

Majör Depresif Bozukluk İçin Önerilen Biyobelirleyiciler

Suggested Biomarkers for Major Depressive Disorder

Yunus HACIMUSALAR¹ , Ertuğrul EŞEL² 

¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Günümüzde depresyonun tanısı büyük oranda klinik muayeneye ve çeşitli semptomların öznel olarak değerlendirilmesine bağlıdır. Bugün için majör depresif bozukluk (MDB) tanısında kullanılabilecek girişimsel olmayan, nicel bir test yoktur. MDB'de tanının yanı sıra, tedavi seçiminde ve tedaviye cevabı tahmin etmede yol gösterebilecek biyobelirleyicilerin (biyomarker) bulunması yararlı olacaktır. Bu makalede MDB'de biyobelirleyici olarak kullanılabileceği önerilmekte olan büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer iltihabi belirleyiciler, oksidatif stres belirleyicileri, endokrin belirleyiciler, enerji dengesi hormonları, genetik ve epigenetik özellikler ve görüntüleme bulgularının gözden geçirilmesi ve bu bulguların MDB'nin patofizyolojisi, tedaviye yanıtın tahmini, hastalığın şiddeti ve alt tiplerinin belirlenmesi konusunda katkılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bunların içinde; beyin

kaynaklı nörotrofik faktör, hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen, sitokin ve görüntüleme bulgularının depresyonda hem belirleyici olarak ele alınma bakımından güçlü adaylar olduğu, hem de MDB'nin biyolojik etiolojisinin anlaşılmasında çok önemli bilgiler sağladığı söylenebilir. Bulgular henüz yetersiz olmasına karşın, epigenetik çalışmaların sonuçlarının da MDB'nin belirleyicileri konusuna çok önemli katkılar sunacağını düşünmekteyiz.

MDB'de kullanılabilecek biyobelirleyicilerin bulunması hastalığın tanısı, erken dönemlerindeki tedavi seçimi ve hastalığın gidişatının tahminini kolaylaştıracak bir ilerleme olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, biyobelirleyiciler, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, sitokin, genetik, beyin görüntüleme

ABSTRACT

Currently, the diagnosis of major depressive disorder (MDD) mainly relies on clinical examination and subjective evaluation of depressive symptoms. There is no non-invasive, quantitative test available today for the diagnosis of MDD. In MDD, exploration of biomarkers will be helpful in diagnosing the disorder as well as in choosing a treatment, and predicting the treatment response. In this article, it is aimed to review the findings of suggested biomarkers such as growth factors, cytokines and other inflammatory markers, oxidative stress markers, endocrine markers, energy balance hormones, genetic and epigenetic features, and neuroimaging in MDD and to evaluate how these findings contribute to the pathophysiology of MDD, the prediction of treatment response, severity of the disorder, and identification of subtypes. Among these, the findings related to the brain-derived neurotrophic factor,

the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, cytokines, and neuroimaging may be strong candidates for being biomarkers MDD, and may provide critical information in understanding biological etiology of depression. Although the findings are not sufficient yet, we think that the results of epigenetic studies will also provide very important contributions to the biomarker research in MDD.

The availability of biomarkers in MDD will be an advancement that will facilitate the diagnosis of the disorder, treatment choices in the early stages, and prediction of the course of the disorder.

Keywords: Depression, biomarkers, brain-derived neurotrophic factor, cytokines, genetics, neuroimaging

Cite this article as: Hacimusalar Y, Eşel E. Majör Depresif Bozukluk İçin Önerilen Biyobelirleyiciler. Arch Neuropsychiatry 2018;55:280-290. https://doi.org/10.5152/npa.2017.19482

GİRİŞ

Günümüzde depresyonun tanısı büyük oranda klinik muayeneye ve çeşitli semptomların öznel olarak değerlendirilmesine bağlıdır. Hâlihazırda herhangi bir psikiyatrik hastalık için tanı kriterlerinin bir parçası olarak onaylanmış bir biyobelirleyici (biyomarker) yoktur (1-3). Buna rağmen, biyobelirleyiciler hastalığın erken dönemlerinde tedavi seçimini ve hastalığın gidişatını tahmin etmede bize yardımcı olabilir. Bu makalenin yazımında PubMed, Ulusal Akademik Ağ ve Bilgi Merkezi (ULAKBİM) ve Psikiyatri Dizini veri tabanları kullanılarak makaleler taranmıştır. Bu amaçla, majör depresif bozukluk (MDB) anahtar kelimesine ek olarak biyobelirleyici, proteomik belirleyiciler, büyüme

faktörleri, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sitokinler, oksidatif stres belirleyicileri, hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen, genetik, beyin görüntüleme, hipokampus anahtar kelimeleri ve bunların İngilizce karşılıkları ile tarama yapılmış ve uygun bulunan makaleler kaynak olarak alınmıştır. Monoaminerjik sistem ile yeterli ve tutarlı sonuçların olmadığı BDNF dışındaki büyüme faktörleri ve plazma metabolomikleriyle ilgili çalışmalar dâhil edilmemiştir.

Tıbbî literatürde biyobelirleyici tanımı, "nesnel olarak ölçülebilen ve normal bir biyolojik sürecin, patolojik bir sürecin ya da bir tedavi

Tablo 1. Majör Depresif Bozuklukta Biyobelirleyiciler

Biyobelirleyiciler	Majör Depresif Bozukluk			Tedavi ile değişiklik	Sonuç
Serum ve plazma BDNF		Azalmış ^{16,22,23}		Artarak normalleşme ^{16,22,23,27,28}	Aday
Serum IL-1, IL-6, TNF ve periferik mRNA ifadeleri	Artmış ^{52,54,55}			Azalarak normalleşme ^{56,57}	Aday
MDA	Artmış ^{65,66}			Azalarak normalleşme ^{65,66}	Aday
SOD	Eritrositte artmış ^{65,66}	Serumda azalmış ^{67,68}			Tutarlı değil
HPA aktivitesi	Artmış ^{70,71}			Normalleşme ^{78,79}	Aday
DEX/CRH'ye kortizol cevabı	Artmış ⁸⁷			Azalarak normalleşme ^{88,89}	Aday
Leptin	Artmış ^{103,104}	Azalmış ^{101,102}	Değişmemiş ^{105,106}		Tutarlı değil
Grelın	Artmış ¹⁰⁶	Azalmış ¹⁰⁷		Artma ¹⁰⁸ -Azalma ^{106,109}	Tutarlı değil
Kanda 5-HT taşıyıcı mRNA	Artmış ¹¹¹	Azalmış ¹¹²			Tutarlı değil
Hipokampus hacmi		Azalmış ¹⁵⁴		Artarak normalleşme ^{155,156}	Aday

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, **IL:** İnterlökin, **TNF:** Tümör nekroz faktörü, **mRNA:** Mesajcı ribonükleik asit **MDA:** Malondialdehit, **SOD:** Süperoksit dismutaz, **HPA:** Hipotalamo-pitüiter-adrenal **DEX/CRH:** Dexametazon/ kortikotropin salgılatıcı hormon **HT:** Hidroksi triptamin

müdahalesine bireyin verdiği cevapların göstergesi olarak ele alınabilecek bir özellik" olarak yapılmaktadır (4). Biyobelirleyiciler de bir hastalığın varlığı ya da yokluğunu ayırt etmede kullanılan (tanısal belirleyici) ya da tedavi cevabını tahmin etmede yararlı olan (tedavi belirleyicisi) özellikler olarak ikiye ayrılmaktadır. Bir biyobelirleyicinin klinik olarak kullanışlı olabilmesi için bir hastalığın tespiti ve sınıflandırmasında yüksek duyarlılık ve özgünlük düzeylerine (>80) sahip olması gerektiği bildirilmektedir (5). Ayrıca bir belirleyicinin günlük pratikte kullanılabilmesi için tekrar ölçülebilir, güvenilir, ucuz ve girişimsel olmaması da gerekli görülmektedir.

Tanı ve tedavi belirleyicileri ayrımı dışında biyobelirleyicilerin yatkınlık (*trait*), durum (*state*) ve endofenotip belirleyiciler olarak üç farklı gruba ayrımı da söz konusudur. Yatkınlık belirleyicileri kalıcı olup hastalık başlamadan önce, hastalık süresince ve remisyondan sonra da var olan patolojileri gösterir. Bunlar hangi bireylerin hastalık için risk altında olduğunu belirlemede işe yarar. Durum biyobelirleyicileri ise geçicidir, klinik durumla ilişkilidir, hastalığın başlangıcında ve hastalık sırasında mevcuttur, fakat remisyona normalleşir. Endofenotip belirleyiciler ise aslında yatkınlık belirleyicilerinin bir alt grubunu teşkil eder, genler ve özgün depresif fenotipler arasındaki ilişkiye dayanır, kalıcıdır ve aile bireylerinde normal popülasyona göre daha yüksek oranda tespit edilir (2).

On yıllardır MDB için biyobelirleyicilerin bulunmasının hem tanıyı, hem de alt grupların tespitini kolaylaştıracağı düşüncesiyle bu konuda büyük bir gayret sarf edilmiş olmasına rağmen, halen MDB'nin tanısı ve tedavisi için kullanılabilecek girişimsel olmayan, nicel bir test bulunamamıştır (Tablo 1) (3). Bunun nedeni, MDB'nin altında yatan biyolojik mekanizmaların araştırılması ile ilişkili birçok sorunun varlığıdır. Depresyonun uygun bir hayvan modelinin olmayışı, MDB'nin biyolojik ve klinik olarak heterojen bir hastalıklar kümesini kapsamaması, farklı alt tiplerinin olması ve bu alt gruplandırmanın da sürekli değişmesi, MDB'nin birçok başka fiziksel ya da psikiyatrik hastalıkla komorbid olma oranlarının yüksek oluşu, tek bir biyobelirleyicinin özgünlük ve duyarlılık oranlarının yeterli olmaması gibi sorunlar bu konudaki engelleyici etkenlerin başlıcaları olarak sayılabilir. Depresyon belirtilerinin çok çeşitli ve özgün olmasının, MDB şemsiye kavramı içine aslında farklı biyolojik mekanizmaları olan heterojen alt grupların dâhil edilmesine yol açtığı düşünülebilir. Bu durumda birçok farklı hastalığa aynı hastalık gibi tanı konmakta, dolayısıyla esasen farklı hastalıklardan oluşan bir kümede tek bir biyobelirleyicinin aranması anlamsız kalmaktadır (6, 7). Buradan yola çıkılarak, aynı semptom

gruplarını paylaşan daha homojen örneklemelerin oluşturulması (alt tiplere) ve bu alt tiplerde biyolojik değişikliklerin incelenmesi önerisi mantıklı görünmektedir. Bu yazıda tek tek biyobelirleyiciler ele alınırken, yeri geldikçe depresyon alt tiplerinde farklı bulunan ve bu alt tiplerin birbirinden ayrımında ümit vaat eden biyolojik özelliklerden de bahsedilecektir.

