

Majör Depresif Bozuklukta Gen-Çevre Etkileşimi

Gene-Environment Interaction in Major Depressive Disorder

Beyza ŞANAL GÜNGÖR^[1] Ali GÜNGÖR^[2]

Başvuru Tarihi: 28 Ağustos 2023

ÖZ

Kabul Tarihi: 28 Haziran 2024

Majör depresif bozukluk (MDB), ruhsal bozukluklar içerisinde tüm dünyada görülmekte olan yaygın, bireyi zaman içerisinde güçten düşüren bir duygudurum bozukluğudur. MDB etiolojisinde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı dünyada en önemli ruhsal bozukluklar arasında yer alan majör depresif bozukluğu gen-çevre etkileşimi açısından incelemektir. Araştırma kapsamında DergiPark, Google Akademik, PsycARTICLES, PubMed, TR Dizin ve Web of Science veri tabanlarında "majör depresif bozukluk", "depresyon", "epigenetik", "depresyon ve epigenetik", "depresyon ve genetik", "depresyon ve çevre" anahtar sözcük kullanımı ile İngilizce ve Türkçe tam metin olarak ulaşılan makaleler gözden geçirilmiştir. Alanyazında yer alan gen-çevre etkileşim çalışmaları üzerinde durularak epigenetik mekanizmalar incelenmiştir. Genetik faktörlerin çevresel faktörlerle etkileşimi sonucunda meydana gelen klinik tablo çalışma kapsamında alanyazın ışığında tartışılmıştır. Buna göre, bozukluğun oluşumuna neden olan belirli tek bir genetik faktörden bahsedilememektedir. Olumsuz çevre yaşantılarının genetik ifade üzerinde güçlü etkileri bulunmakla birlikte, bireysel farklılıklar durumu önemli ölçüde değiştirebilmektedir. Bütüncül bir gen-çevre etkileşim modeli, genetik polimorfizmler ve DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar ve çevresel etkiler arasındaki etkileşim mekanizmalarını içermelidir. Yapılan çalışmada majör depresif bozukluk ve gen-çevre etkileşimine genel bakış açısı sunmanın hastalığın doğasını doğru kavramada yardımcı olarak bireylerin yaşam kalitelerinin artmasına, hastalık yükünün azalması neticesinde maliyette ciddi tasarruflara ve morbidite ile mortaliteyi azaltmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: majör depresif bozukluk, epigenetik, gen-çevre etkileşimi, depresyon

Received Date: August 28, 2023

ABSTRACT

Accepted Date: June 28, 2024

Major depressive disorder (MDD) is a prevalent mood disorder worldwide, characterized by a pervasive feeling of low mood that diminishes one's capacity over time. The etiology of MDD involves the interplay of genetic and environmental factors. This study aims to scrutinize MDD through the lens of gene-environment interaction, considering it as one of the most significant mental disorders globally. In this research, articles sourced in English and Turkish, employing keywords such as "major depressive disorder", "depression", "epigenetics", "depression and epigenetics", "depression and genetics", and "depression and environment" from databases including DergiPark, Google Scholar, PsycARTICLES, PubMed, TR Index, and Web of Science were reviewed as full text. Epigenetic mechanisms were examined with an emphasis on gene-environment interaction studies in the existing literature. The clinical manifestation arising from the interplay between genetic and environmental factors was deliberated within the study's framework. Accordingly, it is noted that a specific single genetic factor causing the disorder cannot be identified. While adverse environmental experiences have significant effects on genetic expression, individual differences can substantially modify the situation. A comprehensive gene-environment interaction model should encompass mechanisms of interaction between genetic polymorphisms, DNA methylation, and environmental influences such as stressors. It is anticipated that furnishing a comprehensive overview of MSD and gene-environment interaction in this study will enrich comprehension of the disease's nature, thereby enhancing individuals' quality of life, yielding notable cost alleviations through diminished disease burden, and curbing morbidity and mortality.

Keywords: major depressive disorder, epigenetics, gene-environment interaction, depression

Anf Cite Şanal Güngör, B., & Güngör, A. (2024). Majör depresif bozuklukta gen-çevre etkileşimi. *Humanistic Perspective*, 6 (2), 240-265.
<https://doi.org/10.47793/hp.1350943>

^[1] Klinik Psikolog, Uzm. Psk. Dan. | Hacettepe Üni. Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık | Ankara | Türkiye | ORCID: 0000-0002-8016-9660 | beyzasanal@hacettepe.edu.tr

^[2] Psk. Dan., Aile ve Sosyal Hizmetler Uzmanı | Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı | Ankara | Türkiye | 0000-0002-8064-9496

GİRİŞ

Majör depresif bozukluk (MDB), dünya çapında ruhsal bozukluklar arasında büyük bir hastalık yükünü oluşturan, psikososyal işlevleri ciddi şekile sınırlandıran ve yaşam kalitesini düşüren yaygın bir duygudurum bozukluğudur (Aliyev, 2020; Cimilli, 2001). Dünyada yaygın bir psikiyatrik bozukluk olarak bireylerde hem yaşam kalitesini hem de ortalama yaşam süresini etkilemekte, olumsuz bedensel ve ruhsal etkileri ortaya çıkartmaktadır (Helvacı Çelik ve Hocoğlu, 2016; Kessler ve Bromet, 2013). Depresyonda acı ve sıkıntı çekme, günlük yaşamda işlevsellikte azalma, sosyal geri çekilme, azalan yaşam kalitesi ve ölüm riskinde artış görülür (Kessler ve Bromet, 2013; Özgüç, 2020). Depresyon, içsel olarak deneyimlenerek bireylerin davranışlarını ve çevrelerini algılamalarını etkilemektedir. Çökkün duygu durumu, enerji ve ilgi azalması, odaklanma güçlükleri, suçluluk ve karamsarlık duyguları (Rihmer ve Angst, 2007), uyku ve iştah düzeninde bozulma, cinsel arzu ve isteklerin azalması ve kendine zarar verme düşünceleri (Karamustafaloğlu ve Yumrukçal, 2011) depresyonda sık görülen belirtiler arasındadır.

Amerikan Psikiyatri Birliği (American Psychological Association [APA]) tarafından yayınlanan “*Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5*” (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 [DSM-5]), psikiyatrinin önde gelen sınıflandırma sistemindedir. Ruh hastalıklarının tedavisi alanında yaşanan gelişmeler ve güncel durumlar göz önüne alınarak düzenlenen DSM, son versiyonunu 2013 yılında DSM-5 olarak yayınlamıştır. MDB, DSM-5’te “*Depresif Bozukluklar*” başlığı altında ifade edilerek bipolar ve ilişkili bozukluklardan ayrılmaktadır. DSM-5’e göre belirtilen MDB ölçütleri Tablo 1’de yer almaktadır (APA, 2014).

Tablo 1

Majör Depresif Bozukluk DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. En az birisi depresif duygu durumu veya ilgi kaybı olmak üzere aşağıdaki kriterlerden en az beşinin iki hafta süresince hemen her gün var olması:

1. Depresif duygudurum
2. İlgi ve haz kaybı
3. İştah ve kilo değişikliği
4. Uyku bozukluğu
5. Psikomotor yavaşlama, aşırı huzursuzluk
6. Yorgunluk ve enerji kaybı
7. Değersizlik, aşırı veya uygunsuz suçluluk hisleri
8. Dikkat toplamada güçlük, unutkanlık, kararsızlık yaşama
9. Tekrarlayan ölüm ve intihar düşünceleri, planı, girişimi

B. İşlevselliği bozması

- C. Fizyolojik bir durum veya ilaca bağlı olmaması
- D. Majör depresif bozukluk döneminin diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaması
- E. Öncesinde mani ya da hipomani dönemi geçirilmemiş olması.

Depresyonun klinik görünümde çökkün duygudurumu (değersizlik ve umutsuzluk), ilgi azlığı ve anhedoni görülebilmektedir. Bununla birlikte yine sıkıntı hissi, bilişsel zorlanmalar (konsantrasyon güçlükleri ve kararsızlık), obsesif ruminasyonlar, intihar düşünceleri ve girişimleri ile bellek bozukluğu belirtileri gözlenebilir. Bedensel görünümde enerji azlığı, iştah azlığı-kilo kaybı/iştah artışı-kilo alımı, uykusuzluk/aşırı uyku, cinsel istek kaybı, davranışsal belirtilerde ise psikomotor retardasyon ve psikomotor ajitasyon eşlik edebilmektedir (APA, 2013; Eser, 2019; Kessler ve Bromet, 2013; Malhi ve Mann, 2018; Sadock ve Sadock, 2007).

Yaygınlık

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre nüfusun tahminen %3,8'i depresyon yaşamaktadır ve dünyada yaklaşık 280 milyon insan depresyon hastasıdır. DSÖ 2030 yılına kadar MDB'nin hastalık yükünde birinci sırada yer alacağını ve toplam hastalık yükünün %13'ünü oluşturacağını öngörmüştür (Global Health Data Exchange, 2023). MDB'nin her yaşta görülebildiği, kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık yaşandığı, yaşam süresince 40-50 yaş aralığında daha sık karşılaşıldığı (Işık vd., 2013) ve 12 aylık yaygınlığının yaklaşık %6 olduğu tahmin edilmektedir (Bromet vd., 2011). Alanyazında MDB'nin yaşam boyu görülme sıklığı oranlarını Angst (1992) %4,4-%19,6, Kessler vd. (1994) %17, Bromet vd. (2011) %20 ve Olchanski vd. (2013) ise %15-%19 aralıklarında olduğunu açıklamaktadır. Ancak bu istatistikler ülkeler arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Örneğin 12 aylık yaygınlık Japonya'da %2,2 ile Brezilya'da %10,4 arasında değişmektedir. (Bromet vd., 2011). Aşkın (1999) tarafından, psikiyatrinin soğuk alınlığı olarak tanımlanan bu bozukluğun, Türkiye'deki yaygınlığının %8 ile %20 aralığında olduğu ifade edilmektedir (Doğan vd., 1995).

Etiyoloji

MDB etiyolojik olarak karmaşık bir tabloyu ifade etmektedir (Bosker vd., 2011). Alanyazında majör depresif bozukluğa karşı dayanıklılığı ve yatkınlığı belirlemek için değişken şekilde nüfuz eden, oldukça karmaşık genetik farklılıkların ve çevresel faktörlerin birlikte çalışmakta olduğu açıklanmaktadır (Uchida vd., 2017). Majör depresyon etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır (Zhao vd., 2021). Bu durum, gen-çevre etkileşimi olarak bilinen olguyu tanımlamaktadır. Kök aile, ikiz ve epidemiyolojik çalışmalar, hem genlerin hem de çevrenin MDB gelişimi için önemli risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur. MDB'nin sebeplerini ortaya koymak için gerçekleştirilen çalışmaların uzun bir geçmişe dayanmasına karşın sebepleri hakkında kesin bir sonuç bulunamadığı bilinmektedir (Torun, 2019). Diğer ruhsal bozukluklarda olduğu gibi, depresyonun da tek bir temel faktörden kaynaklanması ve sürdürülmesi olası değildir ancak bir dizi birbiriyle etkileşim halindeki faktörlerden kaynaklanması muhtemel olarak görülmektedir (Renner vd., 2013).

