



# Pediatric Major Depressive Disorder Genetic Characteristics

## Genetic Characteristics of Pediatric Major Depressive Disorder

Rezzan Aydın, Muharrem Burak Baytunca, Serpil Erermiş

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZET

Günümüzde depresif bozukluk etiolojisinde pek çok etkenin birlikte rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu makalede pediatrik majör depresif bozukluğa neden olan etiyolojik faktörler, genetik alanda yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, bağlantı çalışmaları, aday gen çalışmaları, genom çapında ilişki çalışmaları, genetik ve görüntülemenin bir arada kullanıldığı çalışmalar, farmakogenetik, gen-çevre etkileşimleri çalışmaları ve bu konularla ilgili güncel bilgilerin paylaşılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda "Major Depression Genetics", "Pediatric Depression Genetics", "Child and Adolescent Depression Genetics", "Mood Disorders Genetics", kelimeleri Pubmed arama motoruna yazılarak elde edilen makalelerden 2002-2012 yılları arasındaki yayınlar taranmış; konuyla ilgili bulunan ve güncel olma özelliği ön planda tutulan bilimsel yazılar gözden geçirilmiştir. Pediatrik majör depresif bozukluğa yol açan evrensel bir genetik risk faktörü veya bu duruma yol açan tek bir gen mevcut değildir. Majör depresif bozukluk küçük benzer etkileri olan çok sayıda genle ilişkilidir ve genetik faktörlerin çevresel faktörlerle etkileşimi ile komplike olmasıyla meydana gelir. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(4):174-9

**Anahtar Kelimeler:** Genetik, pediatrik majör depresif bozukluk, duygudurum bozuklukları

### ABSTRACT

Many factors are considered to play a role in the etiology of depressive disorder. It was aimed to share up-to-date information on etiologic factors in pediatric major depressive disorder, which are remarked on in this article, in the area of genetic family, twin and adoption studies, the linkage studies, candidate gene studies, genome-wide association studies, genetic screening, pharmacogenetics and gene-environment interaction studies. We scanned scientific articles published between the years 2002-2012, by entering the terms "Major Depression Genetics", "Pediatric Depression Genetics", "Child and Adolescent Depression Genetics", "Mood Disorders Genetics", on PubMed search engine. Articles related to the issue and scientific studies whose contemporary properties are distinct were reviewed. There is no universal genetic risk factor or gene available that leads to major depressive disorder. Major depressive disorder is associated with a large number of genes which have trivial similar effects and may occur by the interaction of environmental factors and genetic factors. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(4):174-9

**Key Words:** Genetics, pediatric major depressive disorder, mood disorders

### Giriş

Psikiyatrik hastalıkların oluşumunda biyopsikososyal model halen geçerliliğini korumaktadır. Diates (yapısal yatkınlık) veya stres biyolojik, psikososyal, çevresel faktörlerle bir araya gelebilir. Bu üç faktörün kombinasyonu psikiyatrik bozukluklara yol açmaktadır (Şekil 1). Günümüzde depresif bozukluk etiolojisinde pek çok etkenin birlikte rol oynadığı kabul edilmektedir. Etiyolojik faktörler biyolojik ve psikososyal faktörler olarak iki başlıkta incelenmektedir. Biyolojik faktörler

arasında genetik, nörokimyasal, nöroanatomi ve nöroendokrin faktörler yer almakta iken; olumsuz yaşam olayları, bozuk ebeveyn-çocuk ilişkisi, sosyal destek eksikliği, sosyal beceri eksikliği ve kohort etkisi gibi faktörler ise psikososyal nedenler arasında bulunmaktadır (1). Tablo 1'de pediatrik Majör depresif bozukluk (MDB) etiolojisinde yer alan faktörler gösterilmiştir.

MDB yetişkinlik döneminde olduğu gibi çocuk ve ergenler için de önemli bir sağlık sorunudur. MDB görülme sıklığının çocuklarda yaklaşık %2 ve ergenlerde %4 ile %8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2). Çocuk ve ergenlerde görülme

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Rezzan Aydın, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 232 390 14 07 E-posta: aydinrezzan@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 12.01.2014 Kabul tarihi/ Accepted: 22.04.2014

sıklığı ile ilgili birçok kaynakta farklı oranlar verilmekte, MDB klinik pratiğimizde de azımsanmayacak sıklıkta görülmektedir. Hastalığın oluşumuna yönelik koruyucu yaklaşım ve tedaviyi yönlendirme ihtiyacından dolayı MDB etyolojisi önemli bir konu haline gelmiştir. Psikiyatrik bozuklukların gelişimini açıklayan stres-diyatez modeline göre doğuştan getirilen yapısal yatkınlığın (diyatez) stresle etkileşimi sonucu psikiyatrik tablolar ortaya çıkmaktadır (3). Bu yazıda MDB etyolojisindeki genetik etkenlerin tartışılması amaçlanmıştır.