Bunun dışında, MDB'de tedavi seçiminde ve tedaviye cevabı tahmin etmede yararlı olabilecek tedavi belirleyicilerinin bulunmasına da çalışılmaktadır. Depresyonlu hastalarda en uygun tedavinin seçimi hâlihazırda somut kriterlerden çok klinik öngörü ve deneyime dayanmaktadır. Dolayısıyla tedavinin düzenlenmesi için tedaviye cevabı yordayan biyobelirleyicilerin hızla bulunması acil bir ihtiyaç gibi görünmektedir (8).

Baron ve Kenny (1986) tarafından tedavi belirleyicilerinin moderatör ve mediatör olarak iki türlü ele alınması gerektiği öne sürülmüştür (9). Tedavi moderatörleri tedavinin kimde ve hangi şartlar altında işe yarayacağını, hangi hastanın tedaviden daha çok yararlanacağını bize gösteren faktörlerdir (10). Genel olarak tedavi moderatörleri başlangıçta var olan ve tedaviye cevabı öngördüren değişkenlerdir. Dolayısıyla pozitif bir moderatör belli bir tedavinin seçilmesi gerektiğini, negatif bir moderatör ise başka birinin seçilmesi gerektiğini bize gösterir. Tedavi mediatörü ise belirli bir müdahaleye cevapla birlikte değişen bir faktör olarak tanımlanır (10). İdeal olarak, mediatörün tedavi ile erken dönem değişimi hastalığın ilerdeki düzelme oranını bize bildirmeli, bu değişiminin olmayışı tedaviye cevabın yetersiz olacağını göstermelidir (11).

MDB'de biyobelirleyici olarak kullanılabileceği öne sürülen değişkenlerden büyüme faktörleri, sitokinler ve iltihabi belirleyiciler, oksidatif stres belirleyicileri, endokrin belirleyiciler, enerji dengesi hormonları, genetik bulgular, epigenetik çalışmalar, yapısal ve işlevsel görüntüleme bulguları sırasıyla ele alınacaktır.

PROTEOMİK BELİRLEYİCİLER

Proteinler hücre içindeki asıl aktörlerdir. Hücre içindeki proteinlerin total muhtevasına proteom adı verilmektedir. Depresyonda büyüme faktörleri, inflamatuvar proteinler ve oksidatif stresle ilişkili enzimler proteom olarak araştırılmıştır.

Büyüme faktörleri

Bazı klinik çalışmalarda MDB'li hastalarda bazı büyüme faktörlerinin (BDNF, damar kaynaklı büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-1) hem gen ifadelerinin (ekspresyonunun) hem de periferik düzeylerinin değiştiği, antidepresanların ise bunu normale çevirdiği gösterilmiştir (2, 12-14).

MDB'de en çok araştırılan büyüme faktörü BDNF'dir. BDNF merkezi ve periferik sinir sisteminde nöral plastisite, göç ve sağkalımı (*survival*) düzenleyen bir maddedir (15). Nöronlar dışında lökositler, endotelial hücreler, trombositler gibi periferik hücrelerce de salınır ve kan beyin bariyerini geçebilir (16).

BDNF'nin strese cevap sürecinde önemli olduğuna ve stresin beyinde neden olduğu değişikliklerde koruyucu etki gösterdiğine dair yeterli miktarda veri vardır. BDNF stresin erişkin beyinde oluşturduğu yapısal ve sinaptik plastisite değişikliklerini geri döndürebilir ve bu etki bilişsel esnekliği, dolayısıyla çevreye uyumu arttıran bir etken olarak karşımıza çıkar (17, 18). Hayvan çalışmalarında fiziksel ya da psikolojik stresin hipokampal BDNF ifadesinde hızlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (19, 20). Hayvan çalışmaları bulgularından hareketle, kronik strese maruz kalışın BDNF iletim yollarında bir aşağı ayarlamaya neden olarak nörogenez ve dayanıklılığı (*resilience*) azalttığı öne sürülmektedir (21). Tüm bunlardan, hipokampal BDNF etkinliği azalmasının strese ilişkili bir hastalık olan MDB'nin patofizyolojisi ile doğrudan ilişkisi olabileceği düşünülmüş ve bu konuda yoğun biçimde çalışılmıştır.

Birçok çalışma ve meta-analiz depresyonlu hastalarda serum ve plazma BDNF düzeylerinin azalmış olduğunu göstermiştir (16, 22, 23). Depresyonda BDNF düzeylerinin azalmasının muhtemelen artan kortikosteroidler vasıtasıyla olduğu, çünkü glukokortikoid reseptör (GR)'lerinin etkinleştirilmesi ile BDNF geninin olumsuz etkilendiği öne sürülmektedir (24). Bu konuda bipolar bozukluk ve MDB arasında bir fark bulunmadığı (16), MDB ile karşılaştırıldığında ise bipolar depresyonda serum BDNF seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmektedir (25). Depresyonun alt tipleriyle ilişkili bir bulgu ise yaşlıların depresyonunda BDNF düzeylerinin daha da düşük olmasıdır (26).

Çalışmalarda ve meta-analizlerde depresyonda var olan BDNF azalmasının antidepresan ilaçlar ya da elektrokonvulsif tedavi (EKT) ile geri döndüğü tutarlı bir bulgu olarak bildirilmektedir (16, 22, 23, 27, 28). Antidepresanların uzun süreli kullanımı ve EKT hipokampal BDNF ifadesini arttırmaktadır (29, 30). BDNF düzeylerine etkinin birbiriyle ilgisiz birçok antidepresan tedavinin son ortak yolu olabileceği ileri sürülmektedir (31). Ayrıca tedaviye cevap veren MDB'lilerde başlangıç BDNF düzeyleri daha yüksek bulunmaktadır (32). Bir meta-analizde antidepresan ilaçlara cevap vermeyen hastalarda serum BDNF düzeyinde tedavi ile değişiklik olmadığı halde, tedaviye cevap verenler ve remisyona girenlerde BDNF düzeylerinin artmış olması bulgusundan, BDNF düzeylerinin başarılı antidepresan tedavinin bir belirleyicisi (tedavi mediatörü) olarak kullanılabileceği sonucu çıkarılmıştır (16).

MDB'de BDNF düzeylerinin tanı ve tedavi ile ilişkili bir belirleyici olarak ele alınabileceğini gösteren bu bulgulara rağmen, bu konuda halen çözülmemiş önemli sorunlar da vardır. Merkezi BDNF'nin esas kaynağı hipokampus olsa da, periferik BDNF ölçümlerinin merkezi aktiviteyi yansıtmada ihtimalinin zayıf olduğu, çünkü neredeyse tüm periferik dokuların bu büyüme faktörünü ürettiği öne sürülmektedir. Periferdeki BDNF'nin davranışsal etki oluşturmak üzere beyne girebilip giremediği de belli değildir (33). Bunun dışında BDNF değişikliklerinin depresyona özgün olmayıp başka birçok psikiyatrik hastalıkta da olması, bu bozukluğun aslında bir nörobiyolojik yatkınlık faktörü olabileceğini düşündürmektedir (5).

Bu sorunlara ek olarak, periferik BDNF bulgularının MDB'de durum mu yoksa yatkınlık belirleyicisi mi olduğu sorunu da halen çözülmemiş gibi görünmektedir (2). BDNF düzeylerinin depresyonun tamamen düzeldiği kişilerde sağlıklı kontrollerden düşük olduğunu bildiren çalışmalar varsa da (34, 35), yeni bir meta-analizde remisyondaki hastalarda BDNF'nin düşük olmadığı sonucu çıkarılmıştır (16). Ayrıca depresyon ve BDNF arasındaki ilişki, BDNF ifadesinin azalmasının depresyonun sebebi mi, yoksa sonucu mu olduğu sorusunun henüz cevaplanmamış olması ile daha da karışık hale gelmektedir (2, 34).

Özetle bulguların BDNF düzeylerinin depresyon için bir biyobelirleyici olabileceği düşüncesini desteklediği söylenebilir. Ayrıca BDNF'nin depresyonun patofizyolojisinin anlaşılmasında ve tedavisindeki işlevsel önemi giderek artmakta gibi görünmektedir.

Sitokinler ve iltihabi belirleyiciler

Nöroendokrin ve immün sistemler birbirleri ile etkileşerek strese cevapta önemli bir rol oynamaktadırlar. Bu nedenle strese ilişkili bozukluklarda ve depresyonda inflammatuar belirleyiciler yoğun biçimde araştırılmıştır. Bulgular inflamasyonun MDB patofizyolojisinde önemli bir rolünün olabileceğini desteklemektedir (36). İnflammatuar mediatörlerin MDB'nin etyopatogenezinde önemli olduğu düşünülen birçok faktörü (monoamin ve glutamat nörotransmisyonu, GR direnci, hipokampal nörogenez) etkilediği bulunmuştur. Bu nedenle, inflammatuar belirleyicilerin depresyonun tanısı ve tedaviye cevabında belirleyici olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (37).

Sitokinler interlökin (IL) ailesine mensup maddelerdir. Makrofajlar, natürel killer hücreler ve T lenfositlerce üretilir. Sitokinler proinflammatuar ya da antiinflammatuar olarak sınıflandırılmaktadır. IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) α proinflammatuar sitokinler olarak; IL-4, IL-10 ve IL-13 ise antiinflammatuar sitokinler olarak bilinir (38).

Sitokinler beyin gelişiminde önemli oldukları gibi, nöronal bütünlüğü, nörogenez ve sinaptik yeniden oluşumu destekleyerek beyin normal işlevlerinin sürdürülmesinde de görev yapar (39). Ayrıca bunlar, nörotransmitter sistemlerini etkileyerek de davranışsal cevaplar oluşturmaktadır (40). Periferik immün hücreler ve yağ dokusu tarafından salınan sitokinlerin kan beyin bariyerinin bazı bölgelerinden ya da aktif geri alım mekanizması yoluyla merkezi sinir sistemine (MSS) girdiği ve bu şekilde davranışları etkilediği bildirilmektedir. Ayrıca beyinde de, başlıca mikroglia ve bir miktar da astrositlerce üretildiği bilinmektedir (41).

