de tercih edilebilir, ancak çoğu durumda ilaç gereksiniminden dolayı farmakoterapi ve psikoterapi kombinasyonu birlikte uygulanmaktadır. Şiddetli majör depresif bozukluk vakalarında, ilaç ilk sıra tedavi olarak düşünülmelidir ve ilaca cevap vermeyen hastalar için elektrokonvülsif tedavi de bir seçenektir.(42)

2.1.7.1 Depresyonda Psikoterapi

Majör depresif bozukluk tedavisinde çeşitli psikoterapiler kullanılmaktadır(147,148). Hastalara depresif duygularına katkıda bulunan olumsuz düşünce kalıplarını nasıl belirleyeceklerinin öğretildiği bilişsel davranışçı terapi en yaygın olarak kullanılan ve üzerinde en fazla araştırmaların yapıldığı psikoterapidir. BDT’de bu olumsuz düşünceler ele alınır ve mümkünse uygulanan spesifik tekniklerle bu olumsuz düşünceler daha sağlıklı, olumlularıyla değiştirilmeye çalışılır.(149) BDT’de hatalı

düşünceleri test etmek için Sokratik sorgulama kullanır. Terapist, hastanın problemleri otomatik düşüncelerini, bilişsel hatalarını saptamalarına yardımcı olur. Yaygın olarak kullanılan bir davranış stratejisi, davranışsal aktivasyon yoluyla zevk alınan aktivitelerin arttırılmasını içerir. Tedavi, öğrenme ve genelleştirilebilirliği arttırmak için hastaların terapi seansı dışında da uygulayabilmesine dayanır.(150) 2015 yılında yapılan MDB tedavisinde SSRI'lar ile ilaç dışı tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, BDT ve SSRI tedavinin hafif ila şiddetli MDB'li hastalarda semptomları azaltmada benzer etki gücüne sahip olduğu bulunmuştur.(145) 2013 yılında MDB'de diğer psikoterapiler ile davranışsal terapilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kanıt kalitesi düşük olmakla birlikte BDT'nin davranışçı terapilere göre daha etkili olduğu bulunmuştur.(151)

Kişilerarası psikoterapi depresyon için Klerman ve Weissman tarafından geliştirilmiş ve diğer bozukluklar için genişletilmiştir.(152) Kişiler arası terapide ise ağırlıklı olarak ilişkilerdeki zorluklara, özellikle kişiler arası çatışma ve sosyal etkileşimlerdeki sorunlara odaklanır.(153) Psikanalitik psikoterapide ise kişinin içsel çatışmalarına karşı olan içgörüsünü arttırmak için serbest çağrışım tekniği ve terapistin yorumları kullanılmaktadır. Terapi uzun sürelidir ve çocukluk dönemindeki nesne ilişkileri ve çatışmaları gözden geçirilir.

Psikodinamik psikoterapi ego psikolojisi, nesne ilişkileri teorisi, kendilik psikolojisi ve bağlanma teorisi gibi erken psikanalitik kavramlardan türetilmiştir. Gabbard, psikodinamik psikoterapinin temel ilkelerini şöyle tanımlamıştır: zihinsel yaşamın çoğu bilinçsizdir; çocukluk deneyimleri, genetik faktörlerle etkileşim halinde yetişkinliğe şekil verir; hastanın terapistte aktarımı birincil bir fikir kaynağıdır, terapistin karşıaktarımı, hastanın başkalarında neleri etkilediğine dair değerli bir fikir sağlar; hastanın terapötik sürece karşı direnci tedavinin ana odağıdır; semptomlar ve davranışlar birden fazla işleve hizmet eder ve karmaşık, genellikle bilinç dışı güçler tarafından belirlenir; son olarak, psikodinamik terapist hastaya özgünlük ve özgünlük duygusu elde etmede yardımcı olur.(154) Kapsamlı bir meta-analizde, depresyonda diğer psikoterapiler ve kombine tedaviye kıyasla kişilerarası psikoterapinin etkin olduğu ve başarılı tedaviden sonra nüksetmeyi engellediği vurgulanmıştır.(155)

2.1.7.2 Depresyonda Farmakoterapi

Majör depresif bozukluk tedavisinde kullanılan antidepresanların çoğu, monoaminerjik nörotransmisyonun arttırılması ile etkisini göstermektedir.(156) Bu işlevin

sonucunda sinaps içinde başlayan etkiler, daha sonrasında hücre içi sinyal ve ikinci haberci yollarına geçmektedir.(157)

Depresyon tedavisinde yanıt veya tedavinin etkinliği başlangıçtaki semptomların şiddetince %50 veya daha fazla azalma olarak tanımlanmaktadır. Trisiklik ve MAOI gibi antidepresanlar, etkili ilaçlar olmakla beraber, yan etkileri ve kullanım zorluğu nedeniyle bugün çok az kullanılmaktadır.(158) Son 25 yılda, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), ilk basamak antidepresan ilaç sınıfı haline gelmiştir. SSRI'lar ile de cinsel işlev bozukluğu, kilo alımı, bulantı ve baş ağrısı da dahil olmak üzere hastaların tolere edemediği yan etkiler görülebilmektedir.(159)

Majör depresif bozukluğun tedavisinde antidepresan ilaçların etkinliğini ve kabul edilebilirliğinin karşılaştırıldığı bir ağ meta-analizinde, amitriptilin ve klomipraminin de yer aldığı 21 ilacın tamamı plaseboda üstün bulunmuştur. Amitriptilin ve bazı çift monoamin üzerinden etki eden ilaçlar (örn. mirtazapin, duloksetin ve venlafaksin) etkinlik açısından öne çıkmaktadır. Kabul edilebilirlik açısından, sadece agomelatin ve fluoksetin plaseboda daha tolere edilebilir olarak bulunurken, klomipramin plaseboda daha kötü tolere edilmiştir.(160)

Depresyonu olan hastaların üçte ikisinde ilk antidepresan tedavisine yanıt vermemektedir ve bu nedenle dikkatli bir değerlendirme gerekmektedir.(42) Böyle bir durumda bipolar bozukluk veya kişilik bozukluğu gibi alternatif bir açıklamayı dışlamak için depresyon tanısı dikkatle gözden geçirilmelidir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda etkinliği arttırmak amacıyla ek yöntemler kullanılabilir(161,162). Farmakoterapiye eklenen psikoterapi ile ilaç uyumu arttırılabilir. Antidepresan ilaçların etkinliğini arttırmak için basit bir strateji antidepresan dozunu arttırmaktır.(163) Bu strateji özellikle geniş bir terapötik aralığa sahip ilaçlarda faydalı olabilir (örneğin, amitriptilin ve venlafaksin)(164,165).

Tedaviye yanıt olmaması halinde güçlendirme stratejisi gündeme gelebilir. En yaygın kullanılan stratejilerden biri lityum ekleme tedavisidir.(166) Sabit bir plazma konsantrasyonu elde edildiğinde, lityum güçlendirmesinin etkisi genellikle 1 hafta ila 10 gün arasında ortaya çıkmaktadır. Lityum güçlendirmesinde etkili lityum dozu, bipolar bozukluğun (0,6–0,8 mmol / L plazma konsantrasyonları) idame tedavisi için kullanılan doza eşdeğerdir, ancak daha düşük dozlar ve plazma konsantrasyonları da etkili olabilmektedir.(167)

Lityum güçlendirme stratejisi en yaygın araştırılmış strateji olmasına rağmen, atipik antipsikotiklerle güçlendirme son zamanlarda popüler hale gelmiştir(168,169). Güçlendirme stratejileri (ketiapin ve olanzapin) olarak yaygın olarak kullanılan atipik antipsikotikler, düşük dozlarda bile hem sedatif hem de anksiyolitik etki gösterebilmektedir. Antidepresanlarla güçlendirildiğinde, atipik antipsikotikler özellikle tedavinin başlarında uykunun düzeltilmesine ve anksiyetenin giderilmesine yardımcı olur. Atipik antipsikotik güçlendirmesi için kanıtların çoğunun ampirik olduğunu vurgulamak önemlidir.(Philip ve diğerleri, 2008) Uzun süreli kullanımda antipsikotiklerin önemli yan etkileri nedeniyle, antipsikotik güçlendirmesi kısa vadeli bir strateji olarak düşünülmelidir. Ek olarak, antidepresan güçlendirme tedavisinde triiyodotironin (171) ve psikostimulanlar da(172) kullanılabilir.

Hastalarda doz artırımı, güçlendirme veya bu iki stratejinin kombinasyonuna yeterli yanıt alınamadığı takdirde antidepresan kombinasyonları (venlafaksin-mirtazapin kombinasyonu gibi) tercih edilebilir. (173) Başka bir alternatif ise, genellikle farklı bir etki mekanizmasına sahip yeni bir antidepresana geçmektir.(174) Bununla birlikte, farklı bir antidepresan tedaviye geçmek, halihazırda kullanılan ilaçla elde edilen etkinin kaybolması riskini de gündeme getirmektedir, ayrıca farklı bir antidepresana geçiş etkin doza çıkmak, mevcut kullanılan antidepresan dozunu arttırmaktan daha uzun sürmektedir.(174)

MDB'nin tedavisi, başlangıçta değerlendirilen semptomların ciddiyeti, önceki olumlu tedavi öyküsü, diğer psikiyatrik semptomların varlığı, verilecek ilacın yan etki profili ve hastanın tercihi göre şekillenmektedir. Sürdürüm tedavisi, remisyon durumundan sonraki kısmı ifade etmektedir. Sürdürüm fazında nüks riskini azaltmak için, akut fazda remisyonun sağlandığı antidepresan ilaçla, aynı dozda 6 ila 9 ay daha devam edilmelidir. Yüksek nüks riski olan hastalarda (3 veya daha fazla majör depresif dönem öyküsü olan hastalarda) tekrarlama riskini önlemek için sınırsız süreyle koruyucu tedavi uygulanmalıdır(175).

2.1.7.3 Major Depresif Bozuklukta Kullanılan Somatik Tedaviler

Elektrokonvulsif Terapi (EKT): Elektrokonvulsif terapi (EKT) beyinde elektriksel uyarımla jeneralize nöbet oluşturulması esasına dayanan en eski biyolojik tedavi yöntemlerinden biridir.(176)

EKT MDB'de en etkili tedavilerden biri olarak gösterilse de nadiren ilk sıra tedavi olarak kullanılır. EKT'nin primer olarak endikasyonları, antidepresan tedaviye yetersiz yanıt

ve tolere edememe, geçmişte EKT'ye iyi cevap olması, intihar riski ve psikotik özellikli depresif bozukluk olarak belirlenmiştir.(177) . APA (American Psychiatric Association) kılavuzunda MDB'de EKT endikasyonları olarak psikotik özelliklerin varlığı, sıvı ve besin alımının azalması veya olmaması, intihar riskinin yüksek olması, farmakoterapiye yetersiz yanıt veya yanıtızlık, EKT'ye iyi cevap öyküsü, katatonik alt tip, standart farmakoterapi risklerinin EKT'den fazla olması ve hastanın EKT'yi tercih etmesi şeklinde önerilmektedir.(178) National Institute for Clinical Excellence (NICE) tedavi kılavuzunda MDB'nin katatonik alt tipinde ve ağır depresyonda kullanımını önermektedir.(179)

EKT'nin psödo-EKT, plasebo, trisiklik antidepresan (TSA) ve monoamin oksidaz inhibisyonu (MAOI) yapan antidepresanlarla karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda, EKT'nin anlamlı olarak daha etkili olduğu gösterilmiştir.(180)

Transkranial Manyetik Stimülasyon (TMS): TMS, saçlı deri üzerine yerleştirilen bir bobin aracılığıyla oluşturulan manyetik alan vasıtasıyla beyin korteksinin uyarılması işlemidir.(181) TMS'nin klinik araştırmalarda antidepresif etkilerinin olabileceği bildirilmiş ve çeşitli psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir.(182) TMS'nin depresyondaki etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, hücre zarı potansiyelinde değişiklik, dopamin gibi nörotransmitterlerin ve BDNF gibi çeşitli nörotrofik faktörlerin salınmasında değişiklik, nöroplastiklik, nöroenez, kortikal uyarılabilirlik ve nöromodülatif etkileri olabileceği düşünülmektedir(183–185).

FDA (*Food and Drug Administration*) kurumu, 2008 yılında en az bir antidepresan tedaviye yanıtız MDB'de tekrarlayıcı ve ritmik TMS'yi onaylamıştır.(186)

TMS tedavisinde en sık yaşanan yan etki, yaklaşık dörtte bir oranında görülen baş ağrısı iken, seyrek olarak epileptik nöbetler de görülebilmektedir. TMS'nin kognitif fonksiyonlarda olumsuz bir etki yaratmadığı bildirilmektedir(187,188).

Derin Beyin Stimülasyonu (DBS): Kraniyumda açılan birer delik vasıtasıyla uygun lokalizasyonlara yerleştirilen elektrodun sağladığı akım aracılığı ile bazı beyin bölgelerine kısa ve yüksek frekansta uyarı verilmesi temeline dayanmaktadır.(186) Major depresif bozuklukta DBS tedavisi için hedef bölgeler bildirilmiştir. Ventral striatum (özellikle nukleus akumbens) sungenual singulat korteks bölgelerinde yapılan DBS için araştırmalar yayınlanmıştır(189–191). DBS, ablatif cerrahi tedaviye kıyasla daha az invaziv bir yöntem

olsa da cerrahi bir tedavi olduğu için tedavi uygulanması için belirli direnç kriterleri gereklidir.(190) DBS endikasyonları; yeterli doz ve sürede üç değişik sınıftan antidepresan tedavisi uygulanmış olmak, dört hafta süre ile primer antidepresan tedaviyi en az iki farklı ilaç ile güçlendirme, en az bir kür EKT uygulanmış olması ve tecrübeli bir terapist tarafından en az yirmi seans psikoterapi uygulanması olarak bildirilmiştir. (144,186)

Vagal Sinir Stimülasyonu (VSS): Sol vagal sinirin uygun cihazlar aracılığıyla uyarılması esasına dayanmaktadır. FDA 2005 yılında en az 4 antidepresan ilaç tedavisine cevap vermeyen ve EKT'ye yanıt göstermeyen dirençli depresyon hastalarında ilaç tedavisine ek olarak VSS'ye onay vermiştir.(192)

2.2 Endoplazmik Retikulum

ER ökaryotik hücrelerde endomembran sisteminde yer alan protein sentezinin düzenlenmesi, proteinlerin modifikasyonu ve katlanması, fosfolipidlerin ve steroidlerin sentezi ve dağılımı, translokasyon ve hücredeki kalsiyum dengesi gibi süreçler için gereken önemli bir organeldir.(193,194) ER sitoplazmanın önemli bir bölümünde yer alan uzun tübüller aracılığı ile moleküllerin sitoplazma içerisinde geniş alanlara taşınmasını sağlar (195)

ER klasik olarak ribozom içeren endoplazmik retikulum (DER) ve ribozom içermeyen endoplazmik retikulum (GER) olarak ikiye ayrılmıştır.(196) Yüksek miktarda protein salgılayan hücreler GER açısından zengin, steroid sentezleyen hücrelerde ve kas hücrelerinde bol miktarda DER bulunur. Birçok hücrede, GER ve DER uzamsal olarak ayrılmış bölgelerde yer almazken hepatositler ve nöronlar gibi bazı hücrelerde, GER ve DER farklı hücresel alanlarda bulunur.(197) DER morfoloji açısından daha karmaşık, tübüler ağı ve daha fazla sayıda dallanma noktası içermesi ile GER'inden farklıdır. Ksenobiyotik metabolize edici enzimler de öncelikle olarak DER'de bulunur.(198)

ER homeostazını bozan durumlarda, “ER Stresi” olarak adlandırılan hücresel bir durum oluşur. ER stresine hücresel yanıt, stresin üstesinden gelmek ve ER homeostazını geri kazanmak için uyumsal mekanizmaların harekete geçmesini içerir.(199)

2.2.1 Endoplazmik Retikulum Stresi ve Katlanmamış Protein Cevabı (UPR)

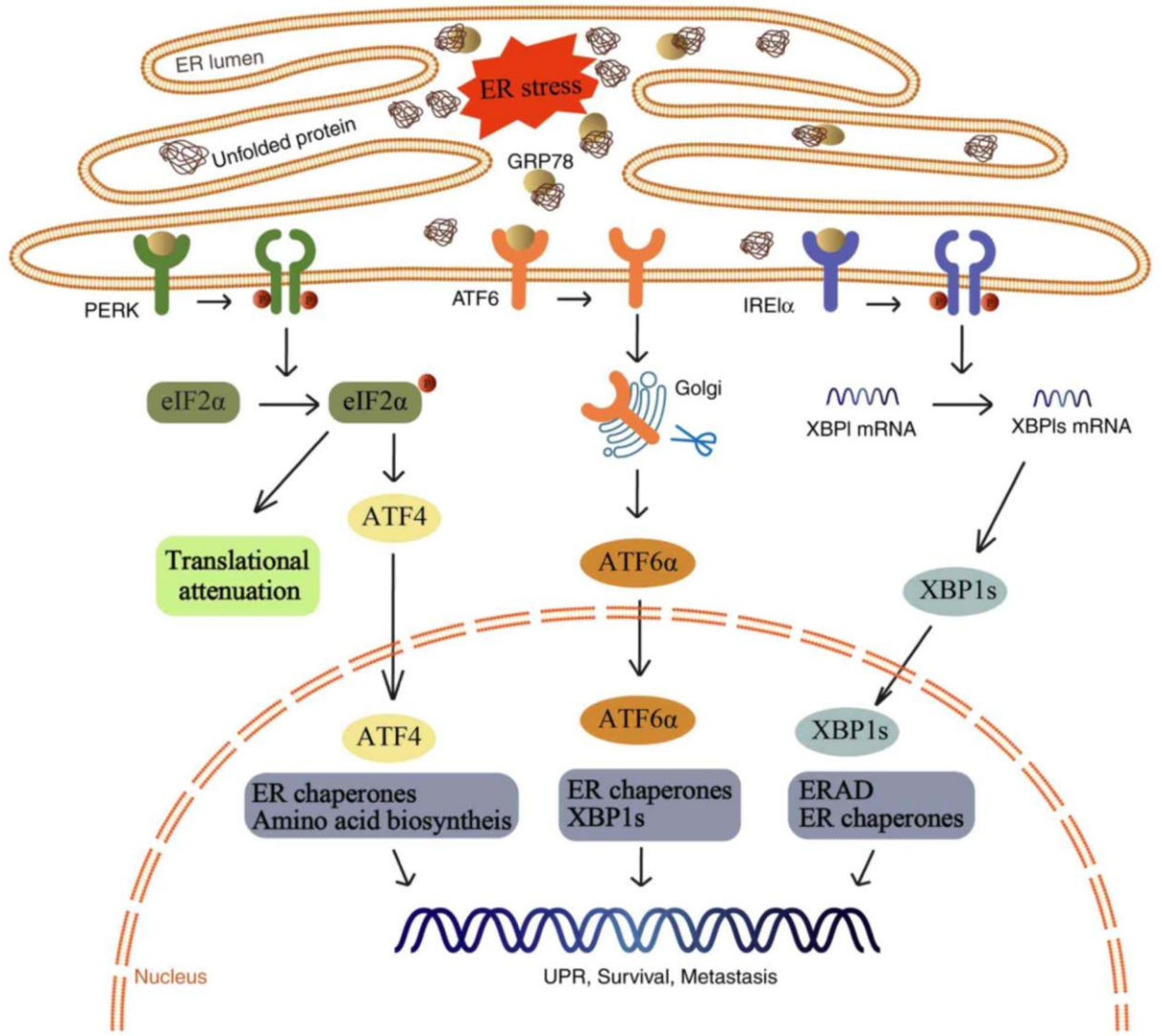
ER stresi, hücrenin iç veya dış faktörlerle uyarılması sonrasında homeostatik morfolojide ve ER'nin fonksiyonunda meydana gelen moleküler ve biyokimyasal değişiklikleri ifade etmektedir. ER stresi sonucunda proteinlerin işlenmesi ve taşınması

bozulmakta ve ER'de büyük miktarlarda katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinler birikmektedir. Hücrelerde, ER stresini hafifletmek ve normal ER fonksiyonun korumak için tedbirler alınmaktadır. Hücrenin hayatta kalması ER stres tepkisinin çözülmesi ve normal proteinlerin üretilmesiyle mümkündür.(200) Eğer bu katlanmamış proteinler salıverilirse, spesifik apoptotik mekanizmalar aktive olur(201).