Bu amaç doğrultusunda "Major Depression Genetics", "Pediatric Depression Genetics", "Child and Adolescent Depression Genetics", "Mood disorders Genetics", kelimeleri Pubmed arama motoruna yazılarak elde edilen makalelerden 2002-2012 yılları arasındaki yayınlar taranmış; konuyla ilgili bulunan ve güncel olma özelliği ön planda tutulan bilimsel yazılar gözden geçirilmiştir.

### Majör Depresif Bozukluk Gelişiminde Sağlıklı Beyin Devresinin Değişim Mekanizmaları

Depresyon, çocukluk döneminde ortaya çıkan, ergenliğe kadar görülmeyen ve çocukluk döneminde ortaya çıktıktan sonra azalma gösteren şekilde çeşitli semptom yörüngelerine sahip olabilen bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (4).

MDB gelişiminde sağlıklı beyin gelişiminden üç farklı yörüngede sapma tanımlayabiliriz (4):

1) Erken anormal: Çevresel stres faktörleri ve ilişkili gen ekspresyon değişiklikleriyle kötüleşen genotipin gelişimin erken döneminde patofizyolojiye yol açtığı olgular.

2) Kademeli anormal: Erken çocukluk yıllarında tipik nöral gelişim olmasına rağmen çevresel faktörlerin birikimi ile bu durumun kademeli sapma gösterdiği olgular.

3) Ani anormal: Çocukluk çağı boyunca normal süren beyin gelişiminin ergenlik ya da erişkinlik döneminde ani sapma gösterdiği olgular (Şekil 2).

MDB bilişsel veya davranışsal belirtilerin başlangıcından önce erken gelişim dönemlerinde nöral patolojinin belirgin



Şekil 1. Biyopsikososyal model ve stres-diatez modeli

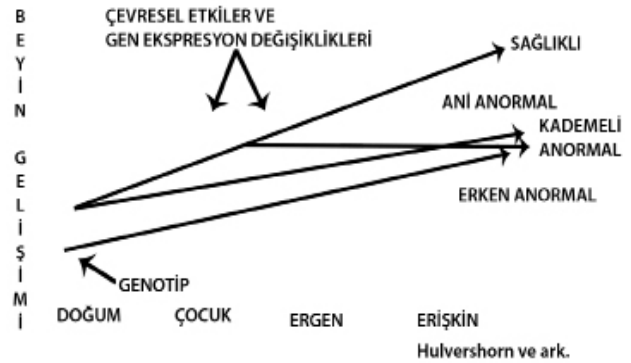
olduğu bir bozukluk olabilir (5). Bu nedenle çocukluk dönemi genetik araştırmalar için hedef haline gelmektedir.

### Genetik Araştırmalarda Kullanılan Çalışma Desenleri

Hayvan çalışmalarında genler, yolaklar, moleküller ve döngülerin neler olduğu; epidemiyolojik çalışmalarda bir hastalığın yaşam boyu sıklığının ne olduğu; aile çalışmalarında bozukluğun aile içinde aktarılıp aktarılmadığı; ikiz çalışmalarında genlerin mi, çevresel etmenlerin mi yoksa her ikisinin birden mi hastalığın sebebi olduğu; evlat edinme çalışmalarında hastalığın ailesel geçişinin genlere mi yoksa ailenin psikososyal ortamına mı bağlı olduğu; bağlantı çalışmalarında bir hastalık loküsünün kromozomal yerleşiminin neresi olduğu ve ilişki çalışmalarında bir risk aleli ile hastalık arasında ilişki olup olmadığı sorularına yanıt aranır (6).