İltihabi değişkenlerin nörotransmitterleri etkilemek, glial hücrelerde indolamin 2,3 dioksijenaz (İDO)'u uyarak serotonin azalması ve glutamat toksisitesine yol açmak, BDNF etkinliğini azaltarak nörogenez baskılamak ya da HPA eksen aktivitesini arttırmak suretiyle depresyona yol açabileceği ileri sürülmektedir (38, 41, 42). Proinflammatuar sitokinler, glial hücrelerde İDO'yu uyarır. İDO triptofanı kinurenine çevirir, bu da beyinde nörotoksik olan kinolinik asite çevrilir. Kinolinik asit N-metil D-aspartat reseptörlerine bağlanır. Böylece proinflammatuar sitokinlerin İDO'yu uyarmasına bağlı olarak, bir yandan triptofan azaldığı için serotonin düzeylerindeki düşme, bir yandan da glutamaterjik nörotoksite sonucunda depresyon gelişiyor olabilir (42). Bir meta-analizde MDB'de düşük plazma triptofan düzeylerinin doğrulanmış olması, sitokin-depresyon bağlantısında İDO'nun önemini desteklemektedir (43).

Hem stresin hem de ardından gelen inflammatuar sitokin aktivasyonunun nörogenez ve nöroplastisiteyi olumsuz etkilediği bildirilmiştir (44, 45). IL-1'in hipokampal proliferasyonu baskıladığı (46), TNF α ve IL-6 gibi sitokinlerin de hipokampal nörogenez üzerinde doğrudan baskılayıcı etki gösterdiği bildirilmektedir (47, 48).

Bunun dışında, sitokinlerin artışının HPA eksenini uyardığı da bilinmektedir (49). Sitokinlerin HPA eksen üzerindeki etkisi doğrudan kortikotropin salılgılatıcı hormon (CRH) salınımını uyarmak (50) ya da GR ifadesini değiştirerek GR direncine yol açmak (51) suretiyle olabilir.

İnflamatuar belirleyiciler içinde depresyonda değiştiği en çok doğrulanmış IL-1, IL-6 ve TNF α gibi proinflamatuar sitokinler (52) ve C reaktif protein (CRP)'dir (53). MDB'li hastalarda serum IL-1, IL-6 ve TNF α düzeylerinin ve bunların periferik hücrelerdeki mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ifadelerinin artmış olduğu bildirilmektedir (52, 54, 55). Birçok çalışmada, bu artışın antidepresanlarla normale döndüğü bildirilmiştir (56, 57). Bir meta-analiz, özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu antidepresanların IL-6 ve TNF α düzeylerini azalttığını ortaya koymuştur (58). EKT'nin de plazma TNF α düzeylerini düşürdüğü bulunmuştur (59).

Bazı çalışmalarda, tedaviden önceki artmış IL-1, IL-6, TNF α düzeylerinin antidepresan tedaviye cevapsızlıkla ilişkili olduğu bildirilmektedir (55, 60). Bu bulgular, tedavi öncesinde artmış inflammatuar parametrelerin tedaviye zayıf cevabın biyobelirleyicisi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (37, 57).

Sitokin düzeylerinin depresyonun bazı alt tipleri için farklılık gösterip göstermediği konusu da araştırılmaya başlanmıştır. Proinflamatuar sitokinlerin intihar girişimi olan, intihar fikirleri taşıyan depresyonlularda ya da geriatrik depresyonda daha belirgin olarak artmış olduğu (42, 61), atipik ve melankolik depresyonluların tipik depresyonlulara göre artmış CRP ve IL-6 düzeyi gösterdikleri (62) bildirilmiştir.

Tüm bulgular gözden geçirildiğinde, depresyonun pro ve antiinflammatuar sitokinler arasındaki bir dengesizlikle gittiği ve antidepresan tedavinin bunu düzelttiği söylenebilir. Aynı zamanda bu alandaki sonuçlar sitokinlerin depresyonun tanısında ve tedaviye cevabında bir biyobelirleyici olarak kullanılabileceğini de düşündürmektedir. Ancak bu sonuçlardan yola çıkarak, depresyonun primer bir inflammatuar hastalık olduğunu ileri sürmek bugün için mümkün görünmemektedir (37).

Oksidatif stres belirleyicileri

Oksidatif stres, hücre içinde antioksidanlar ile pro-oksidan süreçler arasındaki dengenin pro-oksidanlar lehine kalıcı olarak bozulması anlamına gelir. Bunun sonucu serbest radikaller denilen reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimidir. Serbest radikaller ise hücredeki proteinler, lipidler ve deoksiribonükleik asit (DNA) gibi yapıların hasarına yol açmakta ve bu şekilde apoptoz ve hücre ölümünü tetiklemektedir (63).

MDB'de artmış oksidatif stresin ve azalmış antioksidan savunmasının mevcut olduğu, dolayısıyla depresyonun patofizyolojisinde oksidatif stresin özgün bileşenlerinin rol oynadığı ileri sürülmektedir (63, 64). Bu nedenle MDB'li hastalarda oksidatif stresin biyobelirleyicileri araştırılmaktadır.

Depresyonlu hastalarda malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin düzeyleri çoğunlukla artmış olarak bildirilmiştir (65, 66). Tekrarlayan depresyonu olanlarda tek epizodlulara oranla MDA düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (67). Çoğunlukla, antidepresan tedavi ile MDA düzeylerinin azaldığı ve normale döndüğü bildirilmektedir (65, 66).

MDB'lilerde oksidatif stres belirleyicisi olarak araştırılan bir başka parametre de süperoksid dismutaz (SOD) aktivitesidir. Bununla ilişkili sonuçlar MDA çalışmalarındaki kadar tutarlı değildir. Depresyonlularda serum SOD'un azaldığı (67, 68), ya da eritrosit SOD'un arttığını bildiren çalışmalar vardır (65, 66).

MDB'de lipid peroksidasyon belirleyicilerinin birçoğunu değerlendiren 17 çalışmayı ele alan bir meta-analizde depresyonlu hastalarda bu belirleyicilerin yükselmiş olduğu sonucuna varılarak, bu ürünlerin düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında da bir ilişki olduğu bulunmuştur (69).

Özet olarak; MDB'de oksidatif stresle ilişkili parametrelerde değişiklikler olduğu görülse de, bulguların bunların bir biyobelirleyici olarak kullanılabileceğini düşündürecek kadar güçlü ve tutarlı olmadığı söylenebilir.

ENDOKRİN BELİRLEYİCİLER

Depresyonda ilk çalışmaya başlanmış olan ve hâlihazırda büyük miktarda verinin toplanmış olduğu biyolojik alan endokrin değişiklikler alanıdır. Bu konuda en çok çalışılmış olanı da HPA eksenidir.

Depresyonda HPA eksenin düzenlenmesi değişmiş gibi görünmektedir. Depresyonlu hastaların belli bir oranında sürekli artmış kortizol ve CRH salınışı olduğu bildirilmekte ve bu gibi bulguların MDB'deki artmış HPA aktivitesine işaret ettiği ileri sürülmektedir (70, 71). Bununla uyumlu biçimde, intihar sonucunda ölmüş MDB hastalarında ya da depresyonun hayvan modellerinde değişik beyin yapılarında CRH mRNA ifadesi artmış bulunmuştur (72, 73). Bunun aksine MDB'li insanlarda hipokampusta CRH mRNA ifadesinin azalmış olduğunu bildiren daha yeni postmortem çalışmalar da vardır (74).

Depresyonlu hastalarda uyanma sırasında anormal kortizol düzeyleri, kortizol salınımının diüurnal ritminde bozukluklar ve deksametazon supresyon testi (DST) gibi farmakolojik baskılamaya testine ya da deneysel strese anormal kortizol cevabı gibi HPA eksen bulguları bildirilmektedir (75–77). Depresyondaki HPA eksen değişikliklerinin çoğunlukla durumsal olduğu, yani tedavi ile düzeldiği kabul edilir (78, 79). MDB'deki artmış HPA eksen aktivitesinin nedeninin endojen glukokortikoidlerin eksen üzerinde oluşturduğu negatif geribildirim azalmış olması olduğu öne sürülmektedir (80). Bu da kısmen depresyonlularda GR ifadesinin azalmış olmasına bağlıdır (71). Depresyonlu hastaların bir kısmında bulunan artmış kortizolün beyindeki GR ifadesi ve işlevinin azalmasına telafi edici olarak geliştiği ileri sürülmektedir (81). Nitekim, postmortem insan çalışmalarında MDB'li hastaların frontal ve temporal bölgelerinde GR mRNA ifadesinde azalma olduğu gösterilmiştir (82). Preklinik çalışmalarda antidepresan kullanımının beyindeki GR ifadesi ve işlevini yukarı ayarladığı (upregüle ettiği), dolayısıyla HPA eksenin negatif geribildirimini arttırdığı gösterilmiştir (71).

MDB'lilerdeki HPA eksen değişikliklerinin ortaya konması için yapılan çalışmalarda bu konuda daha duyarlı olduğu gösterilen CRH uyarım testi sık biçimde kullanılmaktadır (83, 84). Bu testte, depresif hastalar damar içi yoldan CRH verilmesine kör adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve normal kortizol salınışı ile cevap vermektedirler. Bu bulgu CRH aşırı salınımına ikincil olarak gelişen hipofizer CRH reseptör duyarlılık azalmasının göstergesi olarak kabul edilir (85).

MDB'de HPA eksenini araştırılan bu ilk çalışmaların sonrasında, HPA eksen bulgularının duyarlılığını daha da arttırmak için kombine deksametazon-CRH (DEX/CRH) uyarım testi önerilmiştir (86). Bu test için oral yoldan (saat 23,00'de) deksametazon verildikten 15 saat sonra örnek alınmakta, sonrasında damar içi yoldan CRH uygulanarak tekrarlayan örnekler alınmaktadır. DEX/CRH testinde depresif hastalar artmış kortizol cevabı göstermektedirler (87). Antidepresan ya da EKT tedavisinin bu anormal cevabı düzelttiği bildirilmektedir (88, 89). Bu testte, anormallığın devam ettiği hastalarda relaps riskinin ve tedaviye direnç oranlarının yüksek olduğu bildirilmektedir (90, 91).

Bu konudaki önemli bir bulgu da kortizolün her MDB'li hastada artmadığı, melankolik, şiddetli, psikotik ve ileri yaştaki depresyonlularda daha fazla arttığıdır (7, 79). Melankolik depresyonlu hastalarda plazma kortizolünün yüksek olması ve DST'de baskılanmama oranları diğer depresyonlardan belirgin biçimde daha yüksektir (7, 92). Depresyonun şiddeti ile DEX/CRH testinde kortizol cevaplarının pozitif ilişkili olması bulgusu bu nörobiyolojik değişikliğin şiddetli ve melankolik depresyonla daha çok ilişkili olduğu düşüncesini doğrulamaktadır (7, 93).

Bazı depresyon alt gruplarında, bahsedilen HPA eksen bulgularının tersinin (dexametazonla aşırı baskılanma ve hipokortizolemi) olması ilginçtir. Özellikle atipik depresyonlularda (94, 95) ve erken yaşamda travmaya maruz kalma öyküsü olan depresyonlu hastalarda (96) kortizolün aşırı baskılanmasının olduğu bildirilmektedir.

