

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MAJÖR DEPRESYON BOZUKLUĞU'NDA NEGRİ  
GENİNİN ARAŞTIRILMASI**

**GÜLSEREN BİLLUR AKDENİZ**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. MÜJGAN CENGİZ**

**II. DANIŞMAN  
DOÇ. DR. BURCU BAYOĞLU**

**TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIBBİ BİYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS  
PROGRAMI**

**İSTANBUL-2019**



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

MAJÖR DEPRESYON BOZUKLUĞU'NDA NEGRİ  
GENİNİN ARAŞTIRILMASI

GÜLSEREN BİLLUR AKDENİZ

DANIŞMAN  
PROF. DR. MÜJGAN CENGİZ

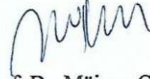
II. DANIŞMAN  
DOÇ. DR. BURCU BAYOĞLU

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIBBİ BİYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS  
PROGRAMI


İSTANBUL-2019

Bu çalışma 21.01.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Biyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans  
Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ



Prof. Dr. Müjgan CENGİZ  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Elif ÖZKÖK  
İstanbul Üniversitesi  
Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü

Prof. Dr. Neşe KOCABAŞOĞLU  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi



## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Gülseren Billur Akdeniz



## İTHAF

Sevgili anneme ve babama ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve bu çalışmam boyunca ilgi ve desteğini her zaman gösteren, öngörüsü ve tecrübesiyle her zaman yardımcı olan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli danışmanım Sn. Prof. Dr. Müjgan CENGİZ'e, yüksek lisans eğitimim boyunca ve bu çalışmamda ilgisini, desteğini ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen gülyüzlü ve değerli ikinci danışmanım Sn. Doç. Dr. Burcu BAYOĞLU'na, ayrıca bu tez çalışması sırasında ilgi ve desteğini esirgemeyen Ana Bilim Dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Turgut ULUTİN'e;

Bu tez çalışması için gerekli materyalin toplanmasında ve klinik verilerin sağlanmasında özveriyle çalışan ve bana gerekli desteği sağlayan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndan Sn. Prof. Dr. Neşe KOCABAŞOĞLU'na ve Sn. Doç. Dr. Cana AKSOY POYRAZ'a, bu çalışmamda hücre kültürü yöntemi için laboratuvarını bana açan ve yardımlarını esirgemeyen Sn. Prof. Dr. Melek ÖZTÜRK SEZGİN'e, ilgisi ve bilgisiyle çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen ve her soruma içtenlikle yanıt veren Sn. Doç. Dr. Onur BAYKARA'ya, çalışma verilerinin istatistiksel analizlerini ve değerlendirmelerini yapan Sn. Prof. Dr. Ahmet DİRİCAN'a;

Yüksek lisans eğitimim ve çalışmalarım sırasında her zaman bana destek olan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı kürsüsüne mensup tüm değerli hocalarıma,

Eğitimim boyunca hiçbir özveriden kaçınmayarak beni her konuda ve her zaman destekleyen, sevgilerini ve güvenlerini hep hissettiğim aileme çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 24637

## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	x
ÖZET .....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Majör Depresyon .....	3
2.1.1. Tarihçesi.....	3
2.1.2. Klinik Özellikler ve Ayırıcı Tanı .....	5
2.1.2.1. Majör Depresyon Bozukluğu Teşhis Kriterleri.....	5
2.1.3. Epidemiyoloji.....	8
2.1.4. Majör Depresyon Bozukluğu patofizyolojisinde Aday Genler ve Proteinler.....	13
2.1.4.1. NEGR1 (Neuronal Growth Regulator 1, Nöronal Büyüme Düzenleyici 1) geni ve proteini .....	15
2.1.5. Majör Depresyon Bozukluğu Tedavisi ve Majör Depresyon Bozukluğu Tedavisinde Kullanılan İlaçlar .....	19
2.1.5.1. Fluoksetin.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Gereçler.....	22
3.1.1. Çalışmaya uygun hasta grubunun seçilmesi .....	22
3.1.1.1. Çalışmaya kabul edilme ve çalışmaya kabul edilmeme ölçütleri ....	22
3.1.2. Hasta ve kontrol gruplarında biyokimyasal verilerin toplanması .....	23
3.1.3. Kullanılan malzemeler .....	23
3.1.3.1. Kimyasal malzemeler.....	23
3.1.3.2. Tek Kullanımlık Steril malzemeler.....	24

3.1.3.3. Cihazlar .....	24
3.2. Yöntemler .....	25
3.2.1. Hastalardan alınan kan örneklerinden lenfosit izolasyonu .....	25
3.2.2. Saklama Medyumunun Hazırlanması ve hücrelerin saklanması .....	26
3.2.3. Lenfosit Kültürü .....	26
3.2.3.1. Hücrelerin kültüre hazır hale getirilmesi.....	27
3.2.3.2. Kontrol ve ilaç gruplarının ayrılması ve kültürlerin etüve konulması için hazır hale getirilmesi .....	27
3.2.4. Kültüre edilmiş lenfositlerden total RNA izolasyonu ve ölçümü .....	28
3.2.5. mRNA'nın ters transkripsiyon işlemi ve cDNA (komplementer DNA) eldesi .....	30
3.2.6. Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	33
3.2.7. ELİZA (Enzime Bağlı İmmünosorbent Analizi) Yöntemi ile NEGR1 protein düzeylerinin belirlenmesi.....	36
3.2.8. Psikiyatrik Ölçekler.....	38
3.2.8.1. Hamilton Depresyon Ölçeği Testi (HAM-D) .....	39
3.2.8.2. Beck Depresyon Envanteri (BDE) .....	40
3.2.9. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA .....	55
KAYNAKLAR .....	59
FORMLAR .....	70
ETİK KURUL KARARI .....	81
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	82
ÖZGEÇMİŞ .....	83



## TABLolar LİSTESİ

Tablo 3-1: Primer Karışım İçeriği

Tablo 3-2: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonunda kullanılan maddeler ve maddelerin konsantrasyon miktarları

Tablo 3-3: Polimeraz Zincir Reaksiyonu Karışımındaki maddeler ve konsantrasyonları

Tablo 3-4: Gerçek Zamanlı PZR Program Tablosu

Tablo 3-5: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği Puanlama Tablosu

Tablo 3-6: Beck Depresyon Envanteri Puanlama Tablosu

Tablo 4-1: MDB ve kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal açıdan karşılaştırılması

Tablo 4-2: MDB grubunun demografik ve biyokimyasal değerlerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması

Tablo 4-3: Kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal değerlerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması

Tablo 4-4: MDB ve kontrol grubunun NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeyleri

Tablo 4-5: Fluoksetin uygulanan MDB ve fluoksetin uygulanan kontrol grubunun NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeyleri

Tablo 4-6: MDB ve fluoksetin uygulanan MDB gruplarının NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeyleri

Tablo 4-7: MDB grubunda NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Tablo 4-8: Fluoksetin uygulanan MDB grubunda NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2-1: Depresif bozukluğa sahip bireylerin yaş ve cinsiyete göre yaygınlığı
- Şekil 2-2: Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan depresif bozuklukların yaygınlığının nüfusa oranı
- Şekil 2-3: Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı çalışma sonucunda Türkiye'deki Depresif bozuklukların prevalansı ve toplam vaka sayısının yüzdeleri
- Şekil 2-4: NEGR1 geninin 1. Kromozomun üzerinde konumlandığı bölge
- Şekil 2-5: NEGR1 geninin fare beynindeki aktifliğinin 1'den 10'a kadar ölçeklendirilmesi
- Şekil 4-1: MDB ve kontrol gruplarında referans (ACTB) ve hedef gen (NEGR1) in amplifikasyon eğrileri
- Şekil 4-2: Fluoksetin uygulanan MDB grubunda NEGR1 gen ekspresyon düzeyleri ve protein düzeyleri korelasyonu
- Şekil 4-3: Fluoksetin uygulanan MDB grubunda NEGR1 protein düzeyi ve Beck skoru korelasyonu

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

**BOS:** Beyin Omurilik sıvısı

**Ct (cycle threshold) değeri:** Gerçek zamanlı PZR deneylerinde floresan sinyal miktarının, gözlemlenebilmesi için gereken minimum değeri (eşik değerini) geçtiği döngü sayısına (eşik döngüsü) verilen ad.

**DA:** Dopamin

**DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders):** Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı

**Entorinal korteks:** Anıları bildirim, mekansal anılar, bellek oluşumu ve hafızada önemli bir rol oynayan beyin bölgesi.

**Gen risk skoru (Poligenik risk skoru):** Çoklu genetik lokustaki varyasyonlara ve bunların ilişkili ağırlığına dayanan bir sayıdır.

**GWAS (Genom çapında ilişki analizi) :** Belli bir grup bireye has bir özelliğin, o bireylerin genetiğiyle ne kadar ilişkili olduğunu anlamak amacıyla yapılan genom araştırması

**Hipermobilite:** Eklemlerin normalin üzerinde hareket genişliğine sahip olması durumu.

**Hipotoni:** Anormal derecede düşük kas tonusu.

**ICD (International Classification of Diseases):** Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması

**IgSA:** İmmüoglobulin süper ailesi

**İnterstisyel mikrodelesyon:** Bir kromozomun terminal parçalarını içermeyen delesyon.

**Ko-şaperon (Yardımcı şaperon):** Protein katlanmasında ve diğer işlevlerde şaperonlara yardımcı olan proteindir.

**Mani:** Bir aşırı neşe ya da taşkınlık hali.

**MAO:** Monoamin oksidaz

**MAOI:** Monoamin oksidaz inhibitörü

**MDB:** Majör depresyon bozukluğu

**MYAI:** Monoamin yeniden alım inhibitörleri

**NE:** Norepinefrin

**NEGR1-KO:** NEGR1 geni çıkarılmış ve genetik olarak modifiye edilmiş fareye verilen isim.

**Nevroz:** Bir kişinin sebebini bilmediği ya da az bildiği iç çatışmalarla beraber, toplumsal yaşama uymak için göstermiş olduğu çabalardan kaynaklanan ve herhangi bir fiziksel nedeni olmayan sürekli ve ciddi davranış bozukluklarıdır.

**NFI (Normalized fluorescent intensity):** Normalize edilmiş floresan yoğunluğu

**Nöreksin:** Genellikle nöronlarda presinaptik terminalde rol alan ve nörotransmisyon ve sinapsların farklılaşmasında önemli rol oynayan bir proteindir.

**Nörolin:** İmmünoglobulin süper ailesinin üyelerinden biridir. Akvaryum balıklarının gelişimi sırasında retinal ganglion hücre aksonlarından salgılandığı bilinmektedir.

**Psikomotor ajitasyon:** Genel olarak kişisel ruh bozukluğu nedenlerine, aynı zamanda çevrenin tutum ve davranışına da bağlı olarak davranışsal ve ruhsal heyecanlılık şeklinde beliren az ya da çok tutarsız aşırı davranıştır.

**Remisyon:** Hastalık belirtilerinin sönmesi durumu.

**Retardasyon:** Yavaşlama, gerileme.

**Semaforin:** Bazı omurgasız ve omurgalı hayvanlarda, DNA virüslerinin bir sınıfında bulunur. Salgılanabilir durumda, transmembran durumunda veya GFİ ile bağlı durumda bulunabilen bir protein.

**SSGAİ:** Seçici serotonin geri alım inhibitörü

**Terminal insomniya (terminal uykusuzluk):** MDB'li bireylerde çok erken uyanma durumu.

**Transvestism:** Epilepsi ve histeri için geçerli olmayan tüm kronik zihinsel bozukluklara verilen isim.

## ÖZET

Akdeniz G.B. (2018). Majör Depresyon Bozukluğunda NEGR1 geninin araştırılması İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ABD. Yüksek Lisans. İstanbul.

Majör depresyon bozukluğu (MDB), üzüntü, ilgi ya da zevk kaybı, suçluluk duygusu, düşük özsaygı, uyku düzeninde ya da iştah duygusunda bozukluk, yorgunluk hissi ve zayıf konsantrasyon ile karakterize olan bir psikiyatrik hastalıktır. Yaşam boyu MDB prevalansı yaklaşık %13'dür. MDB' ye sahip olan bireyler arasında yapılan genetik araştırmalar sonucunda bu hastalığın gelişiminde hem genetik hem de çevresel etmenlerin rol oynadığı belirtilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda MDB' nin nörogenez ile ilgili genlerle ilişkili olduğu gösterilmektedir.

NEGR1 (nöronal büyüme regülatörü 1) geni, 1. Kromozomun p31.1 bölgesinde konumlanmıştır ve yaklaşık 886 908 bazdan oluşur. Nörit oluşumundan ve sinaps oluşumundan sorumlu olan birkaç protein ailesinden biri olan IgSA (immünoglobulin süper ailesi)'nin bir üyesi ve sinaptik transmembran proteinidir. NEGR1 geninin MDB ile olan ilişkisi ile ilgili araştırmalar bulunmaktadır.

Bu çalışmada, MDB teşhisi konulan 40 hasta ve 40 kontrol örneği kullanıldı. Her iki gruptan alınan kan örnekleri ile lenfositler izole edildi. Çalışmada hasta, kontrol ve her iki gruba fluoksetin antidepresanı uygulanarak NEGR1'in gen aktivitesi ve protein düzeyi ölçüldü. Çalışmamızda hücre kültürü, PZR ve ELİZA yöntemleri kullanıldı. MDB ve kontrol grupları ile NEGR1 protein düzeyi açısından anlamlı bir sonuç bulundu ( $p = 0,01$ ). Fluoksetin uygulanan MDB grubunun NEGR1 protein düzeyi ile psikiyatrik bir ölçek olan Beck skoru arasında korelasyon bulundu ( $p = 0,03$ ;  $r = 0,33$ ).

Tez çalışmamızda, MDB hastalarından elde edilen lenfositlerden NEGR1 mRNA ve NEGR1 protein düzeyinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmada MDB hastalarında NEGR1 protein düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunduğundan bu protein düzeyi MDB hastalarında belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Majör Depresyon Bozukluğu, lenfosit kültürü, NEGR1 geni, NEGR1 proteini, fluoksetin

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 24637

## ABSTRACT

Akdeniz G.B. (2018). Investigation of NEGR1 gene in Major Depression Disorder. Istanbul University-Cerrahpaşa, Institute Of Graduate Education, Department of Medical Biology. Master thesis. İstanbul.

Major depressive disorder (MDD) is a psychiatric disorder which is characterized by sadness, loss of interest or pleasure, feelings of guilt, low self-esteem, sleep disorder or appetite feeling, fatigue and poor concentration. Lifetime prevalence of MDD is approximately 13%. Both genetic and environmental factors were reported to play a role in MDD.

NEGR1 (neuronal growth regulator 1) is located on chromosome 1, p31.1 region and consists of approximately 886 908 bases. There are some studies about the association of NEGR1 gene and MDD. NEGR1 a member of IgSF (immunoglobulin superfamily), is a synaptic transmembrane protein, one of several protein families responsible for formation of neurites and synapses.

In this study, 40 patients with MDD and 40 control specimens were used. Lymphocytes were isolated from blood samples of both groups. In this study, mRNA and protein levels of NEGR1 were measured by applying fluoxetine to both groups. Cell culture, PCR and ELISA methods were used in our study. NEGR1 protein levels were found to be statistically significant between MDD and control groups ( $p = 0.01$ ). A positive correlation was found in NEGR1 protein levels between fluoxetine treated MDD group and psychiatric scale Beck score ( $p = 0.03$ ;  $r = 0.33$ ).

Our study is the first study to investigate levels of NEGR1 mRNA and NEGR1 protein from lymphocytes collected from MDD patients. In this study, NEGR1 protein levels can be used as a marker in patients with MDD since NEGR1 protein levels are significantly different in MDD patients compared to control group.

Key Words: Major Depression Disorder, lymphocyte culture, NEGR1 gene, NEGR1 protein, fluoxetine

This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects Unit. Project No: 24637

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Majör depresyon bozukluğu (MDB), üzüntü, ilgi ya da zevk kaybı, suçluluk duygusu, düşük özsaygı, uyku düzeninde ya da iştah duygusunda bozukluk, yorgunluk hissi ve zayıf konsantrasyon ile karakterize olan bir psikiyatrik hastalıktır (APA 2013). Yaşam boyu MDB prevalansı yaklaşık % 13'dür (Bogavac-Stanojevic ve ark. 2016). 2015'te yapılan bir araştırmaya göre dünyada MDB'ye sahip insan sayısı 298 000 000'dur. Bu sayı, dünya nüfusunun yaklaşık % 4,4'üdür (Ferrari ve ark. 2013).

MDB, majör bir psikiyatrik hastalıktır. Bugüne kadar yapılan pek çok çalışma sonucunda MDB'nin genetik bir miras olabileceği öne sürülmüştür. MDB'nin zaman zaman pek çok hipotezle açıklanmaya çalışıldığı bilinmektedir. Geçmişten günümüze MDB ile yapılan çalışmalar sonucunda MDB'nin etiyojisi için pek çok hipotez ortaya çıkarılmıştır. Bu hipotezlerden en önemlileri; serotonin hipotezi, dopamin hipotezi, norepinefrin hipotezi ve nörogenez hipotezidir (Saveanu ve ark. 2012). MDB'li hastaların beyinlerindeki fonksiyon değişikliklerinin araştırılmasıyla birlikte MDB'nin genetik yönünün hem Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) ile hem de Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması El Kitabı (ICD) kılavuzlarıyla tanımlanmaya başlanmıştır. Bu yayınlarla birlikte araştırmacılar, hastalığın genetik yönünü de araştırmaya yönelmektedir.

MDB'ye sahip olan bireylerle yapılan araştırmalarda hem biyolojik hem de çevresel etmenlerin rol oynadığı belirtilmektedir. Bu etmenlerin anlaşılmasıyla birlikte depresyonun patofizyolojisi temelde 6 hipotezle açıklanmaktadır (Dean ve ark. 2017). Bu hipotezler; monoamin nörotransmisyonu, HPA (Hipotalamo - Pitüiter- Adrenal) eksenin disregülasyonu ve stres cevabı (Kendler ve ark. 1999), inflamasyon (Pasco ve ark. 2010), stres inflamasyon ve nörogenez arasındaki etkileşim (Straub ve ark. 2010), nöro-devredeki akışın bozulması (Mayberg 2003), azaltılmış nörogenez ve nöroplastisite (Acheson ve ark. 1995) sayılmaktadır.

Son zamanlarda yapılan pek çok araştırma ile MDB'nin etiyojisi ve patofizyolojisi, azalmış nörogenez ve nöroplastisite hipotezi ile açıklanmaya başlanmıştır. Günümüzde moleküler tekniklerin de ilerlemesiyle birlikte genetik araştırmalar hız kazanmıştır. Yapılan genetik çalışmalardan birinde , VRR2, MEF2C, OLFM4, SLC6A15, PAX5 gibi genlerin MDB ile olan ilişkisi ortaya çıkarılmıştır



(Hyde ve ark. 2016). Başka bir çalışmada SOX5, MEF2C, OLFM4, SYNE2, DENND1A gibi 44 genin MDB ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Wray ve ark. 2018). Yapılan bu çalışmalarla birlikte araştırmacılar nörojenizde rol oynayan pek çok gen ve protein profilinin MDB ile olan ilişkisini aydınlatmaya yönelmektedirler.

Yapılan bir çalışmada nörojenizle ilişkili bir gen olan NEGR1'in mRNA düzeyi ve NEGR1 proteini incelendiğinde, NEGR1 proteininin hücre-hücre adezyonu ve nörit büyümesini destekleme yeteneği olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark. 2012). NEGR1'in, entorino-hipokampal projeksiyonların büyümesine katkıda bulunabileceği gözlemlenmiştir (Schäfer ve ark. 2005).

MDB'li 135 458 birey ve 344 901 sağlıklı birey arasında yapılan bir GWAS araştırmasında, NEGR1 rs1432639 bölgesinin gen risk skoru hesaplanmış ve majör depresyon bozukluğu için anlamlı bulunmuştur (Wray ve ark. 2018). Başka bir çalışmada NEGR1 geni için iki adet SNP bölgesinin MDB ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu iki SNP bölgesi; NEGR1 rs11209948 ve rs2422321dir (Hyde ve ark. 2016).

Bu tez çalışmasında, MDB'li bireylerden alınan kan örnekleri alınarak lenfositlerinin izole edilmesi, lenfosit kültürü uygulamasının yapılması, lenfosit kültüründe hasta ve kontrollerde ve kültür ortamına fluoksetin uygulanarak NEGR1'in gen ekspresyonu ile protein düzeyinin ilişkisi araştırıldı. Ayrıca NEGR1'in gen ekspresyonu ve protein düzeyi, yaş ve cinsiyet gibi pek çok faktörle de karşılaştırıldı. Gen düzeyi ve protein düzeyi ile olan ilişkisi ve bir antidepresan olan fluoksetin ilişkisi ile pek çok araştırmaya ihtiyaç duyan MDB, yapılacak bu araştırmadan sonra genetik olarak, protein düzeyi olarak ve fluoksetinle olan etkileşimi konusunda literatüre katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Majör Depresyon

Majör depresyon bozukluğu, üzüntü, ilgi ya da zevk kaybı, suçluluk duygusu, düşük özsaygı, uyku düzeninde ya da iştah duygusunda bozukluk, yorgunluk hissi ve zayıf konsantrasyon ile karakterize olan bir psikiyatrik hastalıktır. Depresyon uzun süreli veya tekrarlayıcı olabilmektedir. Bireyin işte veya okulda işlev görme veya günlük yaşamla başa çıkma yeteneğini büyük ölçüde bozmaktadır. Majör depresyon bozukluğu olan hastalarda intihar etme düşüncesi ve intiharı gerçekleştirme oranı oldukça yüksektir (APA 2013). İntihar, tüm dünyada ölümlerin % 1,5'ine yaklaşarak, bunu 2015 yılında en önde gelen 20 ölüm nedeni haline gelmiştir. 2015 yılında tüm dünyada 15-29 yaş arasında gerçekleşen ölümlerin en önde gelen nedenlerinden biri olarak MDB sayılmaktadır (Vos ve ark. 2015).

Majör depresyon bozukluğu, dünyada yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Yaygınlık rakamları metodolojiye göre değişmekte ancak genel erişkin nüfusun en az %5'inin bu bozukluğa sahip olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, depresif dönemlerin nüksetme olasılığı göz önüne alındığında, nüfusun daha düşük yüzdesi depresif dönemin ortasında bulunmaktadır. Yine de tahminler değişiklik göstebildiği için hesaplanan yaygınlık yüzdesi % 2 ile 5 arasında değişmektedir (APA 1994).

MDB'yi hastalık olarak ilk kez tanımlayan M.Ö. 460-370 yılları arasında yaşamış olan Hipokrat'tır (Adams 1923). 1900'lü yılların başına kadar MDB, sadece ruhsal bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. Ancak ilerleyen yıllarda ikizlerle yapılan gözlemler sonucunda bu hastalığın genetik olduğu kanısına varılmıştır. MDB'nin etiyojisi tam olarak tespit edilmemiş olmasına rağmen yapılan aile çalışmaları, ikiz çalışmaları, genetik bağlantı çalışmaları ve genom çapında ilişki analizi (GWAS) çalışmaları, MDB'nin genetik ile bağlantılı bir hastalık olduğunu belirtmektedir (Wray ve ark. 2018).

#### 2.1.1. Tarihçesi

Melankolia (siyah safra) terimi tarihte ilk kez Corpus Hippocraticum'da görülmektedir. Mevcut terminolojide, transvestizm olarak adlandırılan, epilepsi, histeri

için geçerli olmayan tüm kronik zihinsel bozukluklara atıfta bulunmak için kullanılmaktaydı (Adams 1923).