### Aile, İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları

Güncel psikiyatri kitaplarındaki bilgilere göre bir ebeveynde MDB varsa çocuklarda MDB ortaya çıkma riski 2 kat artmakta, her iki ebeveynde MDB varsa çocuklarında risk 4 kat artmaktadır. Ebeveyndeki başlangıç yaşının küçük olması çocukta görülme riskini arttırmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı %76 (farklı ortamda yaşarlarsa bu oran %67'ye düşebilmektedir), çift yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı



Şekil 2. Majör depresif bozukluk (MDB) gelişiminde sağlıklı beyin devresinin değişim mekanizmaları (5)

(Hulvershorn L, Cullen K, Anand A. Toward Dysfunctional Connectivity: A Review of Neuroimaging Findings in Pediatric Major Depressive Disorder. Brain Imaging Behav. 2011; 5: 307-328.'den alıntdır)

Tablo 1. Majör depresif bozukluk (MDB) etyolojik faktörler (1) (Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı, Bölüm 39 Depresif Bozukluklar, Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği, 2008; 373-382.'den alıntdır.)

Biyolojik	Psikososyal
Genetik	Olumsuz yaşam olayları
Nörokimyasal	Bozuk ebeveyn-çocuk ilişkisi
Nöroanatomik	Sosyal destek eksikliği
Nöroendokrin	Sosyal beceri eksikliği
	Kohort etkisi

%19 olarak bildirilmiştir. Evlat edinilen çocuklarda biyolojik ebeveynde MDB varsa çocukta görülme riski fazladır (1).

**Aile Çalışmaları:** MDB’de aile içi kümelenme eğilimi göze çarpmaktadır. Ebeveyn MDB’deki nüks sayısı çocukların etkilenme olasılığını arttırmaktadır. Yineleyici ve erken başlangıçlı MDB’de kalıtımın rolü daha fazla ilişkili bulunmuştur. Aile çalışmalarında paylaşılan ortam nedeniyle çevresel ve genetik faktörler tam olarak ayırt edilemez. Bu alanda “Bottom-up” ve “Top-down” çalışmalar yapılmıştır. “Bottom-up” (MDB’li çocuğun ele alınıp akrabalarında MDB varlığının araştırıldığı çalışmalar) çalışmalarda MDB’li çocuğun 1. derece akrabalarında 2-3 kat risk artışı saptanmış; “Top-down” (MDB’li ebeveynin çocuklarında risk artışının araştırılması) çalışmalarda MDB’li ebeveynin çocuklarda 3-4 kat risk artışı ve kötü prognoz ile ilişki saptanmıştır. Ailesel yükünlüğün fazla olması nedeniyle erken başlangıçlı MDB moleküler genetik çalışmalar için adaydır ve bu alanda daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (5,7).

**İkiz Çalışmaları:** İkiz çalışmaları genetik faktörlerle çevresel faktörlerin ilişkisini anlamak için kullanılır. MDB’de genetik faktörlerin etkileri küçük çocuklarda sınırlı ve belirsizken, ergenlerde bu etki artmaktadır. Yeni genetik etkilerin ergenlikte ortaya çıkması söz konusudur, ayrıca ergenlikte çevresel etkileşimin artması da ergenlik döneminde MDB başlangıç oranının yükselmesinde etkili olabilir (7).

Çocuk ve ergenlerdeki depresif belirtilerle ilişkili birçok çalışma kalıtımın rolünü göstermiştir. Bu çalışmalarda saptanan kalıtım oranları değişkenlik göstermektedir. On iki-23 yaş ikiz kız ergenlerle yapılan bir çalışmada %40 kalıtım oranı saptanmıştır (8). Erişkin ikiz çalışmalarından yapılan bir meta-analizde ise bu oran %37 olarak elde edilmiştir (9).

Evlat Edinme Çalışmaları: Bu alanda yapılan üç çalışmanın (ikisi içe yönelim problemleri, biri MDB üzerine yapılan çalışmalar) hepsinde genetik geçiş için düşük risk saptanmıştır (10-12). Evlat edinilmiş ergenlerle yapılan bir çalışmada

biyolojik olmayan ebeveynde MDB varsa çocukta risk artışı belirlenmiştir. Bu sonuç paylaşılan çevresel durumun kuşaklar arası geçişte etkisini göstermektedir (12).

