

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DEPRESYON HASTALARINDA NORADRENALİN BETA1
RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Süleyman KOKUT

**PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. İnci Meltem ATAY

II. DANIŞMAN

Doç. Dr. Efkan UZ

2011-İSPARTA

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DEPRESYON HASTALARINDA NORADRENALİN BETA1
RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Süleyman KOKUT

**PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. İnci Meltem ATAY

II. DANIŞMAN

Doç. Dr. Efkan UZ

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2180-TU-10 Proje
numarası ile desteklenmiştir.**

2011-İSPARTA

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve klinik tecrübelerinden faydalandığım Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ramazan ÖZCANKAYA'ya

Uzmanlık eğitimimin ilk 2 yılında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Doç. Dr. İbrahim EREN'e

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında birlikte çalıştığımız, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. İnci Meltem ATAY'a,

Asistanlık sürecimin son zamanlarında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Doç. Dr. Duru GÜNDOĞAR'a

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan Doç. Dr. Efkan UZ'a ve Araş. Gör. Ayşe YİĞİT'e

Asistanlık sürecinde benimle birlikte yürüyen, psikiyatrist olma yolunda aynı çatışmaları ve hazları yaşayan asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin diğer çalışanlarına;

Sevgi ve destekleri ile daima yanımda olan aileme;

TEŞEKKÜR EDERİM

Dr. Süleyman KOKUT

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGE ve KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Major Depresif Bozukluğun Tanısı.....	4
2.2. Major Depresif Bozukluğun Seyri ve Prognuzu	6
2.3. Major Depresif Bozukluğun Tedavisi.....	6
2.3.1. Antidepresan İlaç Etkisinin Mekanizması	7
2.4. Etiyoloji ve Patogenez.....	8
2.5. Katekolaminler ve Metabolizmaları.....	12
2.5.1. Katekolaminlerin Biyosentezi.....	13
2.5.2. Katekolaminlerin Sentezinin Kontrolü	15
2.5.3. Katekolaminlerin Depolanması ve Salınımı	15
2.5.4. Katekolaminlerin Yıkımı/Metabolizması	17
2.5.5. Katekolaminlerin Etki Mekanizması	18
2.6. Psikiyatri ve Genetik	18
2.6.1. Affektif Bozuklukların Genetiği	25
2.6.2. Depresyon ve Genetik.....	30
2.7. Polimorfizmler	33
2.7.1. Tek Nükleotid Polimorfizmleri	34
2.7.2. Beta-1 Adrenerjik Reseptör (ADR β 1) Polimorfizmleri	35
2.7.2.1. Beta-1 Adrenerjik Reseptörü (ADR β 1) Ser49Gly Polimorfizmi	36
2.7.2.2. Beta-1 Adrenerjik Reseptörü (ADR β 1) Gly389Arg Polimorfizmi ..	36
2.8. Depresyonda Polimorfik Çalışmalar	37
3. MATERYAL ve METOD	40
3.1. Örneklemin Oluşturulması	40

3.1.1. Gereçler	42
3.2. Çalışmada Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri	44
3.2.1. PCR (Polymerase Chain Reaction)	44
3.2.2. RFLP (Restriksiyon Enzimi Uzunluk Polimorfizmi).....	46
3.3. Laboratuvar Çalışmaları.....	47
3.3.1. ADR β 1 Ser49Gly Polimorfizmi Analizinde Kullanılan Primer Çifti	47
3.3.2. ADR β 1 Gly389Arg Polimorfizmi Analizinde Kullanılan Primer Çifti ...	48
3.3.3. Dna İzolasyon Aşamaları	48
3.4. PCR Aşamaları.....	50
3.4.1. ADR β 1 Ser49Gly Polimorfizmi İçin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	50
3.4.2. ADR β 1 Gly389Arg Polimorfizmi İçin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	51
3.5. PCR Sonrası %2'lik Agaroz Jel Elektroforezi	52
3.6. RFLP (Restriksiyon FRAGMENT Length Polymorphism) Metodu ile Polimorfizm Analizi.....	52
3.6.1. ADR β 1 Ser49Gly Polimorfizmi Analizi İçin Restriksiyon Enzim Kesimi	52
3.6.2. ADR β 1 Gly389Arg Polimorfizmi Analizi İçin Restriksiyon Enzim Kesimi	53
3.7. Kullanılan Kimyasal Çözeltilerin Hazırlanışı	55
3.7.1. Etidyum Bromid Hazırlanması	55
3.7.2. dNTP Hazırlanması.....	55
3.7.3. TBE (Tris-Borat-EDTA) Tamponu	55
3.7.4. % 2'lik ve % 3'lük Agaroz Jel Hazırlama	55
3.8. İstatistiksel Analiz Yöntemleri.....	56
4. BULGULAR	57
4.1. ADR β 1 Ser49Gly Polimorfizmine Ait Bulgular.....	63
4.1.1. Kontrol Grubu	64
4.1.2. Çalışma Grubu	65
4.2. ADR β 1 Gly389Arg Polimorfizmine Ait Bulgular	68
4.2.1. Kontrol Grubu	69
4.2.2. Çalışma Grubu	71
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	74
ÖZET.....	77

SUMMARY	78
KAYNAKLAR	79
EKLER.....	86

SİMGE VE KISALTMALAR

A	: Adenin
ADRβ1	: β ₁ -adrenerjik reseptör
Ala	: Alanin
Arg	: Arginin
ATP	: Adenozintrifosfat
BH₄	: Tetrahidrobiopterin
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BP	: Bipolar bozukluk
Bp	: Baz çifti
C	: Sitozin
COMT	: Katekol-O-metil transferaz
C-terminal	: Karboksi terminal
Cys	: Sistein
DA	: Dopamin
DAT 1	: Dopamin transporter 1
DBH	: Dopamin beta hidroksilaz
DHPG	: Dihidroksi fenilglükol
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
dNTP	: Deoksi nükleotid trifosfat
DOPA	: Dihidroksifenilalanin
dsDNA	: Çift iplikli DNA
DSM-IV	: Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 4. baskı
DZ	: Dizigot
D1 reseptör	: Dopamin 1 reseptörü
D2 reseptör	: Dopamin 2 reseptörü
EKT	: Elektrokonvulsif tedavi
G	: Guanin
GABA	: Gamaaminobütirik asit
Gly	: Glisin
HHA	: Hipotalamik-hipofizer-adrenal
His	: Histidin
MAO	: Monoaminoksidaz
MgCl₂	: Magnezyum Klorür
ml	: Mililitre
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MZ	: Monozigot
NE	: Norepinefrin
NMN	: Normetanefrine
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
pg	: Pico gram
PNMT	: Fenil etanolamin N-metil transferaz
Pro	: Prolin
RFLP	: Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizmi
Ser	: Serin

sn	: Saniye
SNP	: Tekli nükleotid polimorfizmi
SNRI	: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
T	: Timin
TBE	: Tris-Borat-EDTA
TCA	: Trisiklik antidepresan
TDT	: Transmisyon Dengesizlik Testi
THBP	: Tetrahidrobiopterin
Thr	: Treonin
Tm	: Erime derecesi
UTR	: Untranslated region
UV	: Ultraviyole
VMA	: Vanilmandelik asit
5-HT	: Serotonin

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Major depresif epizod tanı ölçütleri	5
Tablo 2. Ser49Gly PCR için master mix hazırlanması	50
Tablo 3. Gly389Arg PCR için master mix hazırlanması.....	51
Tablo 4. Major depresyon ve kontrol grubu sayısının yaş ortalamasına göre dağılımı	57
Tablo 5. Major depresyon ve kontrol grubu sayısının cinsiyete göre dağılımı	57
Tablo 6. Cinsiyet ve ailesinde major depresyon öyküsü varlığının, major depresyon başlangıç yaşı ile karşılaştırılması	58
Tablo 7. Major depresyon olguları ile cinsiyet ve medeni durum arasındaki ilişki ..	59
Tablo 8. Major depresyon olguları ile eğitim düzeyi arasındaki ilişki.....	60
Tablo 9. Major depresyon olguları ile meslek arasındaki ilişki	60
Tablo 10. Major depresyon olguları ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişki	61
Tablo 11. Major depresyon olguları ile yaşanan yer arasındaki ilişki	62
Tablo 12. Kontrol grubunun genotip49 dağılımı.....	64
Tablo 13. Kontrol grubu genotip49 alel dağılımı	64
Tablo 14. Hasta grubunun genotip49 dağılımı	65
Tablo 15. Hasta grubunun genotip49 alel dağılımı	66
Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunun genotip49 karşılaştırması.....	67
Tablo 17. Hasta ve kontrol grubunun genotip49 alel karşılaştırması.....	67
Tablo 18. Kontrol grubu genotip389 dağılımı.....	69
Tablo 19. Kontrol grubu genotip389 alel dağılımı	70
Tablo 20. Hasta grubu genotip389 dağılımı	71
Tablo 21. Hasta grubu genotip389 alel dağılımı	71
Tablo 22. Hasta ve kontrol grubunun genotip389 karşılaştırması.....	72
Tablo 23. Hasta ve kontrol grubunun genotip389 alel karşılaştırması.....	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Katekolaminlerin biyosentezi	14
Şekil 2. Katekolaminlerin metabolizması	18
Şekil 3. Major depresyon gelişiminde gen - çevre etkileşimi	30
Şekil 4. ADR β 1 Yapısı ve fonksiyonel SNP'ler (Ser49Gly ve Gly389Arg).....	37

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. ADR β 1 Ser49Gly Polimorfizmi İçin Yabanil (2), Heterozigot (1) ve Mutant (3) Genotiplerin RFLP sonrasında % 2'lik Agaroz Jeldeki Görüntüleri..... 63

Resim 2. ADR β 1 Gly389Arg Polimorfizmi İçin Yabanil (2), Mutant (3) ve Heterozigot (1) Genotiplerin RFLP sonrasında % 2'lik Agaroz Jeldeki Görüntüleri 69

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Major depresyon ve kontrol grubu sayısının cinsiyete göre dağılımı	58
Grafik 2. Major depresyon olguları ile cinsiyet ve medeni durum arasındaki ilişki.	59
Grafik 3. Major depresyon olguları ile eğitim düzeyi arasındaki ilişki	60
Grafik 4. Major depresyon olguları ile meslek arasındaki ilişki.....	61
Grafik 5. Major depresyon olguları ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişki	61
Grafik 6. Major depresyon olguları ile yaşanılan yer arasındaki ilişki.....	62
Grafik 7. Kontrol grubunun genotip49 dağılımı	64
Grafik 8. Kontrol grubu genotip49 alel dağılımı	65
Grafik 9. Hasta grubunun genotip49 dağılımı	66
Grafik 10. Hasta grubunun genotip49 alel dağılımı.....	66
Grafik 11. Hasta ve kontrol grubunun genotip49 karşılaştırması	67
Grafik 12. Hasta ve kontrol grubunun genotip49 alel karşılaştırması	68
Grafik 13. Kontrol grubu genotip389 dağılımı	70
Grafik 14. Kontrol grubu genotip389 alel dağılımı	70
Grafik 15. Hasta grubu genotip389 dağılımı	71
Grafik 16. Hasta grubu genotip389 alel dağılımı.....	72
Grafik 17. Hasta ve kontrol grubunun genotip389 karşılaştırması	73
Grafik 18. Hasta ve kontrol grubunun genotip389 alel karşılaştırması	73

1. GİRİŞ

Major depresif bozukluk; toplumda oldukça yaygın görülen, yüksek oranda yinleme ve depreşme gösteren, hem bireysel hemde sosyal alanlarda önemli işlev kayıplarına yol açan, üzerinde ciddiye ve hassasiyetle durulması gereken önemli bir ruhsal hastalıktır. Özellikle son yıllarda, her toplumda farklı oranlarda olmakla beraber, ruhsal hastalıkların insidansı giderek artmaktadır. Ruhsal hastalıklar içinde de depresyon, görülme sıklığı açısından ilk sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, depresyonun 2020 yılında en fazla ekonomik kayba yol açacak 2. hastalık olarak tahmin etmektedir.

Depresyonun etyolojisi multifaktöriyel olmakla birlikte genetik ve biyolojik mekanizmalar etyolojide önemli rol oynamaktadır. Yapılan birçok çalışmada depresyon geliştirme olasılığının, genetik yükünün yaklaşık % 35-50 oranında olduğu bulunmuştur. Bu yüksek oran, bu hastalığın genetik yönü üzerinde durulması gerekliliğinin önemini göstermektedir. Yapılan genetik çalışmalarda, major depresyonun kalıtım modelinin karmaşık olduğu, birbirleri ile ilişkili, çevresel olaylarla bağlantılı ve küçük etkiye sahip çoklu genlerin bu hastalığa karşı hassasiyet oluşturduğu sonucuna varılmıştır. İnsanlarda ve primatlarda yapılan gen-çevre etkileşimi incelemeleri ve de farelerde yapılan gen inaktivasyonu çalışmaları depresyonla ilişkili beyin sistemlerinin gelişmesi ve plastisitesi için gerekli genlerin tanımlanmasını daha da ilerletmiştir (2).

Depresyon etyopatogenezinde, beyin sapı monoamin sistemlerinin yönetiminin bozuk olduğuna dair birçok bulgu mevcuttur. Norepinefrin ve serotonin sistemlerindeki anomaliler geniş bir literatür tarafından belgelenmiş olup, dopaminin de bu bozuklukta rolü olabileceğine dair bulgular ortaya çıkmaktadır. Bulguların çoğu, artmış NE iletiminin ya da reseptör aşırı duyarlılığının, azalmış 5-HT iletimi ya da reseptör hiposensitivitesi ile birlikte görüldüğünü öne sürmektedir. Yönetimdeki bu bozukluk, muhtemelen pek çok değişik faktörün ortak sonucu olarak ortaya çıkmakta ve böylece Majör Depresyon Sendromu'nu oluşturmaktadır (1).

1965'te Schildkraut tarafından oluşturulan ilk katekolamin hipotezi, anormal derecede düşük NE seviyelerinin depresif semptomlara yol açtığını, buna karşın yüksek NE seviyelerinin öforik ya da manik semptomlar doğurduğunu öne sürmektedir. Bu ilişkileri daha iyi incelemek amacıyla yapılan araştırmalar bu basit ikilemi yalanlamıştır. Bundan ziyade, depresyon ve anksiyetede NE seviyelerinde ve *locus caeruleus* uyarılmasında kompleks bir yönetim bozukluğunun varolduğu görülmektedir; böylece presinaptik ve postsinaptik reseptörlerin duyarlılığındaki değişikliklerle birlikte NE salgılanmasında artış ya da azalmalara yol açabilir (1).

Günümüzde majör depresif bozukluk etyopatogenezinde NE, 5-HT, DA değişiklikleri, kortikotropin salgılatıcı hormon aktivitesi, hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen anomalileri, tirotropin salgılatıcı hormon aktivitesi, hipotalamik-pitüiter-tiroid eksen anomalileri dışında sayısız aile, evlat edinme ve ikiz çalışmaları depresyon geliştirme olasılığının genetik yükünü yaklaşık %35-50 arasına koymas, bu hastalığın etyopatogenezinde genetik rol üzerinde önemle durulması gerekliliğini düşündürmüştür. Majör depresyonda genetik katkının varlığına ilişkin mevcut veriler itiraz kabul etmez nitelikte olsa da, bu sendromun çeşitli genetik ve çevresel faktörlerden doğması ve bir heterojen hastalıklar kümesi içermesi olası gözükmemektedir (1).

Presinaptik sinir ucunda veziküller içerisinde depo edilen NE, aksiyon potansiyelinin oluşumunun ardından kalsiyuma bağlı bir mekanizma ile veziküllerden sinaps aralığına salınmaktadır. Postsinaptik reseptörler aktive olduktan sonra NE, sodyum enerji bağımlı bir taşıyıcı tarafından tekrar nöronlara geri alınmaktadır. NE'in nöron terminallerinden salınımı sinaptik aralıkta bulunan NE konsantrasyonu tarafından ayarlanmaktadır. NE'in salınmasının inhibe edilmesi ve artmasında etkili olan alıcılar normal duygudurumun elde edilmesi ve sürdürülmesi için gerekli olan "sinaptik homeostazise" önemli derecede katkıda bulunurlar. Sinapsa salınmış olan noradrenalini algılayan ve sinaps sonrasındaki nöronda bir moleküler değişiklikler dizisi başlatarak, nöral iletinin sinaps öncesi nörondan sinaps sonrası nörona geçmesine hizmet eden alıcılar ise, sinaps sonrasında yerleşmiş olan beta1 reseptörleridir. Beta1 reseptörleri hem presinaptik hem de postsinaptik yerleşim gösterirler. Bu reseptörler de adenilat siklaza bağımlı olarak çalışırlar.

Noradrenalin beta1 reseptörlerindeki polimorfizm nedeniyle oluşacak fonksiyonel etkilenme; noradrenalin hormonunun beyindeki işlevlerinde bozukluğa sebep olacak ve bu işlevsel bozukluk beyinde; duygudurum ile ilgili patolojik sonuçları beraberinde getirecektir. Ayrıca depresyon tedavi yaklaşımlarında önemli bir yeri olan noradrenerjik sistemde oluşacak olan bu biyokimyasal ve nörofonksiyonel bozukluğa bağlı olarak, tedavi yaklaşımları da önemli ölçüde etkilenecektir (9,10).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Major Depresif Bozukluğun Tanısı

Psikiyatrik bozuklukların yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip biyokimyasal ve genetik belirleyicileri henüz bulunmadığından, pratikte psikiyatrik tanı, gözlem, görüşme, geçmiş ve ikincil bilgilere dayalı klinik bir çaba gerektirmektedir (1).

Depresyon başlığı altında ise tek bir hastalıktan değil, birçok altgruptan oluşmuş bir hastalık kümesinden söz etmekteyiz. Psikiyatrik bozukluklar değişik sınıflandırma sistemleriyle sınıflandırılırlar. Dünyada en fazla kabul görmüş sınıflandırma sistemi, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırma sistemi olan DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition)'tür. DSM-IV, psikiyatrik bozukluklar için, prevalans, risk faktörlerinin tanımlanması, optimal tedavi usullerinin belirlenmesi ve önleyici tedavilerin yaratılması konularında bilgi içeren, daha kesin ve tutarlı bir tanı çerçevesi sunmaktadır (3).

Majör depresyonun semptom kümelerine veya gidişata göre altsınıfları şunlardır: katatonik, psikotik, melankolik, atipik, mevsimsel seyirli, postpartum (doğum sonrası) başlangıçlı ve kronik depresyon.

Belirgin biçimde ayrı bozukluklar olarak en fazla genetik ya da kalıtsal değere sahip gözüken altsınıflarda şunlar öne çıkmaktadır: erken başlangıçlı, melankolik, atipik, mevsimsel, psikotik depresyon.

DSM-IV, major depresif atak ölçütlerini depresyonla ilişkili tanılar için tanı ölçütlerinden ayrı olarak Tablo- 1'de belirtildiği şekilde listelemektedir.

Tablo 1. Major depresif epizod tanı ölçütleri (75)

<p>A- İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya (1) depresif duygu durum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.</p>
<p>(1) ya hastanın kendi bildirmesi (örn. üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygu durum olması. Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.</p> <p>(2) hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da bu etkinliklerden zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)</p> <p>(3) perhizde değilken önemli ölçüde kilo kaybetme ya da kilo alma (örn. bir ayda beden ağırlığında %5'den fazla değişim) ya da hemen her gün iştahta artma ya da azalma olması. Not: Çocuklarda beklenen kilo artımının olmaması.</p> <p>(4) hemen her gün uykusuzluk ya da aşırı uyuma olması</p> <p>(5) hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının hasta tarafından belirtilmesi değil, bunların başkaları tarafından da gözleniyor olması gerekir)</p> <p>(6) hemen her gün yorgunluk ya da enerji kaybı olması</p> <p>(7) hemen her gün değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) olması (sadece hasta olmaktan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma değil)</p> <p>(8) hemen her gün düşünme ya da yoğunlaşma yetisinde azalma ya da kararsızlık olması (ya hastanın söylemesi ya da başkaları tarafından gözlemesi gerekir)</p> <p>(9) yineleyici ölüm düşünceleri (sadece ölüm korkusu değil), özgül bir plan olmaksızın yineleyici intihar düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarı olması.</p>
<p>B. Bu belirtiler bir karışık atak (mikst epizod) belirtilerini karşılamamaktadır.</p>
<p>C. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda</p>

ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
D. Bu belirtiler bir maddenin (örn. ilaç kötüye kullanımı, tedavi edici olarak kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel bir tıbbi duruma (örn. hipotiroidizm) bağlı değildir.
E. Bu belirtiler Yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birisinin kaybindan sonra bu belirtiler iki aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler işlevsellikte belirgin bozulma, değersizlik düşünceleri ile hastalık düzeyinde uğraşp durma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

2.2. Major Depresif Bozukluğun Seyri ve Prognozu

Majör depresyonun seyri değişkendir. Semptomlar genellikle günler ile haftalar arasında değişen bir periyotta gelişir. Anksiyete ve hafif depresif semptomlar içeren prodromal bir dönem, tam evreden haftalar ya da aylar önce görülebilir. Tedavi edilmemiş bir evre başlangıç yaşına bağlı olmaksızın 6 ay veya daha uzun sürebilir. Genelde semptomların tam bir remisyonu zaman içinde gerçekleşmektedir, fakat hastaların %20-30'u aylar, yıllar süresince tam olarak iyileşmemektedir. Bir Majör Depresif Evre yaşayan hastaların çoğunluğu, tam bir remisyona sağlamalarına rağmen sonradan tekrarlamalar yaşayacaktır. Üç ya da daha fazla majör depresyon evresi geçiren bireylerde tekrarlama oranı %90'dan fazladır.

Tedavi öncesi sürenin ve geçirilmiş evrelerin sayısının artmasının, hastayı gelecekte görülebilecek ve tam remisyona eldesi olasılığının nispeten düşük olduğunu, daha şiddetli ve inatçı evreler açısından risk altına soktuğu yönünde bulgular vardır. Majör depresyonun kronik alt sınıfı, olguların %5-10'unda görülür ve ≥ 2 yıl remisyonsuz olarak Majör Depresif Dönem kriterlerini karşılaması ile tanımlanır (75).

2.3. Major Depresif Bozukluğun Tedavisi

Deneysel çalışmalarda antidepresanların, bazı nöronların ateşleme hızında ve bununla bağlantılı olarak nörotransmitter salınımındaki artışta hızlı etkileri vardır. Ancak antidepresan aktivitesinin başlangıcından, hem depresyon hem de anksiyete

bozuklukları üzerine klinik etkinliğinin başlamasına kadar genellikle 4-6 haftalık bir süre bulunur. Bu yüzden bu sistemlerdeki değişiklikler akut değil, kroniktir. Bunların aktivasyon mekanizmalarının anlaşılmasında antidepresan tedavisi anahtar konumdur. SSRI'lar, SNRI'lar ve TCA'lar; 5-HT ve/veya NE nörotransmitterlerinin sinaptik aralıktan geri alınımının inhibisyonu yoluyla görev yapıyor gözükmektedir. Dolayısıyla nörotransmitter mevcudiyetinde başlangıç olarak bir artış yaratırlar. Kronik antidepresan tedavisinden sonra görülen değişiklikler biraz karmaşıktır ve muhtemelen otoresptörlerin homeostatik mekanizmalarının ve bu nöral devreyi yöneten geri bildirim projeksiyonlarının bir sonucu olarak meydana gelirler.

Kronik antidepresan tedavisini takiben NE nörotransmisyonundaki değişikliklere ait bulgular aşağıdadır:

1- NE ve metabolitlerinin SSS'deki konsantrasyonları hem adrenerjik hem de serotonerjik antidepresanların verilmesinden sonra azalır;

2- Kronik antidepresan tedavisi ile locus caeruleus'un ateşleme hızında bir azalma görülür;

3- β adrenerjik reseptörlerin down regülasyonu kronik antidepresan tedavisi ve EKT sonrası görülür,

4- EKT ve kronik antidepresan tedavisi sonrasında locus caeruleus içinde tirozin hidroksilaz aktivitesinde bir düşüş meydana gelir.

Dolayısıyla uzun süreli antidepresan tedavisinin, locus caeruleus-NE sisteminin azalmış iletimi ile ilişkili olduğu ve buna bağımlı olabileceği giderek daha fazla kabul görmektedir (31,34-36).

2.3.1. Antidepresan İlaç Etkisinin Mekanizması

NE ve 5-HT sistemleri üzerinde rol oynayan NE ya da 5-HT antidepresanlarının tedavide benzerliklerine karşın, serotonerjik-spesifik veya noradrenerjik- spesifik antidepresanların etkinlik gösterebilmeleri için, sırasıyla, 5-HT ve NE varlığına bağlı oldukları tekrarlanabilir biçimde gösterilmiştir. 5-HT hızla

tüketilirken NE'nin tüketilmemesi, depresyonlu hastalarda SSRI-indüklü remisyon esnasında hızla eski hale geri dönülmesine yol açar. Benzer şekilde hızlı NE tüketimi, ama 5-HT'nin tüketilmemesi, noradrenerjik antidepresanlarla remisyon elde etmiş olan hastalarda hızla geri dönüşü tetikler. Ancak sağlıklı gönüllüler ve artık antidepresan kullanmayan remisyondaki hastalar monoamin tükenmesine karşı duyarsız gözükülmektedirler. Bu sonuçlar, depresyonun primer patofizyolojik sebeplerini sunmaktansa, monoaminlerin depresyondan kurtulma ile ilişkili diğer nörobiyolojik sistemlerin yönetiminde oynadığı kritik rolü ortaya çıkarmaktadır (35).

Bu mekanizmalar sayesinde serotonerjik, noradrenerjik ve ikili etkiye sahip antidepresanlar muhtemelen benzer şekillerde bozulmuş olan nöral sistemleri sıfırlıyor gözükülmektedirler. Genel olarak, 5-HT ve NE nöral iletimi, sırasıyla, artmış ve azalmıştır. Bu değişikliklerin amigdala ve ventral prefrontal hiperaktiviteyi azalttığı, böylece afektif tepki üzerine dorsal prefrontal kontrolü arttırdığı düşünülmektedir.

EKT'de bu semptomlar üzerinde benzer kronik etkilere sahip görünür. EKT etkinliğinin mekanizmaları hala belirsiz olmasına karşın, varsayılan mekanizmalardan birisi prefrontal korteksin limbik yapılarla bağlantısının kriz aktivitesine sekonder olarak güçlendirilmesi yoluyla.

Psikoterapi, limbik yollar üzerinde bilişsel ve kortikal kontrolü artırması vasıtasıyla, bu sistemler üzerinde benzer etkiler üretebilir. NE ve 5-HT etkinliğinin dengesinin değiştirilmesi de, azalmış adrenal glukokortikoid seviyelerine ve artmış nörotrop faktör aktivitesine, yavaşça artan nöronal yoğunluk ve aksonal büyümeye yol açacaktır. Antidepresan cevabının yavaş zamanlı seyri, monoamin iletimi ve reseptör duyarlılığının nispeten erken adaptasyonunun kombine sürelerini yansıtıyor olabilir (1).

2.4. Etyoloji ve Patogenez

Major Depresyon'un etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamakla birlikte, çok çeşitli teoriler üzerinde durulmakta ve bunların bir veya birkaç tanesinin aynı anda etkili olabileceği düşünülmektedir (1). Major Depresif bozuklukların biyolojik

ya da psikososyal nedenlerini tanımlama girişimlerinin çoğu, halen mevcut olan ve klinik temelli tanı sistemleriyle (DSM-IV dahil) tanımlanan hastaların, farklı oluşları (heterojenite) nedeniyle engellenebilmektedir. Neden olabilecek etmenler:

- Biyolojik etmenler,
- Genetik etmenler,
- Psikososyal etmenler,

olmak üzere üç gruba ayrılabilir. Bu bölünme yapaydır, çünkü bu üç etmen de kendi aralarında etkileşmektedirler. Örnek olarak; psikososyal ve genetik etmenler biyolojik etmenleri etkileyebilirler (belli bir nörotransmitterin yoğunluğunu etkilemeleri şeklinde). Biyolojik ve psikososyal etmenler de gen ekspresyonunu etkileyebilirler. Ayrıca biyolojik ve genetik etmenler de kişinin psikososyal etmenlere cevabını etkileyebilirler (20).