Birinci yüzyılda Aretaeus'un, ateşsiz akut zihinsel rahatsızlığı olarak kabul ettiği maninin, atakları olduğunu ve tekrarlayabilen bir durum olabileceğini, melankolinin yani uzun süren hüznün kısa ömürlü olabileceğini ve mani ile melankolinin birbirini takip edebileceğini kabul ettiği belirtilmektedir (Sedivec 1993).

Hipokratın dört salgı teorisi, sağlıklı insan vücudunda dört temel salgının dengede olduğunu iddia etmektedir. Bu dört salgının fazla veya eksik olmasının hastalıkların ve/veya sakatlıkların ortaya çıkmasına neden olduğu varsayılmaktaydı. Ayrıca hastalık, çevresel koşullarına, diyet değişikliklerine veya diğer birçok faktörün neden olabileceğine bağlı olabilmekteydi (Lindemann 2010).

Galen, Hipokrat'ın dört salgı hakkındaki salgısal kuramını delilikle revize etmiştir. Daha sonra melankoli'yi genel melankoli, beyin melankolisi ve hipokondriya melankolisi olarak 3 gruba ayırmıştır (Galen 1833). Galen'in melankoli anlayışı, yaklaşık 1000 sene boyunca, orta çağ ve Rönesans dönemi de dahil olmak üzere egemen olmuştur.

Melankoli'nin tanımını yapan Bright'ın, doğal melankoliyi belirsizlik hissi, huzursuzluk, huysuzluk ve davranış tuhaflıklarıyla karakterize etmesi Galen'in belirlediği melankoli belirtilerine benzerdi. Oysa doğal olmayan melankoli şiddetli bir zihinsel bozukluktu, şiddet, düzensiz tutkular ve delilik ile karakterize edilmekteydi (Bright 1586).

Feighner, Robins ve Guze, birincil depresyon ve ikincil depresyon terimlerini araştırma tanısı kriterlerine eklemiş ve günümüzde kullandığımız depresyon bozukluğu tanımını ortaya çıkarmıştır (Feighner ve ark. 1972).

Psikiyatrik hastalıkların tanısında ilk kez yaygın olarak kullanılan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-3 (DSM-III) Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından 1980 yılında yayınlanmıştır. Günümüzde ruhsal bozuklukların iki temel uzlaşmaya dayalı sınıflandırması vardır. Bunlar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) nün Uluslararası Hastalık Sınıflandırması ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) dır. Bunlar bağımsız olarak geliştirilmiştir, ancak 1960'ların sonlarında DSM-II ve ICD-8 birleştirilmiştir. Her

ikisinde de depresif bozukluklar 4 grupta incelenmiştir. Bu gruplar; melankoli, manik depresif psikoz, depresif tip reaktif depresif psikozlar ve depresif nevrozdur (APA 1994).

### **2.1.2. Klinik Özellikler ve Ayırıcı Tanı**

Majör depresif bozukluk, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Ancak erken ergenlik döneminde başlama olasılığı belirgin şekilde artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde görülme sıklığı 20'li yaşlarda oldukça fazladır. Majör depresif bozukluğun seyri oldukça değişkendir. Bazı kişiler nadiren olsa da remisyona (2 ya da daha fazla ay boyunca semptomsuz ya da hafif dereceden fazla olmayan bir ya da iki semptom) sahip olurken, bazı kişilerde nadiren bölümler arasında çok az belirtisi olan veya hiç belirtisi olmayan yıllar geçirmektedirler. Kronik depresif bir hastalığın şiddetlenmesi sırasında tedavi görenler ile yakın zamanda bu semptomları geçirenleri ayırmak oldukça önemlidir. Depresif belirtilerin kronik olması, kişilik bozukluğu, kaygı ve madde kullanım bozukluklarının görülme sıklığını önemli ölçüde artırmakta ve tedaviyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, MDB'li bireylerin en az 2 ay geçtikten sonra izlenmesi, depresif belirtilerin tedavisinde yararlı olmaktadır (APA 2013).

#### **2.1.2.1. Majör Depresyon Bozukluğu Teşhis Kriterleri**

A. Aynı semptomların beşinde (veya daha fazlası) aynı 2 haftalık süre içerisinde mevcut olması ve önceki işleyişten farklı olarak bir değişikliği temsil etmektedir: semptomlardan en az birisi (1) depresif ruh hali / (2) ilgi veya zevk kaybı.

1. Çoğunlukla hatta neredeyse her gün depresyon hali, kendi kendine fark edilen özellikler (ör. üzgün, boş, umutsuz) veya başkaları tarafından yapılan gözlem (ör. gözyaşı dökülüyor).
2. En azından tümünde veya hemen hemen tüm etkinliklerde belirgin derecede azalmış ilgi veya zevk.
3. Diyet yapmadığı veya kilo almadığı durumda bile önemli kilo kaybı (ör. Bir ayda vücut ağırlığının % 5'i) veya neredeyse her gün iştahın azalıp artması.
4. Neredeyse her gün uykusuzluk veya aşırı uyuma hali.
5. Hemen hemen her gün psikomotor ajitasyon veya retardasyon (başkaları tarafından gözlemlenebilir, öznel huzursuzluk duyguları veya yavaşlama).

6. Genellikle her gün yorgunluk veya enerji kaybı.
  7. Neredeyse her gün değersizlik, aşırı veya uygunsuz suçluluk duygusu.
  8. Hemen hemen her gün düşünme ya da konsantre olma yeteğinin azalması ya da kararsızlık olgusu.
  9. Tekrarlayan ölüm düşünceleri, özgür bir plan olmaksızın tekrarlayan intihar düşüncesi, intihar girişimi veya intihar için özel bir plan.
- B. Belirtiler, sosyal, mesleki veya diğer önemli iş yapabilme alanlarında klinik olarak önemli derecede sıkıntı veya bozulmaya neden olmaktadır (APA 2013).
- C. Bu belirtilerin bir maddenin fizyolojik etkilerine veya başka bir tıbbi duruma atfedilmemektedir.

Not: Kriterler A-C, büyük bir depresyon dönemini temsil eder.

Not: Büyük bir kayıp (örneğin, ölüm, mali yıkım, doğal bir felaketten kaynaklanan kayıplar, ciddi bir tıbbi hastalık veya sakatlık) sonrası bireyde oluşan yanıtlar, kayıpla ilgili ruminasyon (dalgınlık), yoğun bir hüznün, uykusuzluk, iştahsızlık ve kilo kaybı kriter A'da da belirtildiği gibi depresif duyguları içerebilmektedir.

Majör depresyon döneminin asıl özelliği, depresif haldeyken veya tüm faaliyetlerde ilgi veya zevk kaybı yaşadığı en az 2 haftalık bir dönem olmaktadır (Kriter A).

Bireyin iştahında veya kilosunda, uykusunda ve psikomotor aktivitede meydana gelen değişiklikler de dahil olmak üzere en az dört semptom daha gösterebilmektedir. Bu semptomlar; azalan enerji, değersizlik ya da suçluluk hissi, aşırı düşünmek, konsantre olmakta veya karar vermekte güçlük çekmek, tekrarlayan düşünceler, intihar düşüncesi veya intihar planları veya teşebbüsleri olabilmektedir.

Majör depresif tanısına güvenmek için, kişinin bu depresif belirtiler göstermeden önceki durumuna kıyasla bir belirtinin ya da belirtilerin yeni ortaya çıkması ya da açıkça kötüleşmiş olabilmektedir.

Semptomlar günün çoğunda, neredeyse her gün, en az 2 ardışık hafta boyunca devam edebilmelidir. Depresif özelliklerin ortaya çıktığı bölümde, sosyal, mesleki veya diğer önemli işleme alanlarında klinik olarak önemli derecede sıkıntı eşlik edebilmelidir.

İlgi veya zevk kaybı, neredeyse her zaman, en azından bir dereceye kadar varolmaktadır. Birey, hobileriyle daha az ilgilenen veya daha önce keyif verici sayılan etkinliklerde herhangi bir zevk hissetmeyebilmektedirler (Kriter A2) (APA 2013).

Bazı bireylerde ise cinsel ilgi veya arzunun önceki dönemlere göre belirgin bir azalma var olmaktadır. İştah değişikliği, iştahta azalma ya da artış görülebilmektedir. İştah değişiklikleri şiddetli olduğunda (her iki yönde de) kilo önemli miktarda azalabilmekte veya artabilmekte veya çocuklarda beklenen kilo artışını sağlamada başarısızlık belirtilebilmektedir (Kriter A3).

Uyku bozukluğu, uyku güçlüğü veya aşırı uyku bozukluğu şeklinde olabilmektedir (Kriter A4). Uykusuzluk olduğunda, genellikle orta derecede rahatsızlık verebilmektedir (diğer bir deyişle gece boyunca uyanmakta ve daha sonra uyku moduna dönmekte zorlanmaktadır) veya terminal insomniya (yani, çok erken uyanma ve uyku moduna geri dönemez) şeklinde olmaktadır. Başlangıçta uykuya dalmakta zorluk görülebilmektedir. Aşırı uykulu kişiler, gece veya gündüz uykusunda artan uyku atakları yaşayabilmektedir.

Psikomotor değişiklikler arasında ajitasyon (örn., yerinde duramama, volta atma, el sıkma, cildin, giysilerin ya da diğer nesnelere çekilmesi veya ovulması) veya hareketlerde yavaşlama (örneğin yavaş konuşma, yavaş düşünme ve yavaş vücut hareketleri; sorulan soruyu yavaş cevaplama, ses tonunun değişmesi veya sessizlik) görülmektedir (Kriter A5).

Azalan enerji ve yorgunluk yaygın görülmektedir (Kriter A6). Kişi için en ufak görevler bile büyük çaba gerektiriyormuş gibi görülebilmektedir.

Majör depresif dönem ile ilişkili olan değersizlik veya suçluluk duygusu, bir kişinin değer veya suç ile ilgili gerçek dışı olumsuz değerlendirmeleri veya geçmişte gerçekleşmiş küçük başarısızlıklar üzerine dalgınlığı ve üzerinde derin düşünmeyi içerebilmektedir (Kriter A7). Bu kişiler genellikle nötr veya önemsiz günlük olayları kişisel kusurların kanıtı olarak yanlış yorumlamakta ve istenmeyen olaylar için abartılı bir sorumluluk duygusu taşımaktadırlar.

Birçok kişi, düşünme, konsantre olma veya hatta küçük kararlar verme becerisi bozukluğu bildirmektedir (Kriter A8). Yaşlı bireylerde ise hafıza güçlüğü baş şikayet

olabilmekte ve bunama ("psödodementia" yani yalancı demans) nın erken bulguları ile karıştırılabilmektedir (APA 2013).

Ölüm düşünceleri, intihar düşüncesi veya intihar girişimleri (Kriter A9) ortak görülmektedir. Sabah uyanmamak için pasif bir dilek dileyebilmekte ya da birey ölürse başkalarının daha iyi olacağını, geçici olarak intiharı düşünmekte ve tekrarlayan düşüncelerin belirli bir intihar planına göre daha iyi olacağına dair bir inanç sergileyebilmektedirler.

Tipik olarak iyileşme, majör depresyonu olan beş kişiden ikisi ve beş kişiden dördü için üç ay ile bir yıl içinde başlamaktadır. Majör depresyon bozukluğunun nüksetme süresi arttıkça, tekrarlama riski zamanla daha düşük olabilmektedir. Daha önce geçirilmiş şiddetli MDB atak ya da atakları olan bireylerde, daha genç bireylerde ve daha önce birden fazla sayıda atak yaşayan bireylerde tekrarlama riski yüksek olabilmektedir.

Depresif bozuklukların yaygınlık oranlarındaki cinsiyet farklılıklarına rağmen, seyir veya tedavi yanıtında cinsiyete göre belirgin farklılıklar gözükmemektedir. Benzer şekilde, mevcut yaşın majör depresif bozukluğun seyri veya tedavisine yanıtı üzerinde net bir etkisi bulunmamaktadır. Orta ve geç yaşlar, intihar riskini azaltmamaktadır. Erken yaşta başlayan depresyonlar daha ailesel olmakta ve kişilik bozukluklarını içine alma ihtimali daha yüksek olabilmektedir. Majör depresif bozukluğun bireyler içindeki seyri genelde yaşlanma ile değişmemektedir (APA 2013).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Küresel olarak, dünya nüfusunun yaklaşık %4,4'ünün depresyon bozukluğuna sahip olduğu bilinmektedir. Bu sayı yaklaşık olarak anksiyete bozuklukları görülme sıklığı kadardır (Ferrari ve ark. 2013).

Majör Depresyon Bozukluğu büyük ölçüde sağlık kaybına neden olmaktadır. Depresyon, Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel engelliliğe en büyük katkı yapan durum olarak gösterilmiştir. Aynı zamanda, MDB yılda 800 000'e yakın olan intihar ölümlerinde de en büyük payı almaktadır (WHO 2017).

Majör Depresyon Bozukluğu'nun maddi durum ile ilişkisi incelendiğinde, özellikle düşük gelirli ülkelerde, genel olarak ruhsal bozukluğu olan kişilerin sayısı

artmaktadır. Popülasyon gün geçtikçe arttığı ve dünya üzerinde daha çok insan yaşadığı için depresyon daha sık görülmektedir.

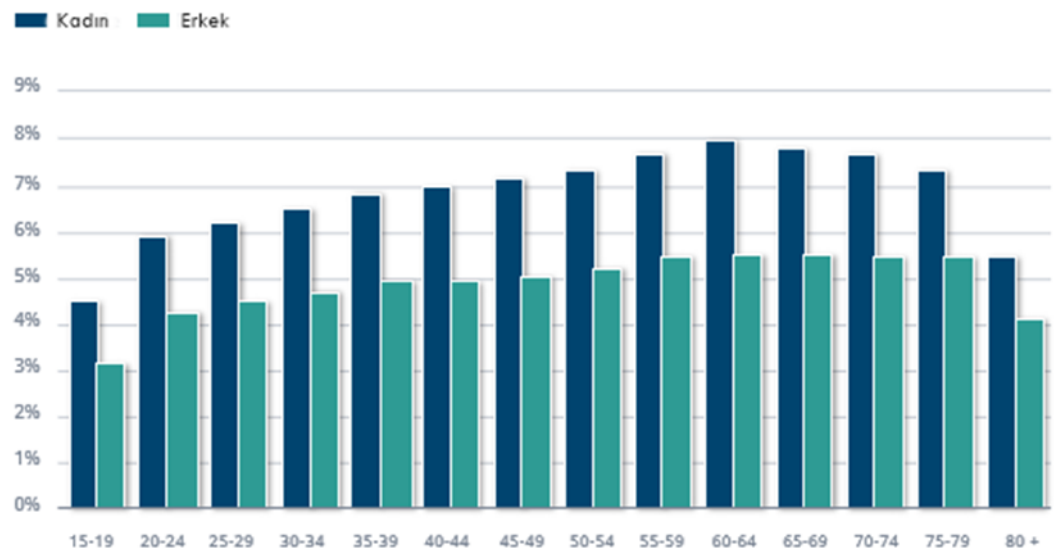
Depresyon her yaştan insanı etkileyebilmektedir. Depresyona girme riski yoksulluk, işsizlik, sevilen birinin ölümü ya da ilişkilerin kopması, fiziksel hastalık ve problemler, alkol ve uyuşturucu kullanımı gibi yaşam olayları ile artmaktadır.

Ciddi bir kayıp, kronik bir hastalık, ikili ve çoklu ilişkilerde yaşanan zorluklar, finansal sorun veya yaşam düzeninde istenmeyen herhangi bir değişim, depresif bir atağı tetikleyebilmektedir. Sıklıkla, bir depresif bozukluğun ortaya çıkmasında genetik, psikolojik ve çevresel faktörlerin etkileri bulunmaktadır. Depresyon gelişimine katkıda bulunan stres, bazı insanları diğerlerinden daha fazla etkilemektedir (Bhowmik ve ark. 2012).

Hastalık uzun süreli veya tekrarlayıcı olabilmekte, bireyin işte veya okulda işlev görme veya günlük yaşamla başa çıkma yeteneğini büyük ölçüde bozmaktadır (WHO 2017).

Yaygınlık oranları yaşa göre değişiklik göstermekte, yaşlı erişkinlerde doruğa ulaşmaktadır (55-74 yaş arasındaki kadınlarda %7.5 ve erkeklerde %5,5). Depresif bozuklukların yaş ve cinsiyete göre yaygınlığı (%) Şekil 2-1'de gösterilmiştir.

### Depresif bozuklukların yaş ve cinsiyete göre yaygınlığı (%)

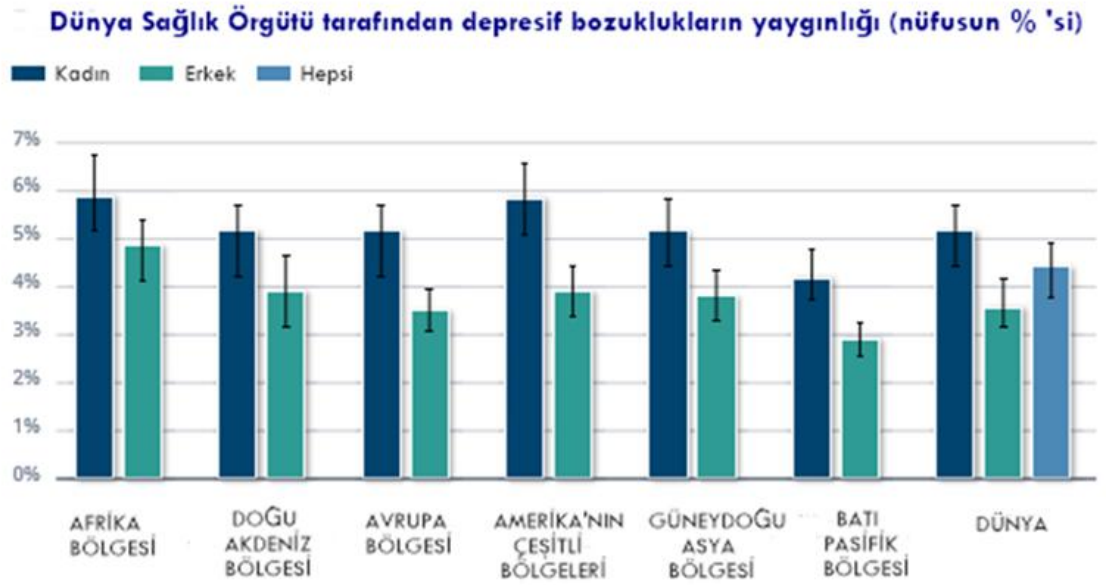


**Şekil 2-1: Depresif bozukluğa sahip bireylerin yaş ve cinsiyete göre yaygınlığı (WHO, 2017)**



MDB aynı zamanda 15 yaşın altındaki çocuklar ve ergenlerde de görülmektedir, ancak daha büyük yaş gruplarından daha düşük olmaktadır (WHO 2017)

Dünyada depresyonla yaşayan insanların yaklaşık olarak yarısı, Güneydoğu Asya Bölgesi ve Batı Pasifik Bölgesi'nde yaşamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından depresif bozuklukların yaygınlığı (nüfusun %'si) Şekil 2-2'de gösterilmiştir.



**Şekil 2-2: Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan depresif bozuklukların yaygınlığının nüfusa oranı (WHO 2017)**

2005 ve 2015 yılları arasında depresyonla yaşayan toplam tahmini kişi sayısı %18,4 artmıştır. Bu artış, küresel nüfusun büyümesini ve depresyonun daha yaygın olduğu yaş gruplarında orantılı bir artışın olduğunu yansıtmaktadır (Vos ve ark. 2015).

Türkiye'de ruh sağlığı ile ilgili ilk alan çalışması 1963 yılında Türkiye Akıl Hıfzısıhha Cemiyeti'nin yaptığı 10 000 kişinin tarandığı çalışma olmaktadır (Ceylan ve Oral 2001).

Yapılan bir araştırmada kırsal alanda depresyon yaygınlığı %9,2, yaşam boyu yaygınlığı ise %23,6 bulunmuştur (Güleç 1981). İzmir'de yapılan bir araştırmada depresyon yaygınlığı %13 bulunurken, yaşam boyu depresyon yaygınlığı %19 olarak bulunmuştur (Küey 1985). Bu çalışmalardan ortaya çıkan sonuçlarda; kadın olmak, 40

yaşın üzerinde olmak, dul olmak, düşük sosyo ekonomik düzeye sahip olmak ruhsal bozuklukların ortaya çıkışında temel risk etkenleri olarak saptanmıştır. 1980'li yıllardaki araştırmalar, istatistiki ölçeklerin kullanılmaya başlandığı ilk araştırmalar olması nedeniyle değerlidir (Kaya B 2007; Kaya M 2007).

Eskişehir'de yapılan ve 700 hastayı kapsayan bir çalışmada birincil depresyonun yaygınlığı %27,7 olarak, ikincil depresyonun yaygınlığı ise %3,57 olarak bulunmaktadır. Bu çalışmada kadınlarda depresyon yaygınlığının daha yüksek olmasının sebebi, sosyodemografik değişkenlerden ziyade çocukluk döneminde aile içi şiddet ile ve evlilikteki sorunlarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Önen ve ark. 1994).

Türkiye'de depresyonun yaygınlığı ile ilgili 7 479 kişiyi kapsayan çalışmada Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi'nin kullanıldığı Türkiye Ruh Sağlığı Profili oluşturulmuştur. Bu çalışmada depresif yaygınlık %4,0 olarak bulunmuştur. Yaygınlık oranları kadınlarda %5,4, erkeklerde ise %2,3 olarak bulunmuştur. Ağrı bozukluğu araştırmanın dışında tutulduğunda en sık rastlanan ruhsal bozukluğun başında majör depresyon olduğu belirlenmiştir. Şehir merkezinde yaşayanlarda depresyonun görülme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Erol ve ark. 1998).

Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı bir araştırma sonucunda, Türkiye'de depresyon hastası 3 260 677 vaka olduğu ve popülasyona oranının %4,4 olduğu ortaya çıkarılmaktadır (WHO 2017). Türkiye'de depresyon hastası olan ve bu hastalıktan dolayı engellilikle yaşayanların toplam sayısı 574 459 olarak bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı çalışma sonucunda Türkiye'deki Depresif bozuklukların prevalansı ve toplam vaka sayısının yüzdeleri Şekil 2-3'te gösterilmiştir.

## Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölgesi

ÜLKELER	YAYGINLIK				SAĞLIK KAYBI/HASTALIK YÜKÜ			
	Depresif Bozukluklar		Anksiyete Bozuklukları		Depresif Bozukluklar		Anksiyete Bozuklukları	
	Toplam vaka sayısı	Populas-yon yüzdesi	Toplam vaka sayısı	Populas-yon yüzdesi	Engellilikle yaşanan toplam yıl sayısı	Engellilikle yaşanan toplam yıl sayısının yüzdesi	Engellilikle yaşanan toplam yıl sayısı	Engellilikle yaşanan toplam yıl sayısının yüzdesi
HOLLANDA	752 777	4,7%	1 024 103	6,4%	126 075	7,1%	93 907	5,3%
NORVEÇ	227 446	4,7%	352 815	7,4%	38 271	7,2%	32 434	6,1%
POLONYA	1 878 988	5,1%	1 439 553	3,9%	330 423	8,2%	132 083	3,3%
PORTEKİZ	578 234	5,7%	502 452	4,9%	99 553	8,5%	45 962	3,9%
MOLDOVA	207 247	5,4%	122 481	3,2%	36 037	9,0%	11 272	2,8%
ROMANYA	931 842	5,0%	688 815	3,7%	163 836	7,9%	63 079	3,0%
RUSYA	7 815 714	5,5%	4 428 232	3,1%	1 338 953	7,8%	401 799	2,3%
SİRBİSTAN	419 302	5,0%	323 690	3,8%	73 404	7,8%	29 632	3,2%
SLOVAKYA	268 516	5,1%	205 731	3,9%	47 451	8,4%	18 904	3,3%
SLOVENYA	99 864	5,1%	74 661	3,8%	17 461	7,8%	6 833	3,0%
İSPANYA	2 408 700	5,2%	1 911 186	4,1%	424 436	8,7%	176 159	3,6%
İSVEÇ	446 734	4,9%	441 926	4,8%	76 431	7,4%	40 596	3,9%
İSVİÇRE	388 870	5,0%	383 015	4,9%	66 584	7,9%	35 153	4,2%
TACİKİSTAN	304 018	3,8%	250 738	3,1%	54 561	8,5%	23 435	3,7%
MAKEDONYA	97 232	5,0%	75 708	3,9%	17 207	8,7%	6 979	3,5%
<b>TÜRKİYE</b>	<b>3 260 677</b>	<b>4,4%</b>	<b>2 998 925</b>	<b>4,0%</b>	<b>574 459</b>	<b>7,5%</b>	<b>277 019</b>	<b>3,6%</b>
TÜRKMENİSTAN	214 010	4,2%	169 788	3,4%	38 201	8,9%	15 830	3,7%
UKRAYNA	2 800 587	6,3%	1 410 593	3,2%	494 383	9,6%	128 834	2,5%
BİRLEŞİK KRALLIK	2 692 081	4,5%	2 557 430	4,2%	454 789	6,8%	235 230	3,5%
ÖZBEKİSTAN	1 186 450	4,2%	933 129	3,3%	211 394	8,7%	86 883	3,6%

**Şekil 2-3: Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı çalışma sonucunda Türkiye'deki Depresif bozuklukların prevalansı ve toplam vaka sayısının yüzdeleri (WHO, 2017)**

Majör depresyon bozukluğunun stres, yaş, kayıplar, kronik bir hastalık, biyokimyasal faktörler, inflamasyon gibi pek çok sebebi bulunmaktadır. Son yıllarda araştırma sonuçları analiz edilerek ortaya çıkan sebeplerin başında genetik faktörler gelmektedir.

Genetik faktörlerin geçişini araştırmak ve ortaya çıkacak genlerin tanımlanmasını kolaylaştırmak için pek çok çalışma yapılmaktadır. Bunlar; epidemiyolojik çalışmalar, aile çalışmaları, ikiz çalışmaları, evlat edinme çalışmaları, kalıtım modeli çalışmaları (segregasyon analiz çalışmaları), moleküler genetik çalışmaları (Bağlantı analiz çalışmaları ve ilişkilendirme çalışmaları), hayvan çalışmaları ve aday gen (genom çapında ilişki analizi (GWAS)) çalışmalarıdır (Hyde ve ark. 2016).

MDB'li bireylerin birinci dereceden akrabalarının yaşam boyu MDB gelişme riski 2-3 kat artmaktadır. Daha kalıtsal bir fenotip veren majör depresyon bozuklukları, erken başlangıçlı (yani 30 yaşından önce) olarak ortaya çıkmakta ve MDB

daha ağır seyretmektedir. Erken başlangıçlı MDB'ye panik bozukluk, diğer anksiyete bozuklukları ve alkolizm eşlik etmektedir (Hyde ve ark. 2016).

Dizigotik ikizler için prevalans yaklaşık %20 iken, monozigot ikizler için bu oran yaklaşık %50'ye yükselmektedir (Saveanu ve ark. 2012).

MDB'nin multifaktöriyel kalıtım modeli gösterdiğinin anlaşılmasıyla birlikte, küçük etkileri olan çok sayıda genin rol oynadığı ve genetik faktörleri ile çevre bileşenlerinin biraraya gelerek komplike bir durum oluşturduğu düşünülmektedir. MDB'deki bağlantı araştırmalarıyla henüz evrensel risk genlerini tanımlanmamış olsa da, genetik yatkınlık faktörlerini barındırabilecek genomik bölgeler hakkında bilgi sağlamaktadır (Lohoff 2010).

Aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve bağlantı çalışmaları majör depresyon bozukluğunun patofizyolojisini genetik bakımdan tam olarak açıklayamamaktadır. Bu yüzden son yıllarda yapılan MDB ile ilgili tüm genom taramaları ve genom bağlantılı çalışmalarla hız kazanmaktadır. Genom taramalarının ve genom bağlantılı çalışmaların artmasıyla birlikte MDB'nin patofizyolojisinin daha net bir biçimde anlaşılması beklenmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, nörogenezde rol oynayan genlerin MDB için aday olabileceği düşünülmektedir (Wray ve ark. 2018).

#### **2.1.4. Majör Depresyon Bozukluğu patofizyolojisinde Aday Genler ve Proteinler**

Majör Depresyon Bozukluğunun patofizyolojisinin tam olarak açıklanabilmesi için pek çok genetik araştırma yapılmaktadır (Shadrina ve ark. 2018).

MDB patofizyolojisi 6 temel hipotezle açıklanmaktadır. Bu hipotezle; monoamin nörotransmisyonu, HPA (Hipotalamo - Pitüiter- Adrenal) ekseni disregülasyonu ve stres cevabı (Kendler ve ark. 1999), inflamasyon (Pasco ve ark. 2010), stres, inflamasyon ve nörogenez arasındaki etkileşim (Straub ve ark., 2010), nöro-devredeki akışın bozulması (Mayberg 2003), azaltılmış nörogenez ve nöroplastisite (Acheson ve ark. 1995) dir. Bu hipotezlerle ilgili pek çok genetik çalışma yapılarak MDB'nin patofizyolojisi açıklanmaya çalışılmaktadır.

Stres sırasında salgılanan kortizol ve diğer glukokortikoid hormonların hedeflerini kodlayan genler bulunmaktadır. 218 MDB'li hasta ve 742 kontrolden oluşan bir çalışmada glukokortikoid reseptörünün (GR) sinyallemede gerekli olan ko-şaperon proteinini kodlayan FKBP5 polimorfizmi (rs1360780, rs9470080, rs4713916, rs9296158 ve rs9394309) ile majör depresif bozukluk arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada NR3C1'in rs9470080 ile FKBP5 ve rs6198 arasındaki etkileşiminin MDB riskini etkilediği belirtilmiştir (Szczepankiewicz ve ark. 2014).

CRHR1, kortikotropin salgılatıcı hormon ailesinden nöropeptitleri bağlayan ve G-proteinine bağlı olan bir reseptördür. CRHR1 genindeki genetik varyasyonların majör depresyonla ilişkili olup olmadığı, tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) gen bazlı bir ilişki analizi kullanılarak incelenmiştir. CRHR1 rs242939 ile anlamlı allel ( $P = 0.0008$ ) ve genotip ( $P = 0.0002$ ) ilişkisi ortaya çıkarılmıştır. Bu sonuçlar, CRHR1 geninin majör depresyonda yatkınlığa neden olacağını göstermektedir (Liu ve ark. 2006).

Yapılan bir çalışmada, Türk toplumundaki MDB hasta grubunda ve kontrol grubunda HCRTR1 rs10914456, rs2271933 polimorfizmleri çalışılmış, bu polimorfizmler MDB ile ilişkili bulunmuştur (Karaj 2016).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörogenezde önemli bir gendir. 37 MDB'li birey ve 39 sağlıklı bireyle yapılan bir çalışmada, fMRI (fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) ve gen çalışması uygulanarak kortikal ve subkortikal beyin bölgelerinde BDNF rs6265 tek nükleotid polimorfizminin BDNF seviyelerini etkilediği ortaya çıkarılmıştır (Lisiecka ve ark. 2015).

Klinik çalışmaya katılan 101 MDB'li bireyde yapılan paroksetin uygulamasında, IL-1 $\beta$ -511T alleli için homozigot olan MDB'li bireylerin IL-1 $\beta$ -511C allel taşıyıcılarına göre belirgin şekilde yanıt verdiği belirtilmiştir (Tadic ve ark. 2008).

HOMER1, dendritik proteinlerden biridir ve metabotrofik glutamat reseptör fonksiyonunu düzenlemektedir. 1364 sağlıklı birey ve 604 MDB'li birey ile yapılan bir GWAS çalışması sonucunda, HOMER1 rs7713917 gen bölgesinin MDB ile ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır (Rietschel ve ark. 2010).

MDB ile ilgili araştırılan genlerin üst sinyallerinin meta-analizi yapılarak, 45 773 MDB'li vakadan ve 106 354 kontrolden oluşan bir çalışma yapılmıştır (Lohoff 2010). Bu çalışmanın sonucunda VRK2, OLFM4, PAX5, SLC6A15, SORCS3 gibi

majör depresyonla bağlantılı 15 gen bölgesi tespit edilmiştir. Bu 15 gen bölgesi içerisinde NEGR1 de bulunmaktadır. NEGR1 geni için iki adet SNP bölgesinin (NEGR1 rs11209948 ve rs2422321dir) MDB ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Gönüllülerden oluşan 135 458 majör depresyon vakasının ve 344 901 kontrolün 9 600 000 SNP ile genom çapında ilişki meta-analizi (GWAS) nin yapıldığı bir çalışmada gen analizleri sonucunda SLC45A1, LINC01360, VRK2, SLC30A9, FBXL4, ASTN2, SOX5, ENOX1, OLFM4, SYNE2, DENND1A, DENND1B gibi 44 önemli gen tespit edilmiştir. OLFM4, SYNE2, DENND1A ve DENND1B gibi genlerin nörogenezle ilgili olduğu bulunmuştur. Bu araştırma sonucu ortaya çıkan 44 önemli genden bir tanesi de NEGR1'dir. NEGR1 rs1432639 polimorfizminin majör depresyon bozukluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Wray ve ark. 2018).

#### **2.1.4.1. NEGR1 (Neuronal Growth Regulator 1, Nöronal Büyüme Düzenleyici 1) geni ve proteini**

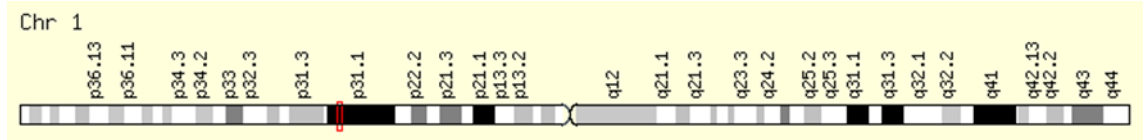
Son yıllarda yapılan genetik analizler sonucunda, bütün açık okuma çerçevesinin (open reading frame) yaklaşık %20'si ile %30'unun integral membran proteinlerini kodladığını göstermektedir. İntegral membran proteinleri, hücre zarında bulunmakta ve geçirgenlik özelliğine sahip olmaktadır. İntegral proteinler, sitosolik proteinlere göre daha az olmalarına rağmen, bu proteinler pek çok önemli hücre süreçlerinde bulunmakta ve sinyal yollarını dengelemektedir (Pischedda ve ark. 2014).

Membran proteinleri, gelişim sırasında işlevsel olan nöronal devrelerin kurulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Nöronal devrelerin kurulmasındaki süreç, birincil olarak hücre dışı çevreleri algılayan ve sinyalleşme kaskadlarını etkinleştiren hücre yüzeyi moleküllerini içermektedir. Sürecin devamında düzenli biçimde nöronal yapıların (aksonlar ve dendritler) büyümesi, yönlendirilmesi ve stabilizasyonu gerekmektedir.

Bu süreçten sonra özelleşmiş hücre-hücre bağlantıları ve sinapslar oluşmaktadır. Bu bağlantılar, bilgi akışının bir nörondan diğerine geçmesine gereklidir.. Bağlantılar gerçekleşmeye devam ederken, presinaptik ve postsinaptik membran proteinleri arasındaki yakınlaşmaların gerçekleşmesine ve etkileşimlerin iletilmesine izin verilmektedir. Semaforin, nörolin, nöreksin ve immünoglobülin süper ailesi (IgSA) gibi sinaptik transmembran proteinlerinin veya zar proteinlerinin birkaç ailesinin, nörit oluşumu ve sinaps oluşumunda rol oynadığı belirlenmektedir. NEGR1 proteini de nörit

oluşumundan ve sinaps oluşumundan sorumlu olan birkaç protein ailesinden biri olan IgSA'nın bir üyesidir (Pischedda ve ark. 2014).

NEGR1 geni, 1. Kromozomun p31.1 bölgesinde konumlanmaktadır (NEGR1 (Protein Coding)). NEGR1 geni, 1. Kromozomun p31.1 bölgesindeki konumu Şekil 2-4'te gösterilmiştir.



**Şekil 2-4: NEGR1 geninin 1. Kromozomun üzerinde konumlandığı bölge (NEGR1 (Protein Coding))**

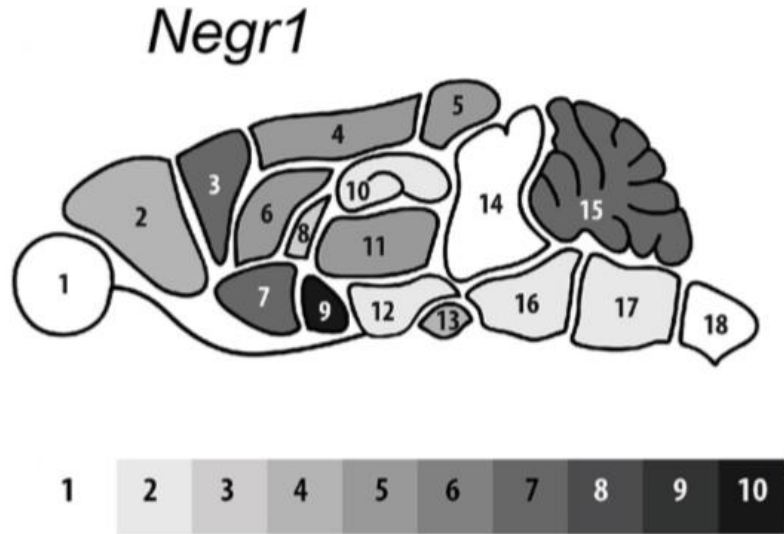
NEGR1 geninin büyüklüğü yaklaşık 886 908 bazdır. Hücre içerisinde bulunduğu bölgeler; plazma membranı, ekstrasellüler matriks, sitoskelet, sitosol ve endoplazmik retikulum olarak belirtilmektedir (Vanaveski ve ark. 2017).

NEGR1, 1. Kromozomda 71 395 940 baz çifti ile 72 282 847 baz çifti arasında bulunan, protein kodlayan bir gen olarak bulunmaktadır. 354 amino asite sahip olmakta, 38 719 Da protein ağırlığına sahip NEGR1 isimli proteini kodlamaktadır (NEGR1 (Protein Coding)).

IgLON ailesi üyelerinden biri olan NEGR1; protein formundayken 46 kDa olarak bulunmaktadır. IgLON ailesi; NEGR1 dışında OBCAM, NTM, LAMP, ve IgLON5 proteinlerini kapsamaktadır. IgLON üyeleri son derece glikosile edilmiş proteinlerdir, GFİ (glikosilfosfatidilinositol) bağlatısı ile lipid membrana bağlanmaktadır. IgLON'lar, immünoglobulin süper ailesine ait yapışma proteini olarak sınıflandırılmaktadır (Tan ve ark. 2017).

Yapılan bir çalışmada fare beyindeki pek çok bölüm incelenerek IgSA ailesini oluşturan üyeler ile aralarındaki ilişki saptanmıştır. Bu üyeler; LSAMP 1a, LSAMP 1b, NTM 1a, NTM 1b, OPCML 1a, OPCML 1b, NEGR1 ve IgLON5 dir. Bu genlerle fare beyininin bölgeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda bu genlerin hangi beyin bölgesinde daha çok sentezlendiğini araştırmıştır. Araştırma sonucunda, NEGR1'in en çok amigdalooid kompleksi içeren temporal korteskte, serebellum, pariyetal korteks ve ventral striatum da sentezlendiği bulunmuştur (Vanaveski ve ark.

2017). NEGR1 geninin fare beynindeki aktifliğinin 1'den 10'a kadar ölçeklendirilmesi Şekil 2-5'te gösterilmiştir.

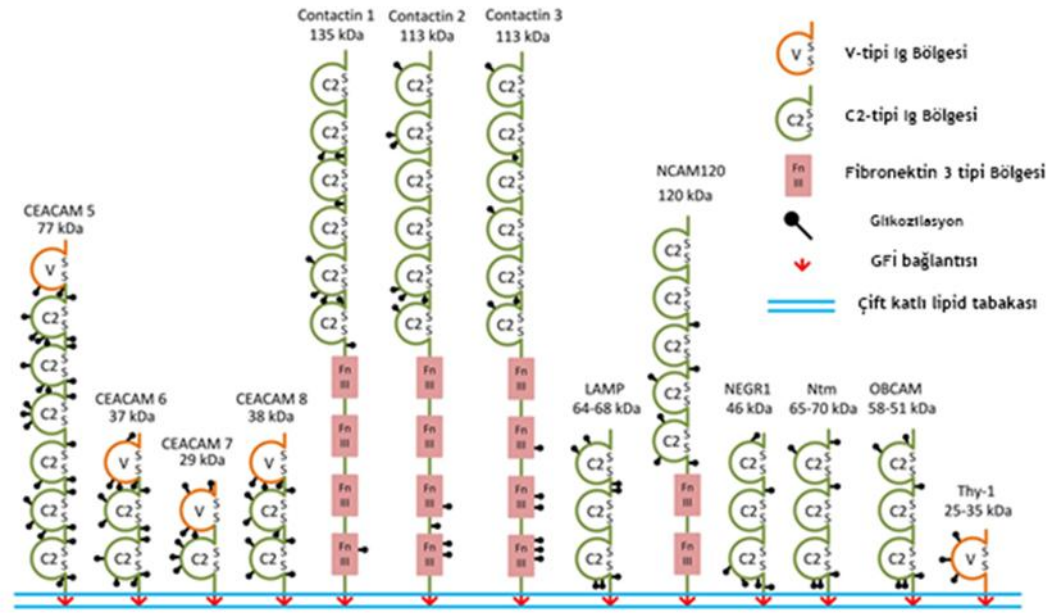


**Şekil 2-5: NEGR1 geninin fare beynindeki aktifliğinin 1'den 10'a kadar ölçeklendirilmesi (Vanaveski ve ark. 2017)**

Fare beyinin görüntüsündeki sayılar (1-18) bölgeleri temsil eder: göz (1), koku belirleyici ampul (2), frontal korteks (3), parietal korteks (4), oksipital korteks (5), amigdaloid kompleksi içeren temporal korteks (9), kaudat putamen (6), ventral striatum (7), septum pellucidum (8), hipokampus (10), talamus (11), hipotalamus (12), hipofiz bezi (13), orta beyin (colliculi dahil) (14), beyincik (15), pons (16), medulla oblongata (17) ve omurilik (18). Beyazdan siyaha kadar 10 seviyeli gri tonları, sırasıyla minimum (%1-10) ila maksimum (%90-100) ifade seviyesini temsil etmektedir.

NEGR1 proteini 1 adet N-terminal sinyal dizisine, 3 adet immüno globulin benzeri C2 bölgesine, yaklaşık 1 adet C-terminal glikosilfosfatidilinositol (GFİ) bölgesine ve yaklaşık 6 adet glikozilasyon bölgesine sahiptir (Pischedda ve ark. 2016). GFİ bağlı IgSA HAM (Hücre Adezyon Molekülü)'ların örnekleri Şekil 2-6'da gösterilmiştir.





**Şekil 2-6: GFI bağlı IgSA HAM'ların örnekleri (Tan ve ark. 2017)**

NEGR1'in nörit büyümesini düzenleme rolünün, yaptığı bağlantıların ve bulunduğu konumun günden güne daha da çok bilinmesiyle birlikte bu gen ile ilgili pek çok çalışma yapılmaya başlanmıştır. Aile çalışmalarıyla başlayan bu süreç, hasta vaka çalışmaları, hayvan çalışmaları, hücre ve doku kültürü çalışmaları ve insan çalışmaları ile devam etmektedir (Pischedda ve ark. 2016).

Yapılan bir vaka çalışmasında, NEGR1 genini içeren 1p31.1p31.3 bölgesindeki delesyonların, gelişimsel koordinasyon bozukluğuna, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğuna, öğrenme yetersizliği, konuşma ve dil gelişiminde gecikmeye neden olduğunu ortaya konulmuştur (Tassano ve ark. 2015).

Genom çapında yapılan kopya sayısı taraması sonucunda, NEGR1'in disleksi ile ilişkili olduğu ve disleksi için beş aday genden biri olduğu tanımlanmıştır (Veerappa ve ark. 2013). Sadece 1p31.1 bölgesinde interstisyel mikrodelsiyonu olan iki kardeş üzerinde yapılan bir vaka çalışması, NEGR1'in öğrenme ve davranış problemleri, hipotoni, hipermobilitate, skolyoz (omurga eğriliği) ve aort kökü dilatasyonu (aort kökü gevşemesi) ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Genovese ve ark. 2015).

Kromozomal olarak NEGR1 geninin yakın bölgesinde bulunan gen varyantları ile majör depresif bozukluğunun ilişkili olduğu gösterilmiştir. NEGR1, aynı

zamanda düşük beyaz madde bütünlüğü ve zeka ile ilişkili olmaktadır (Sniekers ve ark. 2017).

NEGR1 geninin bulunduğu 1p31.1 bölgesindeki mikrolelesyona sahip iki kardeşte nöropsikiyatrik problemler ve öğrenme güçlükleri gözlenmiştir (Genovese ve ark. 2015). Değişmiş NEGR1 fonksiyonu ile ilişkili olabilecek diğer nörolojik fenotipler, zihinsel engellilik ve dil bozukluğu, disleksi ve juvenil miyoklonik epilepsiden oluşmaktadır (Naseer ve ark. 2017).

NEGR1 proteininin araştırıldığı bir çalışmada, 35 gönüllüden, 27 bipolar, 35 şizofreni ve 36 MDB'ye sahip hastadan alınan Beyin-Omurilik sıvılarında 59 protein için BOS ekspresyon seviyeleri incelenmiştir. İncelenen bu 59 protein incelenerek istatistiksel olarak analiz edilmiştir ve en az iki çalışma grubu arasında %90 oranında kesin olarak ayrımı yapılabilen 16 tane protein tespit edilmiştir. Bu 16 proteinden bazıları, ATP2B1; CADM2; NPDC1; SCG5; GPX3; DKK3; CAPZA2; GNAI2; PTPRZ1 ve NEGR1'dir. NEGR1 proteininin düzeyi kontrol grubunda 2.72 bulunurken, MDB'li hastalarda 3.66 bulunmuştur (Maccarrone ve ark. 2013).

Başka bir çalışmada ise 20 adet erkek Dark Agouti tipi sıçanlarında MDB'yi tedavi etmek için kullanılan serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü venlafaksin 76 gene etkisi araştırılmıştır. NEGR1 gen ekspresyon düzeyinin venlafaksin uygulamasından sonra arttığı bulunmuştur (Tamási ve ark. 2014).