## Bağlantı Çalışmaları

Olası hastalık geninin hangi kromozomda yer aldığı hakkında bilgi verir. Hastalık fenotipi ve genetik belirteç ortak kümelenme gösteriyor ise genetik belirteç ile muhtemel hastalığa yakınlık loküsünün aynı kromozomda birbirine yakın yerleşimli olduğu ve nesilden nesile aktarıldığı düşünülür ve buna bağlı olarak istatistiksel bir değer elde edilir. Bağlantı çalışmalarında MDB ile ilişkili olduğu saptanan gen bölgeleri Tablo II’de sunulmuştur, hem depresyon hem de bipolar bozukluk (BPB) için ortak olarak saptanan bölgeler ayrıca belirtilmiştir (13).

## Moleküler Genetik Çalışmalar

**Aday Genler:** MDB ilişkili olduğu düşünülen yollarda (stres yanıtı, HPA-hipofiz pitüiter adrenal aksı gibi) depresif bozukluk için yakınlık oluşturan genler “aday genler” olarak adlandırılmaktadır. Aday genlerden bazıları şunlardır: MAO-A (monoamin oksidaz işlevinden sorumludur), 5HT-T (serotonin taşıyıcı gen, serotoninini kullanılabilir hale getirmede rol alır), BDNF (beyin ilişkili nörotrofik faktör), COMT (katekol-o-metil transferaz), hTPH2 (insan triptofan hidroksilazı-2) (14,15) (Şekil 3, 4).

**Serotonin Taşıyıcı Gen (5HT-T):** Bu alanda en çok çalışılan aday gendir. Sinaptik yarığa salınan serotoninini uzaklaştırır ve serotonerjik yolda anahtar düzenleyicidir. Kısa tipine sahip olanlarda gen ekspresyonu ve serotonin taşınımı azalır. Kısa alel strese duyarlılık ile ilişkilidir. Kısa kolun bir ya da iki kopyasına sahip olanlarda MDB belirtileri, MDB tanısı ve özkıyım oranları daha yüksek bulunmuştur. İki kısa alele sahip olmanın çocukların çevresel strese bağlı depresyon geliştirmesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İki uzun alele sahip olmanın MDB’de daha iyi SSRI yanıtı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (14).

Erişkinlerde kısa varyant anksiyete, strese artmış kortizol yanıtı ve korkulu yüzlere amigdala aktivasyonu (stres yanıtı) ile ilişkili olarak saptanmıştır (16-18). Çocuklarda kısa varyanta sahip olma depresyon (19) ve çocukluk dönemi agresyonu (20) ile ilişkili bulunmuştur.

**Beyin ilişkili Nörotrofik Faktör (BDNF):** Özellikle Val66 met polimorfizmi duygudurum bozuklukları ile ilişkilidir. BDNF nörogeneziste görev alır, nörotrofik faktör olarak

**Tablo II.** Bağlantı çalışmalarında Majör depresif bozukluk (MDB) ile ilgili olduğu saptanan gen bölgeleri

Çalışma	İlişkili Gen Bölgesi
Abkevich ve ark. 2003	12q23 (BPB)
Holmans ve ark. 2004	15q25,3-26,2, 17p, 8p
Camp ve ark. 2005	3centr, 7p, 18q (BPB)
McGuffin ve ark. 2005	1p36, 12q23,3 (BPB)-q24,11, 13q31,1-31,3
Middeldorp ve ark. 2009	2, 8, 17 (SCL6A4)

**Tablo III.** Majör depresif bozuklukta (MDB) gen polimorfizmi-nöroanatomik bölge ilişkisi

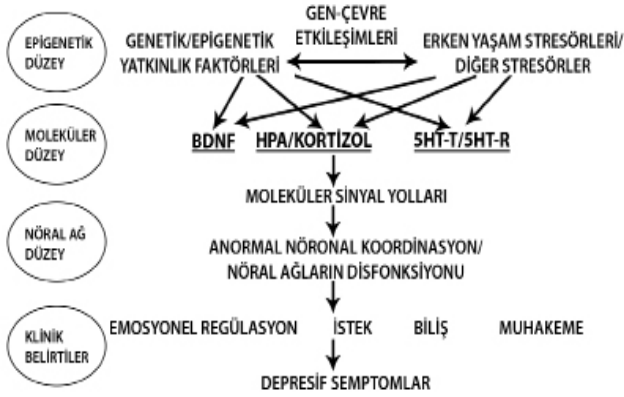
Çalışma	İlişkin Gen Polimorfizmi	Nöroanatomik Bölge
Hariri ve ark. 2006 (erişkin)	5HT-T Polimorfizm	Amigdala ve kortikolimbik yolak
Fortier ve ark. 2010 (çocuk)	5HT-T homozigot S (kısa) alel	Bilateral putamen, kaudat nukleus ve sağ ACC
Mechelli ve ark. 2009 (çocuk)	COMT Val158 Met	Sol hipokampal gri madde hacmi
Cerasa ve ark. 2008 (erişkin)	COMT Val158 Met	Sol hipokampal gri madde hacmi
Lau ve ark. 2010 (ergen)	BDNF Val66 Met	Amigdala ve hipokampus