Biyolojik etmenler

A- Biyojenik aminler: Beyin nörokimyası üzerinde yapılan araştırmaların ilerlemesiyle 5-HT ve NE sistemlerinin tek başına çalışmadığı ve hatta bu sistemlerin çalışma düzeninin DA sisteminden bağımsız olmadığı anlaşılmıştır. Bu nedenlerle, bu aminerjik sistemlerin; duygudurum ile ilgili bilişsel ve somatik duygusal süreçlerin değerlendirilmesinde işlevsel olarak bağlantılı oldukları ve beyin karmaşık nörotransmitter yapısı içinde, herhangi bir sistemi etkilemenin diğer sistemleride bir şekilde etkilediği anlaşılmıştır. Bu yüzden bugünkü düşünce depresyonun fizyopatolojisi açısından 5-HT ve NE sistemlerinin eşdeğer derecede önemli oldukları ve DA sisteminin de diğer iki sisteme kıyasla daha ikincil olmakla birlikte önemsenmesi gerektiği şeklindedir. Monoaminlerle ilgili iki ana varsayım katekolaminlerle (NE, DA) ve indolaminlerle (5-HT) ilgili olanlardır. Bu iki ana varsayım dışında birçok başka maddeyi içeren varsayımlar da bulunmaktadır (18,19).

Bulguların çoğu, artmış NE iletiminin ya da reseptör aşırı duyarlılığının, azalmış 5-HT iletimi ya da reseptör hiposensitivitesi ile birlikte görüldüğünü öne sürmektedir (1). Bununla beraber, primer biyolojik bozukluğun direkt olarak NE ve

5-HT sistemleri içerisinde görülmesi mümkün değildir. Bunun yerine bu nörotransmitterler; algılama, dikkat, etki yönetimi, hafıza, strese cevap, endokrin fonksiyon ve uyku düzenlenmesini yönetenler de dahil olmak üzere, çeşitli nöral sistemlerin modülasyonunda rol oynarlar. Normalde beyin sapı çekirdeklerinde aktivitelerin tam kontrolü sağlanır (locus coeruleus, raphe çekirdeği ve ventral tegmental alan). Depresyon bu sistemlerin idaresinin bozulduğu bir durum olarak gözükmemektedir; ki bu da yukarıda bahsedilen fonksiyonların çoğunu yöneten nöral devrelerin anormal modülasyonu ile sonuçlanır. Yönetimdeki bu bozukluk, muhtemelen pek çok değişik faktörün ortak sonucu olarak ortaya çıkmakta ve böylece heterojen Majör Depresyon Sendromu'nu yaratmaktadır. Bu teorilerin yanısıra depresyonda aile öyküsünün varlığı, bu hastalığın genetik rolü üzerinde de önemle durulması gerekliliğini ortaya koymaktadır (1).

I- Depresyonda NE değişiklikleri: 1965'de Schildkraut tarafından oluşturulan ilk katekolamin hipotezi, anormal derecede düşük NE seviyelerinin depresif semptomlara yol açtığını, buna karşın yüksek NE seviyelerinin öforik ya da manik semptomlar doğurduğunu öne sürmektedir. Bu ilişkileri daha iyi incelemek amacıyla yıllarca yapılan araştırmalar bu basit ikilemi yalanlamıştır. Bundan ziyade, depresyon ve anksiyetede NE seviyelerinde ve locus ceruleus uyarılmasında kompleks bir yönetim bozukluğunun var olduğu görülmektedir; ki bu presinaptik ve postsinaptik reseptörlerin duyarlılığındaki değişikliklerle birlikte NE salgılanmasında artış ya da azalmalara yol açabilir (1).

Yapılan araştırmalarda noradrenerjik sistemin yönetim bozukluğuna işaret eden ana bulgular kapsamlı olarak incelenmiş ve en tutarlı veriler şu şekilde açıklanmıştır:

1) Pek çok çalışma, deprese hastalarda normal kontrollere kıyasla, NE ve metabolitleri NMN ve DHPG'nin BOS'ta, plazmada ve idrarda değişmiş seviyelerini bildirmiştir (22,23).

11) Depresyonun melankolik alt tipi (pozitif vegetatif özellikler, ajitasyon ve artmış hipotalamik-hipofizer-adrenal eksen aktivitesi) en sık olarak artmış NE ile

ilişkilendirilir. Alternatif olarak atipik depresyon azalmış NE ve HHA aktivitesiyle ilişkilidir (24).

ıı) Tedavi edilmemiş unipolar ve bipolar deprese hastaların aşırı yanıt veren noradrenerjik sistemleri olduğunu öne süren bir çalışmada üriner NE ve metabolitleri unipolar ve bipolar deprese hastalarda, sağlıklı gönüllülere kıyasla belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (25).

ıv) Artmış NE aktivitesi sonucu: ani agresyon, affektif kararsızlık, yüksek risk alma, irritabilite ve sözel agresyon gibi davranışsal bozukluklara neden olduğu gözlemlenmiştir (26,27).

v) Ölüm sonrası incelenen dokuda β -adrenerjik reseptörler artmıştır (1).

vı) Ölüm sonrası incelenen depresyonlu hastaların locus caeruleus'unda tirozin hidroksilaz (NE sentezinde hız kısıtlayıcı enzim) aktivitesi artmıştır. Hem klinik hem de deneysel çalışmalar depresyonda tirozin hidroksilazla ilgili bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Çalışmalar 11. kromozom üzerinde tirozin hidroksilaz enzimini kodlayan gen ile affektif bozukluğun varlığı arasında güçlü bir genetik bağlantının olduğuna dikkati çeker. Ayrıca major depresif bozukluğu olan hastaların düşük COMT enzim aktivitesi gösterdikleri saptanmıştır. Yapılan araştırmalarda periferik dokularda β adrenerjik reseptör duyarlılığının azalmış olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (1,9,88).

vıı) NE sentezinde fenilalaninin tirozine dönüştürülmesinde temel kofaktör tetrahidrobiopteridin'dir (BH4). Çalışmalar depresyonlu hastalarda BH4 konsantrasyonunun düşük olduğunu göstermektedir (13).

vııı) Cassana ve Marazziti, depresyonda nöronal sinyalin reseptörden ikincil haberci sisteme geçişinin zayıfladığını ileri sürmüşlerdir (28).

NE işlev bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan patolojik süreçler şu şekilde özetlenebilir:

1- Bu sistemin fonksiyon bozukluğu depresif bozukluk, manik atak ve anksiyete bozuklukları gibi bir takım psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasıyla sonuçlanır.

2- Monoamin hipotezi, depresif hastaların beyinlerinin bazı bölgelerinde nöral ileti için yeterli olabilecek miktarda NE üretemediklerini ileri sürer. Bunun karşıtı olarak NE'in aşırı üretimi ise manik atakların nedeni olabilir.

3- Locus caeruleus'dan limbik ve kortikal alanlara uzanan noradrenerjik liflerin bulunduğu alanlar elektriksel olarak uyarılırsa haz verici yaşantılar ortaya çıkar. Bu nedenle noradrenerjik sistem bir ödül sistemidir.

4- Sinaps sonrasında yerleşmiş olan β -adrenerjik reseptörlerin sayı ve duyarlılıklarının azalması antidepresan tedavinin en yaygın olarak kabul edilen etki düzeneğidir (10,13,29).

5- NE ve metabolitleri ile pre ve postsinaptik reseptör dinamiklerine ilişkin bulgular arasında çeşitlilik bulunmasına rağmen, artmış reseptör duyarlılığına eşlik eden anormal NE geri dönüşünü sorumlu olarak gösterirler. Bu veri, bazal ateşleme durumlarında NE seviyelerinin normalden düşük olabileceği anlamına gelmektedir; fakat strese cevap olarak locus caeruleus daha hızlı olursa, aşırı duyarlı postsinaptik reseptörlerle ilişkili olarak normalden daha büyük NE iletimine yol açabilir (1).

Sonuç olarak; NE sisteminin temel işlevi, çok geniş bir fizyolojik etki yelpazesi olmasına rağmen yine de duygudurumun özelliklerinin düzenlenmesidir. Bu nedenle bu nörotransmitterin eksikliği veya noradrenerjik sistemin fonksiyonlarının azalması birçok patolojik durumu beraberinde getirir. Ancak bu patolojik sonuçların ortaya çıkmasında NE sisteminin diğer önemli nöral taşıyıcı sistemleriyle (örneğin; 5-HT ve DA) etkileşim içinde işlev gördüğü unutulmamalıdır (9,30).

2.5. Katekolaminler ve Metabolizmaları

Kimyasal olarak monoamin yapısına sahip bileşikler olan E, NE ve DA topluca katekolaminler olarak adlandırılırlar. Yaşam için mutlak olarak gerekli

olmayan bu bileşikler, vücudun akut ve kronik strese adaptasyonunda önemli rol oynarlar. Strese adaptasyonda katekolaminlere yardımcı olan diğer hormonlar ise glukagon, glukokortikoidler, büyüme hormonu, vazopressin ve anjiyotensin II'dir.

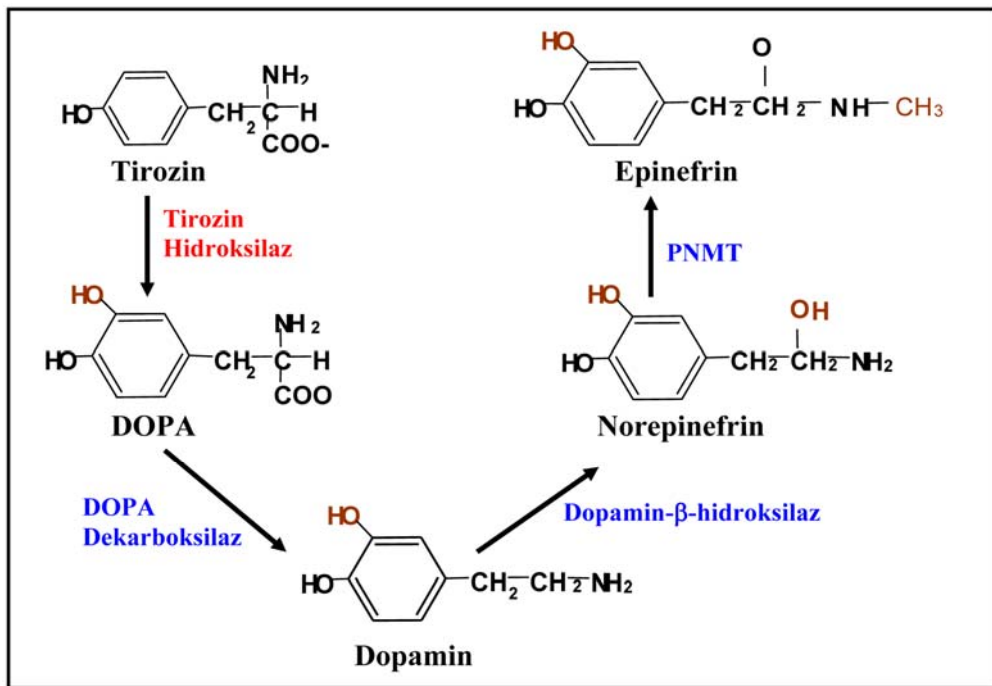
Katekolaminler vücutta hormon ve nörotransmitör olarak fonksiyon görürler. Bu bileşikler adrenal medullada ve sempatik sinir uçlarında sentezlenirler. Bu hücreler adrenal medulla dışında kalp, karaciğer, böbrek, gonadlar, postganglionik sempatik sistemin adrenerjik nöronlarında ve merkezi sinir sisteminde bulunurlar. Adrenal medullada sentezlenen başlıca katekolamin E iken (toplam katekolaminlerin %80'i) diğer kromaffin hücrelerde sentezlenen başlıca katekolamin NE'dir (%80'i) (6).

2.5.1. Katekolaminlerin Biyosentezi

Katekolaminlerin sentezlendiği öncül bileşik tirozin aminoasidi'dir. Katekolaminlerin sentez mekanizması sentezi yapabilen bütün hücrelerde aynıdır. Sentezin ilk ve başlıca kontrol enzimi olan tirozin hidroksilaz, tirozinin DOPA'ya (dihidroksifenilalanin) hidroksilasyonunu katalizler. Hidroksilasyon tepkimesinde elektron verici koenzim olarak tetrahidrobiopterin (THBP) kullanılır. Koenzimin oksidasyonu ile oluşan kinon yapıdaki formu, NADH-bağımlı dihidropterin redüktaz tarafından tetrahidro formuna indirgenir.

Dopa, sitoplazmik bir enzim olan dopa-dekarboksilaz tarafından DA'e (3-4 dihidroksifenil etanol amin) dekarboksile edilir. Dopa dekarboksilaz, pridoksal fosfat bağımlı solubl bir enzim olup, alfa metildopa gibi, L Dopa'ya benzeyen bileşikler bu reaksiyonun yarışmalı inhibitörleridir (Şekil 1), (6). DA'in hormon ya da nörotransmitör olarak kullanıldığı hücrelerde katekolaminlerin sentezi burada tamamlanır, depo veziküllerinde depolanır. Oysa adrenal medulla ve sinaptik sinir uçlarında DA, E ve NE sentezi için ara üründür. DA bu hücrelerde (kromaffin hücreleri ve noradrenerjik nöronlarda) depo veziküllerine alınır. Bu depo vezikülleri (salgı granülleri), bakır ve askorbik asit bağımlı ve fumaratı modülatör olarak kullanan bir enzim olan ve vezikül zarlarında bulunan dopamin- β -hidroksilaz enzimi tarafından NE'e hidroksillenir. Dopamin- β -hidroksilaz adrenal medulla ve sinaptik

sinir uçlarından NE ile birlikte salınır, fakat (NE'den farklı olarak) sinir uçlarına reuptake mekanizması ile yeniden giremez. Bu yollarda üretilen NE veziküllerde depolanır ve burada adenosin trifosfat ve tromogranin isimli bir proteinle birleşik olarak tutulur. Sinir uyarısı geldiğinde her üç protein birlikte salınırlar. Veziküllerde depolanan büyük miktarın dışında küçük bir miktar NE de sitoplazmada serbest olarak bulunur. Noradrenerjik nöronlarda sentezlenen ve sempatik sinir uçlarının postganglionik nörotransmiteri olan NE, salınımdan hemen sonra etkisini salındığı bölgede lokal olarak gösterir.



Şekil 1. Katekolaminlerin biyosentezi

NE'den E sentezini katalizleyen PNMT sitoplazmik bir enzimdir. Veziküllerden sitoplazmaya salınan NE, PNMT tarafından metillenip E'e çevrilir. PNMT sentezi, adrenal korteksten, intra-adrenal portal sistemle medullaya ulaşan glukokortikoidler tarafından indüklenir. Bu şekilde medullaya ulaşan kortizol derişimi, sistemik dolaşımının 100 katıdır ve PNMT indüksiyonu için gereklidir (6).

2.5.2. Katekolaminlerin Sentezinin Kontrolü

DA ve NE tirozin hidroksilaz'ın allosterik inhibitörleri olup, uyarılmamış adrenal medullada katekolamin sentezini inhibe ederler. Adrenal medullanın sürekli uyarıldığı durumlarda, örneğin uzun süreli streste, tirozin hidroksilaz aktivitesi artar. Kolinerjik sinir aktiviteleri ve medullada cAMP derişimini arttıran β -adrenerjik etkenler tirozin hidroksilazın fosforilasyonuna neden olarak enzimi aktive ederler. Yoğun kolinerjik uyarı tirozin hidroksilaz ve dopamin- β -hidroksilaz enzimlerinin sentezini de arttırır (6).

2.5.3. Katekolaminlerin Depolanması ve Salınımı

Adrenal medullanın kromaffin granülleri katekolaminlerin sentezini, veziküle alınmasını, depolanmasını ve salgılanmasını sağlayabilen organellerdir. Bu granüllerin içinde katekolaminler MgATP, kalsiyum, dopamin- β -hidroksilaz ve kromogranin A proteini ile birlikte depolanır. Katekolaminler granüllere aktif transport ile taşınır ve ATP ile birlikte (hormon/ATP oranı 4/1'dir) depolanır. NE de depo granüllerinde depolanır. Granüllerden salınan NE, E'e metillenirse farklı granül popülasyonlarında depolanır.

Adrenal medullanın sinirsel uyarımı sonucu, depo granülleri hücre zarı ile füzyona girerek, içeriği olan E, NE ve diğer bileşikleri hücre dışına boşaltırlar. Diğer ekzositoz olayları gibi katekolaminlerin salınımı da kalsiyum bağımlıdır. Katekolaminlerin salınımı kolinerjik ve β -adrenerjik etkenlerle uyarılır; α -adrenerjik uyarı ise salınımı inhibe eder. Salınımdan sonra katekolaminlerin nöronal geri alınımı, hormonal veya nörotransmitör aktiviteyi hızlı sonlandırmak ve bu molekülleri tekrar kullanabilmek bakımından önemlidir. Sempatik sinirlerin aksine, adrenal medulladan salınan katekolaminler geri alınmaz. Bu katekolaminler dolaşım ile hedef dokulara (karaciğer, kas gibi) giderler ve hızla metabolize edilirler (6).

Noradrenarjik nöronun işlevlerinin düzenlenmesine katkıda bulunan çok sayıda NE reseptör alt tipi vardır. NE alıcılarının gruplandırılması NE agonist ya da antagonistlerine cevap verme özelliklerine göre yapılmıştır. Alıcılar bu temele

dayanarak α ve β alt gruplarına ayrılmışlardır. Bu iki temel grubun $\alpha 1$, $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$ ve $\beta 1$, $\beta 2$ olarak isimlendirilen alt grupları da vardır. Bunların dışında başka noradrenerjik alıcı alt tiplerinin tanımlanması için çalışmalar devam etmektedir (7,8).

Sinapsa salınmış olan NE'yi algılayan ve sinaps sonrasındaki nöronda bir moleküler değişiklikler dizisi başlatarak, nöral iletinin sinaps öncesi nörondan sinaps sonrası nörona geçmesine hizmet eden alıcılar ise, sinaps sonrasında yerleşmiş olan $\beta 1$ reseptörleridir. $\beta 1$ reseptörleri ise postsinaptik yerleşim gösterirler. Bu reseptörler adenilat siklaza bağımlı olarak çalışırlar (9,10).

NE'nin reuptake'i doğal olarak meydana gelen aminler ve ilaçlarla yarışmalıdır. Kokain, amfetamin ve antidepresanlar gibi ilaçların alımı NE transportunu bloke eder ve NE'nin sinaptik konsantrasyonunun artışıyla ve postsinaptik reseptörlerinin aktivasyonunun potansiyalizasyonuna sebep olur (11,12).

NE'in nöron terminallerinden salınımı sinaptik aralıkta bulunan NE konsantrasyonu tarafından ayarlanmaktadır (7). Özellikle NE'in salınmasının inhibe edilmesi ve artmasında etkili olan alıcılar, normal duygudurumun elde edilmesi ve sürdürülmesi için gerekli olan sinaptik homeostazise önemli derecede katkıda bulunurlar. Zaten NE depresyonun biyolojik teorilerininin en önemlilerinden birisi olan "monoamin teorisinin" ortaya atılmasına vesile olmuş olan nöral ileticidir. Bugün artık bu bozukluğun tümüyle tek bir nöral iletici ile izah edilmesinin mümkün olmadığı ortaya çıkmış olmasına rağmen altta yatan fizyopatolojik düzenekte NE'in etkisinin değeri hiçbir şekilde yok olmamıştır (13).

Bazal plazma NE konsantrasyonları kadında ve erkekte benzer olarak 100 pg/ml ila 350 pg/ml arasındadır ve yaşla artma eğilimdedir (14,15). Basal Norepinefrin seviyeleri sürekli sırtüstü kalan deneklerde dahil en düşük geceleri ortaya çıkacak şekilde gün içinde değişim gösterir (16). Bireyler arası plazma NE değişikliklerinin yarısından fazlasına tanımlanmamış genetik faktörler neden olur (17).

NE sisteminin temel işlevi, çok geniş bir fizyolojik etki yelpazesi olmasına rağmen yine de duygudurumun özelliklerinin düzenlenmesidir. Bu yüzden bu nöral taşıyıcının eksikliği/fazlalığı ya da noradrenerjik sistemin fonksiyonlarının

azalması/artması birçok patolojik sonucu beraberinde getirir. Ancak bu patolojik sonuçların ortaya çıkmasında NE sisteminin diğer önemli nöral taşıyıcı sistemleriyle etkileşme içinde işlev gördüğü unutulmamalıdır (18).

2.5.4. Katekolaminlerin Yıkımı/Metabolizması

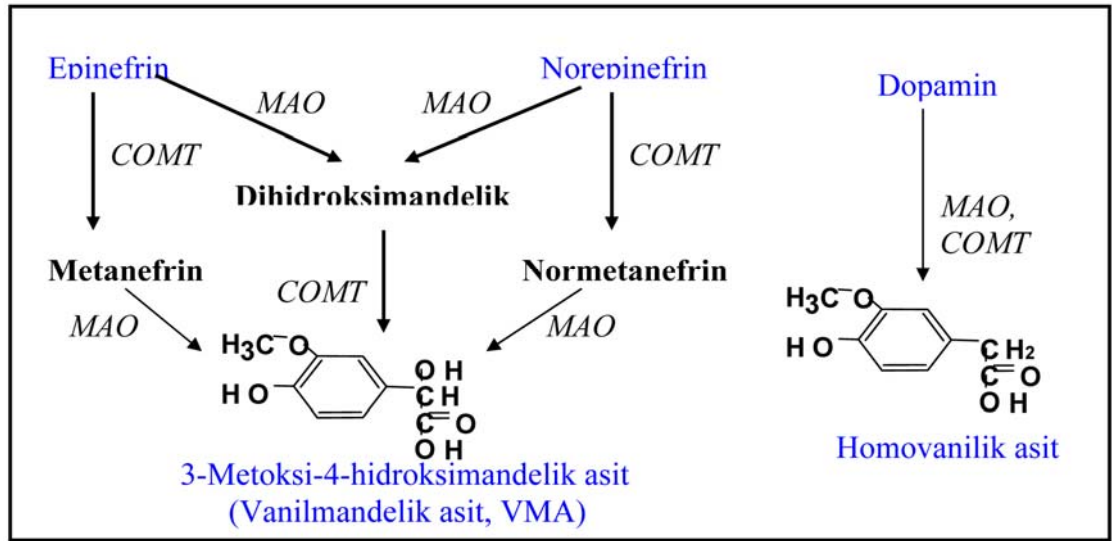
Çok az kısmı idrarla atılabilir. Katekolaminlerin aktif formlarınının biyolojik yarı ömürleri çok kısa olup, 10-30 sn içerisinde inaktive edilirler. Katekolaminlerin inaktivasyonu iki enzim tarafından katalizlenir:

1. Katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimi sitoplazmik olup, SAM'dan metil grubunun benzen halkasının meta-pozisyonundaki hidroksil grubuna transferini katalizler. E, NE ve DA'in, COMT tarafından metilasyonu ile sırasıyla metanefrin, normetanefrin ve 3-metoksitiramin oluşur.

2. Monoamin oksidaz (MAO) enzimi ise katekolaminlerin ve diğer monoaminlerin deaminasyonunu katalizleyerek inaktive eder. Bu enzim karaciğer, mide, böbrek ve barsaklarda yüksek derişimde bulunur. MAO-A izozimi nöronal dokularda bulunur ve serotonin, E ve NE'i deamine eder. Ekstranöronal dokulardaki MAO-B ise 2- feniletilamin, benzilamin gibi bileşikleri deamine eder. Her iki izoform DA ve tiramini substrat olarak kullanabilir. MAO enzimi, E ve NE'i dihidroksimandelik aside; DA'i ise dehidroksifenilasetik asite çevirir. Katekolaminler önce COMT ya da MAO tarafından kullanılabilirler. Birisinin ürününü diğer enzim substrat olarak kullanabilir. Metabolizmaları sonucunda E ve NE, 3-metoksi-4-hidroksimandelik aside (vanilmandelik asit, VMA); DA ise homovanilik aside çevrilir ve bu ürünler idrarla atılır (Şekil 2), (6). Katekolaminlerin son ürünleri, ara ürünleri, hatta katekolaminlerin kendileri sülfat veya glukuronik asitle konjuge edilebilirler. Konjuge edilmiş bu ürünler ve daha az miktarda da serbest formdaki ürünler idrarla vücuttan atılır. İdrarda E ve NE'in ana metaboliti VMA, DA'in ana metaboliti ise homovanilik asittir. VMA ve metanefrinlerin idrardaki derişimleri feokromasitoma hastalarında artar (6).

2.5.5. Katekolaminlerin Etki Mekanizması

Katekolaminler etki edecekleri hücrelerin zarındaki reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Dopaminerjik, α -adrenerjik ve β -adrenerjik olmak üzere 3 tip katekolamin reseptörü bulunur. Bu reseptörlerin hormona afinitesi, dokulardaki dağılımı, hücre içi etki mekanizması ve çeşitli agonist ile antagonistlerin verdikleri cevaplar yönünden çeşitli alt gruplara da ayrılırlar (6).



Şekil 2. Katekolaminlerin metabolizması

Dopaminerjik reseptörlerden D1 reseptörlerinin uyarılması adenilat siklazın aktivasyonunu sağlar. D2 reseptörleri ise (ön hipofizin laktotrof hücreleri) adenilat siklazı aktive etmez. Adrenerjik reseptör ise sentetik agonistlerden izoproterenol ve fenilefrine olan afinite ve cevapları ile birbirinde ayırt edilirler. β - adrenerjik reseptörlerin uyarılması adenilat siklaz aktivasyonuna neden olurken; α - adrenerjik uyarı sitopolazmik kalsiyum derişimini arttıran mekanizmaları aktive eder (6).

2.6. Psikiyatri ve Genetik

Genetik çalışmaların 3 temel amacı bulunmaktadır.

1. Genetik ve çevresel faktörlerin etyolojiye katkılarını belirlemek.

2. Kalıtsal özelliği olan hastalıkların geçiş şekillerini (kalıtım kalıplarını) belirlemek.

3. Hastalıkla ilişkili genleri, mutasyonları ve polimorfizmleri bulmak (91).

Psikiyatride birinci amaçla ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiş olmasına rağmen ikinci ve üçüncü hedeflere pek ulaşılamamıştır.

Genetik araştırmalarda 3 ana metod kullanılmaktadır:

1. Populasyon genetiği ve aile çalışmaları (genetik epidemiyolojik araştırmalar)

2. Sitogenetik çalışmalar

3. Moleküler genetik çalışmalar (linkage ve assosiasyon çalışmaları)

Populasyon ve aile çalışmaları genetik faktörlerin etyolojiye katkısını ve hastalıkların kalıtım modelini belirlemeye yararırken, sitogenetik ve moleküler genetik araştırmalar genlerin kromozomlar üzerindeki yerlerinin saptanmasını (gen haritalama) sağlamaktadır.

Pek çok genin ve genetik belirleyicinin birbirine göre bir kromozom boyunca dizili haritasını veya tüm genom haritasının çıkarmak insan vücudunun fonksiyonlarının bilinmesi için gerekmektedir.

1. Populasyon genetiği ve aile çalışmaları

Psikiyatrik genetik araştırmalar şimdiye kadar populasyon genetiği üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu tip populasyon genetiği ya da genetik epidemiyoloji ile ilgili araştırmalar 3 grupta toplanabilecek kişilerdeki riski değerlendirir; aileler, ikizler ve evlat edinilenler.

a) Aile çalışmaları: Hasta olan bireylerin akrabalarındaki risk genel populasyondaki risk ile karşılaştırılır. Hasta bireyler indeks vaka ya da proband olarak adlandırılır. Tanı bu tip çalışmalarda çok net bir biçimde konmalıdır. Ayrıca ailede şu an hastalık olup olmaması önemli değildir, çünkü hastalık ileriki yaşlarda

da ortaya çıkabileceği için araştırmacılar düzeltilmiş oranlar yani morbid risk oranları kullanırlar.

Bu tip çalışmalar şizofreni ve BP bozukluk gibi psikiyatrik bozukluklarla ilgili araştırmalarda çok kullanılmıştır ancak güvenilirlikleri çok düşüktür, çünkü kalıtsal ve çevresel faktörler arasında ayırım yapamazlar. Sadece daha ileri araştırmalar yapılması gerektiğini belirtirler.

b) İkiz çalışmaları: Monozigot (MZ) ve dizigot (DZ) ikizleri karşılaştırarak genetik ve çevresel faktörleri ayırmaya çalışır. Aynı ortamda yetişen ve ayrı ortamlarda yetişen MZ ikizlerle çalışarak daha doğru karşılaştırmalar yapılabilir. İkizler (MZ ya da DZ) beraber büyümüşse bu hemen hemen aynı çevresel etkenlere maruz kaldıklarını gösterir.