### **2.1.5. Majör Depresyon Bozukluğu Tedavisi ve Majör Depresyon Bozukluğu Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

Antidepresanlar, beyindeki nörotransmitterlerin kimyasal dengesizliklerini değiştirerek, depresif bozuklukların semptomlarındaki azalmaya yardımcı olan ilaçlardır (Khushboo ve ark. 2017). Duygudurum ve davranış değişikliği, kimyasal dengesizliğe bağlıdır. Nörotransmitterler, beyindeki nöronlar arasındaki iletişim bağlantısını sağlamaktadır. Nörotransmitterler, sinir hücrelerinde bulunan keseciklerde bulunur. Serotonin, dopamin, noradrenalin ve norepinefrin gibi nörotransmitterler, sinyal sırasında presinaptik bölgeden salınmakta ve postsinaptik bölge tarafından alınmaktadır. Antidepresanlar, seçici reseptörler aracılığıyla nörotransmitterlerin geri alımını inhibe

etmekte ve böylece beyindeki sinirler spesifik nörotransmitter konsantrasyonunu arttırmaktadır. Bu antidepresanlardan biri, beyin serotonin seviyesini etkileyen seçici serotonin geri alım inhibitörüdür (SGAİ). Sadece majör depresyon bozukluğunda değil anksiyete bozukluğu, sinirlilik, OKB (obsesif-kompulsif bozukluk), manik-depresif bozukluklar, sosyal çekingenlik, travma sonrası stres bozukluğu, yeme bozukluğu vb. gibi pek çok psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Antidepresanlar beş gruba ayrılmaktadır (Khushboo ve ark. 2017).

Bu gruplar:

1. Trisiklik antidepresanlar (TSA'lar),
2. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGAİ'ler),
3. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler),
4. Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü (SNGİ)
5. Diğer TSA olmayan antidepresanlardır.

Antidepresan gruplarından biri olan TSA'lar, hem norepinefrin (NE) hem de serotoninin (5-HT) geri alımını bloke etmektedirler. 2.Grupta yer alan Seçici serotonin-geri alım inhibitörleri (SSGAİ'ler), 5HT'nin yeniden alımını engelleyebilmekte ve sinaptik 5-HT (5-Hidroksitriptamin) iletimini artırabilmektedir. 3.Gruptaki monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler) beyinde, bağırsak ve karaciğerde bulunan monoamin oksidaz enzimini inhibe etmektedirler. 4. Gruptaki SNGİ'ler, hem 5-HT hem de NA'nın tekrar alımını farklı seçicilikle bloke etmektedirler (Stahl ve ark. 2005). 5. Gruptakiler ise dopaminerjik sistemi artırıcı ilaçlar, serotonin reseptörlerini hedefleyen ilaçlar, nörokinin (Substance-P) reseptör antagonistleri, ikili nörokinin-1 reseptör antagonisti-serotonin geri alım inhibitörleri olarak örneklendirilebilmektedir.

### **2.1.5.1. Fluoksetin**

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGAİ) ilaç grubuna dahil olan fluoksetin 1971'de sentezlenmiş, ilk olarak 1984'te Belçika'da tıbbi kullanım için bir ilaç olarak onaylanmıştır. 29 Aralık 1987'de A.B.D. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylandıktan sonra, Ocak 1988'de Prozac ticari adıyla tanınmaya başlamıştır. Çok sayıda klinik çalışmada, fluoksetinin antidepresan etkinliğinin TSA kadar güçlü olmasına karşın, seçici profili nedeniyle daha az yan etki gösterdiği işaret edilmektedir (Perez-Caballero ve ark. 2014).

Fluoksetin, nörotransmitter reseptörlerini etkilemeden birçok beyin bölgesinde 5-hidroksitriptamin (5-HT) konsantrasyonunu arttıran seçici bir serotonin geri alım inhibitörüdür. Nöroplastisiteyi ve yetişkinlerde nörogenezini artırabilmektedir. Aynı zamanda fluoksetin ve aktif metaboliti norfluoksetin, geri çekilmeyi en aza indirdiği için avantajlı olduğu düşünülen uzun bir yarı ömre sahiptir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Gereçler**

##### **3.1.1. Çalışmaya uygun hasta grubunun seçilmesi**

Bu çalışmada, materyal olarak Mayıs-Aralık 2017 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniklerinde muayene olan DSM-5 ölçütlerine uygun olarak majör depresyon bozukluğu (MDB) tanısı almış, ilk defa tanı konulmuş ya da daha önce hiç ilaç kullanmamış olan 40 hasta (30 kadın, 10 erkek) çalışmamızda dahil edildi. Çalışmamıza psikiyatrik tanı almamış, psikiyatrik ilaç kullanmayan, kanser ya da organ yetmezliği bulunmayan ve kemoterapi, radyoterapi, enfeksiyona bağlı ilaç tedavisi almayan 40 sağlıklı kontrol (27 kadın, 13 erkek) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı'ndan ve İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarına başvuran sağlıklı bireyler arasından seçildi. MDB hasta grubu ve kontrol grubundan periferik kan örnekleri alındı. Çalışmaya dahil edilen kişiler (MDB hasta ve sağlıklı kontrol grupları) Türkiye'nin farklı bölgelerden gelmekte ve hiçbir kişinin birbiriyle akrabalık ilişkisi bulunmamaktadır. İki gruba da öncelikle çalışmanın amacı açıklanmış, kanları alınmadan önce izinleri alınmış ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı.

##### **3.1.1.1. Çalışmaya kabul edilme ve çalışmaya kabul edilmeme ölçütleri**

###### **Çalışmaya Kabul Edilme Ölçütleri**

1. Hastaya MDB tanısı konulmuş olması
2. Hastanın daha önce hiç ilaç kullanmamış olması

###### **Çalışmaya Kabul Edilmeme Ölçütleri**

1. Hastanın kronik bir hastalığının olması
2. Hastanın kanser ya da organ yetmezliği gibi ciddi bir hastalığının olması
3. Tamamlanmamış kemoterapi, radyoterapi, enfeksiyona bağlı ilaç tedavisinin olması

### 3.1.2. Hasta ve kontrol gruplarında biyokimyasal verilerin toplanması

MDB ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden lenfosit yüzdesi, TSH, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında ölçüldü. MDB ve kontrol gruplarına kabul edilenlere yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara ve alkol kullanımı ile ilgili sorular sorularak demografik verileri toplandı. Hasta ve kontrol grubuna antidepresan türevi ilaç kullanıp kullanmadığı, başka bir psikiyatrik bozukluğu olup olmadığı, ailesinde başka bir kimsenin psikiyatrik bozukluğunun olup olmadığı soruları yöneltilerek klinik verileri toplandı. Beden kitle indeksi (BKİ), *Quatelet's* (ağırlık (kg) / uzunluk<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)) formülü baz alınarak hesaplandı (Quatelet 1994).

### 3.1.3. Kullanılan malzemeler

#### 3.1.3.1. Kimyasal malzemeler

Lenfosit izolasyonu için ticari çözelti (Histopak) 100 ml (Sigma-Aldrich Hystopaque-1077)

Lenfosit kültürü için çözelti 100 ml (Capricorn LPR-B LymphoPrime)

Lenfosit saklama çözeltisi 100 ml (Capricorn-11B Fetal Bovine Serum)

Dimetil sülfoksit (DMSO) 500 ml (Biomatik A2424)

Fosfat tampon çözeltisi (PBS)

Etil alkol %99,9 (Merck)

Fluoksetin (Lilly)

Distile Su 1 Lt (Polifarma)

Tripan mavisi % 0.4 (Gibco)

Human NEGR1 ELISA ticari kit (Elabscience)

RNA mini ticari kit (Thermo Fisher Scientific PureLink)

cDNA sentezi ticari kiti (Roche Transcriptor High Fidelity)

Gen ekspresyon ticari kiti (Roche LightCycler TaqMan Master)

PZR ticari kit (Roche RealTime Assay)

2-mercapto-etanol 50 mM (Gibco)

Bovine Serum Albumin A2153 (Sigma-Aldrich)

$\text{Cu}_2\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (Merck)

Na-K Tartarat (Sigma- Aldrich)

$\text{Na}_2\text{CO}_3$  (Merck)

Folin-Ciocalteu fenol çözeltisi 2N (Sigma-Aldrich)

### **3.1.3.2. Tek Kullanımlık Steril malzemeler**

2,0 ml steril kriyotüp (NEST)

15 ml steril falkon tüpü (NEST)

10 ml'lik steril serolojik pipet (NEST)

50 ml steril falkon tüpü (NEST)

0,2-0,5-1,5  $\mu\text{l}$ 'lik eppendorf steril tüp (NEST)

10 ve 20 ml'lik steril şırınga (Ayset)

0,2 steril şırınga filtresi (AISIMO)

Lityum heparinli 8 ml'lik steril kan tüpü (BD Vacutainer)

Saç Bonesi, eldiven, maske, galoş (Beybi)

Tek kullanımlık ameliyat önlüğü (Box)

10  $\mu\text{l}$ 'lik-100  $\mu\text{l}$ 'lik- 1000  $\mu\text{l}$ 'lik steril pipet ucu (NEST)

Lamel

Filtre kağıdı

### **3.1.3.3. Cihazlar**

10  $\mu\text{l}$ 'lik-100  $\mu\text{l}$ 'lik- 1000  $\mu\text{l}$ 'lik otomatik pipet (Socorex)

Soğutmalı santrifüj (Beckman-Coulter Allegra X-22)

PZR cihazı (cDNA için) (ABI GeneAmp PCR System 9700, Applied Biosystems)

Gen ekspresyonu cihazı (gen ekspresyonu için) (Roche Light Cycler 1.5)

İnkübatör (Hücre kültürü ve Eliza için) (New Brunswick Galaxy 170 R)

Mikroplaka okuyucu (Eliza için) (BioTek Instruments Elx800)

Santrifüj cihazı (Universal 30F Hettich)

Vorteks cihazı (Velp Scientifica)

Buzdolabı (+4°C ve -20°C için) (Bosch)

Distile su sağlayıcı (Milipore)

Hassas Terazı (Chyo)

Çalkalayıcı (BioSan)

Etüv (Memmert)

pH Metre (WTW)

Mini Karıştırıcı (Biosan)

Ultra Derin Dondurucu (-80°C) (New Brunswick Scientific, Sanyo)

Biyolojik Güvenlik Kabini (lenfosit kültürü için) (Esco Labculture Class II Type A2)

Santrifüj (lenfosit kültürü için) (Hettich EBA 8S)

Mikroskop (lenfosit sayımı için) (Olympus CKX41)

Nanodrop (Thermo Scientific)

## **3.2. Yöntemler**

### **3.2.1. Hastalardan alınan kan örneklerinden lenfosit izolasyonu**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndan alınan çalışmaya uygun şartları sağlayan hastaların venöz kanları toplandı. Kan örnekleri, heparinli 8 ml'lik vakumlu tüplere alındı. Toplanan heparinli kan örnekleri İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarına getirildi.



1. Kan örnekleri, steril tüplere alınarak, otomatik pipet yardımıyla 1:1 oranında PBS ile pipetleme yapılarak karıştırıldı.
2. Steril tüplere Histopak konuldu ve PBS ile karıştırılan kan Histopak üzerine yayıldı.
3. 1600 rpm'de santrifüj edildi.
4. Lenfositlerin bulunduğu tabaka, otomatik pipet yardımıyla çekilerek steril tüpün içerisine konuldu.
5. Temiz bir tüpe ayrılan lenfositlerin daha saf bir şekilde elde edilebilmesi için tekrar 1:1 oranında PBS ile karıştırıldı, otomatik pipetle pipetleme yapıldı. 1600 rpm'de santrifüj edildi.
6. Santrifüj edilen lenfositlerin dondurulması için saklama medyumunu hazırlandı.

### **3.2.2. Saklama Medyumunun Hazırlanması ve hücrelerin saklanması**

1. Lenfositlerin canlılığını kaybetmemesi ve hücre kültüründe kullanılması için bir saklama medyumunu hazırlandı.
2. Hazırlanan saklama medyumunu, otomatik pipet yardımıyla izole edilmiş hücrelerin üzerine konuldu. Pelletin kaldırılması ve saklama medyumunu içerisinde homojen bir şekilde dağılması için pipetleme yapıldı.
3. Steril kriyotüplerin içerisine konuldu ve örnek numarası yazılarak hücre kültürü uygulamasına kadar canlılığını koruması için -80 °C'ye kaldırıldı.

### **3.2.3. Lenfosit Kültürü**

Fitohemaglutinin (FHA) ve konkanavalin A gibi çeşitli bitki lektinleri, kültür koşullarında, dinlenme durumunda bulunan insan lenfositlerini, blast benzeri hücrelere ve mitotik formlarına dönüşmeleri için uyarmaktadır (Rozenszajn ve ark, 1975). Bu uyarım sayesinde sıvı medyuma konulan FHA, hücreleri uyararak çoğaltmaktadır.

### **3.2.3.1. Hücrelerin kültüre hazır hale getirilmesi**

1. -80 °C’de saklanan hücreler oda sıcaklığına getirildi.
2. Oda sıcaklığına getirilen hücreler, steril falkon tüpüne alındı ve bu işlem her bir örnek için bir steril tüpe aktarılacak şekilde gerçekleştirildi.
3. Daha sonra hücreler 700 g’de santrifüj edilerek çöktürüldü.
4. Çöken hücrelerin saklama medyumundan ayrılması için bu işlem gerçekleştirildi ve saklama medyumu hücrelerden uzaklaştırıldı.
5. Hücre kültürü medyumu, saklama medyumundan uzaklaştırılan hücrelerin üzerine hücreye uygun miktarda konuldu. Medyum ile hücrelerin homojen olarak karışması için birkaç kere pipetleme yapıldı.
6. Pipetleme yapıldıktan sonra, otomatik pipet yardımıyla bu karışımdan bir miktar çekildi ve tüplere konularak ayrıldı. Bu ayrılan karışım, hücre sayımı için kullanıldı.

### **3.2.3.2. Kontrol ve ilaç gruplarının ayrılması ve kültürlerin etüve konulması için hazır hale getirilmesi**

1. Kontrol ve ilaç olarak iki gruba ayıracağımız hücreler için uygun medyum miktarı hesaplandı.
2. İlaç uygulanan grup için (fluoksetin) ise aynı miktar distile suda çözülmüş ve daha önceden hesaplanmış (1 mM) ve hazırlanmış ilaç kullanıldı.
3. Hücreler için hesaplanan medyum miktarı, 15 ml’lik falkon tüpünde bulunan hücrelerin üzerine pipet yardımıyla konuldu.
4. Deneyde kullanılan ilaç, distile suda çözülerek aynı miktarda her bir örneğe konuldu ve otomatik pipetle pipetleme yapılarak 37 °C’deki etüve koymaya hazır hale getirildi.
5. 72 saatlik kültür sonrası hücre sayımı yapılarak hücreler RNA izolasyonu yapılana kadar -80°C’de saklandı.

### 3.2.3.3. Hücre sayımı ve hücre kültürünün sonlandırılması ve dondurulması

Lenfosit kültürü için etüve konulan hücrelerin sayısının bilinmesi ve hücre sayımı yapılması gerekmektedir. Lenfosit kültüründe sayım yapılması için kullanılan tripan mavisi, bir hücre süspansiyonunda mevcut olan canlı hücre sayısını belirlemek için kullanılmaktadır (Strober 2001).

1. % 0,4'lük tripan mavisi ile hücreler steril bir tüpte karıştırıldı.
2. Bu karışımdan bir miktar alınarak THOMA lamına ve lamel arasına bırakılarak hücreler sayma işlemine hazır hale getirildi.
3. Mikroskop yardımıyla hücrelerin canlı olup olmadığı kontrol edildi ve hücre sayımı işlemi gerçekleştirildi.

Lenfosit hücre kültürü yaklaşık 72 saat sürmektedir. Bu 72 saat sonunda hücrelerin toplanması, sayılması ve saklanması işlemleri başlamaktadır.

1. Etüvden çıkarılan hücreler, pipetlenerek homojen hale getirildi ve hücre sayımı için bu hücre-medyum karışımından bir miktar ayrıldı ve steril tüplere konuldu.
2. Santrifüjde 700 g'de çevrilerek hücreler çöktürüldü.
3. Hücre sayımı yine aynı şekilde 1:1 hücre-medyum karışımı ve % 0,4'lük tripan mavisi ile karıştırılarak THOMA lamına yayılarak mikroskopta sayıldı.
4. Kültüre edilmiş ve etüvden çıktıktan sonra santrifüj yardımıyla çöktürülen hücrelerin -80°C'de saklanabilmesi için, saklama medyumunun hazırlanması gerekmektedir. Lenfosit izolasyonu yapıldıktan sonra hücrelerin saklanması için hazırlanan çözeltinin aynısı hazırlandı ve kültürdeki medyum uzaklaştırılarak bu saklama medyumunu kullanıldı.
5. Steril kriyotüplere aktarılan hücrelerin üzerine bu saklama medyumundan konuldu ve pipetleme yapıldı. Daha sonra hücreler diğer moleküler süreçlerde kullanılmak üzere -80°C'de saklandı.

### 3.2.4. Kültüre edilmiş lenfositlerden total RNA izolasyonu ve ölçümü

Lenfosit kültürü deneyleri tamamlandıktan sonra çalıştığımız genin ekspresyon düzeyinin belirlenmesi için RNA izolasyonu deneylerine geçildi.

1. -80 °C'den çıkarılan örnekler erimeleri için birkaç saniye vorteks ile karıştırıldı.
2. 15 ml'lik steril falkon tüpleri hazırlanarak, tüplerin üzerine örnek numaraları yazıldı.
3. Her bir tüpün içerisine liziz tamponu konuldu.
4. Liziz tamponun üzerine 50 mM'lık 2-merkapto-etanol konuldu, liziz tamponu ve 2-mercapto-etanol iyice vorteks ile karıştırıldı.
5. Tamamen erimiş olan örnekler, pipetleme yapılarak otomatik pipetle liziz tamponu + 2-mercapto-etanol karışımının içine bırakıldı. İyice pipetleme yapıldı, çözelti tamamen homojen olana dek birkaç dakika karıştırıldı.
6. 45- 120 dk arası oda sıcaklığında inkübe edildi.
7. İnkübasyondan sonra her bir örnek için 1 ml %70 lik etil alkol konuldu.
8. 10-15 sn vorteks ile karıştırıldı.
9. Soğuk blok kullanılarak çalışılan örnek sayısı kadar filtreli tüp konuldu.
10. Her bir örneğin homojenatı (liziz tamponu+ 2-mercaptoetanol + örnek + etil alkol) tüpe eklendi.
11. 10 000 rpm'de santrifüj edildi.
12. Alt tüpte biriken sıvı temiz bir kaba veya atık kutusuna döküldü, tekrar homojenattan alınarak aynı işlem homojenat bitene kadar devam ettirildi.
13. Yıkama tamponu 1 konuldu.
14. 10 000 rpm'de santrifüj edildi.
15. Yeni ve temiz bir alt tüp konuldu, diğer alt tüp atıldı.
16. Her bir tüpe yıkama tamponu 2 eklendi.
17. 10 000 rpm'de santrifüj edildi.
18. Alt tüp içeriği döküldü, tekrar takıldı.
19. Tekrar yıkama tamponu 2 eklendi.
20. 10 000 rpm'de santrifüj edildi.
21. Soğutmalı santrifüjde 12 000 g'de çevrildi.
22. Steril tüplere hasta numaraları yazıldı.

23. Santrifüjden sonra alt tüp atıldı, filtre başka bir tüpün içerisine konuldu.
24. Her birine RNase-free su konuldu, oda sıcaklığında 2 dakika inkübasyona bırakıldı.
25. Soğutmalı santrifüjde 12 000 g'de santrifüj edildi. Filtreler çöpe atıldı, tüplerin kapakları kapatıldı. Tüpler -80°C'ye kaldırıldı.

RNA ölçümü, RNA izolasyonu sonrasında gerçekleştirildi. Her bir RNA örneğinden 1'er µl alınarak Nanodrop (Thermo Scientific) cihazı ile ölçüldü. RNA konsantrasyonu optik yoğunluğu (OD) 260 nm'de, RNA saflığı ise 260 nm/ 280 nm'deki OD değeri ile hesaplandı. RNA konsantrasyonu ve saflığının belirlenmesinde kullanılan formüller aşağıda görülmektedir.

$$\text{RNA konsantrasyonu (ng/}\mu\text{l)} = \text{OD 260 nm} \times \text{seyreltme faktörü} \times 40$$

$$\text{RNA saflığı} = \text{OD 260} / \text{OD 280} = 2$$

(Çalışmamızda kullanılan RNA'ların saflık değerleri yaklaşık olarak 2 ve 2'den daha düşük olarak kabul edilmiştir.)

### **3.2.5. mRNA'nın ters transkripsiyon işlemi ve cDNA (komplementer DNA) eldesi**

Polimeraz zincir reaksiyonuna (kantitatif gerçek zamanlı PZR) bağlı ters transkripsiyon, mRNA'ların, pre-mRNA'ların veya kodlamayan RNA'lar gibi diğer RNA türlerinin varlığını tespit etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yöntem, ilgili RNA'ya bağlanmış bir primer kullanılmasını içermektedir. mRNA için, primer genellikle bir sentetik oligo, rastgele bir heksamer karışımı veya spesifik bir transkripti (bir gene özgü primer) için tamamlayıcı olan sentetik bir DNA oligonükleotidi olmaktadır. Oluşan bu DNA yani RNA hibriti, ters transkripsiyon sırasında bir şablon olarak görev yapmakta, burada enzim ters transkriptazı, hedef RNA molekülünün bir kısmının tek iplikli bir cDNA (komplementer DNA) kopyasını üretmektedir. Rastgele heksamer hazırlama kullanılarak, bir popülasyondaki mRNA'ların ve pre-mRNA'ların tüm uzunluğu boyunca dizilerin temsili cDNA kopyalarının elde edilmesi mümkün olmaktadır. Bu cDNA daha sonra PCR için bir şablon olarak kullanılabilir (Rio 2014).

RNA izolasyonu işleminden sonra, genin ekspresyon miktarının belirlenmesi için izole edilmiş RNA'ların cDNA'ya dönüştürme işlemine geçildi.

1. RNA izolasyonu yapılmış örnekler ölçülerek ne kadar RNA içerdikleri tespit edildi, gerekli işlemler yapıldıktan sonra hesaplama yapıldı ve uygun olan örnekler cDNA'ya dönüştürüldü.
2. Kullanmadan önce bütün malzemeler -20 °C'den çıkarıldı.
3. Total RNA, Random Hexamer Primer (2µl) ve RNA'ya uygun hesaplanmış dH<sub>2</sub>O bu tüpe konuldu. Primer karışım içeriği Tablo 3-1'de gösterilmiştir.

**Tablo 3-1 Primer Karışım İçeriği**

<b>İçindekiler</b>	<b>Miktar</b>
<b>Total RNA</b>	100 ng
<b>Random Hexamer Primer, 600 pmol / µl</b>	2 µl 60 µM
<b>dH<sub>2</sub>O</b>	Örnekteki RNA miktarına göre değişken
<b>Toplam hacim</b>	11,4 µl

10 dakika 65°C'de primer karışımı içerisindeki RNA denatüre edildi.

4. Daha sonra her bir örnek için;

1. Transkriptaz Reaksiyon Tamponu 5X kons. 4 µl,
2. Koruyucu RNaz inhibitör 0,5 µl,
3. Deoksinükleotid karışımı, 10 mM 2 µl,
4. DTT (DL-Ditiyotreitöl) 1µl,
5. Transkriptör Yüksek uyumlu Ters Transkriptaz 1,1 µl alındı ve iyice pipetleme yapıldı.

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılan maddeler ve maddelerin konsantrasyon miktarları Tablo 3-2'de gösterilmiştir.