adlandırılır. Kronik strese maruziyet glukokortikoidlerin, inflamatuvar sitokinlerin ve katekolaminlerin miktarının artmasına, böylece hipokampusta BDNF düzeyinin düşmesine neden olur. BDNF miktarının azalması ile nöral atrofi ve nöronal budanma hızlanır. Antidepresan uygulanması ise hipokampusteki BDNF düzeyini artırarak tedavi edici etki yapmaktadır (13).

**Triptofan Hidroksilaz (hTPH2):** Serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir. hTPH2 beyin spesifik izoformudur. 12q'de yer almaktadır. Serotonerjik sistem ile depresyon ilişkisinden yola çıkılmasıyla aday gen olarak araştırılmıştır. hTPH2'deki genetik varyasyona ilişkin serotonin sentezindeki defektler MDB için önemli bir risk faktörü olabilir (13).

### Genom Çapında İlişki Çalışmaları (Gwas-Genome Wide Association Studies)

Bu çalışmalar ile bir hastalık ile bir genetik yapı arasında ilişki olup olmadığına genel popülasyonda bakılır ve yakınlık oluşturabilecek gen belirlenmeye çalışılır. Bu şekilde



**Şekil 3.** Majör depresif bozukluk (MDB) gelişiminde biyolojik model ve moleküler düzeyde aday genlerin rolü (13)  
(Lohoff FW. Overview of the Genetics of Major Depressive Disorder. Curr Psychiatry Rep. 2010; 12: 539-546.'dan uyarlanmıştır)

hastalıklarda daha az etkisi olan genler ve henüz araştırılmamış farklı genler de saptanabilir hale gelir. PCL0, CCND2, 18q22.1, ATP6V1B2, GRM7, SP4, VMAT1, GRM7, BICC1, NLGN1 bu yöntemle saptanan genler arasında yer almaktadır (13).

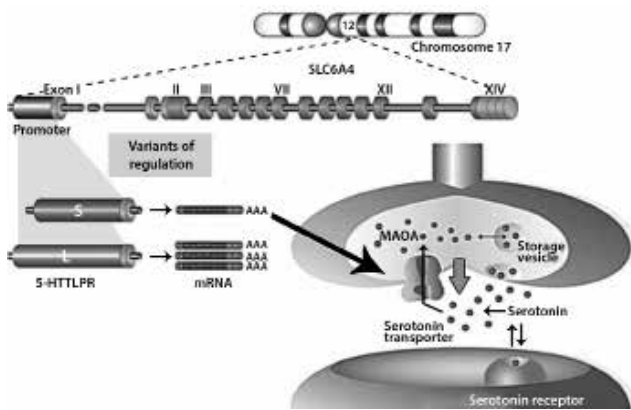
### Genetik ve Görüntüleme

Beyin görüntüleme yöntemleri özellikle de fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), fonksiyonel genomik için önemli bir araç haline gelebilir. fMRI çalışmaları hastalık süreçlerinin genetik yönleri ve biyolojik tedavilere yanıtları hakkında bilgi edinmek açısından olağanüstü bir potansiyele sahiptir. Bu şekilde hangi tedavinin en etkili olacağı hakkında bilgi elde etmek ve belirli bir ilacın hasta bireye özel dozunun ayarlanmasına yardımcı olabilir. Bu çalışmalar MDB'deki nöral mekanizmaların genetik temellerinin araştırılması açısından faydalıdır. Hariri ve ark. 5-HTTLPR polimorfizmi ile amigdala ve kortikolimbik yolak ilişkisine dair kanıtlar sunmuşlardır. Sağlıklı çocuklarda emosyonel yüz işleme ile 5-HTTLPR ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada Fortier ve ark. homozigot kısa alele (S) sahip çocuklarda bilateral putamen, bilateral kaudat nukleus ve sağ anterior singulat kortekste (ACC) uzun alele (L) sahip olanlara göre daha fazla aktivasyon olduğunu saptamışlardır. Genetik polimorfizmin beyin yapısı ve fonksiyonu ile ilişkisinin araştırıldığı (n=50; 10-12 yaş, erkek) bir çalışmada (COMT) valin (val) 158 methionin (met; val158met) aleli sol hipokampal gri madde hacminde artış ile ilişkilendirilmiştir. Aynı alel başka bir çalışmada (Cerasa, Gioia ve ark. 2008) erişkinlerde duygudurum bozukluklarına yakınlık ve depresyonu olan bireylerde sol hipokampal gri madde hacminde artış ile ilişkilendirilmiştir. Lau, Goldman ve ark.'nın 2010 yılında yayınlanan bir çalışmasında BDNF Val66 met polimorfizmine sahip olan ergenlerin (depresyon ya da anksiyete bozukluğuna sahip) emosyonel yüzlere verdiği yanıt araştırıldığında amigdala ve hipokampusta sağlıklı kontrollere göre daha fazla aktivite artışı bildirilmiştir. Tablo III'te genetik ve görüntülemenin birlikte incelendiği çalışmalar özetlenmiştir (5).

### Farmakogenetik

İlaçların etkinliği, güvenliğinin ve çeşitliliğinin, moleküler genetik temelinin tam olarak belirlenmesi ve ilaca verilen yanıtta daha ince ve süregiden değişikliklerin kalıtsal temelinin açıklanması farmakogenetiğin konuları arasında yer almaktadır (21).

Yetersiz tedavi yanıtı genetik etkenler ile ilişkilidir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda genetik varyasyonların antidepresanlara tedavi yanıtı üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (22). Özellikle serotonin transporter geninin antidepresan tedaviler için direkt bir hedef oluşturması nedeniyle farmakolojik tedavi yanıtının genetik varyasyonlarla ilişkisi ilgi odağı olmaya başlamıştır (13). Bir çalışmada serotonin transporter homozigot kısa varyanta sahip olma sitaloprama yetersiz yanıt ve yüksek suisidalite skorları ile ilişkili bulunmuştur (23). Başka bir çalışmada SSRI'ya



**Şekil 4.** Serotonin taşıyıcı gen (15)  
(Schneider B, Prvulovic D, Oertel-Knöchel V ve ark. Biomarkers for major depression and its delineation from neurodegenerative disorders. Progress in Neurobiology 2011; 95: 703-717.'den alınmıştır.)

yanıtsız ergenlerde FKBP5'deki (Glukokortikoid reseptörüne substrat sağlayan bir proteini kodlayan gen) genotipler suicidal davranışla ilişkili bulunmuştur (24,25). Hastanın kullanacağı ilacın hangi enzim tarafından metabolize edildiğinin ve bireyin bu enzim bakımından genetik yapısının öğrenilmesi, ilaç seçiminin ve dozunun buna göre ayarlanmasına yardımcı olacaktır (21).

## Gen-Çevre Etkileşimleri Çalışmaları

Son on yıl içinde gen-çevre etkileşim araştırmalarında büyük bir artış olmuştur. Yayımlanan çalışmaların çoğunda (%80) çocuk ve ergen depresyonunda gen-çevre etkileşimleri üzerinde kanıtlar mevcuttur (26). 5HT-T kısa varyantın bir ya da iki kopyasına sahip olanlarda olumsuz yaşam olaylarının varlığında MDB için risk artışı saptanmıştır (27). Kız ergenlerde kısa varyantın zorlayıcı yaşam olayları ile birlikteliğinde depresif belirtilerle yüksek düzeyde ilişkili olduğu sonucu elde edilmiş (28) emosyonel sorunların bir ölçü olarak kullanıldığı geniş bir grup prepubertal dönemdeki çocukla yapılan bir çalışmada ise bu sonuç alınamamıştır (29). Diğer bir çalışmada ise serotonin transporter kısa varyantı ve BDNF kodlayan gendeki Val66 Met polimorfizmi bir grup istismara uğrayan çocukta çocukluk çağı depresyonu ile ilişkili bulunmuştur (30).