İkiz çalışmaları ile paylaşılan ailevi ortam ile paylaşılmayan öznel (bireysel) ortam arasında da karşılaştırma yapılabilir. Şizofrenide bu tür çalışmalar yapılmıştır. İkiz çalışmaları hastalığın kalıtsallığını tahmin etme olanağı sağlar. Ancak kalıtsallık sabit bir şey değildir ve çevresel faktörlerden etkilenir. Gen ve çevre sadece birbirine eklenmez, birbiriyle etkileşim halindedir. Mesela antisosyal kişilik bozukluğu olan ebeveynlerin çocuklarında uyum bozukluğu görülme riski fazla olabilir. Ancak aile ortamının kendisi de davranış bozukluklarının görülmesine sebep olabilir (92).

c) Evlat edinme çalışmaları: Genetik ve çevresel faktörleri ayırmada uygun bir metodur. İki temel karşılaştırma yapılabilir. Hastalık riski, biyolojik ailelerinde hastalık olan ve olmayan çocuklarda karşılaştırılabilir. Hastalık genetik ise risk ilk grupta daha fazla olacaktır. İkinci yol ise hasta olan evlatlığın biyolojik ve evlat edinen ebeveynlerini karşılaştırmaktır. Hastalık genetikse risk ilk grupta daha fazla olacaktır. Bu tip çalışmalarda birkaç risk vardır, şöyle ki; çocuğun neden evlatlık verildiği, zor bir çocuk yetiştirmenin evlat edinen aile üzerindeki etkileri gibi.

Genetik epidemiyolojik çalışmalar belirli genlerle kalıtsal geçişle bağlantılı olarak klinik fenotipin daha iyi belirlenmesini sağlayabilir. Mesela bu tip çalışmalar şizotipal kişiliğin şizofreniye yatkınlıkla beraber kalıtılabildiğini göstermiştir. Benzer şekilde major depresyon ve yaygın anksiyete bozukluğu da benzer genleri paylaşıyor

gibi gözükmetedir (93). Bu gözlemler psikiyatrik bozuklukların sımflandırılmasında ve moleküler genetik ve patofizyolojik çalışmalarda fenotipleri belirlemede önemli olabilir.

2. Sitogenetik çalışmalr

In situ hibridizasyon gibi teknikler kullanarak genlerin hangi kromozom bandında yerleştiğini bulur ve kromozomlardaki kırık noktaları üzerinden genlerin haritalamasını yapar. Ayrıca hastalıkla ilişkili kromozomlardaki yapısal anomalileri ortaya koyar. Tipik örneği; Down Sendromu, Turner sendromu, Klinefelter sendromudur.

3. Moleküler genetik çalışmalr

Bu çalışmaların amacı; Belli bir fenotipin (yani psikiyatrik hastalığın) kalıtımını etkileyen genleri belirlemek, genin neden anormal işlediğini bulmaktır. Belli bir hastalığın kalıtımını etkileyen genleri tespit etme işine 'Gen Haritalama' denir. Gen haritalama çalışmalarında kalıtım kalıbı olabildiğince kesin belirlenmelidir. Kalıtım kalıbı; aile ağaçlarının incelenerek aile datasının belli kalıtsal geçiş modellerine uyup uymadığına bakılarak belirlenir (91). Klasik olarak 4 tip geçiş şekli ya da kalıtım modeli mevcuttur: a) Tek major lokus modeli: Taşıyıcı iki alel vardır bunlar A ve a'dır ve genotipleri AA, Aa, aa'dır (dominant, resesif veya X'e bağlı olb.). Mendeliyan kalıtım gösterir. Örnek olarak: Retinitis pigmentosa, Duchene distrofi, Huntington hastalığı vb, b) Multilokus modeli: Bu model çevresel faktörlerin desteği olan veya olmayan birçok lokus tarafından kalıtılan hastalık modellerini içerir. Örneğin, hipertansiyon, geç başlangıçlı Alzheimer tipi demans, multiple sklerozis ve bir çok ruhsal hastalık bu yolla kalıtılır, c) Multifaktöryel model: Poligenik kalıtım vardır, fakat her birinin etkisi küçüktür. Çevresel olayların da buna katılması ile yatkınlığı olan bireylerde hepsinin birleşimi ile fenotip ortaya çıkar. Zeka, deri rengi gibi, d) Miks model: Tek major lokus modeli ile multifaktöryel modelin birleşimi ile ortaya çıkan modeldir. Ankilozan spondilit ve insüline bağımlı diabet bu yolla kalıtılmaktadır.

Şizofreni ve BP bozukluğu olan ailelerin pedigrilerinin incelenmesi sonucunda BP bozukluğun otozomal dominant bir geçişi olabileceği öne sürülmüştür. Fakat çoğu psikiyatrik bozukluğun geçişi klasik mendeliyen kurallara uymaz. Bu nedenle klasik mendeliyen kalıtımı olan hastalıklarda çok iyi sonuç veren moleküler genetik araştırmalar ne yazık ki psikiyatrik bozukluklarda aynı sonucu verememiş ve psikiyatrik bozukluklarda etyolojiden sorumlu tek bir major gen tespit edilememiştir. Bu alanda yapılan moleküler genetik çalışmalarla şimdiye kadar elde edilen en iyi sonuç, erken başlangıçlı Alzheimer tip Demans ve Huntington Koresi'nde elde edilmiş olup, bu rahatsızlıklara yol açan genler tespit edilebilmiştir. Fakat diğer psikiyatrik bozukluklar için tek bir major gen etkisinden ziyade küçük etkili pek çok genin bir arada etkisinin söz konusu olduğu ve hiçbir genin tek başına hastalığı ortaya çıkaramadığı öne sürülmüştür. Üstelik çevresel etkenler de söz konusudur ancak tüm bunlar belli bir eşiği aştığında hastalık ortaya çıkmaktadır. Bu tip bir mekanizma da psikiyatrik bozuklukların kalıtım şeklini ortaya koymayı oldukça zorlaştırmaktadır. Genel olarak bazı psikiyatrik hastalıkların kalıtımla oranları; şizofrenide % 80, BP bozuklukta % 80, major depresyonda % 40, YAB'da %30, panik bozuklukta % 40, özgül fobide % 35 ve alkolizmde % 60'tır (92).

Moleküler genetik çalışmalarda genlerin lokuslarının saptanabilmesi amacıyla polimorfik nitelikteki belirleyiciler (markerlar) kullanılır ve bu marker bilgileri üzerinden bir dizi karmaşık istatistikî analiz ile genlerin en olası lokalizasyonları tespit edilir, fakat bunlar baz çifti şeklinde ölçülebilir mesafeler değildir. Baz çifti üzerinden lokalizasyonların belirlenebilmesi ancak fiziksel haritalama ile mümkündür. Kromozom üzerindeki yerleri belli olan ve değişik varyasyonlar gösteren DNA sekansları "genetik belirleyici (marker)" olarak kullanılır. Moleküler genetik araştırmalarda (bağlantı ve ilişkilendirme analizlerinde) genom üzerindeki yerleri bilinen bu tip genetik belirleyiciler kullanılarak, hastalık genlerinin genom üzerindeki konumları belirlenmeye çalışılır.

Moleküler genetik çalışmalar şunlardır:

a. Bağlantı (Linkage) analizi çalışmaları

Metot en genel anlamı ile; lokalizasyonu aranan gen ile lokalizasyonu bilinen bir genetik belirleyicinin kuşaklar arasında birlikte kalıtılmasının test edilmesine dayanır. Hastalığın patolojik süreci ya da kalıtım yolu bilinmese bile geniş ailelerin aile ağaçlarının incelenmesi ve bu iki genin birbirine ne kadar yapıştığının matematiksel yollarla (LOD Skoru ile) ölçülmesi sonucunda gen lokusunun kromozomda yeri bilinen belirleyiciye ne kadar yakından bağlantılı olduğu tespit edilir. Yani, bağlantı analizlerinde bir hastalığın bilinen bir genetik belirleyiciye bağlı olup olmadığı araştırılmaktadır. Bu analizlerde kullanılan LOD skoru; bir genin belli bir kromozom bölgesinde bulunması ihtimalinin o bölgede bulunmaması olasılığına oranının logaritmik olarak hesaplanmasıdır. Örneğin; bu değer 10 gibi bir sayı çıkarsa, bu aranan genin test edilen kromozom bölgesinden seçilen genetik belirleyiciye bağlantı göstermesi olasılığının, göstermemesi olasılığından 110 kez daha fazla olduğunu gösterir. Negatif değerler de o kromozom bölgesinde bağlantı olmadığını gösterir. 3 ve üzeri değerler bağlantıyı destekleyen değer olarak kabul edilirken, -2 ve daha negatif değerler ise kesin olarak bağlantı yokluğunu ifade eder.

Bu yol ile gen haritalama çalışması yapabilmek için kuşaklar arası kalıtımı izleyebileceğimiz ailelere ihtiyaç vardır. Gerekli klinik materyal çalışma desenine bağlı olarak değişebilir fakat genellikle hasta olan ve olmayan kardeş çiftlerinin toplanmasını ya da geniş aile ağaçlarının incelenmesini gerektirir. Bir kez bağlantı bulunduktan sonra hastalık geni lokalize edilebilir ve mutasyonu belirlenebilir. Bu yaklaşımla Huntington Kore geni ve mutasyonları saptanabilmiştir. Psikiyatrik hastalıklarda bu tip pek çok çalışma yapılmıştır, ancak belli bir marker ile belirgin bir bağlantı tespit edilememiş olup sonuçlar sadece tahmin düzeyinde kalmıştır. Şizofreni ve BP bozuklukta farklı lokuslar tanımlanmakla beraber pozitif bulgular daha sonraları replike edilememiştir. Bunun nedeni klasik linkage (bağlantı) çalışmalarının ancak şu koşullarda en iyi sonucu vermesidir:

a. Hastalığın belli bir kalıtım şekli varsa

b. Tek gen ya da major gen etkisi söz konusuysa

c. Tanı güvenilir ve patolojik bulgularla destekleniyorsa

Ancak çoğu psikiyatrik bozukluk ne yazık ki bu ölçütleri taşımamaktadır, çünkü; psikiyatrik bozukluklar küçük küçük etkileri olan pek çok genin etkileşiminden kaynaklanmaktadır, dolayısıyla bağlantı çalışmalarının değeri çok azdır, belli bir kalıtım kalıpları yoktur, bu yüzden mendeliyan kalıtıma dayanan matematiksel analizler yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir, çoğu psikiyatrik bozukluk genetik olarak heterojen olup bazen genetik bileşeni olmayan fenotipler şeklinde de görülebilmektedir. Yani kişi hastalık genini taşımasa bile hastalığı ortaya çıkarabilmektedir. Bütün bunları aynı potada ve aynı genetik bağlantı analizinde ele almak, bir gen etkisi olsa bile, bu etkinin ortaya çıkmasını engelleyebilmektedir. (94).

b. İlişki (Assosiasyon) analizi çalışmaları

Bu çalışmalarda hastalığın patofizyolojisinden yola çıkılarak etiyolojide rol oynayabileceği düşünülen bir aday genin olması gerekir. Ancak bu tip araştırmalarda hastalığın kalıtım kalıbının bilinmesine gerek yoktur. Bu yaklaşımda belli bir genin allelik varyantlarının hasta ve kontrol popülasyonlarındaki frekansları karşılaştırılır. Bu yöntemle Alzheimer hastalarındaki plaklarda polimorfik bir protein olan ApoE bulunmuştur. İlişki çalışmaları, ApoE'yi kodlayan genin özel bir genetik varyantı olan E4 allelinin tek kopyasını taşıyanlarda riskin, taşımayan normal popülasyona göre arttığını, bu allelin 2 kopyasını taşıyanlarda ise riskin daha da arttığını bulmuşlardır. Ama bu alleli taşımak hastalığın ortaya çıkması için gerekli ve yeterli değildir (92). Bu araştırmaların psikiyatrik hastalıklara uygulanması, bu hastalıkların patofizyolojisi yeterince bilinmediği için sınırlı kalacaktır. Ancak bu hastalıklarda etkin bazı ilaç tedavilerini, dolayısıyla da ilaçların hedefi olan proteinleri kodlayan genleri bilmemiz bunları uygun birer aday gen haline getirmektedir. Bu yaklaşım, serotonin taşıyıcı genindeki (kromozom 17) polimorfik varyantlara uygulanmıştır ancak ne yazık ki bu bulgular replike edilememiştir. Bu genin transkripsiyon kontrol noktasında 2 tip delesyon ve insersiyon polimorfizmi saptanmış olup bunlar Long (L) ve Short (S) alleller oluşturmuştur. L formu reseptör ekspresyonunu arttırmakta ve

dolayısıyla serotonin geri alımını arttırmakta iken, S varyantı reseptör ekspresyonunu azaltmakta ve serotonin geri alımını azaltmakta olup, S varyantının mizaç bozukluklarında etkili olabileceği düşünülmüştür ancak çalışma sonuçları bunu doğrulamaktan uzak görünmektedir (92).

2.6.1. Affektif Bozuklukların Genetiği

Ailelerde, ikizlerde ve evlatlık verilen çocuklarda yapılan çalışmalar, affektif bozukluklarda genetik faktörlerin, hastalığın etiolojisinde rol oynadığını göstermektedir. Bu genetik katkının anlaşılması; genetik danışmanlık, risk altındakilerin önceden belirlenmesi, hastalığa yatkınlık sağlayan özgül genetik bozuklukların belirlenmesi gibi konularda yardımcı olabilir (95,96).

İlk Çalışmalar: Kraepelin, bipolar hastalığın şizofreniden ayrımını öne sürdüğünden beri bipolar bozukluğun genetiği çalışılmaktadır. Mc Innis'in (96) aktardığına göre, Kraepelin tarafından ilk olarak ele alınan hastalar, Eliot Slater tarafından çalışılmıştır; bu çalışmalar, psikiyatrik genetiğin anlaşılmasında bugünkü bilgilerimizin temellerini oluşturmuştur. Slater'in bu yaklaşımı genetik yatkınlık konusunda daha önceden bildirilmiş raporlar olmasına karşın psikiyatrik genetiğin babası ünvanını kazanmasını sağlamıştır. İlk ikiz çalışmalarında Slater, monozigotik ikizlerde %70 konkordans ve dizigotik ikizlerde de %20 konkordans olduğunu bildirmiştir. Bipolar hastaların birinci derece akrabalarında hastalık riskini %15 olarak bulmuştur. Bu oran modern çalışmalarda bildirilen risklerle benzeşmektedir. Slater'in ilk genetik çalışmaları öncelikle aile ve ikizleri daha sonra da evlatlık çalışmalarını içermektedir. İlk aile çalışmalarına göre bipolar hastaların birinci derece akrabalarında genel populasyona oranla daha yüksek risk gözlenmiştir. Bununla birlikte bu ilk çalışmalarda standardize edilmiş yöntemler ve kontrol grupları kullanılmamıştır. Modern çalışmalarda ise standardize edilmiş görüşmeler yapılmış, kontrol grupları tanımlanmış ve bu şekilde çalışılmıştır. Bu türde yapılan çalışmalar da önceki bulguları desteklemiştir (95-97).

Genetik araştırmalar aynı zamanda duygudurum bozukluklarının farklı alttiplerindeki genetik bağlantıya da ışık tutmaktadır. Bu bilgilere göre bipolar ve

unipolar depresyona benzer genler yatkınlık sağlamaktadır ve bu iki hastalık etyolojik olarak ayrı antiteler olmaktan çok şiddet açısından farklı uçlarda bulunmaktadır. Melankolik depresyonun ise şiddeti daha fazladır ve non-melankolik depresyona göre daha fazla ailevi yatkınlık göstermektedir. Major depresyon ve YAB'na benzer genler yol açmaktadır ama farklı çevresel risk faktörleri söz konusudur. Depresyona yatkınlıkta yer alan çevresel faktörler aile ortamında yaşananlardan çok bireysel yaşantılarla ilgili görünmektedir. Duygudurum bozukluklarının kalıtımı klasik mendeliyen kurallara uymadığı ve daha çok poligenik bir kalıtım gösterdiği için moleküler bağlantı analizleri sonucunda hastalıktan sorumlu tek bir gen saptanamamıştır. Bugüne kadar bipolar bozuklukla ilgili pozitif bulgular elde edilen genler 4, 12 ve 18. kromozomlar üzerinde yer almaktadır fakat bu bulgular da replike edilememiştir. Assosiasyon çalışmalarında kullanılan aday genler ise daha çok monoamin sentezinde yer alan genler ya da duygudurum bozukluklarına neden olabileceği düşünülen reseptör genleridir (93). Bipolar ve unipolar bozuklukta genetiğin etiyolojide belirgin bir şekilde etkili olduğu düşünülerek yatkınlığa neden olduğu iddia edilen genlerle bazı bağlantı ve ilişkilendirme analizleri yapılmıştır. Bunlardan bazıları şöyledir; Liang ve ark. daha önce yapılan bir genom taramasında bipolar bozukluk ile 22q13 bölgesinde yer alan D22S278 numaralı marker arasında bir bağlantı tespit edilmesi üzerine bu bölgeyi 10 mikrosatellit marker ile haritalandırmışlar ve bipolar bozukluğu olan 142 ana-baba-çocuk üçlüsüne TDT (Transmisyon Dengesizlik Testi) analizi uygulayarak bu bölgede yer alan D22S281 ile D22S685 markerları ile bipolar bozukluk arasındaki güçlü bir bağlantı saptamışlardır (98). Bu alan şizofreniyle olan bağlantısı nedeniyle de önemli bir alandır. Dolayısı ile bu bölgede her iki hastalıkla ilişkili muhtemel bir gen yer alıyor olabilir. Swift-Scanlan ve ark. 6. kromozomdaki (CTG)n NOTCH4 lokusu ile şizofreni arasında kuvvetli bir genetik ilişkinin tespit edilmesine dayanarak ve şizofreni ile bipolarite birlikteliğini göz önüne alarak, bu bölgenin 1. eksonundaki polilösin aminoasidini kodlayan CTG polimorfizmini genotiplendirmişler ve 65 bipolar pedigrisini, psikotiklik özelliğini de katarak bağlantı analizi ile incelemişler fakat bu polimorfizm ile psikotik bipolar fenotipi arasında bir ilişki bulamamışlardır (99).

Aday genler ile yapılan ilişki çalışmaları, affektif bozuklukların etyolojisini anlamaya yarayabilir. Affektif bozukluklardaki aday genler antipsikotiklerin ve antidepresanların hedefi olan aminerjik nörotransmisyon ile ilişkili olan genler ve lityumun duygudurum düzenleyici etkisinin hedefi olan sinyal ileti sistemi ile ilgili olan genlerdir. Piccardi ve ark. ana-baba-çocuk üçlüsü kullanarak yaptıkları bir çalışmada, serotonin transporter geni (5-HTTLPR) ve inositol fosfat1 fosfataz geni ile bipolar bozukluk arasındaki ilişkiyi araştırmış fakat bu genlerin ailelerinin seçici olarak aileden çocuğa geçişini gösterememişlerdir (100). Ülkemizde de Barlas ve ark. 'nın yaptıkları bir çalışmada hastalar ve kontroller arasında serotonin taşıyıcı gen polimorfizmi açısından bir fark tespit edilememiştir (101). Serotonin yollarına etkili genlerin bipolar bozuklukta rolleri olabileceği düşünülerek yapılan bir çalışmada ise, Chee ve ark. 5HT2A reseptör geninin promoter bölgesindeki bir polimorfizmle bipolar bozukluk arasında bir ilişki saptamışlardır (102).

İntihar davranışında serotonerjik nörotransmisyonun rolü bilinmektedir. Bu yüzden Geijer ve ark. intihar girişiminde bulunan ve unipolar depresyon, uyum bozukluğu, madde kullanımı ve B kümesi kişilik bozukluğu olan hasta gruplarını triptofan hidroksilaz, 5HT2A reseptörü ve serotonin transporter genindeki polimorfizmler açısından incelemişler ancak belirgin bir fark bulamamışlardır (103). Buna rağmen veriler literatür bilgileri ile tekrar gözden geçirildiğinde triptofan hidroksilaz polimorfizmi ile intihar girişimi arasında belirgin bir ilişki gözlenmektedir. Bu enzim bilindiği üzere serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir.

Dopamin nörotransmisyonu, şizofreni kadar duygudurum bozuklukları için de geçerli bir mekanizmadır. DRD3 reseptörü limbik bölgedeki lokalizasyonu ve beyindeki serotonerjik aktiviteyle ilişkisi nedeniyle dopamin reseptörleri arasında duygudurum bozuklukları ile en yakından ilişkili olduğu düşünülen reseptördür. Dikeos ve ark. DRD3 gen lokusu ile unipolar depresyon arasındaki ilişkiyi incelemiş ve unipolar depresyon ile DRD3'ün Bal1 polimorfizmi arasında ilişki saptamışlardır. Bu sonuçlar duygudurum bozukluklarında dopaminerjik mekanizmaların rolünü daha da desteklemektedir (104). DRD3 reseptör geninin beyindeki ekspresyon paternlerinin davranış, kognisyon ve duyguları kontrol ettiği düşünülmektedir.

Ayrıca bu genin kodladığı protein psikotrop ilaçların da hedefidir. O yüzden hem bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceği hem de tedavide etkili olabileceği öne görülmüştür. Fakat Chiaroni ve ark. yaptıkları bir araştırmada bipolar hastalar ile kontroller arasında bu genin 2 polimorfizmi açısından da bir fark bulamamışlardır. Fakat Ball polimorfizmi açısından kadınların heterozigot, erkeklerin homozigot olduğu ve homozigot grubun karakteristik olarak monopolar manik form gösterdiği, başlangıç yaşının daha erken olduğu ve hastalığın akut delüzyonel dönem ile başladığı görülmüştür. Bu sonuçlar DRD3 lokusunun bipolar bozuklukta minör etkili bir gen olabileceğini düşündürmüştür (105).

COMT, dopamin ve noradrenalin gibi katekolaminleri metabolize eden bir enzimdir. Bu nedenle COMT enzimini kodlayan gen bipolar bozukluk için aday bir gen olmuştur. Bu noktadan hareketle Mynett-Johnson ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada COMT polimorfizminin bipolar hastalığa yatkınlığı arttırmadığı görülmüş ancak BP-I kadın hastalarda belirgin olarak COMT'un düşük aktiviteli allelinin geçiş gösterdiği saptanmıştır (106).

Turecki ve ark. MAO-A geni ile heterojeniteyi azaltmak amacıyla seçilen, lityuma cevaplı BP hastalar arasındaki ilişkiyi incelemiş ancak MAO-A'nın bipolar bozukluğa yatkınlıkta major bir rol oynamadığı sonucuna varmışlardır (107).

Ülkemizde Çataloluk ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada bipolar bozukluğu bulunan Türk hastaları, ACE (anjiyotensin konvertan enzim) polimorfizmi açısından incelemişler ancak bir bağlantı saptayamamışlardır (108).

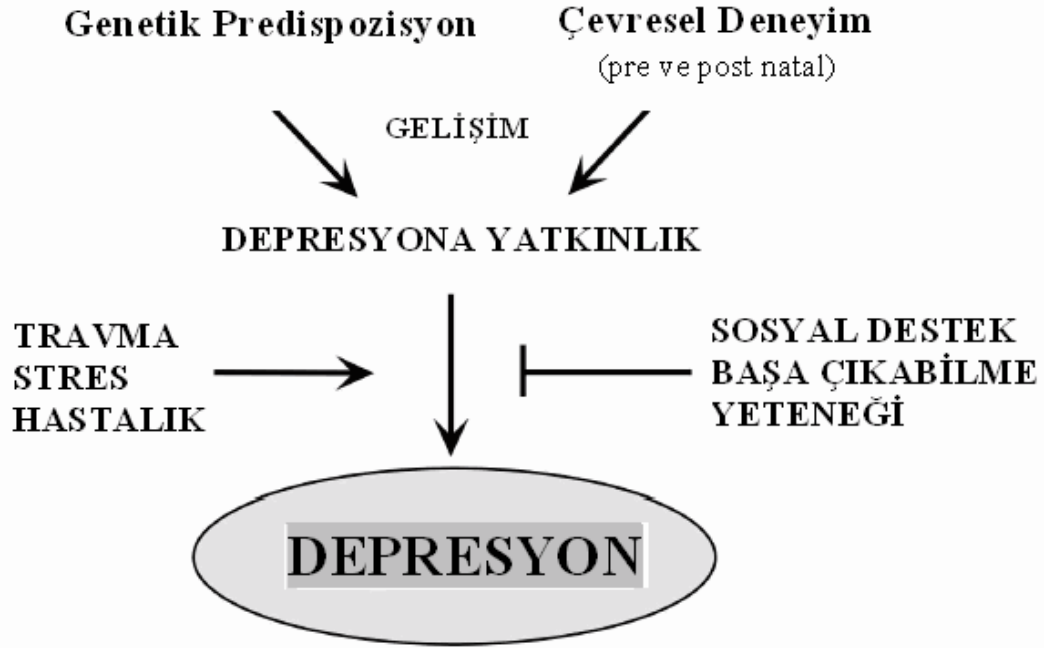
Nörobiyolojik çalışmalar bipolar bozuklukta dopaminerjik ve GABA'erjik nörotransmisyonunda bir disregülasyon olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, De Bruyn ve ark. bipolar bozukluğun dopamin beta hidroksilaz (DBH) geni, dopamin transporter 1 (DAT1) geni, D2-3-5 reseptör genleri ve GABA'nın çeşitli reseptör alttiplerini kodlayan genlerle ilişkisini incelemişlerdir. Sonuçta, bir çalışmada dopamin ile ilişki saptanırken, diğer bir çalışmada GABA ile ilişki saptanmıştır (109). Bu yüzden daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Kennedy & Macciardi, kromozom 4 p'de yer alan çeşitli markerlar ile bipolar bozukluk arasında bağlantı saptamışlardır (110). Burası DRD5'i kodlamaktadır ve bu reseptör geni psikotik bozuklukların farmakolojisinde aday bir gen olma özelliğini taşımakta olup, şizofeni ve alkolizmde de aday genlerden biri olarak kabul edilmektedir.

Ewald ve ark. kromozom 12q24 ile bipolar bozukluk arasında bir ilişki saptamıştır (111). Bu çalışmada psikiyatrik komponentler de içeren ve aslında bir deri hastalığı olan Darier hastalığı ile bipolar bozukluğun beraber kalıtıldığı ve Darier hastalığının kromozom 12q24'e lokalize edildiği görülünce bu bölgenin bipolar bozukluk etyolojisinde aday bir gen olabileceği düşünülmüştür. Çünkü bipolar bozukluğa yol açabileceği düşünülen promelanokortin hormonunu kodlayan gen burada yerleşmektedir. Bu noktadan hareketle yapılan çalışma sonucunda, bipolar bozukluk ile bu bölgedeki pankreatik fosfolipaz A2 marker arasında bağlantı saptanmıştır.

Kromozom 18'de bugüne kadar bipolar bozukluk ile ilgili yapılan bağlantı ve ilişkilendirme analizlerinde en çok replike edilen bölge olmuştur. Bu bölge lityumun inhibe ettiği inositol monofosfataz 2 enzimini kodlayan geni içermektedir. Ewald ve ark. büyük bir ailede 18q12 bölgesinde yer alan bir marker ile bipolar bozukluk arasında pozitif lod skorları elde etmiş olup, bu bölgenin muhtemelen bipolar bozukluğa yatkınlığa yol açan bir gen taşıdığını öne sürmüşlerdir (112).

Karkowski & Kendler ise yaptıkları epidemiyolojik bir araştırmada, bipolar ve unipolar bozukluğun birbiriyle genetik ilişkisini incelemişler ve birinde mani diğerinde depresyon olan bir ikiz çiftinden yola çıkarak major depresyon ve mani arasında ailevi/genetik bir ilişki olabileceğini düşünmüşlerdir. Araştırmacılar, multiple threshold (çoklu eşik) modelinden yola çıkarak bipolar ve unipolar hastalığın tek bir hastalığa yatkınlık sürecinin farklı noktaları olabileceğini öne sürmüşlerdir (113).



Şekil 3. Major depresyon gelişiminde gen - çevre etkileşimi

2.6.2. Depresyon ve Genetik

Genetik epidemiolojide, depresyon da dahil olmak üzere psikiyatrik bozukluklarının önemli ölçüde genetik faktörlerden etkilendiğine ve bu genetik bileşenin hayli kompleks, poligenik ve epistatik olduğuna dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Depresyonun kalıtım modeli karmaşık olduğundan, birbirleri ile ilişkili, çevresel olaylarla bağlantılı ve küçük etkiye sahip çoklu genlerin bu hastalığa karşı hassasiyet oluşturduğu sonucuna varılmıştır. İnsanlarda ve primatlarda yapılan gen-çevre etkileşimi incelemeleri ve de farelerde yapılan gen inaktivasyonu çalışmaları depresyonla ilişkili beyin sistemlerinin gelişmesi ve plastisitesi için gerekli genlerin tanımlanmasını daha da ilerletmiştir (2).