**Tablo 3-2: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonunda kullanılan maddeler ve maddelerin konsantrasyon miktarları**

<b>İçerik</b>	<b>Miktar</b>	<b>Final Konsantrasyon</b>
<b>Transkriptör Ters</b>	1X	
<b>Transkriptaz</b>	4 µl	(8 mM MgCl <sub>2</sub> )
<b>Reaksiyon tamponu, 5X kons.</b>		
<b>Koruyucu RNaz inhibitörü (40 U/µl)</b>	0.5 µl	20 U
<b>dNTP karışımı, her biri 10 mM</b>	2 µl	her biri 1 mM
<b>DTT</b>	1 µl	5 mM
<b>Transkriptör Ters Transkriptaz</b>	1,1 µl	10 U
<b>Total Hacim</b>	20 µl	

75 dakikalık bir inkübasyona konuldu. Bu 75 dakikalık inkübasyon 3 aşamada gerçekleştirildi;

10 dakika 29°C	}
60 dakika 48°C	
5 dakika 85°C	

### 3.2.6. Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Gerçek Zamanlı kantitatif PZR (kPZR), geleneksel PZR'ye çok benzemektedir. kPZR ile PZR ürününün miktarı, geleneksel PZR ile her amplifikasyon turundan sonra ölçülürken, PZR ürün miktarı sadece amplifikasyonun son noktasında ölçülmektedir (Pals 2001; Bonnet 1999).

Gerçek Zamanlı kantitatif PZR tekniğiyle amplifikasyon ürünleri ölçülmektedir. Floresan bir etiket kullanılarak üretilmektedir. Amplifikasyon sırasında, bir floresan boya, ya doğrudan ya da dolaylı olarak etiketlenmiş bir hibritleme probu vasıtasıyla biriken DNA moleküllerine bağlanmakta ve amplifikasyon işleminin her bir döngüsü sırasında floresan değerleri kaydedilmektedir.

Floresan sinyal, geniş aralıktaki DNA konsantrasyonu ile doğru orantılı olmaktadır ve PZR ürünü ile floresan yoğunluğu arasındaki doğrusal korelasyon, reaksiyonun başlangıcında mevcut şablon miktarını hesaplamak için kullanılmaktadır. Floresansın ilk olarak taban çizgisi veya arka plan üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildiği noktaya Ct Değeri (eşik döngüsü) denmektedir.

Ct Değeri, kantitatif PZR için en önemli parametredir. Bu değer, örneklerdeki DNA miktarını ölçmek için belirlenmelidir. İlk kopya sayısının logaritması ile ters orantılı olmaktadır. Eşik, amplifikasyon taban çizgisinin üstünde ve üstel artış fazı içinde ayarlanmalıdır. Temel çizgi, ortalama sinyalinin belirleyerek ve bu ortalamanın 10 kat daha yüksek bir eşik seviyesini ayarlayarak floresan sinyalinin eşik seviyesini hesaplanmaktadır.

Teoride, bütün sayılarda eşit sayıda molekül bulunur. Bu nedenle, eşik seviyesinde, tüm reaksiyonların eşit sayıda spesifik ampikon içerdiği varsayılmaktadır. İlk örnek DNA miktarı arttıkça, biriken ürün daha erken tespit edilir. Bu durumda daha düşük Ct değeri ortaya çıkmaktadır (Pals 2001; Bonnet 1999).

Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu deneylerini gerçekleştirmek için çeşitli primer ve prob formatları bulunmaktadır. Analizlerin büyük çoğunluğu 5' nükleaz formatını kullanmaktadır. Bu format, kullanılan polimerazın doğal nükleaz aktivitesine bağlı olarak bir flüoresan sinyalin salınması ve üretilmesi ile işlev görmektedir. Analiz işleminin gerçekleştirilmesi için bir çift PZR primeri ve 5' haberci ve 3' engelleyici



(söndürücü) molekülü ile işaretlenmiş bir prob gerektirmektedir. Mevcut problemler iki farklı kategoriye ayrılmaktadır: Doğrusal problemler ve yapılandırılmış problemler.

Doğrusal problemlerin başlıca avantajları, ikincil yapı optimum hibridizasyon verimliliğine izin vermesi, tasarım ve kullanımı son derece basit olmasıdır. En çok ortak doğrusal problemler aşağıda açıklanmaktadır. Bu bölümde bulunan tüm problemler FRET (Floresan rezonans enerji transferi) tabanlıdır. Hidroliz Problemleri, Çift Etiketli Flüoresan Problemler (ÇEFP) veya TaqMan olarak da bilinmektedir.

TaqMan yöntemi 5'-3' prensibine dayanmaktadır. *Thermus aquaticus* (Taq) DNA polimerazının eksonükleaz aktivitesi, bir tamamlayıcı hedefe melezlendiğinde etiketli bir probun yarılmalarını sağlamaktadır. Sondanın 5' ucuna bir florofor ve 3' ucuna bir engelleyici (söndürücü) eklenmiştir. Prob için tamamlayıcı ampikon yoksa, prob sağlam kalır ve düşük floresans tespit edilir. PZR, tamamlayıcı bir hedefle sonuçlanırsa, prob, PZR'nin her bir yakalama adımında kendisine bağlanmaktadır.

Taq enziminin çift iplikçiğe özgü 5'-3' nükleaz aktivitesi probun 5' ucunu değiştirmekte ve daha sonra bozmaktadır. Bu süreç, florofor ve engelleyici (söndürücü)leri mekansal olarak ayıran bir çözelti haline getirmekte ve haberciden gelen floresanda geri dönüşümsüz bir artışa yol açmaktadır. Reaksiyon koşulları kontrol edilebilmektedir (Pals 2001; Bonnet 1999).

Gerçek Zamanlı PZR, Roche LightCycler<sup>®</sup> 1.5 (Roche Applied Biosystems<sup>™</sup>, California, USA) cihazı ve TaqMan<sup>®</sup> problemleri kullanıldı. Bu işlem, LightCycler<sup>®</sup> TaqMan<sup>®</sup> Master kiti (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi.

Ana karışım 5X konsantrasyonda hazırlandı. Buz üzerinde uygun bir tüp içerisinde PZR karışımı hazırlanarak belirtilen bileşenler sırayla eklendi ve her bir reaksiyon için 20 µl PZR karışımı hazırlandı. Polimeraz zincir reaksiyonu karışımındaki maddeler ve konsantrasyonları Tablo 3-3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3-3: Polimeraz Zincir Reaksiyonu Karışımındaki maddeler ve konsantrasyonları**

Bileşen	Konsantrasyon	Hacim	Son Konsantrasyon
Su	-	10 µl	-
Master Mix	5x kons.	4 µl	1x kons.
RealTime primer-prob karışımı	20x kons.	1 µl	Her biri 8 pmol primerler, 4 pmol UPL prob
<b>Toplam Hacim</b>		15 µl	

Elde edilen karışım vortekslendi. Her bir kapillere 15 µl PZR karışımı eklendi. Daha sonra her bir örneğe cDNA'dan 5 µl ilave edildi ve 3000 rpm'de 5 sn santrifüj edildi. Gerçek zamanlı PZR program tablosu Tablo 3-4'te gösterilmiştir.

**Tablo 3-4: Gerçek Zamanlı PZR Program Tablosu**

Program İsmi	Döngüler	Analiz Modu	Program İsmi
<b>Ön-İnkübasyon</b>		1	Yok
<b>Amplifikasyon</b>		45	Kantifikasyon
<b>Soğutma</b>		1	Yok
<b>Sıcaklık Hedefleri</b>			
<b>Hedef (°C)</b>	Süreler (sa:dd:sn) (yaklaşık)	Artırış Hızı(°C/s)	Edinim Modu
<b>Ön-İnkübasyon</b>			
<b>95 °C</b>	00:10:00	20	Yok
<b>Amplifikasyon</b>			
<b>95 °C</b>	00:00:10	20	Yok
<b>60 °C</b>	00:00:30	20	Yok
<b>72 °C</b>	00:00:01	20	Tek
<b>Soğutma</b>			
<b>40 °C</b>	00:00:30	20	Yok

Ön-İnkübasyon: cDNA'nın denatürasyonunun gerçekleştiği işlem. Amplifikasyon: Hedef DNA'nın çoğaltılması işlemi.

### 3.2.7. ELİZA (Enzime Bağlı İmmünosorbent Analizi) Yöntemi ile NEGR1 protein düzeylerinin belirlenmesi

Renk değişimi yoluyla antijen-antikor reaksiyonları gösteren kantitatif analitik yöntemde enzime bağlı immünosorbent teste (ELİZA) denilmektedir. Eliza, biyolojik sıvılardaki moleküllerin varlığının ve konsantrasyonunu belirlemede kullanılan bir tekniktir.

Eliza tipleri kullanılan alanlara ve istenilen sonuçlara göre; direkt, indirekt, sandviç ve rekabetçi olmak üzere 4 tiptedir.

Sandviç eliza yönteminde kuyucuklar bir yakalama karşıtı gövdeyle kaplanır ve bloke edilir. Örnek, antikorla kaplanmış mikropilaya kuyularına eklenmekte; daha sonra, plaka bir süre inkübe edilmekte ve yıkanmaktadır. Yıkama adımını takiben, antijene özgü enzim ile etiketlenen antikorlar eklenmekte ve inkübe edilmektedir. Enzim aktivitesini ortaya çıkarmak için, enzim substratı ortama eklenmekte ve renklendirme sağlanmaktadır. Renklenme, pozitif bir sonuç göstermekteyken, renklenme eksikliği, enzim eksikliğini veya negatif bir sonucu göstermektedir. İlgili protein, iki antikor molekülü arasında kaldığından dolayı, bu yöntemde sandviç eliza denmektedir (Aydın 2015).

Çalışmamızda Elabscience<sup>®</sup> Human NEGR1 (Neuronal Growth Regulator 1) ELISA Kiti kullanılmıştır. Çalışma protokolü bu kite göre düzenlenmiştir.

1. Her kuyu başına 100 µL standart, kör veya örnek eklendi. 90 dakika 37°C'de inkübe edildi.
2. Hemen her bir kuyuya 100 µL Biotinile Algılama Antikor çalışma çözeltisi eklendi. 37°C'de inkübe edildi.
3. Her bir kuyu aspire edildi ve yıkandı, bu işlem üç kez tekrarlandı. Her bir kuyuya Yıkama Tamponu konuldu. Plaka ters çevirildi ve kalın temiz emici kağıda döküldü.
4. Her kuyuya HRP Konjugatı çalışma çözeltisi eklendi. Plaka mühürleyici ile örtüldü, 37°C'de inkübe edildi.
5. Yıkama işlemi beş kez tekrarlandı.

6. Her kuyuya Substrat Solüsyonu eklendi. Yeni bir plaka mühürleyici ile kaplandı. 37°C'de inkübe edildi.
7. Her kuyuya durdurucu çözelti eklendi. Ardından, rengin hemen sarıya dönmesi beklendi.
8. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucusu kullanarak, her kuyunun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi ve protein düzeyi belirlenmiş oldu. Total protein Lowry- Hertrea modifiye yöntemiyle ölçüldü (Lowry ve ark. 1951).

### 3.2.8. Psikiyatrik Ölçekler

Geçtiğimiz yıllarda, bir dizi klinisyen tarafından derecelendirilmiş ve hastaya göre değerlendirilen araçlar arasında, ilkokul öncesi çalışmalarda, klinik deneyler diğerlerine göre daha başarılı olmuş ve depresyonun klinik araştırması için altın standart haline gelmiştir. Mevcut tüm bu ölçümler ve klinik çalışmalardaki değişken performanslarının kanıtları, güvenilir, geçerli ve depresyon klinik çalışmalarının değerlendirilmeleri için daha önemli bir hale gelmektedir.

Araştırmalar sonucunda klinisyenler tarafından 3 adet altın standart derecelendirme ölçeği belirlenmiştir (Baer ve Blais 2009). Bunlar:

1. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) (klinisyen tarafından uygulanan)
2. Beck Depresyon Envanteri (BDE) (hasta tarafından uygulanan)
3. Depresif Semptomiyoloji Envanteri (DSE) (hasta tarafından değerlendirilen veya klinisyen tarafından uygulanan)

Çalışmamızda bu testler arasından 2 tanesi (HAM-D ve BDE) seçilerek MDB'li hastalara uygulanmıştır.

### 3.2.8.1. Hamilton Depresyon Ölçeği Testi (HAM-D)

Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), depresyon için geliştirilecek en erken ölçeklerden biridir ve hastalar arasında depresyon şiddetini değerlendirmeyi amaçlayan klinisyenlik ölçeğidir. Orijinal HAM-D 21 maddeyi içermekteydi, ancak Hamilton son dört maddenin (günlük varyasyon, duyarsızlaşma / derealizasyon, paranoid semptomlar ve obsesif kompulsif semptomlar) toplam skora göre sayılmaması gerektiğine dikkat çekmiştir çünkü bu semptomlar nadirdir ya da depresyon şiddetini etkilemez. Bu nedenle, HAM-D'nin 17 maddelik versiyonu klinik çalışmaların standardı haline gelmiştir ve yıllar boyunca depresyonda kontrollü klinik çalışmalar için en yaygın olarak kullanılan ölçek olmuştur (Hamilton ve White 1960).

Çalışmamızda MDB'li hastalara Hamilton Depresyon Ölçeği Testi yapıldıktan sonra puanları toplandı ve hastaların depresyon şiddeti belirlendi. Hamilton depresyon ölçeği puanlama tablosu Tablo 3-5'te gösterilmiştir.

**Tablo 3-5: Hamilton Depresyon Ölçeği Puanlama Tablosu**

<b>Değerlendirme</b>	<b>Toplam</b>
<b>Depresyon yok</b>	0-13
<b>Hafif depresyon</b>	14-27
<b>Orta depresyon</b>	28-41
<b>Şiddetli depresyon</b>	42-53

### 3.2.8.2. Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Beck Depresyon Envanteri, kendi kendini derecelendirme ölçümünü sağlamaktadır. Depresyonun davranışsal belirtilerini (Beck ve ark. 1961) anlamamızı sağlamaktadır ve sonuç olarak özellikle çok merkezli çalışmalarda değerli olan yararlı ve doğru bir araştırma aracıdır. Kolayca yanıtlanabilen, klinisyen tarafından kolay ve hızlı bir şekilde puanlanan, kolayca uygulanabilir, doğru ve güvenilir olması gerekmektedir. Mevcut ölçekler, birkaç dakika içinde hasta tarafından kolayca tamamlanabilir ve puanlanabilir. Beck Depresyon Ölçeği, 21 maddeden oluşan bir ölçektir. Bu ölçekte, uyku, sinirlilik, endişe, hayata karşı ilgi gibi birçok faktör incenebilir ve hastanın durumuyla ilgili pek çok bilgi edinilebilmektedir (Beck ve ark. 1961).

Çalışmamızda MDB'li hastalara Beck Depresyon Envanteri yapıldıktan sonra puanları toplandı ve hastaların depresyon şiddeti belirlendi. Beck depresyon envanteri puanlama tablosu Tablo 3-6'da gösterilmiştir.

**Tablo 3-6: Beck Depresyon Envanteri Puanlama Tablosu**

<b>Depresyon derecesi</b>	<b>Toplam</b>
<b>Minimal depresyon</b>	0-9
<b>Hafif depresyon</b>	10-16
<b>Orta depresyon</b>	17-29
<b>Şiddetli depresyon</b>	30-63

### 3.2.9. İstatistiksel Analiz

Ölçümsel değerler ortalama ve aralık değerler olarak ve kategorik değerler gözlem sayısı (n) ve (%) ile ifade edildi. MDB ve kontrol grubundaki kategorik değişkenler ki kare ( $\chi^2$ ) veya Fisher's exact test, kantitatif değişkenler Student's t testi veya Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (Gerçek zamanlı kantitatif PZR) deneylerinden elde edilen MDB ve kontrol gruplarına ait Ct değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplanarak göreceli mRNA düzeyleri belirlendi.

$$\Delta Ct = 2^{(Ct \text{ Referans gen} - Ct \text{ hedef Gen})}$$

Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi. Tüm değerlendirmeler SPSS 21.0 programı kullanılarak yapıldı.



#### 4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniklerinde muayene olmuş ve DSM-5 ölçütlerine uygun olarak majör depresyon bozukluğu (MDB) tanısı almış, ilk defa tanı konulmuş ya da daha önce hiç ilaç kullanmamış olan 40 hasta (30 kadın, 10 erkek) seçilerek kan örnekleri toplandı. Kontrol grubu olarak 40 kontrol (27 kadın, 13 erkek) kan örneği toplandı ve çalışma grubumuz oluşturuldu. Çalışma grubu oluşturulurken, çalışmaya alınan hiçbir kişinin birbiriyle akrabalık ilişkisi bulunmaması, MDB'li bireylerin daha önce hiç ya da uzun süredir antidepresan kullanmaması, çalışmaya alınan bireylerde kronik bir hastalığının olmaması, MDB'li bireylerde kanser ya da organ yetmezliği gibi ciddi bir hastalığının olmaması ve tamamlanmamış kemoterapi, radyoterapi, enfeksiyona bağlı ilaç tedavisinin olmaması gibi kriterlere dikkat edildi.

MDB hastalarından alınan periferik kanlardan lenfosit izolasyonu yapıldı. MDB'li hastalardan ve kontrol grubundan alınan lenfosit örnekleri 2'şer gruba ayrıldı. Bu gruplar; MDB grubu, kontrol grubu, fluoksetin uygulaması yapılan MDB grubu ve fluoksetin uygulaması yapılan kontrol grubu kontrol grubu olarak gruplandırıldı. Her bir grupta 40 örnek olacak şekilde ayarlandı. İzole edilen lenfositler kültüre alındı. Kültür işlemi bittikten sonra gen ekspresyonu (kantitatif gerçek zamanlı PZR) ve protein ekspresyonu (ELİZA) çalışıldı.

MDB ve kontrol gruplarının demografik bulguları karşılaştırıldığında cinsiyet ile MDB arasında anlamlı bir sonuç bulunamadı ( $p = 0,45$ ). Ancak iki grup arasında aile öyküsü (ailede psikiyatrik hastalığı olan birinci dereceden akrabanın bulunması) ile MDB karşılaştırıldığında istatistiksel olarak pozitif yönde bir ilişki bulundu ( $p = 0,000$ ). MDB ve kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal açıdan bulguları Tablo 4-1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4-1: MDB ve kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal açıdan karşılaştırılması**

<b>Parametre</b>	<b>MDB (n=40)</b>	<b>Kontrol (n=40)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (ort. ± SD)</b>	34,45 ± 11,45	32,75 ± 12,46	0,52
<b>Başlangıç yaşı (ort. ± SD)</b>	31,38 ± 11,12	-	
<b>Cinsiyet (E/K, %)</b>	10/30 (25,0/75,0)	13/27 (32,5/67,5)	0,45
<b>Lenfosit%</b>	30,13 ± 9,38 (n=24)	32,35 ± 5,56 (n=22)	0,33
<b>TSH (mIU/mL)</b>	2,51 ± 2,74 (n=18)	2,16 ± 1,20 (n=18)	0,62
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	183,63 ± 25,69 (n=8)	206,5 ± 55,38 (n=20)	0,27
<b>HDL (mg/dl)</b>	46,43 ± 10,06 (n=7)	56,00 ± 16,26 (n=20)	0,15
<b>LDL (mg/dl)</b>	118,71 ± 19,23 (n=7)	135,80 ± 45,14 (n=20)	0,34
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	117,63 ± 65,19 (n=8)	147,05 ± 119,18 (n=19)	0,51
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,73 ± 5,06	24,62 ± 4,35	0,29
<b>Sigara</b>			
<b>Hiç içmeyen (n, %)</b>	22 (55,0)	28 (70,0)	0,16
<b>1-25 arası içen (n, %)</b>	13 (32,5)	11 (27,5)	
<b>25-50 arası içen (n, %)</b>	5 (12,5)	1 (2,5)	
<b>Alkol</b>			
<b>Hiç içmeyen (n, %)</b>	35 (87,5)	28 (70,0)	0,10
<b>Ayda 1-2 kez içen (n, %)</b>	3 (7,5)	4 (10,0)	
<b>2-3 ayda bir içen (n, %)</b>	2 (5,0)	8 (20,0)	

**Tablo 4-1: MDB ve kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal açıdan karşılaştırılması (Tablo 4-1'in devamı)**

<b>Parametre</b>	<b>MDB (n=40)</b>	<b>Kontrol (n=40)</b>	<b>p</b>
<b>Spor</b>			
<b>0 gün (n, %)</b>	34 (85,0)	10 (25,0)	0,00
<b>1 gün (n, %)</b>	3 (7,5)	26 (65,0)	
<b>2 gün (n, %)</b>	2 (5,0)	1 (2,5)	
<b>3 gün (n, %)</b>	1 (2,5)	2 (5,0)	
<b>5 gün (n, %)</b>	0 (0,0)	1 (2,5)	
<b>Uyku Durumu</b>			
<b>1-4 saat (n, %)</b>	8 (20,0)	2 (5,0)	0,08
<b>4-7 saat (n, %)</b>	18 (45,0)	24 (60,0)	
<b>7-10 saat (n, %)</b>	10 (25,0)	13 (32,5)	
<b>10- 12saat (n, %)</b>	4 (10,0)	1 (2,5)	
<b>Psikiyatrik komorbidite (+/-, %)</b>	6/34 (15,0, 85,0)	0/40 (0,0/100,0)	0,01
<b>Medeni durum</b>			
<b>Bekar (n, %)</b>	16 (40,0)	28 (70,0)	0,00
<b>Evli (n, %)</b>	24 (60,0)	12 (30,0)	
<b>Aile öyküsü</b>			
<b>Ailede psik hast olmayan (n, %)</b>	40 (100,0)	34 (85,0)	0,00
<b>Aileden psik hasta olan (n, %)</b>	0 (0,0)	6 (15,0)	

BKİ: Beden kitle indeksi

MDB grubunun demografik ve biyokimyasal verilerinde kadın ve erkek bireyler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. MDB grubunun demografik ve biyokimyasal değerlerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması Tablo 4-2’te gösterilmiştir.

**Tablo 4-2: MDB grubunun demografik ve biyokimyasal değerlerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması**

<b>Parametre</b>	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (ort. ± SD)</b>	34,20 ± 12,70 (n=10)	34,53 ± 11,24 (n=30)	0,88
<b>Başlangıç yaşı (ort. ± SD)</b>	29,20 ± 11,12 (n=10)	32,10 ± 11,21 (n=30)	0,55
<b>Lenfosit%</b>	33,77 ± 13,29 (n=4)	29,40 ± 8,67 (n=20)	0,64
<b>TSH (mIU/mL)</b>	1,53 ± 0,00 (n=1)	2,57 ± 2,821 (n=17)	0,63
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	190,50 ± 24,74 (n=2)	181,33 ± 27,86 (n=6)	0,73
<b>HDL (mg/dl)</b>	32,00 ± 0,00 (n=1)	48,83 ± 8,54 (n=6)	0,13
<b>LDL (mg/dl)</b>	107,00 ± 0,00 (n=1)	120,67 ± 20,29 (n=6)	0,31
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	166,00 ± 104,65 (n=2)	101,50 ± 50,11 (n=6)	0,18
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,29 ± 4,06 (n=10)	25,88 ± 5,40 (n=30)	0,83
<b>Beck Skoru</b>	35,10 ± 10,35 (n=10)	38,37 ± 8,43 (n=30)	0,33
<b>Hamilton Skoru</b>	27,90 ± 6,08 (n=10)	30,13 ± 8,41 (n=30)	0,14

Kontrol grubunda cinsiyet ile HDL istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç gözlemlenmiştir (p = 0,02). Kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal değerlerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması Tablo 4-3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4-3: Kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal değerlerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması**

<b>Parametre</b>	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (ort. ± SD)</b>	31,15 ± 15,32 (n=13)	33,52 ± 11,06 (n=37)	0,26
<b>Lenfosit%</b>	36,38 ± 5,32 (n=5)	31,165 ± 5,19 (n=17)	0,07
<b>TSH (mIU/mL)</b>	1,54 ± 0,57 (n=3)	2,28 ± 1,27 (n=15)	0,21
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	224,50 ± 85,49 (n=4)	202,00 ± 48,11 (n=16)	0,70
<b>HDL (mg/dl)</b>	41,25 ± 10,90 (n=4)	59,69 ± 15,45 (n=16)	0,02
<b>LDL (mg/dl)</b>	156,20 ± 52,15 (n=5)	129,00 ± 42,30 (n=15)	0,27
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	205,00 ± 143,42 (n=5)	126,36 ± 107,63 (n=14)	0,13

MDB ve kontrol grubunun lenfosit hücre kültüründe NEGR1 gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ( $p = 0,11$ ). Ancak iki grup arasında NEGR1 protein düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla NEGR1 protein düzeyleri yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,01$ ).