ER lümenindeki protein katlanma durumu, toplu olarak katlanmamış protein yanıtı (UPR) olarak bilinen bir dizi evrimsel olarak korunan sinyal yolu ile sürekli olarak izlenmektedir.(202,203) ER protein katlama kapasitesi aşıldığında veya uygun şekilde katlanamayan işlevsiz proteinler biriktiğinde (“ER stresi”), UPR aktive edilir, böylece hücre homeostazı geri kazanmak için organelin katlanma kapasitesi düzenlenir. UPR’nin görevi, ER’de protein katlanma dengesini korumaktır. İlk olarak, UPR, genel protein sentezini geçici olarak azaltarak ER’deki protein yükünü azaltır.(Harding ve diğerleri, 2000) İkincisi, ER hacmini endomembran biyosenteziyle genişletir.(205,206) Üçüncüsü, şaperonların ve foldazların upregüle edilmesiyle ER katlama kapasitesini artırır.(207,208) Dördüncüsü, ER ile ilişkili degradasyon (ERAD) ve ER-faji sisteminin upregüle edilmesiyle ER protein devir kapasitesini artırır ve böylece ER’de biriken yanlış katlanmış proteinler veya tüm organelin hasarlı kısımları ortadan kaldırılır.(209,210) Son olarak, eğer homeostaz sağlanamazsa, UPR organizmanın yararına hatalı hücreleri ortadan kaldıran apoptoz mekanizmalarını başlatır.(211)

Tüm bu mekanizmalar, ER’de protein birikimine verilen cevaplardır ve protein sentezinin azaltılması, protein degradasyonunun desteklenmesi ve protein katlanmasına yardımcı olan moleküler şaperonların artırılması ile ER stresi hafifletilir.

Protein kinaz R-benzeri ER kinaz (PERK), inositol gerektiren enzim 1 α (IRE1 α) ve aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6), UPR’yi başlatan önemli transmembran proteinleridir.(212) Strese maruz kalmayan hücrelerde, bu proteinler GRP78’e bağlanarak inaktif bir durumda tutulmaktadır.(213) ER stresi tespit edildiğinde, UPR sinyal yolu aktifleşir ve GRP78 bu üç molekülden ayrılarak katlanmamış proteinlere bağlanır. (Şekil 2.1)(214)



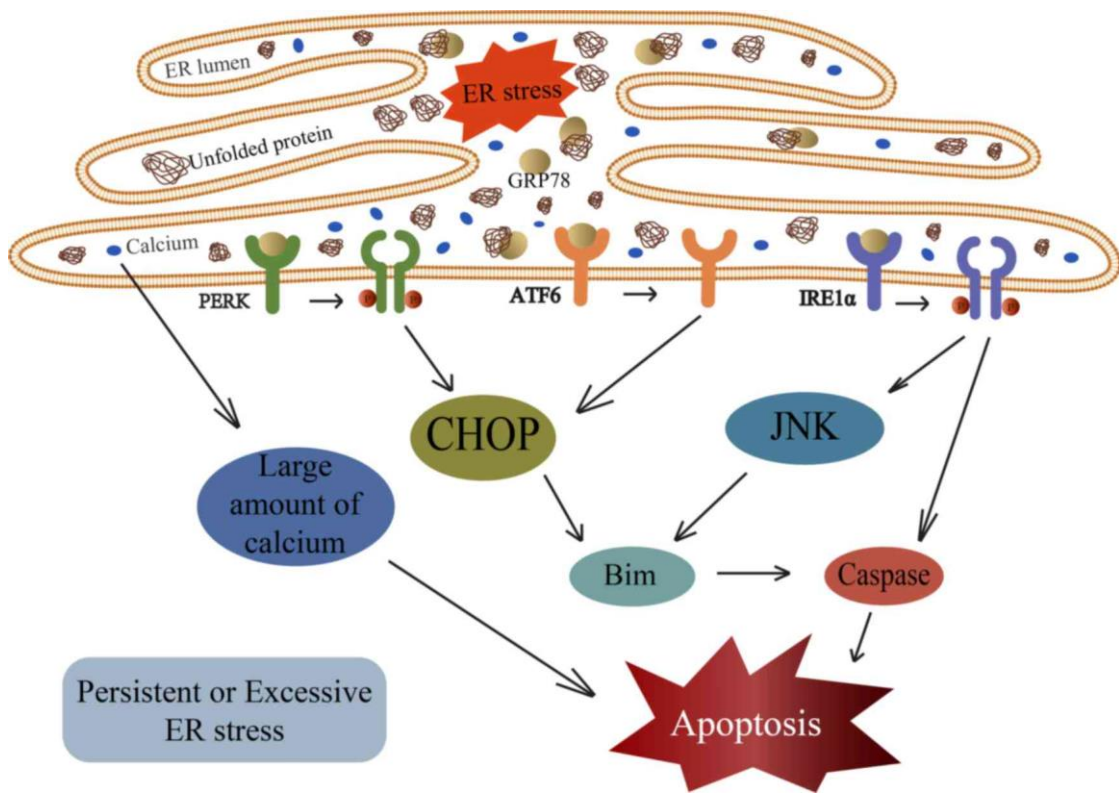
Şekil 2.1. ER stresinin mekanizması. Çeşitli fizyolojik koşullar protein katlanma işlemini bozabilir ve sonuç olarak ER stresi olarak adlandırılan ER'de katlanmamış ve yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olabilir.(215)

PERK, GRP78'den ayrıldıktan sonra otofosforilasyon ve kendi aktivasyonunu başlatmak için homodimerize olur.(204) PERK'in aktive olması ile ökaryotik translasyon başlatıcı faktörü 2 α 'nın (eIF2 α) fosforilasyonu tetiklenmekte, bu da ATF4 gibi çoklu transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu aktive etmektedir.(204) Fosforile olmuş eIF2 α aktivitesi stresin erken safhalarında inhibe edilerek hücredeki çoğu proteinin sentezi ve translasyonu yavaşlatılır ve ER'deki katlanmış protein yükünü azaltılır. Ek olarak, ATF4, amino asit metabolizmasını, indirgenme-yükseltgenme reaksiyonlarını ve protein sekresyonunu düzenleyerek koruyucu bir rol oynamaktadır.(216) Stres cevabının süresi ve yoğunluğu arttıkça, aktifleştirilmiş ATF4, pro-apoptotik CCAAT / arttırıcı bağlayıcı protein-homolog proteinin (CHOP) ekspresyonunu indüklemektedir.(217)

IRE1 α , serin / treonin kinaz ve endonükleaz alanı içeren bir transmembran proteindir.(218) IRE1 α 'nın GRP78'den ayrılmasını takiben, IRE1 α intrasitoplazmik kısmının homodimerizasyonu ve fosforilasyonu ile kendi kendine aktive olur, böylece çevresindeki endonükleaz kısmın allosterik aktivasyonu sağlanır.(216) Aktive edilmiş IRE1 α , ATF6 tarafından uyarılarak, X-box bağlayıcı protein 1'in (XBP1) mRNA'sındaki 26-bazlık intronu eşleştirir ve eşlenmiş mRNA, kararlı durum transkripsiyon faktörü XBP1'i kodlamak için translasyonel çerçeve kaymasına uğrar.(207) Transkripsiyon faktörü XBP1 sadece GRP78 ve CHOP genlerini transkripsiyonunu indüklemeyi ayrıca ER homeostazisini sağlamak için ER degradasyonunu artıran α mannosidaz benzeri 1 (EDE1) yoluyla ERAD mekanizmasını aktive etmektedir.(219,220) Bu nedenle, XBP1 ER homeostazisini düzenlenmesi için hayati bir rol oynamaktadır(221).

Stressiz durumda, ATF6 ER'de zimojen olarak bulunmaktadır, ama ER stresi olduğunda, GRP78'den ayrılarak golgiye taşınmaktadır. ATF6'nın omurgalılarda, ATF6p ve ATF6a olmak üzere iki homoloğu vardır. Bu homologlar ER stresi ile membrandan ayrılan sitoplazmik transkripsiyon faktör alanlarına sahip tip II transmembran proteinleridir.(220) ATF6 α transkripsiyon faktörü golgi aparatına geldiğinde, sırayla lümenal bölgesinin ve transmembran bağlantı noktasının kaldırıldığı S1P ve S2P (site 1 ve site 2 proteazları) tarafından işleme uğrar.(222,223) XBP1 ile birlikte ATF6 α 'da, GRP78 gibi transkripsiyonunu aktive eder ve bu sayede ER stresini azaltmakta ve hücrenin hayatta kalmasını sağlamak için koruyucu etkilerini göstermektedir.(224) PERK ve IRE1'den farklı olarak, ATF6, ER'de proteinin yüklenmesini önlemez. Daha ziyade, ER hacmini ve protein işleme ve bozunma kapasitelerini arttırmaktadır.(205,225) Bu transdüksiyon yolları, negatif geri besleme yoluyla ER stresine karşı koymak için birlikte çalışmakta, katlanmamış

proteinlerin miktarını azaltmakta ve hücrenin hayatta kalmasını sağlamaktadır.(200) Bu mekanizmalar başarısız olduğunda, kalıcı UPR sinyalleri kronik ER stresini indüklerken, apoptozu indüklemek için sitoplazmaya büyük miktarlarda kalsiyum salınmaktadır.(201) UPR, CHOP, JNK'ler, proapoptotik Bcl-2 benzeri protein 11 ve kaspazların aktivasyonunun ardından apoptoz yoluyla hücre ölümüne neden olmaktadır.(226) (Şekil 2.2.)



Şekil 2.2. ER'nin işlevi ciddi şekilde bozulduğunda, apoptozu indüklemek için büyük miktarda kalsiyum sitoplazmaya salınır. UPR ayrıca CHOP, JNK'ler, Bim ve kaspazlar aracılığıyla apoptotik sinyalleri tetikler. ER, endoplazmik retikulum; GRP78, 78-kDa glikoz ile düzenlenen protein; PERK, protein kinaz R benzeri ER kinaz; ATF6, aktive edici transkripsiyon faktörü 6; IRE1 α , inositol gerektiren enzim 1 α ; CHOP, CCAAT / güçlendirici bağlayıcı protein homolog protein; Bim, Bcl-2 benzeri protein 11.(215)

HSP47, kolajenlere karşı spesifik bir şaperondur ve temel olarak çeşitli kolajen türleri oluşturan ve salgılayan fibroblastlarda, miyofibroblastlarda ve stromal hücrelerde eksprese edilir.(227–229) HSP47 endoplazmik retikulumda (ER) lokalizedir ve prokolajenlerin

birikmesini engellemek için geçici olarak prokolajenlere bağlanır. HSP47'nin azalması, tip 1 ve tip 4 kolajen salgılanmasında bir gecikmeye neden olur ve ER'de olgunlaşmamış prokolajenlerin birikmesine yol açar.(230,231) Aşırı olgunlaşmamış prokolajen birikimi ER'nin genişlemesini tetikleyerek ER stresinin eşlik ettiği hücre proliferasyonunun bozulmasına neden olur.(232)

Kalretikülin, ER tarafından indüklenen önemli bir ER lektin benzeri şaperondur.(231) Yakın zamanda yapılan bir çalışmada arjinilatlanmış kalretikülinin hücre zarında ifade edildiğini ve ER stres koşulları altında hücrelerde kalsiyumun down regülasyonunu sağladığı gösterilmiştir.. Kalretikülin (CALR), katlanmamış protein yanıtının bir parçası olarak arginil-tRNA protein transferaz ile arginile edildiğinde oluşturulan bir posttranslasyonel izoformdur. Kalretikulin, kalretikulin ve diğer proapoptotik proteinleri sekestrasyon yoluyla inaktive eden, böylece apoptoza yol açan sinyalleme zincirini kesintiye uğratan stres granülleri için görevlendirilir(234)

UPR mekanizması, hücrelerin ve dokuların fizyolojik durumuna uyum sağlamak için mevcut olan duruma ve hücre tipine özgü bir şekilde koordine edilmektedir. UPR hem hayatta tutucu hem de proapoptotik yolları indüklediğinden, nöropatolojiler, kanser, diyabet, ateroskleroz ile bakteriyel ve viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın ilerlemesini etkileyebilecek ölüm kalım kararlarının merkezinde bulunur. (235)

2.2.2 Depresyonda ER Stresi ve Hayvan çalışmaları

Kronik hafif strese (KHS) maruz kalan sıçanlar veya fareler depresyon modelleri olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır(236). Bir çalışmada, KHS'ye maruz kalan farelerinin depresif davranışının ER stresi ile ilişkili olduğu ve altta yatan mekanizmanın yetersiz ATP sentezi ve nöronal apoptoz veya ölüme yol açan aşırı aktif oksidasyon ve ER stresi olduğu ileri sürülmüştür.(237) Bir başka çalışmaya göre ise, sıçanlarda KHS ile indüklenen depresyon tablosu, hipokampal hidrojen sülfür (H₂S) üretiminin bozulmasından kaynaklanmakta ve bu da sırasıyla GRP78, CHOP ve kaspaz-12 ekspresyonunu artırarak hipokampal ER stresine yol açmaktadır.(238) H₂S üçüncü en yaygın endojen sinyalci gaz - transmitter olup hem nöromodülasyon hem de nöroproteksiyonda kilit bir rol oynamaktadır.(239) Ayrıca H₂S'nin, önemli bir transkripsiyon faktörü olan hipokampal sirtuini düzenleyerek hipokampal ER stresini inhibe ettiği ve böylece sıçanlarda depresif davranışları azalttığı öne sürülmüştür.(238) Bu bulgular H₂S'nin depresyon tedavisi için yeni bir hedef sağlayabileceğini düşündürmektedir.(215)

Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda, kronik kısıtlama stresi (KKS) sonucunda kemirgenlerde bilişsel bozukluğu ve anksiyete ve depresyon benzeri davranışı geliştiği gösterilmiştir. Jangra ve ark. tarafından yapılan bir çalışmaya göre, honokiol (*Magnolia officinalis*'in kabuğundan izole edilen geleneksel bir tedavi) farelerin hipokampüsünde GRP78 ve CHOP artışını önleyerek bilişsel bozukluğu ve depresif benzeri davranışı ortadan kaldırmaktadır(2). Ayrıca, KKS farelerinde hipokampusta GRP78 ve CHOP ve prefrontal kortekste CHOP ekspresyon seviyelerinin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artmış olduğu bulunurken, Sodyum fenilbutirat (bir ER stres inhibitörü) ve edaravone (bir serbest radikal temizleyicisi) bu genlerin yüksek ekspresyonunu azaltmakla birlikte, bilişsel eksiklikleri ve depresyona benzer davranışı iyileştirmektedir.(240)

GRP78, ATF6, XBP1, CHOP ve büyüme durması ve DNA hasarı ile indüklenebilir proteinin (eIF2 α 'ya özgü fosfataz kompleksinin düzenleyici bir alt birimi) ekspresyon seviyeleri de kronik kısıtlama stresine maruz kalan sıçanların striatumunda artmaktadır. Bu da ER stresinin depresyon gelişiminde rol aldığını göstermektedir.(241)

Lipopolisakkarit, merkezi veya periferik uygulamadan sonra kemirgenlerde anksiyete ve depresyon benzeri davranışlara neden olan bir endotoksindir.(242) Lipopolisakkarit uygulanmasından sonra hipokampusta GRP78 mRNA ekspresyonu belirgin şekilde artmakta, bunun da UPR'nin, lipopolisakkarite bağlı gelişen davranış anomalilerinde rol oynadığını düşündürmektedir.(243) Sosyal yenilgi stresine duyarlı farelerde amigdalada GRP78, CHOP ve kolin asetiltransferaz ekspresyonunda önemli bir artış ile ilişkili olarak depresyon benzeri davranış görülmektedir (244) Liu ve arkadaşları, sosyal yenilgi stresinden sonra farelerin hipokampüsünde GRP78 ve XBP1 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır(245) Ayrıca, kronik sosyal yenilgi stresi, hipokampustaki PERK-eIF2 α sinyal yolunu aktive ederek, BDNF ekspresyon seviyelerini azaltarak farelerde depresyon benzeri davranışlara ve bellek bozukluğuna yol açabilir.(246)

Sharma ve arkadaşları ayrıca hipokampusta PERK ekspresyonunun inhibisyonunun farelerde hipokampal bağımlı belleği güçlendirdiği ve ters/geri döndürülebilir bellek bozulmasını geri çevirebildiğini göstermiştir(247) ve bu sayede hipokampusun Cornu Ammon 1 bölgesindeki PERK ekspresyon seviyelerini düzenleyerek bilişsel işlevlerin iyileştirilebileceği düşündürmektedir. Ek olarak, kortikosteronun plazma seviyeleri ile GRP78, GRP94, ATF6, XBP1, ATF4 ve CHOP'u kodlayan genlerin ekspresyonu,

öğrenilmiş çaresizliğe sahip olan sıçanların hipokampusünde artmıştır ve bu da depresyon tablosunun aşırı dirençli ER stresi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.(248) Kemirgen modellerinde omurilik yaralanması depresif benzeri davranışlara ve uzamsal bellekte bozulmaya neden olmaktadır.(249)

Deneysel çalışmalar, beyindeki kronik ER stresinin ve hipokampusun subgranüler alanındaki yeni oluşan olgunlaşmamış nöronların, omurilik hasarını takiben bozulmuş bilişsel ve depresif nöronların hayatta kalması ve rejenerasyonu için zararlı olabileceğini bildirmiştir.(250)

Son olarak, karboksipeptidaz E / NF- α 1'i kodlayan gende bir Alzheimer'la ilişkili mutasyonun transgenik farelere aktarıldığında, ER stresinin artmasına ve pro-survival protein olan Blc-2'nin ekspresyonunun azalmasına yol açar ve sonuçta demans ve depresyonu andıran semptomlara neden olmaktadır.(251) Özetle, yukarıdaki hayvan çalışmalar ER stresi ile depresyon arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir.