Depresyonun gelecek yıllarda daha sık karşılaşılan bir olgu olacak olması, yaygınlığı ve maliyeti gibi sebepler değerlendirildiğinde etkili tedavi biçimlerinin geliştirilmesinin gerekliliği önemli görülmektedir (Kessler ve Bromet, 2013). Şiddeti, kronik görünümü, karmaşıklığı gibi kırılımlar depresyonun tedavisinde tek başına ya da kombine edilmiş tedavileri gerektirmektedir. Alanyazında depresyonun tedavisinde farmakoloji ve psikoterapi yardımının varlığından sıkça söz edilmektedir (Butcher vd., 2013). Farmakolojik tedavide, antidepresan ilaçlarının etkililiği paylaşılmaktadır. İlaçların bireyde semptomları etkilemesinin iki ila dört hafta arasında zaman aldığı aktarılmaktadır. İlaçların genellikle çocuklara reçete edilemeyeceği ve ergenlerde tedavinin ilk seçeneği olarak görülemeyeceği belirtilmektedir (Cipriani vd., 2011; Elias vd., 2022).

Depresyonun önlenmesi ve tedavisinde son yıllarda psikoterapi yardımının önemi vurgulanmaya devam etmektedir. Psikodinamik Terapi, Bilişsel Davranışçı Terapiler, Aile ve Çift Terapileri, Varoluşçu Terapi, Pozitif ve Hümanistik Terapi depresyon ile çalışılan terapi yaklaşımlarından bazıları olarak ifade edilebilir (Başoğul ve Buldukoğlu, 2015). Depresyona yönelik alanyazında yer alan psikolojik modellerden başlıcaları incelendiğinde bilişsel terapiye ait kuramsal açıklamaların olduğu görülmektedir. Bilişsel depresyon teorileri uzun zamandır çeşitli bilişsel önyarguların depresyonun gelişimi ve tekrarlanmasında rol oynadığını öne sürmektedir. Beck vd. (1987) bilişsel depresyon teorisinde, olumsuz otomatik düşüncelerin, olumsuz temel inançların, olumsuz benlik şemalarının ve ruminasyon gibi depresif düşünme süreçlerinin depresif bozuklukların ortaya çıkması ve takiben gelişimi için temel faktörler olarak tanımlamıştır (Gotlib ve Joormann, 2010). Bu bilişsel yapılar, insanları yaşam olayları karşısında daha olumsuz yorumlar yapmaları için yatkın hale getirmekte, işlevsiz tutumları güçlendirmekte ve depresif davranışları beslemektedir (Kwak vd., 2016). Bilişsel terapi, bireylerin yaşadıkları sorunları değerlendirirken mevcut duyguların bilişsel modeline dayanır ve bireyin davranışının bir olayı algılamasından, tutumlarından, inançlarından ve çıkarımlarından etkilendiğini belirtir (Beck, 2006; Hofmann vd., 2012; Chahar Mahali vd., 2020). Bu doğrultuda bilişsel terapi çalışan Beck ve diğer araştırmacılar, depresyonun tedavisine yönelik uyumsuz düşünce ve davranış kalıplarını yeniden yapılandırmak için müdahaleler önermektedir ve bireylerin düşünce ve gerçeğin aynı şeyi ifade etmediğinin ayırdını yapmaları gerektiğini vurgulamaktadır (Young vd., 2009). Bireyin işlevselliğini olumsuz etkileyen bu düşünce yapısından işlevselliğini arttıran alternatif düşünce yapısına geçişle birlikte mevcut duygusal ve davranışsal sorunlarında azalma ve zaman içerisinde iyileşme görülmektedir (Murdock, 2012; Sharf, 2012).

Şema terapi perspektifinde Young vd. (2009), temel olarak çocukluk ve ergenlik yılları boyunca gelişim gösteren erken dönem uyumsuz şemaların depresyon da dahil olmak üzere çeşitli psikopatolojik bozuklukların gelişiminde nedensel bir rol oynadığını öne sürmüştür. Şema terapi depresyon ile çalışırken bireylerin erken dönem uyumsuz şemaları nedeniyle geliştirdikleri

işlevsel olmayan baş etme stilleri ile çalışmaları gerektiğini vurgulamaktadır (Bağdaççek, 2009). Martin Seligman, depresyonu açıklamada “Öğrenilmiş Çaresizlik Teorisini” geliştirmiştir. Bu teoriye göre, kişinin yaşadığı olumsuz yaşam olaylarını kontrol edemeyeceği inancı, depresif belirtileri yaşama olasılığını arttırmaktadır. Bu nedenle bireylerin yaşamlarında geçirdikleri olumsuz yaşam olaylarının nedeninin yalnızca içsel faktörlere bağlanmaması gerektiğini vurgulamaktadır (Winer vd., 2015).

Depresyonun yaşam kalitesini ve uyum yeteneğini kritik derecede olumsuz etkilemesi, uzun süreli ve şiddetli depresyonun intihar girişimlerine yol açabilme ihtimali gibi tıbbi ve sosyolojik önemine rağmen, MDB'nin gelişim nedenleri ve mekanizmalarını açıklayan net bir kavramsallaştırmaya rastlanılamamıştır. Bu derlemede MDB oluşumunda ve gelişiminde gen-çevre etkileşiminin incelenmesi ve ortak katkısının hangi düzeyde olduğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, majör depresif bozukluğun etiolojisinde rol oynayan genetik ve çevresel etkenlerden bahsedilmekte, alanyazında yer alan gen-çevre etkileşim çalışmaları ışığında epigenetik mekanizmalar tartışılmaktadır.

Genetik Etkiler

MDB'nin ortaya çıkmasına etki eden faktörlerden bir diğeri kalıtsal faktörlerdir. Majör depresif bozuklukta kalıtsallığının %30 ile %50 arasında değiştiği, fenotipik olarak heterojen bir hastalık olduğu bilinmektedir (Cai vd., 2020; Kendall vd., 2021). 1500'den fazla yayın, 200'den fazla aday gendeki varyantları değerlendirmiş ve sıklıkla birbiriyle uyuşmayan, çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (Flint ve Kendler, 2014). Aile temelli gerçekleştirilen çalışmalar, MDB hastalarının birinci derece akrabalarında artan riskle birlikte MDB'nin aile kökenli bir şekilde ortaya çıktığını vurgulamaktadır (Sullivan vd., 2000; Ünal ve Özcan, 2000).

MDB ile ilgili aday genleri belirlemeye yönelik ilk çalışmaların Beckman vd. tarafından, 1978 yılında yayınlanmasından bu yana, dünya çapında bir çok çalışma depresyonun ortaya çıkması ve ilerlemesi ile ilgili aday genleri araştırmakta ve sınıflandırmaya çalışmaktadır (Howard vd., 2019). Bu bağlamda cinsiyet, yaş, aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, moleküler genetik çalışmalar ve genom boyu gerçekleştirilen ilişki çalışmaları genetiğin MDB üzerindeki etkisinin araştırılmasına örnek olarak gösterilebilir. Genetik etkilerin MDB'ye olan etkisi, çevresel faktörler de göz önüne alınarak çeşitli araştırmalarla alanyazında yer almaktadır (Aydın vd., 2014; Fried vd., 2020; Kessler vd., 1998; Ünal vd., 2002; Van Assche vd., 2017; Winer vd., 2015).

Depresyonla ilgili yapılan araştırmalarda ortak olarak belirtilen nokta, cinsiyet açısından değerlendirildiğinde depresyon sıklığı ve yaygınlığının kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görülmesidir. Yapılan farklı çalışmalarda kadınların yaşam boyu MDB yaşama riskinin erkeklere göre iki kat fazla olduğu tespit edilmiştir (Bromet vd., 2011; Rice vd., 2015). Bu durumun

nedeni olarak kadın ve erkeklerin sahip olduğu hormonal farklılıklar, genetik duyarlılık, menstruasyon gibi biyolojik etmenlere ek olarak, çevresel etkenler olarak sıralanabilecek toplumsal cinsiyet bağlamında şiddete maruz kalma (McIntosh vd., 2010), pasif ve edilgen olmayı öğrenme, kadına verilen sorumlulukların yoğunluğu (Ross vd., 2005), eğitime erişimin düşük ve ekonomik olarak düşük ücretli işlerde istihdam olması (Noble, 2005) gibi riskler gösterilebilir.

MDB geçiren bireylerin aile öykülerinin, bozukluğun etiolojisinde etkisi olabileceği düşünülmektedir. Aile öyküsü ile ilgili olarak yapılan araştırmalar, aile üyelerinden birinin MDB yaşaması durumunda, bu ailenin diğer üyeleri arasında depresyon görülme olasılığının genel popülasyona göre iki kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (Ünal ve Özcan, 2000; Winer vd., 2015). Hastalığın şiddetinde ise kalıtımın özellikle etkili olduğu alanyazında açıklanmaktadır (Menke vd., 2012). Ünal vd.'nin (2002), MDB tanısı alan bireylerin aile öykülerini inceledikleri araştırma bulgularına göre, bozukluğu yaşayan bireylerin %17.5'inin ailesinde psikiyatrik hastalık geçmişlerinin olduğunu ve bunların %82'sinin birinci derece akrabaları ifade ediyor olduğu saptanmıştır. Psikiyatrik bozukluklar arasında %81.2 oranında duygu durum bozuklukları ve %13.3 oranında psikotik bozuklukların yer aldığı yine araştırma sonuçlarında belirtilmektedir.

MDB ile ilgili yapılan ikiz çalışmaları da, tek yumurta ikizleri arasında depresyonun birlikte görülmesinin çift yumurta ikizleri arasında görülmesinden iki ila dört kat daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (McGuffin vd., 2007). Bununla birlikte, tek yumurta ikizleri aynı genleri paylaşmalarına rağmen, ikizlerden biri majör depresyon geçirdiğinde diğerinin geçirmediğine yönelik alanyazında araştırma sonuçları bulunmaktadır (Winer vd., 2015). Ersan ve Abay (2001) tarafından depresyonun genetik nedenleri üzerinde gerçekleştirilen araştırmada, ikiz araştırmalarını konu alan meta-analiz çalışmalarının depresyonda genetik yatkınlığın olduğuna ilişkin bulguları saptadıkları paylaşılmaktadır. Çocuk ve ergenlerde görülen depresif belirtilerle ilgili olarak yapılan çalışmalar kalıtımın rolünü işaret etmektedir. Yapılan çalışmalarda kalıtım oranları değişkenlik göstermekle birlikte 12-23 yaş ikiz kız ergenlerle yapılan bir araştırmada %40 kalıtım oranı saptanmıştır (Glowinski vd., 2003). Daha sonraki ikiz çalışmaları %29 ile %49 arasında değişen benzer tahminler ortaya koymuştur (Kendler vd., 2018; Polderman vd., 2015). İkiz araştırma verilerine dair bir meta-analiz çalışması ise, depresyon için kalıtım oranının %37 olduğunu ve depresyon tanısı almış bireylerin çocuklarının depresyon yaşama riskinin iki ila üç kat artış gösterdiğini ortaya koymaktadır (Sullivan vd., 2000). Ancak MDB'de ikiz çalışmaları küçük örneklemelere dayanmakta ve bu nedenle çelişkili sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (Sullivan vd., 2000). İkiz çalışmalarından elde edilen bulguların aksine, yakın zamanda yapılan nüfusa dayalı bir evlat edinme çalışması, çok daha düşük bir kalıtım derecesi ve aile ortamının daha yüksek bir katkısı olduğunu bildirmiştir (Kendler vd., 2018). Alanyazında yer alan bu bilgiler değerlendirildiğinde, genetik yapının bireylerin majör depresyon yaşamalarında

risk faktörü olabilmesiyle birlikte bunun tek başına belirleyici bir faktör olmadığı şeklinde ifade edilebilir.

Psikiyatrik Genomik Konsorsiyumu gibi büyük uluslararası işbirliklerinin yönlendirdiği MDB'deki ortak genetik çeşitlilik çalışmaları, bozukluğun oldukça poligenik doğasını doğrulamıştır. Bu çalışmalar kapsamında, MDB'de 100'den fazla genetik risk lokusu saptanmıştır (Hyde vd., 2016; Wray vd., 2018). MDB'ye etki eden moleküler genetik çalışmaları incelendiğinde ilk olarak aday genlerden bahsedilebilir. MDB ile ilişkili olduğu düşünülen HPA-hipofiz pituitier adrenal aksı gibi yollarda depresif bozukluklar için yatkınlık oluşturan genler "aday genler" olarak isimlendirilmektedir. MDB'nin gelişiminde etkisi olduğu düşünülen aday genlerden bazıları 5HT-T, hTPH2 ve BDNF olarak ifade edilebilir (Aydın vd., 2014).

Depresif bozuklukların oluşumunda serotonerjik sistem gibi beyindeki nörotransmitterlerle ilgili işlevsel bozuklukların önemli bir etkisinin olduğu böyle bir durumda nörotransmitter sistemler arası dengenin bozulduğu belirtilmektedir (Lohoff, 2010). Beyinde nörotransmitter sistemi olarak önemli bir yeri olan seratonin sistemi, depresyonun oluşumunda etkili görülmektedir. 5-HT1A, 5-HT2, 5-HT4, 5-HT6 ve 5-HT7 alt tipleri depresyonla yakın ilişki olarak ifade edilmektedir (Meltzer ve Lowy, 1987). Serotonerjik sistemin düzenlemekle sorumlu olduğu işlevler arasında duygu durum düzenlemesinin de yer aldığı (Tamam ve Zeren, 2002) düşünüldüğünde depresif bozukluklarla olan yakından ilişkisi daha iyi anlaşılabilir. Buna göre seratonin sisteminde dengenin bozulduğu olası bir durumda duygudurumda değişikliklerin yaşanması depresyonu tetikleyebilir. Serotonerjik işlevdeki anormallikler, iştah düzeninde bozulma (Blundell, 1984), ruh halinde dalgalanmalar, cinsel işlev ve uyku bozukluğu ile sirkadiyen ritimler (Meltzer ve Lowy, 1987) gibi depresyonun birçok belirgin semptomuyla ilişkilendirilmektedir. hTPH2, bir enzim olarak seratonin sentezinde hız kısıtlayıcı olarak görev almaktadır. MDB'nin oluşmasında, yapısında meydana gelen genetik varyasyona yönelik seratonin sentezindeki eksikliklerin risk oluşturabildiği düşüncesi nedeniyle aday gen olarak araştırılmaktadır (Lohoff, 2010). Depresif hastaların kan trombositleri, plazmaları ve beyin omurilik sıvısından alınan örneklerde serotonerjik anormallikler olduğu tespit edilmiştir (Barracough vd., 1974). Depresif hastaların beyin omurilik sıvısında 5-HT'nin ana metaboliti olan 5-hidroksiindoleasetik asit (5-HIAA) seviyelerinin normal veya azalmış olması, depresyonda serotonerjik aktivitenin azaldığını göstermektedir (Meltzer ve Lowy, 1987). Depresyonun şiddeti ile 5 hidroksitriptofana (5-HTP) verilen kortizol yanıtı arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir (Meltzer vd., 1984). Bu durum, 5-HT eksikliğine bağlı olarak 5-HT2 reseptörlerinin yukarı regülasyonu ile açıklanmaktadır.

İnsan ve hayvan çalışmalarından elde edilen artan kanıtlar, merkezi sinir sistemindeki dopamin iletimi ile depresyon arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. MDB gelişiminde etkisi

olduğu araştırılan aday genler arasında DRD2, DRD3 ve DRD4 yer almaktadır. Depresyon yaşayan hastalarda, depresyon ile dopamin iletim eksikliği arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya göre, sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında, bazal ganglion/serebellumda telafi edici bir D2 reseptör yoğunluğunun yukarı regülasyonu gözlenmiştir (D'haenen ve Bossuyt, 1994). D2 dopamin reseptörü, esas olarak hipofiz bezinde bulunmakta olan sinaptik öncesi ve sonrası reseptörlerdir (Jaber vd., 1996). Depresif hastalarda dopamin taşıyıcısının pre-sinaptik nöronlara daha etkili bir şekilde yeniden alınmasıyla sonuçlanan bir yukarı regülasyonu bulunmuştur. Bu bulgu, telafi edici mekanizma için birincil olan ve düşük intrasynaptik dopamin konsantrasyonuna yol açacak olan dopamin taşıyıcısının değiştirilmesi ile açıklanmaktadır (D'haenen ve Bossuyt, 1994). Ayrıca dopaminerjik yollarda meydana gelen aksamaların, duygulanımda dalgalanma, enerji kaybı ve psikomotor yavaşlama gibi MDB semptomlarının ortaya çıkmasına sebep olabileceği değerlendirilmektedir (Soysal ve Uzbay, 2006).

Nöropeptitler açısından incelendiğinde depresif bozukluklarda üzerinde durulan nörotrofin olarak BDNF ifade edilmektedir. BDNF, merkezi ve çevresel sisteminde nöronların ve sinir yollarının fonksiyonlarıyla ilişkili olarak görev almaktadır (Yarım ve Kazak, 2015). BDNF düzeyinde azalmanın depresyona yatkınlığı arttırmakta olduğu görülmüştür (Eşel, 2002). Depresif bozukluklarda BDNF düzeylerinin azalmasının kortikosteroidler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Glukokortikoid reseptörlerinin (GR) etkinleştirilmesi sonucunda BDNF geninin bu durumdan olumsuz etkilendiği belirtilmektedir (Schaaf vd., 2000). BDNF geninin aşağı regülasyonu, hipokampus, kaudal beyin sapı ve anterior singulat korteks olmak üzere beyin çeşitli bölgelerinde tanımlanarak bilişsel performans düzeyinde azalma, kaygı ve duygudurum bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir (Karakas vd., 2023).

Çevresel Etkiler

Bireylerin MDB yaşamlarında genetik faktörlerle birlikte çevresel faktörlerin de etkisi bulunmaktadır. Buna göre erken çocukluktan itibaren bireylerin aile içi ilişkileri, çevre koşulları ve olumsuz yaşam deneyimleri gibi stresli yaşam olayları, sosyal dezavantaj MDB'ye yatkınlığa katkıda bulunan bir dizi çevresel faktörler arasında sıralanabilir (Ho, 2019; Krsteska ve Pejaska, 2013; McIntosh vd., 2010; Winer vd., 2015). Bahse konu faktörlere maruz kalan bireylerin MDB yaşamasının sıklığının daha yaygın olduğu görülmüştür (Green vd., 2010; Nanni vd., 2012; Kessler, 1997; McLaughlin vd., 2010)

MDB farklı yaş dönemleri içerisinde görülebilmektedir. Yapılan araştırmalarda bozukluğun çoğunlukla 20'li yaşların sonları ve 30'lu yaşlarda görüldüğü ifade edilmiştir (McIntosh vd., 2010; Oldehinkel vd., 1999). Işık vd. (2013) ise depresyonun 40-50 yaş aralığında daha sık yaşandığını açıklamaktadır. Buna göre gelişim dönemleri içerisinde bakıldığında yetişkinlik dönemi olarak açıklanabilecek bu dönemlerde bireylerden aile, kariyer, eğitim, evlilik

gibi birçok alanda üretken olmaları ve bunları sürdürmeleri beklenmektedir. Bu durumun yetişkinlik döneminde bireylerin duygusal olarak çoğunlukla daha çok yorulabilecekleri, belirgin stres faktörleri ile karşılaşarak depresif duygulara eğilimli olabileceklerini düşündürmektedir.

Bireylerin yetişkinlik dönemi yaşantılarının çocukluk çağı olumsuz yaşam olayları ile şekillendiği düşünülmektedir. Alanyazın incelendiğinde Aydın (2018), erken dönem çocukluk çağı travmatik deneyimlerin bireylerin yetişkinlik dönemlerinde görülen depresif belirtilere olan etkisini incelemiştir. Buna göre duygusal, cinsel ve fiziksel istismarın depresif belirtilerle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Yine çocuklukta kötü muamele, yetişkinlikte önemli ölçüde artmış depresyon riski ile ilişkili olarak saptanmakta ve bu ilişkinin yaşam boyunca ileri yaşlara kadar uzandığı ifade edilmektedir (Widom vd., 2007). Bu anlamda çocuklukta maruz kalınan olumsuz yaşam olaylarının depresif belirtilerin görülmesine etki edebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Çocuklukta sosyoekonomik düzey, anne baba tutum ve davranışları bireylerin ileriki yaşlarında duygu durumlarını şekillendirebilmektedir. Alanyazında Krsteska ve Pejaska (2012) tarafından yapılan bir araştırmada yaşlı yetişkinlerin yaşadıkları geç yaşam depresyonu üzerinde çocukluk dönemlerinde içinde buldukları ekonomik durumun ve aile ilişkilerinin etkisi incelenmiştir. Araştırma sonuçlarına göre erken çocukluk döneminde var olmuş düşük sosyoekonomik düzeyin, aile içi çatışmalı ilişkilerin, babanın alkol bağımlılığının ve ebeveynlerin olumsuz kişisel karakter özelliklerinin bireylerin ileri yaş depresyonu ile ilişkili olduğu açıklanmıştır. Bu anlamda çocukluk dönemi yaşantıları ve çevresel etkilerin bireylerin depresif duygu durumlarına etki ettiği düşünülebilir.

Yıldız ve Duy'un (2015), sosyoekonomik koşulların depresyon üzerine olan etkisini inceledikleri çalışmada düşük sosyoekonomik koşullarda büyüyen ortaokul öğrencilerinin, yüksek sosyoekonomik koşullarda büyüyen öğrencilere göre daha yüksek depresyon düzeyine sahip oldukları saptanmıştır. Yine bir başka çalışmada, üniversite öğrencilerinin yaşadıkları ekonomik problemlerin depresif belirtiler üzerinde etkisi olduğu ortaya konmuştur (Özdel vd., 2002). Bu anlamda, çevresel bir etken olarak değerlendirilebilecek ekonomik koşulların depresyon oluşumuna etki eden bir faktör niteliğinde olduğu düşünülebilir.

Erken dönem yaşam olaylarında olduğu gibi yetişkinlik döneminde de bireylerin geçirdikleri travmatik, stresli yaşam olaylarının depresyon yaşamalarına etkisi bulunmaktadır. Ünal vd. (2002), MDB tanısı olan yetişkin bireylerde stresli yaşam olaylarının depresyona olan etkisini incelemiştir. Araştırma sonucuna göre evlilik sorunları, karşı cinsle ilişkilerde sorunlar ve işle ilgili yaşanan sorunların MDB'nin görülmesine anlamlı düzeyde etkisinin olduğu saptanmıştır. Ek olarak MDB ve medeni durum arasındaki ilişki bir çok araştırmada ortaya

konulmuştur. Evli olanlarda MDB riski bekarlara, ayrı yaşayanlara, boşanmış veya eşi vefat etmişlere göre daha düşük çıkmıştır (McIntosh vd., 2010; Akiskal, 2000; Kessler vd., 2002).

Çocukluk ve yetişkinlik döneminde olduğu gibi yaşlılık döneminde de bireyler üzerinde yoğun stres oluşturabilecek yaşam deneyimleri bulunmaktadır. Bu yaşam deneyimlerinin yaşlıların yaşayabilecekleri olası depresif belirtilerle ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Arslantaş ve Ergin'in (2011) yaptıkları araştırma sonucuna göre, 50 ila 65 yaş arasındaki bireylerin ailelerinden ve arkadaşlarından algıladıkları sosyal destek düzeyi ile depresyon düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu bulunmuştur. Buna göre yaşlılık döneminde aile ve arkadaşlarla sürdürülen pozitif ilişkilerin depresyon düzeyini düşürücü etkisinin olduğu söylenebilir.

Stresli yaşam olayları, ciddi bir hastalık veya yakın birinin ölümü, ilişkinin bozulması, iş kaybı veya saldırı gibi deneyimleri içermektedir. Bu deneyimlerden bazıları herkesin hayatının bir parçasıdır ve bir insanın ortalama her üç veya dört yılda bir şiddetli stresli bir yaşam olayı yaşadığı tahmin edilmektedir. Ancak bu yaşam olayları önceden var olan kırılabilirlik ve savunmasızlığı bulunan bireylerde depresyonu hızlandırıcı bir etkiye sahip olabilmektedir (Brown vd., 1987). Ayrıca Taşkın ve Çetin (2006), depresyonun genetik yatkınlığa sahip olan insanların yaşadıkları stresli yaşam olayları karşısında tetiklenebildiğini ifade etmektedir. Alanyazında yer alan araştırmalara incelendiğinde, çevresel faktörlerin bireylerin MDB geçirmelerine etiyolojik olarak etkisinin olduğu değerlendirilmektedir. Etiyolojik olarak bozukluğun gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ifade edilmekle birlikte MDB'nin genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda görülen daha karmaşık bir klinik tabloyu belirttiği düşünülmektedir.

Depresif Bozukluklarda Gen-Çevre Etkileşimi

MDB'nin kalıtsal bileşenine ek olarak, stresli yaşam olayları (özellikle çocukluk çağı travmaları, afetler, savaş, göç) gibi çevresel faktörler MDB'de gen-çevre etkileşiminin odak noktasıdır. MDB etiyojisinde gen-çevre etkileşimi hem bağımsız olarak hem de genetik faktörlerle birlikte önemli bir rol oynamaktadır. Gen-çevre etkileşimlerine dair alanyazında yer alan çalışmalarda, stresli yaşam olayları ve spesifik aday genlerin etkileşimine dair kanıtlar bulunmuştur (Caspi vd., 2003). Bununla birlikte yapılan araştırmalarda tutarsız sonuçlar içeren çalışmalarda görülmüştür (Duncan ve Keller, 2011). Son meta-analitik çalışmalar, aday gen-çevre etkileşiminin MDB üzerindeki etkilerine dair yeterli düzeyde bir kanıt olmadığını ortaya koymuştur (Border vd., 2019; Van der Auwera vd., 2018).

Olumsuz çevre yaşantılarının genetik ifade üzerinde güçlü etkileri bulunurken, çoğu çevresel faktörün etkileri genetik yapılarına bağlı olarak, bir bireyden diğerine önemli ölçüde değişim gösterebilmektedir. Bu nedenle, bütüncül bir gen-çevre etkileşim modeli, genetik

polimorfizmler ve DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar ve çevresel etkiler arasındaki etkileşim mekanizmalarını içermelidir (Uher, 2011). Günümüze bakıldığında, depresif bozukluklara yatkınlığın genler ve çevrenin etkileşimi ile oluştuğu ve kalıtsallığın buna %30 ile %40 oranında etkisi olduğu belirtilmektedir. Olumsuz yaşam olaylarının etkisi ile de %100'lük oranın tamamlandığı düşünülmektedir (Labermaier vd., 2013). Bu bağlamda epigenetik, çevrenin bireyi ve potansiyel olarak onun neslini şekillendirebileceği mekanizmalara ilişkin alanyazına yeni bir bakış açısı getirmiştir (Hodes vd., 2017).

Beyin yapısını ve işlevini şekillendirmede çevresel etkilerin önemi vurgulanmaya devam etmektedir. Tüm organizmalar sürekli olarak çevrelerinde kendilerini etkileyebilecek stresli yaşam olayları ve değişikliklerle karşı karşıya kalmaktadır. Stres tepkileri, bu dış zorluklara verilen tepkilerdir ve organizmayı başlangıçtaki duruma geri getirmeyi amaçlayan merkezi sinir sistemi ve çeşitli periferik organlardaki değişiklikleri içerir (de Kloet vd., 2005). Stres tepkilerini düzenleme ve sonlandırma yetersizliği, bağışıklık tepkileri, metabolizma ve üreme de dahil olmak üzere nöroendokrin sistemleri derinden etkileyen glukokortikoid düzeylerinin sürekli yükselmesi gibi birçok düzensizlik biçimiyle sonuçlanabilmektedir. Stres, davranışsal uyum üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabilmekte ve bazı bireyleri depresif bozukluklara yatkın hale getirebilmektedir (Yehuda vd., 1998). Depresif bozukluklar kısmen kalıtsal olsa da riskin büyük bir kısmı genetik değildir. Bu nedenle konuyla ilgili en temel düşüncelerden biri, bireylerin genetik yapısı ile kombinasyon halinde bir dizi stresli uyarana maruz kalmalarının başa çıkma stratejilerini, uyumsuz ve esnek davranışsal tepkilerini ve netice itibarıyla tedavi sürecini belirlediğidir (Uher, 2011).

Reseptör dengesi, MDB'de rol oynayan bir diğer etkidir. Buna göre mineralokortikoid, amigdala ve hipokampusla ilişkili olarak savaş-kaç tepkisinin ortaya koyulmasında rol oynayan sempatik sinir sistemiyle ilişkili bir reseptördür (Schroeder vd., 2012). Glukokortikoid, daha çok glial hücreler ve nöronlarla ilişkili olarak stresli tepkiye yönelik adaptasyon ve hafıza ile ilgilenmektedir. Bununla birlikte glukokortikoid kortizolün baskılanması ve parasempatik sinir sistemi tepkileriyle ilişkilidir. Mineralokortikoid reseptörü normalde stresin neden olduğu rahatsızlıkları önlemektedir. Ancak bu tür rahatsızlıklar meydana geldiğinde glukokortikoid reseptörü iyileşme sürecine yardımcı olur. Bu reseptör aracılı eylemlerdeki bir dengesizliğin, depresyona yatkın bireylerde bozukluğa karşı savunmasızlığı artırdığı düşünülmektedir (Kloet vd., 2007). Alanyazındaki bu bilgiler, organizmada reseptör dengesinin düzeltilmesinin depresyona yönelik dayanıklılığı arttıracığı şeklinde yorumlanabilir. Kortizolün etkisi değerlendirildiğinde depresyon gibi tüm dünyada yaygın olarak görülen bir duygu durum bozukluğunun tedavisi için destekleyici bir yaklaşım sunabileceği düşünülmektedir.

MDB'de incelenen epigenetik mekanizmalardan biri de DNA metilasyonudur (Barbu vd., 2021). DNA metilasyonu, bir genin promoter bölgesinin sitozin/guanin dinükleotid (CpG) tekrarlarında metilasyon yoluyla bir genin ekspresyonunu aşağı düzenlemenin bir yoludur. Bitişik genin transkripsiyonunun başlaması aşağı regüle edilmekte veya susturulmaktadır. CpG tekrarlarında metil gruplarını sitozin kalıntılarına aktaran ve kovalent olarak bağlayan DNA metiltransferazlar (DNMT'ler) aracılığıyla elde edilmektedir (Schroeder vd., 2012).

Nöropsikiyatrik bozukluğu olan hastalarda ve depresyonun hayvan modellerinde spesifik genlerde anormal DNA metilasyonu gözlenmiştir (Murgatroyd vd., 2009). DNMT1, replikasyon sırasında metilasyon modelini yeni iplik üzerine kopyalamak için önceden var olan metilasyon işaretlerini kullanarak metilasyon modelini korur. Diğer DNMT'ler daha önce metillenmemiş CpG bölgelerini metillediklemektedir (Fatemi vd., 2002). Hayvanlarla gerçekleştirilen çalışmalara göre DNMT'nin hayvanlarda depresyon oluşumunda rol oynamakta olduğu belirtilmektedir. Depresyon hastalarında farklı metilasyon profilleri görülebildiği ve çevreyle (kronik stres) etkileşim içinde olduğu alanyazında yer alan çalışmalarda açıklanmaktadır (LaPlant vd., 2010). Buna göre kronik strese maruz kalan farelerde, limbik sistemdeki DNMT3A seviyeleri, kontrol hayvanlarına göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur. DNMT1 ve DNMT3A, şiddetli depresyon benzeri davranışlarla kronik strese maruz kalan farelerde limbik sistemde daha yüksek seviyelerde ifade edilmekte ve DNMT inhibitörleri bu tür davranışları tersine çevirmektedir (LaPlant vd., 2010). Araştırmanın bulguları değerlendirildiğinde, DNMT aktivitesi ile depresyon arasında muhtemel bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

DNA metilasyonu muhtemelen sinaptik ve yapısal esnekliği ve hafıza oluşumunu modüle etmekte ve böylece stres ve depresyona karşı savunmasızlığa neden olabilmektedir. Çevresel faktörler, belirli promoterlerde DNA metilasyon seviyelerinde değişikliklere neden olmakta ve farmakolojik müdahaleler, bu epigenetik işaretleri değiştirerek etkilerini gösterebilmektedir (Uchida vd., 2017). DNA metilasyonuna dair bulgular ışığında değerlendirildiğinde, MDB'de ilaçların neden yalnızca belirli hasta gruplarında etkili olduğu daha iyi anlaşılmaktadır. Bu anlamda epigenetik belirteçlerin, depresif hastalar arasındaki bireysel farklılıkları ortaya koyma bakımından klinik faydası bulunmaktadır (Özgür vd., 2020).

Nörotransmitter sistemleri içerisinde gen-çevre etkileşimi incelendiğinde strese karşı esnekliği sağlayan sistemlerden biri olan ve stres durumlarında beyinden salınan nöropeptid Y öne çıkmaktadır. Bireylerin stres durumlarıyla karşılaşması sonucunda davranışsal olarak uyum sağlamalarında önemli bir rol oynayan Nöropeptid Y'nin tedaviye dirençli depresif bozukluklarda düzeyinin azaldığı gözlemlenmiştir. Nöropeptid Y'nin yeterince işlevsel olmaması veya düşük düzeyde salınmasının strese karşı yatkınlığı attırdığı ifade edilmektedir. Nöropeptid Y polipeptiti duygusallık ve motivasyonla ilgili limbik ve kortikal bölgelerde yüksek oranda bulunmaktadır

(Gülsün vd., 2012). Depresif bozukluklar açısından değerlendirildiğinde depresif bireylerin odaklanma, belirli bir işi yapmakta güçlük çekme, erteleme davranışlarına gitme ve duygusal olarak çökkün ve umutsuzluk duygularını yoğun olarak yaşama gibi belirtileri olmasının Nöropeptid Y'nin özellikle yoğun olduğu ifade edilen bu bölgelerdeki değişiminden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Caspi vd. (2003) çocukluk dönemi istismarına maruz kalan ya da yetişkinlikte olumsuz yaşam olaylarıyla karşılaşan bireylerden yalnızca 5HT-T kısa varyantın bir ya da iki kopyasına sahip olanların MDB yaşama olasılıklarında risk artışı olduğunu saptamıştır. Kaufman vd. (2006), istismara uğrayan bir çocuk grubunda serotonin transporter kısa varyantı ve BDNF kodlayan gendeki Val66 Met polimorfizmi ile çocukluk dönemi depresyonunun ilişkili olduğunu açıklamıştır. Buna göre çocukluk döneminde maruz kalınan bir travmatik yaşantının ya da stresli yaşam olayların genetik yapı ve yatkınlıkla şekillenerek bozukluğun oluşmasını etkilediği görülmektedir.

Shen vd. (2020) yürüttüğü bir çalışmada yetişkinlikteki stresli yaşam olayları gibi diğer maruz kalma türlerine rağmen çocukluk çağı travmasına ve sosyoekonomik sıkıntılara maruz kalan bireyler arasında majör depresyon üzerinde daha güçlü poligenik risk puanlarının etkisi olduğunu sonucuna ulaşmıştır. Bu bulgular, genetik etkilerin belirli ortamlara göre değişebileceği fikrini desteklemektedir. Güncellenmiş yöntemlerle farklı çevresel faktörler için daha güçlü nedensel kanıtlar oluşturmak, MDB'de gen-çevre etkileşiminin bulguları arasındaki tutarsızlıkların açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olabilir (Ni vd., 2019)

TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

MDB, duygudurum bozuklukları arasında yer alan ve tüm dünyada büyük bir hastalık yükü oluşturan, zayıflatıcı, fenotipik olarak heterojen bir rahatsızlıktır. Depresyonun kronikleşme özelliği, güncel yaşamda yarattığı yüksek mortalite oranları (Olchanski vd., 2013), yaşam kalitesinde meydana getirdiği olumsuz etki ve tedavi masrafları (Işık vd., 2013) bağlamında değerlendirildiğinde pek çok tıbbi bozukluğun önüne geçmektedir (Hays vd., 1995; McIntyre vd., 2004). Alanayazın incelendiğinde MDB'nin etiyojisinde biyolojik, genetik ve psikososyal faktörlerin rol oynadığı belirtilmektedir (Rice, 2010). Bu faktörler üç başlık olarak ele alınsa da birbirlerini etkilemektedir (McIntosh vd., 2019).

MDB'de gen-çevre ilişkisine bakıldığında genetik ve çevresel koşulların bozukluğun gelişimine olan etkisi araştırılmaya devam etmektedir. MDB'nin genetik analizi, son zamanlarda sağlık araştırmacılarının karşılaştığı en büyük zorluklardan biri olarak kabul edilmektedir (Collins vd., 2011). Karmaşık özelliklere sahip şizofreni dahil olmak üzere, bireylerin hastalığa yatkınlığında etkisi kanıtlanmış genetik faktörler bulunmaktadır. Şizofreninin doğasını anlamaya

ve bazı insanların neden bu hastalıkla ilişki içerisinde bulunduğunu açıklamaya yönelik biyolojik süreçlere ışık tutan hastalık süreçleri ortaya konulmakla birlikte MDB'ye ilişkin araştırma bulguları henüz yeterli düzeyde görülmemektedir (Li vd., 2017; Teslovich vd., 2010). Şizofreni örneğinde görüldüğü gibi diğer psikiyatrik bozukluklarla karşılaştırıldığında, MDB'nin yüksek prevalansı, orta derecede kalıtsallığı ve güçlü polijenitesi gen haritalaması için büyük zorluklar oluşturmaktadır (McIntosh vd., 2019). MDB'nin ortaya çıkmasında tek bir gen kendi başına yeterli değildir. Farklı genler etkide bulunmakla birlikte yatkınlık sonucunda çevresel koşulların etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı ifade edilebilir (Rice, 2010).

Aile ve ikiz çalışmaları, genetik faktörlerin MDB'nin başlama riskine katkısının oldukça büyük olduğunu göstermiştir. Çeşitli metodolojik yaklaşımlar kullanılarak yapılan çalışmalarda, genler ile farklı klinik MDB varyantları MDB alt fenotipleri arasında çok sayıda ilişki ortaya konmuştur (Li vd., 2017; Teslovich vd., 2010). MDB'ye yatkınlıkta genetik etkinin olduğuna dair kanıtlara rağmen, moleküler genetik bulgular konusunda alanyazında daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çevresel faktörler, MDB gelişme riskinde etkisi bulunan bir diğer önemli faktördür. Sosyo-ekonomik olarak dezavantajlı durumlar, çocukluk çağı stresli yaşam olayları ve anne stresi MDB gelişme riskine katkıda bulunan bir dizi çevresel faktör olarak tanımlanmaktadır (Lin ve Wang, 2014). Bu çevresel faktörlerden çocukluk çağı erken dönem stresli yaşam olaylarının MDB üzerinde önemli etkileri olduğu açıklanmıştır (Ho, 2019). Bu faktörler beyin fonksiyonlarında kalıcı değişikliklere yol açarak MDB riskini artırabilmektedir (Lopizzo vd., 2015). Chapman vd. (2004) çocuklukta yaşanan problemlerin çeşitliliği ile depresif atak veya yaşam boyu kronik depresyon durumu arasında ilişki olduğunu bildirmektedir. Buna göre, stresli bir çocukluk çağı döneminin, çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik de dahil olmak üzere yaşamın farklı dönemlerinde artan intihar girişimi riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bireyin tedavi geçmişine ek olarak, ebeveynlerinin ölümü, zayıf anne/baba-çocuk ilişkileri ve aşırı anne koruması gibi çeşitli örüntülerde depresif bozukluklarda artan risk ile ilişkilendirilmiştir (Agid vd., 1999). Bununla birlikte erken dönem stresli yaşam olaylarına maruz kalan tüm bireylerde bireysel genetik faktörler nedeniyle MDB veya diğer psikiyatrik hastalıklar gelişmemektedir. Bu nedenle, MDB riskini ve erken dönem stresli yaşam olaylarının başlangıcını tahmin etmek için en iyi paradigma, bir veya daha fazla genetik varyantın ve bir veya daha fazla çevresel faktörün, aynı bireyde bir durumun oluşmasına etkide bulunduğu nedensel mekanizmaları yansıtan gen-çevre etkileşimleriyle açıklanmaktadır (Lopizzo vd., 2015).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları genetik ana etkileri araştırmak için onlarca yıldır yürütülmektedir ve gen-çevre çalışmalarının da aday genlerden genom çapında bir yaklaşıma doğru ilerlemesi önerilmektedir (Lin ve Wang, 2014). Erken dönemde kötü bir çevre

deneyimleyen ve genetik yatkınlığı olan çocuklar, stresli yaşam olaylarına karşı daha fazla hassasiyet gösterebilmektedir (Aguilera vd., 2009). Bu bağlamda, gelişimsel bir bakış açısı ile yaklaşılmasının, MDB'de gen-çevre etkileşiminin rolünün tam olarak anlaşılabilmesine katkı sunacağı değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak, MDB hem genetik varyasyonlardan hem de çevresel stresten etkilenen karmaşık ve heterojen bir bozukluktur. Aile, ikiz ve epidemiyolojik çalışmalar, MDB gelişiminde hem genlerin hem de çevrenin önemli rol oynadığını göstermektedir (Keers ve Uher, 2012). Polimorfizm olarak adlandırılan bazı genetik varyasyonlar, duyarlı bireylerde MDB riskini artırabilir. Gen-çevre etkileşimleri, MDB'de rol oynayan çoklu nörobiyolojik sistemleri etkilemektedir (Magdalene vd., 2019). MDB'nin patofizyolojisindeki gen-çevre etkileşimlerinin anlaşılması, ilaç etkisi ve metabolizmasındaki bireyler arası değişkenlik için genotipleme gibi kişiselleştirilmiş tıpta ilerlemelere yol açabilir (Keers ve Uher, 2012). Gelecekteki çalışmalar, depresyondaki gen-çevre etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması için genotip tarafından yönetilen, çevre tarafından yönlendirilen epigenetik değişiklikleri içermelidir (Keers ve Uher, 2012; Magdalene vd., 2019). Genom çapında epigenetik yaklaşımların depresyonun anlaşılması ve tedavisinin iyileştirilmesi için önemli bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Agid, O., Shapira, B., Zislin, J., Ritsner, M., Hanin, B. & Murad, H., (1999). Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 4,163–72. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000473>
- Aguilera, M., Arias, B., Wichers, M., Barrantes-Vidal, N., Moya, J. & Villa H. (2009). Early adversity and 5-HTT/BDNF genes: new evidence of gene-environment interactions on depressive symptoms in a general population. *Psychol Med*, 39, 1425–32. <https://doi.org/10.1017/S0033291709005248>
- Akiskal, H. S., & Pinto, O. (2000). The soft bipolar spectrum: footnotes to Kraepelin on the interface of hypomania, temperament and depression. In *Bipolar disorders: 100 years after manic-depressive insanity*. https://doi.org/10.1007/0-306-47521-9_2
- Aliyev, V. (2020). *Majör Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda Farmakoterapinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi: Bir İzlem Çalışması* [Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi]. Ankara Üniversitesi.
- Amerikan Psikiyatri Birliği, (2014). *Ruhsal bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı (DSM-5), Tanı ölçütleri el kitabı*. (Çev: Köroğlu,E.) Hekimler Yayın Birliği.
- Angst, J. (1992). Epidemiology of depression. *Psychopharmacology*, 106(1), 71-74.
- Arslandaş, H., & Ergin, F. (2011). 50–65 yaş arasındaki bireylerde yalnızlık, depresyon, sosyal destek ve etki eden faktörler. *Turkish Journal of Geriatrics*, 14 (2) 135-144.
- Aşkın, R. (1999). *Depresyonun genetiği, depresyon el kitabı*. Roche Müstahzarları San. A.Ş.
- Aydın, E. (2018). *Çocukluk çağı travmatik yaşantılarının psikolojik sağlamlık ve depresyon belirtileri üzerine etkisi* [Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi]. Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi.
- Aydın, R., Baytunca, M. B., & Eremiş, S. (2014). Pediatrik majör depresif bozukluğun genetik özellikleri. *Pediatric Research*, 1(4), 174-9. <https://doi.org/10.4274/jpr.92486>
- Bağdaççık, S. (2009). *Majör depresyon ve panik bozukluğu olan hastaların erken disfonksiyonel şema aktivasyonlarının karşılaştırılması* [Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi]. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği.
- Barbu, M. C., Shen, X., Walker, R. M., Howard, D. M., Evans, K. L., Whalley, H. C., ... & McIntosh, A. M. (2021). Epigenetic prediction of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 26(9), 5112-5123. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0808-3>
- Barraclough, B. M., Bunch, J., Nelson, B., & Sainsbury, P. (1974). A hundred cases of suicide: clinical aspects. *The British Journal of Psychiatry*, 125(587), 355-373. <https://doi.org/10.1192/bjp.125.4.355>
- Başoğul, C., & Buldukoğlu, K. (2015). Depresif bozukluklarda psikososyal girişimler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 7(1), 1-15. <https://doi.org/10.5455/cap.20140426072955>
- Beck, A.T. (2006). *Bilişsel terapi ve duygusal bozukluklar*. (Çev: A, Türkcan). Litera Yayıncılık.
- Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F., & Emery, G. (1987) *Cognitive therapy of depression*. Guilford Press.
- Blundell, J. E. (1984). Serotonin and appetite. *Neuropharmacology*, 23(12), 1537-1551. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(84\)90098-4](https://doi.org/10.1016/0028-3908(84)90098-4)
- Border, R., Johnson, E.C., Evans, L.M., Smolen, A., Berley, N., Sullivan, P.F., & Keller, M.C. (2019). No support for historical candidate gene or candidate gene-by-interaction hypotheses for major depression across multiple large samples. *American Journal of Psychiatry*, 176(5), 376-387. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070881>

- Bosker, F.J., Hartman, C.A., Nolte, I.M., Prins, B.P., Terpstra, P., Posthuma, D., ... & Nolen, W. A. (2011). Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Molecular Psychiatry*, 16(5), 516-532. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.38>
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., De Girolamo, G., ... Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, 9(1), 90. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>
- Brown, G. W., Bifulco, A., & Harris, T. (1987). Life events, vulnerability and onset of depression. *British Journal of Psychiatry*, 150(1), 30-42. <https://doi.org/10.1192/bjp.150.1.30>
- Butcher, J., Mineka, S., & Hooley, J. (2013). *Anormal psikoloji*. Kaknüs Psikoloji.
- Cai, N., Choi, K. W., & Fried, E. I. (2020). Reviewing the genetics of heterogeneity in depression: Operationalizations, manifestations and etiologies. *Human Molecular Genetics*, 29(R1), R10-R18. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa115>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., ... Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Chahar Mahali S., Beshai S., Feeney J. R., Mishra S. (2020). Associations of negative cognitions, emotional regulation, and depression symptoms across four continents: International support for the cognitive model of depression. *BMC Psychiatry*, 20(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2423-x>.
- Chapman, D. P., Whitfield, C. L., Felitti, V. J., Dube, S. R., Edwards, V. J., & Anda, R. F. (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *Journal of Affective Disorders*, 82(2), 217-225. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2003.12.013>
- Cimilli, C. (2001). *Depresyonda sosyal ve kültürel etmenler*. Çizgi Tıp Yayınevi.
- Cipriani, A., Barbui, C., Butler, R., Hatcher, S., & Geddes, J. (2011). Depression in adults: drug and physical treatments. *BMJ clinical evidence*, 2011.
- Collins, K. A., Westra, H. A., Dozois, D. J., & Burns, D. D. (2004). Gaps in accessing treatment for anxiety and depression: challenges for the delivery of care. *Clinical Psychology Review*, 24(5), 583-616. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.06.001>
- Çelik, F. H., & Hocaoglu, Ç. (2016). Major depresif bozukluk tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: Bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 6(1), 51-66. <https://doi.org/10.16899/ctd.03180>
- D'Haenen, H., & Bossuyt, A. (1994). Dopamine D2 receptors in depression measured with single photon emission computed tomography. *Biological Psychiatry*, 35(2), 128-132. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)91202-5](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)91202-5)
- De Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463-475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>
- De Kloet, E.R., DeRijk, R.H., & Meijer, O.C. (2007). Therapy Insight: Is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3(2), 168-179. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0403>
- Doğan, O., Gülmez, H., Ketenoğlu, C., & Kılıçkap, Z.Ö. (1995) *Ruhsal bozuklukların epidemiyolojisi*. Dilek Matbaası.
- Duncan, L.E., & Keller, M.C. (2011). A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 168(10), 1041-1049. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020191>
- Elias, E., Zhang, A. Y., & Manners, M.T. (2022). Novel pharmacological approaches to the treatment of depression. *Life*, 12(2), 196. <https://doi.org/10.3390/life12020196>
- Ersan, E., & Abay, E. (2001). Depresyonun genetik nedenleri. *Duygudurum Dizisi*. 6, 277-282.

- Eşel, E. (2002). Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri*, 4, 35-50.
- Eser, B. (2019). *Majör Depresif Bozukluk Tanısı Alan Hastalarda Depresif Belirti Şiddeti, Üstbilişler ve Obsesif İnanışlar Arasındaki İlişkiler* [Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi]. Çağ Üniversitesi.
- Fatemi, M., Hermann, A., Gowher, H., & Jeltsch, A. (2002). Dnmt3a and Dnmt1 functionally cooperate during de novo methylation of DNA. *European Journal of Biochemistry*, 269(20), 4981-4984. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.03198.x>
- Flint, J., & Kendler, K. S. (2014). The genetics of major depression. *Neuron*, 81(3), 484-503. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.033>
- Fried, E.I., Coomans, F., & Lorenzo-Luaces, L. (2020). The 341 737 ways of qualifying for the melancholic specifier. *The Lancet Psychiatry*, 7(6), 479-480. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30169-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30169-3)
- Global Health Data Exchange (GHDx). Institute of Health Metrics and Evaluation. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (Accessed 4 December 2023).
- Glowinski, A.L., Madden, P.A.F., Bucholz, K.K., Lynskey, M., & Heath, A.C. (2003). Genetic epidemiology of self-reported lifetime DSM-IV major depressive disorder in a population-based twin sample of female adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(7), 988-996. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00183>
- Gotlib, I. H., & Joormann, J. (2010). Cognition and depression: Current status and future directions. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 285-312. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.121208.131305>.
- Green, J. G., McLaughlin, K. A., Berglund, P. A., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Kessler, R. C. (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Archives of General Psychiatry*, 67(2), 113-123. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.186>
- Gülsün, M., Tamam, L., & Özçelik, F. (2012). Nöropeptid Y ve stres ilişkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 4(1), 14-36. <https://doi.org/10.5455/cap.20120402>
- Hays, R.D., Wells, K. B., Sherbourne, C. D., Rogers, W., & Spritzer, K. (1995). Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illnesses. *Archives of General Psychiatry*, 52(1), 11-19. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950130011002>
- Ho, T. C. (2019). Stress and neurodevelopment in adolescent depression. *Biological psychiatry*, 86(10), e33-e35. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.09.012>
- Hodes, G. E., Walker, D. M., Labonté, B., Nestler, E. J., & Russo, S. J. (2017). Understanding the epigenetic basis of sex differences in depression. *Journal of Neuroscience Research*, 95(1-2), 692-702. <https://doi.org/10.1002/jnr.23876>
- Hofmann, S. G., Asnaani, A., Vonk, I. J., Sawyer, A. T., & Fang, A. (2012). The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Cognitive Therapy and Research*, 36, 427-440. <https://doi.org/10.1007/s10608-012-9476-1>
- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T. K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shiri, M., ... McIntosh, A. M. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature Neuroscience*, 22(3), 343-352. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
- Hyde, C. L., Nagle, M. W., Tian, C., Chen, X., Paciga, S. A., Wendland, J. R., ... & Winslow, A. R. (2016). Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nature Genetics*, 48(9), 1031-1036. <https://doi.org/10.1038/ng.3623>

- Işık, E., Işık, U., & Taner, Y. (2013). *Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar*. Ziraat Gurup Matbaacılık.
- Jaber, M., Robinson, S. W., Missale, C., & Caron, M. G. (1996). Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*, 35(11), 1503–1519. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(96\)00100-1](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(96)00100-1)
- Karakaş, Ü., Çevik, K., Ay, M. E., Özdemir, G. D., Zıblak, A., Kenar, A. N. İ., ... & Erdal, M. E. (2023). Majör depresyon hastalarında BDNF gen polimorfizmi (rs6265) ile BDNF gen ekspresyon düzeylerinin araştırılması. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(3), 473-482. <https://doi.org/10.26559/mersinsbd.1271378>
- Karamustafaloğlu, O., & Yumrukçal, H. (2011). Depresyon ve anksiyete bozuklukları. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45(2), 65-74. http://www.anadoluisagligi.com/img/file_1370.pdf
- Kaufman, J., Yang, B. Z., Douglas-Palumberi, H., Grasso, D. J., Lipschitz, D. S., Houshyar, S., Krystal, J. H., & Gelernter, J. (2006). Brain-Derived Neurotrophic Factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biological Psychiatry*, 59(8), 673–680. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.026>
- Keers, R., & Uher, R. (2012). Gene-environment interaction in major depression and antidepressant treatment response. *Current Psychiatry Reports*, 14(2), 129–137. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0251-x>
- Kendall, K. M., Van Assche, E., Andlauer, T. F. M., Choi, K. W., Luykx, J. J., Schulte, E. C., & Lu, Y. (2021). The genetic basis of major depression. *Psychological Medicine*, 51(13), 2217-2230. <https://doi.org/10.1017/s0033291721000441>
- Kendler, K. S., Ohlsson, H., Lichtenstein, P., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2018). The genetic epidemiology of treated major depression in Sweden. *American Journal of Psychiatry*, 175(11), 1137-1144. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111251>
- Kessler, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annual review of Psychology*, 48(1), 191-214. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.191>
- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health*, 34, 119-138. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>
- Kessler, R. C., Berglund, P. A., Dewit, D. J., Bedirhan Üstün, T., Wang, P. S., & Wittchen, H. U. (2002). Distinguishing generalized anxiety disorder from major depression: prevalence and impairment from current pure and comorbid disorders in the US and Ontario. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 11(3), 99-111. <https://doi.org/10.1002/mpr.128>
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., ... & Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51(1), 8-9. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010008002>
- Kessler, R. C., Walters, E. E., & Forthofer, M. S. (1998). The social consequences of psychiatric disorders, III: probability of marital stability. *American Journal of Psychiatry*, 155(8), 1092-1096. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.8.1092>
- Krsteska, R., & Pejaska, V. (2013). The association of poor economic condition and family relations in childhood with late-life depression. *Psychiatria Danubina*, 25 (3), 241-247. http://www.psychiatriadanubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol25_no3/dnb_vol25_no3_241.pdf
- Kwak, Y. T., Yang, Y. S., & Koo, M.S. (2016). Depression and cognition. *Dement Neurocogn Disord*, 15, 103–109. <https://doi.org/10.12779/dnd.2016.15.4.103>

- Labermaier, C., Masana, M., & Müller, M. B. (2013). Biomarkers Predicting antidepressant treatment response: How can we advance the field? *Disease Markers*, 35, 23-31. <https://doi.org/10.1155/2013/984845>
- LaPlant, Q., Vialou, V., Covington, H.E., ... & Nestler, E. J. (2010). Dnmt3a regulates emotional behavior and spine plasticity in the nucleus accumbens. *Nat. Neurosci.* 13, 1137-1143. <https://doi.org/10.1038/nn.2619>
- Li, Z., Chen, J., Yu, H., He, L., Xu, Y., Zhang, D., ... & Shi, Y. (2017). Genome-wide association analysis identifies 30 new susceptibility loci for schizophrenia. *Nature Genetics*, 49(11), 1576-1583. <https://doi.org/10.1038/ng.3973>
- Lin, Y. L., & Wang, S. (2014). Prenatal lipopolysaccharide exposure increases depression-like behaviors and reduces hippocampal neurogenesis in adult rats. *Behavioural Brain Research*, 259, 24-34. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.10.034>
- Lohoff, F. W. (2010). Overview of the genetics of major depressive disorder. *Current Psychiatry Reports*, 12(6), 539-546. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0150-6>
- Lopizzo, N., Bocchio Chiavetto, L., Cattane, N., Plazzotta, G., Tarazi, F.I., Pariante, C.M., Riva, M.A., & Cattaneo, A. (2015). Gene-environment interaction in major depression: focus on experience-dependent biological systems. *Frontiers in Psychiatry*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00068>
- Magdalene, C., Jawahar., Catherine, Toben., Bernhard, T. & Baune. (2019). Gene-environment interactions and epigenetic mechanisms in depression. *Neurobiology of Depression*, 17-25. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813333-0.00003-2>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392, 2299-2312. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31948-2)
- McGuffin, P., Cohen, S., & Knight, J. (2007). Homing in on depression genes. *American Journal of Psychiatry*, 164(2), 195-197. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.2.195>
- McIntosh, A. M., Sullivan, P. F., & Lewis, C. M. (2019). Uncovering the genetic architecture of major depression. *Neuron*, 102(1), 91-103. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.022>
- McIntosh, E., Gillanders, D., & Rodgers, S. (2010). Rumination, goal linking, daily hassles and life events in major depression. *Clinical psychology & psychotherapy*, 17(1), 33-43. <https://doi.org/10.1002/cpp.611>
- McIntyre, R. S., & O'Donovan, C. (2004). The human cost of not achieving full remission in depression. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49(1), 10-16.
- McLaughlin, K. A., Conron, K. J., Koenen, K. C., & Gilman, S. E. (2010). Childhood adversity, adult stressful life events, and risk of past-year psychiatric disorder: a test of the stress sensitization hypothesis in a population-based sample of adults. *Psychological Medicine*, 40(10), 1647-1658. <https://doi.org/10.1017/s0033291709992121>
- Meltzer, H. Y. & Lowy, M. T. (1987). *The serotonin hypothesis of depression*. In *Psychopharmacology*. Raven Press.
- Meltzer, H. Y., Umberkoman-Wiita, B., Robertson, A., Tricou, B. J., Lowy, M., & Perline, R. (1984). Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders: I. Enhanced response in depression and mania. *Archives of General Psychiatry*, 41(4), 366-374. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790150056009>
- Menke, A., Klengel, T., & Binder, E. (2012). Epigenetics, depression and antidepressant treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 18(36), 5879-5889. <https://doi.org/10.2174/138161212803523590>
- Murdock, N. L. (2012). *Theories of counseling and psychotherapy: a case approach*. Pearson Higher Ed.

- Murgatroyd, C., Patchev, A. V., Wu, Y., Micale, V., Bockmühl, Y., Fischer, D., Holsboer, F., Wotjak, C. T., Almeida, O. F. X., & Spengler, D. (2009). Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature Neuroscience*, 12(12), 1559–1566. <https://doi.org/10.1038/nn.2436>
- Nanni, V., Uher, R., & Danese, A. (2012). Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 169(2), 141-151. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020335>
- Ni, G., van der Werf, J., Zhou, X., Hyppönen, E., Wray, N. R., & Lee, S. H. (2019). Genotype–covariate correlation and interaction disentangled by a whole-genome multivariate reaction norm model. *Nature Communications*, 10(1), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10128-w>
- Noble, R. E. (2005). Depression in women. *Metabolism*, 54(5), 49-52. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.01.014>
- Olchanski, N., McInnis Myers, M., Halseth, M., Cyr, P. L., Bockstedt, L., Goss, T. F., & Howland, R. H. (2013). The economic burden of treatment-resistant depression. *Clinical therapeutics*, 35(4), 512-522. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.09.001>
- Oldehinkel, A. J., Wittchen, H. U., & Schuster, P. (1999). Prevalence, 20-month incidence and outcome of unipolar depressive disorders in a community sample of adolescents. *Psychological Medicine*, 29(3), 655-668. <https://doi.org/10.1017/s0033291799008454>
- Özdel, L., Bostancı, M., Özdel, O., & Oğuzhanoğlu, N. K. (2002). Üniversite öğrencilerinde depresif belirtiler ve sosyodemografik özelliklerle ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 3(3), 155-161.
- Özgüç, S. (2020). *Depresyon hastalarına verilen üstbilgi eğitiminin depresyon ve bilişsel çarpıtma düzeylerine etkisi* [Yayımlanmamış Doktora Tezi]. Gaziantep Üniversitesi.
- Özgür, E., Tıgılı, H., & Tıgılı, H. (2020). İnsan hastalıklarında epigenetiğin rolüne klinik bakış. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10, 107-122.
- Polderman, T. J., Benyamin, B., De Leeuw, C. A., Sullivan, P. F., Van Bochoven, A., Visscher, P. M., & Posthuma, D. (2015). Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nature Genetics*, 47(7), 702-709. <https://doi.org/10.1038/ng.3285>
- Renner, F., Arntz, A., Leeuw, I., & Huibers, M. J. (2013). Treatment for chronic depression using schema therapy. *Clinical Psychology-science and Practice*, 20(2), 166–180. <https://doi.org/10.1111/cpsp.12032>
- Rice, F. (2010). Genetics of childhood and adolescent depression: insights into etiological heterogeneity and challenges for future genomic research. *Genome Medicine*, 2(9), 68. <https://doi.org/10.1186/gm189>
- Rice, S. M., Fallon, B. J., Aucote, H. M., Möller-Leimkühler, A., Treeby, M. S., & Amminger, G. P. (2015). Longitudinal sex differences of externalising and internalising depression symptom trajectories: Implications for assessment of depression in men from an online study. *International Journal of Social Psychiatry*, 61(3), 236-240. <https://doi.org/10.1177/0020764014540149>
- Rihmer, Z., & Angst, J. (2007). *Duygudurum Bozuklukları: Epidemiyoloji*. In: Sadock B, Sadock V, eds. Aydın H, Bozkurt A, (çev. eds). Türkçe: Kaplan & Sadock's Comprehensive Text book of Psychiatry. 8. Baskı. Öncü Basımevi.
- Roos, E., Burström, B., Saastamoinen, P. & Lahelma, E. (2005). A comparative study of the patterning of women's health by family status and employment status in Finland and Sweden. *Social Science Medicine*, 60, 2443-2451. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2004.11.020>