MDB grubu için NEGR1 mRNA düzeyleri 0,0112-14,6900, ortalama değeri ise 1,6839'dur. NEGR1 protein düzeyleri 6,268-773,263, ortalama değeri ise 107,263'tür.

Kontrol grubu için NEGR1 mRNA düzeyleri 0,0193-1,2400, ortalama değeri ise 0,2754'dür. NEGR1 protein düzeyleri 10,713-197,993, ortalama değeri ise 30,294'tür. MDB ve kontrol grubunun NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeyleri Tablo 4-4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4-4: MDB ve kontrol grubunun NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeyleri**

Parametre	MDB grubu	Kontrol grubu	p
<b>NEGR1 mRNA düzeyi</b>			
(Ort.)	1,6839	0,2754	0,11
Aralık	0,0112-14,6900 (n=17)	0,0193-1,2400 (n=33)	
<b>NEGR1 protein düzeyi</b>			
(pg/ml) (Ort.)	107,263	30,294	0,01
Aralık	6,268-773,263 (n=40)	10,713-197,993 (n=40)	

Ortalama ve standart sapma değerleri Student's t testi ile hesaplanmıştır. P değerleri nonparametrik Wilcoxon testi ile doğrulanmıştır.

Fluoksetin uygulaması yapılan MDB ve kontrol grubunun NEGR1 gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ( $p = 0,10$ ). Ancak iki grup arasında NEGR1 protein düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla NEGR1 protein düzeyleri yüksek ve pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur ( $p = 0,01$ ) (Tablo 4-5).

Fluoksetin uygulanan MDB grubu için NEGR1 mRNA düzeyleri 0,0088-7,0000, ortalama değeri ise 1,4149'dur. NEGR1 protein düzeyleri 5,666-590,691, ortalama değeri ise 102,252'dir.

Fluoksetin uygulanan kontrol grubu için NEGR1 mRNA düzeyleri 0,0092-1,8800, ortalama değeri ise 0,3670'dir. Aynı grubun NEGR1 protein düzeyleri, 9,495-213,728, ortalama değeri ise 37,995'tir. Fluoksetin uygulanan MDB ve fluoksetin uygulanan kontrol grubunun NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeyleri Tablo 4-5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4-5: Fluoksetin uygulanan MDB ve fluoksetin uygulanan kontrol grubunun NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeyleri**

Parametre	Fluoksetin (+) MDB grubu	Fluoksetin (+) kontrol grubu	p
<b>NEGR1 mRNA düzeyi</b>			
(Ort.)	1,4149	0,3670	0,10
Aralık	0,0088-7,0000 (n=12)	0,0092-1,8800 (n=30)	
<b>NEGR1 protein düzeyi</b>			
(pg/ml) (Ort.)	102,252	37,995	0,01
Aralık	5,666-590,691 (n=40)	9,495-213,728 (n=40)	

Ortalama ve standart sapma değerleri Student's t testi ile hesaplanmıştır. P değerleri nonparametrik Wilcoxon testi ile doğrulanmıştır.

MDB ve fluoksetin uygulanan MDB grubunda NEGR1 ekspresyonunun arttırdığı gözlenmiştir, ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamamıştır ( $p = 0,88$ ). NEGR1 protein düzeyleri, MDB grubunda artış göstermiştir, ancak bu artış istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamamıştır ( $p = 0,78$ ).

MDB grubu için NEGR1 mRNA düzeyleri 0,0112-14,6900, ortalama değeri ise 1,3454'tür. NEGR1 protein düzeyleri 6,268-773,263, ortalama değeri ise 102,252'dir.

Fluoksetin uygulanan MDB grubu için NEGR1 mRNA düzeyleri 0,0088-7,0000, ortalama değeri ise 2,2342'dir. NEGR1 protein düzeyleri, 5,666-590,691, ortalama değeri ise 107,263'tür. MDB ve fluoksetin uygulanan MDB gruplarının NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeyleri Tablo 4-6'da gösterilmiştir.

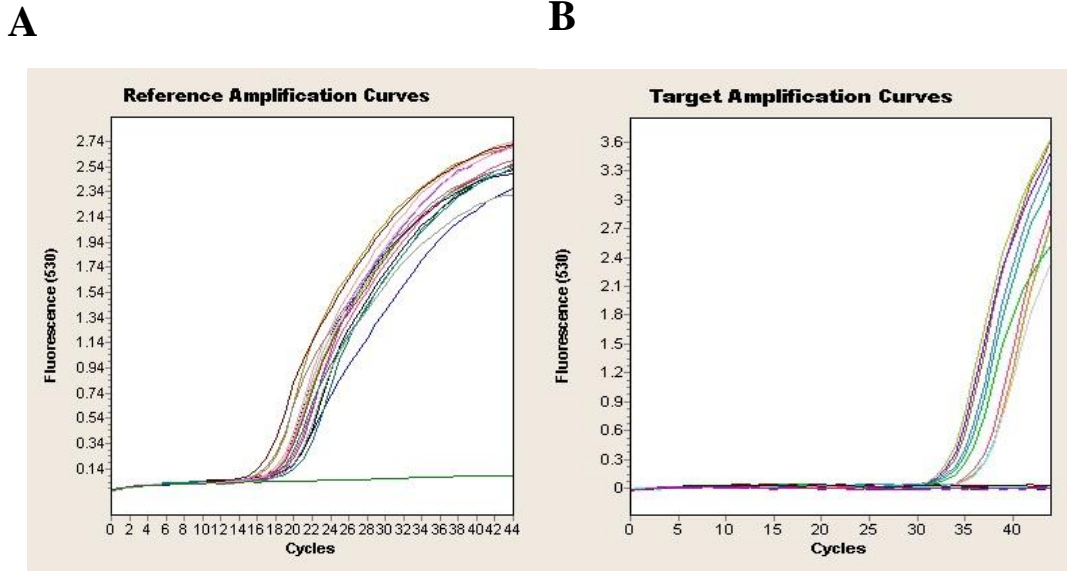
**Tablo 4-6: MDB ve fluoksetin uygulanan MDB gruplarının NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeyleri**

Parametre	MDB grubu	Fluoksetin uygulanan MDB grubu	p
<b>NEGR1 mRNA düzeyi</b>			
(Ort.)	1,3454	2,2342	0,88
Aralık	0,0112-14,6900 (n=17)	0,0088-7,0000 (n=12)	
<b>NEGR1 protein düzeyi</b>			
(pg/ml) (Ort.)	107,263	102,252	0,78
Aralık	6,268-773,263 (n=40)	5,666-590,691 (n=40)	

Ortalama ve standart sapma değerleri Student's t testi ile hesaplanmıştır. P değerleri nonparametrik Wilcoxon testi ile doğrulanmıştır.



MDB ve kontrol gruplarında referans ve hedef genin amplifikasyon eğrileri Şekil 4-1'de gösterilmektedir.



**Şekil 4-1: MDB ve kontrol gruplarında referans gen aktin beta (ACTB) ve hedef gen nöronal büyüme düzenleyici 1 (NEGR1) in amplifikasyon eğrileri**

MDB grubunda NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeyi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. MDB grubunda NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4-7’de gösterilmiştir.

**Tablo 4-7: MDB grubunda NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması**

<b>Parametre</b>	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>p</b>
<b>NEGR1 mRNA düzeyi</b>			
<b>(Ort.)</b>	1,2415	1,7429	0,76
<b>Aralık</b>	0,0000-2,3000 (n=2)	0,0112-14,6900 (n=15)	
<b>NEGR1 protein düzeyi</b>			
<b>(pg/ml) (Ort.)</b>	95,531	111,174	0,43
<b>Aralık</b>	7,877-326,673 (n=10)	6,268-569,733 (n=30)	

Ortalama ve standart sapma değerleri Student’s t testi ile hesaplanmıştır. P değerleri nonparametrik Wilcoxon testi ile doğrulanmıştır.

Fluoksetin uygulanan MDB grubunda NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeyi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Fluoksetin uygulanan MDB grubunda NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4-8’de gösterilmiştir.

**Tablo 4-8: Fluoksetin uygulanan MDB grubunda NEGR1 gen ekspresyonu ve protein düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması**

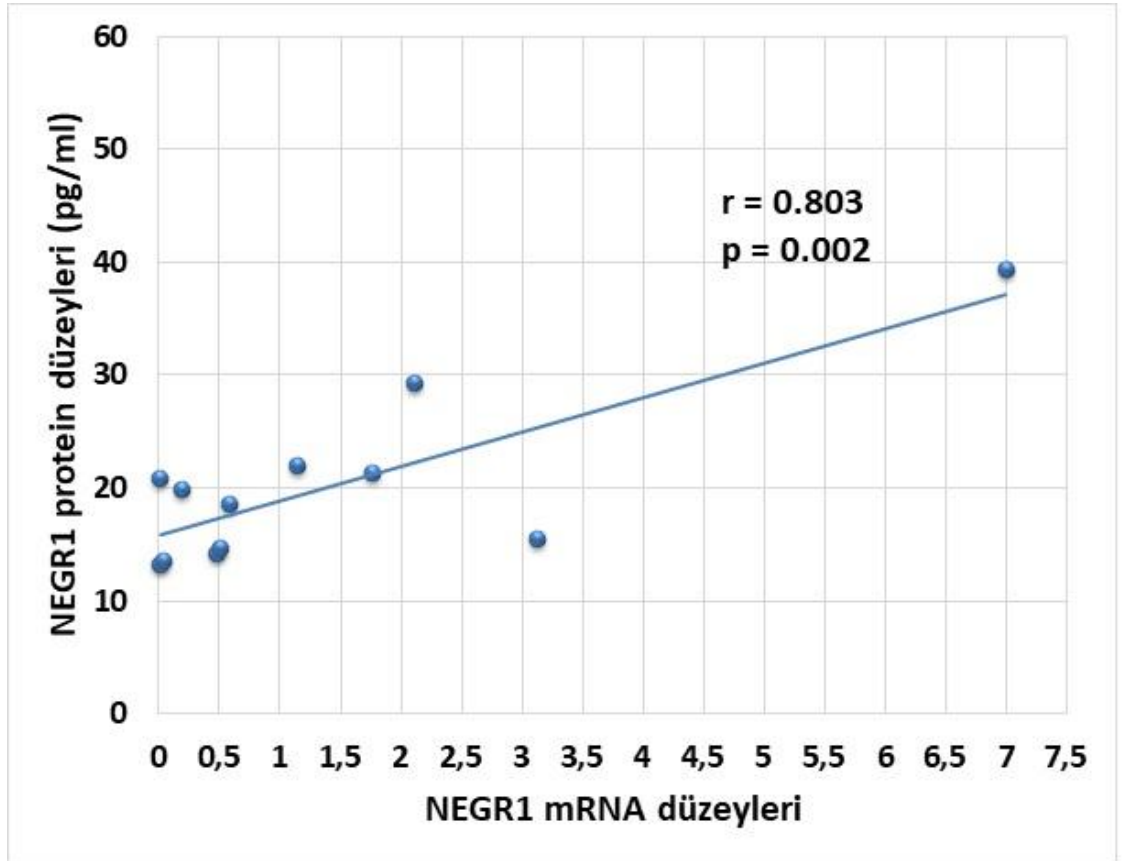
Parametre	Erkek	Kadın	P
<b>NEGR1 mRNA düzeyi</b>			
(Ort.)	1,1486	1,5036	0,64
Aralık	0,1830-2,1200 (n=3)	0,0088- 7,0000 (n=9)	
<b>NEGR1 protein düzeyi</b>			
(pg/ml) (Ort.)	97,985	103,675	0,41
Aralık	8,079- 351,954 (n=10)	5,666-590,691 (n=30)	

Ortalama ve standart sapma değerleri Student’s t testi ile hesaplanmıştır. P değerleri nonparametrik Wilcoxon testi ile doğrulanmıştır.

Kontrol grubunda uygulanan istatistiksel testler sonucunda anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

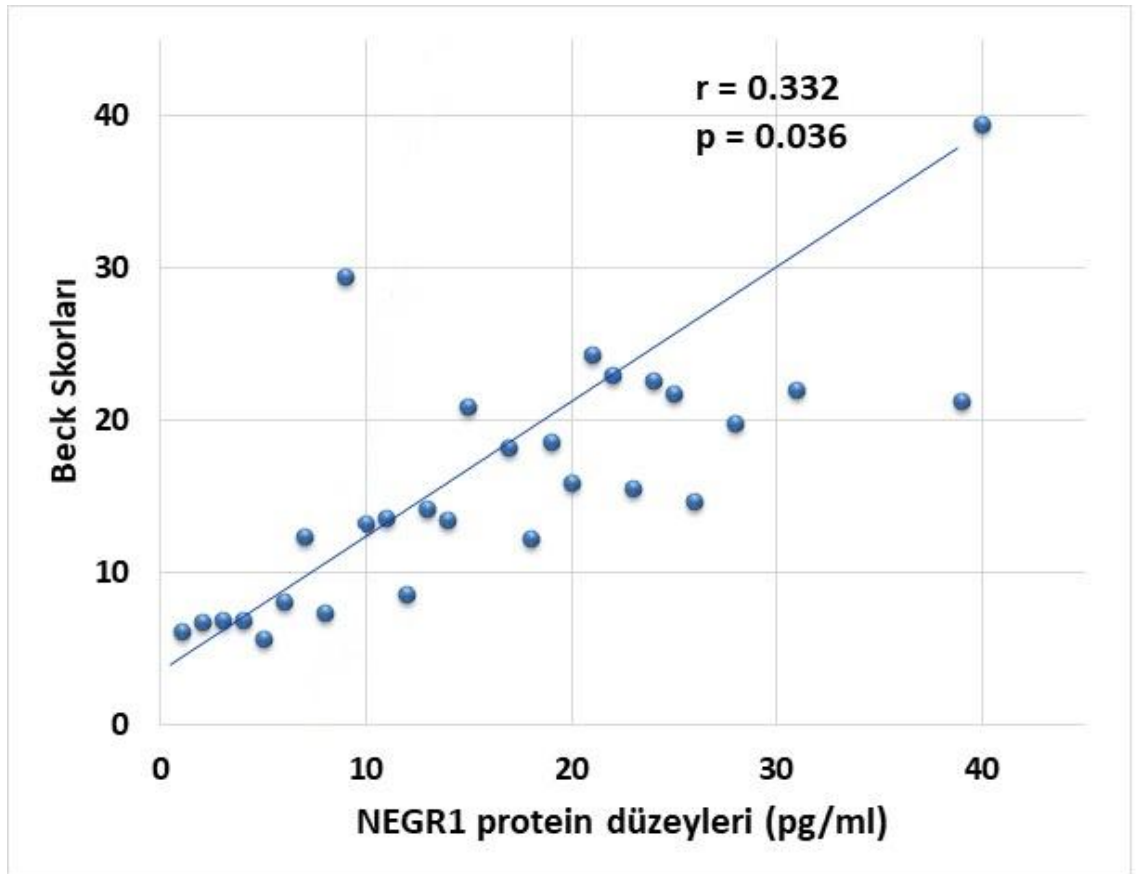
MDB grubunda NEGR1 ekspresyon düzeyleri ve NEGR1 protein düzeyleri (pg/mg total protein) Pearson korelasyon testi uygulanarak anlamlı derecede ilişkili bulundu ( $p = 0,00$ ;  $r = 0,73$ ). MDB grubunda NEGR1 protein düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında pozitif yönde ve anlamlı derecede korelasyon bulundu ( $p = 0,00$ ;  $r = 0,62$ ).

Fluoksetin uygulanan MDB grubunda NEGR1 gen ekspresyon düzeyleri ile protein düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı ( $p = 0,00$ ;  $r = 0,80$ ) Fluoksetin uygulanan MDB grubunda NEGR1 gen ekspresyon düzeyleri ve protein düzeyleri arasındaki korelasyon Şekil 4-2’de gösterilmiştir.



Şekil 4-2: Fluoksetin uygulanan MDB grubunda NEGR1 gen ekspresyon düzeyleri ve protein düzeyleri arasındaki korelasyon

NEGR1 protein düzeyi (pg/ml) ile Beck skoru arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p = 0,03$ ;  $r = 0,33$ ). Ancak NEGR1 protein düzeyi (pg/ml) ile Hamilton skoru arasında korelasyon bulunamadı ( $p = 0,08$ ;  $r = 0,27$ ). Fluoksetin uygulanan MDB grubunda NEGR1 protein düzeyi ve Beck skoru arasındaki korelasyon Şekil 4-3'te gösterilmiştir.



Şekil 4-3: Fluoksetin uygulanan MDB grubunda NEGR1 protein düzeyi ve Beck skoru arasındaki korelasyon

## 5. TARTIŞMA

Majör depresyon bozukluğu (MDB), dünyada yaygın olarak görülen bir hastalıktır. MDB yaygınlık yüzdesi % 2 ile 5 arasında değişmektedir (APA 1994).

MDB'nin multifaktöriyel kalıtım modeli göstermesinin anlaşılmasıyla birlikte, MDB gelişiminde, küçük etkileri olan çok sayıda genin rol oynadığı ve genetik faktörler ile çevre bileşenlerinin biraraya gelmesinin MDB'ye neden olduğu düşünülmektedir. MDB'nin genetik yatkınlık faktörleri hakkında pek çok çalışma yapılmaktadır (Lohoff 2010). MDB'nin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla ve genom bağlantılı çalışmaların artmasıyla birlikte nörogenezde rol oynayan genler öne çıkmaya başlamıştır. Nörogenezde rol oynayan genlerin MDB için aday olabileceği düşünülmektedir (Wray ve ark. 2018). Nörogenezle ilgili olan genlerden biri NEGR1 olarak belirtilmiştir (Pischedda ve ark. 2014). NEGR1, IgLON ailesi üyelerinden biridir (Tan ve ark. 2017). NEGR1 dışında, OBCAM, NTM, LAMP, ve IgLON5 proteinleri IgLON ailesinine mensup üyelerdir. NEGR1, 1. Kromozomun p31.1 bölgesinde bulunmaktadır ve büyüklüğü yaklaşık 886 908 bazdan oluşmaktadır (Vanaveski ve ark. 2017).

Yapılan bir araştırmada, MDB ile ilgili 15 gen bölgesi tespit edilmiş ve bu genlerden birinin NEGR1 geni olduğu saptanmıştır. NEGR1 rs11209948 ve rs2422321 SNP'lerinin potansiyel adaylar olarak gösterilebileceği düşünülmektedir (Lohoff 2010).

Genom çapında ilişki çalışmalarının (GWAS) meta-analizinin yapıldığı araştırma sonucunda MDB ile ilişkili 44 önemli gen ortaya çıkarılmıştır. Bu genlerden NEGR1 rs1432639 varyantının MDB ile ilgili potansiyel bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (Wray ve ark. 2018).

Biz çalışmamızda NEGR1'in MDB'li hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki ilişkisini ve bu grupların fluoksetinle olan ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda bu gruplar fluoksetin uygulanan ve uygulanmayan olarak ikiye ayrıldı. Çalışmamızda toplam 4 grup (MDB grubu, kontrol grubu, fluoksetin uygulaması yapılan MDB grubu ve fluoksetin uygulaması yapılan kontrol grubu) arasında NEGR1 mRNA ve protein düzeyleri karşılaştırıldı.

MDB'li 101 hasta ve 106 sağlıklı kişi ile yapılan bir araştırmada, MDB ile TSH (Tiroid Stimüle edici Hormon) arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (Gupta ve ark. 2017). Çalışmamızda MDB grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında MDB ile TSH arasında bir korelasyon tespit edildi. Gupta ve arkadaşlarının bulguları bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Yapılan başka bir araştırmada, 1. kromozom p31.1 bölgesinde interstisyel mikrolezyon bulunan 2 kardeşin detaylı anamnezi alınarak NEGR1 geninde oluşan delesyonun fenotip özellikleri belirlenmiştir (Genovese ve ark. 2015). NEGR1 genindeki kısmi delesyon sonucunda kardeşlerden birinde hipotirodizm gözlenmiştir.

Post mortem 37 şizofreni hastasının beyin dokusundan alınan örnek ile psikiyatrik tanı öyküsü olmayan 37 kontrolden oluşan gruplarla yapılan bir araştırmada, hasta ve kontrol gruplarına gen ekspresyonu analizi uygulanmıştır. Aynı zamanda, şizofreni hastalarının 6 tanesi MDB ile komorbidite göstermekte olduğu belirtilmiştir. Gen ekspresyon analizi sonucunda IgLON ailesi ile şizofreni arasındaki ilişkiler incelenmiştir. şizofreni hasta ve kontrol grupları sonuçları karşılaştırılmış ve şizofreni hastalarında NEGR1 gen ekspresyon düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı bulunmuştur. IgLON transkriptlerinin ekspresyon düzeyleri ile cinsiyet karşılaştırıldığında, cinsiyet farklılığının IgLON transkriptleri üzerinde bir etkisi olmadığı ortaya çıkmıştır (Karis ve ark. 2018). Bizim alışmamızda, IgLON ailesinden biri olan NEGR1'in mRNA düzeyi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDB hastalarında NEGR1 gen ekspresyon düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı bulunmuştur. Ancak sonuçlarımız istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Çalışmamızda, NEGR1'in mRNA düzeyi cinsiyet ile karşılaştırıldığında Karis ve arkadaşları ile uyumlu olarak iki grup arasında bir fark görülmedi. Ayrıca NEGR1 protein düzeyi ile cinsiyet karşılaştırıldığında da herhangi bir korelasyon bulunmadı.

Wistar tipi 54 erkek sıçan ile yapılan bir araştırmada, NEGR1 ekspresyonunu *in vivo* ortamında manipüle etmeye yönelik AAV (Adeno-ilişkili virüs) teknolojisi kullanılarak NEGR1 mRNA düzeyi ölçülmüştür ve NEGR1 mRNA düzeyinin arttığı gözlenmiştir. NEGR1 mRNA düzeyinin artışı sonucunda, lokomotor aktivitede azalma ve vücut ısısında düşme bulguları ortaya çıkmıştır (Boender ve ark. 2014). MDB'li 12 hastanın 1 hafta boyunca motor aktivitesi ölçülerek yapılan bir araştırmada, düşük motor aktivitesi ile MDB'nin patofizyolojisi bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Bewernick

ve ark. 2017). Çalışmamızda, MDB ve kontrol gruplarındaki spor aktivitesi kıyaslandığında düşük spor aktivitesiyle MDB arasında bir ilişki saptandı. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının haftada yaptığı spor aktivitesi ile NEGR1 mRNA düzeyi kıyaslandığında ve protein düzeyi kıyaslandığında ise anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Kontrol, bipolar, şizofreni ve MDB hastası ile yapılan bir çalışmada hastalardan alınan beyin-omurilik sıvılarında (BOS) 59 protein için BOS ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. İncelenen 59 protein istatistiksel olarak analiz edilmiştir ve en az iki çalışma grubu arasında %90 oranında kesin olarak ayrımı yapılabilen 16 protein tespit edilmiştir. Kontrol grubu ve MDB grubu karşılaştırıldığında NEGR1 protein düzeyinin MDB grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (Maccarrone ve ark. 2013). Çalışmamızda MDB ile kontrol grubu karşılaştırıldığında NEGR1 protein düzeyi MDB grubunda daha yüksek bulundu. Bulgularımız, Maccarrone ve arkadaşlarının bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada MDB'nin gelişme riskinin, birinci derece akrabalar arasında 2-3 kat arttırdığı bulunmuştur (Hyde ve ark. 2016). Bizim çalışmamızda MDB ve kontrol gruplarının aile öyküsü incelendiğinde, aile öyküsü ile MDB arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler, Hyde ve arkadaşlarının verileriyle paralellik göstermektedir.

İntegral membran proteinleri, gelişim sırasında işlevsel olan nöronal devrelerin kurulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Nöronal devrelerin bağlanması sırasında, ilk olarak hücre dışındaki çevreyi algılayan ve sinyalleşme kaskadlarını etkinleştiren hücre yüzeyi moleküllerine ihtiyaç duyulmaktadır. Hücre yüzeyinde bulunan integral proteinler, nöronal yapıların (aksonlar ve dendritler) büyümesinde, yönlendirilmesinde ve stabilizasyonunda rol almaktadır (Pischedda ve ark. 2014).

Farelerde yapılan bir araştırmaya göre integral membran proteinlerinden biri olan NEGR1'in entorinal korteksteki akson büyümesine katkı sağladığı gösterilmiştir (Singh ve ark. 2018). Sıçan kortikal nöron kültüründe yapılan çalışma sonucunda, NEGR1 ekspresyonu azaldığında olgun kortikal nöronların sayısında ve uzunluğunda önemli bir düşüşe neden olduğu görülmüştür. NEGR1 ekspresyon seviyesinin nöronal olgunlaşma ile ilişkili olduğunu ve nörit arborizasyonunun (tomurcuklanma) ve dendritik dikenlerin uygun gelişimini kontrol ettiği belirtilmiştir (Pischedda ve ark. 2014).



Hipokampal nöron kültürüyle yapılan bir çalışmada, NEGR1'in olgun nöronların dendritik postsinaptik bölgelerinde bulunduğu ve olgun nöronlarda NEGR1'in aşırı ekspresyonunun dendritik sinaps sayısını arttırdığı saptanmıştır (Hashimoto ve ark. 2008). Bizim çalışmamızda MDB ve kontrol grupları NEGR1 protein düzeyi bakımından karşılaştırıldığında, MDB grubunda NEGR1 proteininin yüksek düzeylerde gözlenmesinin MDB'nin patofizyolojisini etkileyebileceği düşünülmektedir.

MDB ve kontrol grupları ile NEGR1 protein düzeyi arasında anlamlı bir sonuç bulundu. Fluoksetin uygulanan MDB grubunda NEGR1 mRNA düzeyleri ile protein düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olarak korelasyon tespit edildi. Fluoksetin uygulanan MDB ve MDB grupları arasında NEGR1 protein düzeyleri açısından anlamlı bir sonuç bulunamadı. Fluoksetinin MDB grubunda NEGR1'i etkilemediği ve ilacın NEGR1'e herhangi bir katkısı olmadığı gözlemlendi. Fluoksetin uygulanan MDB grubunun NEGR1 protein düzeyi ile psikiyatrik bir ölçek olan Beck skoru arasında pozitif yönde bir korelasyon bulundu.

Çalışmamız MDB hastalarından alınan lenfositlerden elde edilen NEGR1 mRNA düzeyinin ve NEGR1 protein düzeyinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bulgularımıza göre, MDB hastalarında NEGR1 proteini kontrol grubuna göre artmış olarak bulunduğundan bu proteinin MDB hastalarında belirteç olarak kullanılabileceği ve MDB'nin moleküler patogeneze katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalışmamıza katılan MDB hastalarının sayısının az olması ve MDB hasta grubu ve kontrol grubuna ait biyokimyasal verilerin sayısının yeterli olmaması sebebiyle daha kapsamlı çalışmalar yapılması önerilmektedir.

Gelecekte hasta sayıları ve kontrol sayıları daha da artırılarak NEGR1 ve başka genlerin mRNA düzeyi ve protein düzeyinin ölçülmesi ve bu sonuçların MDB etiyojisi ile ilişkisinin incelenmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

Acheson, A., Conover, J.C., Fandl, J.P., DeChiara, T.M., Russell, M., Thadani, A., Squinto, S.P., Yancopoulos, G.D., Lindsay, R.M. (1995). A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature*, **374**, 450–453

Adams, F. (1929). *The Genuine Works of Hippocrates*. Translated from the Greek. New York: William Wood & Co.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition (DSM-5)*. (2013). Washington: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition (DSM-IV)*. (1994). Washington: American Psychiatric Association.

Aydın, S. (2015). A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*, **72**: 4-15.

Baer L. (Ed.) and Blais M.A. (Ed.) (2010). *Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health*. New York: Humana Press.

Barreto, R.A., Walker, F.R., Dunkley, P.R., Day, T.A., Smith, D.W. (2012). Fluoxetine prevents development of an early stress-related molecular signature in the rat infralimbic medial prefrontal cortex. Implications for depression? *BMC Neuroscience*. **13**: 125.

Beck, A.T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, **4**, 561-571.

Bewernick, B.H., Urbach, A.S., Bröder, A., Kayser, S. ve Schlaepfer, T.E. (2017). Walking away from depression-motor activity increases ratings of mood and incentive drive in patients with major depression. *Psychiatry Research*, **247** :68-72.

Bhowmik, D., Kumar, K.P., Srivastava, S., Paswan, S., Dutta, A.S. (2012). Depression Symptoms, Causes, Medications and therapies, *The Pharma Innovation*, **1**: 37-51.

Boender, A.J., van Gestel, M.A., Garner, K.M., Luijendijk, M.C.M., Adan, R.H.A. (2014). The obesity- associated gene *Negr1* regulates aspects of energy balance in rat hypothalamic areas. *Physiological Reports*, **2** (7): 1-9.

Bogavac-Stanojevic, N., Lakic, D. (2016). Biomarkers for Major Depressive Disorder: Economic Considerations, *Drug Development Research*, **77** (7): 374-378.

Bonnet, G., Tyagi, S., Libchaber, A., Kramer, F.R. (1999). Thermodynamic basis of the enhanced specificity of structured DNA probes. *Journal of Biochemical and Biophysical methods*, **96** (11): 6171-6176.

Bright, T. (1586). *A Treatise of Melancholia*. London: Thomas Vautrollier.

Bruel, O. (1957). Behandlung der Depression Zuständen mit haematoporphyrin Nencki, *Psychiatria et Neurologia*, **133**: 1-7.

Ceylan, M.E., Oral, T. (2001). *Duygudurum Bozuklukları. Araştırmada ve Klinik Uygulama'da Biyolojik Psikiyatri*, 4. Cilt Birinci Baskı, İstanbul: Yalancı Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş. s.11-21.

Crane, G.E. (1957). Iproniazid (Marsalid) phosphate: a therapeutic agent for mental disorders. *Psychiatric Research Reports*, **8**: 142-154.

Dean, J. and Keshavan, M. (2017). An Neurobiology of Depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, **27**: 101–111.

*Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization; 2017. Erişim 12.12.2018, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=09766AF7C200D35346E978708156F36B?sequence=1>

Erol, N., Kılıç, C., Ulusoy, M. ve ark. (1998). Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara.

Ferrari, A.J., Charlson, F.J., Norman, R.E., Patten, S.B., Freedman, G., Murray, C.J., Vos, T., Whiteford, H.A. (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Medicine*, **10** (11): 1-12.

Feighner, J.P., Robins, E., Guze, S.B., Woodruff, J.P., Winokur, G., Munoz, R. (1972). Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Archives of General Psychiatry*, **26** (1): 57-63.

Genovese, A., Cox, D.M., Butler, M.G. (2015). Partial Deletion of Chromosome 1p31.1 Including only the Neuronal Growth Regulator 1 Gene in Two Siblings. *Journal of Pediatric Genetics*, **4** (1): 23-28.

Gupta, S., Mukherjee, A., Biswas, S., Bose, S., Nath, S., Nath Das H. (2017). Evaluation of endocrine parameters as predictor of major depressive disorder. *Indian Journal of Psychological Medicine*, **39** (6): 766-769.

Güleç, C. (1981). *Affektif bozuklukların yaygınlığı ve bu konudaki tutumlar üzerine sağlık örgütlenirinin etkisini araştıran bir çalışma*. Yayımlanmamış Doçentlik Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.

Hamilton, M. and White, J.M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **23**: 56-62.

Hashimoto, T., Yamada, M., Maekawa, S., Nakashima, T., Miyata, S. (2008). IgLON cell adhesion molecule Kilon is a crucial modulator for synapse number in hippocampal neurons. *Brain Research*, **1224**: 1-11.

Hyde, C., Nagle, M.W., Tian C., Chen X., Paciga S.A., Wendland J.R., Tung J.Y., Hinds D.A., Perlis R.H., Winslo A.R. (2016). Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nature Genetics*, **48** (9): 1031-1036.

Galen. (1833). *De Symptomatum Differentis*. trans. G. Miles, (20th ed.). Leipzig: Cnobloch.

Gillis, A., Salfield, D.G. (1953). *Treatment of depressive states with dinitrile succinate*. *The Journal of Mental Science*, **99** (416): 542-546.

*NEGR1* (Protein Coding), Erişim 11.12.2018,  
GeneCards:<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NEGR1&keywords=NEGR1>

Karaj, V. (2016). *Majör depresyonda hipokretin reseptör gen polimorfizmlerinin araştırılması*, İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, s.52.

Karis, K., Eskla, K.L., Kaare, M., Täht, K., Tuusov, J., Visnapuu, T., Innos, J., Jayaram, M., Timmusk, T., Weickert, C.S., Väli, M., Vasar, E. ve Philips, M.A. (2018). Altered Expression Profile of IgLON Family of Neural Cell Adhesion Molecules in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Schizophrenic Patients. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **11**:8.

Kaya, B. ve Kaya, M. (2007). 1960'lardan Günümüze Depresyonun Epidemiyolojisi: Tarihsel Bir Bakış, *Klinik Psikiyatri*, **10** (6): 3-10.

Kendler, K.S., Karkowski, L.M., Prescott, C.A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *The American Journal of Psychiatry*, **156** (6): 837-841.

Kraepelin, E. (1891). *Ein Kurzes Lehrbuch der Psychiatrie*. Leipzig: Barth

Küey, L. (1985). *Yarıkentsel bir bölgede affektif bozuklukların yaygınlığı ve bozukluklara karşı gösterilen tutumları araştıran epidemiyolojik bir çalışma*. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.

Lee, A.W.S., Hengstler, H, Schwald, K, Berriel-Diaz, M, Loreth, D. ve ark. (2012). Functional Inactivation of the Genome-Wide Association Study Obesity Gene Neuronal Growth Regulator 1 in Mice Causes a Body Mass Phenotype. *PLoS ONE*, **7** (7): e41537.

Lindemann, M. (2010). *Medicine and Society in Early Modern Europe*. (2nd. Ed.) Cambridge, UK: Cambridge Press.

Lisiecka, D.M., O'Hanlon, E., Fagan, A.J., Carballedo, A., Morris, D., Suckling, J., Frodl, T. (2015). BDNF Val66Met polymorphism in patterns of neural activation in Individuals with MDD and healthy controls. *Journal of Affective Disorders*, **184**: 239-244.

Liu, Z., Zhu, F., Wang, G., Xiao, Z., Wang, H., Tang, J., Wang, X., Qiu, D., Liu, W., Cao, Z., Li, W. (2006). Association of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene SNP and haplotype with major depression. *Neuroscience Letters Supplement*, **404** (3): 358-362.

Lohoff, F.W. (2010). Overview of the Genetics of Major Depressive Disorder *Current Psychiatry Reports*, **12** (6): 539–546.

Loomers, H.P., Saunders, J.C., Kline, N.S. (1957). A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatric Research Reports*, **8**: 129-141.

Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., and Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry*, **193** (1): 265-275.

Maccarrone, G., Ditzen, C., Yassouridis, A., Rewerts, C., Uhr, M. ve ark. (2013). Psychiatric patient stratification using biosignatures based on cerebrospinal fluid protein expression clusters. *Journal of Psychiatric Research*, **47** (11): 1572–1580.

Mayberg, H.S. (2003). Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clinics of North America*, **13** (4): 805-815.

Önen, F.R., Kaptanoğlu, C., Seber, G. (1994). Kadınlarda depresyonun yaygınlığı ve risk faktörleri ile ilişkisi. *Kriz Dergisi*, **3** (12): 88-103.

Naseer, M.I., Rasool, M., Chaudhary, A.G., Sogaty, S., Karim, S., Schulten, H.J., Bibi, F., Pushparaj, P.N., Algahtani, H.A., Al-Qahtani, M.H. (2017). Chromosomal Micro-aberration in a Saudi Family with Juvenile Myoclonic Epilepsy. *CNS & neurological Disorders Drug Targets*, **16** (9): 1010-1017.

Nowell, Peter C. (1960). Phytohemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. *Cancer Research*, **20**: 462-6.

Overall, J.E., Hollister, L.E., Johnson, M., Pennington, V. (1966). Nosology of depression and differential response to drugs. *Journal of the American Medical Association*, **195**: 946-948.

Pals, G., Young, C., Mao, H.S., Worsham, M.J. (2001). Detection of a single base substitution in a single cell using the LightCycler. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, **47** (1-2): 121-129.

Pasco, J.A., Nicholson, G.C., Williams, L.J., Jacka, F.N., Henry, M.J., Kotowicz, M.A., Schneider, H.G., Leonard, B.E., Berk, M. (2010). Association of high-sensitivity



Creactive protein with de novo major depression. *The British Journal of Psychiatry*, **197** (5): 372– 377.

Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Bravo, L., Mico, A.J., Berrocoso, E. (2014). Fluoxetine: a case history of its discovery and preclinical development. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **9** (5): 567-78.

Pischedda, F., Szczurkowska, J., Cirnar, M.D., Giesert, F., Vezzoli, E., Ueffing, M., Sala, C., Francolini, M., Hauck, S.M., Cancedda, L., Piccoli, G. (2014). A cell surface biotinylation assay to reveal membrane-associated neuronal cues: Negr1 regulates dendritic arborization. *Molecular & Cellular Proteomics*, **13** (3): 733-48.

Pischedda, F., Piccoli, G. (2016). The IgLON Family Member Negr1 Promotes Neuronal Arborization Acting as Soluble Factor via FGFR2. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **13**; 8: 89.

Quetelet, A. (1994). A Treatise on Man and the Development of his Faculties. 1842. *Obesity Research*, **2** (1): 72-85.

Rietschel, M., Mattheisen, M., Frank, J., Treutlein, J., Degenhardt, F., Breuer, R., et al. (2010). Genome-wide association-, replication-, and neuroimaging study implicates HOMER1 in the etiology of major depression. *Biological Psychiatry*, **68** (6): 578-585.

Rio, D.C. (2014). Reverse transcription-polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Protocols*, **2014** (11): 1207-16.

Rozenszajn, L.A., Shoham, D., Kalechman, I. (1975). Clonal Proliferation of PHA stimulated Human Lymphocytes in Soft Agar Culture. *Immunology*, **29** (6): 1041-1055.

Saveanu, R.V. ve Nemeroff, C.B. (2012). Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *The Psychiatric Clinics of North America*, **35** (1): 51-71.

Schäfer, M., Bräuer, A.U., Savaskan, N.E., Rathjena, F.G., Brümmendorf, T. (2005). Neurotractin/kilon promotes neurite outgrowth and is expressed on reactive astrocytes after entorhinal cortex lesion. *Molecular and Cellular Neuroscience*, **29** (4): 580-590.

Sedivec, V. (1993). Mania and melancholia in the writings of Aretaeus. *Ceskoslovenská Psychiatrie*, **89** (6): 373-375.

Shadrina, M., Bondarenko, E.A. ve Slominsky P.A. (2018). Genetics Factors in Major Depression Disease. *Frontiers in Psychiatry*, **9**: 334.

Singh, K., Loreth, D., Pöttker, B., Hefti, K., Innos, J., Schwald, K., Hengstler, H., Menzel, L., Sommer, C.J. (2018). Neuronal Growth and Behavioral Alterations in Mice Deficient for the Psychiatric Disease-Associated Negr1 Gene. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **11**:30.

Sniekers, S., Stringer, S., Watanabe, K., Jansen, P.R., Coleman J.R.I. ve ark. (2017). Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. *Nature Genetics*, **49** (7): 1107–1112.

Stahl, S.M., Grady, M.M., Moret, C., Briley, M. (2005). SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS spectrums*, **10** (9): 732-747.

Straub, R.H., Cutolo, M., Buttgereit, F., Pongratz, G. (2010). Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *Journal of Internal Medicine*, **267** (6): 543-560.

Strober, W. (2001). Trypan blue exclusion test of cell viability. *Current Protocols in Immunology*, Appendix 3: Appendix 3B.

Szczepankiewicz, A., Leszczyńska-Rodziewicz, A., Pawlak, J., Naroznaa, B., Rajewska-Rager, A., Wilkosc, M., Zaremba, D., Maciukiewicz, M., Twarowska-Hauser, J. (2014). FKBP5 polymorphism is associated with major depression but not with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, **164**: 33-37.

Tadic, A., Rujescu, D., Muller, M.J., Kohlen, R., Stassen, H.H., Szegedi, A, Dahmen, N, ve ark. (2008). Association analysis between variants of the interleukin-1beta and the interleukin-1 receptor antagonist gene and antidepressant treatment response in major depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **4** (1): 269-276.

Tamási, V., Petschner, P., Adori, C., Kirilly, E., Ando, R.D. ve ark. (2014). Transcriptional Evidence for the Role of Chronic Venlafaxine Treatment in Neurotrophic Signaling and Neuroplasticity Including also Glutamatergic- and Insulin-Mediated Neuronal Processes. *PLoS ONE*, **9** (11): e113662.

Tan, R.P.A., Leshchyns'ka, I., Sytnyk, V. (2017). Glycosylphosphatidylinositol-Anchored Immunoglobulin Superfamily Cell Adhesion Molecules and Their Role in Neuronal Development and Synapse Regulation, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **10**: 378.

Tassano, E., Gamucci, A., Celle, M.E., Ronchetto, P., Cuoco, C., Gimelli, G. (2015). Clinical and Molecular Cytogenetic Characterization of a de novo Interstitial 1p31.1p31.3 Deletion in a Boy with Moderate Intellectual Disability and Severe Language Impairment. *Cytogenetics and Genome Research*, **146** (1): 39-43.

Vanaveski, T., Singh, K., Narvik, J., Eskla, KL., Visnapuu, T., Heinla, I., Jayaram, M., Innos, J., Lilleväli, K., Philips, MA, Vasar, E. (2017). Promoter-Specific Expression and Genomic Structure of IgLON Family Genes in Mouse. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **11**: 38.

Veerappa, A.M., Saldanha, M., Padakannaya, P., Ramachandra, N.B. (2013). Family-based genome-wide copy number scan identifies five new genes of dyslexia involved in dendritic spinal plasticity. *Journal of Human Genetics*, **58** (8): 539-547.

Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R.M., Bhutta, Z.A. ve ark. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, **388** (10053): 1545-1602.

Wielopolski, J., Reich, K., Clepce, M., Fischer M., Sperling W, Kornhuber J, Thuerauf N. (2015). Physical activity and energy expenditure during depressive episodes of major depression. *Journal of affective disorders*, **174**: 310-316.

Wray, N.R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E.M., Abdellaoui, A., Adams, M.J., Agerbo E. ve ark. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, **50** (5): 668-681.

## FORMLAR

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- |  |  |
|--|--|
| <p><b>1</b> (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.<br/>(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.<br/>(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.<br/>(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.</p> <p><b>2</b> (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.<br/>(1) Gelecek için karamsarım.<br/>(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.<br/>(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyeceğim gibi geliyor.</p> <p><b>3</b> (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.<br/>(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.<br/>(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.<br/>(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.</p> <p><b>4</b> (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.<br/>(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.<br/>(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.<br/>(3) Herşeyden sıkılıyorum.</p> <p><b>5</b> (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.<br/>(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.<br/>(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.<br/>(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.</p> <p><b>6</b> (0) Kendimden memnunum.<br/>(1) Kendimden pek memnun değilim.<br/>(2) Kendime kızgınlığım.<br/>(3) Kendimden nefrete ediyorum.</p> <p><b>7</b> (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanıyorum.<br/>(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.<br/>(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.<br/>(3) Herşeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.</p> <p><b>8</b> (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.<br/>(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.<br/>(2) Kendimi öldürmek isterdim.<br/>(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.</p> <p><b>9</b> (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.<br/>(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.<br/>(2) Çoğu zaman ağlıyorum.<br/>(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.</p> <p><b>10</b> (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.<br/>(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.<br/>(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.<br/>(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.</p> <p><b>11</b> (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.<br/>(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.<br/>(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.<br/>(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.</p> | <p><b>12</b> (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.<br/>(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.<br/>(2) Eskiyeye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.<br/>(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.</p> <p><b>13</b> (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanıyorum.<br/>(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.<br/>(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.<br/>(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.</p> <p><b>14</b> (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.<br/>(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.<br/>(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.<br/>(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.</p> <p><b>15</b> (0) Uykum her zamanki gibi.<br/>(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.<br/>(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.<br/>(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.</p> <p><b>16</b> (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.<br/>(1) Eskiyeye oranla daha çabuk yoruluyorum.<br/>(2) Her şey beni yoruyor.<br/>(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.</p> <p><b>17</b> (0) İştahım her zamanki gibi.<br/>(1) Eskisinden daha iştahsızım.<br/>(2) İştahım çok azaldı.<br/>(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.</p> <p><b>18</b> (0) Son zamanlarda zayıflamadım.<br/>(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.<br/>(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.<br/>(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.</p> <p><b>19</b> (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.<br/>(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.<br/>(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafama başka şeylere vermekte zorlanıyorum.<br/>(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.</p> <p><b>20</b> (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.<br/>(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.<br/>(2) Cinsel isteğim çok azaldı.<br/>(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.</p> <p><b>21</b> (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapıdığımı sanmıyorum.<br/>(1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilirliğini düşünüyorum.<br/>(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.<br/>(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.</p> |
|--|--|

**Toplam BECK-D skoru:.....**

## HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

### 1. DEPRESE DUYGUDURUM

(Keder, umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik)

- & Son 7 gün içerisinde moraliniz nasıldı?
- & Kendinizi çöküntüde veya kötü hissediyor muydunuz?
- & Kederlilik, umutsuzluğunuz var mıydı?
- & Son 7 gün içinde ne kadar süreyle kendinizi böyle hissettiniz? Her gün? Bütün gün?
- & Hiç ağlıyor muydunuz?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hastanın her zamankinden daha çökkün olduğuna tam olarak emin olunamıyor.

2= HAFİF

Hasta bu duygularını sözel olarak kendiliğinden ifade ediyor. Ağlama eğilimleri var.

3= ORTA

Hastanın bu hali yüz mimikleri, duruşu ve sesinden açıkça anlaşılıyor. Görüşmede ağlayabilir.

4= AĞIR

Hastanın bu duygularını sözlü veya sözsüz olarak ifade edişi görüşmeye hakim. Hastanın dikkati başka yöne çekilemiyor.