Genetik veriler, duygudurum bozukluklarının gelişiminde genetik yatkınlığın önemli bir etmen olduğunu güçlü bir şekilde göstermektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde Major Depresif Bozukluk'ta genetik yatkınlığın güçlü olduğu sonucuna varılmıştır (21).

a-) Aile İlişkilendirme Çalışmaları: Ailesel ilişkilendirme çalışmaları bağımsız değişken olarak majör depresyonlu denekleri ve depresyonsuz olgu

kontrollerini (yaş, cinsiyet, ve tıbbi geçmiş gibi nispeten basit değişkenler açısından kontrol) alır. Bağımlı değişkenler biyolojik akrabalarda (genellikle birinci dereceden) depresif semptomatolojinin varlığıdır (1).

Unipolar majör depresyonun epidemiolojik çalışmaları, %2-19'luk bir toplum prevalansı ve unipolar depresyonlu hastaların birinci dereceden akrabalarında, yaşa bağlı, %5-25'lik bir risk ortaya koymuştur. Beş büyük ve dikkatle seçilmiş, majör depresyon üzerine yapılan aile çalışmasının meta-analizinde, bu hastalıkta ailesellik, birinci dereceden akrabalık durumu karşısında etkilenmiş bireyde yüzde 2,8'lik bir rölatif risk gösterilmiştir. Depresyonda erken başlangıç yaşı ve epizod sayısının fazlalığı ailesel toplama artırıyor gözükmemektedir ve sıklıkla aynı aile içerisinde farklı afektif bozukluklar mevcuttur. Bipolar bozukluklu hastaların akrabaları da unipolar depresyon açısından artmış bir risk altındadırlar ve afektif bozukluklar ailelerde anksiyete ile birlikte görülme eğilimindedirler (2).

İkiz ve aile esaslı çalışmalar neticesinde, depresif bozukluklara hassasiyette karmaşık bir genetik mekanizmanın yer aldığına dair önemli bulgular artmıştır. Toplum geneli ile karşılaştırıldığında, depresyonlu bireylerin birinci dereceden akrabaları, bir majör depresif bozukluk geliştirme riskinde yaklaşık üç katlık bir artışa sahiptirler. Unipolar depresyonun kalıtımsallığı %40-70 arasında tahminler oluşturması nedeniyle büyük öneme sahiptir. Yaşamsal olaylar depresyonu hızlandırabilecek olsa da, ailesel yapının sosyal zorluklar ile birlikte incelenmesi, çevresel etkilere genetik etkilerin karıştığını açığa çıkarmıştır. Yaşam olaylarına tahammül etmeye yatkınlığın, ortak ailesel çevreden etkilenmesi muhtemeldir (2).

b-) Evlat Edinme Çalışmaları: Diğer psikiyatrik bozukluklar (bipolar bozukluk ya da şizofreni ile) karşılaştırıldığında, unipolar depresyonlu hastaları kapsayan çok daha az evlat edinme çalışması vardır. Bu çalışmaların bazı güçlükleri vardır, öncelikle biyolojik ebeveyn den tanısal veri elde etme gücü çok sınırlıdır. Yapılmış olan 3 çalışmadan 2'si, biyolojik ebeveynin depresyon yaşamış olması durumunda majör depresyon geliştirme riskinin, evlatlık edinildiği ortamdan bağımsız olarak, önemli ölçüde yüksek olduğu yönünde ikna edici kanıtlar sunmaktadır. Bu, depresyonun görece riski için ana bileşenin genetik olması

gerektiğini kuvvetle gösterir. Yinede, bu çalışmalar sınırlı istatistiki güce sahiptir ve kalıtsal riskin tespit edilmesinde nispeten sınırlı kullanımda kalmaktadırlar (1).

c-) İkiz Çalışmaları: Diğer bozukluklarda olduğu gibi depresyonda da, ikiz çalışmaları kalıtımın görelî katkısını belirlemede en güçlü araç olarak öne çıkmıştır. Dahası, monozigot ikizlerin dizigot ikizlerle karşılaştırılması gen-çevre karşılaştırılmasının kritik değişkenlerinin birbirinden hassasiyetle ayrılmasına imkan tanır. Bu analiz ve açıklama monozigot ve dizigot ikizlerin benzer çevresel girdiler aldığı varsayımına dayanmaktadır. Aile fertleri tarafından monozigot ikizlere dizigot ikizlerden çok daha fazla benzer şekilde davranıldığı yönünde bilgiler vardır, bu nedenle bu iki grup arasında genetik olduğu tahmin edilen bazı farklılıklar aslında çevresel faktörlere bağlı olabilir. Bu tartışma ve bu varsayımı destekleyen veriler Kendler ve ark.'ları tarafından ayrıntılarıyla ele alınmıştır (40). Aynı grup, mevcut ikiz çalışmalarının bir meta-analizini yapmış ve verinin bütünlüğüne uyan en iyi modelin, genetik yatkınlığın majör depresyon riskinin %37'sine tekabül ettiği çalışma olduğuna hükmetmiştir (40).

Verilerin yoğunluğu, unipolar ya da majör depresyonun açıkça genetik, kalıtsal olduğunu öne sürer. Bu çalışmalar muhtemelen genetik katkıyı yeterince göz önüne koyamamaktadır çünkü yanlış ya da eksik tanı şeklindeki ölçüm hatası, daha yüksek duyarlılıkta çevresel tahminlere ve düşük genetik çeşitlilik tahminine yol açar. Kendler ve ark.'nın bir diğer çalışması, tekrarlayan klinik değerlendirmelerle ölçüm hatasını aza indirgeyerek, ikizlere ait boylamsal bir örnekleme incelemiştir ve majör depresyona genetik katkıyı %66 bulmuştur. Bu seviyenin, bipolar bozukluk ve şizofrenideki kalıtsal tahminlere yaklaştığı ifade edilmektedir (40).

İkiz çalışmaları, tek yumurta ikizlerinde Bipolar Tip I Bozukluğun eşgörülme oranının %33-99, Major Depresif Bozukluk için yaklaşık %50 olduğunu göstermektedir. Tersine, çift yumurta ikizlerinde eşgörülme oranı Bipolar Tip I Bozukluk için yaklaşık %5-25, Major Depresif Bozukluk için %10-25'tir (21).

Genel olarak depresif erişkinlerin ikiz çalışmaları, genlerin ve spesifik çevresel faktörlerin kritik öneme sahip olduğunu ve ortak çevresel faktörlerin

depresyonun daha az şiddetli alt tiplerinde önemli olmasına karşın, daha az anlamlı olduğunu ortaya koymuştur (2).

d-) Bağlantı Analizi Çalışmaları: Uzatılmış soy ağaçlarının bağlantı analizi, monogenik hastalıkların bir mendelyen kalıtım modeli ortaya koyan hastalık genlerini tanımlamada pratik bir yaklaşımdır. Bu çalışmalarda, tüm genom boyunca bulunan yüksek derecede polimorfik genetik işaretleyiciler, hastalıkla ilgili genetik varyasyonun bulunduğu kromozomal bölgenin tanımlanmasına olanak tanır. Mayotik rekombinasyon olaylarına karşın, hastalık oluşturan varyanta yakın konumda kalan işaretleyici alleller, bir aile içerisinde hastalıkla birlikte dağılım gösterme eğilimindedirler. Psikiyatrik bozuklukların, depresyon da dahil olmak üzere, kökenleri açısından heterojen olduklarına inanıldığından, farklı ailelerde farklı hassasiyet genleri etkin olabilir. Depresif bozukluğun monogenik kalıtmı olduğu büyük aileler nadir görüldüğünden, bunların vakaların çoğunluğunun temsilcisi olması olası değildir. Tek bir gende nadiren hastalık oluşturan bir mutasyonu, vakaların çoğu açıklayamayacak olmasına karşın, böylesi büyük bir gen etkisinin tanımlanması, psikiyatrik bozuklukların çok az anlaşılmiş olan patofizyolojisinin incelenmesini kolaylaştırabilir (2).

Gen-gen ve gen-çevre etkileşimleri bu karmaşık bozukluğun nedenlerini anlamak yönündeki çabaları zorlaştırmaktadır. Locus Heterojenliği'nin de mevcut olduğu düşünülmektedir ki bunda muhtemelen aynı ailede dahi farklı pek çok gen bozukluğa katkıda bulunur (32,33).

2.7. Polimorfizmler

Genetik materyalimizi oluşturan DNA (deoksiribo nükleik asit) molekülü, gen adı verilen ve belirli bir özelliği kodlayan birçok bölge içermektedir. Kalıtımın işlevsel birimi olan genler, DNA'nın kimyasal yapıtaşları olan nükleotidlerin (A, T, G ve C) doğrusal dizisinden oluşmaktadırlar (77). Bir geni oluşturan nükleotid dizisi, genetik ifadenin son ürünü olan proteinlerin kimyasal doğasını (amino asit kompozisyonu) kodlamaktadır. Bireyin kalıtsal özelliklerinin ortaya çıkmasını sağlayan nükleotid dizileri; yani genetik şifre, genellikle fiziksel veya kimyasal dış

etkenlerin (X ışını, radyasyon, ultraviyole, bazı ilaç ve kimyasal maddeler, ani sıcaklık değişimleri, v.b) uyarısıyla, bazen de kendiliğinden ortaya çıkan değişiklikler sonucu bozulabilmektedir. Yeni kuşaklara aktarılacak olan kalıtsal bilgilerde birdenbire ortaya çıkan ve süreklilik kazanan bu değişikliklere mutasyon adı verilmektedir (77). İnsan genomundaki baz dizisi değişiklikleri olarak tanımlanan mutasyonlar, bir gen bölgesinin dışında oluşabildiği gibi, gen bölgesinin içinde de meydana gelebilmekte ve aminoasit sırasını ve/veya kodlanan proteinin yapısını değiştirebilmektedir. Yapısı değişen bir proteinin fonksiyonu da bozulacağından, sonuçta klinik bulgu veren hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Marfan sendromu, kistik fibrozis, nörofibromatozis, spinal muskuler atrofi gibi genetik hastalıklar çeşitli mutasyonlar sonucu oluşan hastalıklara örnek olarak verilebilmektedir. Mutasyonların toplumda görülme sıklığı % 1'den daha azdır (85). DNA baz dizisindeki değişiklikler, her zaman ciddi bir hastalığa neden olmadan, çoğu zaman bir popülasyondaki genetik varyasyonları oluşturabilmektedir. Eğer belirli bir genetik varyasyon, bir toplumda % 1'den daha sıklıkla görülüyorsa o zaman polimorfizm'den söz edilmektedir. Mutasyonlar hastalık nedeni olabilirken; polimorfizmler hastalık nedeni olmayan ve hastalığa yatkınlık oluşturabilen nükleotid değişiklikleri olarak tanımlanırlar.

2.7.1. Tek Nükleotid Polimorfizmleri

Polimorfizmler, tek baz değişimi sonucu oluşuyorlarsa tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphisms, SNP) olarak isimlendirilir ve genom dizisindeki Adenin (A), Timin (T), Guanin (G) ve Sitozin (C) bazlarından birisinin değişmesiyle meydana gelirler. Örneğin; AAGGCTA dizisinin ATGGCTA dizisi şekline dönüşmesi ile bir SNP oluşur. Varyasyonun SNP olarak değerlendirilebilmesi için, o SNP' nin popülasyonda en az % 1 oranında görülmesi gerekmektedir (83, 84). İnsanlar arasındaki genetik farklılıkların % 90'ını oluşturan SNP' ler genomda yaklaşık her bin bazda bir meydana gelmektedir (84). İnsan haploit genomunun 3 milyar bazdan oluştuğu düşünülecek olursa, yaklaşık her bin bazda bir meydana gelen total SNP sayısının, 3 milyon civarında olduğu hesaplanabilmektedir. Genelde her 3 SNP' den ikisi C/T bazlarının değişimini içermektedir. Genomda meydana gelen SNP' lerin yaklaşık olarak yarısı protein kodlama bölgesinde oluşmakta ve

insanlar arasında kalıtsal varyasyonların sebebi olarak değerlendirilmektedir. Fonksiyonel bir SNP, bir proteinin aminoasit dizisini veya ekspresyonunu değiştirerek, kişinin davranış özelliklerini, hastalığa yatkınlığını, dayanıklılığını ve tedaviye verdiği yanıtı modifiye edebilmektedir. DNA dizisindeki farklılıklar; bakteri, virüs, toksinler, kimyasal madde ve ilaçlar gibi çevresel etkenlere ve ayrıca hastalıklara karşı bireysel yanıtta farklılıkların oluşmasına neden olabilmektedir. Bu yüzden SNP'lerin belirlenmesi, biyomedikal araştırmalarda ve farmakolojik ürünlerin geliştirilmesinde büyük önem taşımaktadır. SNP'lerin evrim süresince stabil kalması yani kuşaklar arası geçişte fazla değişmemeleri, populasyon çalışmalarının kolay izlenmesini sağlamaktadır. İnsan genomunun SNP haritasının çıkarılması konusunda dünyada çok sayıda grup çalışmaktadır. SNP haritalarının tanımlanmasının kanser, diyabet, vasküler hastalıklar ve psikiyatrik hastalıklar gibi poligenik kalıtım gösteren pek çok hastalığın çözümlenmesinde yarar sağlayacağı düşünülmektedir. SNP'ler genellikle hastalık gelişimine neden olmamakta ancak belirli hastalıkların gelişmesine yatkınlık kazandırabilmektedirler.

2.7.2. Beta-1 Adrenerjik Reseptör (ADR β 1) Polimorfizmleri

β 1-adrenerjik reseptörü, kromozom 10q24-26'da lokalize olan, intron içermeyen, tek ekzondan oluşan ADR β 1 geni tarafından kodlanmaktadır (86). İlk kez 1987 yılında klonlanmış ve dizisi çıkarılmış ADR β 1 geni, 86 bp'lik (baz çifti) kısa 5'-UTR (untranslated region), 900 bp'lik 3' UTR ve 477 aminoasitlik bir proteini kodlayan bir açık okuma çerçevesinden oluşmaktadır (79).

ADR β 1 geni insan populasyonunda polimorfik varyasyonlar gösterebilmektedir. Podlowski ve ark. ADR β 1 geninde 7 farklı SNP (tek nükleotid polimorfizmi) tanımlamışlar ve her SNP'nin bir aminoasit değişimine öncülük ettiğini ortaya çıkarmışlardır (82). Tanımlanan Ser49Gly, Ala59Ser, Gly389Arg, Arg399Cys, His402Arg, Thr404Ala ve Pro418Ala polimorfizmlerinden Ser49Gly ve Gly389Arg polimorfizmlerinin fonksiyonel öneme sahip olduğu düşünülmektedir (87) Gendeki bu iki polimorfik bölge, psikiyatrik hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir.

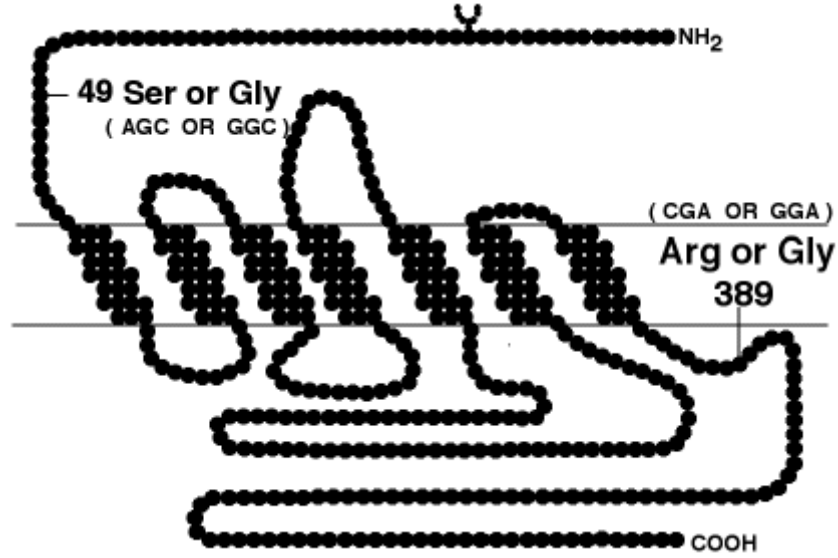
2.7.2.1. Beta–1 Adrenerjik Reseptörü (ADR β 1) Ser49Gly Polimorfizmi

Reseptörün hücre dışı amino terminal bölgesinde 145. nükleotidde Adenin (A) bazının Guanin bazına değişimini içeren bu polimorfizm, 49. kodonda Serin aminoasidinin Glisin aminoasidine dönüşümüne neden olmaktadır. ADR β 1 Ser49Gly polimorfizmi için AA (Ser/Ser) yabanil tip, AG (Ser/Gly) heterozigot ve GG (Gly/Gly) mutant genotipleri oluşturmaktadır. Bu polimorfizmin Gly49 allel sıklığı yaklaşık olarak % 15'tir (76, 80).

Deneysel delesyon çalışmaları, reseptörün amino terminal bölgesinin, reseptörün membran içinde katlanmasında önemli bir bölge olduğunu göstermektedir (78). N-terminal bölgede meydana gelen polimorfizmler, katekolamin bağlama ve down-regülasyon için esansiyel olan transmembran ve intraselüler bölgelerde konformasyonel değişikliğe neden olabilmektedir. Ser49Gly polimorfizminde 49. pozisyonda Glisin aminoasidinin Serin aminoasidi yerine geçmesi, reseptörün katekolamin duyarlılığında ve down-regülasyonunda değişiklikler ile sonuçlanmaktadır. Gly49 polimorfik reseptörünün uzun-sürelili agonist aktivasyonu ile down-regülasyonu, Ser49 varyantından önemli derecede yüksektir (76, 80, 87).

2.7.2.2. Beta–1 Adrenerjik Reseptörü (ADR β 1) Gly389Arg Polimorfizmi

Gly389Arg polimorfizmi reseptörün hücre içi sitoplazmik kuyruğunda, C-terminal bölgesinde meydana gelmektedir. 1165. nükleotide karşılık gelen Guanin (G) bazının Sitozin'e (C) değişimini içeren bu polimorfizm sonucunda 389. kodonda Glisin (Gly) aminoasidi Arjinin (Arg) aminoasidine değişmektedir. ADR β 1 Gly389Arg polimorfizmi için GG (Gly/Gly) yabanil tip, GC (Gly/Arg) heterozigot ve CC (Arg/Arg) mutant genotipleri oluşturmaktadır. Gly389 allel frekansının ırksal farklılıklar gösterdiği ve bu oranların beyaz ırkta yaklaşık olarak % 27 iken, siyah ırkta %42 olduğu belirlenmiştir (81, 87). Polimorfizmin gerçekleştiği bölgenin Gs-proteini ile eşleşmede büyük öneme sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan fonksiyonel çalışmalar; Arg389 varyantının, Gly389 varyantı ile kıyaslandığında, 3–4 kat fazla adenilat siklaz aktivitesi sergilediğini göstermektedir ki bu farklılığın Gs-proteini ile daha fazla eşleşmeden kaynaklandığı ortaya çıkarılmıştır (80).



Şekil 4. ADRβ1 Yapısı ve fonksiyonel SNP'ler (Ser49Gly ve Gly389Arg).

ADRβ1 geninde Gly389Arg polimorfizminin gerçekleştiği bölge oldukça korunmuş bir bölgedir. Türler arasında 389. pozisyonda sadece insanda Arg (R) ya da Gly (G) bulunurken diğer türlerde Arg (R) bulunmaktadır.

2.8. Depresyonda Polimorfik Çalışmalar

Depresyon ve ilişkili bozukluklarda serotonerjik sistemle ilgili bozuklukların olduğu öteden beri bilinmektedir. Bu sistemle ilgili çalışmalar serotonin taşıyıcı gen ve serotonin reseptörlerinin polimorfizmi üzerinde yoğunlaşmaktadır. 17. kromozomda lokalize olan serotonin taşıyıcı genin polimorfizmi ile depresyon arasında ilişki bulunması ve daha sonra aynı gen polimorfizmi ile fluvoksamin tedavisine yanıt arasında ilişki bulunması bu alandaki çalışmaları hızlandırmıştır. (57,58). Yine depresif hastalarda serotonin taşıyıcı gen L aleline ve 5-HT_{2A} reseptörünün C aleline sahip olanlarda intihar oranı daha yüksek bulunmuştur (59,62,63). Ayrıca aynı reseptör polimorfizminin C alelini taşıyan depresif hastaların kliniğinin daha çok mevsimsellik gösterdiği saptanmıştır (60). Serotonin üretiminin hız sınırlayıcı enzimi olan triptofan hidroksilaz gen polimorfizmi ile depresif hastaların belirtileri arasında ve yine aynı genin polimorfizmi ile depresif hastalardaki intihar davranışı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (64). Bipolar duygulanım bozukluğu ile serotonin reseptör 5A ve 6A reseptör polimorfizmleri arasında ilişki olduğu öne sürülmektedir, fakat Arias ve arkadaşları ilişki

bulamamışlardır (61,65,66). Bu çalışmaların değişik topluluklarda replikasyonuna gereksinim vardır.

Dopaminerjik sistem: Dopamin reseptörlerinin polimorfizmi ile duygulanım bozukluklarının arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar artarak devam etmektedir. D4 reseptör geni ile major depresyon arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (67). Daha sonraları unipolar depresif hastalarda D2 ve D3 reseptör geninin, depresyonun belirtileri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (68,69). D5 reseptör geni ile bipolar duygulanım bozukluğu arasında ilişki bulunurken major depresyonla arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (70). Ayrıca depresyonlu hastalarda dopamin beta hidroksilaz geni ile psikotik semptom düzeyleri arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (71). Ayrıca sık döngülü bipolar ve unipolar hastalarda COMT genin düşük aktiviteli alelinin yatkınlaştırıcı olduğu ve hastalığın kliniğini etkilediği gösterilmiştir (72,73,74).

Noradrenerjik sistem: Noradrenalin transporter gen polimorfizmi ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Owen ve ark.'nın 1999 yılında yaptıkları çalışmalar ile Zill ve ark.'nın 2002 yılında yaptıkları çalışma sonucu; anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir (55,56). Almanya'da 2003 yılında yapılan; 259 depresyon hastası ve 206 sağlıklı gönüllüden oluşan bir çalışmada; noradrenalin beta1 reseptör geni Gly389Arg polimorfizmi ile depresyon arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, bu polimorfizm ile depresyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Şöyle ki; hasta grubu ile sağlıklı gönüllülerden oluşan grup arasında, genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (50).

Amerika'da 2004 yılında 504 kolej öğrencisi ile yapılan bir çalışmada; noradrenalin beta1 reseptör geni Ser49Gly ve Gly389Arg polimorfizmleri ile sosyal fobi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonucunda Ser49Gly polimorfizmi ile sosyal fobi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (54).

Yapılan genetik çalışmalarda noradrenalin beta1 reseptör geni üzerinde tespit edilen polimorfizmlerden, depresyon ile ilişkili olduğu bölümün; 10. kromozomun uzun kolu üzerinde (10q24-10q26) olduğu bulunmuştur (50, 51). Bu kromozom üzerinde 2 tane fonksiyonel tek nükleotid polimorfizmi saptanmıştır. Birincisi 49.

bölgede serin aminoasidi ile glisin aminoasidi değişimi sonucu oluşan Ser49Gly polimorfizmi; ikincisi 389. bölgede arginin aminoasidi ile glisin aminoasidi değişimi sonucu oluşan Gly389Arg polimorfizmidir (52, 53). Bu polimorfizmler ile ilgili spesifik olarak az sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada; majör depresyonda noradrenerjik sistemle ilgili genetik bağlantıların ve yatkınlıkların araştırılması ve noradrenalin beta1 reseptör genindeki fonksiyonel polimorfizmlerinden Ser49Gly ve Gly389Arg polimorfizmlerinin genotip belirlemesinin yapılarak polimorfizm varlığının araştırılması, bu polimorfizmlerin major depresyonun genetik etyopatogenezindeki yerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Örneklemin Oluşturulması

Depresyon ile noradrenalin beta1 reseptör gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin gözlenmesine yönelik bu çalışmada; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine daha önce başvurmuş ve halen takip edilen depresyon hastaları ile ilk kez depresyon tanısı alan hastalar, hasta grubunu; sağlıklı gönüllülerden oluşan grup ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmanın evrenini, psikiyatri polikliniğine Ağustos 2010-Kasım 2010 tarihleri arasında başvuran 356 depresyon hastası arasından seçilen 144 hasta ile herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan 208 sağlıklı gönüllü arasından seçilen 105 sağlıklı gönüllü oluşturdu. Hedeflenen gruplardan aydınlatılmış yazılı onam formu (ek-1) alındı. Çalışmayı kabul eden hastalar ve sağlıklı gönüllüler; poliklinikte ilk görüldükleri sırada sosyodemografik özellikleri (cinsiyet, yaş, meslek, eğitim düzeyi, medeni hal, çocuk sayısı, aylık gelir düzeyi, nerede yaşadığı vb.) (ek-2) hastalık süresi, hastalığın başlama yaşı, anamnez anına kadar geçirilen epizod sayısı, döngü sıklığı, geçirilmiş hastalıklar, geçirilmiş ameliyatlara, alkol ve madde bağımlılığı ve/veya kötüye kullanımı, depresyon ve/veya diğer herhangi bir nedenle kullanmış oldukları tedaviler değerlendirilerek aile öyküsü, ruhsal ve kalıtsal hastalıklar açısından sorgulandılar. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcılara SCID-I (DSM IV Eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme-Structured Clinical Interview for DSM IV) uygulanarak DSM-4 tanı kriterlerine göre majör depresif bozukluk tanısı alan kişiler çalışmaya dahil edildi. Hastalık tanısı konanların semptomlarının şiddeti ise Hamilton Depresyon Ölçeği ile belirlendi.

Çalışmadaki hasta grubu için dışlama kriterleri: Komorbid eksen I ruhsal hastalığı olanlar, eksen II patolojisi olanlar (DSM-4 tanı kriterlerine göre), alkol-madde bağımlısı olanlar, ciddi organik beyin hastalığı olanlar, ailede önemli mental hastalık öyküsü olanlar ve ailede önemli organik beyin patolojisi öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

Sağlıklı gönüllüler grubu için dışlama kriterleri: Ciddi kafa travması öyküsü olanlar, kronik organik bir hastalığı olanlar, ailede önemli mental ve/veya psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar, alkol-madde bağımlısı olanlar ve eksen II patolojisi (DSM-4 tanı kriterlerine göre) olanlar çalışmaya alınmadı.

Depresyonun en sık eşlik ettiği hastalıklar arasında yer alan, tiroid hastalıkları (hipertiroidi, hipotroidi), adrenal bez hastalıkları ve diğer nöro-endokrin sistem hastalıkları açısından hastalar değerlendirildi. Major depresyon tanısı konulan hastalarda; açlık kan şekeri düzeyi, kan biyokimyası, tam kan sayımı ile tiroid stimulan hormon, triiyodotironin, tiroksin, vit.B12 ve folik asit düzeylerine bakıldı.

Kontrol grubumuz, birbirileri ile akraba olmayan, daha önce herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamış 208 sağlıklı gönüllü arasından oluşturuldu. Yaş, cinsiyet, meslek, medeni hal, şimdiye kadar geçirdiği hastalıklar, ameliyatlar, genetik hastalıklar, kullandığı ilaçlar, eksen II patolojisi, sigara ve madde bağımlılığı açısından sorgulandılar.

Çalışmaya alınan her hastaya, çalışma hakkında bilgi içeren ve hastanın onayının alındığını belgeleyen “Aydınlatılmış Onam Formu” (Ek 1) imzalatıldı, sosyodemografik bilgiler ise Soyodemografik Veri Formu aracılığıyla (Ek 2) elde edildi.

Genotip çalışma için aydınlatılmış yazılı onam formu alınan hastalardan alınan kan numuneleri Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Laboratuvarında çalışıldı. Çalışmamız için hedef gen bölgeleri; 10.kromozom uzun kolu (q) üzerindeki 24 ve 26. bant bölgeleri üzerinde; biri 49. aminoasit, diğeri 389. aminoasitte olan fonksiyonel 2 tek nükleotid polimorfizmlerine bakıldı ve 2 grubun genomik analizi yapılarak birbirleri arasındaki istatistiksel farklılıklar saptandı.