2.2.3 Depresyonda ER Stresi ve İnsan Çalışmaları

Behnke ve arkadaşları, insanlarda ER stresinin depresyonun patofizyolojisi üzerindeki etkisi araştırmak için psikiyatrik rahatsızlığı olan hastaların postmortem dokularında GRP78, GRP94 ve kalretikülinin ekspresyon düzeylerini ölçmüşlerdir. İntihar nedeniyle ölen MDB'li hastaların temporal korteksinde, intihar dışı ölümleri olan MDB hastalarına veya diğer gruplara göre GRP78, GRP94 ve kalretikülin'in daha yüksek miktarda eksprese edildiği bulunmuştur.(252)

Başka bir çalışmada ise, intihar nedeniyle ölen bipolar bozukluk veya şizofreni hastalarının bazılarında bu proteinlerin ekspresyon seviyelerinde bir farklılık saptanmamıştır.(253) Ayrıca, reaktif oksijen türevlerinin üretildiği ve oksidatif stresin merkezi bir mekanizması olan ksantin oksidaz aktivitesi, rekürren depresyonu olan hastaların temporal lob dokusunda artmıştır.(254,255)

Ek olarak, ER stres tepkisinin ana göstergeleri olan GRP78, EDEM1, CHOP ve XBP1'in ekspresyon seviyeleri analiz edildiği bir çalışmada, MDB'li hastalarda kontrol hastalarına göre GRP78, EDEM1, CHOP ve XBP1 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.(256)

2.2.4 ER stres ve tedavi ile değişimi

Fluvoksamin, Sig-1R için yüksek afiniteye sahip seçici bir serotonin geri alım inhibitörüdür (SSRI).(257) Bir leptin direnci çalışmasında, Hosoi ve arkadaşları, fluvoksaminin Sig-1R yoluyla ER stresini azalttığını ortaya koymuştur.(258) Sig-1R, kalsiyum iyon sinyalini ve hücrenin hayatta kalmasını düzenlemek için ER-mitokondriyal arayüzde GRP78 gibi başka bir moleküler şaperon ile bir kompleks oluşturur.(259) Benzer şekilde, Omi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Sig-1R ekspresyonunun fluvoksamin aracılı upreglasyonunun, ER stres aracılı apoptozu inhibe ederek ve ATF4 transkripsiyonunu artırarak nroproteksiyonu güçlendirdiği gösterilmiştir.(260) Terada ve arkadaşları, fluvoksaminin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör / XBP1 / Sig-1R / 5-hidroksitriptamin 2A reseptör sinyal zincirlerinin geri kazanılması yoluyla farelerde kronik deksametazon infüzyonunu ile gelişen depresyon benzeri davranışları iyileştirdiğini bildirmiştir. (261)

Fluoksetin, serotoninin etkisini güçlendiren, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan bir SSRI'dır.(262) Ma ve arkadaşları, fluoksetinin, glioma hücrelerinde PERK / eIF2 α / ATF4 / CHOP ve ATF6 / CHOP sinyal yolakları gibi CHOP aracılı ER stres apoptotik yolakları üzerinden apoptozu indüklediğini bildirmişlerdir.(263) Desipramin, PERK / eIF2 α ve ATF6 sinyal yolakları aracılığıyla otofajiyi indükleyerek gliomada antitümör aktivitesini uyarır(264) ve ketaminin hızlı antidepresan etkileri de ER stres ile ilişkili olabilir.(265) nceki deneysel çalışmalarda, bazı ilaçların neden olduğu karaciğer hasarının da aşırı ER stres aktivasyonu ile ilişkili olduğu ileri srlmştir. Örneğin nefazodon, CHOP, ATF4 ve fosforile eIF2 α seviyelerini önemli ölçüde artırmaktadır.(266) Ek olarak, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bir SSRI olan essitalopramın ER stres belirteç proteinlerinin ekspresyon seviyesini önemli ölçüde azalttığı ve böylece antidepresan etkisini gösterdiği bildirilmiştir.(267) zetlemek gerekirse, çoğu çalışma antidepresanların ER stresini azaltarak etki ettiğini göstermektedir.

2.2.5 Sertralin ve Endoplazmik Retikulum Stresi

Sertralin depresyon, kayęı bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk gibi bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir seçici serotonin geri alım inhibitörüdür. (268) Sertralin, yılda 37 milyondan fazla reçete ile Amerika Birleşik Devletleri'nde en çok reçete edilen psikiyatrik ilaçtır. (269) Sertralinin yapılan çalışmalarda serotonin geri-alımı konusunda fluoksetinden 5, fluoksaminde 9 ve amitriptilinden 21 kat daha güçlü fakat dopamin ve noradrenalin blokaj etkisinin az olduğu bildirilmiştir. (270)

Sertralin ve ERS stresi ile ilgili olarak Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sertralinin PERK, IRE1 α ve CHOP ekspresyon seviyelerinde artışa yol açarak karaciğer hasarına neden olduğu bildirilmiştir.(3)

2.2.6 Amaç ve Hipotez:

Depresyonun oluş mekanizması ile ilgili her kuram kendi penceresinden bir hipotez dile getirmiş ve bu doğrultuda tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Biyolojik paradigma açısından yapılan değerlendirme sonucunda ortaya konana antidepresan tedavide henüz istenilen düzeyde ve sürede etki elde edilememiştir. Depresyon etiyojisi ve tedavisine yeni bakış açıları kazandırmak için yeni hipotezler ve araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmada da, ER stresinin Major Depresif Bozukluk oluşumunda biyolojik bir değişken olup olmadığı ve eğer fizyopatolojide rolü varsa, bu sürecin etkili bir tedaviden sonra geri dönüşlü olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmadaki hipotezlerimiz:

- Major depresif Bozukluk sürecinde ER stres biyobelirteçlerinin düzeyleri artmıştır.
- Sertralin tedavisi sonrası ER stres biyobelirteçlerinin gen ifadesi azalmaktadır ve bu da antidepresan etki mekanizmalarından biridir.

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1 Hayvan materyali

Mevcut projenin *in vivo* deneysel aşamaları Necmettin Erbakan Üniversitesi, KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Projenin deneysel süreçleri 2 aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada, kronik hafif stres modeli uygulanmış yetişkin dişi sıçanlara 14 gün süreyle 2 farklı dozda sertralin uygulanmıştır. İkinci aşamada bütün hayvanlar 22. gün ZYT uygulandıktan sonra hafif sedasyon altında dekapite edilerek plazma ve serum örnekleri toplanmıştır. Hayvanların beyin dokuları hızla çıkarılarak hipokampus ve hipotalamus bölgeleri disseke edilmiş ve sıvı azotta hemen dondurularak gen ekspresyon analizleri için -80 °C'de saklanmıştır.

1. grup : Kontrol grubu, (n=12)
2. grup : Depresyon grubu, (n=12)
3. grup : Depresyon + 1 mg/kg sertralin grubu (n=12)

4. grup : Depresyon + 10 mg/kg sertralin grubu (n=12)

3.2 Depresyon Modeli

Yetişkin dişi sıçanlara kronik hafif stres (KHS) modeli uygulanmıştır. Depresyon gruplarındaki hayvanlara uygulanan KHS protokolü aşağıdaki Tablo 3.1’de özetlenmiştir.

Tablo 3.1 Yetişkin dişi sıçanlara uygulanan kronik hafif stres (KHS) protokolü

	SABAH			ÖĞLE			GECE		
GÜN	SAAT	STRESÖR	SÜRE	SAAT	STRESÖR	SÜRE	SAAT	STRESÖR	SÜRE
0	AÇIK ALAN TESTİ BAZAL DEĞERLENDİRME								
1	09.00	KISITLAMA	45 DK	12.00	GÜRÜLTÜ	4 SAAT	-----	-----	-----
2	09.00	ISLAK KAFES				7 SAAT	-----	-----	-----
3	09.00	KISITLAMA	45 DK	12.00	YÜZME	10 DK	16.00	AÇLIK	GECE BOYU
4	09.00	GÜRÜLTÜ	4 SAAT	14.00	KISITLAMA	45 DK	-----	-----	-----
5	09.00	YÜZME	10 DK	-----	-----	-	16.00	EĞİK KAFES	GECE BOYU
6	09.00	GÜRÜLTÜ	4 SAAT	-----	-----	-	16.00	IŞIK AÇIK	GECE BOYU
7	09.00	KISITLAMA	45 DK	13.00	ZYT TRAINING	15 DK	-----	-----	-----
8	09.00	AÇIK ALAN TESTİ	-----	12.00	ZYT	Ozmotik mini pompaların yerleştirilmesi			
9	09.00	GÜRÜLTÜ	4 SAAT	16.00	IŞIK AÇIK	GECE BOYU	-----	-----	-----
10	09.00	AÇLIK	-----	-----	EĞİK KAFES	-----	-----	-----	-----
11	09.00	ISLAK KAFES	7 SAAT	-----	-----	-	-----	-----	-----
12	10.00	GÜRÜLTÜ	4 SAAT	-----	EĞİK KAFES	GECE BOYU	-----	-----	-----
13	09.00	ISLAK KAFES	7 SAAT	-----	-----	-----	-----	-----	-----
14	09.00	KISITLAMA	45 DK	-----	-----	-----	16.00	AÇLIK	GECE BOYU
15	09.00	GÜRÜLTÜ	4 SAAT	16.00	IŞIK AÇIK	GECE BOYU	-----	-----	-----
16	09.00	KISITLAMA	45 DK	12.00	GÜRÜLTÜ	4 SAAT	-----	-----	-----
17	09.00	ISLAK KAFES	7 SAAT	16.00	-----	-----	-----	-----	-----
18	09.00	KISITLAMA	45 DK	12.00	YÜZME	10 DK	16.00	AÇLIK	GECE BOYU
19	09.00	GÜRÜLTÜ	4 SAAT	14.00	KISITLAMA	45 DK	-----	-----	-----
20	09.00	YÜZME	10 DK	16.00	EĞİK KAFES	GECE BOYU	-----	-----	-----
21	09.00	KISITLAMA	45 DK	13.00	ZYT TRAINING	-	-----	-----	-----
22	DAVRANIŞ TESTLERİ VE DENEYLERİ SONLANDIRMA								

3.3 Kronik Hafif Stres (KHS) Modeli

Islak kafes uygulamasında bir kafesteki 333 gr talaş 1.5 litre su ile ıslatılmıştır. Eğik kafes prosedürü için kafeslere 60 derecelik açı ile uygulanmış ve kafesin yiyecek olan bölümünün yukarıda kalması sağlanmıştır. Gürültü stresinde 10 sn’de bir kere 1 sn süresince

çalan zil sesi uygulanmıştır (yaklaşık 60 db). Yüzme stresi, ZYT testinin yapıldığı silindirlerde sıçanlar 10 dk süresince yüzdürülerek gerçekleştirilmiştir. Hayvanların tüylerinin hızlı bir şekilde kurutulması kurutma kafesinde sıcak hava ile sağlanmıştır. Kısıtlama stresi, kısıtlama aparatlarında fiziksel kısıtlama ile gerçekleştirilmiştir. Açlık stresi için yemler 16:00' da kafeslerden toplanmış ve ertesi gün 09:00'da tekrar kafeslere konulmuştur (böylece 17 saatlik açlık dönemi oluşturulmuştur). Ozmotik pompaların yerleştirilmelerinden sonra hayvanların sırt bölgelerinin iyileşmesi için, stresörlerden kısıtlama ve yüzme bir hafta kadar uygulanmış, diğer stres etmenlerinin uygulanmasına devam edilmiştir. Deneylerin 8. günü ZYT (5 dk) uygulanmıştır.

3.4 Ozmotik Mini Pompaların Yerleştirilmesi ve İlaç Uygulamaları

ZYT sonuçlarına göre depresyon benzeri davranış profili sergileyen hayvanlara ozmotik minipompalar implante edilmiştir. Bu amaçla 14 gün süreyle 5 µl/saat infüzyon yapma özelliğine sahip özel ozmotik pompalar (Alzet 2ML2) kullanılmıştır. İlk olarak farklı dozlarda DMSO ile çözülerek hazırlanan sertralin toplam 2 ml hacimde olacak şekilde hazırlanmıştır. Sertralin solüsyonu ozmotik pompalara doldurulduktan sonra infüzyonun hemen başlaması için ozmotik pompalar dik şekilde 48 saat serum fizyolojik içerisinde bekletilmiştir. Kontrol grubundaki hayvanlar için aynı hacimde DMSO ozmotik pompalara konularak hazırlanmıştır. Sıçanlar ksilazin/ketamin (8/75 mg/kg, kas içi) kombinasyonu ile anesteziye alındıktan sonra boyun bölgesinin gerisinde, iki skapula kemiğinin hemen üst tarafı tıraşlanıp iyotlu solüsyonla temizlenmiştir. Ardından yaklaşık 1 cm uzunluğunda longitudinal bir insüzyonla boyun bölgesinin gerisinde deri altı alana ulaşılmıştır. Küt uçlu makas sırt bölgesinin gerisine doğru deri altında ilerletilerek ozmotik pompanın yerleşeceği alan hazırlanmıştır. Serum fizyolojik içerisinde tutulan ozmotik pompalar dikkatli bir şekilde bu alana yerleştirilmiş ve insüzyon alanı 4/0 ipek iplikle dikilmiştir. Bölge iyotlu solüsyonla temizlendikten sonra postoperatif bakım amacıyla hayvanlara deri altı yolla 2 ml serum fizyolojik enjekte edilerek anestezi süresince oluşan sıvı kaybı minimize edilmiştir. Daha sonra dinlenme kafeslerine alınan sıçanların gözlerine serum fizyolojik damlatılarak korneanın kuruması engellenmiştir. Hayvanlar anesteziden uyanıncaya kadar gözetim altında tutulduktan sonra dinlenme kafesinden alınarak akabinde normal kafeslerine konulmuştur. İki haftalık sertralin ve DMSO infüzyonu sonrasında, sıçanlarda depresyon davranışındaki değişiklikler ZYT ile belirlenmiştir.

ZYT ile immobilizasyon frekansı (5 dk'lık süredeki immobilizasyon sayısı), immobilizasyon süresi ve hareket yüzdesi parametreleri depresyon tanısı amacıyla video kayıt sisteminde belirlenmiştir.

3.5 Zorunlu Yüzme Testi:

Testin gerçekleştirileceği söz konusu silindir, şeffaf pleksiglasdan yapılmış 49 cm yüksekliğinde ve 19 cm çapına sahiptir. Deney için silindir yaklaşık $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklığa sahip su ile 30 cm'lik yüksekliğe ulaşıncaya kadar doldurulmuştur. Hayvanlar değiştiğinde su da yenilenmiştir. Sıçanlar ilk gün 15 dakika yüzmeye bırakılmış ve sonrasında kurulanma kafesine alınarak, havlu ile üzerlerindeki su uzaklaştırıldıktan sonra tekrar kafeslerine konulmuştur. Sonraki gün sıçanlar 300 saniye (5 dakika) süresince test için suya bırakılacak ve video kamera yardımıyla görüntü kayıt altına alınmıştır. Kayıtlar program yardımıyla, 5 saniyelik aralıklarla yüzme, tırmanma ve hareketsiz hale geçme şeklinde skorlanmıştır.

3.6 Doku Örneklerinden Total RNA İzolasyonu

Gen düzeyinde ekspresyon değerlendirilmesi için hipokampus dokularından TRIzol yöntemi ile RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Doku örneklerinin homojenizasyon işlemi 1000 µl TRIzol içerisinde gerçekleştirilmiştir. Homojenatlar oda sıcaklığında 5 dk inkübasyona bırakılmış, daha sonra 200 µl kloroform eklenerek ve kısa bir vorteks işleminin ardından tekrar oda sıcaklığında 15 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra örnekler 12000 g'de 15 dk $+4^{\circ}\text{C}$ 'de santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası RNA'yı içeren üst faz yeni ependorf tüplere aktarılmış ve üzerlerine 500 µl izopropanol eklenmiştir. Daha sonra ependorflar birkaç kez alt üst edilecek ve 10 dk oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası örnekler 10 dk 12000 g'de $+4^{\circ}\text{C}$ 'de santrifüj edilerek oluşan RNA peletinin dibe çökmesi sağlanmıştır. Süpernatant kısmı atılıp peletin üzerine 1 ml % 75 etanol eklendikten sonra ependorflar alt üst edilmiştir. Yıkama işleminin ardından 12000 g'de 10 dk $+4^{\circ}\text{C}$ 'de santrifüj yapılmış ve süpernatant kısım uzaklaştırılmıştır. Oluşan pelet 5-10 dk oda sıcaklığında kurutulduktan sonra 50 µl nükleaz free su ile çözündürülmüştür. Total RNA örneklerinin konsantrasyonu ve kalitesinin tayini spektrofotometrik ve agoroz jel elektroforez yöntemi ile kontrol edilmiştir. Fenol, protein ve genomik DNA (gDNA) kontaminasyonlarını belirlemek amacıyla nanodrop cihazına 1 µl RNA örneğinden yüklenip, A260/A280 ve A260/230 oranları değerlendirilmiştir. UV ölçümleri A260/A280 için $2 \pm 0,1$ ve A260/A230 için 2,0-2,4 arasında olan RNA örnekleri analizlerde kullanılmıştır. RNA

örneklerinin kalitesinin belirlenmesi amacıyla 1µg/10µl konsantrasyonundaki RNA üzerine 6X yükleme boyasından 2µl konularak %1'lik agaroz jel elektroförez sonrası ethidium bromür (EtBr) ile boyanan RNA bantlarının kalitesi UV-translüminatör üzerinde gözle ve görüntüleme sisteminden alınan resim ile değerlendirilmiştir.