Serotonin transporter polimorfizmi, kortizol yanıtı ve MDB ilişkisinin stres düzeyi yüksek 400 ergenin 12 aylık takibinde incelendiği bir çalışmada; kısa varyanta sahip olmak yüksek kortizol düzeyleriyle ilişkili saptanmıştır. Aynı çalışmada yüksek kortizol seviyesi ve kısa varyantın birlikteliği 12 aylık takipte her iki cinste en az bir depresif epizod gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (31). 2010 yılında yapılan bir çalışmada ise kısa varyanta sahip ergenlerde stresin depresyon belirtisi skorlarını etkilediği saptanmıştır (32).

## Tartışma

Duygudurum bozukluklarının meydana gelmesinde; tek bir gen tek başına yeterli değildir, her bir gen toplam genetik riske küçük bir katkıda bulunur ve kompleks genetik heterojenite yani yatkınlık genlerinin çevre ile etkileşimi söz konusudur (33). Etkilenen cinsiyet, prevalans, rekürrens oranları, risk faktörleri açısından çocuk-ergen-erişkin majör depresif bozuklukları arasında farklılıklar mevcuttur (etiyojik heterojenite). Ergenlikteki majör depresyon tablosu belirtileri ve erişkinlik döneminde de süreklilik göstermesi açısından erişkin majör depresyonu ile benzerdir. Çocukluk dönemindeki majör depresif bozukluk ise erişkinlikte artan sorunlar ve davranım bozukluğu gibi durumların gelişimi açısından erişkin majör depresyonu ile ilişkilidir (34).

Günümüzde MDB'ye ilişkin ailesel yüklülük kanıtlanmış olmakla birlikte bu duruma yol açan evrensel genetik bir risk faktörü ya da gen mevcut değildir. MDB küçük benzer etkileri olan çok sayıda genle ilişkilidir ve genetik faktörlerin çevresel faktörlerle etkileşim halinde olmasıyla meydana gelir. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile başlayan genetik araştırmalar süreci bağlantı çalışmaları, moleküler genetik, farmakogenetik,

genetik görüntüleme, genom çapında ilişki çalışmaları gibi birçok alanda yürütülmeye devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda da kesin ya da özellikli bir sonuca ulaşmak mümkün olmamıştır. Bu alanda yapılan çalışmalarda metodolojik sorunlar dikkati çekmektedir. Tanı koyma yöntemlerindeki farklılıklar, örneklemedeki yaş ve cinsiyet farklılıkları, hastalık şiddetine ilişkin değişkenler, örneklem grubunun özelliği (toplum veya klinik örneklem) ve olgu sayısının kısıtlılığı üzerinde en sık durulan sorunlardır. Bu alanda kesin kanıtlar elde edilebilmesi için daha ayrıntılı ve örneklem grubunun genişletildiği bilimsel araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.**

## Kaynaklar

1. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı, Bölüm 39 Depresif Bozukluklar, Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği 2008; 373-82.
2. Birmaher B, Brent DA. AACAP Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Depressive Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46:1503-26.
3. Lazarus RS. From psychological stress to the emotions: A history of changing outlooks. Annual Review of Psychology 1993; 44:1-21.
4. Dekker MC, Ferdinand RF, Van Lang ND, Bongers IL, van der Ende J, Verhulst FC. Developmental trajectories of depressive symptoms from early childhood to late adolescence: gender differences and adult outcome. J Child Psychol Psychiatry 2007; 48:657-66.
5. Hulvershorn L, Cullen K, Anand A. Toward Dysfunctional Connectivity: A Review of Neuroimaging Findings in Pediatric Major Depressive Disorder. Brain Imaging Behav 2011; 5:307-28.
6. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı, Bölüm 4 Moleküler Genetik, Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği, 2008; 38-46.
7. Rice F, Harold G, Thapar A. The genetic aetiology of childhood depression: a review. Journal of Child Psychology and Psychiatry 2002; 43:65-79.
8. Glowinski AL, Madden PA, Bucholz KK, Lynskey MT, Heath AC. Genetic epidemiology of self-reported lifetime DSM-IV major depressive disorder in a population-based twin sample of female adolescents. J Child Psychol Psychiatry 2003; 44:988-96.
9. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. American Journal of Psychiatry 2000; 157:1552-62.
10. Van den Oord E, Boomsma DI, Verhulst FC. A study of problem behaviors in 10 to 15 year old biologically related and unrelated international adoptees. Behavior Genetics 1994; 24:193-205.
11. Eley TC, Deater-Deckard K, Fombonne E, Fulker DW, Plomin R. An adoption study of depressive symptoms in middle childhood. Journal of Child Psychology and Psychiatry 1998; 39:337-45.
12. Tully EC, Iacono WG, McGue M. An adoption study of parental depression as an environmental liability for adolescent depression and childhood disruptive disorders. Am J Psychiatry 2008; 165:1148-54.
13. Lohoff FW. Overview of the Genetics of Major Depressive Disorder. Curr Psychiatry Rep. 2010; 12:539-46.
14. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Cilt I, Duygulanım Bozuklukları, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 374-80.

15. Schneider B, Prvulovic D, Oertel-Knöchel V, Knöchel C, Reinke B, Grexa M, et al. Biomarkers for major depression and its delineation from neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology* 2011; 95:703-17.
16. Canli T, Lesch KP. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci* 2007; 10:1103-9.
17. Way BM, Taylor SE. The serotonin transporter polymorphism is associated with cortisol response to psychosocial stress. *Biol Psychiatry* 2010; 67:487-92.
18. Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, Kolachana BS, Mattay VS, Egan MF, et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:146-52.
19. Nobile M, Cataldo MG, Giorda R, Battaglia M, Baschiroto C, Bellina M, et al. A case-control and family-based association study of the 5-HTTLPR in pediatric-onset depressive disorders. *Biol Psychiatry* 2004; 56:292-5.
20. Beitchman JH, Baldassarra L, Mik H, De Luca V, King N, Bender D, et al. Serotonin transporter polymorphisms and persistent, pervasive childhood aggression. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1103-5.
21. Temel Psikofarmakoloji, Bölüm 12 Farmakogenetik, Türkiye Psikiyatri Derneği Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi - No: 11, Türkiye Psikiyatri Derneği Ankara 2010; 210-24.
22. Lekman M, Laje G, Charney D, Rush AJ, Wilson AF, Sorant AJ, et al. The FKBP5-gene in depression and treatment responses - an association study in the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) cohort. *Biol Psychiatry* 2008; 63:1103-10.
23. Kronenberg S, Apter A, Brent D, Schirman S, Melhem N, Pick N, et al. Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and citalopram effectiveness and side effects in children with depression and/or anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17:741-50.
24. Brent D, Melhem N, Ferrell R, Emslie G, Wagner KD, Ryan N, et al. Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the treatment of resistant depression in adolescent (TORDIA) study. *Am J Psychiatry* 2010; 167:190-7.
25. Tatro ET, Everall IP, Kaul M, Achim CL. Modulation of glucocorticoid receptor nuclear translocation in neurons by immunophilins FKBP51 and FKBP52: implications for major depressive disorder. *Brain Res* 2009; 1286:1-12.
26. Dunn EC, Uddin M, Subramanian SV, Smoller JW, Galea S, Koenen KC. Research review: gene-environment interaction research in youth depression - a systematic review with recommendations for future research. *J Child Psychol Psychiatry* 2011; 52:1223-38.
27. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301:386-9.
28. Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P, et al. Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry* 2004; 9:908-15.
29. Araya R, Hu X, Heron J, Enoch MA, Evans J, Lewis G, et al. Effects of stressful life events, maternal depression and 5-HTTLPR genotype on emotional symptoms in preadolescent children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150:670-82.
30. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, et al. Brain-derived neurotrophic factor 5HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry* 2006; 59:673-80.
31. Goodyer IM, Bacon A, Ban M, Croudace T, Herbert J. Serotonin transporter genotype, morning cortisol and subsequent depression in adolescents. *Br J Psychiatry* 2009; 195:39-45.
32. Hammen C, Brennan PA, Keenan-Miller D, Hazel NA, Najman JM, et al. Chronic and acute stress, gender and serotonin transporter gene-environment interactions predicting depression symptoms in youth. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51:180-7.
33. Rice F. Genetics of childhood and adolescent depression: insights into etiological heterogeneity and challenges for future genomic research. *Rice Genome Medicine* 2010; 2:68.
34. Harrington R, Fudge H, Rutter M, Pickles A, Hill J. Adult outcomes of childhood and adolescent depression. *Archives of General Psychiatry* 1990; 47:465-73.