3.1.1. Gereçler

Çalışmamızda Kullanılan Cihazlar, Kimyasal Maddeler ve Sarf Malzemeler

a) Cihazlar:

- UV spektrofotometre (Shimadzu UV 1700, Japan)
- Mikrosantrifüj (Heraus Biofuge D-37520, Germany)
- Kar Makinası (Hoshizaki FM-120EE, EU)
- Bidistile Su Cihazı (Millipore Simlicity 185, France)
- Vorteks (Nüve NM 110, Türkiye)
- Soğutmalı Santrifüj (Hettich Universal 32 R, Hettich Universal 320, Almanya)
- Laminar Hava Kabini (ESCO, Türkiye)
- Termal Cyclers (Peqlab Primus 96, Germany)
- Otoklav (Hirayama HVE-50 Japan)
- Etüv (Binder, Türkiye)
- Buzdolabı (Arçelik-8188 NF, Türkiye)
- Derin Dondurucu (Beko 8460 T, Türkiye)
- Ph Metre (Hanna HI 9321 Microprocessor, Portugal)
- Mikropipet Seti (Eppendorf Research 10, 100, 1000, 5000, Almanya)
- Hassas Terazı (Shimadzu AX200, Japan)
- Elektroforez Güç Kaynağı (Consort EV215, BelgBpM)
- Su Banyosu (Termal Labaratuvar Aletleri 820-3, Türkiye)
- Transsilüminatör (Ultra Lum. Inc., Türkiye)
- Mikrodalga Fırın (Beko MD 1505, China)

- Manyetik Karıştırıcı (IKA RH-KT/C, Brazil)
- Elektroforez Tankı (Scie-plas V-GEL, UK)

b) Kimyasal maddeler ve sarf malzemeler:

- TRİS- HCL 500gr. Sigma T5941
- Isopropanol Hplc Sigma 2,5l.
- Ethanol (Absolu) Sigma 2,5l.
- TRİSMA-BASE 500gr. T1503
- Boric Acid 500gr. B6758
- EtidBpm Bromide 10mg. DZEB-10
- Edta 2.H2o 1kg. Sigma 1.08421.1000
- Gentra Dna İzolasyon Kiti Qiagen Puregene Blood Core Kit B Gentra Systems
- Agarose Type I,Low EEO250gr.
- Taq Polimerase 500Unite
- 10xThermophylic DNA Buffer 25ml. M1902
- dNTP mixer, PCR grad 1ml.-vial FANTP-001 Favorgen
- Forward primer:5'-CCGGGCTTCTGGGGTGTTC-3'
Reverse Primer:5'-GGCGAGGTGATGGCGAGGTAGC-3'
(0,2Umol.)ADRB1 Ser49Gly için.
- Forward primer:5'-CGCTCTGCTGGCTGCCCTTCTTC-3'
Reverse Primer:5'-TGGGCTTCGAGTTCACCTGCTATC-3'
(0,2Umol.) ADRB1 Gly389Arg için.
- Eco 0109ı Kesim Enzimi
- Bcg 1 Kesim Enzimi Promega
- 10x Buffer 3 Promega Madison, W1
- Brom-Fenol Mavisi Merck
- Dna Marker (Aluı-Restiricted Pbr322 Dna Size Marker)
- Corning Incorporated Termowel GoldPCR 0,2ml. Tubes, Flat Cap Assorted Colors RNase/DNase Free
Polyprolene otoklanabilir, kapakları düz (1000 adetlik).

- 0,5-10Ml.'lik eppendorf tip otoklavlanabili pipet ucu (1000 adetlik) ependorf
- 2-20Ml.'lik ependorf tip yellow otoklavlanabilir pipet ucu (1000 adetlik) ependorf
- 10-100Ml.'lik ependorf tip otoklavlanabilir pipet ucu (1000 adetlik) ependorf
- 5-100Ml.'lik ependorf tip otoklavlanabilir pipet ucu (1000 adetlik) ependorf
- Mavi Pipet Ucu (1000 adetlik) Ependorf
- Sarı Pipet Ucu (1000 adetlik) Ependorf
- Crybox Saklama Kabı, -200 Derceye Dayanıklı
- 1-2ml.'lik Ependorf Tüpler İçin N4033
- DMSO (%99.9)
- 100 bp DNA Ladder

3.2. Çalışmada Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Çalışmamızın 2 ana basamağı vardı:

1- PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu - Polymerase Chain Reaction)

2- RFLP (Restriction Fragment length polymorphism)

3.2.1. PCR (Polymerase Chain Reaction)

Polimeraz zincir reaksiyonu, herhangi bir organizmaya ait genomik DNA' da, dizisi bilinen herhangi bir bölgenin çoğaltılmasına (amplifikasyon) olanak veren in vitro DNA sentezi yöntemidir. Yöntemin ana prensibi, sarmal yapıdaki DNA molekülünün (kalıp DNA), çoğaltılması istenilen hedef DNA bölgesine spesifik olarak bağlanan, iki yapay DNA parçaları (forward- reverse oligonükleotide primer) ve DNA polimeraz enzimi yardımı ile kopyalanarak, in vitro çoğaltılmasıdır. Reaksiyonun her bir siklusu üç aşamadan meydana gelmektedir:

1. Denatürasyon: Çoğaltılacak olan çift zincirli DNA, yüksek sıcaklık derecelerinde (90-95 °C) denatüre edilerek (baz çiftleri arasındaki hidrojen bağları yıkılarak) tek zincir haline getirilir. Bu işlem yaklaşık olarak 5 dakika sürer.

2. Primerin Bağlanması (Annealing): Sıcaklık 50-70 °C arasındaki bir değere hızla düşürülerek, ortamda bulunan primerler, tek iplikli DNA molekülü üzerinde kendilerine tamamlayıcı olan bölgeler ile melezlenirler. Kullanılan primerler 15-30 nükleotid uzunluğundadır ve kalıp DNA'nın sentezi için başlama noktası olarak görev yaparlar.

3. Uzama (Extension): DNA polimeraz (taq polimeraz) enzimi, kalıp ipliğe tamamlayıcı bir DNA ipliği meydana getirmek üzere, orjinal kalıp iplikteki baz bilgisini kullanarak, dört çeşit deoksiribonükleozid trifosfattan uzun polinükleotid zincirin sentezini kataliz eder. DNA polimeraz enzimi, sentezi başlatmak için kalıp DNA molekülündeki tamamlayıcı diziye bağlanan kısa DNA parçalarına (forward-reverse oligonükleotid primerler) gereksinim duyar. Sentezin yönü 5' uçtan 3' uca doğru olup, primerin serbest 3' hidroksil ucuna ortamdaki dNTP'lerin nükleofilik etki yapmaları ile fosfodiester bağlarının katalizi ve yeni DNA ipliğinin polimerizasyonu sağlanır. Sentezin bu aşaması 70-75 °C arasında gerçekleşir. PCR işleminde yukarıda saydığımız işlemler ortalama 30-40 kez tekrarlanarak en baştaki DNA miktarının yaklaşık bir milyar katı kadar amplikon (PCR ile çoğaltılan DNA parçası) elde edilir (5,90).

PCR' da gerekli olan bileşenler;

1. Amplifiye edilecek hedef DNA dizisini içeren kalıp DNA,
2. Amplifiye edilecek hedef DNA dizisinin komplementeri olacak şekilde seçilmiş kısa primerler,
3. Zincirin uzama reaksiyonunu gerçekleştiren termostabil karakterde *Taq* DNA Polimeraz enzimi.

Primerler, genomik DNA'daki hedef bölge ile hibridize olabilen, 15-30 nükleotid uzunluğunda ve sentetik olarak sentez edilen tek zincirli

oligonükleotidlerdir. Hedef bölgeye özgül uygun primer çiftinin (forward ve reverse primer) doğru seçimi oldukça önemlidir. Denatürasyonun ardından primerlerin bağlanma aşamasındaki T_m değerinin saptanması, PCR reaksiyonunun gerçekleşmesi açısından büyük öneme sahiptir ve yandaki formül ile kolayca hesaplanabilir: $T_m = [4^{\circ}\text{C} (G+C) + 2^{\circ}\text{C} (A+T)]$.

Zincirin uzama reaksiyonunu gerçekleştiren Taq DNA polimeraz enzimi, *Thermus aquaticus* bakterisinden elde edilen, optimal aktivitesini 72°C 'de gösteren ve 94°C 'de bile aktivitesini kaybetmeyen bir enzimdir. Taq DNA polimerazın görevi, tek zincirli DNA'ya bağlanmış komplementer dizilerden itibaren DNA'yı çoğaltmaktır. Polimeraz enzimleri, aktivite gösterebilmek için $\text{Mg}^{(2+)}$ iyonlarına ihtiyaç duyarlar; $\text{Mg}^{(2+)}$ iyonları, Taq enziminin kofaktörü olarak görev görürler. Bu nedenle, en uygun MgCl_2 konsantrasyonunun oluşturulması gerekmektedir. $\text{Mg}^{(2+)}$ konsantrasyonunun fazla olduğu reaksiyonlarda hatalı eşleşmeler meydana gelirken, düşük olduğu reaksiyonlarda yeterli miktarda hibridizasyon gerçekleşmemektedir.

Zincir, tek iplikli hedef DNA'ya komplementer olan primer ile başlar ve Taq DNA polimeraz, ortamdaki dNTP'leri (deoksिनुकлеотид trifosfat) kullanarak zinciri uzatır. dNTP'ler (dATP, dGTP, dTTP, dCTP) Taq DNA polimerazın substratlarıdır. Sonuçta tek iplikli DNA çift iplikli forma gelir. PCR ile denatürasyon, bağlanma ve uzama adımlarının tekrarlarına dayanan 20–40 döngü sonrasında hedef DNA'nın kopyası oluşturulur.

3.2.2. RFLP (Restriksiyon Enzimi Uzunluk Polimorfizmi)

Tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) belirlenmesi için kullanılan moleküler biyolojik yöntemlerden biri restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (restriction fragment length polymorphism, RFLP) yöntemidir.

Restriksiyon endonükleaz enzimleri, çift sarmal DNA'yı özgül baz dizilerinden kesen ve bu şekilde DNA ile çalışılmasını mümkün kılan çok önemli enzimlerdir. Bu enzimler ile insan DNA'sı, 1.000 – 10.000 baz çifti uzunluğundaki fragmanlara ayrılabilir.

Bakterilerin büyük bir bölümü bir veya birkaç türde restriksiyon enzimi sentezlerler. Bu enzimler, bakterilere dışarıdan giren yabancı genetik materyalleri ayrıştırarak mutasyonları önler ve böylece bakteri DNA'sını korurlar. Bakterilere özgül olan bu enzimler, çift iplikli DNA (dsDNA) üzerinde özgün bir bölge olarak tanımlanan palindromu tanır ve dsDNA'nın her iki zincirindeki fosfodiester bağı keserek DNA'yı tanıdıkları kesim noktalarından parçalara ayırırlar. Günümüzde 500'e yakın restriksiyon enzimi değişik mikroorganizmalardan elde edilmektedir. İsimleri, izole edildikleri bakterinin ilk üç harfi ile aynı bakteriden birkaç enzim elde edildi ise de ek olarak Roma rakamı ile belirtilmektedir (89).

RFLP yönteminde, örnek DNA bir veya daha fazla restriksiyon endonükleaz ile kesildikten sonra, fragmanlar moleküler büyüklüklerine göre jel elektroforezinde ayrıştırılır. Moleküler ağırlık standardı (marker) yardımıyla, fragmanların moleküler ağırlıkları belirlenir. Jel, etidyum bromid ile boyandıktan sonra, fragmanlar UV (260 nm) ışık altında görünür hale getirilir ve değerlendirilir.

3.3. Laboratuvar Çalışmaları

1. Periferik venöz kandan DNA izolasyonu,
2. Genomik DNA'ların agaroz jelde test elektroforezine tabi tutulması,
3. İzole edilen DNA'nın spektrofotometrik ölçümü,
4. PCR amaçlı Master Mix hazırlanması ve PCR uygulaması,
5. PCR ürünlerinin ilgili kesim enzimi ile kesilmesi ve Agaroz jel elektroforezine tabi tutulması,
6. Agaroz jelin amplifikasyon açısından translüminatör ile değerlendirilmesi.

3.3.1. ADR β 1 Ser49Gly Polimorfizmi Analizinde Kullanılan Primer Çifti

ADR β 1 genindeki Ser49Gly polimorfizm analizi için seçilen primer çifti ile 564 baz çiftlik (bç) bir DNA fragmanı amplifiye edildi.

Forward Primer: 5' - CCG GGC TTC TGG GGT GTT CC - 3'

Reverse Primer: 5' - GGCGAGGTGATGGCGAGGTAGC - 3'

Liyofilize halde ve 0.2 µmol sentez skalasında ticari olarak satın alınan forward ve reverse primerlerinin ikisi de 100 pmol/µl olacak şekilde firmanın önerisi olan 1115 µl steril su eklenerek çözüldü ve 20 µl'lik eşit hacimlere bölünerek -20°C'de saklandı.

3.3.2. ADRβ1 Gly389Arg Polimorfizmi Analizinde Kullanılan Primer Çifti

ADRβ1 genindeki Gly389Arg polimorfizm analizi için seçilen primer çifti ile 530 baz çiftlik (bç) bir DNA fragmanı amplifiye edildi.

Forward Primer: 5' CGCTCTGCTGGCTGCCCTTCTTCC 3'

Reverse Primer: 5' TGGGCTTCGAGTTCACCTGCTATC 3'

Liyofilize halde ve 0.2 µmol sentez skalasında ticari olarak satın alınan forward primeri, 100 pmol/µl olacak şekilde firmanın önerisi olan 1427 µl; reverse primeri ise 1355 µl steril su ile çözüldü ve 20 µl'lik eşit hacimlere bölünerek -20°C'de saklandı.

3.3.3. Dna İzolasyon Aşamaları

1. 1,5 ml'lik deney tüpüne 900 µl cell lysis solüsyonu konulur.
2. 300 µl alt-üst edilmiş kandan cell lysis üzerine konur ve alt üst edilir. 10 dakika oda ısısında bekletilir ve eritrositlerin parçalanması sağlanır.
3. 13.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilen kanların alt kısmındaki beyaz kan hücrelerinin ve çekirdeklerin olduğu kısma zarar vermeden üst kısım uzaklaştırılır.

4. Dipteki beyaz kitlenin iyice dağılmasını sağladıktan sonra 350 µl nuclei lysis solüsyonu eklenir ve pipetaj yapılır.
5. Visköz bir yapı kazanan karışım 1 saat 37 °C'de tutulur ve genetik materyalin açığa çıkması sağlanır.
6. Karışım içine 1,5 µl RNAz eklenir ve tüpün hafifçe karışması sağlanır, 15 dakika beklenir.
7. Nükleer lizatın üzerine 120 µl protein precipitation solüsyonu eklenir ve vortekslenir. Bu aşamada protein yapıların kümeleşip çökmesi beklenmektedir.
8. 13.000 rpm'de 3 dakika santrifüj edilen tüplerin dip kısmında protein kısımlar yüzeyde ise DNA içerdiğini düşündüğümüz solüsyon bulunmaktadır.
9. Bu kısım alınarak içinde izopropanol bulunan ayrı bir tüpe aktarılır ve alt-üst edilerek DNA'nın görünür olması sağlanır.
10. 13.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilen DNA üzerindeki izopropanol boşaltılır.
11. DNA üzerine 300 µl %70'lik etanol eklenir ve tüp alt-üst edilir.
12. 13.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilen DNA üzerindeki etanol de boşaltılır. 10-20 dakika alkolün uçması sağlanır.
13. Son olarak DNA üzerine DNA rehidration solüsyonu eklenir ve DNA sulandırılarak uzun süre -20 °C'de saklanır.

Kısa süre sonraki çalışmalar için +4 °C'deki buzdolabında tutulan genomik DNA' lar moleküler analiz işlemleri için kullanıldı.

3.4. PCR Aşamaları

3.4.1. ADR β 1 Ser49Gly Polimorfizmi İçin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

ADR β 1 genindeki Ser49Gly polimorfizm içeren 564 bç.'lik gen bölgesi PCR yöntemi kullanılarak çoğaltıldı. Her bir örnek için, hazırlanan 25 μ l'lik PCR reaksiyon karışımı aşağıda gösterilmiştir:

Tablo 2. Ser49Gly PCR için master mix hazırlanması

Bileşenler	Hacim
Steril Distile Su	9,8 μ l
Forward primer (100 pmol)	0,5 μ l
Reverse primer (100 pmol)	0,5 μ l
MgCl ₂	1,5 μ l
dNTP Karışım (2mM)	2,5 μ l
Genomik DNA	4,0 μ l
DMSO	2.5 μ l
Taq DNA	0.2 μ l
Buffer	2.5 μ l
Toplam Hacim	25μl

Denatürasyon

95°C 4 dakika

Amplifikasyon

95 °C 30 sn denatürasyon
64°C 30 sn bağlanma
72°C 45 sn uzama

(35 döngü)

Son Uzama
Soğutma

72°C 7 dakika
4 °C ∞ sonsuz

3.4.2. ADR β 1 Gly389Arg Polimorfizmi İçin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

ADR β 1 genindeki Gly389Arg polimorfizminin tespiti amacıyla polimorfizmi içeren 530 bç.' lik gen bölgesi, PCR yöntemi kullanılarak çoğaltıldı.

Her bir örnek için hazırlanan 25 μ l'lik PCR reaksiyon karışımı aşağıda gösterilmiştir:

Tablo 3. Gly389Arg PCR için master mix hazırlanması

Bileşenler	Hacim
Steril Distile Su	9,8 μ l
Forward primer (100 pmol)	0,5 μ l
Reverse primer (100 pmol)	0,5 μ l
MgCl ₂	1,5 μ l
dNTP Karışım (2mM)	2,5 μ l
Genomik DNA	4,0 μ l
DMSO	2.5 μ l
Taq DNA	0.2 μ l
Buffer	2.5 μ l
Toplam Hacim	25μl

Denatürasyon

95°C 4 dakika

Amplifikasyon

95 °C 30 sn denatürasyon
60°C 30 sn bağlanma
72°C 45 sn uzama

(35 döngü)

Son Uzama

72°C 7 dakika

Soğutma

4 °C ∞ sonsuz

3.5. PCR Sonrası %2'lik Agaroz Jel Elektroforezi

PCR sonrasında elde edilen ürünlerin büyüklüğü jel elektroforezinde kontrol edildi. ADR β 1 Ser49Gly ve Gly389Arg polimorfizmleri, % 2'lik agaroz jelde değerlendirildi.

3.6. RFLP (Restriksiyon FRAGMENT Length Polymorphism) Metodu ile Polimorfizm Analizi

PCR reaksiyonundan sonra elde edilen ve jel elektroforezinde görüntülenen PCR ürünleri, uygun restriksiyon enzimleri ile kesilerek; ADR β 1 gen polimorfizm analizleri yapıldı.

3.6.1. ADR β 1 Ser49Gly Polimorfizmi Analizi İçin Restriksiyon Enzim Kesimi

ADR β 1 geninin Ser49Gly polimorfizm analizi, enzim kesimi aşamasında *Escherichia coli* bakterisinden elde edilen *EcoO109I* (*DraII*) restriksiyon enzimi kullanılarak yapıldı.

EcoO109I enzimi, toplam 2000 U ve 20 U/ μ l konsantrasyonda olacak şekilde ve 1,5 ml NE Buffer 4 [20 mM Tris-asetat (pH 7.9), 10 mM magnezyum asetat, 50 mM potasyum asetat, 1 mM DTT] ile birlikte temin edildi.

ADR β 1 geninin PCR ile çoğaltılan 564 bç.'lik hedef bölgesi, *EcoO109I* restriksiyon enzimi için kesim yeri içermemektedir. Hedef gen bölgesinde A \rightarrow G değişiminin olması, bir kesim yeri oluşmasına ve PCR ürününün bu yerden kesilmesine neden olmaktadır.

EcoO109I restriksiyon enziminin tanıma bölgesi aşağıda gösterilmiştir:

5' ... G↓ G N C C... 3'

3' ... C C N G↓ G... 5'

Enzim Reaksiyon Karışımı:

- PCR ürünü 12,8 µl
- BSA 0,5 µl
- NEB 4 Buffer 1,5 µl
- *EcoO109I* 0,2 µl

Toplam: 15 µl

(37°C’de 4 saat inkübasyon)

Ser49Gly polimorfizm analizinde elde edilen PCR ürünü *EcoO109I* restriksiyon enzimi ile kesildi. Kesim reaksiyonu sonucu oluşan ürünler % 2’lik agaroz jelde yürütülüp, görüntülendikten sonra, genotipleme yapıldı.

Kesim sonucunda elde edilen ve olguların genotipini belirleyen bantlar aşağıda belirtilmiştir:

- a. Polimorfizm bulunmayan, yabani genotipteki olgularda 564 bç. büyüklüğünde tek bir DNA fragmanı,
- b. Heterozigot olan olgularda 564 bç., 345 bç., ve 219 bç. büyüklüğünde üç DNA fragmanı,
- c. Mutant olan olgularda ise 345 bç. ve 219 bç. büyüklüğünde iki DNA fragmanı elde edildi.

3.6.2. ADRβ1 Gly389Arg Polimorfizmi Analizi İçin Restriksiyon Enzim Kesimi

ADRβ1 geninin Gly389Arg polimorfizm analizi enzim kesimi aşaması, *Bacillus coagulans* bakterisinden elde edilen *BcgI* restriksiyon enzimi kullanılarak yapıldı.

BcgI enzimi, toplam 2000 U/ml konsantrasyonda olacak şekilde ve 1ml 10x NeBuffer 3 (100 mM NaCl, 50 mM Tris-HCl, 10 mM DTT, pH 7,9) ve 1600X S-Adenosylmethionine (SAM) ile birlikte temin edildi. ADR β 1 geninin PCR ile çoğaltılan 530 bç.'lik hedef bölgesi, *BcgI* restriksiyon enzimi için kesim yeri içermemektedir. Hedef gen bölgesinde G \rightarrow C değişiminin olması, bir kesim yeri oluşmasına ve PCR ürününün bu yerden kesilmesine neden olmaktadır.

BcgI restriksiyon enziminin tanıma bölgesi aşağıda gösterilmiştir:

5' ... ↓₁₀(N) C G A (N)₆ T G C (N)₁₂↓ ... 3'

3' ... ↓₁₂(N) G C T (N)₆ A C G (N)₁₀↓ ... 5'

Enzim Reaksiyon Karışımı:

- PCR ürünü 12,7 μ l
- SAM 0,4 μ l
- NeBuffer 3 1,5 μ l
- *BcgI* 0,4 μ l

Toplam: 15 μ l

(37°C'de 4 saat inkübasyon)

Gly389Arg polimorfizm analizinde elde edilen PCR ürününün *BcgI* restriksiyon enzimi ile kesimi sonucunda elde edilen ürünler % 2'lik agaroz jelde yürütölüp, görüntüledikten sonra genotipleme yapıldı. Olguların genotipini belirleyen bantlar aşağıda belirtilmiştir:

- a. Polimorfizm bulunmayan, yabanil genotipteki olgularda 530 bç. büyüklüğünde tek bir DNA fragmanı,
- b. Heterozigot olan olgularda 530 bç., 342 bç., ve 154 bç. büyüklüğünde üç DNA fragmanı,

- c. Mutant olan olgularda 342 bç. ve 154 bç. büyüklüğünde iki DNA fragmanı elde edildi.

3.7. Kullanılan Kimyasal Çözeltilerin Hazırlanışı

3.7.1. Etidyum Bromid Hazırlanması

10 mg/ml stok solüsyon elde etmek için, 1 gr etidyum bromid 100 ml steril distile suda çözüldü ve agaroz jelde kullanılmak üzere karanlık ortamda 4°C'de saklandı.

3.7.2. dNTP Hazırlanması

Deoksinükleotid trifosfatlar (dNTP'ler) eşit oranda dATP, dGTP, dCTP ve dTTP'lerden oluşur. 2mM konsantrasyondaki stok solüsyonunun hazırlanması için; dATP, dGTP, dCTP ve dTTP' nin her birinden 4 µl olmak üzere toplam 16 µl dNTP, 184 µl steril distile su ile sulandırıldı ve 20 µl'lik küçük hacimlere bölünerek -20°C'deki derin dondurucuda saklandı.

3.7.3. TBE (Tris-Borat-EDTA) Tamponu

- Tris Base 10.8 g
- Borik Asit 54.8 g
- Na₂EDTA 5.44 g

Distile su ile 1 litreye tamamlanarak çözüldü. 120 °C'de, 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi. Oda ısısında saklandı.

3.7.4. % 2'lik ve % 3'lük Agaroz Jel Hazırlama

% 2'lik agaroz için, 2 gr agaroz 100 ml 1x TBE içine ilave edilirken; % 3'lük agaroz için 3 g agaroz 100 ml 1x TBE tamponu içine ilave edildi ve mikrodalga

fırında eritildi. Tamamen homojen bir eriyik haline gelen jel ılıklaştıktan sonra, 13 µl etidyum bromid eklenip iyice karıştırıldı ve yükleme kuyularını oluşturacak olan tarağın takılı olduğu elektroforez transfer kabına döküldü. Jelin 4°C’de 15 dakika polimerleşmesi için beklendi. Jel polimerize olduktan sonra, tarak çıkarıldı ve agaroz jelin bulunduğu transfer kabı elektroforez tankına yerleştirildi. Elektroforez tankı, jelin 1–2 mm üzerini kaplayacak şekilde 1x TBE tampon çözeltisi ile doldurulup, örnekler kuyucuklara yüklendi.

İlk kuyucuğa 6 µl DNA marker (100 bp DNA Ladder), diğer kuyucuklara ise 10 µl PCR ürünü + 2 µl 6x yükleme boyası karışımı yüklendi.

Jele yüklenen örnekler 100 V’da 45 dakika yürütüldükten sonra görüntüleme analiz ve dokümantasyon sistemi ile görüntülendi.

3.8. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Hasta ve kontrol gruplarının ADRβ1 gen polimorfizmlerinin PCR/ RFLP yöntemi ile analizi gerçekleştirildikten sonra elde edilen bulguların değerlendirilmesinde, istatistiksel analiz testlerinden; Ki-Kare Testi, Anova Testi, t-Testi ve korelasyon analizi yapıldı.

4. BULGULAR

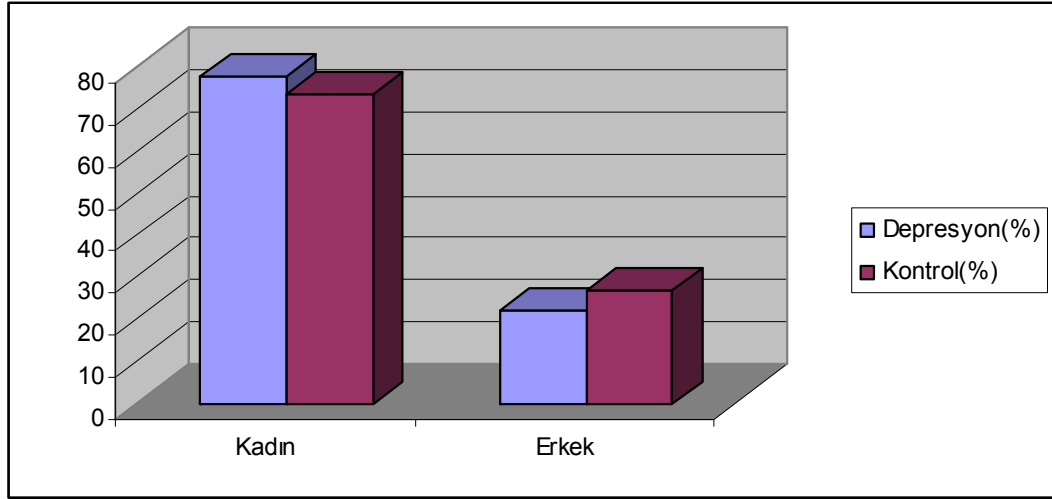
Çalışmamıza, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, birbirileri ile akrabalık ilişkisi bulunmayan, Hamilton skoru 17'in üzerinde olan, 2. eksen hastalığı tanısı almamış, DSM-IV'e göre Major Depresyon tanısı konmuş 144 hasta ile 105 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hasta grubunun 112'si (%77,8) kadın, 32'si (%22,2) erkekti. Yaşları 18 ile 75 arasında olup, yaş ortalaması ise $43,08 \pm 13,59$ idi. Kontrol grubunun ise 77'si (%73,3) kadın, 28'ü (%26,7) erkekti. Yaşları 20 ile 80 arasında olup, yaş ortalaması ise $41,43 \pm 15,50$ idi. Hasta ve kontrol grubu; yaş ortalaması ($p=0,529$)(Tablo 5) ve cinsiyet ($p=0,721$), açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında fark bulunmamıştır. (Tablo 6, Grafik1).

Tablo 4. Major depresyon ve kontrol grubu sayısının yaş ortalamasına göre dağılımı

Yaş	Major Depresyon Ort±SD	Kontrol Grubu Ort±SD	p
		41.43±15,50	
Toplam(n)	144	105	

Tablo 5. Major depresyon ve kontrol grubu sayısının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Major Depresyon (n)(%)	Kontrol Grubu (n)(%)	p
Kadın	112 (%77,8)	77 (%73,3)	
Erkek	32 (%22,2)	28 (%26,7)	
Toplam(n)	144	105	



Grafik 1. Major depresyon ve kontrol grubu sayısının cinsiyete göre dağılımı

Major Depresyon olgularında hastalığın başlangıç yaşı ortalama 38.1 ± 12.9 olarak bulundu. Hastalık başlangıç yaşı kadınlarda 38.11 ± 12.76 , erkeklerde 38.18 ± 13.78 olarak hesaplandı ve Major Depresyon olgularında hastalığın başlangıç yaşına göre kadınlar ile erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi ($p > 0.05$), (Tablo 7, Grafik 2).