### 2. İŞ VE ETKİNLİKLER

(Hasta ilk görüşmede hastanede yatmaktaysa 4 puan işaretlenir. Takip görüşmelerinde hastanede olsa bile bulgularında düzelme varsa diğerleri gibi değerlendirilir)

- & Son 7 gün içerisinde zamanınızı nasıl geçiriyordunuz (iş dışı zamanlarda)?
- & Bunları ilgi duyarak mı, yapmak zorunda olduğunuz için mi yaptınız?
- & Eskiden yapıp da şu anda yapmayı bıraktığınız şeyler var mı?
- & Hevesle beklediğiniz herhangi bir şey var mı? (TAKİPTE: İlginiz eski normal haline döndü mü?)

0= Normal iş etkinlikleri.

1= Hasta işi ve/veya iş dışı ilgi alanlarıyla ilgili yetersizlik duygularını ifade eder, motivasyon eksikliğini belli eder. Bütün bunlara karşın işini belirgin bir aksama görülmeden yapabilmektedir.

2= İşine ve iş dışı alanlara karşı belirgin motivasyon eksikliği vardır. Çalışma kapasitesi azalmıştır. Eski çalışma hızına ulaşamaz. Bazı günler işe gitmez veya işten erken ayrılmaya çalışır. İş yerinde veya evde yapılması gereken işlerle veya başka işlere karşı kayıtsızlığı, aile ve iş arkadaşları tarafından belirtilir veya bunları kendisi ifade eder. Yatan hastalarda: Tüm gün hastası ise gündüz hastası konumuna geçebilir durumdadır. Evde veya hastanede günlük etkinliklere 3-4 saat katılmaktadır.

3= Hastanın işine ayırdığı zaman ileri derecede azalmış, verimi belirgin derecede düşmüştür. Çalışamayacağı için rapor verilmesi gerekmektedir. Yatan hastalar servis etkinliklerine 3. saatten az katılmaktadır.

4= Hastalığından dolayı kesinlikle çalışamaz durumdadır. Hastanede yatan hastalar servis işlerini yardımsız yapamaz ya da yaparsa bile bunlar dışında etkinliği yoktur.

**Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler****3. GENİTAL BELİRTİLER (CİNSEL İLĞİ)**

(Bu konuda bilgi alınmazsa 0 işaretlenmelidir. Adet düzensizlikleri burada belirtilmelidir ve 2 işaretlenir.)

(Örneğin libido kaybı, menstrual bozukluk gibi)

& Son 7 gün içerisinde cinsel isteğiniz nasıldı?

(Cinsel ilişkide bulunup bulunmadığınızı değil, cinsel isteğinizi soruyorum, bu konuyu ne kadar düşünüyorsunuz?)

& Cinsel isteğinizde bir değişiklik oldu mu?

(Çökkün olmadığınız döneme göre)

& Cinsellik sıkça düşündüğünüz bir konu mu? Hayır ise: Bu sizin için farklı bir durum mu?

0= Cinsel ilgi her zamanki gibi.

1= Şüpheli veya hafif azalmış cinsel ilgi ve zevk.

2= Cinsel ilgide açık azalma

Erkeklerde sıklıkla fonksiyonel impotans, kadınlarda uyarılma eksikliği veya açık iğrenme duyguları, adet düzensizlikleri.

**4. SOMATİK BELİRTİLER (GASTROİNTESİTNAL)**

Anksiyetenin GIS belirtileri, örneğin midesinde kelekler pır pır etmektedir vb. Hipokondriyaklık başlığı altında ele alınması gereken nihilistik sanrılardan, öm. barsaklarında haftalardır hareket yok - ayırt edilmelidir. Aşırı yemek yemek anksiyete bulgusudur.

& Son 7 gün içerisinde iştahınız nasıldı? (Her zamanki iştahınızla karşılaştığınızda nasıl?)

& Yemek için kendini zorlamak zorunda kaldınız mı?

& Çevrenizdeki insanlar yemeniz için ısrar etmek zorunda kaldı mı?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

İştahsız, kendi kendine yemek yiyor, ama yediklerinde tat yok, bazen kabız.

2= VAR

Yemek alımı azalmış. Hastanın yemek yemesi için teşvik edilmesi gerekiyor. Kural olarak kabız. Laksatif gereksinimi duyuyor, ancak bundan fayda görmüyor.

**5. ERKEN UYKUSUZLUK (UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ)**

& Geçtiğimiz hafta boyunca uykunuz nasıldı?

& Geceleri uykuya dalmakta zorluk çektiniz mi?

(Yatağa yattıktan sonra, uykuya dalmanız ne kadar süre alıyordu?)

& Son 7 gün içinde kaç gece uykuya dalmakta güçlük çektiniz.

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hasta, son üç geceden en az birinde uykuya dalmadan önceki yarım saat, yatakta uyanık kalmıştır.

2= VAR

Hasta son üç gece yatakta yarım saatten fazla uyanık kalmıştır.

**Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)****6. ORTA UYKUSUZLUK (UYKUYU SÜRDÜRME GÜÇLÜĞÜ)**

(Hasta gece yarısı ile saat 05:00 arasında bir veya birden fazla uyanıyor mu? Eğer idrar yapmak içinse ve ardından hemen uykuya dalıyorsa 0 işaretlenir.)

& Son 7 gün boyunca gece yarısı uyanıyor muydunuz?

EVET ise: Yataktan kalkıyor musunuz?

& Kalkınca ne yaparsınız? (Sadece banyoya, tuvalete mi gidersiniz?)

& Peki yatağa döndüğünüzde hemen uyuyabiliyor musunuz?

& Bazı geceler uykunuzun rahatsız ve huzursuz olduğunu hissettiniz mi?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hasta son 3 gecede 1 veya 2 kere gece boyu uykusuzluktan, huzursuzluktan yakınır.

2= VAR

Her gece en az bir kere uyanırsa veya son üç geceden herhangi birinde tuvalet gereksinimi dışında yataktan kalkarsa.

**7. GECE UYKUSUZLUK (ERKEN UYANMA)**

(Hasta planladığından ya da koşullarının gerektirdiğinden 1 saat önce veya daha erken uyanır.)

& Son 7 gün içerisinde sabahları en geç olarak ne zaman uyanıyordunuz?

ERKEN ise: Saatin alarmıyla mı, yoksa kendi kendinize mi uyanıyordunuz?

& Genellikle ne zaman uyanırsınız (yani, bu çökkün durumunuz ortaya çıkmadan önce)?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Uyanı ama tekrar uykuya dalar.

2= VAR

Sürekli erken uyanır ve bir daha uyuyamaz.

**8. GENEL BEDENSEL BELİRTİLER**

(Yorgunluk, bitkinlik, enerji kaybı gibi duygular. Genel kas ağrıları)

& Son 7 gün içerisinde gücünüz-kuvvetiniz nasıldı?

& Her zaman yorgun muydunuz?

& Bu hafta hiç sırt ağrınız, baş ağrısı ya da adale ağrınız oldu mu?

& Bu hafta kol ve bacaklarınızda, sırtınızda veya başınızda herhangi bir ağırlık hissettiniz mi?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Çok hafif kas yorgunluğu ve diğer bedensel rahatsızlıklar.

2= VAR

Açıkça veya sürekli yorgunluk, bitkinlik, herhangi bir kesin yakınma.



**Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler**

**9. SUÇLULUK DUYGULARI**

& Son 7 gün içerisinde, özellikle, bazı şeyleri yanlış yaptığımız veya insanları hayal kırıklığına uğrattığımızı hissederek kendinizi eleştiriyor muydunuz?

EVET ise: Bu düşünceleriniz nelerdi?

& Yaptığımız ya da yapamadığımız herhangi bir şey için suçluluk hissediyor muydunuz?

& Bu rahatsızlığı (çöküntüyü) bir şekilde kendi başınıza kendinizin getirdiğini düşündünüz mü?

& Hasta olmakla cezalandırılmış gibi hissediyor muydunuz?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hastalığı sırasında ailesine yük olduğunu, ailesini ve arkadaşlarını hayal kırıklığına uğrattığını ve/veya onları ihmal ettiğini düşünüyor.

2= HAFİF

Hastalığı öncesinde olay ve durumlarla ilgili suçluluk duyguları var. Örneğin geçmişteki küçük ihmalkarlıkları veya hataları, görevini yapmamış olma duygusu, başkalarına zarar verdiği düşüncesi.

3=ORTA

Hastalığı yüzünden çektikleri kendisine verilmiş bir cezadır. Hasta bu duygusunun temelsiz olduğunu farkedebileceği sürece 3 işaretlenmelidir.

4= AĞIR

Suçlulukla ilgili varsanılar. Suçluluk duyguları yerleşmiştir ve her türlü karşı görüşe direnir. Hatta suçlayan, tehdit eden sesler işitebilir veya benzeri temalarda görsel varsanılar tanımlayabilir.

**10. İNTİHAR**

(İlk puanlamada herhangi bir intihar girişimi 4 puan olarak değerlendirilmelidir. İzleme değerlendirmelerinde bu dikkate alınmaz.)

& Geçen hafta içerisinde hiç hayatın yaşamaya değer olmadığı şeklinde düşünceleriniz oldu mu?

& Geçen hafta içerisinde ölsem daha iyi diye düşündüğünüz oldu mu?

& Peki ya kendinize zarar verme veya hatta kendinizi öldürmeyle ilgili bir planınız oldu mu?

EVET ise: Neler düşündünüz?

& Gerçekten kendinize zarar verecek bir şey yaptınız mı?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hayatın yaşamaya değmediğini düşünür ama ölsem isteğiyle ilgili bir düşüncesi yoktur.

2= HAFİF

Ölüm isteğinden söz eder, ancak kendisini öldürmekle ilgili planları yoktur.

3= ORTA

İntihar düşünceleri, planları, intihara yönelik hareketler. Hastanın intihar etme olasılığı vardır.

4= AĞIR

Hasta önceki günlerde intihar girişiminde bulunmuştur. Herhangi bir intihar girişimi, ani bir kararı takip etse de 4 işaretlenmelidir.

**Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)****11. RUHSAL ANKSİYETE**

(Gerginlik, tedirginlik, güvensizlik duyguları, nedensiz korku, kaygı, tasalanma, irritabilite)

& Son 7 gün içerisinde kendinizi özellikle gergin veya sinirli hissediyor muydunuz?

& Normalde kaygılanmayacağınız önemsiz küçük şeyler için çok fazla kaygılandınız mı? Bunlar günlük hayatınızı etkiledi mi?

EVET ise: Örneğin ne gibi?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hastanın her zamanki halinden daha gergin, güvensiz olduğu şüpheli.

2= HAFİF

Hasta anksiyetesini açık bir şekilde anlatıyor ve bunu kontrol etmekteki güçlüğü ifade ediyor. Ancak kaygıları önemsiz konulardadır ve günlük hayatı etkilemez.

3= ORTA

Hasta önemli konularda olabilecek kötü olaylar konusunda kaygı duymaktadır. Zaman zaman anksiyetesini kontrol edemez ve paniğe kapılır. Günlük hayatı etkilemektedir. Yüz ifadesinden endişesi gözlenir.

4= AĞIR

Hasta daha sorulmadan korkularını anlatır. Bunlar sık sık gelmekte ve hastanın günlük hayatını belirgin biçimde etkilemektedir.

**12. BEDENSEL ANKSİYETE**

Anksiyetelerin fizyolojik eşlik edenleri, örneğin:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, hazımsızlık, ishal, kramplar, geğirme.

Kardiyovasküler: Kalp çarpıntısı, baş ağrıları.

Solunum: Aşırı nefes alma, iç çekme, sık sık idrara çıkma, terleme.

Son 7 gün içerisinde aşağıdaki bedensel belirtilerden herhangi biri var mıydı? (Listeyi oku, her birinden sonra cevap için durakla.)

& Geçen hafta bu şeyler sizi ne kadar rahatsız ediyordu? (Ne kadar kötüydü, ne kadar zaman ve ne sıklıkta bunlar vardı?)

NOT: Açık bir şekilde ilaca bağlı ise -örneğin, imipramine bağlı ağız kuruluğu- derecelendirmeyiniz.

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hasta ara ara sindirim sistemi ile ilgili yandaki belirtiler, terleme ve titreme gibi hafif belirtileri farketmektedir. Ancak bunları çok açık şekilde tanımlanmaz.

2= HAFİF

Belirtiler hasta tarafından açık bir şekilde tanımlanmaktadır. Zaman zaman olmaktadır. Günlük yaşamı engellemez.

3= ORTA

Belirgindir ve hastada ciddi endişe yaratır. Zaman zaman günlük yaşamı etkiler.

4= AĞIR

Anksiyetenin birçok fizyolojik belirtisini birarada tarif eder. Bunlar kalıcıdır ve hastanın günlük yaşamını belirgin biçimde etkilemektedir.

**Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler**

**13. HİPOKONDRIYAZİS**

(Bedensel hastalık yokluğunda vücut belirtileriyle kuruntulanma. Hipokondriyak kişilik eğilimleri ayrı tutulmalıdır.)

& Son 7 gün içerisinde, düşünceleriniz ne kadar vücut sağlığınız veya vücudunuzun nasıl çalıştığı üzerinde toplanmıştı? (Normal düşüncenize kıyasla)

& Bedensel olarak kendinizi nasıl hissettiğiniz konusunda çok şikayet eder miydiniz?

& Aslında kendi başınıza yapabileceğiniz şeyler için başkalarından yardım istediniz mi?

EVET ise: Örneğin ne gibi? Bu ne sıklıkta oldu?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Vücut belirtileri ve işlevleri ile normalden biraz daha fazla ilgili.

2= HAFİF

Fizik sağlığı konusunda açık kaygıları var. Sürekli sağlığı ile ilgileniyor.

3= ORTA

Hasta bütün belirtilerini açıklayacak bir hastalığı olduğuna inanmaktadır (beyin tümörü, kanser vb.) Hasta böyle bir hastalığı olmadığına kısa bir süre için ikna edilebilir.

4= AĞIR

Kuruntulanması paranoid boyutlara ulaşmıştır. Hipokondriyak sanrıları nihilistik bir karakter taşır (içi çürümektedir, barsakları tıkanmıştır vb.). Hasta ikna edilemez.

**14. İÇGÖRÜ (İÇGÖRÜ KAYBI)**

GÖZLEM ESASTIR

& Hastalığınızı nasıl değerlendiriyorsunuz?

& Hastalığınızı neye bağlıyorsunuz?

0= Hasta depresif belirtilerinin varlığını veya bir sinir hastalığı olduğunu kabul eder.

1= Hasta olduğunu kabul eder ancak bunu ilgisiz şeylere (kötü hava, iklim, aşırı çalışma gibi) bağlar.

2= Hasta olduğunu kabul etmez. Sanrıları olan hastalar, tanım olarak içgörülerini kaybetmişlerdir.

**15. RETARDASYON**

(Düşünce ve konuşmada yavaşlama, hareketlerde azalma, dikkatini toplayamama, mimiklerinde konuşmaya eşlik eden el-kol hareketlerinde azalma.)

GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME DAYANARAK DERECELENDİRİN

& Konuşmanız her zamanki hızında mı?

0= Normal konuşma ve motor etkinlik. Buna eşlik eden yüz mimikleri.

1= Konuşma hızı hafif veya şüpheli olarak yavaşlamış. Hareketleri yavaşlamış olabilir.

2= Konuşma hızı belirgin olarak yavaşlamıştır. Duraklamalar vardır. Yüz mimikleri azalmıştır.

3= Görüşme kısa yanıtlar, uzun duraksamalar nedeniyle açık bir şekilde uzamakta, zor tamamlanmaktadır. Bütün hareketler ileri derecede yavaşlamıştır.

4= Görüşme tamamlanamaz. Stupor.

**Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)****16. AJİTASYON (HUZURSUZLUK)**

GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME  
DAYANARAK DERECELENDİRİN

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Belli belirsiz bir huzursuzluk vardır. Konuşurken oturuş şeklini değiştirmek, başını kaşımak gibi

2= HAFİF

Elleriyle oynar, otururken sürekli pozisyon değiştirir. Yatan hastalarda huzursuzluk gözlenir, ara ara koridorda tur atarlar.

3= ORTA

Hasta görüşme süresince oturamaz. Yatan hastalar sürekli koridorda dolaşır.

4= AĞIR

Sürekli hareket halinde, elbisesini çekiştiriyor, saçlarını yoluyor vb. Görüşmeyi sürdürmek zor.

**17. KİLO KAYBI (ZAYIFLAMA)**

(Mümkün olduğunca nesnel bilgi almaya çalışmalı, bu yapılamazsa tahminde tutucu davranarak mümkün olan en düşük puan işaretlenmelidir. Hastanın giysilerinin bollaşması sorulabilir. Hasta zayıflama diyeti yapıyorsa, daha önce yaptığı diyetlerin sonuçları araştırılmalıdır. Bazı hastalar aşırı yemek yedikleri için kilo alırlar; 0 işaretlenmeli ve sonraki değerlendirmeler için not edilmelidir.)

& Bu çöküntü başladığından beri kilo kaybettiniz mi?

EVET ise: Ne kadar?

EMİN DEĞİL ise: & Giyeceklerinizin size bol gelmeye başladığını düşündünüz mü?

TAKİPTE: Hiç geri kilo aldınız mı?

0= Kilo kaybı yok

1= İlk değerlendirmede 1-2.5 kg kayıp. Takip değerlendirmelerinde haftada 0.5 kg kayıp.

2= İlk değerlendirmede 3 kg'dan fazla kayıp. Takip değerlendirmesinde haftada 1 kg veya daha fazla kayıp.



## HAMILTON DEPRESYONU DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

- |   |   |
|---|---|
| 1. Depresif ruh hali<br>(keder, ümitsizlik, çaresizlik,<br>değersizlik) | 0. Yok<br>1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.<br>2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.<br>3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.<br>4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.  |
| 2. Suçluluk duyguları   | 0. Yok<br>1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.<br>2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.<br>3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.<br>4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.  |
| 3. İntihar  | 0. Yok<br>1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.<br>2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.<br>3. İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.<br>4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).  |
| 4. Uykuya dalamamak   | 0. Bu konuda zorluk çekmiyor.<br>1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi.<br>2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor.   |
| 5. Geceyansı uyanmak  | 0. Herhangi bir sorunu yok.<br>1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.<br>2. Gece yansı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).   |
| 6. Sabah erken uyanmak  | 0. Herhangi bir sorunu yok.<br>1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor.<br>2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.   |
| 7. Çalışma ve aktiviteler   | 0. Herhangi bir sorunu yok.<br>1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.<br>2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).<br>3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir. |

**Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği**

	4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yarımsız yapamayanlara 4 puan verilir.	
8. Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)	0. Düşünceleri ve konuşması normal. 1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor. 2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor. 3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor 4. Tam stuporda.	
9. Ajitasyon	0. Yok. 1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor. 2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.	
10. Psikik anksiyete	0. Herhangi bir sorun yok. 1. Subjektif gerilim ve irritabilite. 2. Küçük şeylere üzülüyor. 3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor. 4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.	
11. Somatik anksiyete	0. Yok. 1. Hafif 2. İlimli 3. Şiddetli 4. Çok şiddetli	<u>Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:</u> <i>Gastrointestinal:</i> Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geçirme <i>Kardiyovasküler:</i> Palpitasyon, baş ağrısı <i>Solunumla ilgili:</i> Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma Terleme
12. Somatik semptomlar Gastrointestinal	0. Yok. 1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor. 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.	
13. Somatik semptomlar Genel	0. Yok. 1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma. 2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.	
14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)	0. Yok. 1. Hafif. 2. Şiddetli. 3. Anlaşılamadı.	
15. Hipokondriyaklık	0. Yok. 1. Kuruntulu 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda. 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor. 4. Hipokondriyaklık delüzyonları.	
16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)	A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları) 0. Kilo kaybı yok. 1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama. 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.	

**Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler**

---

17. Durumu hakkında görüşü
- B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
  1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.
0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
  2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.
-

**ETİK KURUL KARARI**

Tarih ve Sayı: 13/01/2017-16789



T.C.  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-  
Konu :Yüks.Lis.Öğr.Gülseren  
Akdeniz'in etik kurul kararı A-37

**TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA**

İlgi :19.12.2016 tarihli, 456657 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi Prof.Dr. Müjgan CENGİZ'in danışmanlığında Yüksek Lisans Öğr. Gülseren BİLLUR AKDENİZ'in sorumluluğunda Prof.Dr. Neşe KOCABAŞOĞLU ve Dr. Burcu BAYOĞLU'nun yardımcılığında yürütülecek olan "Majör Depresyon Bozukluğu'nda NEGR1 Geninin Araştırılması" başlıklı Yüksek Lisans Tezi ( Araştırma Fonu) hakkında ilgi yazınız ve ekleri 03 Ocak 2017 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı  
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR  
Başkan

e-İmzalı  
Prof. Dr. Emine Gülderen ŞAHİN  
Bölüm Başkanı

12/01/2017 Şef : S.SELEK

Doğrulamak İçin:<http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE8R68AL8>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 21107- 21108 Fax : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr



## İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

### Majör Depresyon Bozukluğu'nda NEGR1 Geninin Araştırılması

ORIJINALLIK RAPORU

%**3**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**2**

İNT ERNET  
KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

TÜM KAYNAKLARI EŞLEŞTİR ( SADECE SEÇİLİ OLAN KAYNAĞI YAZDIR)

%1

★ Submitted to Eastern Mediterranean University

Öğrenci Ödevi

Alıntıları çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyograf yayı Çıkart

üzerinde

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Gülseren Billur	<b>Soyadı</b>	AKDENİZ
<b>Doğ.Yeri</b>	ÇANKAYA	<b>Doğ.Tar.</b>	21.02.1990
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	
<b>Email</b>	gulserenbillurakdeniz@gmail.com	<b>Tel</b>	0531 625 61 67

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>		
<b>Lisans</b>	Kocaeli Üniversitesi-Biyoloji	2013
<b>Lise</b>	İstanbul Köy Hizmetleri Anadolu Lisesi	2008

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
<b>İngilizce</b>	İyi	Orta	Orta		
<b>Almanca</b>	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç		
<b>İtalyanca</b>	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç		

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>ALES Puanı</b>			
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

## Yayımları/Tebliğleri

### SCI-E İndekslerine giren dergilerde yayınlanan Makaleler

1. Aksoy, Ö., Kızılırmak, S., Akdeniz, G.B. (2013). The investigation of mitosis, microsporogenesis and pollen germination in critically endangered plant *Amsonia orientalis*, *Caryologia*, **66** (3), 282-288.

### SCI-E kapsamı dışındaki dergilerde yayınlanan Makaleler

1. Aksoy, Ö., Deveci, A., Kızılırmak, S., Akdeniz, G.B. (2013). Phytotoxic Effect of Quizalofop-P-Ethyl on Soybean (*Glycine max L.*) *Journal of Biological and Environmental Sciences*, **7** (19), 49-55.

### Uluslararası Kongre/Sempozyum Bildiri kitaplarında yer alan bildiriler

1. Bayoğlu B., Akdeniz G.B., Ersöz F., Niyazoğlu M., Aksoy S.B., Sarıcı M., et al., "The Long Non-Coding RNA Gene Hotair Expression In The Adipose Tissues Of Obese Patients", 6th International Congress of Molecular Medicine, İSTANBUL, TÜRKİYE, 22-25 Mayıs 2017, vol.02, no.1, pp.255-255.
2. Aksoy Ö., Kızılırmak S., Akdeniz G.B. "The Investigation of Mitosis, Meiosis and Polen Germination in Critically Endangered Plant *Amsonia orientalis* (Apocynaceae)", 21. Ulusal Biyoloji Kongresi, İZMİR, TÜRKİYE, 3-7 Eylül 2012, vol.1, pp.607.

## Sertifikaları/Ödülleri

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Sertifikası

Kanserli Çocuklara Umut Vakfı Gönüllü Eğitimi Sertifikası

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):** Seyahat etmek ve müzik dinlemek