- Sadock, B. J., & Sadock, V. (2007). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry II. cilt. Çeviri: Aydın H, Bozkurt A. Ankara: Güneş Kitapevi, 1498-1580. Schou M (1999) The early European lithium studies. *Aust NZJ Psychiatry*, 33, Suppl: 39-47.
- Schaaf, M. J. M., De Kloet, E. R., & Vreugdenhil, E. (2000). Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus Implications for memory formation. *Stress*, 3(3), 201-208. <https://doi.org/10.3109/10253890009001124>
- Schroeder, M., Hillemecher, T., Bleich, S., & Frieling, H. (2012). The Epigenetic Code in Depression: Implications for treatment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(2), 310-314. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.282>
- Sharf, R.S. (2012). *Theories of Psychotherapy and Counseling: Concepts and Cases*. (5th ed.). Cengage Learning Products.
- Shen, X., Howard, D. M., Adams, M. J., Hill, W. D., Clarke, T. K., Deary, I. J., ... McIntosh, A. M. (2020). A phenome-wide association and Mendelian Randomisation study of polygenic risk for depression in UK Biobank. *Nature Communications*, 11(1), 1-16. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16022-0>
- Soysal, A. Ş., & Uzbay, İ. T. (2006). Beyin ödüllendirme sistemi majör depresyon tedavisinde yeni bir hedef olabilir mi?. *New/Yeni Symposium Journal*, 44(1), 3-13.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552-1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Tamam, L., & Zeren, T. (2002). Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5, 11-18. <https://www.klinikpsikiyatri.org/jvi.aspx?pdire=kpd&plng=tur&un=KPD-72289>
- Taşgın, E., & Çetin, Ç. F. (2006). Ergenlerde major depresyon: Risk etkenleri, koruyucu etkenler ve dayanıklılık. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 13(2), 87-93. http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_30297/cogepderg-13-87.pdf
- Teslovich, T. M., Musunuru, K., Smith, A. V., Edmondson, A. C., Stylianou, I. M., Koseki, M., ... & Dominiczak, A. F. (2010). Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*, 466(7307), 707-713.
- Torun, Ö. D. (2019). *Majör depresif bozukluk tanısı almış bir grup hastada üstbilişsel işlevlerin incelenmesi* [Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi]. Çağ Üniversitesi.
- Uchida, S., Yamagata, H., Seki, T., & Watanabe, Y. (2017). Epigenetic mechanisms of major depression: Targeting neuronal plasticity. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(4), 212-227. <https://doi.org/10.1111/pcn.12621>
- Uher, R. (2011). Genes, environment, and individual differences in responding to treatment for depression. *Harvard Review of Psychiatry*, 19(3), 109-124. <https://doi.org/10.3109/10673229.2011.586551>
- Ünal S., ve Özcan E. (2000). Depresyonda hazırlayıcı, ortaya çıkarıcı ve koruyucu etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 1(1), 41-47. <https://www.alpha-psychiatry.com/Content/files/sayilar/167/41-48.pdf>
- Ünal, S., Küey, L., Güleç, C., Bekaroğlu, M., Evlice, Y. E., & Kırılı, S. (2002). Depresif bozukluklarda risk etkenleri. *Klinik Psikiyatri*, 5(1), 8-15. https://jag.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD_5_1_8_15.pdf
- Van Assche, E., Moons, T., Cinar, O., Viechtbauer, W., Oldehinkel, A. J., Van Leeuwen, K., ... van Winkel, R. (2017). Gene-based interaction analysis shows GABAergic genes interacting with parenting in adolescent depressive symptoms. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(12), 1301-1309. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12766>

- Van der Auwera, S., Peyrot, W. J., Milaneschi, Y., Hertel, J., Baune, B., Breen, G., ... & Grabe, H. (2018). Genome-wide gene-environment interaction in depression: A systematic evaluation of candidate genes: The childhood trauma working-group of PGC-MDD. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 177(1), 40-49. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32593>
- Widom, C. S., DuMont, K., & Czaja, S. J. (2007). A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Archives of General Psychiatry*, 64(1), 49. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.49>
- Winer, E., Salem, T., Bartoszek, G. & Snodgrass, M. (2015). Major depressive disorder. *The Encyclopedia of Clinical Psychology*, 1-9. <https://doi.org/10.1002/9781118625392.wbecp433>
- Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., ... & Viktorin, A. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, 50(5), 668-681. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>
- Yarım, G., & Kazak, F. (2015). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 10(2), 120-129. <https://doi.org/10.17094 / avbd.02290>
- Yehuda, R., McFarlane, A. C., & Shalev, A. Y. (1998). Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biol. Psychiatry*, 44, 1305-1313. <https://www.psychiatry.wisc.edu/courses/Nitschke/seminar/yehuda%20et%20al%20bio%20psychiatry%201998.pdf>
- Yıldız, M., & Duy, B. (2015). Sokakta çalışmak ve gelir düzeyi erinlerin benlik saygısı, yaşam doyumu ve depresyon düzeylerine etki eder mi? (Diyarbakır ili örneği). *Elementary Education Online*, 14(2). <http://ilkogretim-online.org.tr/index.php/io/article/view/1289/1145>
- Young, J. E., Klosko, J. S., & Weishaar, M. E. (2009). *Şema terapi*. Litera Yayıncılık.
- Zhao, M. Z., Song, X. S., & Ma, J. S. (2021). Gene×environment interaction in major depressive disorder. *World Journal of Clinical Cases*, 9(31), 9368-9375. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i31.9368>

EXTENDED ABSTRACT**Introduction**

Major Depressive Disorder (MDD) is a prevalent global mood disorder, contributing significantly to the burden of mental illnesses, severely constraining psychosocial functioning, and diminishing quality of life (Aliyev, 2020; Cimilli, 2001). It is recognized as a widespread psychiatric concern, adversely affecting individuals' quality of life and longevity, leading to both physical and psychological ramifications (Helvacı Çelik & Hocaoğlu, 2016; Kessler & Bromet, 2013). Symptoms associated with depression include experiencing emotional distress, diminished functionality in daily activities, social withdrawal, reduced quality of life, and heightened mortality risk (Kessler & Bromet, 2013; Özgüç, 2020). Depression profoundly influences individuals' perceptions and behaviors, manifesting as feelings of sadness, lethargy, difficulty concentrating, and a sense of hopelessness (Rihmer & Angst, 2007), alongside disruptions in sleep, appetite, libido, and potential suicidal ideation (Karamustafalıoğlu & Yumrukçal, 2011).

Prevalence

Regarding prevalence, the World Health Organization (WHO) estimates that approximately 3.8% of the global population experiences depression, affecting around 280 million people worldwide. The WHO has projected that by 2030, MDD will rank first in the disease burden and will account for 13% of the total disease burden (Global Health Data Exchange, 2023). Depression can occur across all age groups, with a higher prevalence among females compared to males and a peak occurrence between the ages of 40 and 50 (Işık et al., 2013), with an estimated 12-month prevalence of around 6% (Bromet et al., 2011). Lifetime prevalence rates vary across studies, with Angst (1992) reporting rates between 4.4% and 19.6%, Kessler et al. (1994) reporting 17%, Bromet et al. (2011) reporting 20%, and Olchanski et al. (2013) reporting rates between 15% and 19%. However, these figures vary significantly across countries. For example, the 12-month prevalence ranges from 2.2% in Japan to 10.4% in Brazil (Bromet et al., 2011). Aşkın (1999) defines this disorder as the cold epidemic of psychiatry, indicating that its prevalence in Turkey ranges from 8% to 20% (Doğan et al., 1995).

Genetic Effects

Another factor contributing to the emergence of MDD is genetic predisposition. It is acknowledged that the heritability of MDD ranges from 30% to 50%, indicating its phenotypic diversity (Cai et al., 2020; Kendall et al., 2021). Despite extensive research involving over 1500 publications and evaluation of variants in more than 200 candidate genes, findings often present conflicting results (Flint & Kendler, 2014). Family-based studies underline the familial clustering

of MDD, emphasizing its hereditary nature, as evidenced by the increased risk among first-degree relatives of MDD patients (Sullivan et al., 2000; Ünal & Özcan, 2000).

Environmental Effects

In addition to genetic factors, environmental factors play a significant role in individuals' experiences of MDD. From early childhood, various stressful life events, including family dynamics, environmental contexts, and adverse experiences, contribute to MDD vulnerability (Ho, 2019; Krsteska & Pejoska, 2013; McIntosh et al., 2010; Winer et al., 2015). Individuals exposed to such circumstances are more likely to develop MDD (Green et al., 2010; Nanni et al., 2012; Kessler, 1997; McLaughlin et al., 2010).

Gene-Environment Interaction in Depressive Disorders

Besides its heritable component, stressful life events (especially childhood traumas, disasters, wars, migrations) are the focus of gene-environment interaction in MDD. Gene-environment interaction plays a significant role in the etiology of MDD, both independently and in conjunction with genetic factors. Research suggests an interplay between stressful life events and specific candidate genes (Caspi et al., 2003). However, studies often yield inconsistent findings, despite evidence of gene-environment interactions (Duncan & Keller, 2011). Recent meta-analyses suggest insufficient evidence supporting the effects of candidate gene-environment interactions on MDD (Border et al., 2019; Van der Auwera et al., 2018).

While adverse environmental experiences strongly influence genetic expression, the effects of most environmental factors vary significantly depending on individual genetic makeup. Hence, a comprehensive model of gene-environment interaction should encompass mechanisms involving genetic polymorphisms, DNA methylation, and environmental factors (Uher, 2011). Current understanding suggests that susceptibility to depressive disorders results from gene-environment interactions, with heritability accounting for 30% to 40% of susceptibility, while the remaining portion is attributed to adverse life events (Labermaier et al., 2013). In this context, epigenetics offers new insights into how the environment can shape individuals and potentially their offspring (Hodes et al., 2017).

Discussion, Conclusion And Recommendations

MDD stands out as a complex and diverse disorder imposing a substantial burden on global mental health. Considering its chronic nature, elevated mortality rates in modern life contexts (Olchanski et al., 2013), detrimental effects on life quality, and treatment expenses (Işık et al., 2013), MDD surpasses numerous medical conditions (Hays et al., 1995; McIntyre et al., 2004). The literature indicates that biological, genetic, and psychosocial factors contribute to MDD's etiology (Rice, 2010), and although these factors are often discussed separately, they

interact with each other (McIntosh et al., 2019). The optimal paradigm for predicting MDD risk and early-life stressors' onset lies in gene-environment interactions, reflecting causal mechanisms where one or more genetic variants and environmental factors collectively contribute to a condition in the same individual (Lopizzo et al., 2015).

Genome-wide association studies have long pursued genetic main effects, with a shift recommended from candidate genes to a broader genome-wide perspective in gene-environment studies (Lin & Wang, 2014). Children exposed to adverse early-life environments, coupled with genetic predispositions, may exhibit heightened sensitivity to stressful life events (Aguilera et al., 2009). Hence, adopting a developmental standpoint is deemed instrumental in comprehending the role of gene-environment interactions in MDD.

In conclusion, MDD is a complex and heterogeneous disorder influenced by both genetic variations and environmental stress. According to family, twin, and epidemiological studies, both genes and the environment play significant roles in the development of MDD (Keers & Uher, 2012). Specific genetic variations, termed polymorphisms, may elevate MDD risk in susceptible individuals. Gene-environment interactions intricately affect multiple neurobiological systems implicated in MDD pathophysiology (Magdalene et al., 2019). Understanding gene-environment interactions in MDD pathophysiology may pave the way for advancements in personalized medicine, such as genotyping for individual differences in drug response and metabolism (Keers & Uher, 2012). Future research endeavors should integrate genotype-driven and environment-driven epigenetic changes to attain a deeper comprehension of gene-environment interactions in depression (Keers & Uher, 2012; Magdalene et al., 2019). Genome-wide epigenetic approaches are believed to provide important insights into understanding and improving the treatment of depression.