Tablo 6. Cinsiyet ve ailesinde major depresyon öyküsü varlığının, major depresyon başlangıç yaşı ile karşılaştırılması

	Major Depresyon Başlangıç Yaşı (ort. \pm ss)	P
Cinsiyet		
Kadın	38.11 ± 12.76	P=0,978
Erkek	38.18 ± 13.78	
Ailesinde Major Depresyon Öyküsü		
Var	36.9 ± 11.9	P=0,545
Yok	38.4 ± 13.2	

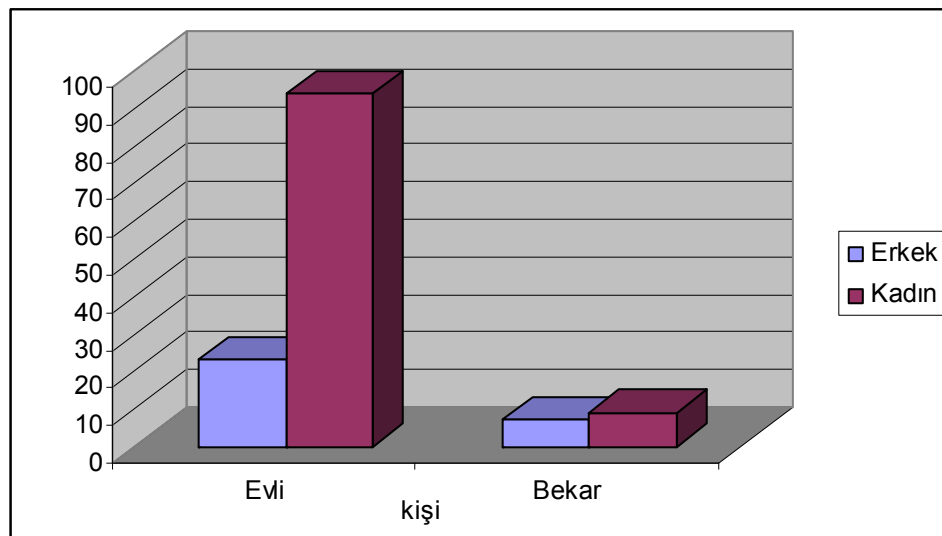
Hastaların 32'si (%22,2) anamnezlerinde, aileleri içerisinde başka bireylerde de Major Depresif Bozukluk bulunduğunu bildirdiler. Major Depresyon'un başlangıç yaşı, ailesinde Major Depresyon öyküsü olan hastalarda 36.9 ± 11.9 iken, ailesinde Major Depresyon öyküsü olmayanlarda 38.4 ± 13.2 olarak tespit edildi. Ailesinde

Major Depresyon öyküsünün mevcudiyeti ile hastalığın başlangıç yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Hastalarda; medeni duruma göre dağılım: bayanlarda; evli 94 kişi (%83,9), bekar 9 kişi (%9), dul 8 kişi (%7) ve boşanmış 1 kişi %1 olarak bulundu. Erkeklerde ise; evli 23 kişi (%71,9), bekar 7 kişi (%21,9), boşanmış 2 kişi (%6,2) olarak belirlendi. (Tablo 8, Grafik 2).

Tablo 7. Major depresyon olguları ile cinsiyet ve medeni durum arasındaki ilişki

Cinsiyet	Evli (n)	Bekar (n)
Erkek	23 (%71,9)	7 (%21,9)
Kadın	94 (%83,9)	9 (%9)
Toplam(n)	117	16

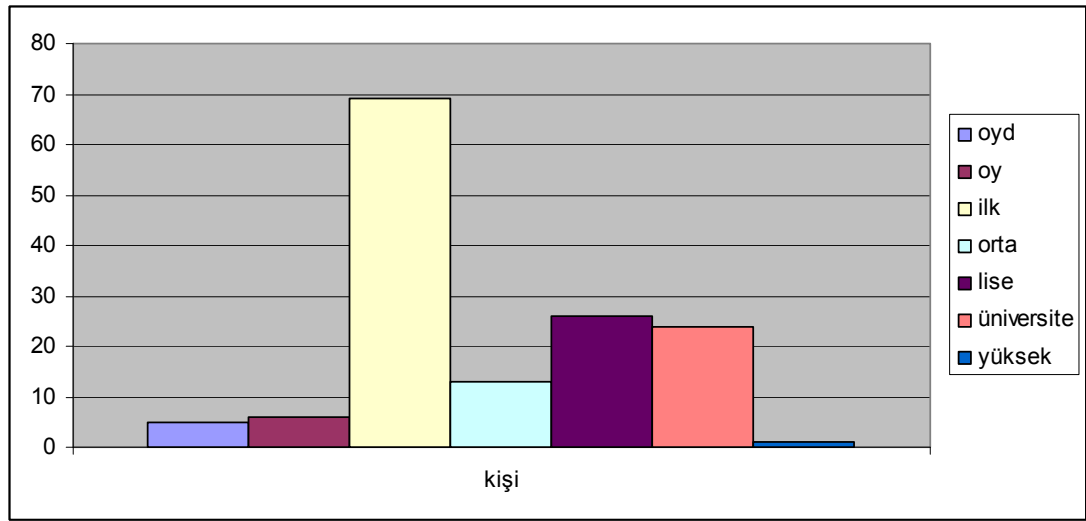


Grafik 2. Major depresyon olguları ile cinsiyet ve medeni durum arasındaki ilişki

Hastaların eğitim durumlarına bakıldığında çalışmaya alınan hasta olgularının %47,9'unun (n=69) ilköğretim mezunu olduğu saptandı.(Tablo 9, Grafik 3).

Tablo 8. Major depresyon olguları ile eğitim düzeyi arasındaki ilişki

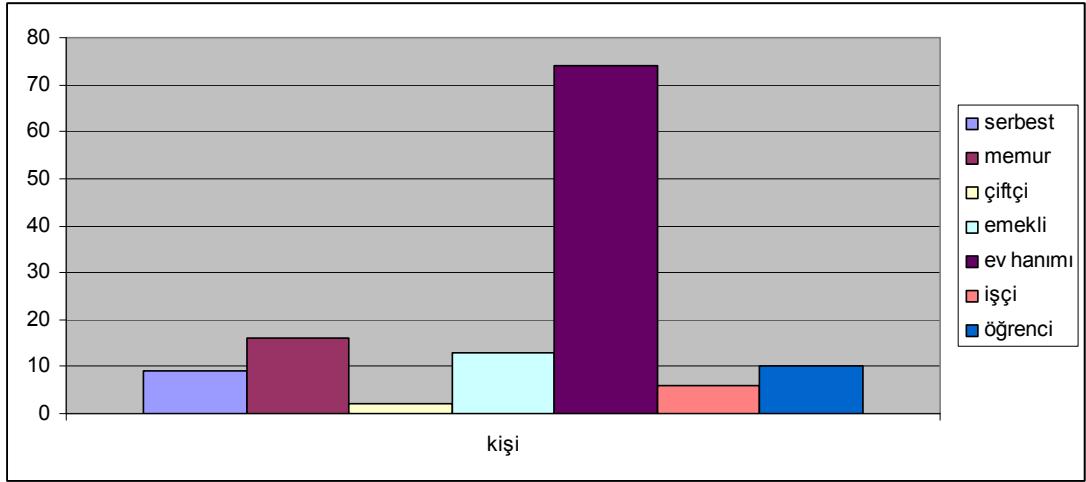
Eğitim Düzeyi	Hasta sayısı (n) (%)
Okur-yazar değil	5 (%3,5)
Okur-yazar	6 (%4,2)
İlkokul mezunu	69 (%47,9)
Ortaokul mezunu	13 (%9)
Lise mezunu	26 (%18,1)
Üniversite mezunu	24 (%16,7)
Yüksek lisans mezunu	1 (%0,7)

**Grafik 3.** Major depresyon olguları ile eğitim düzeyi arasındaki ilişki

Hastaların meslek gruplarına bakıldığında, çalışmaya alınan hasta olgularının %51,4'ünün (n=74) ev hanımı olduğu saptandı. (Tablo 10, Grafik 3).

Tablo 9. Major depresyon olguları ile meslek arasındaki ilişki

Meslek	Hasta sayısı (n) (%)
Serbest	9 (%6,3)
Memur	16 (%11,1)
Çiftçi	2 (%1,4)
Emekli	13 (%9)
Ev hanımı	74 (%51,4)
İşçi	6 (%4,2)
Öğrenci	10 (%6,9)

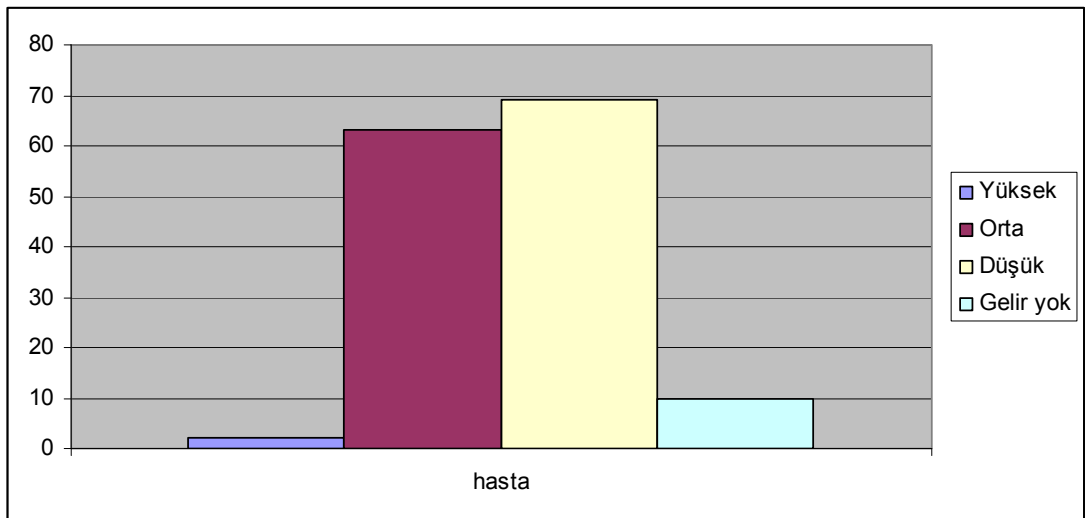


Grafik 4. Major depresyon olguları ile meslek arasındaki ilişki

Hastaların sosyoekonomik durumlarına bakıldığında, çalışmaya alınan hasta olgularının %47,9'unun (n=69) ekonomik gelir düzeyinin düşük olduğu saptandı (Tablo 11, Grafik 5).

Tablo 10. Major depresyon olguları ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişki

Sosyoekonomik durum	Hasta sayısı (n) (%)
Yüksek	2 (%1,4)
Orta	63 (%43,8)
Düşük	69 (%47,9)
Gelir yok	10 (%6,9)

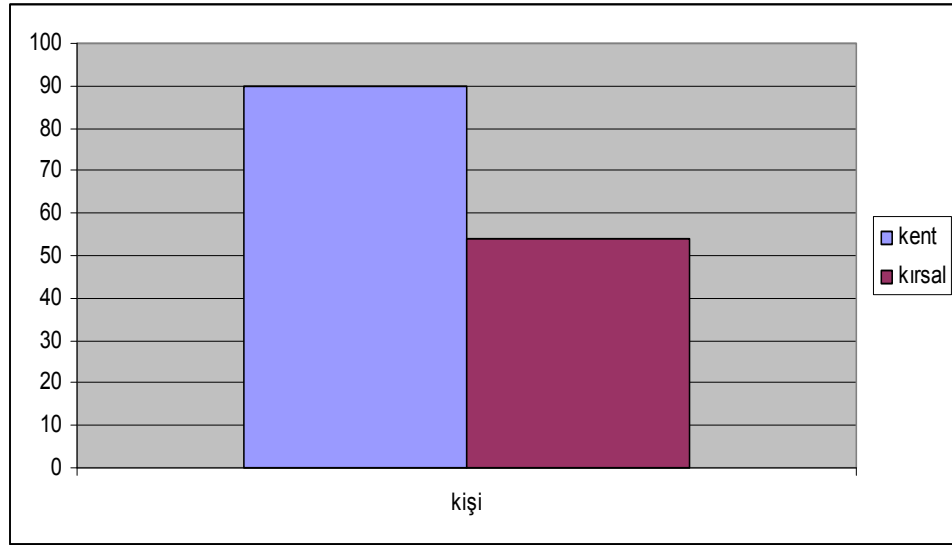


Grafik 5. Major depresyon olguları ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişki

Hastaların yaşadıkları yerlere bakıldığında, çalışmaya alınan hasta olgularının %62,5'inin (n=90) kentlerde yaşadığı saptandı. (Tablo 12, Grafik 6).

Tablo 11. Major depresyon olguları ile yaşanan yer arasındaki ilişki

Yaşadığı yer	Hasta sayısı (n) (%)
Kent	90 (%62,5)
Kırsal	54 (%37,5)



Grafik 6. Major depresyon olguları ile yaşanan yer arasındaki ilişki

Hasta grubunun %65'i antidepresan tedavi alırken, %35 i yeni tanı olması veya ilaç kullanmayı istememesi nedeniyle tedavi almıyordu. Hastalıklarının şiddetini kıyaslama açısından Hamilton Depresyon Ölçeği puanlarına bakıldığında; antidepresan tedavi alanlarda ortalama 18.1 ± 7.0 iken, tedavi almayanlarda ise ortalama 20.1 ± 7.1 olarak bulundu. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,104$)

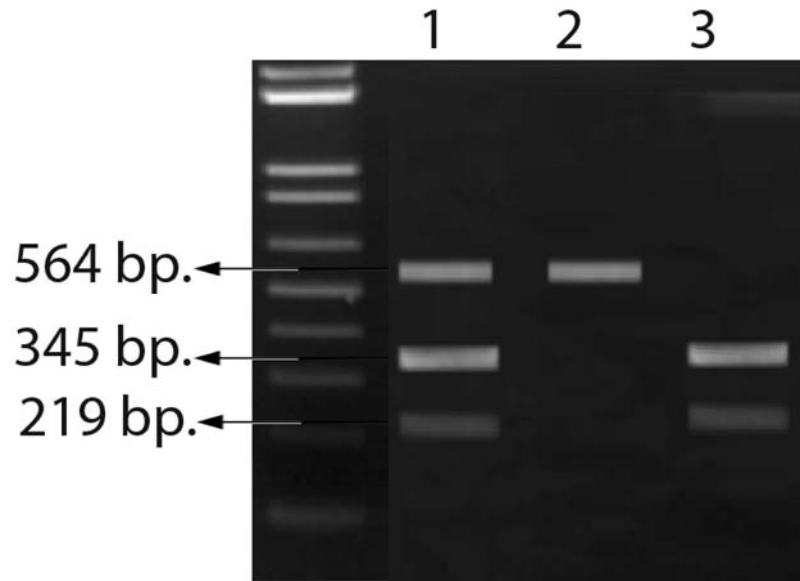
Hamilton depresyon puanı, kadınlarda ortalama 18.82 ± 7.27 , erkeklerde ortalama 18.87 ± 6.68 olarak bulundu. İşlevsellik puanı ise kadınlarda ortalama 73.42 ± 11.14 , erkeklerde 71.84 ± 11.67 olarak bulundu. Bu iki grup arasında hamilton depresyon puanı açısından ($p=0,970$) ve işlevsellik puanı açısından ($p=0,484$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Ailede depresyon öyküsü olan hastalar ile olmayan hastaların hastalık şiddetleri karşılaştırıldığında; depresyon öyküsü olanların Hamilton Depresyon Ölçeği puanı ortalama 18.50 ± 6.95 , depresyon öyküsü olmayanlarda 18.92 ± 7.20 olarak bulundu. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,765$)

4.1. ADR β 1 Ser49Gly Polimorfizmine Ait Bulgular

Kontrol ve çalışma grubunu oluşturan olguların ADR β 1 Ser49Gly gen polimorfizm analiz sonuçları, RFLP yöntemi uygulanması sonrasında elde edilen DNA fragmanlarının büyüklük ve sayılarına göre değerlendirilmiştir.

Yabanil genotipe sahip olguların (AA) 564 bç. büyüklüğünde tek bir DNA fragmanına, mutant olguların (GG) 345 bç. ve 219 bç. büyüklüğünde iki DNA fragmanına ve heterozigot olguların (AG) 564 bç., 345 bç., ve 219 bç. büyüklüğünde üç DNA fragmanına sahip oldukları gözlenmiştir (Resim1).



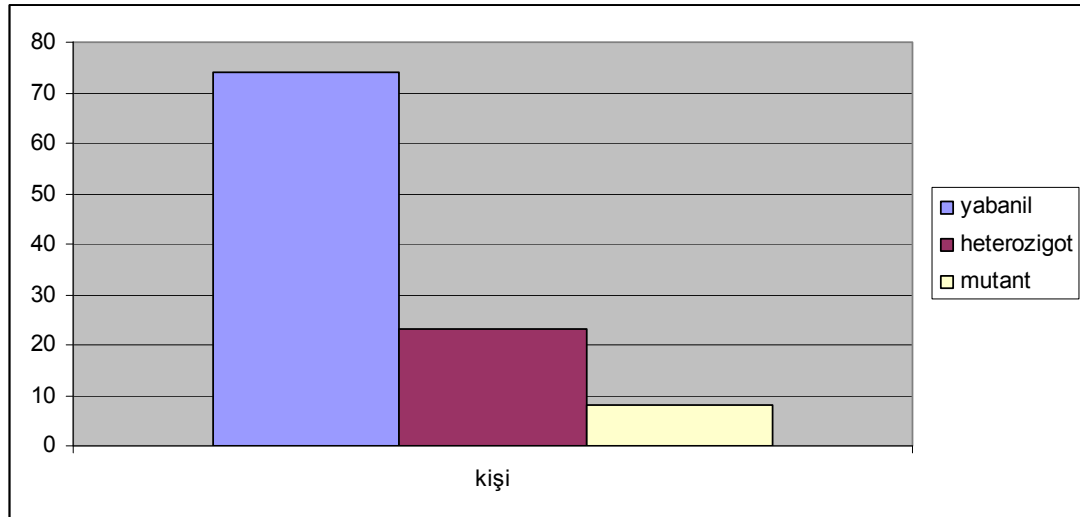
Resim 1. ADR β 1 Ser49Gly Polimorfizmi İçin Yabanil (2), Heterozigot (1) ve Mutant (3) Genotiplerin RFLP sonrasında % 2'lik Agaroz Jeldeki Görüntüleri(100 bp DNA Ladder)

4.1.1. Kontrol Grubu

Toplam 105 bireyden oluşan bu grupta, 74 kişinin yabanil (AA) (% 70,5), 23 kişinin heterozigot (AG) (% 21,9) ve 8 kişinin de mutant (GG) (% 7,6) genotipe sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 13; Grafik 7).

Tablo 12. Kontrol grubunun genotip49 dağılımı

Genotip49	Kişi sayısı (n) (%)
Yabanil (homozigot-AA)	74 (%70,5)
Heterozigot (AG)	23 (%21,9)
Mutant (GG)	8 (%7,6)

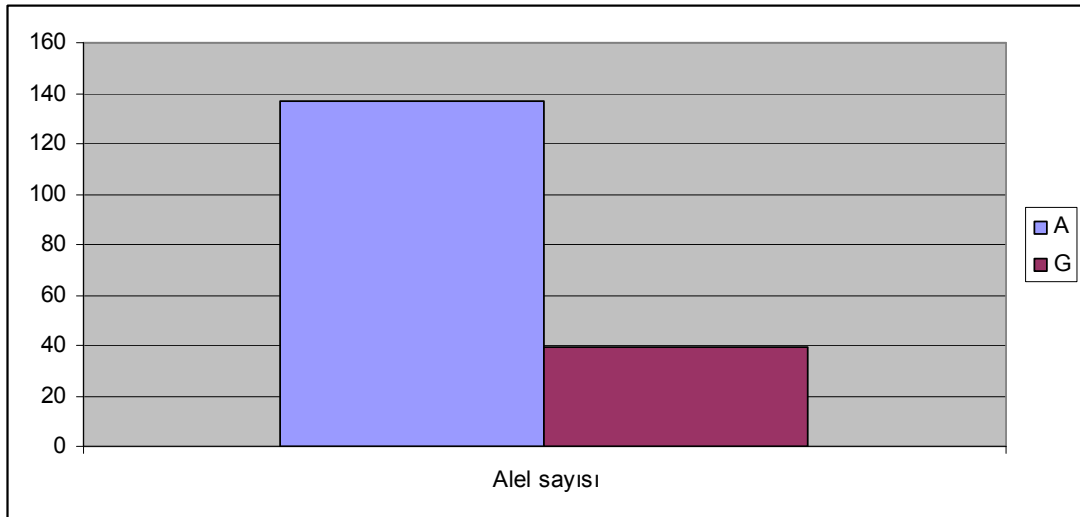


Grafik 7. Kontrol grubunun genotip49 dağılımı

Kontrol grubunun allel sıklığı, 137 adet Adenin [A (% 81,4)] ve 39 adet Guanin [G (% 18,6)] haplotipi olarak saptanmıştır (Tablo 14; Grafik 8).

Tablo 13. Kontrol grubu genotip49 alel dağılımı

Genotip49	Alel sayısı
A aleli	137 (%81,4)
G aleli	39 (%18,6)



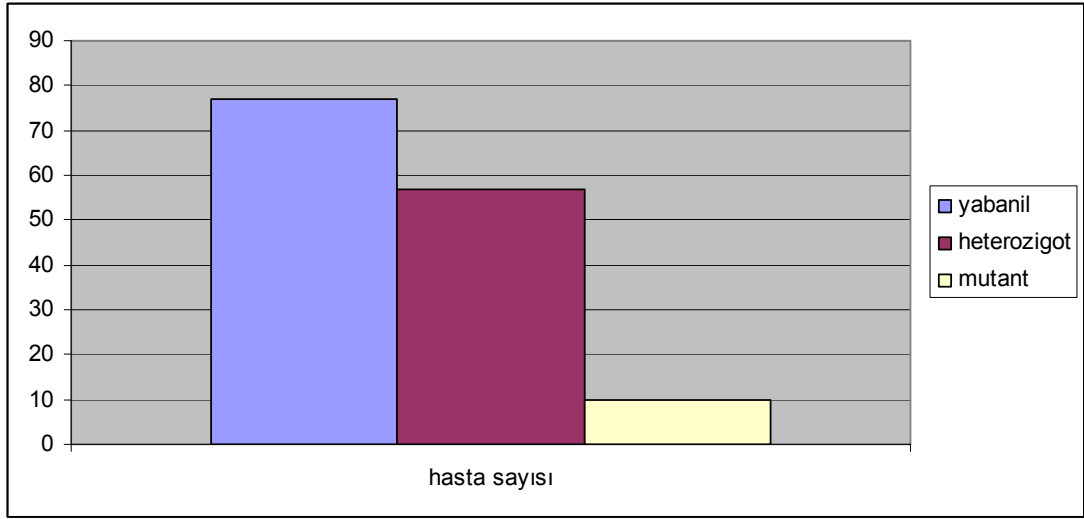
Grafik 8. Kontrol grubu genotip49 alel dağılımı

4.1.2. Çalışma Grubu

Toplam 144 olgudan oluşan bu grupta, 77 olgunun yabanil (AA) (% 53,5), 57 olgunun heterozigot (AG) (% 39,6) ve 10 olgunun da mutant (GG) (% 6,9) genotipe sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 15, Grafik 9).

Tablo 14. Hasta grubunun genotip49 dağılımı

Genotip49	Hasta sayısı (n) (%)
Yabanil (homozigot-AA)	77 (%53,5)
Heterozigot (AG)	57 (%39,6)
Mutant (GG)	10 (%6,9)

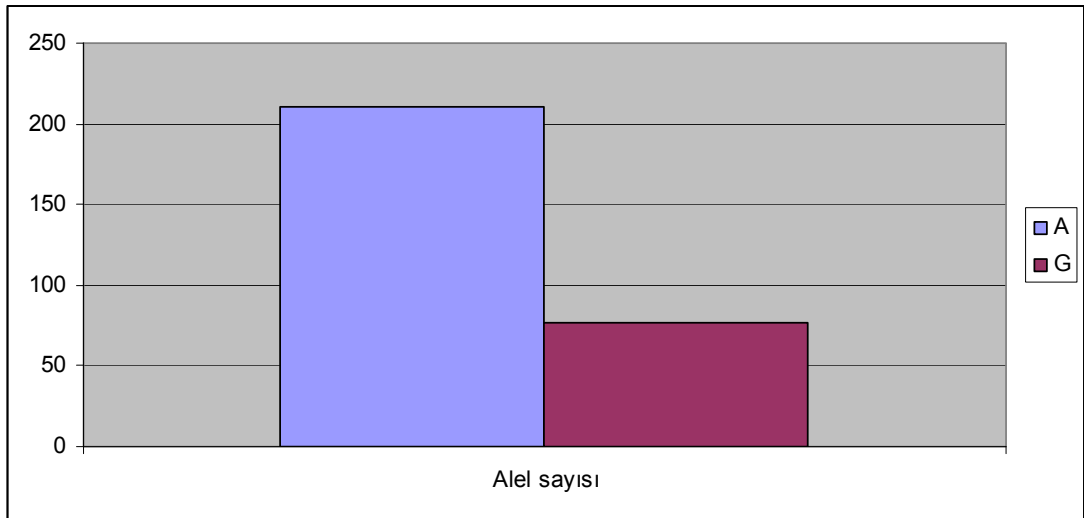


Grafik 9. Hasta grubunun genotip49 dağılımı

Çalışma grubunun allel sıklığı, 211 adet Adenin [A (% 73,2)] ve 77 adet Guanin [G (% 26,8)] haplotipi olarak belirlenmiştir. (Tablo 16, Grafik 10).

Tablo 15. Hasta grubunun genotip49 alel dağılımı

Genotip49	Alel sayısı
A aleli	211 (%73,2)
G aleli	77 (%26,8)



Grafik 10. Hasta grubunun genotip49 alel dağılımı

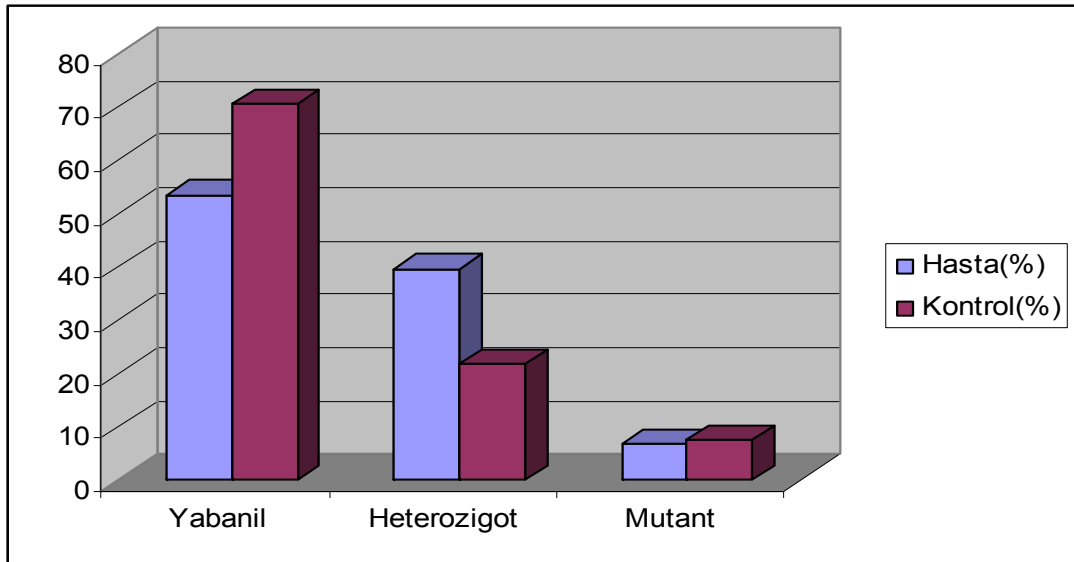
Kontrol ve çalışma grubu ADR β 1 Ser49Gly genotip analizi (p=0,626) (Tablo 17, Grafik 11) ve haplotip analizi (p=0,863) açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (Tablo 18, Grafik 12).