ENERJİ DENGESİ HORMONLARI

Son yıllarda giderek artan biçimde MDB'de leptin ve grelin gibi bedende enerji dengesini yöneten hormonların düzeyleri ile ilişkili çalışmalar yapılmaktadır. Leptin ve grelin gibi dolaşan hormonlar, beyne periferik enerjinin homeostatik düzeyleri ile ilişkili bilgiyi iletir (97). Kronik stresin serum leptin düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (98). Bunun dışında hayvanlarda akut leptin uygulanmasının antidepresan etki oluşturabildiği ve bu etkinin artmış hipokampal BDNF ifadesi ile birlikte gittiği de gösterilmiştir (99, 100). MDB'li hastalarda leptin düzeyi sonuçları tutarlı değildir. Serum ya da plazma leptin düzeylerini azalmış (101, 102), artmış (103, 104), ya da değişmemiş (105, 106) bulan çalışmalar vardır.

Depresyonda grelinle ilişkili veriler de tutarsızdır; azalmış (107) ya da artmış (106) bulan çalışmalar vardır. Grelinin de antidepresan tedavi ile arttığı (108) ya da azaldığını (106, 109) bildirenler vardır.

Sonuç olarak leptin ve grelin düzeylerinin depresyonlu hastalarda biyobelirleyici olarak hizmet etmesi için bulguların henüz çok yetersiz olduğunu söyleyebiliriz.

GENETİK BULGULAR

Depresyonun çok sayıda genetik ve çevresel etken arasındaki karmaşık etkileşimin sonucunda gelişen bir hastalık olduğu bilinmektedir. MDB'nin patofizyolojisinde rol oynadığı ileri sürülen birçok nörotransmitter, hormon, büyüme faktörleri ve ikincil haberciler gibi protein yapısındaki maddelerin hem gen ifade düzeyleri hem de bu maddelerle ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin biyobelirleyici olarak ele alınması yönünde yoğun çalışmalar sürdürülmektedir.

Postmortem çalışmalarda, MDB'li hastaların hipokampus ve prefrontal korteks bölgelerinde 5-hidroksi triptamin (5-HT) 1A mRNA düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (110). MDB'de periferik kan dolaşımında 5-HT taşıyıcı (transporter) mRNA düzeylerinin arttığını (111) ya da azaldığını (112) bildiren çalışmalar da vardır. Postmortem ve in vivo görüntüleme çalışmalarını birleştiren bir meta-analizde, birçok beyin bölgesinde 5-HT taşıyıcı ifadesinde azalma olduğu ortaya konmuştur (113). Bunun dışında MDB'li hastalarda trombosit 5-HT_{1A} reseptörü ifadesinin artmış olduğunu bildiren çalışmalar vardır (114).

Depresyonda serotonin taşıyıcı, serotonin 2A reseptörü, monoamin oksidaz (MAO) A, BDNF, triptofan hidroksilaz ve GR'leri ile ilişkili genlerdeki polimorfizmler biyobelirleyici olarak araştırılmıştır (115–117). Bu araştırmaların sonuçları bütünüyle değerlendirildiğinde, gen çalışmalarının MDB riskini belirgin biçimde arttıran tek bir ortak gen varyantı bulamadığını söyleyebiliriz.

Bunun dışında, gen polimorfizmleri ile depresyon tedavisine cevap arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da giderek artmaktadır.

Farmakogenetik araştırmalar tedaviye cevabın ya da tolerabilitenin kalıtsal etkenlerden etkileneceğini varsayar. Nitekim bazı gözlemsel çalışmalar, antidepresan tedavi sonuçlarının kalıtsal temelini doğrulamaktadır. Bu amaçla, yine serotonin taşıyıcı geni, serotonin reseptör-2A geni, katekol o-metiltransferaz (COMT) geni, MAO-A geni, BDNF geni, sitokrom P450 enzim genleri ve ABCB1 geni gibi birçok gen çalışması yapılmıştır (2, 117, 118). Bu çalışmaların sonuçlarının da tutarlı olduğunu söylemek mümkün değildir.

Örneğin; Mrazek ve ark.'nın (2009) çalışmasında sitaloprama cevapla serotonin taşıyıcısındaki genetik varyasyonlar arasında bir ilişki bulunmamıştır (119). Daha yeni bir meta-analizde ise serotonin taşıyıcı gen promoteri uzun alelinin bazı ırklarda antidepresana iyi cevabın bir belirleyicisi olabileceği sonucu çıkarılmıştır (120). Başka bir çalışmada, 5-HT_{2A} reseptörünün tek gen polimorfizmlerinin sitaloprama cevapla ilişkili olabileceği bulunmuştur (121). Ayrıca, BDNF geni Val/Met polimorfizminin Met aleli ile SSRI'a cevap arasında ve COMT geni polimorfizmi ile bazı antidepresanlara cevap arasında ilişkiler bildirilmiştir (122, 123).

Sonuç olarak; tedaviye cevapla farmakodinamik aday genlerin bağlantısını ortaya koyan verilerin klinik kullanımda bir yarar ortaya koyacak kadar güçlü olmadığını söyleyebiliriz (33, 124).

EPIGENETİK ÇALIŞMALAR

Günümüzde depresyona yatkınlığın genler ve çevrenin ortak etkisiyle oluştuğu, kalıtsallığın buna katkısının %30–40 kadar olduğu, gerisinin olumsuz yaşam olaylarının etkisi tarafından tamamlandığına inanılmaktadır (8). Dolayısıyla genetik yatkınlıkla birlikte belli çevresel ve yaşamsal olayların kombinasyonu sonucunda MSS transkripsiyonel programında oluşan epigenetik düzensizliklerin MDB hastalığının fenotipik olarak ortaya çıkmasına yol açtığı ileri sürülmektedir (125).

Genlerin ifadesi, genetik varyasyonların dışında epigenetik faktörlerle de değiştirilebilir. Epigenetik etkilerin farkına varılması, çevresel faktörlerin davranışsal cevaplar üzerinde oluşturdukları uzun süreli etkilerin gen ifadesini değiştirmek suretiyle olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır. Bu epigenetik modifikasyonların genetik kodu değiştirmeksizin gen ifadesini değiştirmek ve bu şekilde uzun süreli nörobiyolojik adaptasyonları düzenleme mekanizması olarak keşfi depresyon araştırmalarını başka bir boyuta taşımıştır (126). Örneğin; erken yaşamdaki stresörlere bağlı epigenetik modifikasyonlar belli reseptörlerin (örn; hipokampustaki GR'leri) ifadesini etkileyerek kişinin gelecekte depresyona yakalanma riskini arttırabilir ya da azaltabilir (117).

Epigenetik etkenler DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikro-RNA (miRNA) disregülasyonu gibi değişiklikleri içerir (127). Stresin maladaptif davranışlara neden olan histon modifikasyonu ve DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmaları tetiklediği ortaya konmuştur (128). Bu konudaki en tutarlı bulgular, stres, depresyon ve BDNF geni üzerindeki epigenetik etkilerin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalardan gelmiştir (129). Hayvanlarda kronik sosyal stres ya da postnatal dönemde anneden ayrılma gibi stresörlerin beynin değişik yapılarında BDNF geni promotör bölgesinde histon dimetilasyonu ve DNA metilasyonu gibi yollarla BDNF düzeylerinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (128, 130). Sürekli antidepresan kullanımı da strese bağlı BDNF ifadesi baskılanmasını yine histon-3 asetilasyonu ve histon-3 lysine-4 metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar yoluyla düzeltmektedir (128). İnsan çalışmalarında da MDB'li hastalarda kanda BDNF geni promotör bölgesinde DNA metilasyonunda değişiklikler tespit edilmiştir (131).

Epigenetik modifikasyonlar, serotonerjik sistem üzerinden de depresyona yatkınlığı değiştiriyor olabilir. Örneğin; çocuklukta yaşanan güçlükler

ile serotonin taşıyıcı geni olan SLC6A4 geninin promoter bölgesinin hipermetilasyonu arasında olumlu bir ilişki olduğu bildirilmiştir (132). Nitekim bir monozygot ikiz çalışmasında, lökositlerde SLC6A4 promoter bölgesi hipermetilasyonu ile depresyon skorlarında artış arasında ilişki bildirilmiştir (133). Bu ilişkiyi bulamayan çalışmalar da vardır (134).

Prenatal dönemde ya da erken yaşam olaylarına bağlı epigenetik modifikasyonların özellikle HPA eksenin strese cevabını yaşam boyu değiştirmek suretiyle depresyona yatkınlık oluşturabileceği de bilinmektedir. Bu tür stresli yaşam olayları, epigenetik yollarla HPA sisteminin programlamasını bozarak strese nöroendokrin, otonomik, oksidatif ve immün cevaplarda kalıcı bir duyarlılığa neden olur (135). Bulgular, değişik stres türlerinin gerek limbik bölgelerde gerekse HPA ekseninde multipl epigenetik değişikliklere neden olduğunu göstermektedir (136). Örneğin, annelik davranışını yeterince göstermeyen annelerin çocuklarının GR varyantı GR17 promoterinin artmış metilasyonu yoluyla erişkinlikte azalmış GR17 ifadesi gösterdikleri bulunmuştur (137).

miRNA'lar yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda olan, mRNA'nın translasyonunu düzenleyen, kendileri genetik bilgi taşımayan, yani protein kodlamayan küçük RNA molekülleridir (138). miRNA'lar nörona özgün biçimde protein kodlayan genlerin %30-50'sinin ifadesini değiştirebilmektedir (139). Bugüne kadar insanda 1500'ün üzerinde farklı miRNA zinciri bildirilmiştir. Memeli beyinde miRNA'ların ifade düzeyleri çevresel uyarılara göre sürekli değişmektedir. Bu moleküller beyinde birçok hücresel süreci etkileyerek nöronal gelişim ve farklılaşmayı, sinaps oluşumunu ve sinaptik plastisiteyi düzenler (140).

Stresin beyindeki etkilerini miRNA ifadelerini değiştirmek suretiyle gösterdiğini düşündüren bulgular mevcuttur (141, 142). Örneğin hayvanlarda akut kısıtlama stresinin amigdala miR-124 ve miR-135a aşağı ayarlamasına neden olduğu bildirilmiştir (143). Benzer biçimde, hayvanlarda anneden ayrılma ya da kronik sosyal stres gibi durumların medial prefrontal kortekste bazı miRNA'ların ifadesinde artışa (144), ya da hipokampusta miR-451 düzeylerinde azalmaya yol açtığı (145) ve bu değişikliklerin adolesan döneminde verilen fluoksetin tedavisi ile geri döndüğü (145) bildirilmiştir.

Depresyonlu hastalarda serumda ya da periferik kan hücrelerinde miRNA düzeylerinde değişme olduğu (146, 147), ayrıca intihar sonucunda ölenlerde prefrontal kortekste global miRNA ifadesi düzeylerinde azalma olduğu (148) bildirilmektedir. Depresyonla miRNA değişiklikleri arasındaki ilişkiye GR'lerin aracılık edebileceği, beyinde GR ifadesinin güçlü biçimde miRNA etkisi altında olduğu, dolayısıyla erken yaşam olaylarına bağlı GR ifade değişikliklerinin miRNA işlev bozukluğu yoluyla olabileceği, bunun da depresyona yatkınlık oluşturabileceği ileri sürülmektedir (138, 149). Bunun dışında, miRNA etkisinin BDNF yoluyla sinaptik plastisiteyi bozmak ya da serotonin taşıyıcı ifadesini değiştirmek yolları ile de olabileceği öne sürülmektedir (138, 150).

Özetle; uzun süreli epigenetik modifikasyonların stresin tetiklediği davranış cevaplarında, depresyona yatkınlıkta ve antidepresan cevapta önemli bir rol oynadığı ileri sürülebilir. Ancak, epigenetik bulguların MDB'de biyolojik olarak belirleyici olarak kullanılabilmesi için bu konudaki araştırmaların sayısının artması gerekmektedir.

YAPISAL VE İŞLEVSEL GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

MDB'de yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmaları giderek daha sıklıkla kullanılmakta ve hastalığın altında yatan nörobiyolojik mekanizmaların aydınlatılmasına yardımcı olmaktadır. MDB'de özellikle duyguyu işleme ve mizaç düzenleme ile ilişkili beyin yapılarında yapısal ve işlevsel değişiklikler olduğu bildirilmektedir (151).

MDB'li hastalarda bipolar bozukluğun aksine genel bir beyin hacim azalması görülmez (151). MDB'li hastalarda hipokampus, bazal

ganglionlar, anterior singulat korteks (ACC), orbitofrontal korteks (OFC) ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) gibi birçok beyin yapısında hacim azalması, kortikal kalınlıkta azalma, gri cevher hacminde azalma ve beyaz cevher bütünlüğünde bozulma gibi türlü morfolojik anormalliklerin olduğu bildirilmektedir (152, 153). Bu bölgesel hacimsel değişikliklerin aslında depresyonlularda mevcut olan daha geniş nöral ağ ve yollardaki bozuklukların parçası olduğu düşünülmektedir.

Meta-analizler, ilk epizod depresyonlularda bile beyinde hem sol hem sağ hipokampus hacim azalması olduğunu göstermektedir (solda ortalama %4, sağda %4,5 hacim kaybı) (154). Antidepresan ilaç tedavisi ya da EKT'nin depresyonlularda var olan hipokampal hacim azalmasını düzelttiğine dair bildirimler de vardır (155, 156). Dolayısıyla, hipokampustaki hacim değişikliklerinin depresyonda potansiyel bir tanısal belirleyici olabileceği ileri sürülmektedir.

Genel olarak MDB'li hastaların depresif epizodları sırasında remisyonlarına kıyasla daha düşük hipokampus hacimleri sergiledikleri bulgusuna dayanarak, beyin yapısal değişikliklerinin durumsal bir özellik olduğunu öne sürenler varsa da (5, 155) bu konu halen tartışmalıdır (152). Nitekim, düşük hipokampus hacminin genetik bir yatkınlık özelliği olduğunu ileri süren yazarlar da mevcuttur. Bununla ilişkili olarak, Met-BDNF alel taşıyıcılarının daha küçük hipokampal hacme sahip oldukları ve bu şekilde depresyona yatkın olabildikleri öne sürülmüştür (157). Gönül ve ark. (2011) ilaçsız depresyonlu hastaların sol hipokampus hacimlerinde azalma olduğunu ve bunun Val66Met BDNF gen polimorfizmi ile birlikte bulunduğunu göstermişlerdir (158).

Bunların dışında, depresyonlu hastalarda bulunan hipokampus hacim azalığının tedavi için de bir belirleyici olabileceği öne sürülmektedir. İki ayrı çalışmada, tedavi öncesi daha geniş hipokampal hacimlerin sekiz haftalık tedaviye daha iyi cevabı tahmin ettirebileceği gösterilmiştir (159, 160). Bazı meta-analizlerde, sağ hipokampal hacim azalmasının depresyon tedavisine yetersiz cevap için bir yordayıcı olabileceği gösterilmiştir (161). Aynı şeyi sol hipokampus için bildiren çalışmalar da vardır (162). Bu bulgular tedavi öncesindeki hipokampal ölçümlerin tedavi moderatörü olarak kullanılabileceğine güçlü bir destek sağlamaktadır. Bunun dışında, iki yıllık bir izlem çalışmasında erkeklerde daha geniş hipokampusun bulunmasının daha düşük relaps oranlarıyla birlikte olduğu bildirilmiştir (163), ki bu da hipokampus hacminin prognozla ilişkili bir belirleyici olarak da düşünülebileceğini ima eder. Daha yeni bir meta-analiz, artmış hipokampal hacim ile tedaviye cevap ve artmış remisyon ihtimali arasındaki olumlu ilişkiyi doğrulamıştır (164).

MDB'li hastalarda işlevsel görüntüleme çalışmaları da önemli bulgular ortaya koymaktadır. Depresyonlu hastalar, özellikle duyguların düzenlenmesi, kognitif kontrol ve ödülü işleme gibi bilişsel işlevlerle ilişkili olan OFC, DLPFC, ventromedial prefrontal korteks, insula, amigdala ve ACC gibi bölgelerde aktivite değişiklikleri göstermektedirler (165, 166). Bir meta-analizde, depresyondaki frontal bölge aktivite değişikliklerinin daha çok durumsal, striatumdaki değişikliklerin ise yatkınlığa ait (trait) özellikler olduğu bulunmuştur (167).

MDB'li hastaların genel olarak duygusal olarak uyarıcı uyarılara frontal bölgelerde hipoaktif, limbik bölgelerde ise hiperaktif cevaplar verdikleri gösterilmektedir (153). Örneğin; depresyonlu hastalar korkmuş ya da üzgün yüz resimlerine bakarken amigdala, ventral striatum ve medial prefrontal kortekste artmış, dorsal prefrontal kortekste ise azalmış aktivite göstermektedirler (168-170). Olumlu duygusal uyarı ya da ödül beklentisine ise azalmış ventral striatal aktivite ile cevap vermektedirler (171, 172). Bu işlevsel görüntüleme bulguları, depresyonlu hastaların olumlu duygusal ve ödülle ilişkili uyarılar yerine olumsuz uyarılara seçici dikkatlerini ortaya koyuyor gibi görünmektedir. Depresyonlulardaki olumsuz yüzlere amigdala ve striatumdaki artmış aktivite bulgusu, başarılı antidepresan ilaç tedavisi

ile ya da bilişsel davranışçı tedavi ile normale dönmekte (168, 170, 173), yani durumsal bir özellik gibi görünmektedir.

Yapılan eski tarihli bir meta-analizde, tedaviden önceki azalmış frontal metabolizmanın ve bunun tedavi ile düzelmesinin hem antidepresan ilaç tedavisine hem de bilişsel davranışçı tedaviye cevabın en iyi yordayıcısı olduğu bildirilmiştir (174). Bunun dışında tedaviden önce subgenual ACC aktivitesinin artmış olması ve bunun bilişsel terapi dâhil değişik antidepresan tedavilerle azalması, bu bulgunun da tedaviye cevap belirleyicisi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (175). Daha yeni çalışmalarda tedaviden önceki artmış ACC aktivitesinin tedaviye iyi cevabı yordayabileceği gösterilmiş ve bu aktivite artışının OFC'yi de içine alabileceği ileri sürülmüştür (161).

SONUÇ

Biyobelirleyiciler, hastalığın seyrini ve tedavi seçimini tahmin etmede yardımcı olabilir. MDB'de biyobelirleyicilerin bulunmasının tanıyı ve alt grupların tespitini kolaylaştıracağı düşüncesiyle çalışmalar yapıyor olsa da hâlihazırda bu amaçla kullanılabilecek bir test bulunamamıştır (Tablo 1). MDB'nin klinik ve biyolojik olarak heterojen bir hastalık olması, alt gruplarının farklı klinik görünüm ve seyirde olmaları ve önerilen belirleyicilerin duyarlılık ve özgünlük oranlarının düşük olması gibi sorunlar, bu hastalıkta biyobelirleyicilerin işe yararlılığını azaltmaktadır.

Bazı yazarlar tarafından, tek bir biyobelirleyicinin düşük duyarlılık ve özgünlük sorununa çözüm olarak, bir biyobelirleyici yerine birçok biyolojik faktörün birlikte incelenmesinin (biyomarker panel) depresyonun tanısı ve tedaviye cevabında belirleyici olarak kullanılması önerilmiştir (11). Böylece, MDB'nin klinik görünümdeki ve tedaviye cevabındaki farklılıklara (heterojenite) katkıda bulunan çoklu biyolojik anormalliklerin çoğunu içine alacak biçimde, nörogörüntüleme, genetik, epigenetik, proteomik ve metabolomik yaklaşımların kombinasyonunu içeren daha geniş ve çok değişkenli bir yaklaşımın faydalı olabileceği ileri sürülebilir. Bu şekilde çoklu faktörlerin araştırılması, depresyonun tanı ve tedavisinin bireyselleştirilmesini mümkün kılacağı gibi, depresyonun alt tiplerinin nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılmasına da katkı sağlayacaktır.

MDB'de biyobelirleyici adayı olarak incelenen parametrelerin içinde, bazılarının daha ayrıntılı çalışıldığı ve daha tutarlı bulgulara ulaşılmış olduğu göze çarpmaktadır. Örneğin BDNF ile ilişkili veriler oldukça tutarlı görünmekte, depresyonlu hastalarda beyin bazı bölgelerinde BDNF'nin azalmış olduğu, antidepresan tedavisinin bunu düzelttiği büyük bir tutarlılıkla ortaya konmaktadır. Bu bulgulardan hareketle, özgünlük sorunu olmasına rağmen birçok yazar tarafından BDNF'nin depresyonun patofizyolojisi ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Benzer biçimde, depresyonda HPA eksen bulguları da büyük oranda tutarlıdır, ayrıca hastalığın patofizyolojisi ile ilişkisi de sağlam biçimde kurulmuştur. Özellikle depresyonun şiddeti ve alt tipleri ile ilişkili bulunan DEX/CRH testi bu alanda ümit vaat eden bulgular sunmaktadır. Biyokimyasal belirleyici adaylarından sitokin ve görüntüleme bulgularının da depresyonda hem belirleyici olarak ele alınma bakımından güçlü adaylar olduğu, hem de MDB'nin biyolojik etiolojisinin anlaşılmasında çok önemli bilgiler sağladığı söylenebilir. Bunun dışında, son yıllarda çalışmaya başlanmasına ve bulguların henüz yetersiz olmasına karşın, epigenetik çalışmalarının sonuçlarının MDB'nin belirleyicileri konusuna çok önemli katkılar sunacağını düşünmekteyiz.

MDB'de biyobelirleyici araştırmaları, bugün için klinik kullanıma yansıtılabilecek düzeyde bir fayda göstermiş olmasa bile, MDB'nin biyolojik etiolojisinin anlaşılmasında ve hastalığın alt gruplarının bu biyolojik zemine göre yeniden düzenlenmesinde bize büyük yararlar sağlayacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - YH, EE; Tasarım - YH, EE; Denetleme - YH, EE; Kaynak - YH; Malzemeler - YH, EE; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - YH, EE; Analiz ve/veya Yorum - YH, EE; Literatür Taraması - YH, EE; Yazıyı Yazan - YH, EE; Eleştirel İnceleme - YH, EE.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - YH, EE; Design - YH, EE; Supervision - YH, EE; Resource - YH; Materials - YH, EE; Data Collection and/ or Processing - YH, EE; Analysis and/or Interpretation - YH, EE; Literature Search - YH, EE; Writing - YH, EE; Critical Reviews - YH, EE.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Bolea-Alamanac B, Bourin M, Chamberlain SR, Cinosi E, Davies S, Domschke K, Fineberg N, Grunblatt E, Jarema M, Kim YK, Maron E, Masdrakis V, Mikova O, Nutt D, Pallanti S, Pini S, Strohle A, Thibaut F, Vaghi MM, Won E, Wedekind D, Wichniak A, Woolley J, Zwanzerger P, Riederer P. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry* 2017;18:162-214. [CrossRef]
2. Gururajan A, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Molecular biomarkers of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;64:101-133. [CrossRef]
3. Lakan SE, Vieira K, Hamlat E. Biomarkers in psychiatry: drawbacks and potential for misuse. *Int Arch Med* 2010;3:1. [CrossRef]
4. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95. [CrossRef]
5. Schneider B, Prvulovic D. Novel biomarkers in major depression. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:47-53. [CrossRef]
6. Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. *J Affect Disord* 2012;139:126-140. [CrossRef]
7. Kunugi H, Hori H, Ogawa S. Biochemical markers subtyping major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69:597-608. [CrossRef]
8. Labermaier C, Masana M, Müller MB. Biomarkers predicting antidepressant treatment response: how can we advance the field? *Dis Markers* 2013;35:23-31. [CrossRef]
9. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol* 1986;51:1173-1182.
10. Kraemer HC, Wilson GT, Fairburn CG, Agras WS. Mediators and moderators of treatment effects in randomized clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:877-883.
11. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2375-2394. [CrossRef]
12. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol* 2007;18:391-418. [CrossRef]
13. Sharma AN, da Costa e Silva BF, Soares JC, Carvalho AF, Quevedo J. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. *J Affect Disord* 2016;197:9-20. [CrossRef]
14. Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya S, Kinouchi S, Nakataki M, Song H, Hokoishi K, Tanabe H, Sano A, Ohmori T. Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:658-663. [CrossRef]
15. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:88-109. [CrossRef]
16. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenkecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord* 2015;174:432-440. [CrossRef]

17. Daskalakis NP, De Kloet ER, Yehuda R, Malaspina D, Kranz TM. Early Life Stress Effects on Glucocorticoid-BDNF Interplay in the Hippocampus. *Front Mol Neurosci* 2015;8:68. [\[CrossRef\]](#)
18. Duman RS. Neurobiology of stress, depression, and rapid acting antidepressants: remodeling synaptic connections. *Depress Anxiety* 2014;31:291–296. [\[CrossRef\]](#)
19. Nibuya M, Takahashi M, Russell DS, Duman RS. Repeated stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1999;267:81–84.
20. Rasmusson AM, Shi L, Duman R. Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:133–142. [\[CrossRef\]](#)
21. Taliaz D, Loya A, Gersner R, Haramati S, Chen A, Zangen A. Resilience to chronic stress is mediated by hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 2011;31:4475–4483. [\[CrossRef\]](#)
22. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:261–265. [\[CrossRef\]](#)
23. Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, Osiek C, Schwald M, Bertschy G, Karege F. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Neuropsychobiology* 2005;51:234–238. [\[CrossRef\]](#)
24. Schaaf MJ, De Kloet ER, Vreugdenhil E. Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. *Stress* 2000;3:201–208.
25. Fernandes BS, Gama CS, Kauer-Sant'Anna M, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Kapczinski F. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: a potential adjunctive tool for differential diagnosis. *J Psychiatr Res* 2009;43:1200–1204. [\[CrossRef\]](#)
26. Diniz BS, Teixeira AL, Machado-Vieira R, Talib LL, Radanovic M, Gattaz WF, Forlenza OV. Reduced cerebrospinal fluid levels of brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive impairment in late-life major depression. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2014;69:845–51. [\[CrossRef\]](#)
27. Bilgen AE, Bozkurt Zincir S, Zincir S, Ozdemir B, Ak M, Aydemir E, Sener I. Effects of electroconvulsive therapy on serum levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in treatment resistant major depression. *Brain Res Bull* 2014;104:82–87. [\[CrossRef\]](#)
28. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:381–386. [\[CrossRef\]](#)
29. Newton SS, Collier EF, Hunsberger J, Adams D, Terwilliger R, Selvanayagam E, Duman RS. Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors. *J Neurosci* 2003;23:10841–10851.
30. Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kesslak JP. Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behav Brain Res* 2001;120:87–95.
31. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Kenis G, Prickaerts J, Voshaar RC, Elzinga BM. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry* 2011;16:1088–1095. [\[CrossRef\]](#)
32. Piccinni A, Del Debbio A, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I, Veltri A, Zanello S, Massimetti E, Origlia N, Domenici L, Marazziti D, Dell'Osso L. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:349–355. [\[CrossRef\]](#)
33. Breitenstein B, Scheuer S, Holsboer F. Are there meaningful biomarkers of treatment response for depression? *Drug Discov Today* 2014;19:539–561. [\[CrossRef\]](#)
34. Bus BA, Molendijk ML, Tendolcar I, Penninx BW, Prickaerts J, Elzinga BM, Voshaar RC. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. *Mol Psychiatry* 2015;20:602–608. [\[CrossRef\]](#)
35. Takebayashi N, Maeshima H, Baba H, Nakano Y, Satomura E, Kita Y, Namekawa Y, Nomoto H, Suzuki T, Arai H. Duration of last depressive episode may influence serum BDNF levels in remitted patients with major depression. *Depress Anxiety* 2012;29:775–779. [\[CrossRef\]](#)
36. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732–741. [\[CrossRef\]](#)
37. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:495–502. [\[CrossRef\]](#)
38. Han QQ, Yu J. Inflammation: a mechanism of depression? *Neurosci Bull* 2014;30:515–523. [\[CrossRef\]](#)
39. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun* 2011;25:181–213. [\[CrossRef\]](#)
40. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:137–162. [\[CrossRef\]](#)
41. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience* 2013;246:199–229. [\[CrossRef\]](#)
42. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2014;169:15–20. [\[CrossRef\]](#)
43. Ogawa S, Fujii T, Koga N, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Noda T, Higuchi T, Motohashi N, Kunugi H. Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e906–e915. [\[CrossRef\]](#)
44. Peng CH, Chiou SH, Chen SJ, Chou YC, Ku HH, Cheng CK, Yen CJ, Tsai TH, Chang YL, Kao CL. Neuroprotection by Imipramine against lipopolysaccharide-induced apoptosis in hippocampus-derived neural stem cells mediated by activation of BDNF and the MAPK pathway. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:128–140. [\[CrossRef\]](#)
45. Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, Nestler EJ, Duman RS. Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:2669–2674. [\[CrossRef\]](#)
46. Kaneko N, Kudo K, Mabuchi T, Takemoto K, Fujimaki K, Wati H, Iguchi H, Tezuka H, Kanba S. Suppression of cell proliferation by interferon-alpha through interleukin-1 production in adult rat dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2619–2626. [\[CrossRef\]](#)
47. Iosif RE, Ekdahl CT, Ahlenius H, Pronk CJ, Bonde S, Kokaia Z, Jacobsen SE, Lindvall O. Tumor necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* 2006;26:9703–9712. [\[CrossRef\]](#)
48. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 2003;302:1760–1765. [\[CrossRef\]](#)
49. Dunn AJ. Cytokine activation of the HPA axis. *Ann NY Acad Sci* 2000;917:608–617.
50. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17:64–102. [\[CrossRef\]](#)
51. Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun* 2007;21:9–19. [\[CrossRef\]](#)
52. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctot KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446–457. [\[CrossRef\]](#)
53. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2013;150:736–744. [\[CrossRef\]](#)
54. Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Dibel L, Kordon A, Schweiger U. Cortisol, the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:667–671. [\[CrossRef\]](#)
55. Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R, Breen G, Farmer A, Aitchison KJ, Craig IW, Anacker C, Zunsztain PA, McGuffin P, Pariante CM. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline 'predictors' and longitudinal 'targets'. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:377–385. [\[CrossRef\]](#)
56. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;170:429–433. [\[CrossRef\]](#)
57. Strawbridge R, Arnott D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1532–1543. [\[CrossRef\]](#)
58. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2452–2459. [\[CrossRef\]](#)
59. Hestad KA, Tonseth S, Stoen CD, Ueland T, Aukrust P. Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *J ECT* 2003;19:183–188.
60. O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott LV, Dinan TG. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res* 2007;41:326–331. [\[CrossRef\]](#)
61. Janelidze S, Mattei D, Westrin A, Traskman-Bendz L, Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav Immun* 2011;25:335–339. [\[CrossRef\]](#)

62. Karlovic D, Serretti A, Vrkic N, Martinac M, Marcinko D. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF-alpha and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Res* 2012;198:74–80. [\[CrossRef\]](#)
63. Siwek M, Sowa-Kucma M, Dudek D, Styczen K, Szewczyk B, Kotarska K, Misztak P, Pilc A, Wolak M, Nowak G. Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacol Rep* 2013;65:1558–1571.
64. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51:164–175. [\[CrossRef\]](#)
65. Bilici M, Efe H, Koroğlu MA, Uydu HA, Bekaroğlu M, Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2001;64:43–51.
66. Kotan VO, Sarandol E, Kirhan E, Ozkaya G, Kirli S. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1284–1290. [\[CrossRef\]](#)
67. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *J Affect Disord* 2012;143:34–38. [\[CrossRef\]](#)
68. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, Kap O, Yumru M, Savas HA, Akyol O. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res* 2007;38:247–252. [\[CrossRef\]](#)
69. Mazereeuw G, Herrmann N, Andreazza AC, Khan MM, Lanctot KL. A meta-analysis of lipid peroxidation markers in major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:2479–2491. [\[CrossRef\]](#)
70. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri Derg* 2002;Ek 4:35–50.
71. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 2001;49:391–404.
72. Austin MC, Janosky JE, Murphy HA. Increased corticotropin-releasing hormone immunoreactivity in monoamine-containing pontine nuclei of depressed suicide men. *Mol Psychiatry* 2003;8:324–332. [\[CrossRef\]](#)
73. Zeng J, Kitayama I, Yoshizato H, Zhang K, Okazaki Y. Increased expression of corticotropin-releasing factor receptor mRNA in the locus coeruleus of stress-induced rat model of depression. *Life Sci* 2003;73:1131–1139.
74. Mamdani F, Rollins B, Morgan L, Myers RM, Barchas JD, Schatzberg AF, Watson SJ, Akil H, Potkin SG, Bunney WE, Vawter MP, Sequeira PA. Variable telomere length across post-mortem human brain regions and specific reduction in the hippocampus of major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2015;5:e636. [\[CrossRef\]](#)
75. Belvederi Murri M, Pariante C, Mondelli V, Masotti M, Atti AR, Mellacqua Z, Antonioni M, Ghio L, Menchetti M, Zanetidou S, Innamorati M, Amore M. HPA axis and aging in depression: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2014;41:46–62. [\[CrossRef\]](#)
76. Dedovic K, Ngiam J. The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1181–1189. [\[CrossRef\]](#)
77. Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychol Med* 2013;43:449–469. [\[CrossRef\]](#)
78. Fink M, Taylor MA. Resurrecting melancholia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;(433):14–20. [\[CrossRef\]](#)
79. Lloyd RB, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing hormone in the pathophysiology of depression: therapeutic implications. *Curr Top Med Chem* 2011;11:609–617.
80. Pariante CM. Risk factors for development of depression and psychosis. Glucocorticoid receptors and pituitary implications for treatment with antidepressant and glucocorticoids. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1179:144–152. [\[CrossRef\]](#)
81. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160:1554–1565. [\[CrossRef\]](#)
82. Klok MD, Alt SR, Irurzun Lafitte AJ, Turner JD, Lakke EA, Huitinga I, Muller CP, Zitman FG, de Kloet ER, Derijk RH. Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA and its splice variants in postmortem brain regions of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2011;45:871–878. [\[CrossRef\]](#)
83. Lesch KP, Laux G, Schulte HM, Pfüller H, Beckmann H. Corticotropin and cortisol response to human CRH as a probe for HPA system integrity in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 1988;24:25–34.
84. Ehnvall A, Sjogren M, Zachrisson OC, Agren H. HPA axis activation determined by the CRH challenge test in patients with few versus multiple episodes of treatment-refractory depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:349–355. [\[CrossRef\]](#)
85. Holsboer F, Von Bardeleben U, Gerken A, Stalla GK, Müller OA. Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. *N Engl J Med* 1984;311:1127. [\[CrossRef\]](#)
86. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994;28:341–356.
87. Kunugi H, Urushibara T, Nanko S. Combined DEX/CRH test among Japanese patients with major depression. *J Psychiatr Res* 2004;38:123–128.
88. Baghai TC, Schule C, Zwanzer P, Minov C, Holme C, Padberg F, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Rupprecht R. Evaluation of a salivary based combined dexamethasone/CRH test in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:385–399.
89. Özsoy S, Eşel E. Elektrokonvulsif tedavinin endokrin etkileri. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics* 2014;7:102–106.
90. Aubry JM, Gervasoni N, Osiek C, Perret G, Rossier MF, Bertschy G, Bondolfi G. The DEX/CRH neuroendocrine test and the prediction of depressive relapse in remitted depressed outpatients. *J Psychiatr Res* 2007;41:290–294. [\[CrossRef\]](#)
91. Holsboer-Trachsler E, Hemmeter U, Hatzinger M, Seifritz E, Gerhard U, Hobi V. Sleep deprivation and bright light as potential augmenters of antidepressant drug treatment-neurobiological and psychometric assessment of course. *J Psychiatr Res* 1994;28:381–399.
92. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 2002;7:254–275. [\[CrossRef\]](#)
93. Kunzel HE, Binder EB, Nickel T, Ising M, Fuchs B, Majer M, Pfennig A, Ernst G, Kern N, Schmid DA, Uhr M, Holsboer F, Modell S. Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the Dex-CRH test. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:2169–2178. [\[CrossRef\]](#)
94. Levitan RD, Vaccarino FJ, Brown GM, Kennedy SH. Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study. *J Psychiatry Neurosci* 2002;27:47–51.
95. Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: neuropsychiatric aspects. *Compr Physiol* 2014;4:715–738. [\[CrossRef\]](#)
96. Yehuda R, Halligan SL, Golier JA, Grossman R, Bierer LM. Effects of trauma exposure on the cortisol response to dexamethasone administration in PTSD and major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:389–404.
97. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr* 2009;139:629–632. [\[CrossRef\]](#)
98. Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:1593–1598. [\[CrossRef\]](#)
99. Liu J, Garza JC, Bronner J, Kim CS, Zhang W, Lu XY. Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;207:535–545. [\[CrossRef\]](#)
100. Yamada N, Katsuura G, Ochi Y, Ebihara K, Kusakabe T, Hosoda K, Nakao K. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology* 2011;152:2634–2643. [\[CrossRef\]](#)
101. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Pollmacher T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology* 2001;73:243–247. [\[CrossRef\]](#)
102. Jow GM, Yang TT, Chen CL. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J Affect Disord* 2006;90:21–27. [\[CrossRef\]](#)
103. Eşel E, Özsoy S, Tutus A, Sofuoğlu S, Kartalci S, Bayram F, Kokbudak Z, Kula M. Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:565–570. [\[CrossRef\]](#)
104. Cizza G, Nguyen VT, Eskandari F, Duan Z, Wright EC, Reynolds JC, Ahima RS, Blackman MR; POWER Study Group. Low 24-hour adiponectin and high nocturnal leptin concentrations in a case-control study of community-dwelling premenopausal women with major depressive disorder: the Premenopausal, Osteopenia/Osteoporosis, Women, Alendronate, Depression (POWER) study. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1079–1087. [\[CrossRef\]](#)
105. Deuschle M, Blum WF, Englaro P, Schweiger U, Weber B, Pflaum CD, Heuser I. Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. *Horm Metab Res* 1996;28:714–717. [\[CrossRef\]](#)
106. Özsoy S, Besirli A, Abdulrezzak U, Basturk M. Serum ghrelin and leptin levels in patients with depression and the effects of treatment. *Psychiatry Investig* 2014;11:167–172. [\[CrossRef\]](#)
107. Barim AO, Aydin S, Colak R, Dag E, Deniz O, Sahin I. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment. *Clin Biochem* 2009;42:1076–1081. [\[CrossRef\]](#)

108. Pinar M, Gulsun M, Tasci I, Erdil A, Bolu E, Acikel C, Doruk A. Maprotiline induced weight gain in depressive disorder: changes in circulating ghrelin and adiponectin levels and insulin sensitivity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:135–139. [\[CrossRef\]](#)
109. Kurt E, Guler O, Serteser M, Cansel N, Ozbulut O, Altinbas K, Alatas G, Savas H, Gecici O. The effects of electroconvulsive therapy on ghrelin, leptin and cholesterol levels in patients with mood disorders. *Neurosci Lett* 2007;426:49–53. [\[CrossRef\]](#)
110. Lopez-Figueroa AL, Norton CS, Lopez-Figueroa MO, Armellini-Dodel D, Burke S, Akil H, Lopez JF, Watson SJ. Serotonin 5-HT1A, 5-HT1B, and 5-HT2A receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55:225–233.
111. Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Motoki I, Tayoshi S, Ohta K, Song H, Morita K, Rokutan K, Ohmori T. Serotonin transporter mRNA expression in peripheral leukocytes of patients with major depression before and after treatment with paroxetine. *Neurosci Lett* 2005;389:12–16. [\[CrossRef\]](#)
112. Lima L, Mata S, Urbina M. Allelic isoforms and decrease in serotonin transporter mRNA in lymphocytes of patients with major depression. *Neuroimmunomodulation* 2005;12:299–306. [\[CrossRef\]](#)
113. Kambeitz JP, Howes OD. The serotonin transporter in depression: Meta-analysis of in vivo and post mortem findings and implications for understanding and treating depression. *J Affect Disord* 2015;186:358–366. [\[CrossRef\]](#)
114. Zhang ZJ, Wang D, Man SC, Ng R, McAlonan GM, Wong HK, Wong W, Lee J, Tan QR. Platelet 5-HT(1A) receptor correlates with major depressive disorder in drug-free patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;53:74–79. [\[CrossRef\]](#)
115. Lohoff FW. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:539–546. [\[CrossRef\]](#)
116. Redei EE, Mehta NS. The promise of biomarkers in diagnosing major depression in primary care: the present and future. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:601. [\[CrossRef\]](#)
117. Young JJ, Silber T, Bruno D, Galatzer-Levy IR, Pomara N, Marmar CR. Is there Progress? An Overview of Selecting Biomarker Candidates for Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry* 2016;7:72. [\[CrossRef\]](#)
118. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, Lucae S, Ising M, Dose T, Ebinger M, Rosenhagen M, Kohli M, Kloiber S, Salyakina D, Bettecken T, Specht M, Putz B, Binder EB, Muller-Myhsok B, Holsboer F. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 2008;57:203–209. [\[CrossRef\]](#)
119. Mrazek DA, Rush AJ, Biernacka JM, O'Kane DJ, Cunningham JM, Wieben ED, Schaid DJ, Drews MS, Courson VL, Snyder KA, Black JL 3rd, Weinshilboum RM. SLC6A4 variation and citalopram response. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009;150B:341–351. [\[CrossRef\]](#)
120. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:239–258. [\[CrossRef\]](#)
121. Peters EJ, Slager SL, Jenkins GD, Reinalda MS, Garriock HA, Shyn SI, Kraft JB, McGrath PJ, Hamilton SP. Resequencing of serotonin-related genes and association of tagging SNPs to citalopram response. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:1–10. [\[CrossRef\]](#)
122. Licinio J, Dong C, Wong ML. Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:488–497. [\[CrossRef\]](#)
123. Perlis RH, Fijal B, Adams DH, Sutton VK, Trivedi MH, Houston JP. Variation in catechol-O-methyltransferase is associated with duloxetine response in a clinical trial for major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2009;65:785–791. [\[CrossRef\]](#)
124. Peters EJ, Slager SL, Kraft JB, Jenkins GD, Reinalda MS, McGrath PJ, Hamilton SP. Pharmacokinetic genes do not influence response or tolerance to citalopram in the STAR*D sample. *PLoS One* 2008;3:e1872. [\[CrossRef\]](#)
125. Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ. Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:124–137. [\[CrossRef\]](#)
126. Vialou V, Feng J, Robison AJ, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of depression and antidepressant action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013;53:59–87. [\[CrossRef\]](#)
127. Dalton VS, Kolshus E, McLoughlin DM. Epigenetics and depression: return of the repressed. *J Affect Disord* 2014;155:1–12. [\[CrossRef\]](#)
128. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 2006;9:519–525. [\[CrossRef\]](#)
129. Januar V, Saffery R, Ryan J. Epigenetics and depressive disorders: a review of current progress and future directions. *Int J Epidemiol* 2015;44:1364–1387. [\[CrossRef\]](#)
130. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry* 2009;65:760–769. [\[CrossRef\]](#)
131. Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, Okamoto Y, Yamawaki S, Ozaki N, Inoue T, Kusumi I, Koyama T, Tsuchiyama K, Terao T. DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. *PLoS One* 2011;6:e23881. [\[CrossRef\]](#)
132. Kang HJ, Kim JM, Stewart R, Kim SY, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Shin MG, Yoon JS. Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;44:23–28. [\[CrossRef\]](#)
133. Zhao J, Goldberg J, Bremner JD, Vaccarino V. Association between promoter methylation of serotonin transporter gene and depressive symptoms: a monozygotic twin study. *Psychosom Med* 2013;75:523–529. [\[CrossRef\]](#)
134. Okada S, Morinobu S, Fuchikami M, Segawa M, Yokomaku K, Kataoka T, Okamoto Y, Yamawaki S, Inoue T, Kusumi I, Koyama T, Tsuchiyama K, Terao T, Kokubo Y, Mimura M. The potential of SLC6A4 gene methylation analysis for the diagnosis and treatment of major depression. *J Psychiatr Res* 2014;53:47–53. [\[CrossRef\]](#)
135. Lai MC, Huang LT. Effects of early life stress on neuroendocrine and neurobehavior: mechanisms and implications. *Pediatr Neonatol* 2011;52:122–129. [\[CrossRef\]](#)
136. Stankiewicz AM, Swiergiel AH, Lisowski P. Epigenetics of stress adaptations in the brain. *Brain Res Bull* 2013;98:76–92. [\[CrossRef\]](#)
137. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004;7:847–854. [\[CrossRef\]](#)
138. Dwivedi Y. Emerging role of microRNAs in major depressive disorder: diagnosis and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16:43–61.
139. Hata A, Davis BN. Control of microRNA biogenesis by TGFbeta signaling pathway—A novel role of Smads in the nucleus. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009;20:517–521. [\[CrossRef\]](#)
140. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004;5:522–531. [\[CrossRef\]](#)
141. Leung AK, Sharp PA. MicroRNA functions in stress responses. *Mol Cell* 2010;40:205–215. [\[CrossRef\]](#)
142. Mendell JT, Olson EN. MicroRNAs in stress signaling and human disease. *Cell* 2012;148:1172–1187. [\[CrossRef\]](#)
143. Mannironi C, Camon J, De Vito F, Biundo A, De Stefano ME, Persiconi I, Bozzoni I, Fragapane P, Mele A, Presutti C. Acute stress alters amygdala microRNA miR-135a and miR-124 expression: inferences for corticosteroid dependent stress response. *PLoS One* 2013;8:e73385. [\[CrossRef\]](#)
144. Uchida S, Hara K, Kobayashi A, Funato H, Hobaru T, Otsuki K, Yamagata H, McEwen BS, Watanabe Y. Early life stress enhances behavioral vulnerability to stress through the activation of REST4-mediated gene transcription in the medial prefrontal cortex of rodents. *J Neurosci* 2010;30:15007–15018. [\[CrossRef\]](#)
145. O'Connor RM, Grenham S, Dinan TG, Cryan JF. microRNAs as novel antidepressant targets: converging effects of ketamine and electroconvulsive shock therapy in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1885–1892. [\[CrossRef\]](#)
146. Mouillet-Richard S, Baudry A, Launay JM, Kellermann O. MicroRNAs and depression. *Neurobiol Dis* 2012;46:272–278. [\[CrossRef\]](#)
147. Belzeaux R, Bergon A, Jeanjean V, Llorid B, Formisano-Treziny C, Verrier L, Loundou A, Baumstarck-Barrau K, Boyer L, Gall V, Gabert J, Nguyen C, Azorin JM, Naudin J, Ibrahim EC. Responder and nonresponder patients exhibit different peripheral transcriptional signatures during major depressive episode. *Transl Psychiatry* 2012;2:e185. [\[CrossRef\]](#)
148. Smalheiser NR, Lugli G, Rizavi HS, Torvik VI, Turecki G, Dwivedi Y. MicroRNA expression is down-regulated and reorganized in prefrontal cortex of depressed suicide subjects. *PLoS One* 2012;7:e33201. [\[CrossRef\]](#)
149. Vreugdenhil E, Verissimo CS, Mariman R, Kamphorst JT, Barbosa JS, Zweers T, Champagne DL, Schouten T, Meijer OC, de Kloet ER, Fitzsimons CP. MicroRNA 18 and 124a down-regulate the glucocorticoid receptor: implications for glucocorticoid responsiveness in the brain. *Endocrinology* 2009;150:2220–2228. [\[CrossRef\]](#)
150. Baudry A, Mouillet-Richard S, Schneider B, Launay JM, Kellermann O. miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science* 2010;329:1537–1541. [\[CrossRef\]](#)
151. Wise T, Cleare AJ, Herane A, Young AH, Arnone D. Diagnostic and therapeutic utility of neuroimaging in depression: an overview. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1509–1522. [\[CrossRef\]](#)

152. Dunlop BW, Mayberg HS. Neuroimaging-based biomarkers for treatment selection in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16:479–490.
153. Lener MS, Iosifescu DV. In pursuit of neuroimaging biomarkers to guide treatment selection in major depressive disorder: a review of the literature. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1344:50–65. [\[CrossRef\]](#)
154. Cole J, Costafreda SG, McGuffin P, Fu CH. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord* 2011;134:483–487. [\[CrossRef\]](#)
155. Arnone D, McKie S, Elliott R, Juhasz G, Thomas EJ, Downey D, Williams S, Deakin JF, Anderson IM. State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Mol Psychiatry* 2013;18:1265–1272. [\[CrossRef\]](#)
156. Tendolkar I, van Beek M, van Oostrom I, Mulder M, Janzing J, Voshaar RO, van Eijndhoven P. Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy refractory depression: a longitudinal pilot study. *Psychiatry Res* 2013;214:197–203. [\[CrossRef\]](#)
157. Frodl T, Schule C, Schmitt G, Born C, Baghai T, Zill P, Bottlender R, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Moller HJ, Meisenzahl EM. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatr* 2007;64:410–416. [\[CrossRef\]](#)
158. Gonul AS, Kitis O, Eker MC, Eker OD, Ozan E, Coburn K. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with hippocampus volumes in drug-free depressed patients. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:110–108. [\[CrossRef\]](#)
159. MacQueen GM, Yucel K, Taylor VH, Macdonald K, Joffe R. Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008;64:880–883. [\[CrossRef\]](#)
160. Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2000;47:1087–1090.
161. Fu CH, Steiner H, Costafreda SG. Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: a meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. *Neurobiol Dis* 2013;52:75–83. [\[CrossRef\]](#)
162. Samann PG, Hohn D, Chechko N, Kloiber S, Lucae S, Ising M, Holsboer F, Czisch M. Prediction of antidepressant treatment response from gray matter volume across diagnostic categories. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1503–1515. [\[CrossRef\]](#)
163. Kronmüller KT, Pantel J, Köhler S, Victor D, Giesel F, Magnotta VA, Mundt C, Essig M, Schröder J. Hippocampal volume and 2-year outcome in depression. *Br J Psychiatry* 2008;192:472–473. [\[CrossRef\]](#)
164. Chi KF, Korgaonkar M, Grieve SM. Imaging predictors of remission to anti-depressant medications in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2015;186:134–144. [\[CrossRef\]](#)
165. Phillips ML, Chase HW, Sheline YI, Etkin A, Almeida JR, Deckersbach T, Trivedi MH. Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches. *Am J Psychiatry* 2015;172:124–138. [\[CrossRef\]](#)
166. Eşel E, Kula M, Turan MT, Reyhancan M, Tutuş A, Gönül AS, Baştürk M. Unipolar ve bipolar depresyonlu hastalarda bölgesel beyin kan akımındaki değişiklikler: bir Tc 99m-HMPAO çalışması. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2001;9:369–376.
167. Graham J, Salimi-Khorshidi G, Hagan C, Walsh N, Goodyer I, Lennox B, Suckling J. Meta-analytic evidence for neuroimaging models of depression: state or trait? *J Affect Disord* 2013;151:423–431. [\[CrossRef\]](#)
168. Arnone D, McKie S, Elliott R, Thomas EJ, Downey D, Juhasz G, Williams SR, Deakin JF, Anderson IM. Increased amygdala responses to sad but not fearful faces in major depression: relation to mood state and pharmacological treatment. *Am J Psychiatry* 2012;169:841–850. [\[CrossRef\]](#)
169. Fales CL, Barch DM, Rundle MM, Mintun MA, Snyder AZ, Cohen JD, Mathews J, Sheline YI. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biol Psychiatry* 2008;63:377–384. [\[CrossRef\]](#)
170. Ruhe HG, Booiij J, Veltman DJ, Michel MC, Schene AH. Successful pharmacologic treatment of major depressive disorder attenuates amygdala activation to negative facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:451–459. [\[CrossRef\]](#)
171. Epstein J, Pan H, Kocsis JH, Yang Y, Butler T, Chusid J, Hochberg H, Murrough J, Strohmayer E, Stern E, Silbersweig DA. Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *Am J Psychiatry* 2006;163:1784–1790. [\[CrossRef\]](#)
172. Robinson OJ, Cools R, Carlisi CO, Sahakian BJ, Drevets WC. Ventral striatum response during reward and punishment reversal learning in unmedicated major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2012;169:152–159. [\[CrossRef\]](#)
173. Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, Scott J, Mitterschiffthaler MT, Walsh ND, Donaldson C, Suckling J, Andrew C, Steiner H, Murray RM. Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biol Psychiatry* 2008;64:505–512. [\[CrossRef\]](#)
174. Mayberg HS. Modulating limbic-cortical circuits in depression: targets of antidepressant treatments. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002;7:255–268.
175. Siegle GJ, Thompson WK, Collier A, Berman SR, Feldmiller J, Thase ME, Friedman ES. Toward clinically useful neuroimaging in depression treatment: prognostic utility of subgenual cingulate activity for determining depression outcome in cognitive therapy across studies, scanners, and patient characteristics. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:913–924. [\[CrossRef\]](#)