3.7 Total RNA Örneklerinin gDNA Kontaminasyonunun Temizlenmesi

Spektrofotometrik sonuçlar doğrultusunda, olası gDNA kontaminasyonunun giderilmesi amacıyla DNase-I enzim reaksiyonu üretici firmanın talimatlarına göre uygulanmıştır. Bu protokole göre 10 µg total RNA, DNase-I reaksiyon karışımı ile 100 µl total hacime tamamlanmıştır. RNA örnekleri, üzerine 2 U DNase-I enzimi konularak 37 °C'de 10 dk bekletilmiştir. Reaksiyon durdurulması amacıyla 1 µl 0,5 M EDTA ilave edilerek 75 °C 10 dakika inkübe edilmiştir. Elde edilen RNA örnekleri kullanılıncaya kadar -80 °C'de saklanmıştır.

3.8 Reverze Transkriptaz (RT) Reaksiyonu

Kalite kontrolü yapılmış olan RNA örneklerinden üretici firmanın protokolü kullanılarak cDNA sentezlenmiştir. Kısaca, 2µg/20µl total RNA'dan tek zincir cDNA üretilmesi için 1µl Oligo dT ve 1µl Random hekzamer 2µg/20µl total RNA üzerine ilave edilerek su banyosunda +70°C 5 dakika bekletildikten sonra 8µl 5X cDNA reaksiyon karışımı, 2 µl RNase inhibitörü, 4µl dNTP ilave edilerek +25°C su banyosunda 5 dakika bekletilmiştir. Daha sonra 2µl Reverse Transkriptaz enzimi ilave edilerek önce +25°C 10 dakika sonra +37°C 60 dakika su banyosunda inkübe edilmiştir. Reaksiyon +70°C su banyosunda 10 dakika bekletilerek durdurulmuştur. Elde edilen cDNA örnekleri daha sonra kullanılmak üzere -20 °C'de saklanmıştır.

3.9 Primer Dizaynı

Çalışmada kullanılacak olan hedef genlerinin primer dizaynı IDT PrimerQuest (<http://eu.idtdna.com/home/home.aspx>) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Referans gen olarak belirlenen phosphoglycerate kinase 1 (PGK) ve cyclophylin A (CycA) genlerinin primer dizi bilgileri literatürden alınmıştır. (271)Kullanılan primerlere ait bilgiler Tablo 3.2'de özetlenmiştir.

Tablo 3.2 RT-PZR analizlerinde kullanılan genlerin primer dizileri

Gen	Primer dizisi (5'→3')	PZR ürünü (bp)
ATF4	TTCGACCAGTCGGGTTTG GGAGAACCCATGAGGTTTGA	93
ATF6	GAAGGGATCACCTGCTGTTAC GTCCATCACCTGACAGTCAATC	152
CALR	CGGCTACGTGAAGCTGTT ACGTTCTTGCCCTTGTAGTT	144
CHOP	AACGGAAACAGAGTGGTCAG GGTCAGGCGCTCGATTT	137
EIF2A	GGTTTCTTGGCAGCCATTT TGCAACTTTAGGCTCCTCAC	100
GRP78	TGGTATTCTTCGAGTGACAGC GACCATCCTTTCAATTTCTTCAGG	109
HSP47	AGATGCAGAAGAAGGCTGTT GTTCTTGTGCGATGGCCTCA	113
IRE-1	GCGCATCACAAAGTGGAAGTA ACATACAGAGTGGGCGTCA	75
PERK	CAAAGTAGATGACTGCAATTACGC TCCAGCCACGCATTGAAATA	144
XBP1	CCAGAACATCTTCCCATGGAT GGGTCCAACCTTGTCAGAAAT	89
PGK1	ATGCAAAGACTGGCCAAGCTAC AGCCACAGCCTCAGCATATTTTC	104
CycA	TATCTGCACTGCCAAGACTGAGTG CTTCTTGCTGGTCTTGCCATTCC	126

3.10 Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPZR)

Hedef ve referans genlerin ekspresyon kantitasyon analizi, gerçek zamanlı PZR cihazı (Bio-Rad CFX Connect Gerçek Zamanlı PZR Sistemi) kullanılarak yapılmıştır. Reaksiyon için çift iplikli DNA'ya bağlanan bir boya olan SyberGreen kullanılmıştır. Kısaca, 2X SyberGreen master mskten 10 µl, forward primerden 5 pMol, reverse primerden 5 pMol, 2 µl cDNA ve toplam hacim 20 µl olacak şekilde ddH₂O ile tamamlanarak polimeraz zincir reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonun ısı profili, +95 °C 10 dk, 40 döngü (95 °C 30 sn, 60 °C 30 sn, 72 °C 30 sn) olacak şekilde ayarlanacaktır. Ayrıca 95 °C 1 dakika ısıtılıp, 55 °C'ye düşürülen ısı 95 °C'ye kadar tekrar kademeli olarak artırılarak *melting curve* (erime eğrisi) analizi gerçekleştirilmiştir. Gerçek zamanlı PZR cihazından elde edilen

Ct (eşik döngüsü) değerleri kayıt edilmiştir. Gerçek zamanlı PZR'den elde edilen ürünlerin doğru ürün olduğunu teyit etmek amacıyla ürünler % 2'lik agaroz jelde 120 voltta 30 dk yürütülmüştür.

3.11 Etik Onay

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi, KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'nun 16.01.2020 tarihli 2020-011 sayılı Etik Kurul onayı ile yapılmıştır. (Ek-1)

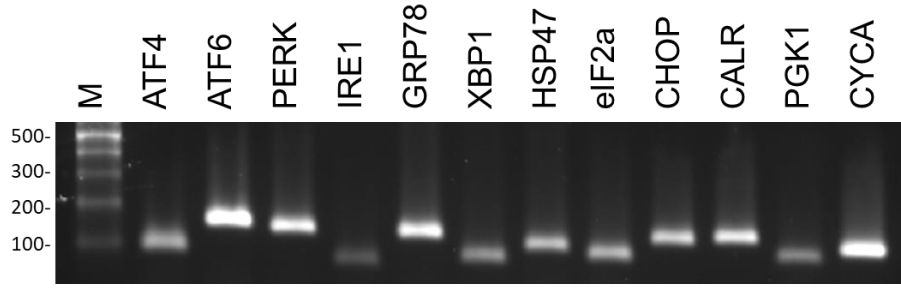
3.12 İstatistiksel Analiz

Gruplar oluşturulurken örneklem büyüklüğünü tespit etmek için "Kaynak Denklemi" yöntemi kullanılmıştır(272). Gen ekspresyon verilerinin analizinde öncelikle çalışmaya konu olan bütün genlerin ekspresyon düzeylerini ifade eden Ct değerleri PGK1 ve CYCA referans genlerin Ct değerleri ile normalize edilerek $2^{(-\Delta Ct)}$ değerleri tespit edilmiştir. Gruplar arasında gen ifadesi düzeylerinde gözlenen farklılıklar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile SPSS paket programı kullanılarak karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda p değeri 0,05'in altında olan bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

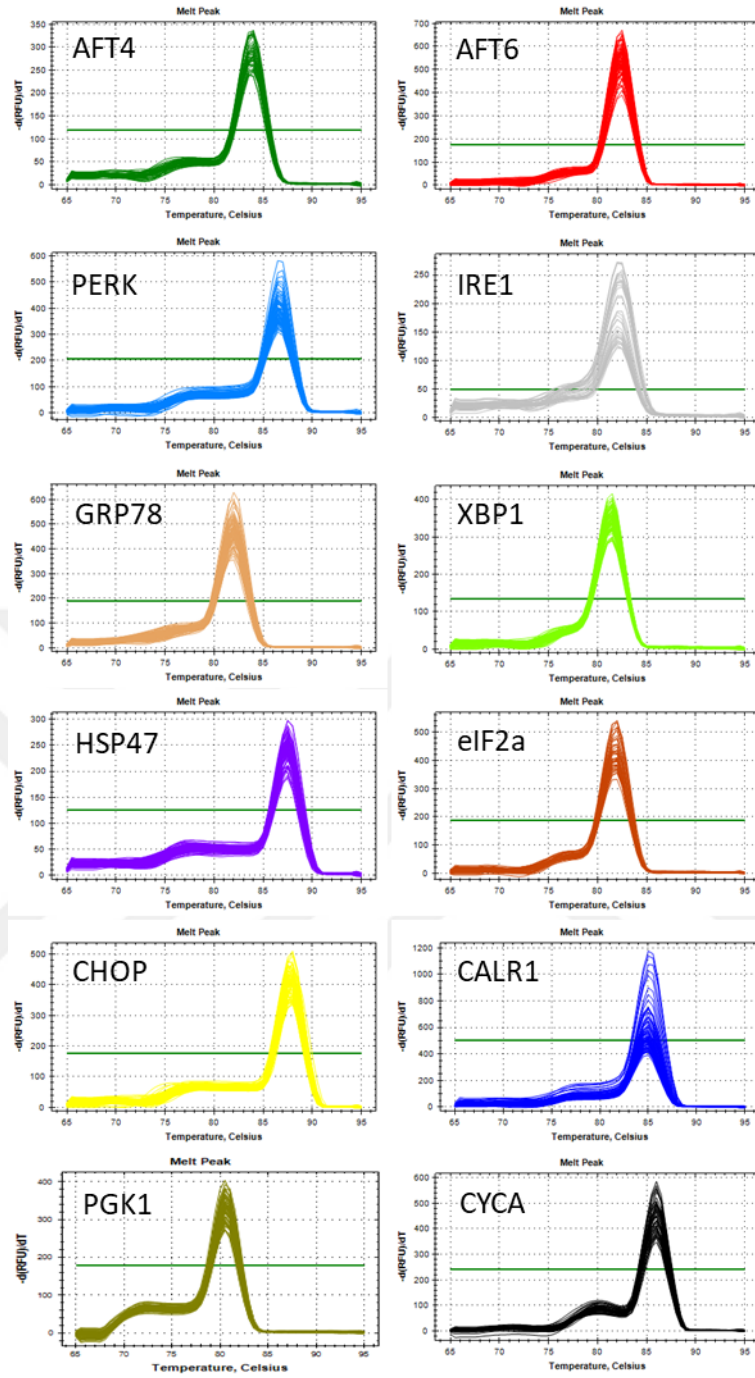
4. BULGULAR

Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg/kg sertralin ve depresyon + 10 mg/kg sertralin grubu ratların hipokampus doku örneklerinden total RNA izolasyonu gerçekleştirilmiş ve kalite/kontrolü spektrofotometrik ve agaroz jel elektroforez ile kontrol edilmiştir. Tüm örneklerin qPZR analizlerinde kullanılabilecek kalitede olduğu tespit edilmiştir.

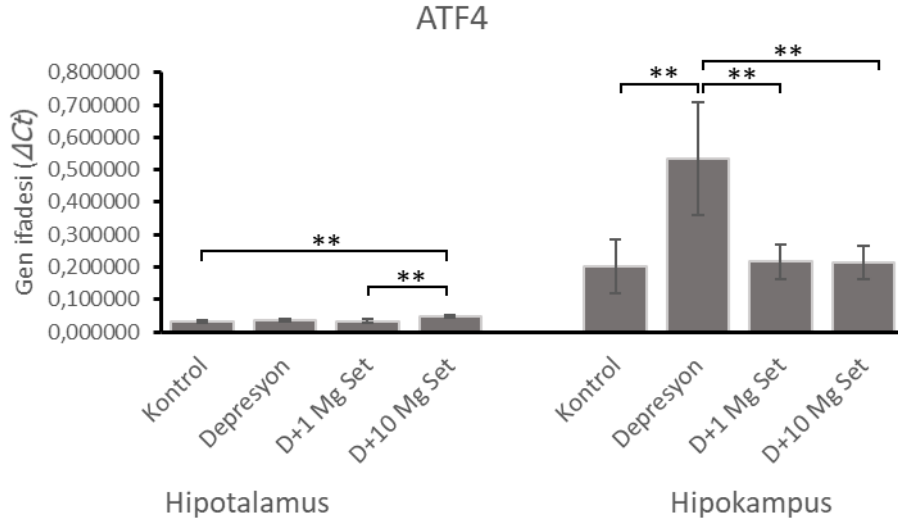
Toplam ER stres yolağında bulunan hedef genler ile normalizasyon amacıyla kullanılan 2 adet referans genin (PGK1 ve CycA) mRNA seviyesinde ekspresyonları qPZR ile tespit edilmiştir ve agaroz jel (%2) elektroforezde tüm genlere ait PZR ürünleri gözlenmiştir (Şekil 4.1). Ayrıca, melting curve analizlerinde tüm PZR ürünlerinin spesifik olduğu ve herhangi bir diğer genom bölgesinin yükseltgenmediği tespit edilmiştir (Şekil 4.2).



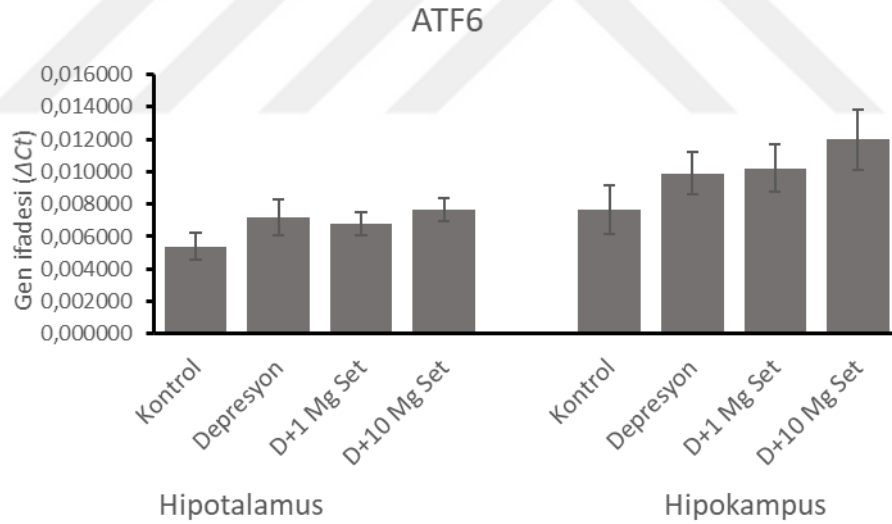
Şekil 4.1 Çalışmada kullanılan genlere ait gerçek zamanlı PZR ürünlerinin jel görüntüsü. (M: 100 bp size standart)



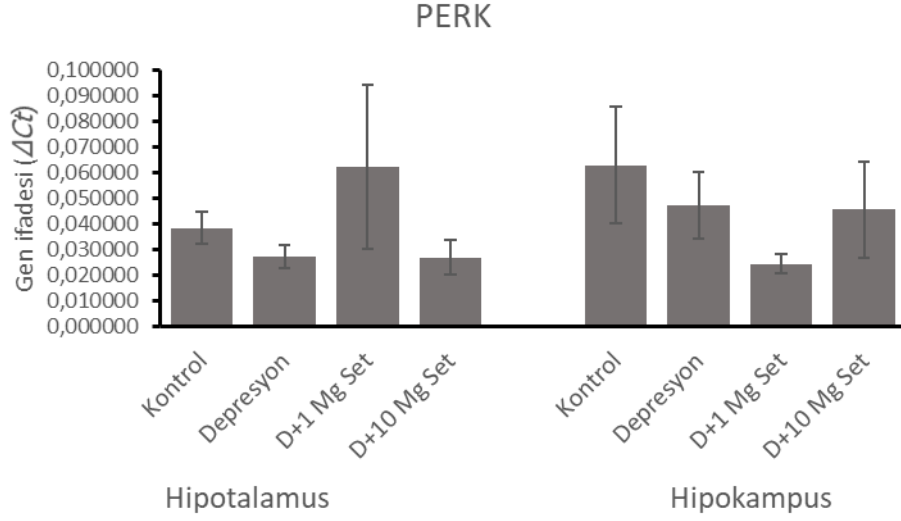
Şekil 4.2. Çalışmada kullanılan genlerin melting curve analiz eğrileri



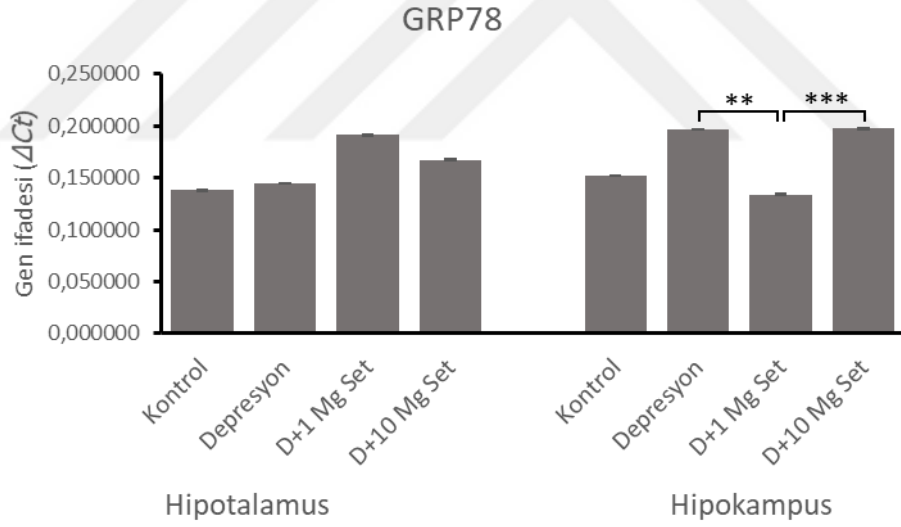
Şekil 4.3. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında ATF4 gen ifadesi düzeyleri * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



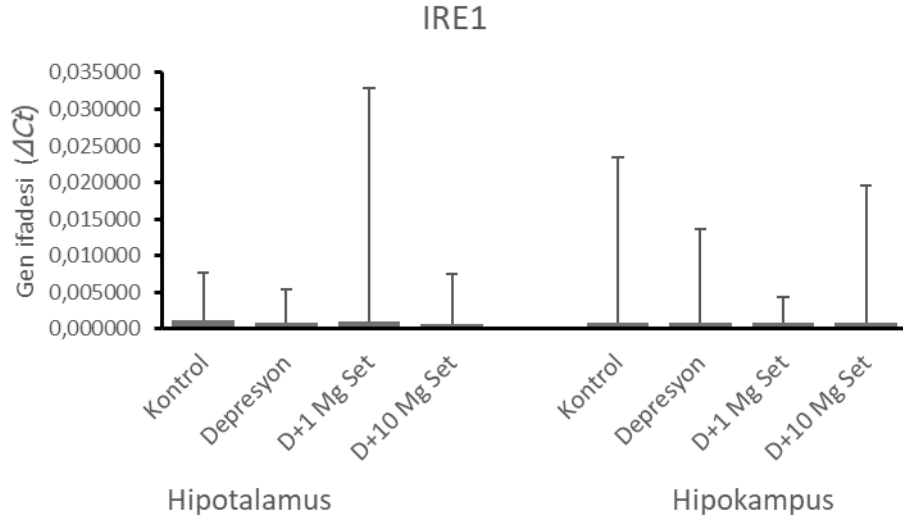
Şekil 4.4. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında ATF6 gen ifadesi düzeyleri * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



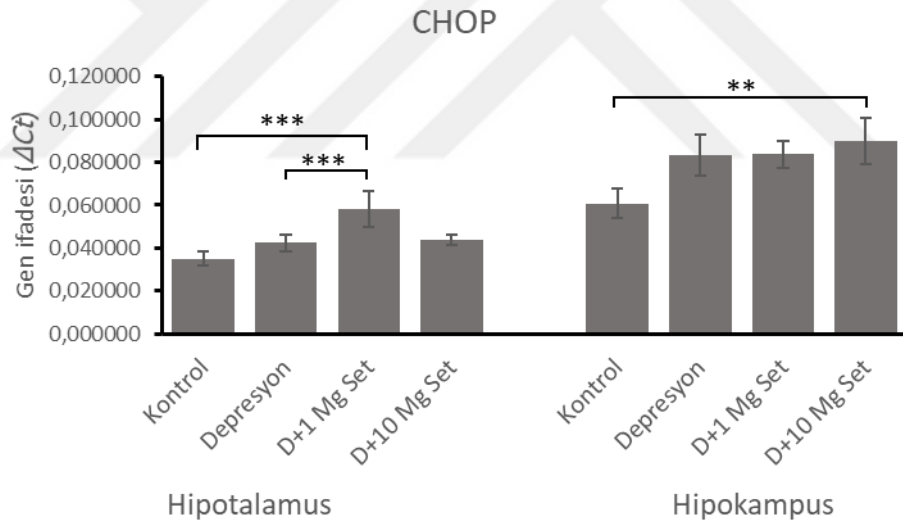
Şekil 4.5. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında PERK gen ifadesi düzeyleri * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$



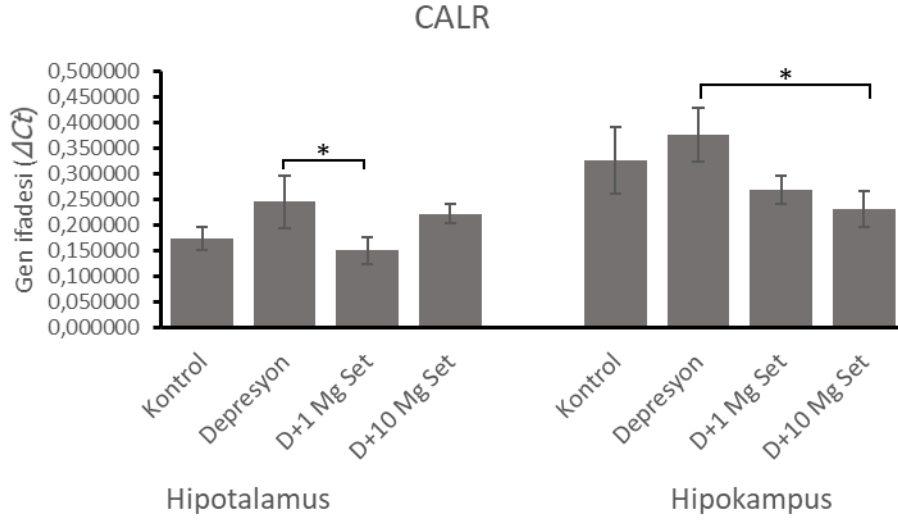
Şekil 4.6. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında GRP78 gen ifadesi düzeyleri * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$



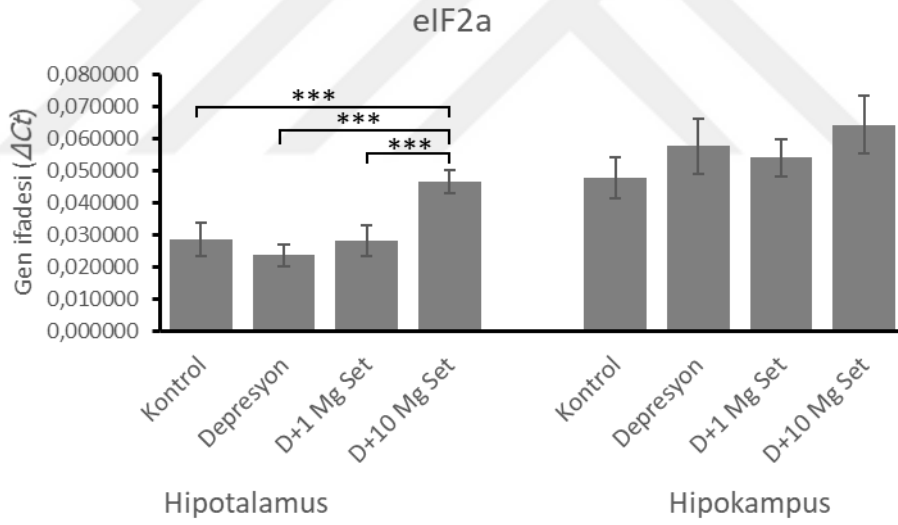
Şekil 4.7. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında IRE1 gen ifadesi düzeyleri * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



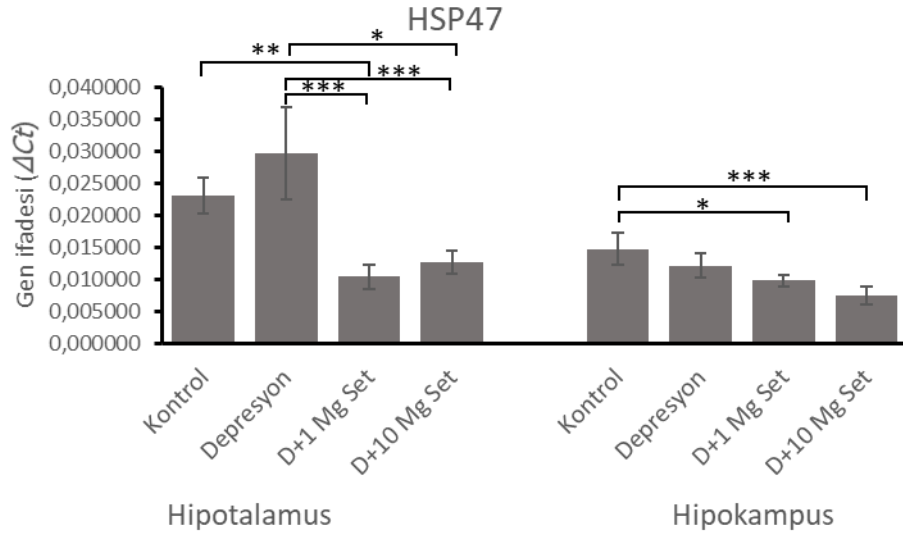
Şekil 4.8. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında CHOP gen ifadesi düzeyleri * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



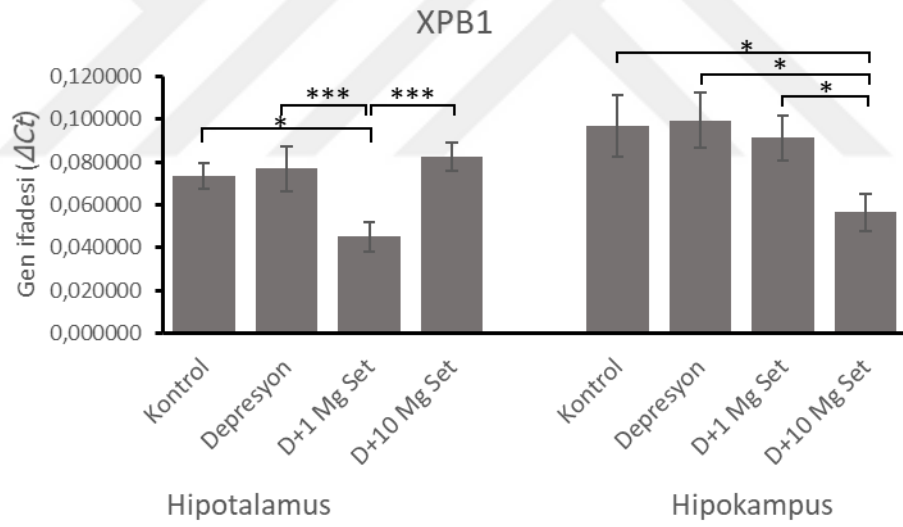
Şekil 4.9. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında CALR gen ifadesi düzeyleri * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



Şekil 4.10. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında eIF2a gen ifadesi düzeyleri * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



Şekil 4.11. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında HSP47 gen ifadesi düzeyleri * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



Şekil 4.12. Kontrol, depresyon, depresyon + 1 mg sertralin ve depresyon + 10 mg sertralin gruplarında XPB1 gen ifadesi düzeyleri * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, hipotalamusta ATF4 gen ifadesi, depresyon grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız şekilde daha fazla bulundu. ($p>0.05$) Hipokampus ATF4 gen ifadesi, depresyon grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulundu. ($p<0.05$) Depresyon+1 mg sertralin grubu ($p<0.05$) ve depresyon+10 mg sertralin grubunda ($p<0.05$), depresyon grubuna kıyasla hipokampus ATF4 gen ifadesinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma tespit edildi. Ayrıca hipotalamik ATF4 gen ifadesinin, depresyon+10 mg sertralin grubunda depresyon+1 mg sertralin ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı izlendi. ($p<0.05$) (Şekil 4.3)

Hipotalamus ve hipokampusta ATF6 gen ifadesi, depresyon grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde daha fazla bulundu. ($p>0.05$) Depresyon+1 mg sertralin ve depresyon+10 mg sertralin grubunda, kontrol ve depresyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Şekil 4.4)

Hipokampal PERK geni ifadesi, depresyon+1 mg sertralin grubunda depresyon grubuna göre daha az bulundu ama aradaki fark istatistiksel anlam taşımamaktaydı. ($p>0.05$) Benzer şekilde depresyon+10 mg sertralin grubu ile depresyon grubu kıyaslandığında hipokampus PERK gen ifadesi, istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde azalmış olarak bulundu. ($p>0.05$) (Şekil 4.5)

GRP78 gen ifadesine ait sonuçlar incelendiğinde, hem hipokampus hem de hipotalamusta, depresyon grubunda, kontrol grubu ile kıyaslandığında ifade artışı saptandı ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) Hipokampus GRP78 gen ifadesi, depresyon+1 mg sertralin grubunda, depresyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olarak saptandı. ($p<0.05$) Hipokampal GRP78 gen ifadesi, depresyon+10 mg sertralin grubunda, depresyon+1 mg sertralin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu görüldü. ($p<0.05$) (Şekil 4.6)

IRE1 gen ifadesi miktarında, hipokampus ve hipotalamusta gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Şekil 4.7.)

Hipotalamus ve hipokampus CHOP gen ifadesi, depresyon grubunda kontrol grubuna kıyasla artmış olarak saptandı ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) Hipokampal CHOP gen ifadesinde, depresyon+10 mg sertralin grubunda, kontrole

göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış saptandı. ($p<0.05$) Yine, hipotalamik CHOP gen ifadesi, depresyon+1 mg sertralin grubunda, depresyon ve kontrol gruplarına göre artmış olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0.05$) Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişme saptanmadı($p>0.05$) (Şekil 4.8.)

CALR gen ifadesi, hem hipotalamus hem de hipokampusta, depresyon grubunda kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) Hipotalamusta, depresyon+1 mg grubunda depresyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde CALR gen ifadesinde azalma tespit edildi. ($p<0.05$) Yine, hipokampusta, depresyon+10 mg sertralin grubunda depresyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak CALR gen ifadesinde azalma tespit edildi. ($p<0.05$) Depresyon+10 mg sertralin grubunda hipotalamusta, depresyon grubuna kıyasla CALR gen ifadesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma tespit edildi. ($p>0.05$) Hipokampusta depresyon+10 mg sertralin grubunda depresyon+1 mg sertralin grubuna göre CALR gen ifadesinde azalma saptandı ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$) Benzer şekilde hipokampusta depresyon+1 mg sertralin grubu ile depresyon grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamsız şekilde CALR gen ifadesinde azalma saptandı. ($p>0.05$) (Şekil 4.9.)

eIF2 α gen ifadesi için sonuçlar incelendiğinde hipokampusta, depresyon grubunda kontrol grubuna kıyasla gen ifadesinde artma saptandı ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) Hipokampus eIF2 α gen ifadesi, depresyon+1 mg sertralin grubunda depresyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde azalmış olarak bulundu. ($p>0.05$) Hipotalamik eIF2 α gen ifadesi, depresyon+10 mg sertralin grubunda, kontrole, depresyon+1 mg sertralin grubu ve depresyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazla olarak saptandı. ($p<0.05$) (Şekil 4.10.)

Hipotalamusta depresyon grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde HSP47 gen ifadesinde artış saptandı. ($p>0.05$) Hipotalamus HSP47 gen ifadesinin, depresyon+1 mg sertralin ve depresyon+10 mg sertralin grubunda depresyon grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak azaldığı saptandı. ($p<0.05$) Hipokampustaki HSP47 gen ifadesinde, depresyon+1 mg sertralin ve depresyon+10 mg sertralin grubunda depresyon grubuna kıyasla azalma saptandı ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) Ayrıca, hipokampus HSP47 gen ifadesi, depresyon+10 mg

sertralin grubunda depresyon+1 mg sertralin grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde daha az olarak bulundu. ($p>0.05$) (Şekil 4.11.)

Hipotalamusta XPB1 gen ifadesi, depresyon grubunda kontrol grubuna göre artmıştı ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) Depresyon+1 mg sertralin grubunda hipotalamustaki XPB1 gen ifadesi, depresyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olarak bulundu. ($p<0.05$) Ayrıca depresyon+1 mg sertralin grubunda hipotalamustaki XPB1 gen ifadesi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha azdı. ($p<0.05$) Hipokampustaki XPB1 gen ifadesi, depresyon grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olmayan şekilde daha fazlaydı. ($p>0.05$) Hipokampal XPB1 gen ifadesi, depresyon+10 mg sertralin grubunda depresyon grubuna göre azalmış olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0.05$) Ayrıca hipokampus XPB1 gen ifadesi depresyon+10 mg sertralin grubunda depresyon+1 mg sertralin grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. ($p<0.05$) (Şekil 4.12)

5. TARTIŞMA

Depresyon, depresif ruh hali, ilgi kaybı, iştah, uyku ve enerji seviyelerinde değişiklikler ve otonomik değişikliklerin görüldüğü oldukça yaygın bir duygudurum bozukluğudur.(43) Depresyon, dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Milyonlarca insan depresyon yaşamaktadır ve 2020 yılı itibarıyla muhtemelen ikinci sırada gelen engellilik nedeni olduğu düşünülmektedir.(273) Depresyon için bir çok etkili tedavi vardır, ancak depresyonlu hastaların üçte birinin antidepresanlara yeterince yanıt vermediği tahmin edilmektedir.(274,275) Bu nedenle, depresyonu tedavi etmek için kullanılan antidepresanların, farmakolojik etkisinin mekanizmasının netleştirilmesi gerekmektedir.

Endoplazmik retikulum (ER), salgılanan proteinlerinin sentezinde, post-translasyon modifikasyonunda ve düzgün katlanmasında ve kalsiyum homeostazında yer alan önemli bir hücre içi organelidir (276). Hipoksi, stres, hipoglisemi, kalsiyumun azalması, oksidatif stres ve yağdan zengin diyet gibi çeşitli fizyolojik koşullar, protein katlama sürecini bozabilir ve sonuç olarak ER'de katlanmamış ve yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olabilir(277). Birkaç çalışma, depresyonlu kişilerin beyin dokusunda yapısal anormallikler olduğunu göstermektedir. Literatürde bu konu hakkındaki belgelenmiş durumlardan biri, depresyonda hipokampus hacminde atrofi olmasıdır.(278) Bu durumun patofizyolojisinde

yer alan mekanizmalar arasında endoplazmik retikulumdaki bozukluklardan da bahsedilmiştir.

Literatür bilgisi gözden geçirildiğinde depresyonun fizyopatolojisinde ER stresinin rol oynayabileceği belirtilse de, depresyonda ER stresinin tedavi ile nasıl değiştiği ve bu etkinin mekanizması hakkında yayınlamış yeterli çalışmaya ulaşamamıştır. Çalışmamızda deneysel kronik hafif stres modeli ile depresyon geliştirilmiş sıçanlar ile, kontrol grubu, depresyon+1 mg sertralin grubu ve depresyon+10 mg sertralin grubu olmak üzere 4 grup oluşturulmuş ve bu 4 grupta sıçanların, hipotalamus ve hipokampus dokularında ER stres biyobelirteçlerinin gen ifadeleri ölçülerek karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular güncel literatür bilgisi eşliğinde tartışılmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarını gözden geçirdiğimizde, hipokampus ATF4 gen ifadesinin depresyon grubunda kontrol grubuna kıyasla artmış olduğu görülmektedir. Bu bulgu, Timberlake ve arkadaşlarının çalışmasında bahsedildiği üzere öğrenilmiş çaresizliği olan sıçanların hipokampus dokularında ATF4 gen ifadesinin arttığı bilgisiyle örtüşmektedir.(248) Ayrıca Omi ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan (260) ve bir Sig-1R uyarıcısı SSRI olan fluvoksaminin sıçanlarda ATF4 translasyonunu düzenleyerek nöroprotektif etkisi olduğu bulgusuna benzer şekilde, çalışmamızda tedavi grubunda yer alan ve yine bir Sig-1R uyarımı sağlayan sertralin tedavisi sonrası hipokampusta, depresyon grubuna kıyasla ATF4 gen ifade düzeyinde azalma tespit edilmiştir. Bu bulgu, ER stresinin yol açtığı depresyonun etkili tedavisinde Sig-1R uyarımının önemli olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda sıçanların hipotalamus ve hipokampus dokularında depresyon grubunda kontrole kıyasla ATF6 gen ifadesinin arttığını ama bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. Literatür verilerinde ise Pavlovsky ve arkadaşlarının(241) çalışmasında kronik kısıtlama stresi sonrası farelerin striatumunda ATF6 gen ifadesinin arttığı ve depresyon gelişimine neden olduğu bulgusu gözlenmiştir. Çalışmamızda depresyon+1 mg sertralin ve depresyon+10 mg sertralin grubunda depresyon ve kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgu da Ma ve arkadaşlarının(263) yaptığı, bir SSRI olan fluoksetin uygulanmasının glioma hücrelerinde ATF6 düzeylerini artırarak apoptozu indüklediği literatür bilgisini desteklememektedir.

Literatür bilgisi incelendiğinde Sharma ve arkadaşlarının(247) yaptığı bir çalışmada hipokampal PERK ifadesinin inhibe edilmesinin bilişsel işlevleri iyileştirebileceği ve Ma ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise(264) bir antidepresan olan desipraminin, gliomada PERK / eIF2 α ve ATF6 sinyal yolları üzerinden otofajiyi indükleyerek antitümör aktivite sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca Chen ve arkadaşlarının çalışmasında (3) ise sertralin tedavisinin PERK, IRE1 α ve CHOP ekspresyonunu arttırarak karaciğer hasarına neden olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada ise depresyon+10 mg grubunda depresyon grubuna kıyasla hipokampus PERK gen ifadesinde istatistiksel olmayan bir azalma bulgusu elde edilmiştir. Li ve arkadaşlarının çalışmasında(246) kronik yenilgi stresi sonrası PERK-eIF2 α sinyal yolun aktivasyonunun depresyon belirtileri ve bellek bozukluğuna neden olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise depresyon grubunda kontrol grubuna göre PERK gen ifadesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişme görülmemiştir.

Literatür verileri gözden geçirildiğinde bir çalışmada MDB'si olup intihar nedeniyle ölen hastaların temporal kortekslerinde GRP78 gen ifadesinin artmış olduğu(252) ayrıca Nevell ve arkadaşlarının(256) 2014 yılında yaptığı bir çalışmada MDB'li hastalarda kontrol grubuna göre GRP78 seviyelerinin anlamlı olarak arttığı ve başka bir çalışmada ise(238) sıçanlarda kronik öngörülemez stres sonrasında GRP78 gen ifadesinde artışın hipokampal ER stresine neden olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada GRP78 gen ifadesinde, depresyon grubunda kontrole göre anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Bunun yanı sıra Jangra ve arkadaşlarının çalışmasında(2) sıçanlarda kronik kısıtlama stresi sonrası gelişen hipokampal GRP78 gen ifadesinde *honokiol* tedavisiyle birlikte azalma tespit edilmiştir. Bu veriyi doğrular nitelikte, çalışmamızda, depresyon+1 mg sertralin grubunda, depresyon grubuna kıyasla hipokampal GRP78 gen ifadesinde azalma elde edilmiştir. Bu bulgu depresyonunun etkili bir şekilde tedavisinin ER stres düzeyinde azalmayı sağladığı hipotezimizi desteklemektedir. Ayrıca hipokampal GRP78 gen ifadesinin, depresyon+10 mg sertralin grubunda, depresyon+1 mg sertralin grubuna göre daha az olması, sertralinin ER stresi düzeltici etkisinin, doz artışıyla doğru orantılı olduğunu düşündürmektedir.

Chen ve arkadaşlarının(3) 2014 yılında yayınladığı bir çalışmada sertralin tedavisi sonrasında gelişen karaciğer hasarının altın yatan nedenlerden birinin IRE1 α gen ifadesindeki artışı olduğu belirtilse de, çalışmamızda sertralin tedavisi ile kontrol ve depresyon grubuna kıyasla IRE1 α gen ifadesinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim saptanmamıştır.

Nevell ve arkadaşlarının(256) yaptığı bir çalışmada MDB'li hastalarda ve Timberlake ve arkadaşlarının(248) yaptığı bir çalışmada öğrenilmiş çaresizliği olan

sıçanlarda, Pavlovsky ve arkadaşlarının (241) çalışmasında kronik kısıtlama stresine maruz kalan sıçanların striatumunda, Huang ve arkadaşlarının(244) yaptığı bir çalışmada farelerde sosyal yenilgi stresi sonrası amigdalada ve son olarak Jangra ve arkadaşlarının(240) 2017 tarihli çalışmasında farelerde kronik kısıtlama stresi sonrası prefrontal kortekste CHOP gen ifadesinin arttığı bildirilse de, çalışmamızda sıçanların hipokampus ve hipotalamus dokularında CHOP gen ifadesinde bu bulguları destekleyecek şekilde anlamlı bir değişme gözlenmemiştir. Ayrıca hipotalamik CHOP gen ifadesinin depresyon+1 mg sertralin grubunda hem kontrol hem de depresyon grubuna göre artmış olması, hipokampal CHOP ifadesinin depresyon+10 mg sertralin grubunda, kontrole göre arttığı bulgusu, Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bildirilen(3) sertralin tedavisi sonrasında CHOP gen ifadesinde artış olduğu bulgusu ile uyumludur.

Behnke ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (252) MDB'ye bağlı intihar sebebiyle ölenlerin temporal kortekslerinde kalretikülin ekspresyonunun artmış olduğu bildirilse de çalışmamızda hipokampal ve hipotalamik CALR gen ekspresyonunun depresyonda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte Bown ve arkadaşlarının çalışmasında ise (253) suisid girişimi sonrası ölen hastaların bir kısmında CALR gen ekspresyon seviyesinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Çalışmamızda elde edilen 2 bulgu ayrıca göze çarpmaktadır. Bunlardan ilki hipotalamik CALR gen ifadesinde sertralin+1 mg grubunda, depresyona kıyasla azalma olması, ikincisi ise hipokampusta, depresyon+10 mg sertralin grubunda, depresyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde CALR gen ifadesinde azalma tespit edilmesidir. Bu veriler antidepresan tedavinin, ER stresini azalttığı hipotezimizi desteklemektedir. Literatür verisinde bu bağlamda çalışma görülmediği için ayrıca anlam taşımaktadır.

Güncel literatür verisi gözden geçirildiğinde HSP47 gen ifadesi ile ruhsal hastalıklar ve antidepresan kullanımı arasında bağlantı olup olmadığına dair yapılmış bir çalışma görülmemiştir. Bu sebeple çalışmamızda ortaya çıkan ve bu eksikliği giderebilecek önemli sonuçlardan biri de hipotalamik HSP47 gen ifadesinin, depresyon+1 mg sertralin ve depresyon+10 mg sertralin gruplarında, depresyon grubuna kıyasla azalma olduğu sonucudur. Bu veri de, MDB'de etkili bir antidepresan tedaviyle birlikte ER stres biyobelirteçlerinde azalma beklendiği hipotezimizi desteklemektedir.

Çalışmamız verilerine göre hipotalamustaki XBP1 gen ifadesinde depresyon grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artma saptanmıştır.

Literatür bu gen açısından incelendiğinde, Timberlake ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (248) öğrenilmiş çaresizliği olan farelerde hipokampal XBP1 gen ifadesinde artış olduğu, benzer şekilde Li ve arkadaşlarının çalışmasında (245) sosyal yenilgi stresinden sonra farelerde hipokampal XBP1 gen ifadesinde artış olduğu ve yine başka bir çalışmada ise (241) depresyonda XBP1 gen ifadesinde artışın sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda, hipokampal XBP1 gen ifadesinde, depresyon grubu ile karşılaştırıldığında, depresyon+10 mg sertralin grubunda azalma olduğu görülmüştür. Bu sonuç da, Terada ve arkadaşlarının (261) yine bir Sig-R uyarıcısı SSRI olan fluvoksaminin XBP1 düzeylerinde azalma ile farelerdeki depresyon tablosunu iyileştirdiği bilgisiyle örtüşmektedir. Ayrıca çalışmamızdaki hipokampal XBP1 gen ifadesinde depresyon+10 mg sertralin grubunda, depresyon+1 mg sertralin grubuna kıyasla daha az olduğu bulgusu, doz artırımı ile gerçekleşen antidepresan etkinin olası bir nedeninin XBP1 gen ifadesinde azalma olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Güncel araştırmalar, ER stresinin depresyonun patofizyolojisinde anahtar bir rol oynadığını göstermektedir. Çalışmamızda mevcut hipotezlerimizi araştırmak için, ER stresinde rol alan çok sayıda biyobelirtecın gen ifadeleri, depresyon modelinde, kontrol ve tedavi grubuyla karşılaştırılmıştır.

Çalışmamız, depresyonda bir ER stres belirteci olan HSP47'nin gen ifadelerinin ölçüldüğü ilk çalışmadır. Bu bağlamda elde edilen, depresyonda sertralin tedavisi ile HSP47 gen ifadesinde azalma sonucu önemlidir. Etkili bir antidepresan tedaviyle depresyondaki yükselmiş ER stresi düzeyi azaltılabilir.

Çalışmamızda elde edilen, literatür bilgisiyle uyumlu olarak, depresyonda hipokampal ATF4 gen ifadesinde artışı bulgusu, hiperaktif ER stresinin, depresyon etyolojisinde rolü olduğunu göstermektedir.

Ayrıca çalışmamızda, HSP47, CALR ve XBP1 gen ifadesinin tedaviyle azalması sonucu, depresyondaki antidepresan etkinliğin olası mekanizmalarından birinin ER stres düzeyinin azaltılması olduğunu göstermektedir. Gelecekteki çalışmalarda ER stres inhibisyonunun depresyonda olumlu etkileri olabileceği yönelik araştırmalar önerilebilir.

Güncel literatür bilgisi incelendiğinde depresyonda, ER stres belirteçlerinden ATF6, GRP78, CHOP, XBP1 ve kalretikulin düzeylerinde artış olduğu verileri görülmüştür. Çalışmamızda ise bu genlerin ifadesinde, depresyonda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuç bu konuda tutarlı bir veriye ulaşmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, çalışmamızda elde edilen verileri doğrulayabilecek insan çalışmalarına ve ER stresindeki değişimin hangi mekanizmalarla olduğunun aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca ER stresi ile bağlantılı olmasından dolayı oksidatif stresin de birlikte araştırılması önerilmektedir.



7. KAYNAKÇA

1. Cui J, Yang K, Yu X, Wang J, Li J, ... YZ-MP and, et al. Chronic fluoxetine treatment upregulates the activity of the ERK1/2-NF- κ B signaling pathway in the hippocampus and prefrontal cortex of rats exposed to forced. karger.com [Internet]. [cited 2021 Apr 24]; Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/449165>
2. Jangra A, Dwivedi S, Sriram CS, Gurjar SS, Kwatra M, Sulakhiya K, et al. Honokiol abrogates chronic restraint stress-induced cognitive impairment and depressive-like behaviour by blocking endoplasmic reticulum stress in the hippocampus of mice. *Eur J Pharmacol.* 2016 Jan 5;770:25–32.
3. Chen S, Xuan J, Couch L, Iyer A, Wu Y, Li QZ, et al. Sertraline induces endoplasmic reticulum stress in hepatic cells. *Toxicology.* 2014 Aug 1;322:78–88.
4. Yoshida H. ER stress and diseases. *FEBS J* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2021 Apr 24];274(3):630–58. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1742-4658.2007.05639.x>
5. Hayashi T. Conversion of psychological stress into cellular stress response: Roles of the sigma-1 receptor in the process. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2021 Apr 24];69(4):179–91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/pcn.12262>
6. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara; 2015.
7. Reynolds EH, Wilson JVK. Depression and anxiety in Babylon [Internet]. Vol. 106, *Journal of the Royal Society of Medicine*. Royal Society of Medicine Press; 2013 [cited 2020 Jul 7]. p. 478–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3842853/>
8. Tipton CM. The history of “Exercise Is Medicine” in ancient civilizations. *Adv Physiol Educ.* 2015;38(2):109–17.
9. Tesařová D. Aulus Cornelius Celsus and a regimen. *Cas Lek Cesk.* 2018;157(5):263–7.
10. Stone MH. Historical Aspects of Mood Disorders. In: *The American Psychiatric Publishing textbook of mood disorders*. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2006. p. 3–16.
11. Aydemir O, Malhi GS. Aretaeus of Cappadocia. *Acta Neuropsychiatr* [Internet]. 2007 [cited 2020 Jul 8];19(1):62–3. Available from: [/core/journals/acta-neuropsychiatrica/article/aretaeus-of-cappadocia/D7B1B918F231BA160B5BD46210D31068](http://core/journals/acta-neuropsychiatrica/article/aretaeus-of-cappadocia/D7B1B918F231BA160B5BD46210D31068)
12. Brink A. Depression and loss. A theme in Robert Burton’s “Anatomy of Melancholy” (1621). *Can J Psychiatry.* 1979;24(8):767–72.
13. Rössler W. The stigma of mental disorders. *EMBO Rep.* 2016 Sep;17(9):1250–3.
14. Mondimore FM. Kraepelin and manic-depressive insanity: An historical perspective. *Int Rev Psychiatry.* 2005 Feb;17(1):49–52.

15. De Sousa A. Freudian theory and consciousness: A conceptual analysis. *Mens Sana Monogr.* 2011 Jan;9(1):210–7.
16. Gaudiano BA. Cognitive-behavioural therapies: Achievements and challenges. Vol. 11, *Evidence-Based Mental Health*. 2008. p. 5–7.
17. Pluskota A. The application of positive psychology in the practice of education. *Springerplus.* 2014;3(1):1–7.
18. Psychiatric Association A. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL MENTAL DISORDERS The Committee on Nomenclature and Statistics of the American Psychiatric Association AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION MENTAL HOSPITAL SERVICE. 1952.
19. Association AP, Statistics C on N and. DSM-II: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association; 1975.
20. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition. Arlington. 2013.
21. Halmai Z, Dome P, Vereczkei A, Abdul-Rahman O, Szekely A, Gonda X, et al. Associations between depression severity and purinergic receptor P2RX7 gene polymorphisms. *J Affect Disord* [Internet]. 2013 Aug 15 [cited 2020 Jul 8];150(1):104–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602648/>
22. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) [Internet]. Vol. 289, *Journal of the American Medical Association*. JAMA; 2003 [cited 2020 Jul 8]. p. 3095–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12813115/>
23. Hossein Fatemi S, Clayton PJ. The medical basis of psychiatry: Fourth edition. *The Medical Basis of Psychiatry: Fourth Edition*. 2016.
24. McIntosh E, Gillanders D, Rodgers S. Rumination, goal linking, daily hassles and life events in major depression. *Clin Psychol Psychother.* 2010;
25. HS A, Akiskal HS. Mood Disorders: Clinical Features. In: Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 2009.
26. Noble RE. Depression in women. *Metabolism.* 2005;
27. Lee LC, Casanueva CE, Martin SL. Depression among female family planning patients: Prevalence, risk factors, and use of mental health services. *J Women's Heal.* 2005;
28. Williams DR, González HM, Neighbors H, Nesse R, Abelson JM, Sweetman J, et al. Prevalence and distribution of major depressive disorder in African Americans, Caribbean blacks, and non-Hispanic whites: Results from the National Survey of American Life. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;
29. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *J Am Med Assoc.* 1996;
30. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of

- observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999;
31. Maj M, Veltro F, Pirozzi R, Lohr S, Magliano L. Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: A prospective study. *Am J Psychiatry*. 1992;
 32. Schulberg HC, Mulsant B, Schulz R, Rollman BL, Houck PR, Reynolds CF. Characteristics and course of major depression in older primary care patients. *Int J Psychiatry Med*. 1998;
 33. Helvacı Çelik F, Hocaoglu Ç. Major Depresif Bozukluk' Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *J Contemp Med*. 2016;
 34. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yetiştirimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları. Ankara TC Sağlık Bakanl. 1998;
 35. Hagop S, Akiskal MD. Mood disorders. Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan Sadock's Compr Textb Psychiatry 8nd Ed Ankara Güneş Bookst. 2007;1611–52.
 36. TAMAM L, NAMLI Z, KARAYTUĞ MO. Depresyon Kliniği. *Türkiye Klin Psychiatry - Spec Top* [Internet]. 2012 [cited 2020 Jul 8];5(2):34–8. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-depresyon-klinigi-62979.html>
 37. Black DW, Andreasen NC. Mood Disorders. *Introd Textb psychiatry 6th edn* Washingt DC, USA Am Psychiatr Publ Inc. 2014;166.
 38. HS A. Mood Disorders: Clinical Features. In: Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 2017.
 39. Yavuz R. DEPRESYONUN KLİNİĞİ. İstanbul; 1999 Dec.
 40. Yavuz R. Depresyonun kliniği. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Depresyon, Somat ve Psikiyatr Aciller Sempozyumu. 1999;29–34.
 41. Malhi GS, Coulston CM, Fritz K, Lampe L, Bargh DM, Ablett M, et al. Unlocking the diagnosis of depression in primary care: Which key symptoms are GPs using to determine diagnosis and severity. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;
 42. Malhi GS, Outhred T, Morris G, Boyce PM, Bryant R, Fitzgerald PB, et al. Royal Australian and New Zealand college of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Med J Aust*. 2018;
 43. Malhi GS, Mann JJ. Depression [Internet]. Vol. 392, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018 [cited 2020 Jul 2]. p. 2299–312. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673618319482/fulltext>
 44. Fritz K, Russell AMT, Allwang C, Kuiper S, Lampe L, Malhi GS. Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable? *Bipolar Disord*. 2017;
 45. Kendler KS, Kuhn J, Prescott CA. The Interrelationship of Neuroticism, Sex, and Stressful Life Events in the Prediction of Episodes of Major Depression. *Am J Psychiatry*. 2004;
 46. Öngür D, Farabaugh A, Iosifescu D V., Perlis R, Fava M. Tridimensional personality questionnaire factors in major depressive disorder: Relationship to anxiety disorder comorbidity and age of onset. *Psychother Psychosom*. 2005;

47. Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry*. 2004;
48. Munk-Olsen T, Laursen TM, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB. New parents and mental disorders: A population-based register study. *J Am Med Assoc*. 2006;
49. Dennis CL, Hodnett E. Psychosocial and psychological interventions for treating postpartum depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.
50. Craig Nelson J, Davis JM. DST studies in psychotic depression: A meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1997;
51. Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, Geddes JR, Nolen WA. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2006.
52. Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, Stewart JW. Depression with atypical features in the national comorbidity survey classification, description, and consequences. *Archives of General Psychiatry*. 2003.
53. Stewart JW, Tricamo E, McGrath PJ, Quitkin FM. Prophylactic efficacy of phenelzine and imipramine in chronic atypical depression: Likelihood of recurrence on discontinuation after 6 months' remission. *Am J Psychiatry*. 1997;
54. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. In: *Depression: The Science of Mental Health*. 2013.
55. Brown GW, Harris T. Social origins of depression: A study of psychiatric disorder in women. *Social Origins of Depression: A Study of Psychiatric Disorder in Women*. 2012.
56. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2000.
57. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999;
58. Li M, D'Arcy C, Meng X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: Systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychological Medicine*. 2016.
59. Smith DJ, Escott-Price V, Davies G, Bailey MES, Colodro-Conde L, Ward J, et al. Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci. *Mol Psychiatry*. 2016;
60. Teicher MH, Samson JA. Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *American Journal of Psychiatry*. 2013.
61. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: A quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*. 2011;
62. Egeland M, Zunszain PA, Pariante CM. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015.

63. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: Evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry*. 2014;
64. McGuffin P, Cohen S, Knight J. Homing in on depression genes. *American Journal of Psychiatry*. 2007.
65. Bosker FJ, Hartman CA, Nolte IM, Prins BP, Terpstra P, Posthuma D, et al. Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Mol Psychiatry*. 2011;
66. Sullivan P, Andreassen OA, Anney RJL, Asherson P, Ashley-Koch A, Blackwood D, et al. Don't give up on GWAS [Internet]. Vol. 17, *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2012 [cited 2020 Jul 8]. p. 2–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21826059/>
67. Wray NR, Pergadia ML, Blackwood DHR, Penninx BWJH, Gordon SD, Nyholt DR, et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: New results, meta-analysis, and lessons learned. *Mol Psychiatry*. 2012;
68. Herken H. Depresyonun Etiyolojisinde Genetik Kanıtlar. *Turkish J Clin Psychiatry* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jul 8];5(80):5–10. Available from: <https://dx.doi.org/>
69. Arias B, Gastó C, Catalán R, Gutiérrez B, Pintor L, Faanás L. The 5-HT_{2A} receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2001 Dec 8 [cited 2020 Jul 8];105(8):801–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11803534/>
70. Manki H, Kanba S, Muramatsu T, Higuchi S, Suzuki E, Matsushita S, et al. Dopamine D₂, D₃ and D₄ receptor and transporter gene polymorphisms and mood disorders. *J Affect Disord*. 1996;
71. Peroutka SJ, Price SC, Wilhoit TL, Jones KW. Comorbid migraine with aura, anxiety, and depression is associated with dopamine D₂ receptor (DRD₂) NcoI alleles. *Mol Med*. 1998;
72. Zill P, Engel R, Baghai TC, Juckel G, Frodl T, Müller-Siecheneder F, et al. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2002;
73. Kelsoe JR. Mood disorders: genetics. *Kaplan Sadock's Compr Textb psychiatry* Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia. 2005;1582–93.
74. Williams DR, Neighbors HW. Duygudurum Bozuklukları Üzerine Sosyal Bakış Açıları. Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. Eds: DJ Stein, DJ Kupfer, AF Schatzberg, Çeviri Editörü T Oral, İstanbul. The American Psychiatric Publishing) Sigma Publishing; 2007.
75. Taylor D, Richardson P. The psychoanalytic/psychodynamic approach to depressive disorders. *Oxford Textb Psychiatry*. 2005;127–36.
76. Brenner C. A psychoanalytic perspective on depression. *J Am Psychoanal Assoc* [Internet]. 1991 Mar 1 [cited 2020 Jul 8];39(1):25–43. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2026854>

77. Bleichmar HB. Some subtypes of depression and their implications for psychoanalytic treatment. *Int J Psychoanal.* 1996;
78. Ferster CB. A functional analysis of depression. *Am Psychol.* 1973;
79. Lewinsohn PM. A behavioral approach to depression. In: *The psychology of depression: Contemporary theory and research.* 1974.
80. Mavissakalian M, Perel J, Guo S. Specific side effects of long-term imipramine management of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(2):155–61.
81. Buyck D. Depression in Context: Strategies for Guided Action. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jul 8];4(5):201. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC327139/>
82. Ottenbreit ND, Dobson KS. Avoidance and depression: The construction of the Cognitive-Behavioral Avoidance Scale. *Behav Res Ther.* 2004;
83. Barlow DH. *Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic*, 2nd ed. *Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic*, 2nd ed. New York, NY, US: Guilford Press; 2002. xvi, 704–xvi, 704.
84. Chawla N, Ostafin B. Experiential avoidance as a functional dimensional approach to psychopathology: An empirical review. *Journal of Clinical Psychology.* 2007.
85. Özmen M. Depresyonda dinamik nedenler. *Duygudurum Dizisi.* 2001;6:283–7.
86. Karamustafalıoğlu O. *Temel ve klinik psikiyatri.* Güneş Tıp Kitapevleri. 2018;
87. Savaşır I, Batur S. Bilişsel-davranışçı görüşme ve değerlendirme süreçleri. I. Bilişsel davranışçı Ter içinde. 2003;(s 17).
88. Masson J, Sagné C, Hamon M, El Mestikawy S. Neurotransmitter transporters in the central nervous system. *Pharmacological Reviews.* 1999.
89. Llinás RR. Depolarization-release coupling systems in neurons. *Neurosci Res Program Bull.* 1977;15(4):555–687.
90. Starke K, Taube HD, Borowski E. Pre- and postsynaptic receptors in catecholaminergic transmission. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* [Internet]. 1977 Jan [cited 2020 Jul 8];297(1 Supplement). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/193051/>
91. Lester HA, Cao Y, Mager S. Listening to neurotransmitter transporters. *Neuron.* 1996.
92. Sonders MS, Zhu SJ, Zahniser NR, Kavanaugh MP, Amara SG. Multiple ionic conductances of the human dopamine transporter: The actions of dopamine and psychostimulants. *J Neurosci.* 1997;
93. Elhwuegi AS. Central monoamines and their role in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2004.
94. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF. *The American Psychiatric Publishing textbook of mood disorders.* American Psychiatric Pub; 2007.

95. Foote SL, Bloom FE, Aston Jones G. Nucleus locus ceruleus: New evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiological Reviews*. 1983.
96. Keltner NL, Hogan B, Knight T, Royals LA. Biological perspectives: Adrenergic, cholinergic, GABAergic, and glutaminergic receptor function in the CNS. *Perspect Psychiatr Care*. 2001;
97. Piñeyro G, Blier P. Autoregulation of serotonin neurons: Role in antidepressant drug action. *Pharmacological Reviews*. 1999.
98. Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression? *Biological Psychiatry*. 2003.
99. Hensler JG. Regulation of 5-HT_{1A} receptor function in brain following agonist or antidepressant administration. *Life Sciences*. 2003.
100. Nutt DJ, Baldwin DS, Clayton AH, Elgie R, Lecrubier Y, Montejo AL, et al. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006.
101. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pramipexole Added to Mood Stabilizers for Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Am J Psychiatry*. 2004;
102. Meyer JH, Krüger S, Wilson AA, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A, et al. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport*. 2001;
103. Krystal JH, D'Souza DC, Petrakis IL, Belger A, Berman RM, Charney DS, et al. NMDA agonists and as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. *Harvard Review of Psychiatry*. 1999.
104. Krystal JH, Sanacora G, Duman RS. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: The path to ketamine and beyond. *Biological Psychiatry*. 2013.
105. Öngür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;
106. Yüksel C, Öngür D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biological Psychiatry*. 2010.
107. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;
108. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* (80-). 2010;
109. Iadarola ND, Niciu MJ, Richards EM, Vande Voort JL, Ballard ED, Lundin NB, et al. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: A perspective review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2015.
110. Watanabe M, Maemura K, Kanbara K, Tamayama T, Hayasaki H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. In: *International Review of Cytology*. 2002.

111. Sanacora G, Mason GF, Krystal JH. Impairment of GABAergic transmission in depression: New insights from neuroimaging studies. *Critical Reviews in Neurobiology*. 2000.
112. Lloyd KG, Thuret F, Pilc A. Upregulation of γ -aminobutyric acid (GABA) B binding sites in rat frontal cortex: A common action of repeated administration of different classes of antidepressants and electroshock. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985;
113. Sanacora G. Cortical Inhibition, Gamma-Aminobutyric Acid, and Major Depression: There Is Plenty of Smoke but Is There Fire? *Biological Psychiatry*. 2010.
114. Cross JA, Horton RW. Effects of chronic oral administration of the antidepressants, desmethylimipramine and zimelidine on rat cortical GABAB binding sites: a comparison with 5-HT₂ binding site changes. *Br J Pharmacol*. 1988;
115. R. K, J. C. Depression: An inflammatory illness? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2012.
116. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, et al. Psychiatric Complications of Long-term Interferon Alfa Therapy. *Arch Intern Med*. 1987;
117. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;
118. Peruga I, Hartwig S, Thöne J, Hovemann B, Gold R, Juckel G, et al. Inflammation modulates anxiety in an animal model of multiple sclerosis. *Behav Brain Res*. 2011;
119. Haji N, Mandolesi G, Gentile A, Sacchetti L, Fresegna D, Rossi S, et al. TNF- α -mediated anxiety in a mouse model of multiple sclerosis. *Exp Neurol*. 2012;
120. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Choudhury S, Musaelyan K, Myint AM, et al. Interleukin-1 β : A new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 2012;
121. Borsini A, Alboni S, Horowitz MA, Tojo LM, Cannazza G, Su KP, et al. Rescue of IL-1 β -induced reduction of human neurogenesis by omega-3 fatty acids and antidepressants. *Brain Behav Immun*. 2017;
122. Mark KS, Trickler WJ, Miller DW. Tumor necrosis factor- α induces cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin release in brain microvessel endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;
123. Cheng Y, Dese S, Martinez A, Worthen RJ, Jope RS, Beurel E. TNF α disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice. *Brain Behav Immun*. 2018;
124. Stenzel D, Huttner WB. Role of maternal thyroid hormones in the developing neocortex and during human evolution. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2013.
125. Fountoulakis K, Kantartzis S, Siamouli M, Panagiotidis P, Kaprinis S, Iacovides A, et al. Peripheral thyroid dysfunction in depression. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2006.
126. Ordas DM, Labbate LA. Routine screening of thyroid function in patients

- hospitalized for major depression or dysthymia? *Ann Clin Psychiatry*. 1995;
127. Davis JD, Stern RA, Flashman LA. Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: Significance in the elderly. *Current Psychiatry Reports*. 2003.
 128. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;
 129. Eşel E. Depresyondaki Nöroendokrinolojik Bulgular. *Klinik*. 2000;
 130. Claes SJ. CRH, Stress, and Major Depression: A Psychobiological Interplay. *Vitam Horm*. 2004;
 131. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: Implications for therapy. *Journal of Affective Disorders*. 2001.
 132. Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Reviews*. 1996.
 133. Van Pett K, Viau V, Bittencourt JC, Chan RKW, Li HY, Arias C, et al. Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse. *J Comp Neurol*. 2000;
 134. Holsboer F, Ising M. Central CRH system in depression and anxiety - Evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *European Journal of Pharmacology*. 2008.
 135. Gold PW, Chrousos GP. The endocrinology of melancholic and atypical depression: Relation to neurocircuitry and somatic consequences. In: *Proceedings of the Association of American Physicians*. 1999.
 136. Disabato B, Bauer IE, Soares JC, Sheline Y. Neural Structure and Organization of Mood Pathology. *The Oxford Handbook of Mood Disorders*. 2016.
 137. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of Affective Disorders*. 2012.
 138. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering from depression: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2004.
 139. Duman RS. Depression: A case of neuronal life and death? *Biological Psychiatry*. 2004.
 140. Koolschijn PCMP, Van Haren NEM, Lensvelt-Mulders GJLM, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2009;
 141. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*. 2003;
 142. Hasler G, Fromm S, Alvarez RP, Luckenbaugh DA, Drevets WC, Grillon C. Cerebral blood flow in immediate and sustained anxiety. *J Neurosci*. 2007;
 143. Frodl TS, Koutsoulcris N, Bottlender R, Born C, Jäger M, Scupin I, et al.

- Depression-related variation in brain morphology over 3 years: Effects of stress? Arch Gen Psychiatry. 2008;
144. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron. 2005;
 145. Gartlehner G, Wagner G, Matyas N, Titscher V, Greimel J, Lux L, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: Review of systematic reviews. BMJ Open. 2017.
 146. Malhi G. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. Medical Journal of Australia. 2018.
 147. Gelenberg, A.J., Freeman, M.P., Markowitz, J.C., Rosenbaum, J.F., Thase, M.E.,.... Trivedi MH. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. American Psychiatric Association. 2010.
 148. The National Institute for Health and Care Excellence. Depression. The Treatment and Management of Depression in Adults. NICE guidelines [CG90]. 2009.
 149. Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E, Andersson G, Hollon SD, Van Straten A. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2014.
 150. Sudak DM. Cognitive behavioral therapy for depression. Psychiatric Clinics of North America. 2012.
 151. Shinohara K, Honyashiki M, Imai H, Hunot V, Caldwell DM, Davies P, et al. Behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013.
 152. Weissman MM. A brief history of interpersonal psychotherapy. Psychiatric Annals. 2006.
 153. Mulder R, Boden J, Carter J, Luty S, Joyce P. Ten month outcome of cognitive behavioural therapy v. interpersonal psychotherapy in patients with major depression: A randomised trial of acute and maintenance psychotherapy. Psychol Med. 2017;
 154. Gabbard GO. Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders. Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders. 2014.
 155. Cuijpers P, Donker T, Weissman MM, Ravitz P, Cristea IA. Interpersonal psychotherapy for mental health problems: A comprehensive meta-analysis. Am J Psychiatry. 2016;
 156. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. The American journal of psychiatry. 1965.
 157. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2013.
 158. Undurraga J, Baldessarini RJ. Direct comparison of tricyclic and serotonin-reuptake inhibitor antidepressants in randomized head-to-head trials in acute major depression: Systematic review and meta-Analysis. Journal of Psychopharmacology. 2017.

159. Moret C, Isaac M, Briley M. Review: Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Psychopharmacology*. 2009.
160. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;
161. Kamenov K, Twomey C, Cabello M, Prina AM, Ayuso-Mateos JL. The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: A meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2016.
162. Jobst A, Brakemeier EL, Buchheim A, Caspar F, Cuijpers P, Ebmeier KP, et al. European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe. *Eur Psychiatry*. 2016;
163. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2005.
164. Jakubovski E, Varigonda AL, Freemantle N, Taylor MJ, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: Dose-response relationship of selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2016.
165. Debonnel G, Saint-André É, Hébert C, De Montigny C, Lavoie N, Blier P. Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;
166. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Muller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry*. 2000;
167. Malhi GS, Gershon S, Outhred T. Lithiumeter: Version 2.0. *Bipolar Disord* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Feb 23];18(8):631–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063207/>
168. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran A V., Bauer M, Del Giovane C, et al. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: A systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015.
169. Zhou X, Ravindran A V., Qin B, Del Giovane C, Li Q, Bauer M, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: Systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2015.
170. Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics: A review of the current literature. *Journal of Psychiatric Practice*. 2008.
171. Cooper-Kazaz R, Lerer B. Efficacy and safety of triiodothyronine supplementation in patients with major depressive disorder treated with specific serotonin reuptake

- inhibitors. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008.
172. Candy B, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008.
 173. Malhi GS, Ng F, Berk M. Dual-dual action? Combining venlafaxine and mirtazapine in the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;
 174. Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: A systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006.
 175. Soleimani L, Lapidus KAB, Iosifescu D V. *Diagnosis and Treatment of Major Depressive Disorder*. Neurologic Clinics. 2011.
 176. Payne NA, Prudic J. Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT. *Journal of Psychiatric Practice*. 2009.
 177. American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy. *The practice of electroconvulsive therapy. Recommendations for treatment, training, and privileging: a task force report of the American Psychiatric Association*. 2001.
 178. Gabriel A, Violato C. Knowledge of and attitudes towards depression and adherence to treatment: The Antidepressant Adherence Scale (AAS). *J Affect Disord*. 2010;
 179. Overview | Guidance on the use of electroconvulsive therapy | Guidance | NICE.
 180. Pagnin D, De Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in Depression: A Meta-Analytic Review. *Journal of ECT*. 2004.
 181. Chokroverty S, Hening W, Wright D, Walczak T, Goldberg J, Burger R, et al. Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Electromyogr*. 1995 Feb 1;97(1):36–42.
 182. Pascual-Leone A, Catalá MD, Pascual-Leone Pascual A. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology*. 1996;
 183. Brunelin J, Fecteau S. Can the effects of noninvasive brain stimulation alleviating neuropsychiatric symptoms result from a common beneficial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Brain Stimulation*. 2015.
 184. Ueyama E, Ukai S, Ogawa A, Yamamoto M, Kawaguchi S, Ishii R, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;
 185. Martin OLR, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Pérez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2003.
 186. Yüksel N, Soyğür H, Tural Ü, Demet MM. *Temel psikofarmakoloji*. Ankara, Türkiye Psikiyatr Derneği. 2010;
 187. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008.

188. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Avanzini G, Bestmann S, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*. 2009.
189. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. 2008;
190. Malone DA, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2009 Feb 15 [cited 2021 Feb 23];65(4):267–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18842257/>
191. Hälbig TD, Gruber D, Kopp UA, Schneider GH, Trottenberg T, Kupsch A. Pallidal stimulation in dystonia: Effects on cognition, mood, and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;
192. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: A review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2005.
193. Zanutto TM, Quaresma PGF, Guadagnini D, Weissmann L, Santos AC, Vecina JF, et al. Blocking iNOS and endoplasmic reticulum stress synergistically improves insulin resistance in mice. *Mol Metab*. 2017;
194. Imai T, Kosuge Y, Saito H, Uchiyama T, Wada T, Shimba S, et al. Neuroprotective effect of S-allyl-L-cysteine derivatives against endoplasmic reticulum stress-induced cytotoxicity is independent of calpain inhibition. *J Pharmacol Sci*. 2016;
195. Palade GE, Porter KR. STUDIES ON THE ENDOPLASMIC RETICULUM. *J Exp Med*. 1954;
196. English AR, Zurek N, Voeltz GK. Peripheral ER structure and function. *Current Opinion in Cell Biology*. 2009.
197. Borgese N, Francolini M, Snapp E. Endoplasmic reticulum architecture: structures in flux. *Current Opinion in Cell Biology*. 2006.
198. Orrenius S, Ericsson JL. Enzyme-membrane relationship in phenobarbital induction of synthesis of drug-metabolizing enzyme system and proliferation of endoplasmic membranes. *J Cell Biol* [Internet]. 1966 [cited 2021 Feb 23];28(2):181–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5914688/>
199. Hetz C. The unfolded protein response: Controlling cell fate decisions under ER stress and beyond [Internet]. Vol. 13, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Nature Publishing Group; 2012 [cited 2021 Feb 23]. p. 89–102. Available from: www.nature.com/reviews/molcellbio
200. Oakes SA, Papa FR. The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Human Pathology. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2015 Jan 24;10(1):173–94.
201. Shore GC, Papa FR, Oakes SA. Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response. Vol. 23, *Current Opinion in Cell Biology*. 2011. p. 143–9.
202. Cox JS, Walter P. A novel mechanism for regulating activity of a transcription

- factor that controls the unfolded protein response. *Cell*. 1996;
203. Sidrauski C, Walter P. The transmembrane kinase Ire1p is a site-specific endonuclease that initiates mRNA splicing in the unfolded protein response. *Cell*. 1997;
 204. Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, Zeng H, Ron D. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. *Mol Cell*. 2000;5(5):897–904.
 205. Bommiasamy H, Back SH, Fagone P, Lee K, Meshinchi S, Vink E, et al. ATF6 α induces XBP1-independent expansion of the endoplasmic reticulum. *J Cell Sci*. 2009;
 206. Sriburi R, Jackowski S, Mori K, Brewer JW. XBP1: A link between the unfolded protein response, lipid biosynthesis, and biogenesis of the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol*. 2004;
 207. Lee A-H, Iwakoshi NN, Glimcher LH. XBP-1 Regulates a Subset of Endoplasmic Reticulum Resident Chaperone Genes in the Unfolded Protein Response. *Mol Cell Biol*. 2003 Nov 1;23(21):7448–59.
 208. Acosta-Alvear D, Zhou Y, Blais A, Tsikitis M, Lents NH, Arias C, et al. XBP1 Controls Diverse Cell Type- and Condition-Specific Transcriptional Regulatory Networks. *Mol Cell*. 2007;
 209. Bernales S, McDonald KL, Walter P. Autophagy counterbalances endoplasmic reticulum expansion during the unfolded protein response. *PLoS Biol*. 2006;
 210. Travers KJ, Patil CK, Wodicka L, Lockhart DJ, Weissman JS, Walter P. Functional and genomic analyses reveal an essential coordination between the unfolded protein response and ER-associated degradation. *Cell*. 2000;
 211. Lin JH, Li H, Yasumura D, Cohen HR, Zhang C, Panning B, et al. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. *Science* (80-). 2007;
 212. Bettigole SE, Glimcher LH. Endoplasmic reticulum stress in immunity [Internet]. *Annual Review of Immunology* Mar 21, 2015 p. 107–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25493331/>
 213. Korennykh A, Walter P. Structural Basis of the Unfolded Protein Response. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2012 Nov 10;28(1):251–77.
 214. Casas C. GRP78 at the centre of the stage in cancer and neuroprotection. Vol. 11, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Research Foundation; 2017.
 215. Mao J, Hu Y, Ruan L, Ji Y, Lou Z. Role of endoplasmic reticulum stress in depression (Review). *Mol Med Rep* [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 25];20(6):4774–80. Available from: [/pmc/articles/PMC6854536/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31254536/)
 216. Carrara M, Prischi F, Nowak PR, Kopp MC, Ali MMU. Noncanonical binding of BiP ATPase domain to Ire1 and Perk is dissociated by unfolded protein CH1 to initiate ER stress signaling. *Elife*. 2015 Feb 18;2015(4).
 217. Han J, Back SH, Hur J, Lin YH, Gildersleeve R, Shan J, et al. ER-stress-induced transcriptional regulation increases protein synthesis leading to cell death. *Nat Cell Biol*. 2013 May;15(5):481–90.

218. Yang J, Liu H, Li L, Liu H, Shi W, Yuan X, et al. Structural Insights into IRE1 Functions in the Unfolded Protein Response. *Curr Med Chem*. 2016 Oct 19;23(41):4706–16.
219. Wu R, Zhang QH, Lu YJ, Ren K, Yi GH. Involvement of the IRE1 α -XBP1 pathway and XBP1s-dependent transcriptional reprogramming in metabolic diseases. *DNA Cell Biol*. 2015 Jan 1;34(1):6–18.
220. Papaioannou A, Higa A, Jégou G, Jouan F, Pineau R, Saas L, et al. Alterations of EDEM1 functions enhance ATF6 pro-survival signaling. *FEBS J*. 2018 Nov 1;285(22):4146–64.
221. Mao J, Hu Y, Ruan L, Ji Y, Lou Z. Role of endoplasmic reticulum stress in depression (Review). *Mol Med Rep* [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 23];20(6):4774–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31702816/>
222. Haze K, Yoshida H, Yanagi H, Yura T, Mori K. Mammalian transcription factor ATF6 is synthesized as a transmembrane protein and activated by proteolysis in response to endoplasmic reticulum stress. *Mol Biol Cell*. 1999;
223. Ye J, Rawson RB, Komuro R, Chen X, Davé UP, Prywes R, et al. ER stress induces cleavage of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs. *Mol Cell*. 2000;
224. Shoulders MD, Ryno LM, Genereux JC, Moresco JJ, Tu PG, Wu C, et al. Stress-Independent Activation of XBP1s and/or ATF6 Reveals Three Functionally Diverse ER Proteostasis Environments. *Cell Rep* [Internet]. 2013 Apr 25 [cited 2020 Jul 2];3(4):1279–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583182/>
225. Adachi Y, Yamamoto K, Okada T, Yoshida H, Harada A, Mori K. ATF6 is a transcription factor specializing in the regulation of quality control proteins in the endoplasmic reticulum. *Cell Struct Funct*. 2008;
226. Hiramatsu N, Chiang WC, Kurt TD, Sigurdson CJ, Lin JH. Multiple Mechanisms of Unfolded Protein Response-Induced Cell Death. Vol. 185, *American Journal of Pathology*. Elsevier Inc.; 2015. p. 1800–8.
227. Ito S, Nagata K. Biology of Hsp47 (Serpin H1), a collagen-specific molecular chaperone. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2017.
228. Ito S, Nagata K. Roles of the endoplasmic reticulum–resident, collagen-specific molecular chaperone Hsp47 in vertebrate cells and human disease. *Journal of Biological Chemistry*. 2019.
229. Duarte BDP, Bonatto D. The heat shock protein 47 as a potential biomarker and a therapeutic agent in cancer research. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2018.
230. Muratani T, Yamamoto A, Nagai N, Kubota H, Nagata K. Accumulation of type IV collagen in dilated ER leads to apoptosis in Hsp47-knockout mouse embryos via induction of CHOP. *J Cell Sci*. 2004;
231. Ishida Y, Kubota H, Yamamoto A, Kitamura A, Bächinger HP, Nagata K. Type I collagen in Hsp47-null cells is aggregated in endoplasmic reticulum and deficient in N-propeptide processing and fibrillogenesis. *Mol Biol Cell*. 2006;

232. Yoneda A, Sakai-Sawada K, Minomi K, Minomi K, Tamura Y. Heat shock protein 47 Maintains cancer cell growth by inhibiting the unfolded protein response transducer IRE1 α . *Mol Cancer Res*. 2020;
233. Yoshida H, Haze K, Yanagi H, Yura T, Mori K. Identification of the cis-acting endoplasmic reticulum stress response element responsible for transcriptional induction of mammalian glucose- regulated proteins: Involvement of basic leucine zipper transcription factors. *J Biol Chem*. 1998;
234. Carpio MA, López Sambrooks C, Durand ES, Hallak ME. The arginylation-dependent association of calreticulin with stress granules is regulated by calcium. *Biochem J*. 2010;
235. Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, Blais J, Hu N, et al. ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth. *EMBO J*. 2005;
236. Hill MN, Helleman KGC, Verma P, Gorzalka BB, Weinberg J. Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression. Vol. 36, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2012. p. 2085–117.
237. Liu Y, Yang N, Hao W, Zhao Q, Ying T, Liu S, et al. Dynamic proteomic analysis of protein expression profiles in whole brain of Balb/c mice subjected to unpredictable chronic mild stress: Implications for depressive disorders and future therapies. *Neurochem Int* [Internet]. 2011 Jul [cited 2020 Jul 2];58(8):904–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21349309/>
238. Tan H, Zou W, Jiang J, Tian Y, Xiao Z, Bi L, et al. Disturbance of hippocampal H₂S generation contributes to CUMS-induced depression-like behavior: Involvement in endoplasmic reticulum stress of hippocampus. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2021 Feb 23];47(4):285–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736403/>
239. Zhang X, Bian JS. Hydrogen sulfide: A neuromodulator and neuroprotectant in the central nervous system. Vol. 5, *ACS Chemical Neuroscience*. American Chemical Society; 2014. p. 876–83.
240. Jangra A, Sriram CS, Dwivedi S, Gurjar SS, Hussain MI, Borah P, et al. Sodium Phenylbutyrate and Edaravone Abrogate Chronic Restraint Stress-Induced Behavioral Deficits: Implication of Oxido-Nitrosative, Endoplasmic Reticulum Stress Cascade, and Neuroinflammation. *Cell Mol Neurobiol*. 2017 Jan 1;37(1):65–81.
241. Pavlovsky AA, Boehning D, Li D, Zhang Y, Fan X, Green TA. Psychological stress, cocaine and natural reward each induce endoplasmic reticulum stress genes in rat brain. *Neuroscience*. 2013 Aug 9;246:160–9.
242. Lawson MA, Parrott JM, McCusker RH, Dantzer R, Kelley KW, O'Connor JC. Intracerebroventricular administration of lipopolysaccharide induces indoleamine-2,3-dioxygenase-dependent depression-like behaviors. *J Neuroinflammation*. 2013 Jul 18;10.
243. Jangra A, Sriram CS, Lahkar M. Lipopolysaccharide-Induced Behavioral Alterations Are Alleviated by Sodium Phenylbutyrate via Attenuation of Oxidative Stress and Neuroinflammatory Cascade. *Inflammation*. 2016 Aug 1;39(4):1441–52.

244. Huang GB, Zhao T, Muna SS, Bagalkot TR, Jin HM, Chae HJ, et al. Effects of chronic social defeat stress on behaviour, endoplasmic reticulum proteins and choline acetyltransferase in adolescent mice. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Aug;16(7):1635–47.
245. Liu L, Zhao Z, Lu L, Liu J, Sun J, Wu X, et al. Icaritin ameliorated hippocampus neuroinflammation via inhibiting HMGB1-related pro-inflammatory signals in lipopolysaccharide-induced inflammation model in C57BL/6 J mice. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Jul 2];68:95–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616172/>
246. Li MX, Li Q, Sun XJ, Luo C, Li YYJ, Wang YN, et al. Increased Homer1-mGluR5 mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors and glutamatergic dysregulation via activation of PERK-eIF2 α . *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2019 Dec 20;95.
247. Sharma V, Ounallah-Saad H, Chakraborty D, Hleihil M, Sood R, Barrera I, et al. Local inhibition of PERK enhances memory and reverses age-related deterioration of cognitive and neuronal properties. *J Neurosci*. 2018 Jan 17;38(3):648–58.
248. Timberlake MA, Dwivedi Y. Altered expression of endoplasmic reticulum stress associated genes in hippocampus of learned helpless rats: Relevance to depression pathophysiology. *Front Pharmacol*. 2016 Jan 12;6(JAN).
249. Luedtke K, Bouchard SM, Woller SA, Funk MK, Aceves M, Hook MA. Assessment of depression in a rodent model of spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2014 Jun 15;31(12):1107–21.
250. Wu J, Zhao Z, Kumar A, Lipinski MM, Loane DJ, Stoica BA, et al. Endoplasmic reticulum stress and disrupted neurogenesis in the brain are associated with cognitive impairment and depressive-like behavior after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2016 Nov 1;33(21):1919–35.
251. Cheng Y, Cawley NX, Yanik T, Murthy SRK, Liu C, Kasikci F, et al. A human carboxypeptidase E/NF- α 1 gene mutation in an Alzheimer's disease patient leads to dementia and depression in mice. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2016 Dec 6 [cited 2020 Jul 2];6(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27922637/>
252. Behnke J, Mann MJ, Scruggs FL, Feige MJ, Hendershot LM. Members of the Hsp70 Family Recognize Distinct Types of Sequences to Execute ER Quality Control. *Mol Cell*. 2016 Sep 1;63(5):739–52.
253. Bown C, Wang JF, MacQueen G, Young LT. Increased temporal cortex ER stress proteins in depressed subjects who died by suicide. *Neuropsychopharmacology*. 2000 Mar;22(3):327–32.
254. Michel TM, Camara S, Tatschner T, Frangou S, Sheldrick AJ, Riederer P, et al. Increased xanthine oxidase in the thalamus and putamen in depression. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(2 PART 2):314–20.
255. Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: Where are we now? *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2002 Sep 15 [cited 2020 Jul 2];33(6):774–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12208366/>
256. Nevell L, Zhang K, Aiello AE, Koenen K, Galea S, Soliven R, et al. Elevated

- systemic expression of ER stress related genes is associated with stress-related mental disorders in the Detroit Neighborhood Health Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;43:62–70.
257. Narita N, Hashimoto K, Tomitaka SI, Minabe Y. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of σ receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 1996 Jun 20;307(1):117–9.
 258. Hosoi T, Miyahara T, Kayano T, Yokoyama S, Ozawa K. Fluvoxamine attenuated endoplasmic reticulum stress-induced leptin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3(JAN).
 259. Hayashi T, Su TP. Sigma-1 Receptor Chaperones at the ER- Mitochondrion Interface Regulate Ca^{2+} Signaling and Cell Survival. *Cell*. 2007 Nov 2;131(3):596–610.
 260. Omi T, Tanimukai H, Kanayama D, Sakagami Y, Tagami S, Okochi M, et al. Fluvoxamine alleviates ER stress via induction of Sigma-1 receptor. *Cell Death Dis*. 2014;5(7).
 261. Terada K, Izumo N, Suzuki B, Karube Y, Morikawa T, Ishibashi Y, et al. Fluvoxamine moderates reduced voluntary activity following chronic dexamethasone infusion in mice via recovery of BDNF signal cascades. *Neurochem Int*. 2014;69(1):9–13.
 262. Perez-Caballero L, Torres-Sanchez S, Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Fluoxetine: A case history of its discovery and preclinical development. Vol. 9, *Expert Opinion on Drug Discovery*. Informa Healthcare; 2014. p. 567–78.
 263. Ma J, Yang YR, Chen W, Chen MH, Wang H, Wang XD, et al. Fluoxetine synergizes with temozolomide to induce the CHOP-dependent endoplasmic reticulum stress-related apoptosis pathway in glioma cells. *Oncol Rep*. 2016 Aug 1;36(2):676–84.
 264. Ma J, Hou L-N, Rong Z-X, Liang P, Fang C, Li H-F, et al. Antidepressant Desipramine Leads to C6 Glioma Cell Autophagy: Implication for the Adjuvant Therapy of Cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013 Jan 28;13(2):254–60.
 265. Abelaira HM, Réus GZ, Ignácio ZM, dos Santos MAB, de Moura AB, Matos D, et al. Effects of ketamine administration on mTOR and reticulum stress signaling pathways in the brain after the infusion of rapamycin into prefrontal cortex. *J Psychiatr Res*. 2017 Apr 1;87:81–7.
 266. Ren Z, Chen S, Zhang J, Doshi U, Li AP, Guo L. Endoplasmic reticulum stress induction and ERK1/2 activation contribute to nefazodone-induced toxicity in hepatic cells. *Toxicol Sci [Internet]*. 2016 Dec 1 [cited 2021 Apr 25];154(2):368–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27613715/>
 267. Yang L, Zheng L, Wan Y, Chen Z, Li P, Wang Y. Metoprolol, N-Acetylcysteine, and Escitalopram Prevents Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression by Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress. *Front Psychiatry*. 2018 Dec 14;9.
 268. Grimsley S, Pharmacy MJ-C, 1992 undefined. Paroxetine, sertraline, and fluvoxamine: new selective serotonin reuptake inhibitors. *europepmc.org [Internet]*. [cited 2021 Apr 27]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/1464219>

269. Grohol JM. Top 25 Psychiatric Medication Prescriptions for 2013 [Internet]. Psych Central. 2014 [cited 2021 Apr 27]. Available from: <https://psychcentral.com/blog/top-25-psychiatric-medications-for-2016#1>
270. Savaş HA, Coşkun A, Arkonaç O. Yeni Bir Antidepresan: Sertralin (Bir inceleme).
271. Seol D, Choe H, Zheng H, Jang K, Ramakrishnan PS, Lim TH, et al. Selection of reference genes for normalization of quantitative real-time PCR in organ culture of the rat and rabbit intervertebral disc. BMC Res Notes [Internet]. 2011 [cited 2021 Apr 23];4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615931/>
272. Charan J, Kantharia N. How to calculate sample size in animal studies? [Internet]. Vol. 4, Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2013 [cited 2021 May 22]. p. 303–6. Available from: </pmc/articles/PMC3826013/>
273. Rosenzweig-Lipson S, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Rajarao SJ, Malberg JE, et al. Differentiating antidepressants of the future: Efficacy and safety [Internet]. Vol. 113, Pharmacology and Therapeutics. Pharmacol Ther; 2007 [cited 2021 Apr 25]. p. 134–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17010443/>
274. Gałęcki P, Talarowska M. Inflammatory theory of depression. Psychiatr Pol [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 25];52(3):437–47. Available from: www.psychiatriapolska.pldoi:<https://doi.org/10.12740/PP/76863>
275. Kinoshita M, Hirayama Y, Fujishita K, Shibata K, Shinozaki Y, Shigetomi E, et al. Anti-Depressant Fluoxetine Reveals its Therapeutic Effect Via Astrocytes. EBioMedicine [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Apr 25];32:72–83. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396418302019>
276. McCaffrey K, Braakman I. Protein quality control at the endoplasmic reticulum. Essays Biochem. 2016 Oct 15;60(2):227–35.
277. Hetz C, Papa FR. The Unfolded Protein Response and Cell Fate Control. Vol. 69, Molecular Cell. Cell Press; 2018. p. 169–81.
278. Frodl T, Schaub A, Banac S, Charypar M, Jäger M, Kümmler P, et al. Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. J Psychiatry Neurosci [Internet]. 2006 [cited 2021 Apr 25];31(5):316–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc1557684/>