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunun genotip49 karşılaştırması

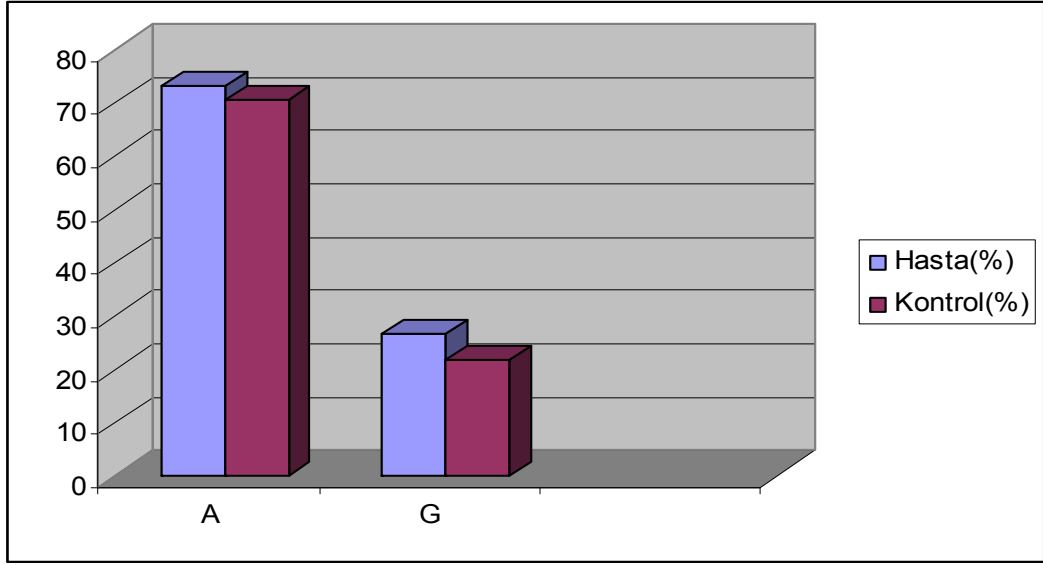
Genotip49	Hasta (n) (%)	Kontrol (n) (%)	P
Yabanil	77 (%53,5)	74 (%70,5)	p=0,626
Heterozigot	57 (%39,6)	23 (%21,9)	
Mutant	10 (%6,9)	8 (%7,6)	

Tablo 17. Hasta ve kontrol grubunun genotip49 alel karşılaştırması

Genotip49 Alel	Hasta (n) (%)	Kontrol (n) (%)	P
A	211 (%73,2)	137 (%81,4)	p=0,863
G	77 (%26,8)	39 (%18,6)	



Grafik 11. Hasta ve kontrol grubunun genotip49 karşılaştırması

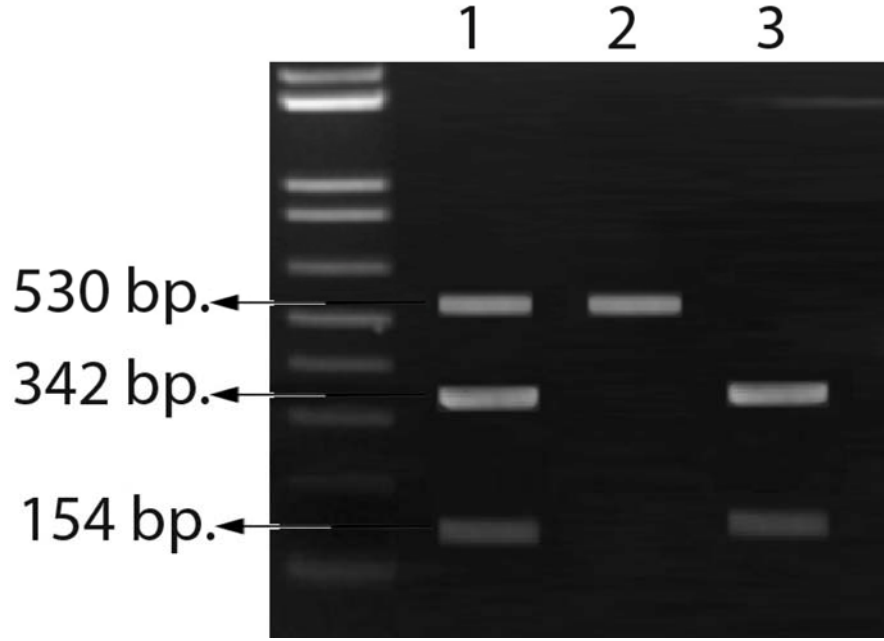


Grafik 12. Hasta ve kontrol grubunun genotip49 alel karşılaştırması

4.2. ADR β 1 Gly389Arg Polimorfizmine Ait Bulgular

Kontrol ve çalışma grubunu oluşturan olguların ADR β 1 Gly389Arg genotiplendirmeleri, RFLP yönteminin uygulanmasından sonra aşağıda belirtilen büyüklük ve sayıdaki DNA fragmanlarına göre yapılmıştır.

Yabani genotipe sahip olguların (GG) 530 bç. büyüklüğünde tek bir DNA fragmanına, mutant olguların (CC) 342 bç. ve 154 bç. büyüklüğünde iki DNA fragmanına ayrıca jelde görüntülemeyen 34 bç.'lik bir fragmana ve heterozigot olguların (GC) 530 bç., 342 bç. ve 154 bç. büyüklüğünde üç DNA fragmanına sahip oldukları gözlenmiştir (Resim2).



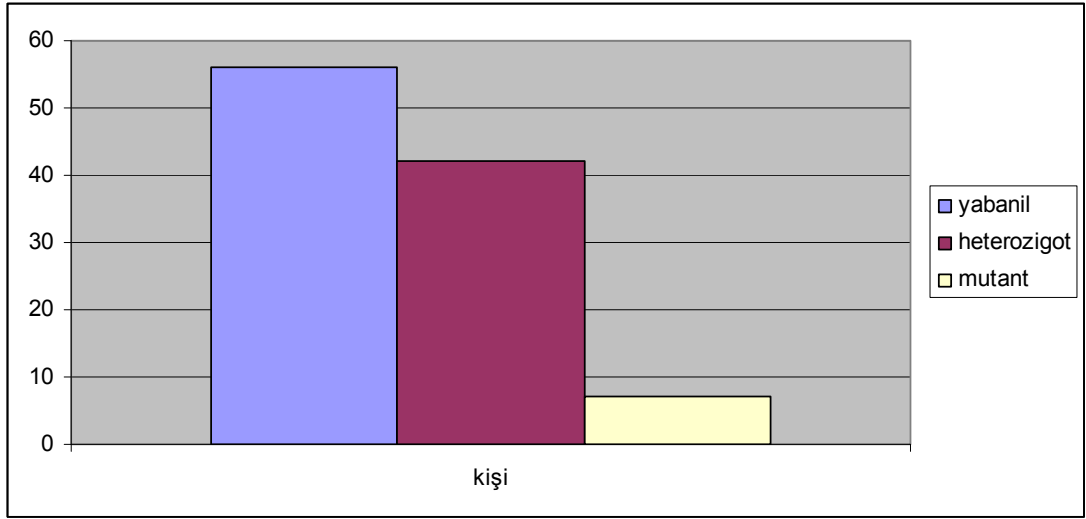
Resim 2. ADR β 1 Gly389Arg Polimorfizmi İçin Yabanil (2), Mutant (3) ve Heterozigot (1) Genotiplerin RFLP sonrasında % 2'lik Agaroz Jeldeki Görüntüleri (100 bp DNA Ladder aracılığı ile)

4.2.1. Kontrol Grubu

Toplam 105 sağlıklı kişiden oluşan bu grupta, 56 kişinin yabanil (GG) (% 53,3), 42 kişinin heterozigot (GC) (% 40) ve 7 kişinin de mutant (CC) (% 6,7) genotipe sahip olduğu bulunmuştur (Tablo 19; Grafik 13).

Tablo 18. Kontrol grubu genotip389 dağılımı

Genotip389	Kişi sayısı (n) (%)
Yabanil (homozigot-GG)	56 (%53,3)
Heterozigot (GC)	42 (%40)
Mutant (CC)	7 (%6,7)

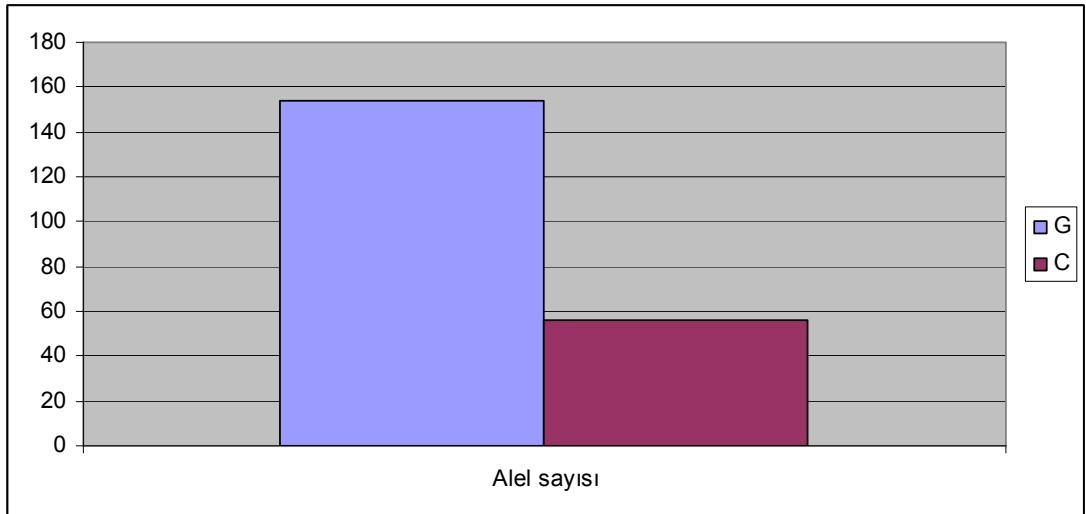


Grafik 13. Kontrol grubu genotip389 dağılımı

Kontrol grubunun allel sıklığı, 154 adet Guanin [G (% 73,3)] ve 56 adet Sitozin [C (% 26,7)] haplotipi olarak belirlenmiştir (Tablo 20; Grafik 14).

Tablo 19. Kontrol grubu genotip389 alel dağılımı

Genotip389	Alel sayısı
G aleli	154 (%73,3)
C aleli	56 (%26,7)



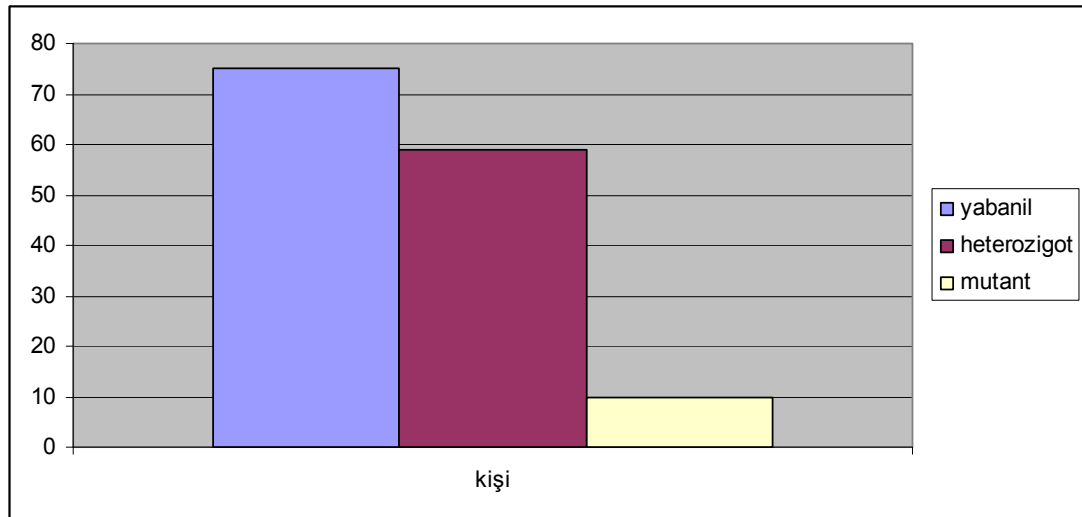
Grafik 14. Kontrol grubu genotip389 alel dağılımı

4.2.2. Çalışma Grubu

Toplam 144 olgudan oluşan bu grupta, 75 olgunun yabanil (GG) (% 52,1) ve 59 olgunun heterozigot (GC) (%41) genotipe sahip olduğu saptanmış ve 10 olgunun mutant (CC) (%6,9) genotipe sahip olduğu bulunmuştur. (Tablo 21; Grafik 15).

Tablo 20. Hasta grubu genotip389 dağılımı

Genotip389	Hasta sayısı (n) (%)
Yabanil (homozigot-GG)	75 (%52,1)
Heterozigot (GC)	59 (%41)
Mutant (CC)	10 (%6,9)

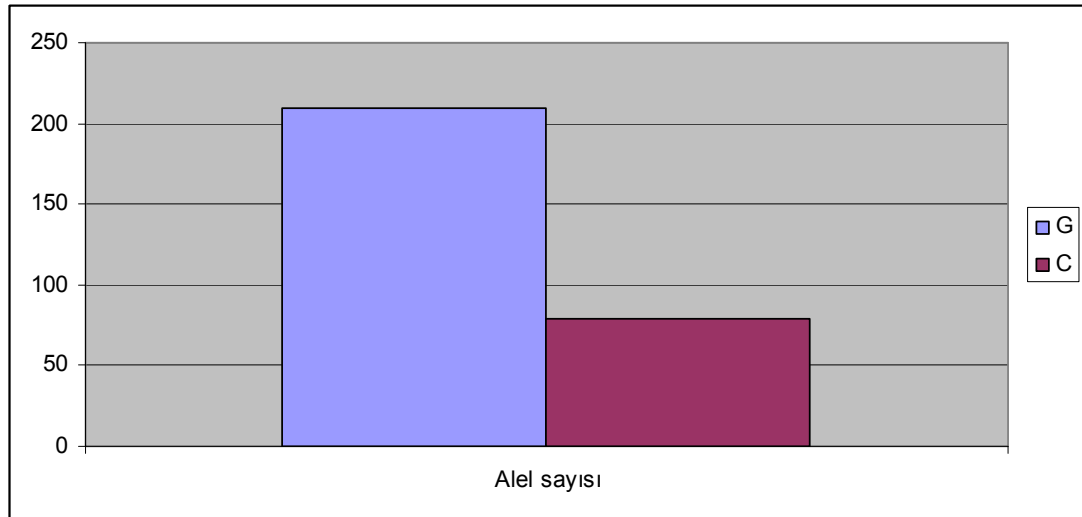


Grafik 15. Hasta grubu genotip389 dağılımı

Çalışma grubunun allel sıklığı; 209 adet Guanin [G (%72,5)] ve 79 adet Sitozin [C (% 27,5)] haplotipi olarak belirlenmiştir (Tablo 22;Grafik 16).

Tablo 21. Hasta grubu genotip389 alel dağılımı

Genotip389	Alel sayısı
G aleli	209 (%72,5)
C aleli	79 (%27,5)



Grafik 16. Hasta grubu genotip389 alel dağılımı

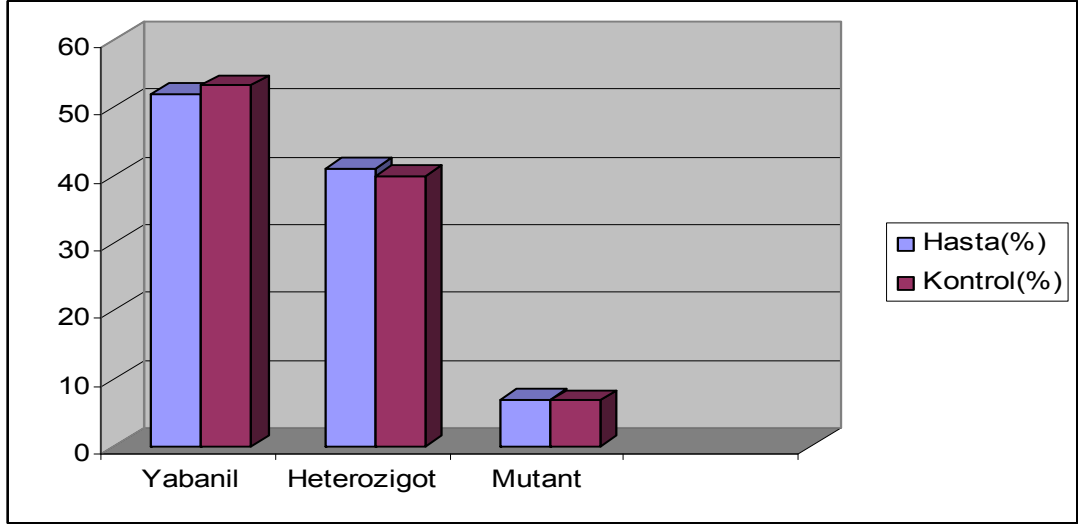
Kontrol ve çalışma grubu ADR β 1 Gly389Arg genotip analizi ($p=0,625$) (Tablo 23, Grafik 17). ve haplotip analizi ($p=0,914$) açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (Tablo 24, Grafik 18).

Tablo 22. Hasta ve kontrol grubunun genotip389 karşılaştırması

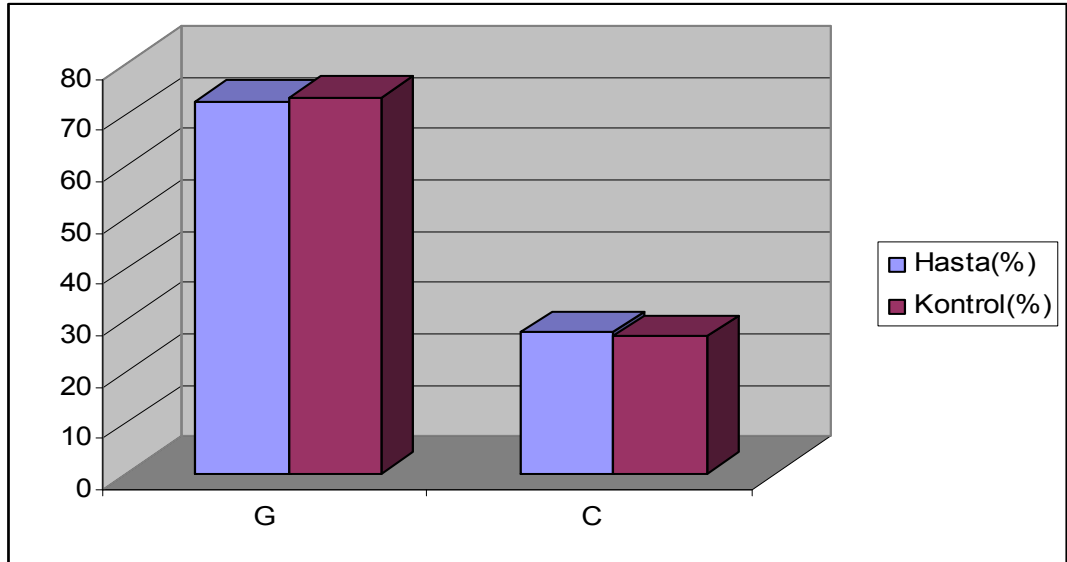
Genotip389	Hasta (n) (%)	Kontrol (n) (%)	P
Yabanil	75 (%52,1)	56 (%53,3)	p=0,625
Heterozigot	59 (%41)	42 (%40)	
Mutant	10 (%6,9)	7 (%6,7)	

Tablo 23. Hasta ve kontrol grubunun genotip389 alel karşılaştırması

Genotip389 Alel	Hasta (n) (%)	Kontrol (n) (%)	P
G	209 (%72,5)	154 (%73,3)	p=0,914
C	79 (%27,5)	56 (%26,7)	



Grafik 17. Hasta ve kontrol grubunun genotip389 karşılaştırması



Grafik 18. Hasta ve kontrol grubunun genotip389 alel karşılaştırması

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Genetik epidemiolojide, depresyon da dahil olmak üzere psikiyatrik bozukluklarının önemli ölçüde genetik faktörlerden etkilendiğine ve bu genetik bileşenin hayli kompleks, poligenik ve epistatik olduğuna dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Depresyonun kalıtım modeli karmaşık olduğundan, birbirleri ile ilişkili, çevresel olaylarla bağlantılı ve küçük etkiye sahip çoklu genlerin bu hastalığa karşı hassasiyet oluşturduğu sonucuna varılmıştır. İnsanlarda ve primatlarda yapılan gen-çevre etkileşimi incelemeleri ve de farelerde yapılan gen inaktivasyonu çalışmaları depresyonla ilişkili beyin sistemlerinin gelişmesi ve plastisitesi için gerekli genlerin tanımlanmasını daha da ilerletmiştir (2).

Genetik veriler, major depresyonun gelişiminde genetik yatkınlığın önemli bir etmen olduğunu güçlü bir şekilde göstermektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde Major Depresif Bozukluk'ta genetik yatkınlığın güçlü olduğu sonucuna varılmıştır (21). Majör depresyonun epidemiolojik çalışmaları, % 2-19'luk bir toplum prevalansı ve major depresyonlu hastaların birinci dereceden akrabalarında, yaşa bağlı, %5-25'lik bir risk ortaya çıkarmıştır (37,38). Beş büyük ve dikkatle seçilmiş, majör depresyon üzerine yapılan aile çalışmasının meta-analizinde, bu hastalıkta ailesellik, birinci dereceden akrabalık durumu karşısında etkilenmiş bireyde 2.8'lik bir görel risk olarak bulunmuştur (39). Bizim çalışmamızda; hastaların %22,2'si anamnezlerinde, aileleri içerisinde başka bireylerde de Major Depresif Bozukluk bulunduğunu bildirdiler. Bu oran literatür bilgileri ile uyum göstermektedir. (4) İkiz ve aile esaslı çalışmalar neticesinde, depresif bozukluklara yatkınlıkta karmaşık bir genetik mekanizmanın yer aldığına dair önemli bulgular artmaktadır (40,41). Toplum geneli ile karşılaştırıldığında, depresyonlu bireylerin birinci dereceden akrabaları, bir majör depresif bozukluk geliştirme riskinde yaklaşık üç katlık bir artışa sahiptirler. Genel olarak depresyon geçiren erişkinlerin ikiz çalışmaları, genlerin ve spesifik çevresel faktörlerin kritik öneme sahip olduğunu ve ortak çevresel faktörlerin depresyonun, daha az şiddetli olan alttiplerinde önemli olmasına karşın, diğer tiplerinde daha az anlamlı olduğunu ortaya koymuştur (42-45). Major depresyonun kalıtımsallığının %40-70 arasında olduğu birçok çalışmada görülmüştür (46-48)

.Bununla beraber psikososyal etmenler ve önemli stresör yaşam olayları depresyon ortaya çıkarabilmekte veya mevcut tabloyu kötüleştirebilmektedir. Bu da depresyon olgularında, genetik ve çevresel etmenlerin birbirine karıştığını göstermektedir ki, çoğu zaman bu iki etmeni birlikte değerlendirme gerekliliğini vurguluyor gözükmektedir (48,49). Verilerin yoğunluğu, majör depresyonun açıkça genetik, kalıtsal olduğunu öne sürmektedir.

MSS'deki NE konsantrasyonlarındaki değişimlerin majör depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların gelişimine katıldığı ya da neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan genetik çalışmalarda noradrenalin beta1 reseptör geni üzerinde tespit edilen polimorfizmlerden, depresyon ile ilişkili olduğu bölümün; 10. kromozomun uzun kolu üzerinde (10q24-10q26) olduğu bulunmuştur (50, 51). Bu kromozom üzerinde 2 tane fonksiyonel tek nükleotid polimorfizmi saptanmıştır. Birincisi 49. bölgede serin aminoasidi ile glisin aminoasidi değişimi sonucu oluşan Ser49Gly polimorfizmi; ikincisi 389. bölgede arginin aminoasidi ile glisin aminoasidi değişimi sonucu oluşan Gly389Arg polimorfizmidir (52, 53). Bu polimorfizmler ile ilgili spesifik olarak az sayıda çalışma mevcuttur.

Zill ve ark.'larının 2003 yılında yaptıkları, 259 depresyon hastası ve 206 sağlıklı gönüllüden oluşan bir çalışmada; noradrenalin beta1 reseptör geni Gly389Arg polimorfizmi ile depresyon arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, bu polimorfizm ile depresyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Şöyle ki; hasta grubu ile sağlıklı gönüllülerden oluşan grup arasında, genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (50). Stein ve ark.'larının 2004 yılında 504 kolej öğrencisi ile yaptıkları bir çalışmada; noradrenalin beta1 reseptör geni Ser49Gly ve Gly389Arg polimorfizmleri ile sosyal fobi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonucunda Ser49Gly polimorfizmi ile sosyal fobi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olduğu saptanmıştır (54).

Biz çalışmamızda; kontrol ve çalışma grubunu oluşturan olguların ADRβ1 Ser49Gly ve Gly389Arg gen polimorfizmleri analiz sonuçlarını, PCR ve RFLP yöntemleri uygulanması sonrasında elde edilen DNA fragmanlarının büyüklük ve sayılarına göre değerlendirdik. ADRβ1 Ser49Gly genotip dağılımları, kontrol grubunda; yabanil (AA) % 70.5, heterozigot (AG) % 21.9 ve mutant (GG) % 7.6

olarak, kontrol grubunun allel sıklığı ise Adenin 81.4 ve Guanin % 18,6 haplotipi olarak saptandı. Çalışma grubunda; yabanil (AA) % 53.5, heterozigot (AG) % 39.6 ve mutant (GG) % 6.9 olarak, allel sıklığı ise Adenin %73.2 ve Guanin % 26.8 haplotipi olarak saptandı. Bu sonuçlarla kontrol ve çalışma grubu ADRβ1 Ser49Gly genotip analizi ve haplotip analizi açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı bir fark bulunamadı. ($p>0,05$). ADRβ1 Gly389Arg genotip dağılımları, kontrol grubunda; yabanil (GG) % 53.3, heterozigot (GC) % 40 ve mutant (CC) % 6.7 olarak, kontrol grubunun allel sıklığı ise Guanin % 73.3 ve Sitozin % 26.7 haplotipi olarak saptandı. Çalışma grubunda; yabanil (GG) % 52.1, heterozigot (GC) % 41 ve mutant (CC) % 6.9 olarak, allel sıklığı ise Guanin %72.5 ve Sitozin % 27.5 haplotipi olarak belirlendi. Bu sonuçlarla kontrol ve çalışma grubu ADRβ1 Gly389Arg genotip analizi ve haplotip analizi açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Sonuç olarak çalışmamızda NB1R (noradrenalin beta1 reseptör) gen polimorfizminin majör depresyon patofizyolojisine büyük bir katkısının olmadığı sonucuna vardık. Ne var ki, NB1R geninin majör depresyon patofizyolojisine katkısını tamamen gözardı edememekteyiz. Çünkü çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük etki boyutunda farklılıkları araştırarak istatistiksel güce sahip olmadığı, konu ile ilgili benzer çalışmaların sadece NB1R geni ile değil major depresyon ile ilişkilendirilen diğer genleri de kapsayacak şekilde, farklı toplum kesimlerinde ve daha geniş popülasyonlarda tekrar edilmesinin, major depresif bozukluğun genetik etyolojisini anlamamızı daha da kolaylaştıracağını kanısındayız.

Ayrıca daha önce, özellikle ülkemizde herhangi bir çalışma yapılmayan bu konuda ileriki çalışmalara önemli fayda ve destek sağladığımızı düşünmekteyiz.

İleri araştırmalar major depresyonla ilişkilendirilen diğer genlerin polimorfik varyantlarının rolleri üzerine yoğunlaşabilir ve major depresyon'un genetik etyolojisini anlamamızı daha da kolaylaştırabilir. Özellikle belirtmek gerekirse, depresyonun genetik bileşeni eksik penetranslı, her biri küçük etkiye sahip olan, pek çok gene mal edilebilir ve eğer etki boyutu küçükse, sadece çok miktarda hasta ve kontrol içeren büyük örneklem bir ilişki ya da bağlantıya dair kanıt ortaya çıkarabilir.

ÖZET

Depresyon Hastalarında Noradrenalin Beta1 Reseptör Gen Polimorfizminin Araştırılması

Depresyon bireysel ve toplumsal alanlarda ciddi yeti kaybına neden olan, önemli psikiyatrik bir hastalık olup, günümüzde özellikle genetik etyolojiye yönelik çalışmalar önem kazanmaktadır. Bu çalışmada depresyonun genetik etyolojisinde önemli yeri olan adrenerjik reseptörlerden, noradrenalin beta-1 reseptör geni üzerindeki iki fonksiyonel bölgenin (Ser49Gly ve Gly389Arg) genotip belirlemesinin yapılarak polimorfizm varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Ağustos 2010- Kasım 2010 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran 144 major depresyon hastası ve 105 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Major depresyon tanısı ayrıntılı psikiyatrik muayene yapılarak ve SCID-I ölçeği uygulanarak DSM-4 tanı kriterlerine göre kondu. Tanı alan hastaların semptomlarının şiddeti ise hamilton depresyon ölçeği ile belirlendi. Kontrol grubu ise genetik açıdan etkileşim olmaması açısından birbirleriyle akraba olmayan daha önce psikiyatrik tanı almamış sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Genetik açıdan yapılan değerlendirmelerde, PCR ve RFLP laboratuvar yöntemleri uygulanarak ADRB1 geni üzerindeki iki fonksiyonel bölgenin genotip belirlenmesi yapıldı. Elde edilen veriler her iki polimorfizm açısından (Ser49Gly ve Gly389Arg) hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildi.

Çalışmada hasta grubundaki 144 olgudan 77olguda homozigot genotip, 57 olguda heterozigot genotip ve 10 olguda mutant genotip saptandı. Kontrol grubunda 105 sağlıklı gönüllüden 74 kişide homozigot genotip 23 kişide heterozigot genotip ve 8 kişide mutant genotip saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında ADRB1 polimorfizm açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Çalışma sonucunda, Noradrenalin beta 1 reseptörü üzerindeki gen polimorfizmlerinin major depresyon genetiğinde etkin bir rol oynamadığını saptadık. Ancak hiçbir etkisinin olmadığını iddia edememekteyiz. Çünkü; çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük etki boyutunda farklılıkları araştırarak istatistiksel güce sahip olmadığı, konu ile benzer çalışmaların sadece ADRB1 geni ile değil major depresyon ile ilişkilendirilen diğer genleride kapsayacak şekilde, farklı toplum kesimlerinde ve daha geniş popülasyonlarda, daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Major Depresyon, Noradrenalin Beta1 Reseptör Gen, Genetik

SUMMARY

Frequency of Norepinephrine Beta1 Receptor Gene Polymorphisms in Major Depression

Depression is a serious disability that causes the individual and social areas, a major psychiatric illness and is currently gaining in importance, especially studies on the genetic etiology. In this study, we aimed research to genotype determination and the existence of noradrenaline beta-1 receptor gene, that is include two functional polymorphisms (Ser49Gly ve Gly389Arg) in the adrenergic receptors, which is important in the genetic etiology of depression.

Total of 144 patients with major depression and 105 healthy control subjects, that were applied to psychiatry clinic, Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Hospital, between August 2010 - November 2010, included to study. Diagnosis of major depression is based on DSM-4 diagnostic criteria with detailed psychiatric examination and performed the SCID-I scale. The severity of the symptoms of patients were identified with the Hamilton depression scale. The control group in terms of lack of interaction with each other genetically unrelated healthy volunteers have nrot previously created a psychiatric diagnosis. The control group is created by healthy volunteers, such that non-related with each another not to interact in terms of genetic and non-psychiatric diagnosis has not previously established. In terms of genetic evaluations, PCR and RFLP laboratory methods was performed by applying the ADRB1 genotype determination gene on the two functional regions. The data obtained in terms of both polymorphisms (Ser49Gly and Gly389Arg) were evaluated between patient and control groups.

In the study group, was included 144 patients; 77 cases of patients homozygous genotype, 57 cases heterozygous genotype and 10 cases mutant genotype was found. In the control group, was included 105 healthy volunteers, 74 subjects homozygous, 23 subjects heterozygous genotype and 8 subjects mutant genotype was found. In terms of ADRB1 gene polymorphism between patient and control groups, there was no statistically significant difference.

As result of the study, we determined that, noradrenaline beta1 receptor gene polymorphismsis not play an active role in the genetics of major depression. However, we do not claim that there is no effect. Because, our study sample size did not have statistical power to investigate a small effect size differences, we think that the studies should be done further on similar subject is include other genes associated with major depression, not only ADRB1 gene, larger populations and different parts of society.

Keywords: Major Depression, Noradrenaline Beta1 Receptor Gen Polymorphism, Genetic

KAYNAKLAR

1. Ressler KJ and Nemeroff CB. The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease. 3rd edition. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences. Suite 4000, 1639 Pierce Dr. Emory University School of Medicine Atlanta, GA 30322. Edited by: RN Rosenberg, SB Prusiner, S DiMauro, RL Barchi, and EJ Nestler, 2003.
2. Lesch KP. Gene environment interaction and the genetics of depression. Molecular and Clinical Psychobiology, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Würzburg, Würzburg, Germany. J Psychiatry Neurosci 2004;29(3): 174-184.
3. Savrun M. Depresyonun Tanımı Ve Epidemiyolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu. 2-3 Aralık 1999, İstanbul, s.11-17.
4. Ünal S, Küey L, Güleç C, Bekaroğlu M. Depresif Bozukluklarda Risk Etmenleri, Klinik Psikiyatri 2002;8: 5-15.
5. Bozkurt G, Algüneş Ç. Tıpta moleküler genetik uygulamaları genel prensipleri. Edirne: Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Yayınları 2000; 66-84.
6. Kılınç K. Katekolaminler ve Metabolizmaları. Hacettepe Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı. Hacettepe Tıp Fakültesi Yayınları, 2004.
7. Önder E. Depresyon ve noradrenerjik sistem. 3P Dergisi 2002;10(Ek.1):5-10.
8. Stahl MS. Essential Psychopharmacology, second edition, Cambridge, Cambridge University Press 2001; s.157-186.
9. Leonard BE. Noradrenaline in basic models of depression. Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7(Suppl 1): 11-16.
10. Nestler EJ, Alreja M, Aghajanian GK. Molecular control of locus coeruleus neurotransmission. Biol Psychiatry 1999; 46:1131- 1139.
11. Trendelenburg U. The TIPS lecture: functional aspects of the neuronal uptake of noradrenaline. Trends Pharmacol Sci 1991; 12, 334-337.
12. Amara SG. and Sonders MS. Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. Drug Alcohol Depend 1998; 51, 87-96.
13. Hirschfeld RM. History and evaluation of the monoamine hypothesis in depression. J Clin Psychiatry 2000,61(Suppl 6): 4-6.
14. Martignoni E, Blandini F, Melzi d'Eril GV, D'Andrea G, Sances G, Costa A, et al. The influence of gender in the evaluation of platelet and plasma catecholamines. Life Sci 1993;52(25): 1995-2004.
15. Shannon JR, Flattem NL, Jordan J, Jacob G, Black BK, Biaggioni I, et al. Orthostatic Intolerance and Tachycardia Associated with Norepinephrine-Transporter Deficiency. N. Engl. J. Med Feb 2000; 342:541.
16. Cameron OG, Curtis GC, Zelnik T, McCann D, Roth T, Guire K, et al. Circadian fluctuation of plasma epinephrine in supine humans. Psychoneuroendocrinology 1987; 12(1):41-51.
17. Williams PD, Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Genetic influences on plasma catecholamines in human twins. J Clin Endocrinol Metab 1993 Sep;77(3): 794-9.

18. Uğuz Ş, Yurdagül E. Noradrenerjik sistem ve depresyon. Klinik Psikiyatri 2002; Ek 4:19-23.
19. Ceylan ME, Oral ET. Duygudurum bozuklukları. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Kitabı 4. Cilt, Birinci Baskı, İstanbul, 2001, s.72-135.
20. Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression, Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress online. FE Bloom, D Kupfer (Ed), 2000; available at: <http://www.acnp.org/G4/GN401000094/ch092.html>.
21. Kaplan HI, Sadock B J. Klinik Psikiyatri, Kaplan & Sadock, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ercan Ebay, 2004; Nobel Tıp Kitabevleri.
22. Lake CR, Pickar D, Ziegler MG, Lipper S, Slater S, Murphy DL. High plasma norepinephrine levels in patients with major affective disorder. Am J Psychiatry 1982 Oct;139(10): 1315-8.
23. Yehuda R, Siever LJ, Teicher MH, Levengood RA, Gerber DK, Schmeidler J, et al. Plasma norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol concentrations and severity of depression in combat posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. Biol Psychiatry 1998.Jul.1; 44(1):56-63.
24. Gold PW and Chrousos GP. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. Proc Assoc Am Physicians 1999; 111,22-34.
25. Grossman F and Potter WZ. Catecholamines in depression: a cumulative study of urinary norepinephrine and its major metabolites in unipolar and bipolar depressed patients versus healthy volunteers at the NIMH. Psychiatry Res 1999; 87, 21-27.
26. Gurvits IG, Koenigsberg HW and Siever LJ. Neurotransmitter dysfunction in patients with borderline personality disorder. Psychiatr Clin North Am, 2000; 23,27-40.
27. Steinberg BJ, Trestman R and Siever LJ. The cholinergic and noradrenergic neurotransmitter systems and affective instability in borderline personality disorder. In Biological and Neurobehavioral Studies of Borderline Personality Disorder (Silk, K.R., ed.), 1994; pp. 57-63, American Psychiatric Press Washington DC.
28. Cassano GB, Marazziti D. Is depression a disorder of a receptor syperfamily? A critical review of the theory of depression and the appraisal of a new heuristic model. Eur J Psychiatry 1992; 7:259-270.
29. Shiloh R, Nutt D, Weizman A. Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy Çeviren: Kırılı S.1999; 2001.
30. Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. J Clin Psychiatry 2000; 61(Suppl 1):5-12.
31. Ressler KJ, Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. Depression and Anxiety 2000; 12(suppl 1):2-19.
32. Taylor L, Faraone SV, Tsuang MT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disease. Curr Psychiatry Rep 2002; 4:130-3.
33. Craddock N, Khodel V, Van Eerdewegh P, Reich T. Mathematical limits of multilocus models: the genetic transmission of bipolar disorder. Am J Hum Genet 1995; 57: 690-702.
34. Schatzberg A and Nemeroff C. eds. Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Press: Washington, DC, 1998.

35. Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*, 2000; 61(Suppl 6):p.7-11.
36. Blier P. Crosstalk between the norepinephrine and serotonin systems and its role in the antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26(Suppl):p.S3-10.
37. Farmer A, Harris T, Redman K, Sadler S, Mahmood A, McGuffin P. Cardiff depression study. A sib-pair study of life events and familiarity in major depression. *Br J Psychiatry* 2000; 176:150-5.
38. Harrington RC, Rutter M, Weissman M. Psychiatric disorders in the relatives of depressed probands I: comparison of prepubertal, adolescent and early adult onset cases. *J Affect Disord* 1997; 42:9-22.
39. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1552-62.
40. Kendler KS. Major depression and the environment: a psychiatric genetic perspective. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31:5-9.
41. Malhi GS, Moore J, McGuffin P. The genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2:165-9.
42. Kendler KS, Neale MC, Sullivan P, Corey LA, Gardner CO, Prescott CA. A population based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychol Med* 1999; 29:299-308.
43. Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, Meyer JM, et al. A registry-based twin study of depression in men. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:468-72.
44. McGuffin P, Katz R, Watkins S, Rutherford J. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:129-36.
45. Silberg J, Pickles A, Rutter M, Hewitt J, Simonoff E, Maes H, et al. The influence of genetic factors and life stress on depression among adolescent girls. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:225-32.
46. Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:374-83.
47. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, et al. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry* 1995; 152:833-42.
48. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156:837-41.
49. Thapar A, Harold G, McGuffin P. Life events and depressive symptoms in childhood—shared genes or shared adversity? A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39:1153-8.
50. Zill P, Baghai TC, Engel R, Zwanzger P, Schule C, Minov C, Behrens S, Bottlender R, Jager M, Rupprecht R, Moller HJ, Ackenheil M, Bondy B. Beta1 adrenergic receptor gene in major depression: Influence on antidepressant treatment response. *Am J Med Gen. Part B* 2003; 20:85-89.

51. Rice JP, Goate A, Williams JT, Bierut L, Dorr D, Wu W, Shears S, Gopalakrishnan G, Edenberg HJ, Foroud T, et al. Initial genome scan of the NIMH genetics initiative bipolar pedigrees: Chromosomes 1, 6, 8, 10, and 12. *Am J Med Genet* 1997; 74: 247–253.
52. Friele T, Collins S, Daniel KW, Caron MG, Lefkowitz RJ, Kobilka BK. Cloning of the cDNA for the human beta1-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7920-7924.
53. Small KM, McGraw DW, Liggett SB. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 381-411.
54. Stein MB, Schork NJ, Gelernter J. A Polymorphism of the beta1 adrenergic receptor is associated with low extraversion. 2004; 56: 217-224.
55. Owen D, Du L, Bakish D ve ark. Norepinefrin transporter gene polymorphism is not associated with susceptibility to major depression. *Psychiatry Res*, 1999; 87:1-5.
56. Zill P, Engel R, Baghai TC. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinefrine transporter and analysis in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2002; 26:489-493.
57. Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ ve ark. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet*,1996; 347:731-733.
58. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F ve ark. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*, 1998; 3:508-11
59. Arias B, Gasto C, Catalan R ve ark. The 5-HT2A receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Med Genet*, 2001; 8:801-804
60. Arias B, Gutierrez B, Pintor L ve ark. Variability in the 5-HT(2A) receptor gene is associated with seasonal pattern in major depression. *Mol Psychiatry*, 2001; 6:239-242
61. Arias B, Collier DA, Gasrto C ve ark. Genetic variation in the 5-HT5A receptor gene in patients with bipolar disorder and major depression. *Neurosci Lett*, 2001; 303:111-114.
62. Du L, Bakish D, Lapierra YD ve ark. Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. *Am J Med Genet*, 2000; 96:56-60.
63. Russ MJ, Lachman HM, Kashdan T ve ark. Analysis of catechol-O- methyltransferase and 5- Hydroksytriptamine transporter polymorphisms in patients at risk for suicide. *Psychiatry Res*, 2000; 93:73-78.
64. Du L, Bakish D, Hrdina PD Tryptophan hydroxylase gene 218A/C polymorphism is a associated with somatic anxiety in major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2001; 65:37-44.
65. Birkett JT, Arranz MJ, Munro J ve ark. Association analysis of the 5-HT5A gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *Neuroreport*, 2000; 11:2017-2020.
66. Vogt IR, Shimron-Abarbanell D, Neidt H ve ark. Investigation of the human serotonin 6 [5-HT6] receptor gene in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet*, 2000; 96:217-221.
67. Manki H, Kanba S, Muramatsu T ve ark. Dopamine D2, D3, and D4 receptor and transporter gene polymorphism and mood disorders. *J Affect Disord*, 1996; 40:7-13.

68. Peroutka SJ, Price SC, Wilhoit TL ve ark. Comorbid migraine with aura, anxiety, and depression is associated with dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Mol Med*, 1998; 4:14-21.
69. Dikeos DG, Papadimitriou GN, Avramopoulos D ve ark. Association between the dopamine D3 receptor gene locus (DRD3) and unipolar affective disorder. *Psychiat Genet*, 1999; 9:189-195
70. Muir WJ, Thomson ML, Mckeon P ve ark. Markers close to the dopamine D5 receptor gene (DRD5) show significant association with schizophrenia but not bipolar disorder. *Am J Med Genet*, 2001; 105:152-158
71. Wood JG, Joyce PR, Miller AL ve ark. A polymorphism in the dopamine beta-hydroxylase gene is associated with 'paranoid ideation' in patients with major depression. *Biol Psychiatry*, 2002; 51:347-348.
72. Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ ve ark. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 1998; 3:342-345
73. Ohara K, Nagai M, Suzuki Y ve ark. Low activity allele of catechol-o-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. *Neuroreport*, 1998; 11;9:1305-1308.
74. Papolos DF, Veit S, Faedda GL ve ark. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry*, 1998; 3:346-349.
75. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların tanısıl ve sayımsal el kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV- TR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington D.C, 2000'den çeviri editörü: Körođlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara: MedicoGraphics Ajans ve Matbaacılık Hizmetleri, 2001.
76. Börjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, Andersson B. A novel polymorphism in the gene coding for the beta(1)-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2000; 21:1853–1858
77. Concepts Of Genetics / William S. Klug, Michael R. Cummings.
78. Dixon RA, Sigal IS, Candelore MR, Register RB et al. Structural features required for ligand binding to the betaadrenergic receptor. *EMBO J* 1987; 6: 3269–3275.
79. Frielle T, Collins S, Daniel KW, Caron MG, Lefkowitz RJ, Kobilka BK. Cloning of the cDNA for the human beta 1-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987; 84: 7920–7924.
80. K. Leineweber, R. Büscher, H. Bruck, O.E. Brodde. β -Adrenoceptor polymorphisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2004; 369:1-22.
81. Moore JD, Mason DA, Gren SA, Hsu J, Liggett SB. Racial difference in the frequencies of cardiac β 1-adrenergic receptor polymorphisms: analysis of c145A→G and c1165G→C. *Hum Mut* 1999; 14: 271.
82. Podlowski S, Wenzel K, Luther HP, Müller J, Bramlage P, Baumann G, Felix SB, Speer A, Hetzer R, Köpke K, Hoehe MR, Wallukat G. Beta1-adrenoceptor gene variations: a role in idiopathic dilated cardiomyopathy?. *J Mol Med*. 2000; 78: 87–93.
83. Sherry S.T. et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*, 2001; 29, 308-311.
84. Stollerman GH. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991; 61:131-42.

85. Tunçbilek E., Tıbbi Genetik Kitabı, 2005; 73-93.
86. Yang-Feng TL, Xue FY, Zhong WW, Cotecchia S, Frielle T, Caron MG, Lefkowitz RJ, Francke U. Chromosomal organization of adrenergic receptor genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 1516–1520.
87. Zhao-qian LIU, Jie LIU, Zhi-hua XIANG, Min-yu HU, Wei MO, Liansheng WANG, Dong-sheng OU-YANG, Nan HE, Dan WANG, Hong-hao ZHOU. Distributive characteristics of Ser49Gly and Gly389Arg genetic polymorphisms of β 1-adrenoceptor in Chinese Han and Dai populations. *Acta Pharmacologica Sinica* 2006; 27 : 254–258.
88. Richards JG, Saura J, Bleuel Z, Malherbe P, Cesura AM, Borroni E, et al. MAO and COMT: basic functions and therapeutic indications. *European Neuropsychopharmacology Volume 6, Supplement 4, September 1996, pp.S4/11-S4/12(1)*.
89. Temzikan G., Arda N.: Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler. ISBN: 9754203474, 2004; 73–111.
90. Klug WS, Cummings ML (Çeviri: Cihan Öner). *Genetik kavramlar*. Ankara: Palme Yayıncılık 2002; 499-529.
91. Akarsu N: Genetik hastalıklara neden olan genlerin saptanmasında aile ağacı analizlerinin önemi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 1999; 30(1): 85-91.
92. Gelder M, Mayou R, Cowen P: *Oxford Textbook of Psychiatry, Aetiology (Chapter5)*, 4th Edition, New York, Oxford University Pres, 2001; s 126-131.
93. Gelder M, Mayou R, Cowen P: *Oxford Textbook of Psychiatry, Mood Disorders (Chapter 11)*, 4th Edition, New York, Oxford University Pres, 2001; s 287-289.
94. Akarsu N, Lülecı G: Gen haritalaması: Ne demek, haritalar nasıl oluşturuluyor, neler içeriyor, nasıl yorumlanıyor? *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp dergisi Özel sayısı (İnsan genomu projesi- özel sayısı)*, 2002: 29-39.
95. Kupfer DJ: Genetics of affective disorders. *Textbook of Psychopharmacology*, AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), Washington DC, American Psychiatric Press, 1995; s.442-447.
96. Mc Innis MG: Recent advances in the genetics of bipolar disorder. *Psychiatric Annals*, 1997; 27:482-488.
97. Rice JP, McGuffin P: Genetic etiology of schizophrenia and affective disorders. R.Mitchell, PJ Wilner (Ed) Chapter 62, Lippincott, 1990; 1-23.
98. Liang SG, Sadovnick AD, Remick RA, Keck PE, McElroy SL, Kelsoe JR: A linkage disequilibrium study of bipolar disorder and microsatellite markers on 22q13. *Psychiatr Genet*, 2002; 12(4): 231-235.
99. Swift-Scanlan T, Lan TH, Fallin MD, Coughlin JM, Potash JB, DePaulo JR, McInnis MG: Genetic analysis of the (CTG)_n NOTCH4 polymorphism in 65 multiplex bipolar pedigrees. *Psychiatr Genet*, 2002; 12(1): 43-47.
100. Piccardi MP, Arda R, Chilotti C, Deleuze JF, Mallet J, Meloni R, Oi A, Severino G, Congiu D, Bayorek M, Del Zompo M: Manic-depressive illness: an association study with the inositol polyphosphate 1-phosphatase and serotonin transporter genes. *Psychiatr Genet*, 2002; 12(1): 23-27.
101. Barlas Ö, Savaş HA, Çataloluk O, Herken H, Arslan A, Tutkun H: Bir Grup Türk İB Hastasında Serotonin Taşıyıcı Protein gen Polimorfizmi, Ön çalışma. 38. Ulusal Psikiyatri Kongresi- Kongre Kitabı, Marmaris, 2002.

102. Chee IS, Lee SW, Kim JL, Wang SK, Shin YO, Shin SC, Lee YH, Hwang HM, Lim MR: 5HT2A receptor gene promoter polymorphism- 1438A/G and bipolar disorder. *Psychiatr Genet*, 2001; 11(3): 11-114.
103. Geijer T, Frisch A, Persson ML, Wasserman D, Rockah R, Michaelowsky E, Apter A, Jonsson EG, Nothen MM, Weizman A: Search for association between suicide attempt and serotonergic polymorphisms. *Psychiatr Genet*, 2000; 10(1): 19-26.
104. Dikeos DG, Papadimitriou GN, Avramopoulos D, Karadima G, Daskalopoulou EG, Sourey D, Mendlewicz J, Vassilopoulos D, Stefanis CN: Association between the dopamine D3 receptor gene locus (DRD3) and unipolar affective disorder. *Psychiatr Genet*, 1999; 9(4): 189-195.
105. Chiaroni P, Azorin JM, Dassa D, Henry JM, Giudicelli S, Malthiery Y, Planells R: Possible involvement of the dopamine D3 receptor locus in subtypes of bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet*, 2000; 10(1): 43-49.
106. Mynett-Johnson LA, Murphy VE, Claffey E, Shields DC, McKeon P: Preliminary evidence of an association between bipolar disorder in females and the catechol-O-methyltransferase gene. *Psychiatr Genet*, 1998; 8(4): 221-225.
107. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B, Berghofer A, Muller-Oerlinghausen B, Dvorakova M, Libigerova E, Vojtechovsky M, Zvolsky P, Joobar R, Nilsson A, Prochazka H, Lich RW, Rasmussen NA, Schou M, Vestergaard P, Holzinger A, Schumann C, Thau K, Rouleau GA, Alda M: MAOA: association and linkage studies with lithium responsive bipolar disorder. *Psychiatr Genet*, 1999; 9(1): 13-16.
108. Cataloluk O, Nacak M, Savaş HA, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H: Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and its Association to Bipolar Affective Disorder in Turkish Patients. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 2003; 10:129-132.
109. De Bruyn A, Sourey D, Mendelbaum K, Mendlewicz J, Van Broeckhoven C: A linkage study between bipolar disorder and genes involved in dopaminergic and GABAergic neurotransmission. *Psychiatr Genet*, 1996; 6(2): 67-73
110. Kennedy JL, Macciardi FM: Chromosome 4 workshop. *Psychiatr Genet*, 1998;8(2): 67-71.
111. Ewald H, Mors O, Flint T, Kruse TA: Linkage analysis between manic depressive illness and the region on chromosome 12q involved in Darier's disease. *Psychiatr Genet*, 1994; 4(4): 195-200.
112. Ewald H, Mors O, Koed K, Eiberg H, Kruse TA: Susceptibility loci for bipolar affective disorder on chromosome 18q. A review and a study of danish families. *Psychiatr Genet*, 1997; 7(1): 1-12.
113. Karkowski LM, Kendler KS: An examination of the genetic relationship between bipolar and unipolar illness in an epidemiological sample. *Psychiatr Genet*, 1997; 7(4): 159-163.

EKLER

EK-1

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

1) Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a) Araştırmanın Adı: Depresyon Hastalarında Noradrenalin Beta1 Reseptör Gen Polimorfizminin Araştırılması

b) Araştırmanın İçeriği: Depresyon ile noradrenalin beta1 reseptör gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin gözlenmesine yönelik bu çalışmada; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine daha önce başvurmuş ve halen takip edilen unipolar depresyon hastaları ile ilk kez unipolar depresyon tanısı alan hastalar, hasta grubunu; sağlıklı gönüllülerden oluşan grup ise kontrol grubunu oluşturacaktır. Hedeflenen gruplardan yazılı onam formu alınacaktır. Onam formunu kabul etmeyen hastalar çalışmaya alınmayacaktır. Çalışmayı kabul eden hastalara ve sağlıklı gönüllülere poliklinikte ilk görüldükleri sırada sosyodemografik özelliklerini (cinsiyet, yaş, meslek, eğitim düzeyi, medeni hal, çocuk sayısı, aylık gelir düzeyi, nerede yaşadığı vb.) belirten anket yapılacak; SCID1 Ölçeği uygulanacaktır. Gruplara ayrıntılı psikiyatrik muayene yapılacaktır. Hastalık tanısı ICD-10 ve DSM4-TR kriterlerine göre konacaktır. Hastalık tanısı konanların semptomlarının şiddeti ise Hamilton Depresyon Ölçeği ile belirlenecektir.

c) Araştırmanın Amacı: Depresyonun genetik etyolojisine yönelik olarak yapacağımız bu genetik polimorfizm çalışması ile amacımız; depresyonun etyolojisine yönelik çalışmalara katkı yapmak, bu alanda daha sonraki çalışmalara ışık tutmak ve depresyonun tedavisinde alternatif bir yol sunmaktır.

d) Araştırmanın Niteliği: Tez çalışması

e) Araştırmanın Öngörülen Süresi: 12 ay

f) Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 300 (150 kişi vaka,150 kişi kontrol grubu)

g) Araştırmada İzlenecek İşlemler: Genotip çalışma için yazılı onam formu alınmış hastalardan 6 ml venöz kan alınacaktır. Alınan numuneler DNA izolasyonları yapılmak üzere soğuk zincir korunarak Tıbbi Biyoloji ve Genetik Laboratuvarına ulaştırılacaktır. Çalışmamız için hedef gen bölgeleri, 10. kromozom uzun kolu üzerindeki 24 ve 26. bant bölgelerinde bulunmakta olup; biri 49. aminoasit, diğeri 389. aminoasitte olan fonksiyonel 2 tek nükleotid polimorfizmlerine bakılacak, 2 grubun genomik analizi yapılacak, birbirleri arasındaki istatiki korelasyonlar saptanacaktır.

2. Gönüllünün Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin bana belirtilen aşağıdaki riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Yapılan çalışmada herhangi bir risk ve rahatsızlık oluşturacağı düşünülmemektedir.

3. Gönüllüler İçin Araştırmadan Beklenen Tıbbi Yarar:

Araştırma sonucunda gönüllülere istedikleri takdirde araştırmanın sonuçları ve kendi sonuçları hakkında bilgilendirme yapılacaktır.

4. Araştırmaya Seçenek Olan Girişimler ya da Tedaviler Konusunda Bilgilendirilme:

Araştırmada hastalara (araştırma dahilinde) herhangi bir tıbbi tedavi uygulanmayacak ve herhangi bir ilaç verilmeyecektir.

5. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası riskler ve bir hasta olarak haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Araştırma Görevlisi Dr. Süleyman KOKUT Telefon: 05062443381/ 02462112453

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün muayene ve testler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7) Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

-Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

-Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

-Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da almakta

olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

8) Gizlilik:

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gerektiğinde, gönüllülere ulaştırılacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, ülkemizdeki ve verilere gereksinimi olan öteki ülkelerdeki ilgili birimlerine iletilebilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

9) Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Hekimin Adı- Soyadı: Dr. Süleyman

KOKUT

Tarih:

İmzası:

EK-2**SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU**

Hastane kabul tarihi:
Protokol no:
Sosyal güvence/kurum:

Kimlik Özellikleri:

Ad-soyad:
Doğum tarihi-yeri:
Yaş-cinsiyet:
Medeni hali/çocuk sayısı:
Boy-kilo:
Kan grubu:
Meslek-eğitim durumu:
Yaşadığı yer:
Sosyoekonomik gelir düzeyi:
Kaç kuşaktır aynı bölgede oturuyor:
Adres-telefon:

Özgeçmiş:

Geçirdiği hastalıklar/ameliyatlar.
Genetik/kronik hastalık:
Aldığı tedaviler/kullandığı ilaçlar:
Sigara kullanımı:
Alkol-madde kullanımı:

Soygeçmiş:

Anne-babanın sağlık durumu:
Kardeş sayısı (cinsiyetleri) -sağlık durumları:
Ailede genetik geçişli hastalık öyküsü:

Ek Bilgiler: