

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Gökay BOZKURT

**MAJOR DEPRESYON OLGULARINDA  
NOREPİNEFRİN TRANSFER GENİ  
POLİMORFİZMLERİ SIKLIĞI**

**(Yüksek Lisans Tezi)**

Dr. Hakan GÜRKAN

EDİRNE – 2006

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Gökay BOZKURT

**MAJOR DEPRESYON OLGULARINDA  
NOREPİNEFRİN TRANSFER GENİ  
POLİMORFİZMLERİ SIKLIĞI**

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Dr. Hakan GÜRKAN**

**Destekleyen Kurum :** Trakya Üniversitesi Araştırma  
Projeleri

**Tez No :**

**EDİRNE – 2006**

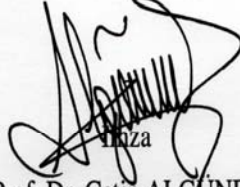
Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**Tıbbi Biyoloji Yüksek Lisans Programı**

Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki Jüri tarafından

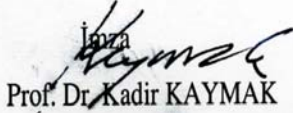
**YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınav Tarihi 02/02/2006



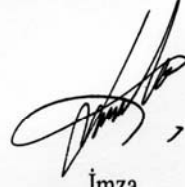
Prof. Dr. Çetin ALGÜNEŞ

JÜRİ BAŞKANI



Prof. Dr. Kadir KAYMAK

ÜYE



İmza

Doç. Dr. Gökay BOZKURT

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**Prof.Dr.İsmet DÖKMECİ**  
Trakya Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



## TEŞEKKÜR

Yükseklisans eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde büyük katkıları bulunan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Çetin ALGÜNEŞ'e, tezimi yöneten değerli hocam Sayın Doç. Dr. Gökay BOZKURT'a, hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Funda S. PALA'ya, Psikiyatri A. D. Başkanı Sayın Prof. Dr. Ercan ABAY'a ve tüm Psikiyatri A. D. çalışanlarına, tezimin laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Tıbbı Biyoloji A. D. çalışanlarına teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TARİHÇE	3
EPİDEMİYOLOJİ	4
RİSK ETMENLERİ	5
KATEKOLAMİNLER VE METABOLİZMALARI	7
SEROTONİN (5HT) VE METABOLİZMASI	17
ETYOLOJİ VE PATOGENEZ	21
MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞUN TANISI	58
MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	61
MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞUN AYIRICI TANISI	66
MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞUN SEYRİ VE PROGNOZU	69
MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞUN TEDAVİSİ	69
GEREÇ VE YÖNTEMLER	73
BULGULAR	93
TARTIŞMA	103
SONUÇLAR	109
TÜRKÇE ÖZET	111
İNGİLİZCE ÖZET	113
KAYNAKLAR	115
RESİMLEMELER LİSTESİ	140
ÖZGEÇMİŞ	144
EKLER	145

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>A</b>	: Adenin
<b>ACTH</b>	: Adrenocorticotrophic Hormone (Adrenokortikotropik Hormon)
<b>AİDS</b>	: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
<b>Ala</b>	: Alanin
<b>Arg</b>	: Arjinin
<b>ATP</b>	: Adenozintrifosfat
<b>BDNF</b>	: Brain- derived neurotrophic factor (Sinir büyüme faktörü)
<b>BH</b>	: Büyüme hormonu
<b>BH4</b>	: Tetrahidrobiopteridin
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>C</b>	: Cytosine
<b>c-AMP</b>	: Cyclik Adenosine Monophosphate (Siklik Adenozin Monofosfat)
<b>COMT</b>	: Katekol-O-metil transferaz
<b>CREB</b>	: Cevap elemanı bağlanma proteini
<b>CRF</b>	: Kortikotropin salgılatıcı faktör
<b>DA</b>	: Dopamin
<b>DGGE</b>	: Denatüre Edici Gradientli Jel Elektroforez
<b>DHPG</b>	: Dihidroksi fenilglükol
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>dNTP</b>	: Deoksinükleotidtrifosfat
<b>DSM-IV</b>	: Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 4 baskı
<b>DST</b>	: Dekametazon süpresyon testi
<b>E</b>	: Epinefrin
<b>EKT</b>	: Elektrokonvulsif terapi
<b>fMRI</b>	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
<b>FSH</b>	: Follikül stimulan hormon
<b>ft3</b>	: Serbest T3
<b>G</b>	: Guanine
<b>GABA</b>	: Gamaaminobutirik asit
<b>HHA</b>	: Hipotalamik-hipofizer-adrenal
<b>HPA</b>	: Hipotalamus- pitüiter-adrenal
<b>HPT</b>	: Hipotalamus-pitüiter-tiroid
<b>LC</b>	: Locus caeruleus
<b>LH</b>	: Luteinizan hormon
<b>MAO</b>	: Monoamin oksidaz
<b>MD</b>	: Major Depresyon
<b>MDH</b>	: Major Depresif Hasta
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>NE</b>	: Norepinefrin
<b>NET</b>	: Norepinefrin Transport
<b>NMN</b>	: Normetanefrine
<b>OK</b>	: Obsesif kompulsif
<b>OKB</b>	: Obsesif kompulsif bozukluk
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>PFC</b>	: Prefrontal kortekste
<b>pg</b>	: Pico gram
<b>PNMT</b>	: Fenil etanolamin N-metil transferaz
<b>PVN</b>	: Paraventriküler nukleus
<b>QTLs</b>	: Nicel özellik bölgesi
<b>RN</b>	: Raphe çekirdeği
<b>SERT</b>	: Serotonin geri alım taşıyıcısı
<b>sn</b>	: Saniye
<b>SNP</b>	: Tekli nükleotid polimorfizmi
<b>SNRIs</b>	: Kombine 5HT/NE geri alım inhibitörü
<b>SP</b>	: P maddesi
<b>SPECT</b>	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
<b>SSCP</b>	: Single Strand Conformational Polymorphism
<b>SSRIs</b>	: Seciçi serotonin geri alım inhibitörü
<b>T</b>	: Timin
<b>TCAs</b>	: Trisiklik antidepresan
<b>TH</b>	: Tiroid hormonları
<b>Thr</b>	: Threonin
<b>Tm</b>	: Erime derecesi
<b>TNF</b>	: Tümör nekrotizan faktör
<b>TRH</b>	: Tirotropin salıverici hormon
<b>TSA</b>	: Trisiklik antidepresan
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon
<b>T3</b>	: Triiyodotironin
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>VMA</b>	: Vanilmandelik asit
<b>VMAT<sub>2</sub></b>	: Veziküler amin transporter 2
<b>VNTR</b>	: Değişken sayıda ikili tekrarlar
<b>yy</b>	: Yüzyıl
<b>5-HT</b>	: Serotonin
<b>5-HTT</b>	: 5-HT taşıyıcısı
<b>5-HTTLPR</b>	: 5-HT taşıyıcı bağlantılı promotor bölge

## GİRİŞ VE AMAÇ

Majör Depresif Bozukluk en az bir Majör Depresif Evre ile tanımlanır; ki bu, hastanın aşağıdaki semptomların en az dördüne ek olarak depresif ruh halinin ve/veya anhedonisinin olduğu iki haftalık bir düşük fonksiyon dönemidir. Bu semptomlar: 1- belirgin kilo değişimi (vücut ağırlığının %5'i kadar kayıp ya da alım), 2- insomni (uykusuzluk) ya da hipersomni (uyanık kalamama), 3- psikomotor ajitasyon ya da retardasyon, 4- yorgunluk, 5- değersizlik ya da suçluluk hisleri, 6- azalmış konsantrasyon/dikkat, 7- tekrarlayan ölüm ya da intihar düşünceleri (1).

Majör depresif bozukluk etyopatogenezinde beyin sapı monoamin sistemlerinin yönetiminin bozuk olduğuna dair bir dizi bulgu mevcuttur. Norepinefrin ve serotonin sistemlerindeki anomaliler geniş bir literatür tarafından belgelenmiştir; DA'in 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 yaratmaktadır (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 var olduğu görülmektedir; ki bu



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 de 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 bağı bir mekanizma ile veziküllerden sinaps aralığına salınmaktadır. Postsinaptik reseptörler aktive olduktan sonra NE, sodyum enerji bağımlı bir transporter 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 homeostasis" önemli derecede katkıda bulunurlar. Özellikle sinaptik aralıktaki NE'nin ~%70-90'nın NET tarafından presinaptik sinir ucuna geri alındığı düşünülürğünde, NET'in sinaptik homeostasis olan katkısının yadsınamaz boyutlarda olduğı görölmektedir.

NET'in eksikliği ya da fonksiyonlarının azalmasının sinaptik homeostasis ve normal duygudurum ile ilgili bir çok patolojik sonucu beraberinde getiriceğini öngörerek, çalışmamızda, NE'in sinaptik aralıktan presinaptik uca geri alımını kontrol eden, Norepinefrin Transport Reseptörü'nü kodlayan NET genine ait Exon 9 - İntron 9 bölgelesini DGGE ve DNA dizi analizi yaparak inceledik ve DNA düzeyindeki polimorfik farklılıkları araştırdık.

## GENEL BİLGİLER

Sözlük anlamıyla çökkünlük olarak Türkçe'ye çevirebileceğimiz Depresyon, etyolojik olarak heterojen; bilişsel, psikomotor ve duygusal işlevlerde değişiklikler ortaya çıkaran, geniş bir semptomlar kümesi ile karakterize beyin bozuklukları grubunu oluşturan, ciddi morbidite ve mortaliteye sahip sendromal bir bozukluktur (2). Bugünkü tahminler, bu hastalığın çok yakında dünya çapında iskemik kalp hastalığından sonra ikinci sırada yer alacağı yönündedir (1).

## TARİHÇE

Depresyona yatkınlığın fizyolojik bir bozukluğa bağlı olduğu eski Grek literatüründe kabul görmüş, Aristo ve Galen bunu yazılarında tanımlamışlardır. Hıristiyan aleminin önemli tarihi şahsiyetlerinden birisi olan Aziz Paul depresyonun “Tanrı’dan gelen” ve “bu dünya dan gelen” iki tipini tanımlamıştır (3). Depresyon tedavisinde ilk kullanılan ilaç nepethes adlı bir morfin türevidir. 16-17. yüzyıl (yy)’da Vesalius depresyonun beyin ya da başka bir organdaki tümörden kaynaklanabileceğini söylemiştir. Platon ise ilk kez MSS’nin psikiyatrik tablolardan sorumlu olduğunu belirtmiştir. Çin’de ise 14-20. yy arasındaki geniş bir dönem içerisinde depresyon etyolojisi ile ilgili olarak; “yaşamsal hava dolaşımında bozulma, aşırı yas ve hastanın kontrol edemediği çaresizlik durumları” olarak tanımlanmıştır. Burton 1621’de “melankolinin anatomisi” adlı kitabında patogenezi sorgulamış ve aşırı hırs, dini etkenler, beslenme özellikleri ve beyin bozuklukları gibi kavramları ortaya atmıştır. Burton’un anlattıkları depresyonun bugünkü tanımına çok yakındır. 17. yy’da Willis depresyonun vücut sıvılarının aşırı tuzlanmasına

bağlı olduğunu söylemiş. 18. yy'da depresyon , kan-lenf-sinir sıvısının dolaşımdaki dengesinin bozulması ile açıklanmış, bu dönemde tedavi olarak belladona, anagallis, datura stramonium, fosfor, arsenik gibi maddeler kullanılmıştır. 19. ve 20. yy'da Meyers, Freud ve Adler'in katkılarıyla depresyon bugün bilinen kavramlarına çok yaklaşmıştır. 19 ve 20.yy. psikiyatrinin medikalleşmesi ve ilaç tedavisi kavramının gelişmesi açısından önemlidir. 1950'li yıllarda NE, E ve 5-HT'nin bir karışımı olan "sympathin" adlı bir madde gündeme gelmiş. 1961'de "monoamin varsayımı" ortaya atılmış, 1963'te Mc Lennon asetilkolin sinaplarını tarif etmiştir (4). 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 yıllarca yapılan araştırmalar bu basit ikilemi yalanlamıştır (1). MAO varsayımı ve imipramin'in geliştirilmesi psikofarmakoloji çağını başlatmış ve son on yılda nöropatoloji ile ilgili çalışmalar ivme kazanmıştır (4).

## **EPİDEMİYOLOJİ**

Majör depresif bozukluk için yaşam boyu risk erkeklerde %5-12, kadınlarda %10-25 olarak bulunmuştur. Bu oran distimik bozukluk için yaklaşık %6, bipolar bozukluk için ise %1 olarak bulunmuştur. Erişkinlerde majör depresif bozukluğun toplum örneklemelerindeki nokta prevalansı kadınlar için %5-9 arasında, erkekler için %2-3 arasında değişmektedir (5).

Depresif bozuklukların insidans hızı da yüksektir. Depresyon insidansı birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran hastalarda yaklaşık %10, hastanede yatan hastalarda yaklaşık %15 olarak bulunmuştur (5).

Türkiye'deki epidemiyolojik çalışmaları gözden geçiren Küey ve Güleç (1993)'in tespit ettiği sonuçlara göre: a) Toplum içinde klinik düzeyde depresyon prevalansı %10 dolayındadır; b) Depresyonun somatik belirtileri yaklaşık %20, suçluluk duyguları gibi ruhsal belirtileri ise daha düşük yaklaşık %10 düzeyinde nokta prevalans hızlarına sahiptir; c) Kronik, fiziksel hastalığa sekonder depresyonlar dikkat çekici düzeydedir %4-8.8; d) hastaların yaklaşık üçte birinde depresyon kronikleşmiştir (6).

## **RİSK ETMENLERİ**

Risk etkenleri terimi, özellikleri belirlenmiş bir populasyonda, söz konusu hastalık ya da durumdan önce geldiği kanıtlanan, grubu yüksek ve düşük risk grubu olarak ikiye böldüğü saptanan, kişinin ölçülebilir özellikleri (cinsiyet, aile öyküsü, şiddetli yaşam olayları) olarak tanımlanmaktadır. Ancak hastalığın ortaya çıkmasında tek bir risk etkeninin varlığı yeterli değildir. Genetik yapının olumsuz çevresel etkenlerle etkileşiminin belirli bir eşiği aşması ve bunun zamanlaması da önemlidir (7).

### **Cinsiyet**

Yapılan bütün araştırmalarda depresyonun kadınlarda, erkeklere göre iki kez daha fazla görüldüğü ortaya çıkmıştır. Cinsiyetler arası farklar her yaş grubunda mevcut olmakla birlikte gençlerde ve orta yaş grubunda bu farklılık, çocuklar ve yaşlılar grubundan daha belirgindir. Cinsiyetler arasındaki bu farklılığın sebebi kesin olarak bilinmemekle birlikte bu konuda çeşitli görüşler vardır. Muhtemel sebepler arasında ilk akla gelen endokrin sistemdir. Ancak sadece postpartum ve premenstrüel dönemlerde depresyon riskinin arttığı, menapoz dönemi için böyle bir riskin söz konusu olmadığı ortaya konmuştur. Bu konuda yapılan araştırmalar şimdilik cinsiyetler arasındaki farklılığın endokrin sistem kanalıyla izah edilemeyeceği yönündedir.

Depresif erkekler kadınlara göre alkol ve uyuşturucu kullanmaya daha eğilimlidirler. Bu nedenle alan araştırmalarında depresyona sekonder olarak alkol ve madde bağımlısı erkeklerin depresyon değil de alkol ve madde bağımlısı teşhisi almalarının cinsler arasındaki bu farklılığı meydana getirdiği iddia edilmiştir.

Cinsiyetler arasındaki farklılığın akla yatkın sebeplerinden biri de psikososyal faktörlerdir. Özellikle günümüz koşullarında kadınlar maddi manevi büyük yük altındadırlar. Endüstrileşmiş toplumlarda kadın hem anne, hem iş kadını, hem eş, hem de ev hanımı rollerinin hepsini birden yüklenmek zorunda kalmıştır. Bir de buna depresif kadınların profesyonel yardım alma konusunda erkeklerden daha istekli olduğu göz önüne alındığında, cinsler arasındaki farklılık bu şekilde kısmen izah edilebilir. Bu durum özellikle ülkemiz için oldukça açıklayıcıdır. Kadınlar depresyonun bütün şiddetlerinde ve formlarında hekime gelirken erkekler daha çok ağır depresyonlarda, o da çoğu zaman ailenin zoru ile yardım aramaktadırlar (5).

## **Yaş**

Depresyon için ortalama başlangıç yaşı 40'tır. Vakaların büyük çoğunluğunda başlangıç yaşı 20 ile 50 arasındadır. Araştırmaların çoğu çocuklarda ve yaşlılarda depresyonun görülme ihtimalinin düşük olduğunu ileri sürmektedir. Depresyon için 65 yaş üzerinde %1.7; 75 yaş üzerinde %3.2; 79 yaş üzerinde %0.5; primer depresyon için %1.8; sekonder depresyon için %1.9 gibi oldukça düşük prevalans hızları bildirilmektedir. Ancak son yapılan araştırmalarda özellikle sosyokültürel yapının değişimine bağlı olarak yaşlılardaki depresyonun arttığı gözlenmektedir. Yine son zamanlarda, depresyonun 20 yaş altında eskiye göre daha sık görüldüğü gözlenmektedir. Depresyon kadınlarda 35-45 yaşları arasında, erkeklerde 55-70 yaşları arasında pik yapmaktadır (5). Ülkemizde yapılan çalışmalara göre; depresyon 40 yaş üstünde daha yaygındır. Somatizasyon (bedenselleştirme) vakaların yaklaşık %20'sinde görülür. Prevalans %8-20 arasında değişmektedir (4).

## **Genetik Yatkınlık**

Ailede duygudurum bozukluğu öyküsünün varlığı önemli bir risk etkeni oluşturmaktadır. Gershon ve ark.'ları literatürdeki depresyon ile ilgili çalışmaların sonuçlarını bir arada değerlendirerek, aile üyeleri için risk aralığını %5.1-17.5 olarak bildirmişlerdir. Kupfer ve ark.'ları ise birinci dereceden akrabaların hastalığa yakalanma riskinin Unipolar Depresyon'da %20.7, Bipolar Depresyon'da %1.1 olduğunu açıklamışlardır (7).

## **Evlilik Durumu**

Kişiler arası ilişkiler depresyonun ortaya çıkmasında veya tetiklenmesinde önemli bir role sahiptir. Keza depresyon da kişiler arası ilişkileri bozabilir. Depresyon en çok boşanmış ya da ayrılmış kişilerde görülür. Depresyonun mu boşanmaya sebep olduğu yoksa yalnız yaşamının mı depresyonu ortaya çıkardığı tartışmalıdır. Evli erkekler en düşük risk grubunu oluştururlar. Sırasıyla, evli kadınlar; yalnız yaşayan kadınlar; yalnız, dul, boşanmış erkekler; ayrılmış veya boşanmış kadınlar artan oranda risk içersindedirler. Fakat bir başka araştırma yalnız erkeklerin ve evli kadınların en büyük risk grubunu oluşturduğunu ileri sürmüştür (8).

Ülkemizde cinsiyete göre psikososyal stres etkenleri başlığı altında yapılan bir araştırmada, evlilik ve karşı cinsle ilişkiler (nişan, evlilik, uyuşmazlık, ayrılma, boşanma

vs.) değerlendirilmiş ve bayanların (%72.2), baylardan (%27.8) daha fazla risk altında oldukları saptanmıştır (7).

### **Sosyoekonomik Durum**

Kesin bir bulgu olmamakla birlikte dūřuk sosyoekonomik durum ile depresyon arasında bir baęlantı kurulmuřtur. Özellikle dūřuk sosyoekonomik sınıftan çalıřan kadınlardaki depresyon oranı, daha yūksok sosyoekonomik sınıftan olan hemcinslerine gōre daha yūksok bulunmuřtur. Kırsal kesimde řehirlere gōre depresyonun daha fazla gōrūldūęu ōne sūrūlmūřtur. Bu konuda ūlkemizdeki arařtırmalar kesin bir sonuç vermemekle birlikte, ampirik gōzlemler bu gōrūřu desteklemektedir (5).

### **Sosyal evre**

Sosyal evreye ait faktōrler hem fiziksel hem de ruhsal rahatsızlıklara ait epidemiyolojik araştırmalarda ōnem kazanmıştır. Çevresinden tutarlı, anlamlı ve uygun destek alan bireyler kendilerini yıkıcı çevresel streslere karşı daha iyi korurlar. Sosyal desteğin psikiyatrik durumlardaki ōneminin ilk kavrayanlardan biri Emile Durkheim'dir. Durkheim, "Toplum ile būtinleřemeyen bireyler intihar için būyuk risk altındadırlar" demiştir. Sosyal destek ağı kalabalık olan kişilerde psikiyatrik rahatsızlıkların gōrūlme ihtimali azalmaktadır (9).

Depresyonun sık gōrūldūęu bir bařka durum da iřsizliktir. İřsizlerde depresyonun, iři olanlara gōre ū kez daha fazla gōrūldūęu bildirilmiřtir. Burada iřin anlamı ekonomik olmaktan ziyade kiřinin bir iře yaradıęı duygusunu hissetmesidir (5). Ūlkemizde mesleki sorunlar (iř, okul, ev iřleri ile ilgili sorunlar, emeklilik, iřsizlik) depresyona katkıları kūmūlatif olarak deęerlendirildięinde bayları %62.5, bayanları ise %37.5 oranında olumsuz yōnde etkilemektedir (7).

## **KATEKOLAMİNLER VE METABOLİZMALARI**

Kimyasal olarak monoamin yapısına sahip bileřikler olan E, NE ve DA topluca katekolaminler olarak adlandırılırlar. Yařam için mutlak olarak gerekli olmayan bu bileřikler, vūcudun akut ve kronik strese adaptasyonunda ōnemli rol oynarlar. Strese adaptasyonda katekolaminlere yardımcı olan dięer hormonlar ise glukagon, glukokortikoidler, būyūme hormonu, vazopressin ve anjiotensin II'dir.

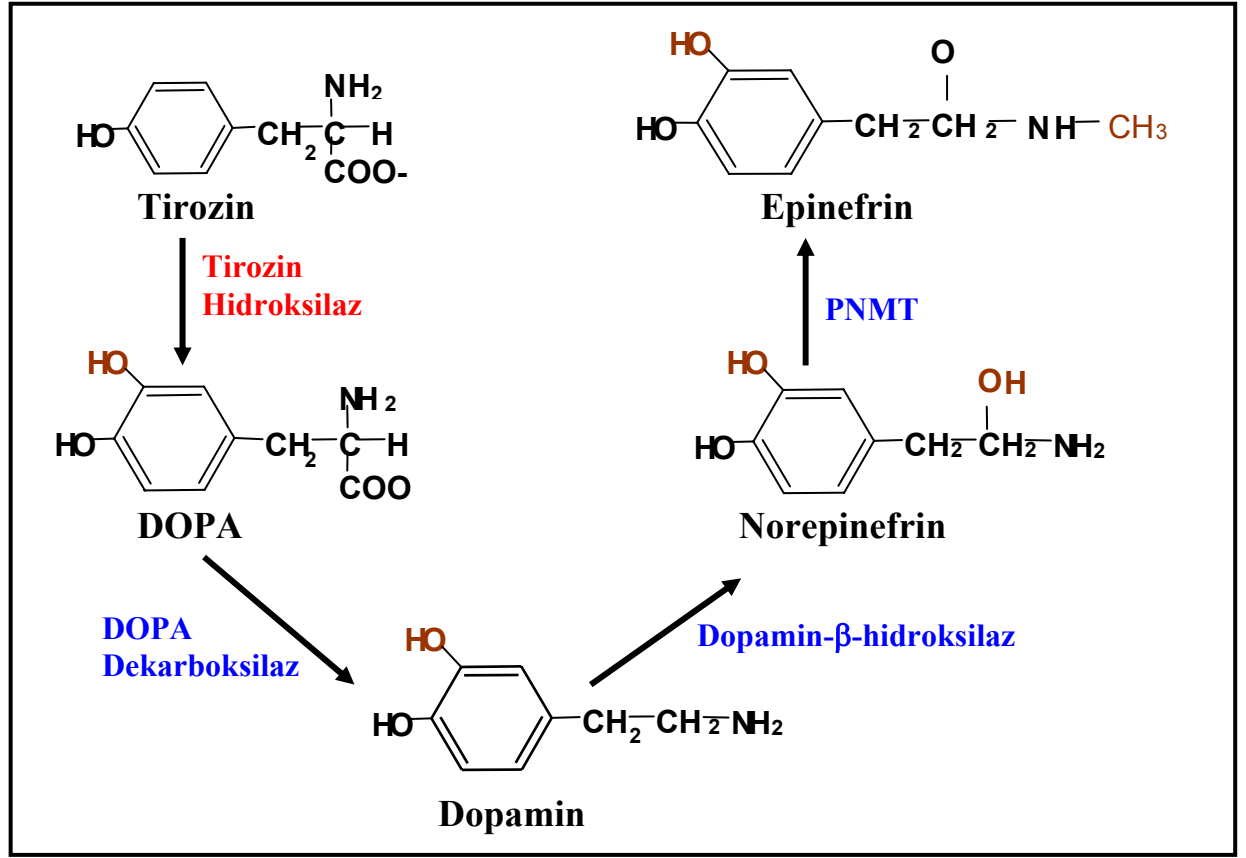
Katekolaminler vücutta hormon ve nörotransmitör olarak fonksiyon görürler. Bu bileşikler adrenal medullada ve sempatik sinir uçlarında sentezlenirler. Adrenal medullada katekolaminleri sentezleyen hücreler “kromaffin hücreler” diye adlandırılırlar, çünkü bu hücreler potasyum dikromat ile kırmızı-kahverengi bir renge boyanırlar. Bu hücreler adrenal medulla dışında kalp, karaciğer, böbrek, gonadlar, postganglionik sempatik sistemin adrenerjik nöronlarında ve merkezi sinir sisteminde de bulunurlar. Adrenal medullada sentezlenen başlıca katekolamin E iken (toplam katekolaminlerin %80’i) diğer kromaffin hücrelerde sentezlenen başlıca katekolamin NE’dir (%80’i) (10).

### **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 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), (10). 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- $\beta$ -hidroksilaz enzimi tarafından NE’e hidroksillenir. Dopamin- $\beta$ -hidroksilaz adrenal medulla ve sinaptik sinir uçlarından NE ile birlikte salınır, fakat (NE’den farklı olarak) sinir uçlarına “reuptake” (yeniden alım) 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 (10)

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 (10).

### Katekolaminlerin Sentezinin Kontrolü

DA ve NE tirozin hidroksilaz'ın allosterik inhibitörleri olup, uyarılmamış adrenal medullada katekolamin sentezini inhibe ederler. Adrenal medullanın devamlı 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- $\beta$ -hidroksilaz enzimlerinin sentezini de artırır (10).

### **Katekolaminlerin Depolanması ve Salınımı**

Adrenal medullanın kromaffin granülleri katekolaminlerin sentezini, veziküle alınmasını, depolanmasını ve salgılanmasını sağlayabilen organellerdir. Bu granüllerin içinde katekolaminler MgATP, kalsiyum, dopamin- $\beta$ -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  $\beta$ -adrenerjik etkenlerle uyarılır;  $\alpha$ -adrenerjik uyarı ise salınımı inhibe eder. Salınımdan sonra katekolaminlerin nöronal geri alınımı, hormonal veya nörotransmitör aktiviteyi çabuk 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 (10).

Çalışmamızın temelini oluşturan NE transportu'nun daha iyi anlaşılabilmesi için, NE salınımı ve iletimi daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

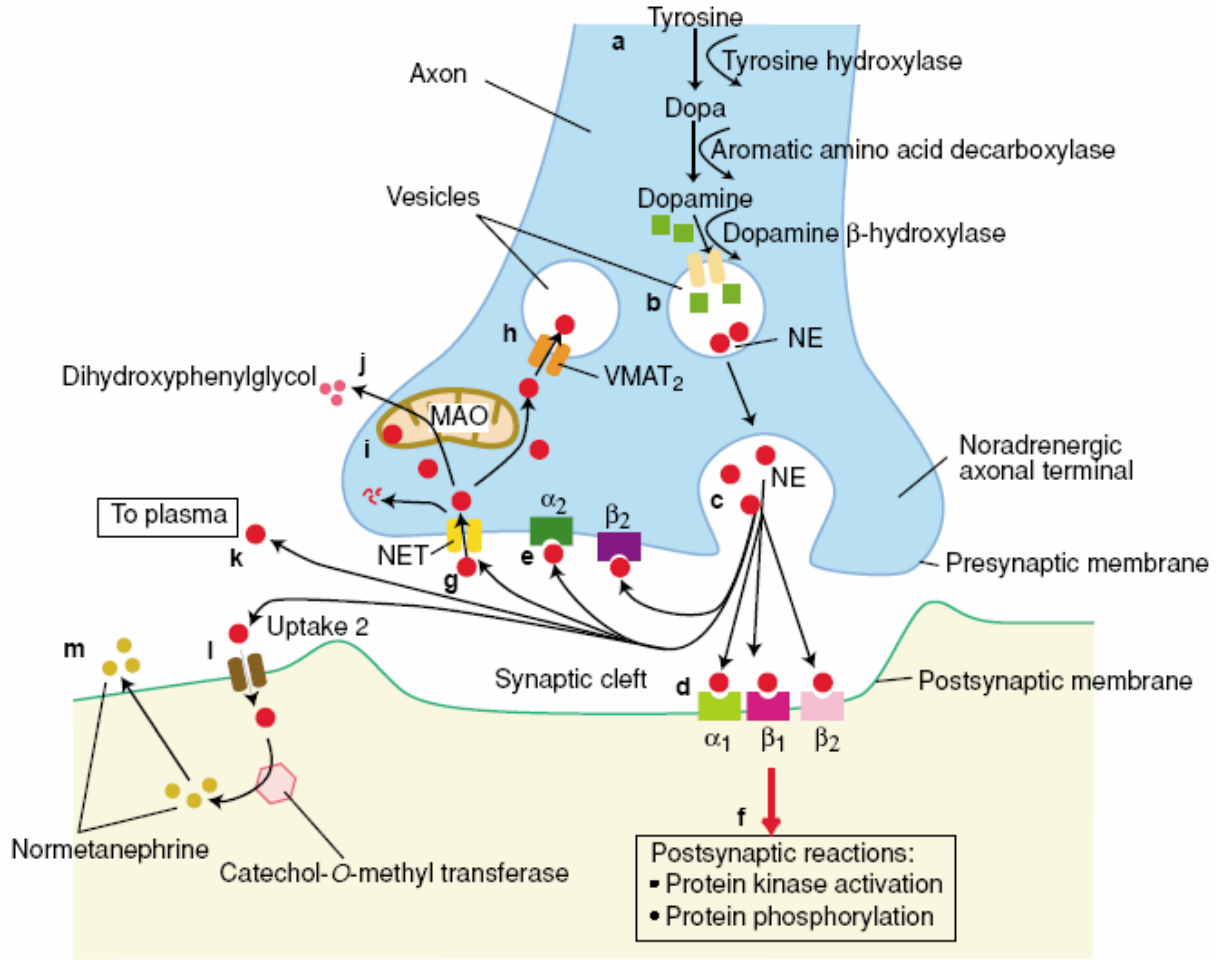
Noradrenerjik nöronun işlevlerinin düzenlenmesine katkıda bulunan çok sayıda NE reseptör alt tipi vardır. NE alıcılarının gruplandırılması NE agonist ya da antagonistlerine cevap verme özelliklerine göre yapılmıştır. Alıcılar bu temele dayanarak  $\alpha$  ve  $\beta$  alt gruplarına ayrılmışlardır. 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 (11,12). Sinaps öncesinde yerleşmiş olan  $\alpha_2$  alıcıları özellikle önemlidirler, çünkü bunlar "otoreseptör"dür.  $\alpha$ 'lar akson sinir terminallerine yerleşmiş olduklarından "terminal otoreseptör" olarak isimlendirilirler. Bu otoreseptörler frenleyici bir mekanizma oluştururlar ve bu yolla nöronun uyarılmasını durdurup sinaptik aralığa gereğinden fazla NE salınmasını ve bu fazla salınımın sinaps sonrasındaki alıcılarda başlatacağı moleküler değişiklikler dizisinin aşırılığa kaçmasını engellerler. Presinaptik  $\alpha_2$  reseptörlerinin inhibe edici etkisi

muhtemel olarak ya nöron terminalinde bulunan potasyum kanallarını açarak voltaja bağlı kalsiyum kanallarından hücreye kalsiyum girişini azaltıp, hiperpolarizasyona yol açarak ya da adenilat siklazı inhibe etmek yolu ile hücre içi cAMP ve kalsiyum konsantrasyonlarını düşürerek gerçekleşmektedir. (13,14).

$\alpha_2$  reseptörlerinin yanısıra bazı noradrenerjik nöronlarda presinaptik  $\beta_2$  reseptörlerinin de NE salınımını arttırdığı belirtilmektedir. Ayrıca anjiotensin II ve E grubu prostaglandinlerin hücre içi kalsiyumu azaltarak NE salınımı üzerinde güçlü bir inhibitör etki gösterdiklerine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (15). 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.  $\beta_2$  reseptörleri hem presinaptik hem de postsinaptik;  $\beta_1$  reseptörleri ise postsinaptik yerleşim gösterirler. Bu reseptörler de adenilatsiklaza bağımlı olarak çalışırlar (14,16). NE reseptörlerinin fizyolojik fonksiyonlarının neler olduğu Tablo 2'de özetlenmiştir.

Görüldüğü gibi bu sistem de farklı alanlarda olmakla birlikte çok geniş bir fizyolojik etki yelpazesine sahiptir. NE'in sinaptik aralığa salınımı birden fazla mekanizma ile gerçekleştirilmektedir. Aksiyon potansiyelinin oluşumunun ardından kalsiyuma bağlı bir mekanizma ile NE veziküllerden sinaps aralığına salınmaktadır. Postsinaptik reseptörler aktive olduktan sonra NE, NET tarafından tekrar nöronlara geri alınmaktadır. NE'nin NET proteini tarafından re-uptake'i (uptake 1 olarak da bilinir) NE'nin sinapstaki biyolojik etkilerinin sonlandırılmasının birincil mekanizmasıdır. Bu aksonal olay enerji gerektiren, doyurulabilen, sodyum ve klorid bağımlı bir süreçtir (17), (Şekil 2).

Çoğu sinapsa salınan NE'nin %70-90'ı bu mekanizma ile temizlenir ve geri kalan %10-30 ektranöronal dokuya veya dolaşıma dökülür (uptake 2) (18). NET üzerinden etkisizleştirme süreci sinaptik aralıktaki aşırı NE konsantrasyonu artışını önlemek ve etkilerini sınırlamak için fazlasıyla önemlidir. NE reuptake'i kalp gibi çok inerve olan dokularda görece daha dikkat çekicidir. İlginç olarak, kalpteki sinaptik aralıklar vasküler sinaptik mesafelerden yaklaşık üç kat daha dardır (19) ve NE'nin nöron dışı uptake'i (uptake2) kalp de yalnızca küçük bir rol oynar (20). Bu yüzden kalpteki sinapslardan NE'nin uzaklaştırılması vasküler yataktaki sinapslara göre çok daha fazla NET aktivitesi bağımlıdır (21); böylece bir NET yetersizliği kardiyak kaslardaki sinaptik aralıklarda NE konsantrasyonunu belirgin şekilde arttıracaktır.



Şekil 2. NE'nin salınım ve geri alınımını gösteren noradrenerjik axonal terminal diagram (17).

**Açıklamalar:** Tirozin'in hidrosilasyonu ile dihidroksifenilalanin (Dopa), Dopa'nın dekarboksilasyonu ile Dopamin, Dopamin'in hidrosilasyonu ile NE oluşur. b- Sentezlenen NE veziküller içerisinde depolanmaktadır. c- Uygun bir stimulus (uyarı)'un sonucu olarak, NE sinaptik aralığa salınmaktadır. d- Sinaptik aralığa salınan NE, postsinaptik membranda yerleşmiş olan adrenerjik reseptörleri ( $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  ve  $\beta_2$ ). e- Ayrıca presinaptik membrandaki  $\alpha_2$ ,  $\beta_2$  reseptörlerini aktive eder. f- Protein kinaz aktivasyonu ve protein fosforilasyonu gibi postsinaptik reaksiyonlara neden olur. g- NET, Norepinefrinin sinaptik aralıktan geri alınması ve NE'nin yol açtığı reaksiyonların sonlandırılmasından sorumludur. h- NE'in NET tarafından geri alınmasından sonra, NE'in küçük bir kısmı tekrar veziküllerde depolanır (veziküler amin transporter 2, VMAT<sub>2</sub>), i- Geriye kalan NE, mitokondride Monoamin oksidaz (MAO) enzimi tarafından metabolize edilir. j- Son ürün dihidroksi fenilglükol

**(DHPG) dolaşıma salınır. k- Sinaptik aralıktaki NE'nin küçük bir kısmı sirkülasyona kaçar veya l- Başka bir sistem tarafından alınır (uptake 2) ve m- Normetanefrine (NMN) dönüştürülmek üzere metabolize edilir. Sinaptik aralıktaki NE'nin %70-90'ı NET tarafından geri alınmaktadır. NET'in bloklanması ile NE metabolizmasının, DHPG yolağından, NMN yolağına kayması muhtemeldir. Bu blokajın ölçümünde, plazmadaki DHPG'e göre NMN'in yüksek oranı yararlı olabilir.**

NE'nin reuptake'i doğal olarak meydana gelen aminler ve ilaçlarla yarışmalıdır. Kokain, amfetamin ve antidepresan (örn: desipramin, imipramin, mirtazapin, reboksetin, bupropion) gibi ilaçların istismarı NE transportunu bloke eder ve NE'nin sinaptik konsantrasyonunun artışıyla ve postsinaptik reseptörlerinin aktivasyonunun potansiyalizasyonuna neden olur (22,23). Yeni kanıtlar, noradrenerjik transmisyonu değiştiren ilaçlarla tedavilerin, endojen katekolaminlere duyarlılıkta değişkenliklere neden olan NET'in up- veya down-regulasyonuna neden olabileceğini göstermiştir (24). Bu olgu, bu ajanların bazılarının etki mekanizmalarına katılır.

NE'in nöron terminallerinden salınımı sinaptik aralıkta bulunan NE konsantrasyonu tarafından ayarlanmaktadır (11). Özellikle NE'in salınmasının inhibe edilmesi ve artmasında etkili olan alıcılar, örneğin NET, normal duygudurumun elde edilmesi ve sürdürülmesi için gerekli olan "sinaptik homeostasis" 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 (25).

Bazal plazma NE konsantrasyonları kadında ve erkekte benzer olarak 100 pg/ml ila 350 pg/ml arasındadır ve yaşla artma eğilimdedir (26,27). Basal Norepinefrin seviyeleri sürekli supin (sırtüstü) kalan deneklerde dahi en düşük geceleri ortaya çıkacak şekilde gün içinde değişim gösterir (28). Bireyler arası plazma NE değişikliklerinin yarısından fazlasına tanımlanmamış genetik faktörler neden olur (29).

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 diğerk önemli nöral taşıyıcı sistemleriyle (örneğin 5-HT ve DA) etkileşme içinde işlev gördüğü unutulmamalıdır (30).

### **Katekolaminlerin Yıkımı/Metabolizması**

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

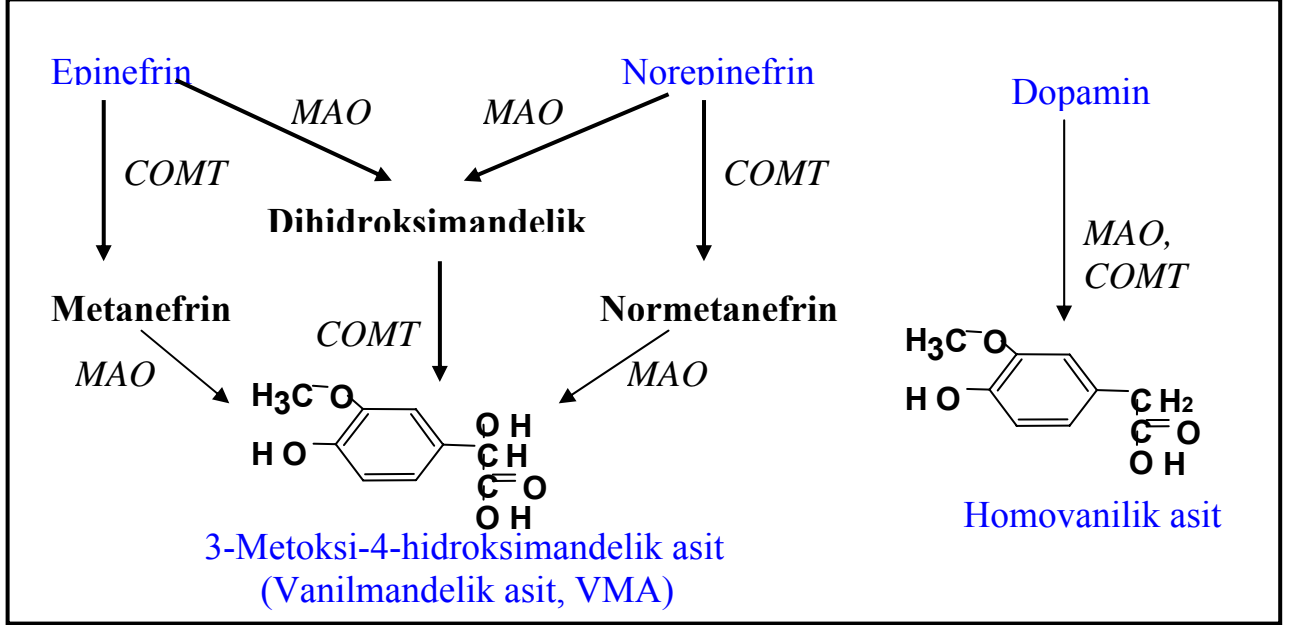
**1. Katekol-O-metil transferaz (COMT)** enzimi sitoplazmik olup, SAM'dan metil grubunun benzen halkasının meta-pozisyonundaki hidroksil grubuna transferini katalizler. E, NE ve DA'in, COMT tarafından metilasyonu ile sırasıyla metanefrin, normetanefrin ve 3-metoksitiramin oluşur.

**2. Monoamin oksidaz (MAO)** enzimi ise katekolaminlerin ve diğerk monoaminlerin deaminasyonunu katalizleyerek inaktive eder. Bu enzim karaciğerk, 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 diğerk 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 3),(10). 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 (adrenal medulla'nın tümörü) hastalarında artar (10).

### **Katekolaminlerin Etki Mekanizması**

Katekolaminler etki edecekleri hücrelerin zarındaki reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Dopaminerjik,  $\alpha$ -adrenerjik ve  $\beta$ -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 (Tablo 1), (10).



Şekil 3. Katekolaminlerin metabolizması (10)

### Katekolaminlerin Etki Mekanizması

Katekolaminler etki edecekleri hücrelerin zarındaki reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Dopaminerjik,  $\alpha$ -adrenerjik ve  $\beta$ -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 (Tablo 1), (10).

Dopaminerjik reseptörlerden  $D_1$  reseptörlerinin uyarılması adenilat siklazın aktivasyonunu sağlar (zona glomeruloza'da).  $D_2$  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.  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin uyarılması adenilat siklaz aktivasyonuna neden olurken;  $\alpha$ -adrenerjik uyarı sitoplazmik kalsiyum derişimini arttıran mekanizmaları aktive eder (10).

**Tablo 1. Katekolamin reseptörleri ve bazı özellikleri (10)**

<i>Reseptör</i>	<i>Reseptör tipi</i>	<i>Afinite</i>	<i>Antagonist</i>	<i>Aktive edilen sistem</i>
<b>Dopaminerjik</b>	D <sub>1</sub>	DA>NE=E	Metoclopramide	Adenilat siklaz
	D <sub>2</sub>	DA>NE=E	Bromocriptine	Adenilat siklaz'ı aktive etmez
<b>α-Adrenerjik</b>	α <sub>1</sub>	(NE=E) >PE>I	Prazosin	Kalsiyum
	α <sub>2</sub>	(NE=E) >PE	Yohimbine	Adenilat siklaz inhibisyonu
<b>β-Adrenerjik</b>	β <sub>1</sub>	I>(E=NE) >PE	Practolol	Adenilat siklaz
	β <sub>2</sub>	I>E>NE >PE	Butoxamine	Adenilat siklaz

(E: Epinefrin, NE: Norepinefrin, DA: Dopamin, PE: Fenilefrin, I: İzoproterenol)

### **Katekolaminlerin Biyolojik Etkileri**

Katekolaminler vücudun fiziksel strese adaptasyonunu sağlayarak, “fight or flight” (savaş-veya-kaç yanıtı, alarm reaksiyonu) cevabı için hazırlarlar.

Ana etkileri; 1) Kardiyovasküler etkiler, 2) Solunuma etkileri ve 3) Metabolik etkileri şeklinde gruplandırılabilir:

1) Kardiyovasküler etkileri: Katekolaminler kalbin kontraksiyonunu hız ve gücü açısından arttırarak kardiyak çıkışı (output) hızlandırır (β<sub>1</sub> etki). Deri, gastrointestinal kanal ve böbrekte kan akımını azaltan (α<sub>2</sub>-bağımlı arteriol kasılması sonucu) katekolaminler; iskelet kasında, kalp damarlarında ve beyin damarlarında kan akımını hızlandırır (β<sub>2</sub>-bağımlı vazodilasyon). Bunun sonucu gözlenen net etki kan basıncı ve periferel direncin artmasıdır.

2) Solunuma etkileri: Katekolaminler bronşlardaki düz kasların gevşemesine (β<sub>2</sub> etki) neden olarak hava yollarının direncini azaltırlar. Kardiyak çıkışın uyarılması ve pulmoner düz kasların gevşemesi sonucu akciğerlerdeki kan akımı hızlanır, kanın oksijenasyonu artar.

3) Metabolik etkileri: Katekolaminler enerji elde edilen substratların hızla kana salınımını temin ederler. β<sub>2</sub> etki ile uyarılan glukoneogenez ve glikojenoliziz sonucu karaciğerden kana glukoz salınır. İskelet kasında β<sub>2</sub> etki ile glikojen yıkımı hızlanır ve kana salınan laktik asit glukoneogenez için karaciğere taşınır. Yağ dokusunda ise β<sub>1</sub> etki ile lipoliziz

artar ve dolaşıma yağ asidi salınımı hızlanır. Katekolaminler glukagon salınımını artırır ( $\beta_2$ ), insülin salınımını azaltırlar ( $\alpha_2$  etki). Böbrek arteriollerinin kasılması ile  $\alpha_1$  etki idrar oluşumunu ve enerji kaynağı bileşiklerin idrarla atılımını azaltırlar (Tablo 2), (10).

**Tablo 2. Katekolaminlerin başlıca biyolojik etkileri (10)**

<p style="text-align: center;"><b><math>\alpha_1</math> Etkiler</b></p> <p>↑ <b>Glikojenoliziz</b></p> <p>↑ <b>Düz kas kasılması</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Kan damarlarında</li> <li>* Genitoüriner kanalda</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b><math>\alpha_2</math> Etkiler</b></p> <p>↑ <b>Düz kas gevşemesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* gastrointestinal kanalda</li> </ul> <p>↑ <b>Düz kas kasılması</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* bazı vasküler yataklarda</li> </ul> <p><b>Çeşitli inhibisyonlar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Lipoliziz</li> <li>* Renin salınımı</li> <li>* Platelet agregasyonu</li> <li>* İnsülin salınımı</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b><math>\beta_1</math> Etkiler</b></p> <p>↑ <b>Lipoliziz</b></p> <p>↑ <b>Kardiak aktivite</b></p>	<p style="text-align: center;"><b><math>\beta_2</math> Etkiler</b></p> <p>↑ <b>Glukoneogenez</b></p> <p>↑ <b>Glikojenoliziz</b></p> <p>↑ <b>İnsülin, Glukagon, Renin salınımı</b></p> <p>↑ <b>Düz kasların gevşemesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bronşlarda, Genitoüriner kanal</li> <li>Kan damarları, Gastrointestinal kanal</li> </ul>

## SEROTONİN (5-HT) VE METABOLİZMASI

1950'lerde MAO inhibitörlerinin ve trisiklik antidepresif ilaçların psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla birlikte duygudurum bozuklukları ve özellikle depresyonun biyolojik etyopatogenezi, nörotransmitterler ve nöro-endokrin özellikleri konusunda sayısız araştırma yapılmıştır (31-33). Yapılan çalışmalar depresyonun etyolojisinde serotonin başta olmak üzere nörotransmitterlerin önemli rol oynadıklarını göstermektedir (34). Yaklaşık 35 yıl önce depresif bozuklukların beyinde serotonin düzeyinde azalma sonucu geliştiği ortaya atılmıştır. Günümüzde artık serotonin düzeyinde azalma ile depresyon arasında bir ilişki bulunduğu kabul edilmektedir.



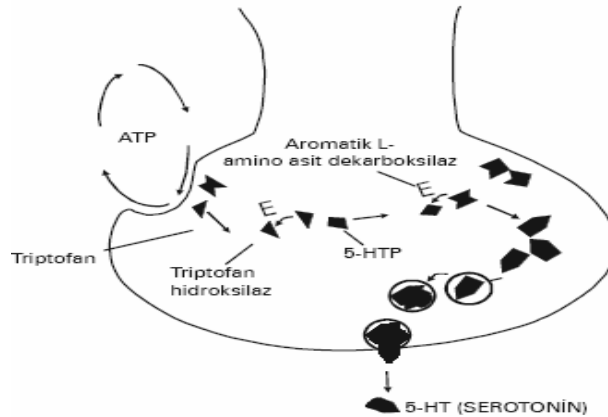
Özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) depresyon tedavisinde etkin bir biçimde kullanılıyor olması serotoninin depresyondaki rolünü destekler niteliktedir (35).

5-HT hipotezi ya da indolamin hipotezi olarak tanımlanan bu hipotezde depresyona olan yatkınlığın, azalmış serotonerjik işlevle ilişkili olduğu, bunun 5-HT salınımında azalmaya ya da 5-HT reseptörlerinde azalmaya bağlı olduğu düşünülmüş, depresyondaki hastaların bozulmuş beyin 5-HT işlevlerinin farmakolojik olarak düzeltilmesinin depresyonun düzeltilmesinde yeterli olacağı savlanmıştır (36,37). Ancak daha sonraki çalışmalarda, azalmış beyin 5-HT işlevlerinin depresyona özgül olmadığı ve birçok değişik bozuklukta ortaya çıkabileceğinin gösterilmesi, serotonerjik yolların beyinde izole yollar olmayıp, birçok diğer nörotransmitter yolları ile önemli kesişimlerinin saptanması, depresyonun etyolojisinin açıklanmasında 5-HT'in tek başına yeterli olmadığını düşündürmüştür. Bu belirsizliklerin giderilmesi ve diğer birçok destekleyici bulguların ortaya konmasına yönelik olarak, 5-HT'in depresyondaki rolü üzerinde halen çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılmaktadır (38-41).

### **Serotonin'in Metabolik Ve Biyokimyasal Özellikleri**

5-HT bu güne değin en fazla araştırılmış ve dolayısıyla üzerinde en fazla bilgi edinilmiş nörotransmitterdir. 5-HT'in; anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukların yanı sıra inmeler, hipertansiyon, vasküler bozukluklar, migren ve bulantı gibi bozuklukların oluşumunda da rol oynadığı düşünülmektedir (33,40). 5-HT ilk kez 1948 yılında Rapaport ve arkadaşları tarafından kanda trombositlerde daha sonra da santral sinir sisteminde izole edilmiştir. 5-HT'in üretilmesi için bir öncül maddeye, esansiyel bir aminoasit olan triptofan'a ihtiyaç vardır. Triptofan diyetle alınan proteinlerden sağlanır. Triptofandan 5-HT sentezi esnasında triptofan hidroksilaz, aromatik L-amino asit dekarboksilaz gibi önemli enzimler görev alır. Triptofandan 5-HT sentez aşaması Şekil 4'te özetlenmeye çalışılmıştır. Hidroksilasyon tepki aşaması, 5-HT üretim hızını sınırlayıcı bir basamaktır (42). Serotonerjik nöronda triptofan için özel bir aktif taşıma pompası, 5-HT için özel bir geri alım pompası, enzimler ve üretilen nörotransmitterin depolanması için veziküller vardır. Üretilen 5-HT salınmaya hazır durumda veziküllerde depolanır. 5-HT hücre içinde metabolize edilir. 5-HT bir sinir uyarısı ile sinaptik aralığa salınır ve presinaptik ve postsinaptik zarlarda bulunan reseptörlere bağlanarak normal işlevini yerine getirir.

Sinaps öncesi 5-HT terminallerinin üzerinde kendilerine özel, taşıyıcı madde ile bağlantılı geri alım pompaları vardır. Bu pompaların işlevi, sinaptik aralığa boşalan serotonin'in, bir kısmının, işlevini gördükten sonra tekrar kendine özel sinaps öncesi terminale reuptake'ni sağlamaktır. Bu süreç aktif bir süreçtir ve üretilen kimyasal ileticinin daha ekonomik olarak kullanılmasını sağlar. Bu geri alınmadan sonra yıkım, MAO enzimi ile etkileşim sonucu gerçekleşir. 5-HT'in yıkımında MAO, aldehit dehidrogenaz enzimleri görev alır. Nöron içine alınan 5-HT'in önemli bir kısmı MAO enzimi aracılığıyla yıkıma uğrar. 5-HT'in MAO-A enzimi ile etkileşmesinin sonucu olarak, 5-hidroksiindolasetaldehit oluşur ve bu metabolit aldehit dehidrogenaz aracılığıyla aldehitlenerek ana metaboliti olan 5-hidroksiindolasetikasite (5-HIAA) dönüşüp önce BOS'na, sonra kan ve idrara geçerek atılır. Hücreye geri alınan moleküllerin bir kısmı bu yolla metabolize olmalarına rağmen tümü bir kerede yıkıma uğramaz. Diğer nörotransmitterlerde olduğu gibi kalan 5-HT de veziküllerde depolanır ve bir sonraki uyarın ile tekrar kullanılmak üzere bekletilir (33,38,43), (Şekil 4).



**Şekil 4. Triptofandan 5-HT sentez aşaması (43)**

### **Serotonerjik Reseptörler**

Serotonerjik nöral taşınmayı 5-HT reseptörleri düzenlerler. 5-HT reseptör sistemleri, diğer birçok nörotransmitter sistemleriyle karmaşık şekilde etkileşirler ve bazı nöronlarda başka nörotransmitterle birlikte bulunurlar. 5-HT reseptörleri merkezi veya periferik olarak yerleşmiş olmalarına, nöronlar veya başka hücreler (örn. lenfositler) üzerinde olmalarına, presinaptik veya postsinaptik olarak yerleşmiş olmalarına göre birbirlerinden farklılaşırlar (44).

5-HT reseptörlerinin alt tipleri genetik, farmakolojik ve ikinci mesajcı eşleşmeleri gibi birkaç ölçüte dayanılarak yapılır. Şu anda bilinen 14 farklı 5-HT reseptör alttipi vardır (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5A, 5-HT5B, 5-HT6 ve 5-HT7). Ancak bu reseptör alttiplerinin sadece bir kısmını beynin fizyolojik olaylarında rol oynamaktadır. Depresyon ve ilişkili bozukluklarda önemli rol üstlenen 5-HT alttipleri **5-HT1A-B, 5-HT2A, 5-HT3**'tür (37).

5-HT1A reseptörlerinin, bu reseptör agonistlerinin anksiyolitik ve antidepresan özelliklerine dayanılarak depresyon ve anksiyetenin etyolojisinde önemli rol üstlendikleri varsayılmaktadır. 5-HT1A reseptörleri serotonerjik nöronların soma ve dentritlerinde otoreseptör olarak yer alırken, serotonerjik sistemin bitim kısımlarında korteks ve subkortikal alanlardaki hedef nöronlarda yer alan postsinaptik reseptörlerdir. Bu nedenle, azalmış 5-HT1A otoreseptör işlevleri 5-HT iletiminde artışa neden olurken; hedef nöronlardaki işlev azalması 5-HT1A'nın aracılık ettiği nöral iletilerin etkilerinde azalmaya neden olur. 5-HT reseptörleri üzerinde yapılan çalışmalardan 5-HT1A reseptörlerine spesifik ilaçların anksiyolitik etkili oldukları saptanmıştır. Başta OKB ve yaygın anksiyete bozukluğu olmak üzere anksiyete bozuklukları üzerinde etkindirler.

5-HT1B reseptörlerinin ise impulsif-agresif ve cinsel davranışları düzenlemede, alkol ve kokain alımında bir rolü bulunduğu bildirilmektedir. Bu reseptör üzerinde yapılmış insan çalışmaları oldukça sınırlıdır ancak bu reseptör 5-HT1D reseptörü ile yakından ilişkilidir.

5-HT1C reseptörleri beyin omurilik sıvısının üretilmesi ve emilmesinde işlev görürler.

5-HT1D ise "terminal" bir otoreseptördür, yani akson terminallerinde yer alır ve sinaptik aralıkta 5-HT'in varlığı ile aktive olarak 5-HT salınmasını bloke eder. Bu şekilde 5-HT salınımını denetler. 5-HT1D reseptörleri akut migren tedavisinde etkilidirler. Bunun dışında OKB'de etkileri vardır (39,45).

5-HT2A postsinaptik regülatör reseptördür. Genellikle 5-HT2 olarak ifade edilir ve 5-HT reseptörlerinin en önemlilerinden birisidir. 5-HT2 reseptörlerinin en yoğun olarak buldukları yerler beyin korteksi ve caudat çekirdektir. Beynin diğer bölgelerinde çok az tespit edilmişlerdir. 5-HT ile uyarılırlar. Uyarılma ile postsinaptik hücrede iletici sistemleri, yani ikinci haberci sistemleri olan fosfatidilinositol'ü harekete geçirir. Bunlarda hücre içinde istenen etkiyi ortaya çıkaracak çevirici faktörlerin (transkripsiyon)

üretmesini sağlar. Bu alıcılar membranlarda depolarizasyon yaparlar ve damar kontraksiyonu, lenfositlerin şekil değiştirmesi, baş seğirmeleri, sırt kası kasılmaları, farelerdeki ön pençe ödemi ve triptamin nöbetlerinde işlev görürler. 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri ise depresyon tedavisinde dikkate alınan en önemli reseptörlerden birisidir. Antidepresan ilaçlar bu reseptörlerin yoğunluğunu azaltırlar. 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri migren profilaksisinde kullanılırlar. DA<sub>2</sub> (dopamin 2) ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerini birlikte etkileyen ilaçlar (yeni atipik antipsikotikler) psikotik bozuklukların tedavisinde önemli bir yenilik getirmiş ve psikotik bozukluk tedavi algoritmasını etkilemiştir. 5-HT ile ilişkili davranışsal etkilerin çoğunluğu da 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri aracılığıyla olur. 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin uyarılması; ajitasyon, akatizi, bunaltı, panik atakları, uykusuzluk, cinsel işlev bozukluğuna neden olur (33,37).

5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin uyarılması barsaklardaki, beyin sapı kusma merkezindeki ve hipotalamik yollardaki etkileri ile; bulantı, baş ağrısı, gastrointestinal sistem yakınmaları, diyareye neden olur. Genel olarak periferel dokularda yer alırlar. Santral sinir sisteminde asetilkolin ve DA salınımının düzenlenmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir. 5-HT<sub>3</sub> antagonistlerinden ondansetron'un kemoterapi ile ilişkili bulantıyı kontrol etmede etkin olduğu saptanmıştır. Erken dönem çalışmaları bu reseptörle duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiyi kesin bir şekilde ortaya koyamamıştır (46,47).

Santral sinir sisteminde NE ve 5-HT karşılıklı etkileşim içindedir. Bu etkileşme iki şekilde olur: Presinaptik etkileşme ile 5-HT salgısı inhibe olur. Postsinaptik etkileşme ile ise 5-HT salgısı artar. 5-HT ve DA sistemleri arasındaki ilişkiler oldukça karmaşıktır. 5-HT nöronları, DA nöronları üzerinde hem direk hem de indirek yollarla inhibitör ve/veya eksitatör rol oynayabilirler. Bu sayede 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri DA nöronlarının farmakolojik uyarılmaya yanıt verebilirliğini azaltırken, bu nöronların temel aktivitelerini artırır. Bu reseptör etkileşimleri serotonerjik sistem üzerinden etkiyen ilaçların psikoz üzerindeki etkilerini ya da antipsikotiklere benzer yan etkileri açıklamakta yardımcı olmaktadır (33,41).

## **ETYOLOJİ VE PATOGENEZ**

Major Depresyon'un etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamakla 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 yapay olarak:

- 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 yanıtını etkileyebilirler (48).

### **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 duygudurumu ile ilgili bilişsel ve somatik duygusal süreçleri içine alan duygusal bilgilerin değerlendirilmesinde işlevsel olarak bağlantılı oldukları ve beyin karmaşık nörotransmitter yapısı içinde, herhangi bir sistemi etkilemenin diğerlerini etkilemeksizin imkansız olduğu 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 (34,39).

Bulguların çoğu, artmış NE iletiminin ya da reseptör aşırı duyarlılığının, azalmış 5-HT iletimi ya da reseptör hiposensitivitesi ile birlikte görüldüğünü öne sürmektedir (1).

Ne var ki, primer biyolojik “lezyon”un direk 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 gözükmektedir; 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 varolduğu 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'ün BOS'ta, plazmada ve idrarda değişmiş seviyelerini bildirmiştir (49-51).
- ii) Depresyonun melankolik alt tipi (pozitif vegetatif özellikler, ajitasyon ve artmış hipotalamik-hipofizer-adrenal eksen aktivitesiyle) en sık olarak artmış NE ile ilişkilendirilir. Alternatif olarak atipik depresyon azalmış NE ve HHA aktivitesiyle ilişkilidir (52).
- iii) 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 bulundu (53).
- iv) Artmış NE aktivitesi ayrıca ani agresyon, affektif kararsızlık, yüksek risk alma, irritabilite ve sözel agresyon gibi borderline kişilik bozukluğu özelliklerinde de katılımcı olarak gözlenmiştir (54,55).
- v) Majör depresyonda insan NET'inin anormal regülasyonu veya ekspresyonu bildirilmiştir (56). Postmortem insan beyininde [<sup>3</sup>H]nisoxetin'in NET'e bağlanması

otoradyografik olarak ölçülmüş ve yüksek NET seviyeleri özellikle dorsal raphe'de ve *locus coeruleus*'da tanımlanmıştır (57). Bununla beraber, majör depresyon tanısı alan deneklerde postmortem toplanan beyin dokularında noradrenerjik hücrelerin sayısında belirgin farklılık olmaksızın LC'de NET azalmıştı (56). Majör depresyonda LC'deki düşük NET seviyeleri sinapstaki substratın (NE) yetersiz varlığına yanıt olarak bu taşıyıcı proteinin konpensatuar down regülasyonunu yansıtıyor olabilir. Bu çalışmalar yetersiz noradrenerjik iletiye neden olan anormalliklerin belli psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır.

v1) NE salınımını kontrol eden presinaptik  $\alpha_2$  reseptörleri'nin depresyonda önemli bir role sahip oldukları ve depresif hastaların  $\alpha_2$  reseptör yoğunluğunun azalmış olabileceği düşünülmektedir. Bu da tedavi edilmemiş depresif hastalarda NE salınımının azaldığını gösterir (13,58). Depresyonda ölüm sonrası incelenen be- yinlerde  $\alpha_2$  reseptör bağlanması değişmiştir (1).

v11) Ölüm sonrası incelenen dokuda  $\beta$ -adrenerjik reseptörler artmıştır (1).

v111) Özellikle intihara eğilimli depresyonlu hastalarda clonidin'e (bir  $\alpha_2$  reseptör antagonisti) duyarsızlaşmış büyüme hormonu (BH) cevabi mevcuttur (1).

ix) 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  $\beta$  adrenerjik reseptör duyarlılığının azalmış olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (1,59,14).

x) NE sentezinde fenilalaninin tirozine dönüştürülmesinde temel kofaktör tetrahidrobiopteridin'dir (BH4). Çalışmalar depresyonlu hastalarda BH4 konsantrasyonunun düşük olduğunu göstermektedir (25).

x1) Cassana ve Marazziti, depresyonda nöronal sinyalin reseptörden ikincil haberci sisteme geçişinin zayıfladığını ileri sürmüşlerdir (60).

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 üretmediklerini 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 zevk verici yaşantılar ortaya çıkar. Bu nedenle noradrenerjik sistem bir ödül sistemidir.

4- Sinaps sonrasında yerleşmiş olan  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin sayı ve duyarlılıklarının azalması antidepresan tedavinin en yaygın olarak kabul edilen etki düzeneğidir (16,25,61).

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 LC daha hızlı olursa, aşırı duyarlı postsinaptik reseptörlerle bağlantılı 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 sonucu 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 (14,62).

II-Depresyonda 5-HT değişiklikleri: Depresyonun 5-HT hipotezi, depresyonda beyin serotonerjik aktivitesinde görece bir eksikliği öne sürmektedir 5-HT sisteminin major depresyonla ilişkisini açıklamaya yönelik çalışmalar son yıllarda hızla artmaktadır. Kimi yazarlar, bu çalışmaları BOS incelemeleri, nöro-endokrin test çalışmaları, platelet 5-HT düzey çalışmaları, postmortem çalışmalar ve beyin görüntüleme çalışmaları başlıkları altında toplamıştır (1,37,39).

NE'de olduğu gibi öncül (triptofan) varlığının ve metabolit konsantrasyonlarının indirek ölçümleri, sistemdeki anomaliler hakkında ilk bulguları sunmaktadır. Depresyon ve anksiyetede NE sisteminde olduğu gibi, 5-HT reseptör populasyonlarında da değişiklikler vardır. Depresyon esnasında serotonerjik nöral aktivitede tutarlı bir düşüş olduğu ileri sürülmektedir (1).



Depresyonda 5-HT değişiklikleri ile ilgili bulgular yapılan çalışmalarda şu şekilde açıklanmaktadır:

- 1- Ölüm sonrası incelenen beyin dokusunda artmış 5-HT<sub>2</sub> ve azalmış 5-HT<sub>1a</sub> reseptör bağlanması (1).
- 2- Ölüm sonrası incelenen serebral korteks ve hipokampüste azalmış 5-HT reseptör (SERT) bağlanması (1).
- 3- Depresyonlu hastaların trombositlerinde ve raphe çekirdeklerinde azalmış SERT bağlanması, fonksiyonel beyin görüntülemesi ile tespit edilmiş (1).
- 4- Fenfluramine ve diğer 5-HT salgılatıcılardan (sekretagog) sonra azalmış prolaktin salgılanması azalmış serotonerjik duyarlılığa işaret eder (1).
- 5- 5-HT'in depresyon üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda erken dönemden başlayarak beyindeki serotonerjik işlevlerin 5-HT metabolik ürünü olan 5-HIAA sonuçları değerlendirilerek saptanmasına çalışılmıştır. Bu çalışmalarda altta yatan temel 5-HIAA düzeylerinin nöronal işlevlerle olan ilişkisidir. Bazı çalışmalarda depresyondaki hastalarda BOS 5-HIAA düzeylerinin azalmış olduğu bildirilmiştir. BOS 5-HIAA düzeyindeki azalma genelde depresyon düzeyleri ile paralellik göstermez. Birçok antidepressanlar, özellikle SSRI ve MAO inhibitörleri, BOS 5-HIAA düzeylerini, artmış intrasinyaptik 5-HT konsantrasyonlarından kaynaklanan geri alımdan dolayı dşrrlenir. Bu yüzden tedavi edilmekte olan hastalarda düşük BOS 5-HIAA düzeyleri azalmış serotonerjik aktiviteyi göstermez. Ciddi zkıyım girişimi olan depresyondaki hastalarda BOS 5-HIAA düzeyleri, özkıyım girişimi olmayanlara oranla düşük bulunmuştur. Depresyonun yanı sıra BOS 5-HIAA düzeylerindeki düşüklük ile özkıyım davranışı arasında belirgin paralellik birçok çalışmada sıklıkla bildirilmiştir. Depresif olmayan, şizofrenik bozukluğu veya herhangi bir kişilik bozukluğu olan kişilerde ortaya çıkan zkıyımlarda da BOS 5-HIAA seviyeleri düşüktür. Yani bu bulgunun sadece depresyona özgü olmadığı saptanmıştır (35,37,41,63).
- 6- Paraklorofenilalanin (akut triptofan depleksyonu yaratarak santral 5-HT ve 5-HIAA düzeylerinde anlamlı azalmaya yol açan bir triptofan hidroksilaz inhibitörü) gibi ajanların depresyon oluşturabilmesi, depresyondaki 5-HT hipofonksiyonu için bir güçlü kanıt olarak ortaya sunulmuştur. Çünkü depresif hastalarda plazma triptofan/nötral aminoasit oranının azalması, santral sinir sistemine giren triptofan miktarı ile 5-HT sentezinin azaldığını göstermektedir. Benzer şekilde SSRI tedavisine yanıt veren hastalarda akut 5-HT ya da triptofan depleksyonu oluşturulduğunda depresif belirtilerin tekrar ortaya çıktığı

gözlenmiştir. Bunun yanı sıra 5-HT sentez ve işlevini artıran 5-HT öncülleri (triptofan) ile SSRI'ların antidepresif etkinlik göstermesi, trombosit serotoninleriyle yapılan çalışmalarda tedavi görmemiş, melankolik depresyondaki hastalarda trombosit 5-HT geri alımında azalma olması, 5-HT taşıyıcısına bağlanmada azalma olması, antidepresan tedaviden sonra 5-HT reseptörlerinin duyarlılığı, nöral iletimi ve fonksiyonlarında artma olması ve depresyondaki hastaların yapılan beyin SPECT çalışmasında da azalmış 5-hidroksitriptofan geri alımı 5-HT hipofonksiyonu teorisini destekleyen diğer verilerdir. Bütün bu verilere karşılık depresyonda "serotonerjik hiperfonksiyon" bulunduğu da öne sürülmektedir. Bu varsayım, 5-HT'nin kimyasal taşınmasında artış olduğunu ve bu artışın muhtemelen postsinaptik 5-HT reseptörlerinin aşırı duyarlılığı sonucu ortaya çıktığını ileri sürmektedir. Bu hipotez şu bulgularla desteklenmiştir; Depresif hastaların trombositlerinde 5-HT gerialımındaki azalmaya bağlı olarak sinaptik aralıkta mevcut olan 5-HT miktarı artmıştır. Bu durum da serotonerjik nöral iletide artışa neden olmaktadır (33,37,43,64).

7- Depresif hastalar ile özkıyım nedeniyle ölmüş bireylerin frontal korteksinde postsinaptik 5-HT<sub>2</sub> ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerinin sayısında bir artış vardır. Depresif hastalarda postsinaptik 5-HT reseptörlerinin duyarlılığında bir artış vardır. Bazal koşullarda depresif hastalarda 5-HT'ye kortizol yanıtı artmış olup, trisiklik antidepresif tedaviden sonra bu yanıt azalmıştır. 5-HT gerialım pompasından 5-HT gerialımını arttıran ve dolayısıyla sinaptik aralıktaki nörotransmitter miktarını azaltan bir bileşik olan tianeptin, antidepresan özellikte bir ilaçtır. Bu bulgular sadece serotonerjik hipofonksiyonun değil, 5-HT hiperfonksiyonunun da depresyon etiyojisinde rol oynadığını göstermektedir. Bu zıt durumu açıklamak için çeşitli düşünceler ortaya konmuştur. Bunlardan biri serotonerjik sistemde saptanan hipofonksiyon veya hiperfonksiyonun hastalığın farklı aşamaları ile ya da farklı tipleri ilişkili olabileceğidir. Bir diğeri ise depresyonun 5-HT mekanizmasının eksikliği ya da aşırılığı ile değil stabil olmaması ile ilişki olabileceğidir. Bu stabil olmayan durum birbirine ters etkili ilaçlarla (tianeptin, SSRI'lar gibi) stabilite kazanabilir (33,43,64).

Sonuç olarak, bu veriler bozulmuş serotonerjik fonksiyonun, depresyonun tekrarlayan evrelerine hassasiyetin altında yatan bir biyokimyasal özellik olduğunu ortaya koymaktadır (1).

III- Depresyonda DA değişiklikleri: NE ve 5-HT depresyon fizyopatolojisinde en sık anılan biyojenik aminler olmalarına rağmen, DA'in de depresyonda rolü olduğu ile ilgili kuramlar ortaya atılmıştır:

- 1- Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilmiş olan veriler, DA etkinliğinin depresyonda azaldığını ve manide arttığını ifade etmektedir.
- 2- Yeni DA reseptör alt gruplarının keşfi, DA'in presinaptik ve postsinaptik regülasyonu ile ilgili bilinenlerin artması DA ve duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaları zenginleştirmektedir.
- 3- DA konsantrasyonunu azaltan ilaçlar, örneğin reserpin ya da hastalıklar, örneğin Parkinson Hastalığı depresif belirtiler ile birlikte.
- 4- DA konsantrasyonunu arttıran ilaçların, örneğin tirozin, amfetamin ve bupropion depresif semptomları azalttığı ifade edilmektedir.
- 5- Depresyon ve DA ile ilişkili iki yeni kuram da mezolimbik DA yolağının depresyonda işlevinin bozulmuş olabileceği ve DA tip I (DI) reseptörü etkinliğinin depresyonda azalmış olabileceği şeklinde açıklanmaktadır (48).
- 6- Depresyonda iken intihar eden kişilerin, ölüm sonrası incelenen dokularında azalmış DOPAC (önemli bir DA metaboliti) konsantrasyonları.
- 7- SPECT ve PET kullanılarak yapılan ve DA nöronal aktivitesini ölçen, fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular.
- 8- İntihar girişimleri geçmişine sahip depresyonlu hastalarda apomorfine'e (bir DA reseptör antagonisti) belirgin biçimde duyarsız büyüme hormonu cevabı (1).

B- Depresyonda diğer nörokimyasal değişiklikler: Günümüze kadar ki veriler bir sonuca ulaşmamakla birlikte, aminoasit nörotransmitterlerin, örneğin GABA ve nöroaktif peptidlerin (özellikle vazopressin ve endojen opiatlar) duygudurum bozuklukları fizyopatolojisinde etkileri olabileceği ifade edilmektedir. Bazı araştırmacılar ikincil ulak sistemlerin de "adenilat siklaz, fosfatidilinozitol ve kalsiyum regülasyonu" depresyona neden olabileceğini ileri sürmektedirler (48).

C- Depresyonda nöro-endokrin değişiklikler: Nöro-endokrin eksenlerin düzeninde hipotalamus merkezdir ve kendisi biyojenik nörotransmitterleri kullanan çok sayıda nöronal girdi alır. Kortikal regülasyonun kesintiye uğraması konsantrasyon ve hafıza bozukluklarına, bunlarla beraber de kontrol edilemeyen aşırı evhamlara yol açıyor

olabilir. Hipotalamik anormallikler muhtemelen iştahta, libidoda ve otonom işlevlerdeki arızalara yol açmaktadır. Talamik ve beyin sapı yapılarındaki disregülasyon uyku-uyanıklık bozukluklarını doğuruyor gibi görünmektedir. Sonuç olarak, kortikal-hippokampal-amigdala yollarının anormal modülasyonu kronik aşırı duyarlı stres ve korku cevaplarına, muhtemelen de anksiyetenin, anhedoninin, agresyonun ve affektif diskontrolün ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (65).

İnsan vücudunda kendinden olanla olmayanı (self ile non-self'i) ayırt edebilen başlıca iki sistem vardır: Nöro-endokrin sistem ve Nöro-immün sistem.

Duygusal travmaların, gerek depresyona gerekse hipotiroidi, Cushing hastalığı gibi nöro-endokrin bozukluklara öncelik ettiği çok iyi bilinmekle beraber, psikolojik rahatsızlıkla ilintili olan nöro-endokrin değişikliklerin sebep mi, presipitan mı, sürdürücü mü yoksa ikincil mi olduğu bilinmemektedir. Üzerinde en fazla çalışılan iki endokrin sistem: HPA ve HPT eksenleridir. Majör depresyonu olan hastaların yaklaşık yarısında aşırı kortizol salgılanması bulunur ve bu durum DST gösterilebilir (66).

Duygudurum bozukluğu olan hastalarda tanımlanan diğer nöro-endokrin anormallikler: noktürnal melatonin salgılanmasının azalması, triptofan verilmesine prolaktin salınımının azalması, FSH ve LH bazal değerlerinde azalma ve erkeklerde testosteron düzeyinde düşüş olarak tanımlanmıştır (48).

a- Depresyonda tirotropin salgılatıcı hormon ve hipotalamik-pituiter-tiroid eksenini değişiklikleri: Tiroid hormonlarının insan beyninin gelişimi ve yapılanması üzerinde muazzam etkisinin olduğu bildirilmektedir. Buna karşılık, gelişimini tamamlamış beyin işlevleri üstündeki tiroid etkileri şöyle özetlenebilir.

- 1) Depresyon ve kognitif bozulma hipotiroidinin tipik belirtileri arasındadır.
- 2) TH, özellikle de T3 antidepresanlara cevabı arttırabilmekte, cevap vermeyen vak'aları da verir hale getirebilmektedir.
- 3) Antidepresanlar, lityum, uyku mahrumiyeti ve EKT gibi oldukça farklı tedaviler görmekte olan depresif hastalar üzerinde yapılan pek çok araştırmada, serum T4 konsantrasyonlarında dinamik düşüşler tesbit edilmiştir.
- 4) TRH verilen ötimik ve başta depresyon olmak üzere, çeşitli nöropsikiyatrik rahatsızlıkları olan kişilerde tipik bir kendini iyi hissetme ve gevşeme hali görülmektedir.
- 5) Aşık tiroid patolojilerine majör depresyonda az rastlanırsa da, silik, belli-belirsiz tiroid işlev bozuklukları mutattır (örneğin: TSH'nin diürnal salıverilmesinde kayıp veya küntleşme, dolayısıyla da noktürnal TSH artışının olmaması, TRH verilmesine karşı künt

bir TSH cevabının alınması, subklinik hipotiroidi ve artmış oranda antitiroid antikörlara rastlanması) (66).

Antidepresanlara suprafizyolojik dozlarda T4 eklenmesinin, diğer bütün antidepresan veya profilaktik tedavilere dirençli vak'aların %50'sinde hem akut antidepresan hem de koruyucu etkisi olabilmektedir. T4 periferde aktif birleşiği olan T3'e dönüşür; çeşitli antidepresan tedavilerinde, amigdalada bulunan mitokondriada T3'ün seçici olarak arttığı bildirilmiştir ve T3'ün genel olarak bütün nöronal aktiviteleri arttırıcı etkisi vardır ve nükleer reseptörler vasıtasıyla gen ekspresyonunu değiştirici, hücre zarına bağlı reseptörleri ve ikinci habercileri etkileyici eylemleri olabileceği bildirilmiştir (67,68).

Klasik psikiyatrik kriterler ile tanımlanan hasta popülasyonlarında da, primer tiroid işlev bozukluğuna bağlı olarak gelişen psikiyatrik hastalıklara benzer şekilde, tiroid regülasyonunda çeşitli arızalar bulunduğu bildirilmiştir. Belirtiler aynı zamanda anksiyeteli, yeme bozukluğu olan, şizofrenik, demanslı hastalarda da görüldüğu halde, bu güne kadar gerçekleştirilen gözlemlerin çoğu duygudurum bozukluğu olan hastalarda yapılmıştır. Depresif hastaların, akut fazdayken, remisyon dönemindekine kıyasla daha yüksek T4 düzeyleri sergilediği, depresif rekürrense (tekrarlama: yinelemeye) giren hastaların, ötimik hastalara göre daha düşük serbest tiroksin seviyeleri (bağlı tiroksine karşı) ve daha yüksek TSH salgılanması gösterdiği yönünde bulgular vardır. Normal nüfusa göre, depresif hastalarda fT3 düzeylerinde bir azalma, TSH'da ve BOS'daki rT3 seviyesinde artış ve özellikle antitiroidantikörların titrelerinde artmış bir prevalans olduğu belirtilmiştir (69,70).

TH'nin MSS'nin normal gelişiminde önemli rol oynadığı ve postnatal hayatın kritik dönemleri sırasında meydana gelecek bir tiroid yetersizliğinin beyin gelişiminde bozukluğa yol açabileceği kabul edilmektedir. TRH, TSH ve TH'nin salıverilmelerinin nörotransmitterlerce nasıl modüle edildiği konusundaki bilgiler hala oldukça sınırlıdır. Genel kanaat, merkezi noradrenerjik sistemlerin temel olarak TSH salıverilmesinde uyarıcı, dopaminerjik nöronların ise azaltıcı tesiri olduğu yönündedir; gonadal steroidlerin, nörotensinin, kolesistokininin, vazoaktif intestinal peptidin ve başka nöromodülatörlerin de rolleri vardır. TH, aynı zamanda, genel olarak presinaptik NE salıverilmesini azaltmak ve postsinaptik  $\beta$ -adrenoseptör sayısını arttırmak suretiyle, merkezi adrenoseptör işlevlerinin de önemli bir düzenleyicisidir. Hipotiroidide bu etkiler azalır. Bu değişimler, farmakolojik ve elektrokonvülsif tedavilerle ilişkili olarak,  $\alpha$  ve  $\beta$

adrenerjik reseptör duyarlılığındaki değişimlerle paralellik göstermekte ve tedaviye dirençli depresyonda eklenen TH'ın tedaviyi güçlendirici etkisini açıklayabilmektedir. Primer endokrin işlevine ek olarak, TRH'ın özellikle septohippokampal bölgedeki kolinerjik sistemler, mezolimbik ve nigrostriatal dopaminerjik sistemler yoluyla nöronal eksitabilite, davranış ve nörotransmitter regülasyonu üzerinde de doğrudan etkileri vardır. Panik Bozukluğu vak'alarında TRH'ın artmış bulunduğu bildirilmektedir. Klinik popülasyonlarda TRH'ın antidepresan etkisi olabileceği düşüncesi artık şüpheyle karşılanmaktadır. Gerek primer gerekse sekonder tiroid işlev bozukluğu gösteren hastalarda davranış değişikliklerine sık rastlanır, hatta ilk belirtiler psikiyatrik bulgular olabilir (71).

b- Depresyonda kortikotropin salgılatıcı faktör ve hipotalamik-pituiter-adrenal eksenini değişiklikleri: Depresyonlu hastalarda HPA eksen hiperaktivitesi, yakın zamanda incelenmiş ruh hali bozuklukları literatüründeki en sürekli bulgulardan birisidir (4,8-10). Bu veriler, depresyonda CRF nöral devrelerinin hiperaktivitesinin baskın rolünü destekler niteliktedir. En tutarlı bulgular şu şekildedir:

- 1- Depresyonlu hastaların SSS'sında yükselmiş CRF konsantrasyonları.
- 2- İntihar kurbanlarının ölüm sonrası incelenen frontal kortekslerinde, artmış hipotalamik CRF immün-reaktivitesi ve CRF mRNA ekspresyonu ile azalmış CRF reseptör bağlanması.
- 3- Depresyon esnasında artmış ACTH ve kortizol seviyeleri.
- 4- İntravenöz verilen CRF'ye duyarsız bir ACTH (ve  $\beta$  endorfin) cevabı.
- 5- Dexamethasone verilmesinden veya kombine dexamethasone/CRF testinden sonra glukokortikoid ve ACTH'nın baskılanamaması.
- 6- CRF'nin direk olarak laboratuvar hayvanlarının CNS'sine verilmesi depresyonun pek çok ana özelliğini, iştah azlığı, bölünmüş uyku, azalmış libido ve anhedoni vb, taklit eder.

CRF aşırı salgılanmasının monoamin anomalileri ve limbik yönetim bozukluğu ile bağlantılı olarak oluştuğu düşünülür. Korku-stres devresinin aktivasyonu amigdalanın santral çekirdeğinin ya da striya terminalisin temel (bed) çekirdeğinin (BNST-‘uzatılmış amigdala’nın anksiyete ile ilişkili benzer bir bölgesi) aktiflenmesine yol açar. Bu bölgelerdeki nöronlar strese yanıt olarak sayısız beyin bölgesinde CRF salgırlar. Ayrıca, hipotalamusun PVN'nun direk aktivasyonu, ön hipofiz bezinden ACTH salgılanmasını uyuracak olan CRF salınmasına yol açar. Pek çok çalışmada, CRF'nin depresyonlu hastalar ile nörolojik bozukluğu ve comorbid depresyonu bulunan hastaların SSS'sında

artmış olduğu gösterilmiştir. Majör depresyonlu hastaların %75 kadarında hiperkortizolemi ile karakterize, HPA eksen aşırı aktivitesi vardır. CRF nöronal yoğunluğunda ciddi değişiklikler ve artmış üretime ilişkin bulgular, strese cevap yollarına aracılık eden nöral devrenin önemli ölçüde değiştirilmiş olduğu bir durumun depresyonda yer aldığını gösterir. Nöral görüntüleme çalışmaları, depresyonda artmış amigdala aktivasyonu ile plazma kortizol seviyeleri arasında bir ilişkinin varlığını açığa çıkarmıştır. Dahası, yaşamın erken dönemlerinde strese bağlantılı olarak NE ve CRF sistemlerinde görülen yönetim bozukluğunun, ergenlikte depresyon ve anksiyete semptomlarına yol açabileceği ifade edilmektedir (1).

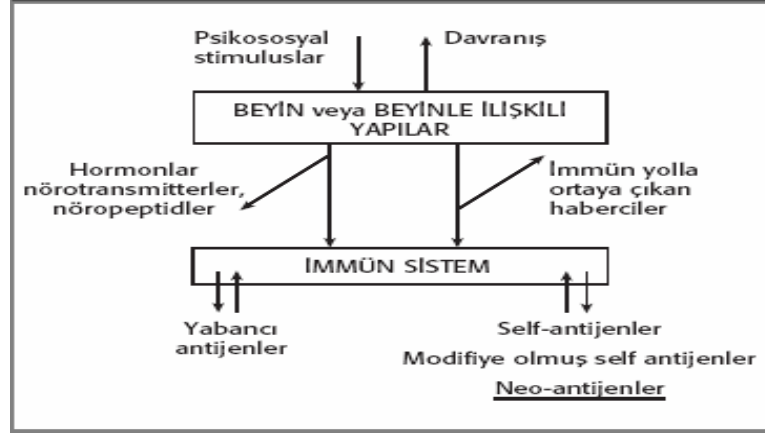
c- Depresyonda büyüme hormonu değişiklikleri: Birçok çalışmada depresif hastalar ve normal kişiler arasında büyüme hormonu salgınım düzeni ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Depresif hastalarda, uykuda büyüme hormonu salgınımında azalma vardır. Uyku anormallikleri depresyon ile birlikte sık görülen belirtiler olduğundan, uyku ile ilgili bir nöro-endokrin veri bulmak birçok araştırmaya konu olmuştur. Yapılan çalışmalarda, büyüme hormonu salgılanmasını arttırmak için kullanılan Klonidin'e, depresif hastalarda azalmış yanıt alındığı ifade edilmektedir (48).

D- Depresyonda uyku anormallikleri: Uykuya dalmakta güçlük, sabah erken uyanma, sık uyanma, çok uyuma gibi uyku problemleri depresyonda sık görülür ve klasik belirtilerdir. Uyku gereksiniminin azalması ise Mani için klasik belirtidir. Yapılan araştırmalar sonucunda depresif hastaların uyku EEG'lerinde anormallikler bulunduğu ortaya konulmuştur.

Depresif Hastalarda uyku ile ilgili sık görülen anormallikler: Uykuya geçişte gecikme, REM latansında kısalma (uykuya dalma ile ilk REM dönemi arasındaki süre), ilk REM süresinin uzaması ve anormal Delta uykusu (48).

E- Depresyonda nöroimmün değişiklikler: İmmün sistem, bir reseptif-sensoriyel (alıcı-duyusal) organ gibi davranarak, merkezi nöro-endokrin yapıları cereyan etmekte olan immün faaliyetten haberdar eder; immün-nöro-endokrin devreler de immün cevabın düzenlenmesine katkıda bulunur. Hormon benzeri maddeleri imal etme kapasitesi sayesinde, immün sistem de infeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik süreçlere karşı gösterilecek nöro-endokrin ve metabolik ayarlarda yer alır (3).

Vücudumuzda kendinden olanla olmayanı (self ile non-self'i) ayırt edebilen başlıca iki sistem olan nöro-endokrin ve immün sistemlerin işlevleri de çok iç içe geçmiştir (Şekil 5).



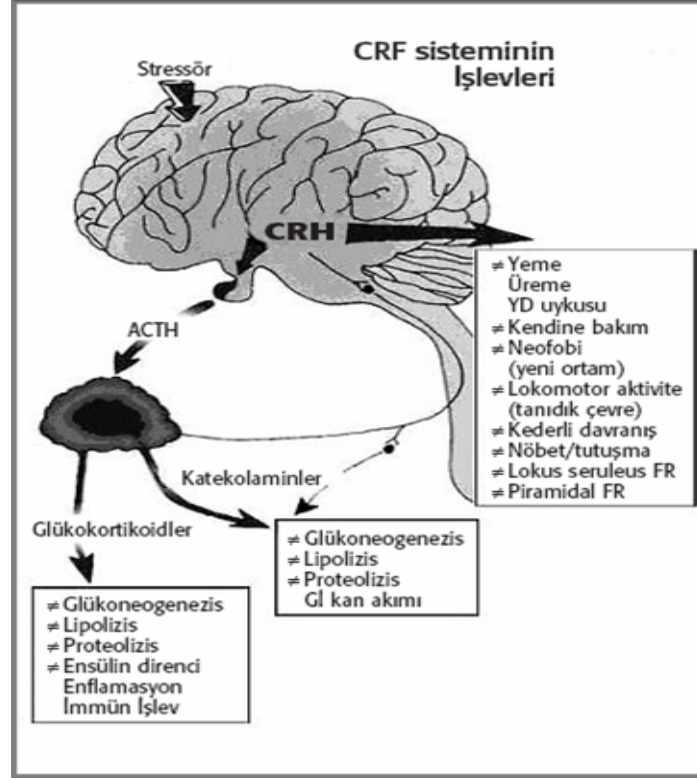
Şekil 5. Nöro-endokrin ve immün sistem ilişkisi (3)

Lenfositlerde üretilen interlökin-1 (IL-1), beyinsapından hipotalamik paraventricüler nukleus'a giden noradrenerjik projeksiyonları aktive eder. Bu girdi de HPA eksenini aktive ederek, hipotalamusun eminensia medialisinden CRF salınmasını sağlar. CRF, ön hipofizden ACTH salgılanmasını çoğaltarak, böbreküstü korteksten glukokortikoidlerin sentezlenmesini ve salınmasını artırır. Glukokortikoidler ise lenfositlerde gerçekleşen sitokin imali üzerinde negatif geribildirim yolu açar (3).

Başta depresyon olmak üzere, bütün psikiyatrik bozukluklar stresör etki gösterirler (72). Hücre tiplerinden en çok CD4, CD3, CD16/56, CD19 üzerinde çalışılmışsa da, en anlamlı sonuçlar CD16 hücrelerinin sayısı ve işlevlerinde bulunmuştur. Daha ziyade sitokinler, IL-1, TNF ve IL-6 üzerinde durulmuştur. Son dönemlerde adhezyon molekülleri ve "heat shock protein" (HSP) üzerinde yoğunlaşmaktadır. Stresi yüksek olan kişilerde lokal yara iyileşmesi süreci de yavaşlar ve gecikir. Bunun, yara çevresindeki proenflamatuar sitokin imalindeki azalmayla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Yüksek stres sitokinlerinde, IL-1a ve IL-8'de lokal azalmaya ve tükürük kortizol düzeylerinde yükselmeye yol açmaktadır. Şizofrenlerin immünesinin viral ve romatizmal hastalıklara karşı koruyucu rolü oynadığı, özellikle klorpromazin tedavisiyle bu özelliğin ortadan kalktığı defaten bildirilmiştir. Gene şizofrenlerin periferik kanlarında değil de, BOS'larında IL-2'nin artmış bulunmakta olması, bu maddenin nöral gelişim ve nöroregülasyon rolleri dikkate alınır, üzerinde çalışılması ve düşünülmesi gereken bir bulgudur (73-79).



Somatostatin, büyüme hormonu ve TRH'a bağlı TSH salıverilmesini inhibe eder; kortizolün de benzer tesiri vardır. CRF sistemi vücudu çok yönlü olarak etkiler (65,80), (Şekil 6).



**Şekil 6. Kortikotropin salıverici faktör ve işlevleri (3)**

41-amino asidli bir peptid olan ve deney hayvanlarının MSS'lerine enjekte edildiğinde arama davranışını, gıda alımını ve cinsel faaliyeti azaltıp, davranışsal ümitsizlik belirtilerinin hepsini ortaya çıkaran CRH<sub>1</sub>'in bu klinik etkileriyle, ya depresyona yol açıcı ya da vasıta olucu bir rol oynadığı aşıkardır. CRH<sub>1</sub> antagonistlerinin yeni antidepresanlar, anksiyolitikler olabilecekleri, hatta PTSD ve ilintili bozuklukların gelişmesini önleyici olabileceği üzerinde durulmaktadır. Hiç antidepresan veya benzeri ilaç almamış depresif yetişkinlerin ve intihar kurbanlarının beyinlerinde CRH'ın artmış olduğu bildirilmektedir. Yine intihar edenlerin prefrontal bölgelerindeki reseptör bağlanmasının şiddetle azalmış olduğu, bunun da muhtemelen kronik CRH yüksekliğine bağlı adaptif bir değişiklik gösterilmiştir. EKT veya fluoksetin'le yapılan etkili antidepresan tedaviyle, tıpkı diğer HPA eksenini anormallikleri gibi, CRH seviyelerinin normale dönmesi de bunun süreklilik değil, durumsallık gösteren bir bulgu olduğuna

işaret etmektedir. Kronik antidepresan tedavisinin strese bağlı CRF nöronları duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (81-90).

İnsanlarda sitokin kullanılmasının (örneğin: Alfa-interferon) akut depresif tablolar oluşturduğu, İnterferon- alfa tedavisi sırasında %50'yi geçen oranlarda majör depresyona rastlandığı ve bunun antidepresanlara cevap verdiği bildirilmektedir. Etyolojik gözlemlerden yola çıkarak, evrimsel bir perspektifle, insanda görülen psikiyatrik bozuklukların anlaşılmasına yönelik çabalardan biri olan Charlton'un evrimsel adaptasyonla bağlantılandığı teorisinde, depresyon için "keyifsizlik teorisi (malaise theory)" adını verdiği yeni bir etyolojik model teklif etmiştir. Teori, kaynağını, hayvanlarda görülen hastalık davranışı adını verdiği bir adaptasyon mekanizmasından almıştır. Moleküler düzeyde, bu değişiklikler IL-1 ve TNF-alfa gibi pro-enflamatuar sitokinlere bağlıdır; periferde salıverilen bu maddeler süratli olarak primer afferent sinirler yoluyla, yavaş olarak da koroid pleksusta ve sirkumventriküler organlardan beyne nüfuz edip, parankime yayılmaktadırlar (91-94).

Hastalık davranışı hayvanlarda akut bir enfeksiyon veya enflamatuar hastalığa karşı geliştirilen fizyolojik ve psikolojik adaptasyon olarak tanımlanır. Gözlemlerde, hastalık davranışı gösteren hayvanların, ateş, yorgunluk, uykululuk, psikomotor rötardasyon, anhedoni (yeme ve seks yapma gibi hoş giden aktivitelerden uzak durmak) ve kognitif işlevlerde bozulma sergiledikleri görülmüştür. Bu tablo ateş ve uykululuk hali hariç, insanlardaki majör depresyon semptomlarının aynıdır. Hastalık davranışı, enerjiyi korumak, riskleri azaltmak, immün cevabı arttırmak gibi işlevleri yerine getirir. Majör depresyon da, bir anlamda, fiziksel bir hastalığa verilen davranışsal bir cevap olarak düşünülebilir. Düşük duygudurum keyifsizliğin ürünüdür. Böylece depresyonun primer olarak bir affektif bozukluk olmadığı, depresyonda primer patolojinin somatik olduğu, çökkün duygudurumun bozulmuş fiziksel duruma ikincil olarak geliştiği iddia edilmektedir. Nitekim, aslında somatotimik bir depresyon çeşidi olarak da bakılan tartışmalı bir teşhis olan fibromiyaljide de IL-8 ile ağrının şiddeti ve depresyon puanı paralel olarak yüksek bulunmuştur. Majör depresyonla Somatizasyon Bozukluğu kıyaslandığında, majör depresyonu olan hastaların enflamatuar cevap sistemlerinde CD8 artışıyla karakterize bir T hücresi ve monosit faaliyeti artışı (IL-1RA) gözlenirken, Somatizasyon Bozukluğu olanlarda antienflamatuar kapasitede bir azalma (düşük CC16), monositik aktivasyon (IL-1RA artışı) ve T lenfosit faaliyette azalma (düşük CD8 ve IL-6) bulunmuştur (95,96).

Majör depresyonun sitokinler ile ilişkisini vurgulayan çok sayıda araştırma yayınlanmaya başlamış, nöral kök hücrelerinin hipokampusta ve belli beyin bölgelerindeki rejenerasyonu, göçü ve nöral plastisite üzerindeki rolleri vurgulanır olmuştur. Özellikle beyinden elde edilen sinir büyüme faktörünün (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) buradaki hayati önemi ve 5-HT gibi nörotransmitterlerin bu maddeler üzerindeki eylemleri açığa çıkarılmıştır. Nöral sistemlerin uygun adaptif plastisiteyi gerçekleştirememeleri depresyona yol açarken, antidepresan tedaviler bunu tesis etmektedir (97-99).

Stresin nöron atrofisi hatta ölümüne, hipokampusta nörogenezisin azalmasına yol açtığı, majör ve tekrarlayan depresyonlarda hipokampal harabiyet olduğu ifade edilmektedir. Antidepresanların hipokampal nörogenezisi arttırmadaki temel mekanizmasının muhtemelen cAMP transdüksiyon kaskadını, CREB ve BDNF gen ekspresyonunu arttırmaları suretiyle gerçekleşmekte olduğu bildirilmektedir (100,101).

Kronik antidepresan veya duygudurum dengeleyicisi verilmesi cAMP sinyal transdüksiyon kaskadını yukarıya ayarlamakta (upregulation), bu da transkripsiyon faktörü CREB'nin imalinde ve işlevinde artmaya yol açmaktadır. CREB ekspresyonunun artışı ise bazı özgül genlerin yukarıya ayarlanmasını sağlamaktadır ve nörotrofillerden BDNF de bunlar arasındadır. Kronik antidepresan tedavisi hipokampal ve kortikal nöronlardaki BDNF ekspresyonunu arttırmakta ve strese tahammülü arttırmaktadır. Antidepresanlarla tedavi edilen hastaların dentat girus, hilus ve supragranüler bölgelerinde BDNF ekspresyonunda artış olduğu birçok kez gösterilmiştir (102).

BDNF azalmasının depresyonun doğrudan ve net bir göstergesi olduğu anlaşılmıştır. Bu da, bu maddenin müstakbel antidepresanlar için ya doğrudan bir hedef oluşturacağı ya da bizzat ilaç olarak verilebileceği anlamına gelir. Mani için henüz bu hususta net bir bulgu mevcut değilse de, Bipolar Bozukluğun patogenezinde BDNF'nin oynadığı rol hakkında genetik bilimcilerin de bulguları artmaktadır (103,104).

Böbrekten salgılanan bir platelet-spesifik salgı proteini beta-tromboglobülin'in damar aterosklerozu arttırıcı etkisi yüksektir ve majör depresyonu olanlarda da bu madde yüksek bulunmuştur (105).

Anormal sitokin metabolizması sonucu hastalık davranışının maladaptif formu olarak majör depresyon veya en azından, pek çok depresif semptom ve belirti ortaya çıkmaktadır. Depresyon ve stres glukokortikoidleri ve bazı sitokinleri yükselterek özellikle dentat girusta olmak üzere, hipokampal nöron rejenerasyonunu bastırmaktadır.

Ayrıca, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve muhtemelen diğer IGF'lerle postmenapozal meme kanseri, prostat ve diğer organ kanserlerinin gelişmesi arasında doğrudan ilinti bulunabileceği, bu maddenin depresyonda yükseldiği bilinmekte olduğuna göre, adeta bir tavuk yumurta etkileşiminin söz konusu olabileceği vurgulanmaktadır. "Sekonder" depresyonun gelişmesinde de sitokinlerin doğrudan etkili olduğu ifade edilmektedir (106-108).

Stresin ve glukokortikoidlerin nörotoksositeye yol açarak hippokampusun yanısıra, PFC'de harabiyete sebep olduğu, gerek majör depresyonlu gerekse bipolar hastalarda subgenual PFC'de hücre kaybına, dorsolateral ve orbitofrontal kortekste hücre atrofisine, hipotalamus ve dorsal raphe nukleuslarında ise hücre sayısında artışa yol açtığı bilinmektedir. Nitekim, glukokortikoid reseptör antagonistleri müstakbel antidepresan ve/veya antipsikotik ilaçların potansiyel hedefleri arasındadır. Bir progesteron reseptörü antagonisti olan mifepriston'un (17 hidroksi-11-4[dimetilaminofenil] 17[L-propinil]estra-4,9-dien-3-on) 600 ila 1200 mg/ gün dozlarında verildiğinde psikotik majör depresyonda çok iyi geldiği bildirilmiştir; mifepriston spesifik bir GR-II antagonisti olup, GR-I'e affinitesi son derecede düşüktür (109,110).

P maddesi beyinde yaygın olarak, özellikle de amigdalada, striatumda, hipokampusta ve periakvaduktal gri maddede bulunur. 5-HT ve NA nöronlarında kotransmitter ve nöromodülatör etkisi vardır. SP yolları ağrı, depresyon ve anksiyete gibi aversif ve zorlayıcı durumlara maruz kalındığında faaliyete geçer. P maddesi antagonistlerinin psikotrop ve antidepresan etkililikleri olabileceği fikri ilk olarak potansiyel yeni analjezikler araştırılırken doğmuştur (111).

TSA'ların (trisiklik antidepresanların) amigdalada SP ekspresyonunu aşağıya ayarladığı gösterilmiştir. SP reseptörlerinden nörokinin-1 (NK1) antagonizmasının potansiyel antidepresan etkisi olabileceği bilinmektedir. Bu eyleme sahip MK-869'nin paroksetin ve plaseboyla kıyaslandığı bir çalışmada paroksetin'e eşdeğerde anksiyolitik ve antidepresan etki gösterdiği, gerek cinsel işlev bozukluğu üzerinde gerekse başka alanlarda istenmeyen yan etkilerinin daha az görüldüğü bildirilmiştir (112-114).

#### F- Depresyonun fonksiyonel nörobiyolojisi

a- Depresyonla ilgili beyin bölgeleri: PET ile yapılan fonksiyonel görüntüleme deneyleri ve fMRİ, depresyonla ilgili beyin bölgeleri ve devrelerine dair yeni anlayışlar ortaya çıkarmıştır. Sayısız çalışma depresyonlu hallerde frontal kortikal aktivitede

değişiklikler tespit etmiştir. Bu çalışmalarda, korteks farklı aktivasyonlara sahip gözükmektedir. Ventral PFC ve orbital korteks (ki bunun depresyonlu hastalarda kontrollere kıyasla daha aktive olduğu görülmüştür) dorsal PFC ile karşılaştırıldığında, dorsal PFC genellikle baskılanmış olduğu ifade edilmektedir. Antidepresan tedavisi dorsal PFC aktivitesini artırıp, ventral ve orbital PFC aktivitesini azaltmak suretiyle bu değişiklikleri normale çevirir. Amigdalanın, depresyonlu hastalarda depresyonsuz kontrollerden daha fazla olmak üzere, sürekli aktiflenmiş bulunmuş ve görüntülenen nöral aktivitesi de depresyonun şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Kortikal anomalilerde olduğu gibi, değişmiş amigdala aktivitesi antidepresan cevabı ve remisyonu normalleştirir (1).

Bazı gruplar duygu kışkırtma paradigmasını kullanarak normal üzüntünün depresyon ile ilişkisini incelemiştir. Sağlıklı kontrollerde kısa süreli üzüntüyle, dorsal prefrontal alanlar (Brodmann area 9) geçici olarak düşük aktivite göstermiş, fakat depresyonlu hastalarda düşük aktivitede kalmışlardır. Dahası, ventral prefrontal alanların aktivitesinin (subgenual cingulate, Brodmann area 25) sağlıklı gönüllülerde, normal üzüntü esnasında geçici olarak artmış olduğunu, fakat depresyonlu hastalarda artmış olarak kaldığını tespit etmişlerdir. Depresyon ve üzüntüde diğer kortikal alanların aktivitesinin değiştiği bilinmesine rağmen, bu iki bölge (dorsal ve ventral prefrontal korteks) en tutarlı sonuçları vermektedir. Bu veriler ventral prefrontal alanların ve amigdalanın, dorsal prefrontal alanların inhibisyonuyla kombine olarak aktivasyonunu kapsayan bir limbik devrenin, normal üzüntüye olduğu kadar depresyonun anormal ruh hali durumlarına da aracılık edebileceğini öne sürmektedir. Öyle gözükmektedir ki normalde üzüntü, hoşnutsuzluk ve anksiyete gibi geçici duygulara aracılık eden nöral devreler majör depresyonda esas çizgilerine geri dönememektedir (1).

Duygudurum bozukluğu olan hastalar ile ilgili beyin görüntüleme çalışmalarında, birbirini tutan bulgular olmamasına rağmen elde edilen veriler:

- 1- Önemli bir grup Bipolar Tip I Bozukluğu bulunan hastada, özellikle de erkeklerde beyin ventriküllerinde genişleme,
- 2- Ventriküler genişlemenin Major Depresif Bozukluğu bulunan hastalarda, Bipolar Tip I Bozukluğu bulunan hastalara göre daha az sıklıkla görüldüğü şeklinde ifade edilmektedir (48).

Duygudurum bozukluklarında beyin kan akımı ile ilgili literatürdeki birçok çalışma SPECT ya da PET'si kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaların küçük bir bölümünde genellikle serebral kortekste ve özellikle de frontal kortikal alanların kan akımında azalma

görüldüğü saptanmıştır. Ancak farklı bir çalışmada, Major Depresif Bozukluk tanısı konmuş olan hastalarda beyin kan akımında artış tespit edilmiş, yine aynı çalışmada korteks, bazal ganglionlar ve medial talamusta duruma bağlı olarak kan akımında artış saptandığı ifade edilmiştir (48).

b- Depresif ya da anksiyöz durumlarda anormal düzenlenme: Depresif durumlarda ve bazı anksiyöz hallerde, nöral sistemlerin regülasyonu bozuktur. NE iletimi; LC ateşleme, reseptör duyarlılığı, ya da her ikisi nedeniyle aşırı aktiftir. Buna karşılık 5-HT iletiminin aktivasyonu, RN uyarılmasının inhibe olmasına, reseptör duyarlılığının azalmasına ya da ikisine birden bağlı olarak, düşüktür. Bu nörotransmitter değişiklikleri amigdala, striya terminalisin temel (bed) çekirdeği (BNST) ve stres/korku cevabını etkinleştiren hipokampal alanlarda aşırı aktivasyona yol açar. Affekt ile primer olarak ilişkilendirilen ve amigdala ile sıkı ilişkide olan, ventral kortikal alanlar da aşırı aktivite kazanır ve RN uyarılmasının inhibisyonuna katkıda bulunabilir. Bunların sonucunda CRF’de ortaya çıkan artışlar, uyanıklık ve stres/korku hassasiyetini artırarak LC-NE sistemini daha da aktive ederler; bu esnada adrenal glukokortikoidlerde artışlar ve otonom, visseral, nöral yollarda artmış aktivite görülür. Sonuç olarak, sağlıklı ötimik durumda yalnızca küçük bir uyarılmaya sebep olabilen bir uyarıcı, depresif ya da anksiyöz hallerde belirgin uyarılmayı ve kaç/savaş yollarının sürekli aktivasyonunu etkinleştirebilir (1).

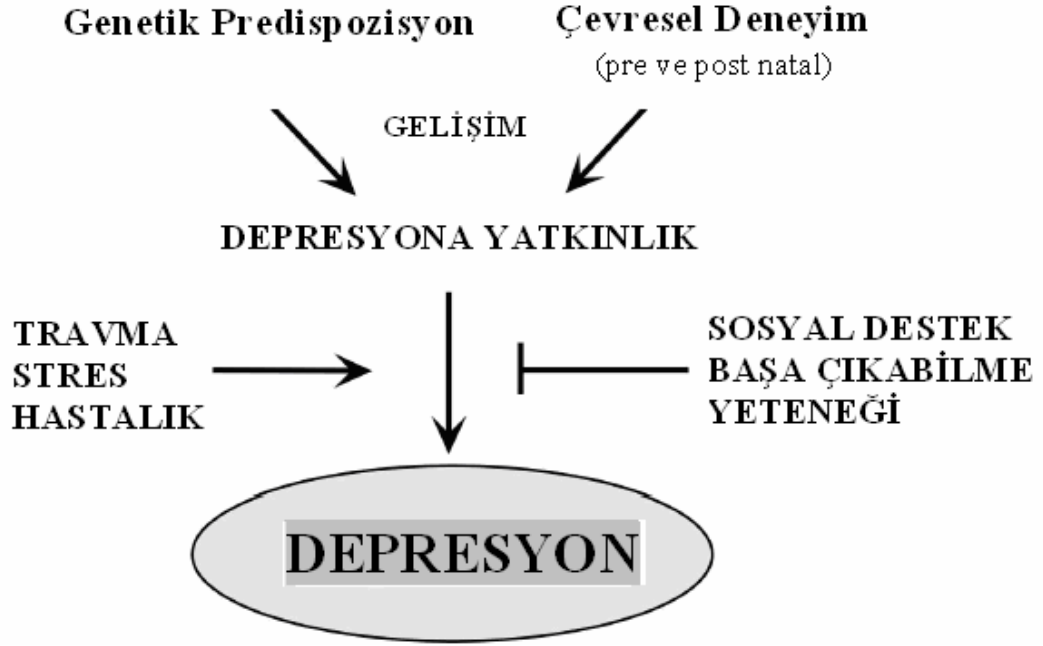
c- Azalmış bir nöral plastisite bozukluğu olarak depresyon: Stres, depresyon ve anksiyete bozukluklarının, hedef nöronlarda muhtemelen kortizol aracılığıyla dejenerasyona yol açtığını öne süren hipotezi destekleyen kayda değer ölçüde veri mevcuttur. Uyuşmazlık gösteren sonuçlar ortaya çıkmış olsa da, hipokampal atrofi pek çok depresyon çalışmasında bildirilmiştir. Majör depresyonda prefrontal kortekste glial hücre kaybı ve nöronal anomaliler gözlenmiştir. Stres modellerinde, azalmış aksonal dallanma ve yoğunluk gösteren noradrenerjik aksonlar bulunmuştur. Serotonerjik akson tomurcuklanması BDNF’ye bağlı gözükmektedir ki bu da strese maruz kalma sonrası azalmış görülür. Öyle gözükmektedir ki, stres ve kronik stresle ilişkili bozukluklar nöronal atrofi ve muhtemelen açık nöronal dejenerasyonu artırabilir. Dahası, hipokampal nöronlar ergenliğe kadar ve ergenliğin bir kısmında da, sürekli proliferasyon geçirirler. Bu sürekli nörogenез 5-HT varlığına bağlıdır ve adrenal steroidlerce inhibe edilir. Nitekim depresyonda her ikisi de değişmiştir. Kanıtların bir araya toplanması neticesinde, antidepressan tedavisinin hipokampal nöronların atrofisini tersine çevirebileceği,

hücrelerin hayatta kalımını artırabileceği ve monoamin aksonal tomurcuklanmasını hem kemirgenlerde hem de insanlarda artırabileceği ifade edilmektedir (115-117).

Depresif durumda nöronal popülasyondaki bu değişikliklerin, afektif nöral devrenin regülasyon bozukluklarına katkıda bulunması mümkündür; kötüleşen semptomlara ve tedaviye direnç sebepleri olabilir. Hipokampus ve prefrontal kortekste azalmış nöronal yoğunluk ve atrofi, muhtemelen azalmış aktiviteye ve duyarlılığa yol açmaktadır. Birlikte, bu işlemler kortikal ve hipokampal alanların, amigdala ve bağlantılı devrelerinin stres/korku yollarını inhibe etme ya da modüle etme yeteneğini azaltmak suretiyle, depresyonda bir dengesizlik halinin elde edilmesini sağlamaları olasıdır. Depresif ya da anksiyöz durum, stres/korku yollarının kolaylıkla 'kapatılmadığı' ya da normale döndürülemediği durumlardan birisidir, ve birey kronik bir anormal afektif duyarlılık durumu içinde kalır.

d- Nörobiyoloji ve genetik arasındaki etkileşim: Depresyonun nörobiyolojik seviyede işleyişine dair mevcut modeller, stresi depresif halin nedensel bir aracısı olarak algılayan kavrama çok sıkı bağlıdır. Aslında veriler, depresyonun gen-çevre etkileşimine mükemmel örnek teşkil eden bir bozukluk olduğunu ileri süren hipotez ile uyumludur. Sayısız aile, evlat edinme, ve ikiz çalışmaları, depresyon geliştirme olasılığının genetik yükünü yaklaşık %35-50 arasına koyarken, çevresel yük ise %50-65 olarak açıklamaktadır. Şekil 7, genler ve çevrenin, gelişim süresince karakter hassasiyetinin fenotipini (ki bu da süregelen çevresel streslerle birleşerek depresyonla sonuçlanabilir) etkilemek üzere oynadığı etkileşimin rollerini ortaya koymaktadır.

Beynin ergenlikte dahi nöral plastisite gösterdiği aşıkardır; gen ürünleri nöronal işlemler üzerinde rol oynayarak ilk gelişimi, süregelen öğrenmeyi ve ergenlikte homeostatik duyarlılığı etkilerler. Fakat beyin, çevresel bilgiyi entegre etmek üzere evrim geçirmiştir ve sürekli olarak çevre tarafından biyokimyasal ve fiziksel anlamda şekillendirilir. Bu nedenle, depresyonun en azından kısmen çevresel olarak oluşturulduğu gerçeği, konjestif kalp yetmezliği, akciğer kanseri ya da tip II diyabetin kısmen çevresel olarak da oluşturulan kompleks genetik bozukluklar olduğu yönündeki bulgulardan daha şaşırtıcı veya daha aşıkardır (1).



**Şekil 7. Major depresyon gelişiminde gen - çevre etkileşimi (1)**

### **Genetik Etmenler**

Genetik epidemioloji, depresyon da dahil olmak üzere ruh hali bozukluklarının önemli ölçüde genetik faktörlerden etkilendiğine ve bu genetik bileşenin hayli kompleks, poligenik ve epistatik olduğuna dair güçlü kanıtlar elde etmiştir. 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-esnekliği 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 Bipolar Tip I Bozukluk'ta genetik geçişin, Major Depresif Bozukluk'tan çok daha güçlü olduğu sonucuna varılmıştır (48).

a- Aile ilişkilendirme 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 2,8'lik bir göreceli risk olarak gösterildi. Depresyonda erken başlangıç yaşı ve çoklu evreler görülmesi ailesel toplama artırıyor gözükmektedir 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. Depresyonla ilişkili genetik faktörler, genel anksiyete bozukluğununkiler ile büyük oranda ortaktırlar, ancak çevresel belirleyicilerin ayrı olduğu görülmektedir. Bu görüş, depresyon ve anksiyetenin ortak hassasiyetleri paylaştığını, fakat dikkatin yoğunlaştırılması veya psikososyal sorumluluk gibi boyutlarda farklılık gösterdiklerini ileri süren, güncel duygusal bozukluk modelleri ile uyumludur. Yaşamsal olaylar depresyonu hızlandırabilecek olsa da, ailesel sorumluluğun 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. Bunların elbette ki güçlükleri vardır, öncelikle biyolojik ebeveyninden tanınan 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 göreceli riski için

ana bileşenin genetik olması gerektiğini kuvvetle gösterir. Yinede, bu çalışmalar sınırlı istatistiki güce sahiptir ve kalımsal riskin tespit edilmesinde nispeten sınırlı kullanımda kalmaktadırlar (1).

Bipolar Tip I Bozukluğu için yapılan tek evlat edinme çalışmasında da genetik temel desteklenmiştir. Evlat edinme çalışmalarında ayrıca, evlat edinilmiş ve duygudurum bozukluğu olan çocukların biyolojik anne ve babalarında da, evlat edinilmemiş duygudurum bozukluğu olan çocukların anne ve babalarında da duygudurum bozukluğu prevalansının benzer olduğu bulunmuştur. Evlat edinen anne-babalardaki duygudurum bozukluğu prevalansı genel toplumdaki prevalans kadardır (48).

c- İkiz çalışmaları: Diğer bozukluklarda olduğu gibi burada 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 bireyleri tarafından monozigot ikizlere dizigot ikizlerden çok daha fazla benzer şekilde davranıldığı yönünde bulgular vardır (özellikle de gelişimin erken dönemlerinde), 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 (1). 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 (1).

Verilerin yoğunluğu, unipolar ya da majör depresyonun açıkça genetik, kalımsal olduğunu öne sürer. Bu çalışmalar muhtemelen genetik katkıyı gözardı etmektedir 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 kalımsal tahminlere yaklaştığı ifade edilmektedir (1).

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 (48).

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- muhtemelen daha az anlamlı olduğunu ortaya koymuştur (2).

d- Bağlantı analizi çalışmaları: Uzatılmış soy ağaçlarının bağlantı analizi, mono genik 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 alakalı 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. Ruh hali bozukluklarının, 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 gendeki nadiren hastalık oluşturan bir mutasyonu, vak'aların çoğu açıklayamayacak olmasına karşın, böylesi büyük bir gen etkisinin tanımlanması, ruh hali bozukluklarının çok az anlaşılmış olan patofizyolojisinin incelenmesini kolaylaştırabilir (2).

Klinik alttipin (örn. Erken başlangıç yaşı, strese tepkisellik, intihara yatkınlık) tanımlanması hedefine yönelik ayrımsal psikopatolojik soruşturma, gerçekten monogenik bir ailenin tespit edilmesi olasılığını arttırabilir. Analiz, kalıtım modeline ek olarak, varyantın nüfuz etmesine ve duyarlılık allelinin toplum genelinde görülme sıklığına ilişkin tahminlere de gerek duyar. Afektif bozukluklar için, diğer birçok karmaşık hastalıkta da olduğu gibi, bu parametreler bilinmemektedir. Bu nedenle, parametrik olmayan yöntemler tercih edilir; örneğin hasta soy ağacı üyesi yöntemi gibi ki bu hasta akraba çiftlerini özellikle de kardeşleri inceler. Kardeşlerin allellerinin ortalama olarak %50'si ortak olduğundan, aynı hastalıktan etkilenmiş kardeş çiftleri, hastalık genine yakın konumdaki işaretleyicilerde artmış allel ortaklığı göstereceklerdir. Bu yöntem hastalığın baskın, çekinik veya mendelyen olmayan karakterde olup olmamasından bağımsızdır (2).

Bipolar bozukluk, ömür boyu yaklaşık %1'lik bir riske sahip, bireylerin ileri depresyon ve mani evreleri geçirdiği, ciddi bir afektif bozukluktur ve bağlantı analizi kullanılarak en sık incelenen ruh hali bozukluğudur. Bugün, pek çok ailedeki bipolar

bozukluğun çoklu genlerden ve de çevresel faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir. Gen-gen ve gen-çevre etkileşimleri bu nedenle bu karmaşık bozukluğun nedenlerini anlamak yönündeki çabaları zorlaştırmaktadır. Lokus Heterojenliği'nin de mevcut olduğu düşünülmektedir ki bunda muhtemelen aynı ailede dahi farklı pek çok gen bozukluğa katkıda bulunur (118,119).

Major depresyon üzerine yapılan bağlantı sonrası çalışmaları kötü tasarlanmış olmanın sıkıntısını çekmiş ve sadece çok küçük sayıda aileyi kapsamıştır. Zubenko ve ark.'ları (120) 81 ailede tekrarlayan majör depresyon gelişmesini etkileyebilecek pek çok kromozom bölgesi bildirmiştir. Olasılık oranı skorunun gözlenen en yüksek logaritması, cAMP CREB1'in, her yerde bulunan bir çekirdeksel transkripsiyon faktörü, 121 kb proksimalinde yer alan D2S2321 (205 cm) işaretçisinde görülmüştür. 19 kromozomal bölge, genomun tümünde istatistiki anlama sahip bağlantı tepeleri içermektedir. 6 bağlantı tepesi, cinsiyetin ve CREB1 bölgesi ile epistatik etkileşimin etkilerine göre kontrol edilen, ko-varyans analizinden sonra açığa çıkarılmıştır. Bağlantılı kromozomal bölgelerde yer alan aday genlerin sistematik bir analizine dayanılarak, bu genlerden elde edilen gen ürünlerinin CREB üzerinde birleşen hücresel sinyalizasyon yollarına katıldığı ve CREB'in aşağısındaki hedef genlerinin alelik varyantlarının ruh hali bozukluklarına duyarlılığı etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. CREB pek çok hücre türünde merkezi düzenleyici protein olduğundan, klinik olarak uygun bir depresif sendromu oluşturan depresyonla ilişkili endofenotiplerin belirlenmesi için, ek spesifik karakteristik özelliklere sahip özel (protein) faktörlerin genetik riske katkıda bulunması olasıdır. Bir sonraki karmaşıklık seviyesine, depresif spektruma ait bir bozukluğu bulunan hastalarda hastalık mekanizmasını (ve de tedaviye cevabı ve hastalığın uzun dönemde seyrini) değiştiren bu genetik faktörlerin tanımlanması ile ulaşılabacaktır (2,120-123).

Abkevich ve ark.'ları, 110 soy ağacından seçilen, güçlü bir majör depresyon aile geçmişi bulunan 1890 birey üzerinde bir genom çapında tarama gerçekleştirmiş ve 12q22-12q23.2 kromozomunda majör depresyon için cinsiyet-spesifik dispozisyon bölgesinin mevcudiyetine dair güçlü kanıtlar sunmuştur. İlginçtir ki, nörotisizm kişilik özelliğinde çeşitliliği etkileyen QTLs için yapılan önceki bir bağlantı analizi de 12q23.1 kromozomu üzerinde cinsiyet-spesifik bir bölge tespit etmiştir. Bu üç bağlantı analizine ait bulgular sayısız tekrar gerek duysa da, psikiyatrik hastalıklarda yer alan bir veya daha çok genin 12q kromozomu üzerinde bulunduğu dair önceki bulguları doğrulamaktadırlar (2,124,125).

Farklı kromozomlar üzerinde pek çok aday bölge: “1q, 4p, 10p, 12q, 13q, 18p, 18q, 21q, 22q ve Xq” gibi öne süren önemli sayıda bağlantı çalışması yayımlanmıştır, ancak hiçbir major depresyon ya da bipolar bozukluk duyarlılık geni henüz tanımlanmamıştır. Bildirilmiş olan tüm genom taramalarının güncel bir meta analizi 13q ve 22q üzerindeki bipolar duyarlılık bölgesi için en güçlü kanıtı bulmuştur. Aynı bölgeler şizofren spektrum bozukluklarında da etkili olup, dolayısıyla duyarlılık genlerinin paylaşımını desteklemektedirler. “2p, 4q, 6q, 7q, 8q, 9q, 10q, 14q, 16p ve 17q29-32 kromozomları” üzerindeki bölgeleri içeren ek bir bölge de bipolar bozukluk ile ilişkilendirilmiştir, fakat bağımsız çalışmalarca tekrarlanması gerekmektedir. Ne var ki, bu kromozomal bölgelerden bazıları bağlantı açısından anlamlı bulgu kriterlerini sağlamasına rağmen, bağlantı bölgelerinin daraltılması ve aday genlerin tespit edilmesinin zor olduğu görülmüştür ve henüz hiçbir genin bipolar bozukluk riskini etkilediği sonucu gösterilmemiştir (2,126,127).

Diğer taraftan, ne kadar dikkatli değerlendirilirse değerlendirilsin klinik tanı nörobiyolojik (boyutsal) süreçleri yansıtmaz ve bu nedenle genetik analiz için uygun fenotip olmayabilir. Gelecekteki çalışma tasarımları için, daha homojen hastalık fenotiplerinin ya da klinik alt tiplerin, örneğin katatonik özelliklerin mevcudiyeti veya antibipolar tedaviye cevap ya da daha az genetik karmaşıklığa sahip fonksiyonel nöral görüntülemeye türetilmiş endofenotiplerin (tercihen biyolojik olarak ölçülebilir ama mutlaka hastalığa özel olmayan) tanımlanması mutlak bir gereklilik olmasa da bir ön gerekliliktir. Kromozomal düzenlemeler de, örneğin şizofrenik ve afektif bozukluklar ya da diğer kromozomal sapmalarla, örneğin “22q11 mikrolelesyonu” ilişkilendirilen, “kromozom 1 ve 11’in dengeli translokasyonu” gibi, bir aday genin kromozomal konumunu tespit etme potansiyeline sahip olabilir. Son olarak, topluluk izolatları tüm hasta bireylerin aynı hastalık alleleline sahip olması olasılığını artırmak amacıyla kullanılabilir (2,128,129).

Bağlantı analizinin küçük gen etkilerini saptama gücü, en azından gerçekçi bir grup büyüklüğünde, epeyce sınırlı olduğundan; depresyon üzerine moleküler genetik araştırmaları temelde, etyolojik veya patofizyolojik alakası bulunan aday genlerin içinde veya yakınındaki DNA varyantlarını kullanan, ilişkilendirme analizlerine dayandırılmıştır. Beyin nöral iletimi bileşenlerinin fonksiyonelliği üzerinde önemli etkiye sahip gen varyantları, 5-HT sistemi gibi, mantıklı bir başlangıç noktası oluşturmaktadırlar. 5-HT ve serotonerjik gen ekspresyonunun beyin gelişimi ve de erişkin dönemde sinaptik plastisite-

esneklik- esnasında çok sayıda işlemde yer aldığı yönündeki bulguları birleştiren çizgilere dayanarak, depresyonla ilişkili mizaçsal yatkınlıkların ve davranışların 5-HT fonksiyonunun genetik olarak tetiklenen çeşitliliğinden etkilenmesi olasıdır. Sonuç olarak, 5-HT taşıyıcısının (5-HTT, 5-HT fonksiyonunun kontrolünde kritik konumda yer alan bir protein) genetik varyantlarının depresyon ve bipolar bozukluk da dahil olmak üzere ruh hali bozukluklarına katkısı, pek çok bağımsız toplum-temelli ve aile-temelli çalışmada araştırılmıştır. Dahası, 5-HTT geninin (5-HTTLPR) 5' ucundaki transkripsiyon kontrol bölgesinde, 5-HTT ekspresyonu ve fonksiyonunda allelik varyasyona sebep olan bir tekrarlamaya polimorfizminin, anksiyete, depresyon ve saldırganlık (nörotisizm ve hoşluk) gibi negatif duygusal kişilik özellikleri ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Kısa ve uzun 5-HTTLPR varyantları; 5-HTT gen promotörü, 5-HTT protein konsantrasyonu, lenfoblastoid hücrelerde 5-HT alım aktivitesi, ölüm sonrası alınan insan beyninde raphe kompleksinde mRNA konsantrasyonları, trombosit 5-HT alımı ve içeriği, farmakolojik zorlama testleri ile değerlendirilen 5-HT sistemi tepkiselliği, triptofan tüketimini takiben görülen ruh hali değişiklikleri ve insan beyni 5-HTT'sinin in-vivo SPECT görüntülenmesinin transkripsiyon aktivitesini -kısa varyant düşük 5-HTT ekspresyonu ve fonksiyonu ile ilişkilendirilecek şekilde- ayrımsal olarak ayarlar (131-134).

e- Depresyonla bağlantılı genetik özellikler: Giderek artan miktarda bulgu, nörotisizm ya da anksiyete gibi kişilik özelliklerini ruh hali bozukluklarının komorbiditesi ile ilişkilendirmektedir. Nörotisizmin ürkeklik, depresyon, negatif duygusallık ve stres tepkiselliğinden oluşan boyutsal yapısı sistematik araştırmalar ile açıklanmıştır. Nörotisizmin kişilik skalası ile gösterildiği üzere, genel duyarlılığın anksiyete ve de depresyon ile birlikte genetik olarak üst üste binmesi olasıdır. Bu nedenle, depresyonun mevcut ortak tanı sistemlerinde depresyonla ilişkili kişilik bozukluklarından ayrılması, kişilik ve ruh hali bozuklukları arasındaki ilişkiye ve de bu karşılıklı ilişkinin tanısal bütünlükte heterojenite üzerine etkisine, uzun dönem gidişata ve tedaviye cevaba olan ilgiyi artırmıştır. Bu kavram, nörotisizm için 5-HTTLPR gibi bir QTL bulunduğu, aynı QTL'nin anksiyete ve depresyon semptomları ile de ilişkili olması gerektiğini savunabilir. Dolayısıyla, anksiyete ve ruh hali bozukluklarının negatif duygusallıkta aşırı ucu temsil etmesi olasıdır. Genel olarak bir bozukluk şeklinde görülen varyasyonun boyutlarının aşırı uçlarına katkıda bulunan genetik faktör nicel olarak (nitel değil), dağılımın geri kalanından farklı olabilir. Bu olaylar dizinin farklı bozukluklar ile

ilişkilendirilen karmaşık özelliklerin genlerini tespit etme açısından önemli anlamları vardır (135-137).

Ancak 5-HTTLPR kişilik ilişkilerinin etki boyutları (tutarlı olarak genetik faktörlerin nörotisizm ve ilişkili diğer kişilik özelliklerindeki çeşitliliğe %40-60'lık bir katkı sağladığını gösteren bu ve bununla alakalı ölçüleri kullanan ikiz çalışmalarından elde edilen tahminlerine dayanarak) bu polimorfizmin söz konusu davranışsal yatkınlıklar üzerinde toplam çeşitliliğin %5'inden azına tekabül eden yalnızca orta düzeyde bir etkisinin olduğunu gösterir. İlişkiler, depresyonla ve anksiyete ile bağlantılı özelliklere genetik katkının yalnızca ufak bir kısmını temsil ederler. Aslında karşılaştırılabilir boyut veya epistatik etkileşimin ek bir katkısı diğer nicel özelliklerin incelenmesi sırasında bulunmuştur. Bu nedenle sonuçlar, sürekli olarak dağıtılan özelliklerde tek bir ortak polimorfizmin, minimal olmasa da, küçük olmasının muhtemel olduğu görüşü ile uyumludur (133).

5-HTT fonksiyonunun allelik varyasyonunun kortikal aktivite üzerinde düzenleyici bir etkisi, genotip-fenotip ilişkilerine beyin fonksiyonel görüntülenmesi ile erişilebileceğine dair ilk bulguları sunmuştur. Hariri ve ark.'ları düşük aktiviteli kısa 5-HTTLPR varyantının 1 ya da 2 kopyasına sahip bireylerin, yüksek aktiviteli uzun alel açısından homozigot bireylerle karşılaştırıldığında ürkütücü uyaranlara cevap olarak daha fazla amigdala nöronal aktivitesi sergilediğini fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirerek, bildirmişlerdir. Bu bulgular, serotonerjik fonksiyonun genetik olarak tetiklenen varyasyonunun, insan duygusal davranışının altında yatan beyin bölgeleri tepkisine katkıda bulunduğunu doğrular ve amigdalanın duygusal uyanlar karşısında ayrımsal uyarılabilirliğinin artmış korku ve anksiyete-ilişkili cevaplara katkıda bulunabileceğini göstermektedir (2,138).

5-HTT proteininin yapısını değiştiren varyantlar nadir görülür ve bunların 5-HT alım aktivitesini değiştirme potansiyeli hala saptanamamıştır. Bu varyantların çoğunun taşıma aktivitesi üzerine fonksiyonel bir etki ya da davranışsal bir fenotip veya bozukluk ile olan ilişkiye göre incelenmesi gerekmektedir. Yine de 5-HTT geninin kodlayıcı dizisini değiştiren, 2 sinonim olmayan SNP, kompleks serotonerjik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili fenotipler OKB ve diğer 5-HT spektrum bozuklukları da dahil olmak üzere) ile birlikte dağılım gösterdiği ya da şiddetli depresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. OKB, belirgin sıkıntılara neden olan saplantılar veya zorunluluklar ile karakterizedir ve bireyin normal rutini veya fonksiyonlarını olumsuz yönde önemli ölçüde etkiler. Saplantılar

tekrarlayıcıdır ve bireyin yok saymaya ya da baskılamaya çalıştığı inatçı fikirler, düşünceler, dürtüler veya imgelerdir; diğer yandan zorunluluklar bir saplantıya cevap olarak rahatsızlık, endişe ve anksiyete ve ya korkulan bir olayı nötralize etmek ya da önlemek amacıyla gerçekleştirilen tekrarlayıcı, amaçlı ve kasıtlı davranışlardır. OKB sıklıkla depresyon da dahil olmak üzere diğer bozukluklar ile birlikte görülür (2,139, 140).

5-HTT geninde korunmuş bir Ile-425-Val yer değişimi ile sonuçlanan bir missense (sessiz) mutasyonu OKB'lu ve benzer bozukluklu 2 hasta birey ve bunların aile üyelerinde saptanmıştır. Varyantı bulunduran 7 aile üyesinden 6'sında OKB veya OK kişilik bozukluğu mevcuttu. Ayrıca Ile-425-Val varyantlı hasta bireyler ve bunların en yakın aile üyeleri; otizm, sosyal fobi, anoreksiya nervoza, tik bozukluğu, depresyon ve alkol kullanımı ya da bağımlılığını kapsayan bozukluklar için tanısal kriterleri sağladılar. Evrimsel olarak korunan Ile-425-Val değişimi transmembrane domain 8'de (TMD8) konumlanmıştır ve 5-HTT proteininin alfa-helikal sekonder yapısını, ve sonuç olarak taşıyıcı fonksiyonunu değiştirebilir. İnsan hücrelerinde mutant 5-HTT geni cDNA'sı ekspresyonu üzerine yapılan çalışmalar, nitrik oksitle uyarılmış bir yolda, 5-HT taşıyıcısının yapıcı aktivasyonu sonucu 5-HT alımında iki kat artış sağlayan bir fonksiyon kazancı göstermiştir. Bir araya getirildiğinde bu bulgular, kodlayıcı dizi ile ilişkili fonksiyon kazandırıcı mutasyonlarının, bazı ailelerdeki serotonerjik fonksiyon bozukluğu ile bağlantılı psikopatolojinin ekspresyonuna katkı sağlayabileceğini kuvvetle gösterir (141,142).

İlginçtir ki, OKB ve otizimli bir aileden gelen Ile-425-Val varyantını taşıyan iki erkek kardeş aynı zamanda, önceden hem OKB hem de otizm ile ilişkili bulunan ya da tercihen bu hastalıklarla aktarılan, uzun/uzun 5-HTTLPR genotipine sahiptirler. Dahası TMD4'te konumlanmış bir korunmuş Leu-255-Met yer değişimi, ayrıca kısa/kısa 5-HTTLPR genotipi (anksiyete ve depresyon ile ilişkili özelliklerde rol oynar) de taşıdığı saptanan delüsyonal depresyonlu bir hastada saptanmıştır. Muhtemelen, düşük 5-HTT gen ekspresyonu çeşitli türlerde yüksek derecede korunmuş olan Leu-255-Met varyantı ile etkileşimli olarak 5-HTT fonksiyon ya da düzenlenmesini daha da bozabilir. Ortak görülme durumlarının ve gen ekspresyonu ve protein yapısında allelik çeşitliliğin muhtemel iş birlikçiliğinin bu iki örneği, 5-HTT geni varyasyonlarının her ikisinde de aynı fonksiyon-kazancı ve fonksiyon-kayı yönlerinde, fonksiyonel sonuçlara sahip olması ile bir "ikili vuruş"u temsil edebilir (143-147).



5-HTT geni ve bunun ekspresyonundaki allelik benzer biçimde, 5-HT1A reseptör (HTR1A) geninin transkripsiyon kontrol bölgesinde fonksiyonel bir SNP (C-1019-G) anksiyete ve depresyon ile ilişkili kişilik özellikleri ve de depresyon ve intihar eğilimi ile ilişkilendirilmiştir. İnvitro deneyler G varyantının transkripsiyon düzenleyicilerinde (baskılayıcılar ve artırıcılar) 5-HT1A reseptör ekspresyonu ve fonksiyonunda allelik çeşitliliğe yol açabilecek farklı bağlanma etkinliği gösterdiğini ortaya koymuştur. Panik bozukluğun agorafob alttipi de HTR1A ile ilişkili gözükmemektedir. Bu bulgular, anksiyete ve depresyon patofizyolojisinde ve de anksiyolitik ve antidepresan ilaçlara tepki modelinde 5-HT1A reseptörünün devrede olduğunu savunan çoklu kanıtlar dizisine daha fazla destek sağlamaktadır. Panik bozukluklu ve depresyonlu hastalar 5-HT1A reseptörünün aracılık ettiği hipotermik ve nöro-endokrin cevaplarda, hem presinaptik hem de postsinaptik 5-HT1A reseptörlerinde bir fonksiyon bozukluğunu ifade eden, bir hafifleme sergilerler. Benzer şekilde, pozitron emisyon tomografisi ile değerlendirilen, 5-HT1A reseptörlerine ligand bağlanmasında bir düşüş, depresyonlu hastaların ön beyin alanlarında ve raphelerinde gösterilmiştir. Majör depresyonlu hastaların 5-HT1A reseptörlerinde down-regülasyonu ve hiposensitivitesi antidepresan ilaç tedavisi ile tersine çevrilemez. Bu nedenle düşük reseptör fonksiyonu, hastalığın bir özelliği ve dolayısıyla bir patojenik mekanizması olduğu görüşünü daha da destekler niteliktedir (148-155).

f- Gen ekspresyonu profillenmesi: Büyük kapsamlı, yüksek işlem hacimli, cDNA mikroarray teknolojisi artık depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi nöro-psikiyatrik bozukluklu hastalardan ölüm sonrası alınan beyin örneklerinde değişmiş gen ekspresyonu modellerinin tespit edilmesine imkan tanır; bu söz konusu karmaşık hastalıklarda gen fonksiyonunun anlaşılmasında önemli bir basamaktır. Bipolar bozuklukta pek çok genin ekspresyonunda değişiklik bildirilmiştir. Mikroarrayler ve diğer teknikleri kullanan çalışmaların bir meta- analizi nöral iletim, nöronal ve glial hücrelerin hayatta kalması ve sinyal iletimi ile alakalı genlerin ekspresyonunda değişiklikler saptamıştır. Depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreninin gen ekspresyonunda bir çok değişikliğin ortak olduğu görülmektedir. Bipolar bozukluk, pek çok genin düşük ekspresyonu ile ilgiliyken ve değişikliklerin genel seyri açısından şizofreniye daha çok benzerlik gösterirken; depresyon en düşük sayıda değişikliği gösterir. Şaşırtıcıdır ki, azalmış glial fibriler asidik protein seviyesi ve oligodendrit sayısı depresyon, bipolar bozukluk ve şizofrenide görülmüştür ve glial fonksiyon bozukluğunun tüm bu hastalıklar için ortak bir substrat olabileceği öne sürülmektedir. Bu gözlemler, nöropsikiyatrik bozukluklarda glial

anomalileri açıklayan sayıları giderek artan raporlarla uyumludurlar. Glial hücreler nöronal gelişimi, plastisiteyi ve hayatta kalmayı etkileyen homeostatik ve düzenleyici işlevler için merkezi olduğundan, bu kavram nitrik oksit, glutamat, DA ya da seotonin nöral iletiminin glial düzenlenmesinin veya kalsiyum homeostazisinin bu bozukluklar için özel bir öneme sahip olabileceğini öne sürer. Son olarak, hücre sistemlerinde ve hayvan modellerinde klinik olarak verimli ilaçlarla ilişkilendirilen gen ekspresyon modellerinin profillenmesi tamamlayıcı bir yaklaşımı temsil eder ve ilaç mekanizmalarının anlaşılmasında yeni görüşler sunabilir (156–160).

g- Hayvan modelleri: Hayvan modelleri üzerindeki nicel genetik araştırmalar temelde inbred (aynı soydan gelen hayvan dölünden elde edilmiş) soy ve seçme çalışmalarından ibarettir. Farelerin farklı inbred soyları arasında yapılan karşılaştırmalar depresyon ve anksiyete ile ilişkili davranışların ölçülerinde önemli farklılıklar ortaya koyarken, soylar içi farklılıklar çevresel faktörlere atfedilebilir. İnbred ve rekombinant inbred soy çalışmaları, genetik etkilerin dikkatle incelenmesinde, genotip ve çevre arasındaki etkileşimin incelenmesinde, ve yatkınlık-stres modelinin test edilmesinde oldukça verimlidir (2).

İlgilenilen bir fenotipi sergilemeleri içi seçici olarak yetiştirilen fare soyları; ürkeklik, duygusallık ve davranışsal umutsuzluğu da kapsayan davranışsal özelliklere katkıda bulunan genetik bölgelerin tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Ancak bağlantı analizleri yalnızca kabaca bir kromozomal bölge ortaya koymaktadır, halbuki bir sonraki aşama pozisyonel klonlama ile bağlantılı genlerin tespit edilmesidir ki bu hala zorlayıcı bir görev halindedir. Fareler ve insanlar syntenic kromozomal bölgelerde haritalanmış pek çok ortak ortholog gene sahip olduğundan, kemirgenlerde bir ya da daha fazla korku-bağlantılı davranış tipi için tanımlanmış genlerin, insan anksiyetesi için hayvan modellerinde geliştirilmesi akla yatkındır. Genetik olarak değiştirilmiş fare kullanılarak gen fonksiyonunun değerlendirilmesini ve polimorfik genlerin kromozomal haritalanmasını takiben davranışsal parametreler incelendi. Örnek olarak 5-HTT geninin hedefli olarak inaktive edildiği farelerdeki bulgular; gelişmekte olan insan beyninde ve de anksiyete-ilişkili özelliklerin altında yatan moleküler işlemlerde 5-HT homeostazisinin ve adaptif 5-HT alım fonksiyonunun, ayrıca depresyon ve bipolar bozukluk da dahil olmak üzere 5-HT spektrum bozukluklarının, bağlantılı olduğunu vurgular. Kemirgen, primat ve insan beyninde gelişimin kritik dönemlerinde, erişkin yaşamda ve yaşlılıkta 5-HTT'nin sinaptik bağlantıların entegrasyonundaki muhtemel bir rolüne ilişkin artmakta olan

kanıtlara karşın, bu iyi ayarlanmış işlemler kapsamında yer alan moleküler mekanizmalara ilişkin bilgiler hala parça parçadır. Bu nedenle ayrıntılı genetik ve davranışsal analizlerin birleştirilmesi, varyasyon üzerinde ve murine depresyon ve anksiyete ile ilişkili davranışların gelişmesinde etkileri olan pek çok genin tespit edilmesine yol açabilir (131,161-166).

Son olarak, farelerde koşullu knockout ve knockin (aşırı ekspresyon) tekniklerindeki son gelişmeler, depresyon ve anksiyete ile ilişkili davranışların nörobiyolojik temelleri ve nöral-gelişimsel süreçlerini anlamamızı giderek daha fazla etkilemektedir. Ancak duygusal süreçleri düzenleyen veya ruh hali bozukluklarına sebep olan nöral substratların ve devrelerin çoğunluğu hala büyük oranda belirsizdir. İlerleme eksikliğinin nedenleri arasında duygusallığın ve davranışsal umutsuzluğun psikobiyojisine dair birkaç kavramsal bozukluk yer alır ve bunlar güvenilir depresyon modellerinin geliştirilmesini ve uygulamaya konmasını zorlaştırır. Ruh hali bozukluklarının klinik sunumu ve klinik kategoriler üzerinde görüş birliği bulunmaması depresif bozukluklar için fare modellerinin geliştirilmesini daha da karmaşık bir hale sokmaktadır. Tek başına hiçbir paradigmanın tanısallık bütünlüğü ya da ruh hali bozukluklarının tedaviye cevabını taklit etmemesi şeklindeki ikilem, geçerli fare modelleri geliştirmedeki başarısızlıktan ziyade sınıflandırmadaki yetersizliği yansıtabilir (166).

h- İnsanlarda ve primat modelinde gen-çevre etkileşimi: Bugünkü mizaç ve davranışsal özelliklerin genetik temelleri uzak atalarımız arasında seçici güçleri ortaya koyabileceğinden, araştırma çabaları bugünlerde insan olmayan primatlar, özellikle de Rhesus macaques, üzerine yoğunlaştırılmıştır. Bu primat modelinde, çevresel etkiler muhtemelen daha az karmaşıktır, daha kolay kontrol edilebilir ve dolayısıyla davranış ile genler arasındaki ilişkilerin karıştırılmaları daha az olasıdır. Rhesus maymunlarındaki tüm duygusallık formları (ana kategoriler anksiyete ve saldırganlıktır) çevresel faktörlerce kontrol ediliyor gözükmektedir ve anne-bebek ilişkisinde belirgin kesintiler muhtemelen artmış riski ortaya koymaktadır (2).

Psikobiyojide en çok tekrar edilen bulgulardan biri dürtüsel saldırganlık ve intihara eğilimli davranış esnasında beyinde ve BOS'da düşük 5-HIAA, 5-HT'nin ana metabolitinin gözlenmesidir. Rhesus maymununda, sisternal BOS 5-HIAA konsantrasyonları ile ölçülen, beyin 5-HT geri dönüşü güçlü bir kalıtsal bileşen gösterir ve bireyin yaşamı süresinde kanıtlanabilir bir kararlılık göstermesi nedeniyle özellik

benzeridir. Doğumda annelerinden mahrum kalan ve yalnızca yaşlıları tarafından yetiştirilen rhesus maymunlarında, sağlıklı bir biçimde değiştirilmiş BOS 5-HIAA seviyeleri ile gösterildiği üzere, erken deneyimlerin santral 5-HT sisteminin fonksiyonu açısından ve de anksiyete, depresyon ve saldırganlık ile ilişkili davranışlar gibi uzun vadeli sonuçları bulunmaktadır. Anneden ayrılma modeli, bu yüzden, santral 5-HT geri dönüşü ve 5-HTT geni transkripsiyon kontrol bölgesindeki polimorfizm (rh5-HTTLPR) arasındaki ilişkiler açısından test edilmesi yoluyla gen-çevre etkileşiminin incelenmesinde kullanılmıştır. Bulgular rh5-HTTLPR genotipinin rhesus maymunlarında BOS 5-HIAA konsantrasyonlarının tahmin edici değerinde olduğunu; ancak erken deneyimlerin sonraki 5-HT sistem fonksiyonundaki varyasyona ki bu da 5-HTT geni ve beyin 5-HT geri dönüşünün direkt bir ölçümü ve son olarak fonksiyonu arasında çevre bağımlı bir ilişki bulunduğuna dair özgün katkılar sağladığını öne sürmektedir. Anneden ayrılma gibi zararlı erken deneyimlerin sonuçları, 5-HTTLPR'nin ruh hali bozukluklarını etkileyebileceği yönündeki görüşle uyumlu gözükmektedir (167–170).

rh5-HTTLPR genotipinin interaktif etkisi ve sosyal oyunlarda erken yetişme çevresi ve saldırganlık da incelenmiştir. Uzun/kısa varyantlı bireyler ile karşılaştırıldığında, uzun varyant için homozigot olan bebek rhesus maymunlarının sert oyunlara katılması, 5-HTT genotipi ve yetişme koşulları arasında belirgin bir etkileşim ile birlikte daha olasıdır. Uzun allel için homozigot olanlarla karşılaştırıldığında, kısa alleli taşıyan yaşlıları tarafından yetiştirilmiş bebeklerin yaşlıları ile oynaması daha az muhtemeldir; halbuki anneleri tarafından yetiştirilmiş maymunlarda rh5-HTTLPR genotipinin sosyal oyun insidansı üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Anneleri tarafından yetiştirilmiş, sosyal olarak dominant maymunların saldırganlık göstermesi yaşlılarınca yetiştirilmiş olanlardan daha olasıdır. Buna karşılık yaşlılarınca yetiştirilmiş düşük aktiviteli kısa allele sahip maymunlar, uzun/uzun allele sahip olanlardan daha saldırgan davranışlar sergilemiştir. Saldırgan davranış açısından bu genotip-yetişme etkileşimi, kısa allele sahip, yaşlılarınca yetiştirilmiş deneklerin, rekabetçi bir karşılaşmada kazanmaları mümkün gözükme de, bir kez başladıktan sonra kalıcı bir nitelik edinen saldırganlık göstermeye daha yatkın olduklarını gösterir. Dahası, alkol alımı ve alkolün ortaya çıkardığı saldırganlık açısından yüksek karma skorları, erkek rhesus maymunlarında düşük aktiviteli rh5-HTTLPR varyant ile ilişkilendirilir, ki bu da tip II alkolizm için potansiyel bir model teşkil eder (171,172).

Hepsi birleştirildiğinde, bu bulgular, 5-HTT ekspresyonunun allelik varyasyonu ve santral 5-HT fonksiyonu arasında bir çevre-bağımlı ilişkiye dair kanıtlar sunmakta ve spesifik genetik faktörlerin primatlarda 5-HT aracılı davranışta rol oynaması olasılığını göstermektedir. Rhesus maymunları insanlarda düşük aktiviteli 5-HTTLPR varyantı ile gözlenen anksiyete, depresyon ve saldırganlık ile ilişkili kişilik boyutlarına paralel mizaçsal ve davranışsal özellikler sergilediklerinden dolayı, bireysel farklılıkların genetik mekanizmalarında evrimsel süreklilik aramak mümkün olabilir. Primatlarla yapılan çalışmalar, belli bir genetik yapı tarafından ortaya konan duyarlılığa katkıda bulunabilecek ya da tersine, farklı bir genetik yapı ile ilişkilendirilen davranışsal neticeyi geliştirebilecek çevresel faktörlerin tespit edilmesinde de faydalı olabilir (2).

Sonuç olarak genlerin, anksiyete ve depresyon da dahil olmak üzere, duygusallık üzerindeki etkisinin çoğunluğunun, genler ve çevre arasındaki etkileşime bağımlı olduğu giderek daha fazla kabul görmektedir. Bu tarz etkileşimler, çevresel etkilerin yalnızca uygun genetik arka planın varlığında ifade edilmesine yol açacaktır. Caspi ve arkadaşlarının güncel bir çalışması, 5-HTTLPR'nin 1 ya da 2 kısa versiyonuna sahip bireylerin yas, duygusal felaketler, hastalıklar veya işini kaybetme gibi stresli olaylar sonrasında depresyon yaşamalarının iki kata kadar daha fazla olası olduğunu sağlıklı bir biçimde doğrulamıştır. Dahası çocuklukta kötü davranışa maruz kalma, 5-HTTLPR'nin düşük aktiviteli kısa alleleline sahip bireylerde yaşamın ileriki evrelerinde depresif sendromlar geliştirme olasılığını önemli ölçüde artırmıştır. Bu sonuçlar genetik yatkınlık ve spesifik yaşam olaylarının bir kombinasyonunun zihinsel hastalık gelişimini kolaylaştıracak şekilde etkileşebileceği görüşünü daha da desteklemektedir. Bunun, kişilik genlerinin incelenmesindeki uygunluğu için etkileri, büyük oranda gözden kaçmıştır. Depresyon; anksiyete ve depresyon ile ilişkili özellikler, 5-HTT fonksiyonunun allelik varyasyonuna bağlanan kişilik boyutları ile sıkı ilişki içerisindedir. Anksiyete ve depresyon arasındaki yüksek komorbidite ve ortak genetik faktörler tarafından düzenlenmeleri için kanıtlar göz önüne alındığında, ruh hali bozukluklarına yatkınlığın, beyin üzerine olan etkisi genetik kontrol altında tutulan, çevresel etkilerce belirlenmesi muhtemeldir (174).

Caspi ve arkadaşlarının bulduğu bir diğer bulgu özellikle ilginçtir: çocuklukta kötü davranışa maruz kalmaya bağlı olarak ortaya çıkan erken travma, 5-HTT fonksiyonunun allelik varyasyonu ile etkileşir ve ruh hali bozukluklarının geliştirilmesine duyarlılığı artırır. Önemli ölçüde kanıt, duygusallık ve strese tepkiselliğin erken yaşam

deneyimlerince etkilenebileceğini öne sürer ve şiddetli erken yaşam dönemi travmalarının anksiyete ve afektif bozukluklar riskini artırabileceği uzun zamandır düşünülmektedir. Örneğin 7 şiddetli erken yaşam travmatik olayını içeren listedeki olaylardan 4'ünü yaşayan yetişkinler 4 kattan fazla artmış bir depresif semptomlar riski ve intihar girişimi riskinde yaklaşık 12 katlık bir artış sergiledikleri bildirilmiştir. Ancak, belli bir çocukluk travması ve spesifik bir yetişkin anksiyetesi ya da ruh hali bozukluğu arasında hiçbir direkt bağlantı kurulamamıştır ki bu diğer faktörlerin “muhtemelen genetik” travmatik olay tarafından hızlandırılan tam patolojiyi belirlediğini ileri sürer. Bireylerin, erken gelişimsel evrelerde kötü çevresel etkiler karşısında özellikle duyarlı olduğu yönündeki gözlemler, anne tarafından yapılan bakımın kalitesinin, yaşam boyu duygusal davranış biçimi ve beynin çalışması açısından önemli etkilerini gösteren hayvan çalışmalarınca doğrulanmıştır (173,175,176).

1- Depresyon ve moleküler genetik çalışmalar: Bipolar bozukluk ve şizofreni konularında epey aydınlatıcı olabilecek genom ekranlarını kullanan bağlantı çalışmalarına başlanmış olmasına rağmen, major depresyonu inceleyen bu tarz çalışmalardan elde edilip yayınlanmış veri hiç yoktur. Fakat sayısız aday gen bağlantı çalışması, depresyonun altında yatan biyokimyasal yollarla ya da depresyon tedavisi ile ilişkili olduğu düşünülen proteinleri kodlayan genlerin polimorfizminden yararlanılarak yürütülmüştür. Bu çalışmaların çoğunluğu ya hiç bir anlamlı bağlantı açığa çıkarmamış ya da polimorfizmin depresyonla bağlantısı bulunmadığını ( $LOD < -2$ ) istatistiki olarak göstermiştir (1).

Buna karşılık, SERT ve daha az olarak 5-HT reseptörleri üzerine yapılan çalışmalar yakın zamanlarda meyvelerini vermiştir. Farklı gruplarca gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda, 5-HT taşıyıcısının promotor bölgesindeki bir polimorfizm (5-HT taşıyıcı bağlantılı promotor bölge-5-HTTLPR) defalarca depresyon, anksiyete ve nörotisizm özellikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu polimorfizm, promotor bölgesinde, SERT'in transkripsiyon başlangıç noktasından yaklaşık 1000 baz çifti yukarıda yer alır. Kısa allel değişkeninin azalmış SERT geni ekspresyonu, azalmış SERT bağlanması ve azalmış 5-HT geri alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu veriler SERT geninin azalmış ekspresyonunun, artmış nörotisizm özellikleri, depresyon ya da anksiyete bozuklukları açısından artmış risk ile ilişkilendirilmiş olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmalar beyindeki 5-HT içeren nöronların kişilik özelliklerine katkıda bulunabileceği ve depresyon riskinde rol oynayabileceği yönündeki biyokimyasal verilerle tutarlıdır. VNTR'ları içeren, SERT geni içerisindeki bir diğer polimorfizmin majör depresyon ile

ilişkili olduğu bildirilmiştir, ancak diğer çalışmalar henüz bu bulguyu destekler nitelikte değildir. Majör depresyona katkıda bulunan tüm genetik çeşitliliği açıklamasa da SERT'in, optimal olarak eksprese edildiğinde, bireyi depresyon ve nörotisizm açısından artmış risk altına sokan bir gen olduğu görülmektedir (1,133).

Gratacos ve ark.'ları insan 15. kromozomunda bir duplikasyonu, panik ve fobik bozukluklar açısından önemli bir duyarlılık faktörü olarak tespit etmişlerdir. Bu bölgedeki aday genlerden biri, locus caeruleus bölgesinde NE üretiminin primer bölgesi- çokça eksprese edilen bir nörotrop faktör reseptörüdür. Depresyon ve anksiyete bozukluklarının yüksek comorbidite derecesi ve ortak semptomatolojisi göz önünde bulundurulduğunda, bu duplikasyonun bazı depresyon türleri için riski artırıp artırmadığını görmek ilginç olacaktır. Bu bulgu muhtemelen depresyonun ailesel şekillerini incelemede sitogenetik yaklaşımı canlandıracaktır (177).

### **Psikososyal Etmenler**

a- Yaşam olayları ve çevresel zorlanma: Duygudurum bozukluklarının ilk ataklarında sonraki ataklara göre atak öncesinde daha sık oranda zorlayıcı yaşam olaylarının görülmesidaha sonradan doğrulanmış olan eski bir klinik gözlemdir. Bu bağlantı hem majör depresif bozukluk, hem de bipolar tip I bozukluğu olan hastalar için bildirilmektedir. İlk atağa eşlik eden zorlanmanın beyin biyolojisinde uzun süreli değişikliklerle sonuçlandığışeklindeki bir kuram bu gözlemi açıklamak için önerilmiştir. Bu uzun süreli değişiklikler çeşitli nörotransmitter ve nöronlar arası sinyalleme sistemlerinin işlevsellik düzeylerinde değişiklikler yaratabilir. Bu değişiklikler nöron kaybına ve sinaptik bağlanmalarda aşırı azalmaya kadar gidebilir. Bu değişikliklerin net sonucu, dış bir zorlanma olmadan bile kişinin daha sonra bir duygudurum bozukluğu atakları geçirmesinde yüksek risk oluşmasına neden olmasıdır.

Bazı klinisyenler depresyonda yaşam olaylarının birincil ya da temel rol oynadığına inanırlar; diğer klinisyenler ise yaşam olaylarının depresyon başlangıcında ve süresinde sadece sınırlı rol oynadığını savunmaktadırlar. Geç başlangıçlı depresyon ile birlikte en sık görülen yaşam olayının, 11 yaş öncesi anne-baba kaybının olması durumudur ki, bu yorumlanması en zor veri olarak ifade edilmektedir. Bir depresyon atağının başlangıcında en sık görülen çevresel zorlayıcı ise eş kaybıdır.

Aile işlevselliği ve duygudurum bozukluğu, özellikle de majör depresif bozukluğun başlangıcı arasındaki ilişkiyi ele alan bir çok kısa bildiri yayınlanmıştır.

Birkaç makalede ailede gözlenen psikopatolojinin hasta tedavi edilmekteyken ve hatta iyileştikten sonra bile sürme eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Dahası, ailedeki psikopatoloji düzeyinin hastanın iyileşme oranını, semptomların geriye dönmesini ve iyileşme sonrası uyumu etkileyebileceği ifade edilmektedir. Klinik veriler hastanın aile yaşamının değerlendirilmesinin ve aile ile ilgili herhangi bir stresi tanımlamanın önemini vurgulamaktadır (48).

a- Hastalık öncesi (premorbid) kişilik etkenleri: Kişiyi depresyona yatkın kılan tek bir kişilik özelliği ya da tipi saptanmamıştır. Hangi kişilik yapısında olursa olsun tüm insanların uygun koşullar altında depresyona girebileceği, ancak oral-bağımlı, obsesif kompulsif, histrionik gibi bazı kişilik tipleri, yansıtma ve diğer dışavurucu savunma mekanizmalarını kullanan antisosyal, paranoid ve diğer kişilik tiplerinden daha fazla depresyon riski altında oldukları ifade edilmektedir (48).

b- Psikoanalitik ve psikodinamik etmenler: Depresyonu anlama girişimlerinde, Sigmund Freud nesne kaybı ve melankoli arasında bir ilişki olduğunu ve depresyondaki hastanın öfkesinin kayıp nesne ile özdeşim nedeniyle içe yöneldiğini öne sürmüştür. Depresif hastanın suçluluk ve kendi kendini kınama ile birlikte derin bir değersizlik duygusu hissetmesi, ama yas tutanda bu duyguların olmaması temelinde melankoli ya da depresyonu yastan ayırt etmektedir.

Melanie Klein daha sonra depresyonu depresif duruma bağlamış ve manik depresif döngüleri çocukluk çağında seven içe alınan nesnelere oluşturmada başarısızlığın yansıması olarak ele almıştır. Melanie Klein'a göre, depresif hastalar kendi yıkıcılıkları ve aç gözlülükleri nedeni ile seven objelere zarar verme kaygılarından yakınmaktadırlar. Bu fantezideki yıkım nedeniyle de geride kalan nefret edilen objeler tarafından kötülük göreceklerini yaşantırlar. Depresif hasta için temel olan değersizlik duygusu hastanın yıkıcı fantezileri ve dürtüleri nedeniyle iyi içsel ebeveynin kötülük edenlere dönüştürülmesi durumundan gelişir.

Bibring, depresyonu içe yönelen saldırganlıkla çok az ilişkisi olan birincil afektif bir durum olarak ele almış ve depresyonu kişinin özlemleri ve gerçekliği arasında kalan ego gerginliğinden ortaya çıkan bir etki olarak düşünmüştür. Temelde depresyon egonun özsaygısının kısmi ya da tam çökmesi olarak özetlenebilir.

Heinz Kohut depresyonu kendilik psikolojisi açısından yeniden tanımlamıştır. Ayna tutma, yüceleştirme için kendilik-nesnesi gereksinimleri önemli kimselerden



gelmediğinde, özlenen yanıtı almadığı için depresif kişi tamamlanmamışlık ve ümitsizlik hisseder. Bu görüş çerçevesinde, çevreden gelen bazı yanıtlar kendilik değerini ve bütünlük duygusunu sürdürmek için gereklidir (48).

c- Öğrenilmiş çaresizlik: Deneysel olarak, kaçamıyacakları tekrarlayıcı elektrik şoklarına maruz bırakılan hayvanlar sonunda bıkarak gelecek şoklardan kaçma girişiminde bulunmamışlardır. Bu hayvanlar çaresiz olduklarını öğrenmişlerdir. Depresyonda olan insanlar kendilerini benzer bir çaresizlik durumunda bulabilirler. Öğrenilmiş çaresizlik kuramına göre, eğer klinisyen depresif durumdaki hastaya çevresini kontrol etme duygusunu ve çevresinin efendisi olmayı yavaş yavaş öğretirse depresyon düzelebilir. Klinisyen tedavi için ödüllendirici davranış tekniklerini ve olumlu pekiştirmeyi kullanabilir.

d- Bilişsel kuram: Bilişsel kurama göre, yaygın bilişsel yanlış yorumlamalar yaşam deneyimini olumsuz çarpıtma, kendini olumsuz değerlendirme, kötümserlik ve umutsuzuktur. Bu öğrenilmiş olumsuz görüşler daha sonra depresyon duygusuna yol açar.

## **MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞUN TANISI**

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 çabadan ibarettir (1).

Depresyon başlığı ise altında tek bir hastalıktan değil, birçok altgruptan oluşmuş bir hastalık kümesinden söz etmekteyiz. Psikiyatrik bozukluklar değişik sınıflandırma sistemleriyle sınıflandırılırlar. Dünya da 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 (5).

DSM-IV Ruh Hali Bozuklukları bölümü üç ana kısımdan oluşur:

- Birinci bölüm Ruh hali bozukluklarının semptomlar kümesini majör depresif, manik, hipomanik ve karma evreleri de kapsayarak anlatır.

- İkinci bölüm Ruh hali Bozuklukları olarak tanımlanan sendromların kriterlerini açıklar, Majör Depresyon ve Bipolar Bozukluk, genel bir tıbbi duruma bağlı Ruh hali Bozukluğu ve Madde-Kaynaklı Ruh hali Bozukluklarını da içerir.

- Üçüncü bölüm, ya en güncel ruh hali evresini ya da mevcut evrelerin gidişatını tanımlayan belirteçleri içerir. Majör Depresif Bozukluk şiddet, psikoz varlığı ve remisyon derecesine göre sınıflandırılır (1).

Depresyon ise DSM-IV'e göre şu altgruplar içerisinde değerlendirilmiştir:

1. Majör depresif bozukluk.
2. Distimik bozukluk.
3. Bipolar bozukluk'taki depresyon.
4. Genel bir tıbbi duruma bağlı depresyon.
5. Depresyonlu uyum bozukluğu.
6. Başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk.
  - a- Premenstrüel disforik bozukluk.
  - b- Minör depresif bozukluk.
  - c- Yineleyen kısa depresif bozukluk (5).

Majör depresyonun semptom kümelerine veya gidişata göre altsınıfları şunlardır: katatonik, psikotik, melankolik, atipik, mevsimsel seyirli, postpartum(doğum sonrası) başlangıçlı, hafiflemesiz kronik ve erken başlangıçlı (sonucusu henüz DSM tarafından ayrı bir alt sınıf olarak tanınmamıştır).

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

Erken başlangıç tipik olarak ilk evrenin 25 yaşından önce olmasıyla tanımlanır. Melankolik tip, aşırı anhedoni, zevk veren herhangi bir uyarana karşı cevap yoksunluğu, kötüleşen sabah sendromları, sabahları erkenden uyanma, belirgin psikomotor ajitasyon veya retardasyon ve ciddi anoreksi ya da kilo kaybından oluşan bir semptomlar kümesine işaret eder. Atipik depresyon, belirgin ruh hali tepkiselliği, iştah artışı ve kilo alımı, hipersomni, kurşuni felç ve kişiler arasında reddedilmeye karşı ciddi hassasiyet ile melankolik tipin neredeyse tam tersi bir alt sınıfı anlatır. Mevsimsel Afektif Bozukluk olarak da bilinen mevsimsel başlangıçlı Majör Depresyon, başlangıcı genellikle kış aylarında (azalmış ışık döneminde) olan ve yaz aylarında doğal olarak ara verme eğilimi olan depresyonu tanımlar. Bunun prevalansı kuzey iklimlerinde artmıştır ve yapay ışık

terapisine cevap verdiği yönünde bazı bulgular vardır. Psikotik depresyon, genellikle delüzyonlar (kuruntu) şeklinde görülen psikoz varlığı ile karakterizedir (1).

DSM-IV, major depresif atak ölçütlerini depresyonla ilişkili tanılar için tanı ölçütlerinden ayrı olarak Tablo- 3’de belirtildiği şekilde listelemektedir.

**Tablo 3. Major depresif atak ölçütleri ( DSM-IV “Zihinsel bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, dördüncü baskısı”ten alınmıştır) (48)**

**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.

- (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.
- (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 belirlenir)
- (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.
- (4) hemen her gün uykusuzluk ya da aşırı uyuma olması
- (5) hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon olması (sadece huzursuz ya da yavaşlama olduğu duygularının hasta tarafından belirtilmesi değil, bunların başkaları tarafından da gözleniyor olması gerekir)
- (6) hemen her gün yorgunluk ya da enerji kaybı olması
- (7) hemen her gün değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duyguları (sanrisal olabilir) olması (sadece hasta olmaktan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma değil)
- (8) hemen her gün düşünme ya da yoğunlaşma yetisinde azalma ya da kararsızlık olması (ya hastanın söylemesi ya da başkaları tarafından gözlemesi gerekir)
- (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.

**Tablo 3'ün devamı. Major depresif atak ölçütleri ( DSM-IV “Zihinsel bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, dördüncü baskısı”ten alınmıştır) (48)**

<b>B.</b> Bu belirtiler bir karışık atak (mikst atak) belirtilerini karşılamamaktadır.
<b>C.</b> Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
<b>D.</b> Bu belirtiler bir maddenin (örn. ilaç kötüye kullanımı, bir tedavi edici ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel bir tıbbi duruma (örn. hipotiroidizm) bağlı değildir.
<b>E.</b> Bu belirtiler yaşla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birisinin kaybından sonra bu belirtiler iki aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler işlevsellikte belirgin bozulma, değersizlik düşünceleri ile hastalık düzeyinde uğraşma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

## **MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

### **Kognitif (Bilişsel) Bozukluk Belirtileri**

#### **a. Düşünce bozuklukları:**

aa. Düşünce süreci: Konuşma yavaşlaması , monoton ve gecikmeli cevap verme, konuşurken büyük bir çaba sarfettiğinin göze çarpması gözlemlenir. Ağır depresyonlu hastalar tek tek sözcüklerle konuşurlar (evet, hayır), bazen hiç konuşmayabilirler (mutizm).

ab. Düşünce içeriği (muhteva): İçinde bulunduğu duygu duruma uygun olarak (mood-congruent), kişisel yetersizlik, kendini eleştirme, suçlama, umutsuzluk, karamsarlık, geleceğe ait endişeler ve ekonomik açıdan yoksulluk düşünceleri sıklıkla görülür. Yaklaşık %10 civarında hastalarda hezeyana rastlanabilir. Psikotik özellikler gösterenlerde duygu duruma uygun olmayan (mood-incongruent) hezeyanlar olabilir. Hastalarda ölüm düşünceleri oldukça fazladır, genel de %75'inde intihar düşüncelerine rastlanabilir. Hastaların benlik saygılarında azalma önemli bir bulgudur. Obsessif bir tarzda tekrarlayan ölüm ve intihar düşünceleri görülebilir. Kararsızlık hemen hemen her hastada kaçınılmazdır. Bazı hastalar aşırı bir şekilde bedenleriyle uğraşırlar. Bitkinlikten şikayetçidirler, dayanılmaz ağrı şikayetleri, genellikle baş ağrıları tipiktir ve ayrıca sırt, omuzlar, göğüs ve karında ağrılardan yakınırırlar.

b. Algı: Daha çok kendine yönelik, kusur ve hatalı davranışlarından dolayı azarlayıcı sesler olarak algı bozukluğu görülebilir, depersonalizasyon ve derealizasyon duygular , bazen de koku hallüsinasyonlar olabilir.

c. Hafıza ve dikkat: Hatırlamada güçlük (dismnezi) ve unutkanlık sıklıkla şikayet konusudur. Dikkatlerini ve düşüncelerini bir konu etrafında yoğunlaştırılmazlar. Bu durum günlük hayatlarına yansır, TV seyredemezler, kitap, gazete okuyamazlar. Yaşlılar konuşmak istemedikleri için sorulan sorulara cevaplar hatırlayamadıklarını söylerler. Bu durum (pseudo demans) demans olarak yanlışlıkla değerlendirilmeye sebebiyet verir. Daha çok spontan dikkatte azalma görülür.

### **Duygulanım Bozuklukları**

İlgi kaybı özellikle ön plandadır. Zevk alamama (anhedonia), çaresizlik, karamsarlık, keder ve elem sıklıkla görülmektedir. Gün içinde duygudurum değişimleri belirgindir. Sabah saatlerinde depressif duygular yoğundur. Akşama doğru kısmen düzelir. Gece sık uyanmalar, sabah erkenden uyanıp daha sonra uyuyamama karakteristiktir. Anksiyete, birçoğunda görülür, sıkıntı sabahları uykusuzlukla beraberdir. Toplumsal mesleki alanda ya da işlevsel alanlarda bozukluk duygu duruma bağlı olarak artabilir. Depressif hastalarda obsessif, fobik, histerik, psikastenik semptomlar ve panik bozukluğa ait belirtiler de görülebilir.

### **Davranış Bozuklukları**

Genel bir çöküntü her halinden okunmaktadır. Yüz ifadesi donuk, sarkık bir yüz, omuzlar çökmüş adeta kamburu çıkmış bir halde oturur. Konuşma yavaşlamış, enerjisi tükenmiş gibidir. “Psikomotor Retardasyon” adı verilen bir tablo hakimdir. Melankoliklerde hiç konuşma olmayabilir (mutizm), bazen stupor halindedir, bir kısmı anksiyetelidirler. Ellerini ovuştururlar, yerlerinde duramazlar, sürekli gezinirler, inlerler, şikayetçidirler, kötümserdirler (pesimist) ve herşeye itiraz ederler. Motor huzursuzluk içindedirler (psikomotor huzursuzluk). Bu durum daha çok yaşılarda görülür. Genç hastalar ve 50 yaşara kadar olan erişkinlerde tablo daha ziyade retarde görünümündedir. Çocuklar irritabl olabilir.

## **Fizyolojik Bozukluklar**

İştah azalması, kilo kaybı , bazı kişilerde de iştah artması görülür. Kabızlık, cinsel istek kaybı , kadınlarda libido azalması, dismenore, amenore, adet düzensizliği gibi menstrüel disfonksiyonlara rastlanır. Depresyonda uyku bozukluklar genellikle uykuya dalmada güçlük, sık uyanmalar ve sabah uykusuzluğu (insomnia) görülür. %20'sinde ise aşırı uyuma (hypersomnia), günde 14-15 saat gibi uzun süre uyumaktan şikayetçidirler.

## **Depresyon Ve İntihar**

Orta ve ileri derecedeki depresyonlu hastaların yaklaşık %75'inde intihar düşüncesi vardır. Melankoliklerde intihar oran yüksektir. %10'u başarılı olurlar. İntihar girişimi (parasuicide) kadınlarda daha fazla, ölümlü sonuçlanan intiharlar ise erkeklerde daha fazladır. İntiharlar depresyonun erken döneminde umutsuzluk ve çaresizlik duygularından dolayı genelde çok görülür, buna karşılık iyileşme dönemlerinde de beklenmedik bir umutsuzluk düşüncesine kapılması halinde de intihar girişimi olabilir.

## **DIĞER MAJOR DEPRESYONLAR**

### **Kronik Major Depresyon**

İki yıl boyunca ardarda devam eden, arada iki ay veya daha fazla süren belirtisiz iyileşme dönemleri göstermeyen hastalar kronikleşmiş olarak kabul edilmelidir.

### **Melankolik Tip Major Depresyon**

Major depresyonun daha ağır tablosudur. Yoğun depressif duygular aşırı ve uygun olmayan suçluluk duyguları ile birlikte intihar ihtimalinin yüksek olması sebebiyle acil tedaviyi gerektiren bir depresyondur.

Klinik belirtiler:

a. Kognitif bozukluklar: Düşünce süreci; Hasta çok az konuşur, bazen hiç konuşmaz. Düşünce içeriği; Aşırı suçluluk duyguları , günahkârlık düşünceleri, aşırı umutsuzluk, işe yaramazlık ve değersizlik düşünceleri tabloya hakimdir. Bazılarında mikromanyak hezeyan şeklinde düşünce bozuklukları görülebilir. Dış dünya ile ilişkileri kaybolmuştur, sürekli ölüm düşünülebilir. Zaman kavramı adeta durmuştur.

b. Duygulanım bozuklukları: Sabah erken saatlerde sıkıntılı ve karamsardırlar, moral ızdırap içindedirler, anksiyete eşik edebilir. Fiziksel acılara bile tepki veremeyebilirler, “affektif anestezi” içinde bulunabilirler. Bu durum da hastanın kendini suçlamasına sebep olabilir, ‘Ben ne kadar bencilim’ diye.

c. Davranış bozuklukları: Özellikle psikomotor retardation ya da ajitasyon görülmektedir. Konuşmazlar (mutizm), ağlamazlar, donuk, kararmış ve ızdıraplı yüz ifadeleri karakteristiktir. Alınlar kırışık, kaşları çatık, görünüm adeta “omega” şeklini almış gibidir ve “omega melankoli” denir. Pesimist ve antagonisttir (karşıttır).

d. Fizyolojik bozukluklar: Uykusuzluk, erken uyanma, kilo kaybı (bazen de kilo alma), iştahsızlık görülür. Bu hastalarda hayat ve ölümü inkâr tarzında ortaya çıkan negasyon (nihilistik) düşünceler görülebilir. Midesi tıkanmış, kalbi durmuştur, hatta kendisi artık mevcut değildir (somatik nihilistik hezeyanlar), hiç ölmeyip azap çekecektir (immortalite), bazen de bir organını cezalandırır (otomutilasyon).

### **Psikotik Özellikleri Olan Major Depresyon**

Bu tür depresyonlarda egonun gerçeği değerlendirme fonksiyonu ileri derecede bozulmuştur. Hezeyanlar, hallüsinasyonlar görülebilir. Hezeyanlar, kendini suçlama ve kınama tarzındadır. Şizofreniden farkı, sadece depresyon sürecinde ve affektif sendromla beraber görülür, iyileşmeyle kaybolur. Bu hastalarda yoksulluk, kişisel yetersizlik, suçluluk, hastalık, ölüm, hayali günahlar için cezalandırılma, cezalandırılmayı hak etme, dünyanın ve kendisinin yok olacağına dair nihilistik, kanser veya ölümcül başka bir hastalığa yakalanacağına dair düşünceler, somatik günahkârlık ya da yetersizlikten dolayı kendisine kötülük yapılacağı şeklinde perseküsyon hezeyanları görülür. Hallüsinasyonlar depressif durumla uyumludur. Psikomotor inhibisyon vardır, yemek reddi olabilir, stupor halinde bulunabilirler, az da olsa depresif duruma uygun olmayan hezeyanlara rastlanabilir.

### **Distimi (Nörotik Depresyon)**

Erişkinlerde en az 2 yıl, çocuklar ve ergenlerde 1 yıl süreyle devam eden depressif duygu durumudur (çocuklar ve ergenler genellikle irritabldırlar). Gün boyu süren depressif belirtiler görülür, major depresyon kadar ağır değildirler. Klinik belirtiler şu

şekilde özetlenebilir. Konsantrasyonda azalma, unutkanlıktan şikayet etme, karar vermede güçlük, yetersizlik duyguları, benlik saygısında azalma, umutsuzluk, geleceğe yönelik karamsarlık duyguları, çaresizlik, geçmişe ait düşüncelere dalma ve üzülmeye, güvenliğini, saygınlığını ve sevgisini kaybetme endişeleri vardır. Çocuklarda aşırı öfke ve huzursuzluk, kötümserlik, korku, endişe ve anksiyete görülür. Enerji azalmaları, kronik yorgunluk, bitkinlik, verimlilikte azalma, toplumsal geri çekilme, uyku düzensizliği, iştah bozukluğu, gece korkuları ve diş gıcırdatmaları (bruksizm) görülebilir.

### **Puerperal Depresyon**

Doğum sonrası annelerde görülen depressif tablolardır. Üç tip olarak değerlendirilmektedir.

Birinci tip: Doğumdan 3-5 gün sonra başlayan anksiyete, gelip geçici ağlama nöbetleri, letarji gibi semptomlar.

İkinci tip: Doğumdan 20-25 gün sonra gelişir. Karamsarlık, üzüntü, yetersizlik, anhedonia tablosu.

Üçüncü tip: Doğumu müteakip ilk üç ay içinde gelişen depresyondur.

### **Paranoid Depresyon**

Duygu duruma uygun olmayan paranoid tipte hezeyanlar şeklinde düşünce bozukluklarının görüldüğü tablolardır.

### **İnvölüsyonel Depresyon (Yaş Dönümü Depresyonu)**

40-45 yaşlarında kadınlarda görülen ve daha çok anksiyete, ajitasyon, suçluluk duyguları ve hipokondriyak uğraşların görüldüğü daha çok gecikmiş bir depresyondur.

### **Atipik Depresyon**

Genellikle 15-40 yaşarı arasında görülen ve endojen olmayan, gün içinde değişim gösterebilen, anksiyete, fobik, histerik ya da obsessif belirtilerin yanında akşamları artan depressif duygular, uyku düzensizliği, cinsel sorunlar, iştah veya kilo artışı, uyumsuzluk, alkol ve benzeri maddelere eğilim ve dürtüsel (impulsif) davranış gösteren, şikayetlerini somatize etmeye ve histrionik davranışlarla birlikte kişilik bozukluklarını andıran özellikler gösterir.



## **Maskeli Depresyon**

Somatik şikayetlerin vejetatif bozuklukların, karakter bozukluklarının, seksüel veya beslenme ile ilgili davranış bozukluklarının ön planda olduğu endojen tabiatlı depresyonlar, “Maskeli Depresyon” ismi altında toplanmaktadır. Somatik şikayetler; dolaşım, sindirim, boşaltım ve genital sistemlere ait bulgularla birlikte uyku bozuklukları, iş gücü azalma ve iştahsızlık şeklindedir. Daha çok ağrı ve pareteziler, baş ağrıları, ense ağrısı, atlas sendromu, paretezik verteks baş ağrıları, dorsalji, lumbalji ve pareteziler tarzında duyu bozukluklarıdır. Bu bulguların ortak yönü yorgunluk, anksiyöz tablolar ve özellikle sabahlar şiddetlenmeleridir. Genel bir keyifsizlik, ölüm ve beyinde tümör gibi nosofobilerle birlikte. Anoreksi de depresyon eşdeğeri gibi görülebilir. Kronik alkolizm de temelde yatan bir depresyonu gizleyebilir. Alkol kesiminden sonra depresyon haftalar veya aylarca sürebilir (1).

## **MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞUN AYIRICI TANISI**

### **Tıbbi Bozukluklar**

Psikiyatrik olmayan tıbbi bir durum, duygudurum bozukluğuna neden olduğunda, DSM-IV tanısı, genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozukluğudur. Bir madde duygudurum bozukluğuna neden olduğunda, DSM-IV tanısı, madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğudur.

İyi bir klinik öykü almada ya da hastayı şu anki yaşam biçimi açısından ele almada başarısızlık, hatalı tanı konmasına neden olabilir. Depresif ergenlerde mononükleosis’in araştırılması önerilmektedir. Belirgin bir şekilde kilo alımı veya kaybı olan hastalar adrenal ve tiroid işlevleri yönünden araştırılmalıdır. Eşcinsel ve biseksüel erkekler, damar yolu ile madde kullananlarda AIDS virüsü için test yapılmalıdır (HIV). Yaşlı hastalarda viral pnömoni ve diğer tıbbi durumlar değerlendirilmelidir.

Birçok nörolojik ve tıbbi bozukluklar ve farmakolojik ajanlar depresyon belirtileri üretebilir. Depresif bozukluğun birçok organik nedeni geniş bir tıbbi öykü, tam bir fiziksel ve nörolojik muayine ve rutin kan ve idrar testleri ile saptanabilir. Tiroid ve adrenal bez de işlevlerini değerlendirmek açısından testler içerisine dahil edilmelidir. Çünkü her iki endokrin sistemin bozukluğu, depresif bozukluklar olarak ortaya çıkabilmektedir. Madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğunda, pratik akılcı

yaklaşım, depresif bir hastanın herhangi bir ilaç almasının duygudurum bozukluğu için potansiyel bir etken olabileceğinin düşünülmesidir. Kardiyak ilaçlar, antihipertansifler, sedatifler, hipnotikler, antipsikotikler, antiepileptikler, antiparkinsoniyen ilaçlar, analjezikler, antibakteriyel ilaçlar ve antineoplastikler çok yüksek oranda depresif belirtiler ile birlikte dirler (48).

a- Nörolojik durumlar: Depresif belirtileri en sıklıkla ortaya çıkaran nörolojik hastalık Parkinson hastalığı, bunama yapan hastalıklar (Alzheimer tipi demans dahil), epilepsi, serebrovasküler hastalıklar ve tümörlerdir. Parkinson hastalarının yaklaşık %50-75'inde hastadaki yeti yitiminin derecesi, hastanın yaşı ve hastalık süresi ile ilişkisiz, ancak nöropsikolojik testlerde bulunan anormalliklerin varlığı ile ilişkili belirgin depresif bozukluk belirtileri ile seyrederek. Depresyon belirtileri Parkinson hastalığının motor belirtilerinin hemen hemen aynısı olduğundan dolayı maskelenmiş olabilir. Depresif belirtiler sıklıkla antidepresif tedaviye ya da EKT'ye yanıt verirler.

Temporal lob epilepsi'sinde interiktal değişiklikler, eğer epileptik odak özellikle sağ lobda ise depresif bozukluğa benzeyebilir.

Serebrovasküler hastalıklarda, ataktan sonraki iki yıl içerisinde depresyon, yaygın bir komplikasyondur. Beyin posterior bölgesindeki hasarlanmalara göre, anterior bölgedeki hasarlanmalardan sonra daha sık depresyon görülmekte olup, genellikle antidepresan tedaviye yanıt vermektedir.

Diensefalik ve temporal lob tümörleri de özellikle depresif bozukluk belirtileri ile birlikte seyrederek (48).

b- Yalancı bunama (Psödodemans): Klinisyen genellikle major depresif bozukluğun yalancı bunamasını Alzheimer hastalığı gibi diğer bunamalardan klinik zeminde ayırt edebilir. Major Depresif bozukluktaki bilişsel belirtiler ani başlangıçlıdır ve kendini kınama gibi diğer depresif belirtiler de eşlik eder. Birincil bunamalarda görülmeyen bilişsel problemlerin diurnal değişimi de görülebilir. Bilişsel güçlükleri olan depresif hastalar sıklıkla sorulara yanıt vermeye çalışmazlar ("bilmiyorum derler"), oysa demans hastaları yanıtları uydurabilirler. Depresif hastalarda da yakın bellek uzak bellekten daha fazla etkilenmiştir. Ancak depresif hastalara, demansif hastalarda olmayan bir yetenek sayesinde, görüşme esnasında hatırlaması cesaretlendirilebilir ya da öğretilir (48).

## Mental Bozukluklar

Depresyon DSM-IV’te listelenmiş herhangi bir mental bozukluğun bir özelliği olabilir. Ancak Tablo 4’te belirtilmiş olan mental bozukluklar özellikle ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

**Tablo 4. Yaygın olarak depresif özellikleri olan mental bozukluklar (48)**

<b>A-</b> Depresif duygudurumlu uyum bozukluğu
<b>B-</b> Alkol kullanım bozukluğu
<b>C-</b> Anksiyete bozuklukları <ul style="list-style-type: none"><li>- Karışık anksiyete-depresif bozukluk</li><li>- Genelleşmiş anksiyete bozukluğu</li><li>- Panik bozukluğu</li><li>- Posttravmatik stres bozukluğu</li><li>- Obsesif- kompulsif bozukluk</li></ul>
<b>D-</b> Yeme bozuklukları <ul style="list-style-type: none"><li>- Anoreksia nervosa</li><li>- Bulimia nervosa</li></ul>
<b>E-</b> Duygudurum bozuklukları <ul style="list-style-type: none"><li>- Bipolar tip I bozukluğu</li><li>- Bipolar tip II bozukluğu</li><li>- Distimik bozukluk</li><li>- Siklotimik bozukluk</li><li>- Genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozukluğu</li><li>- Madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu</li><li>- Major depresif bozukluk</li><li>- Minör depresif bozukluk</li><li>- Yineleyici kısa depresif bozukluk</li></ul>
<b>F-</b> Şizofreni
<b>G-</b> Şizofreniform bozukluk
<b>H-</b> Somatoform bozukluk (özellikle somatizasyon bozukluğu)

## Diğer Mental Bozukluklar

Maddeyle ilişkili bozukluklar, psikotik bozukluklar, yeme bozuklukları, uyum

bozuklukları, somatoform bozukluklar ve anksiyete bozukluklarının hepsi sıklıkla depresif belirtiler ile birlikte ve depresif belirtileri olan bir hastanın ayırıcı tanısında akla getirilmelidir. Belki de en güç yapılan ayırım, depresyonlu anksiyete bozukluğu ile belirgin anksiyetenin bulunduğu depresif bozukluk arasındadır. Bu durumda ayırım yapmanın güçlüğü göz önüne alınarak, DSM-IV'e karışık anksiyete depresif bozukluk tanısı eklenmiştir.

Deksametazon testinde (DST) anormal sonuç, uyku EEG'sinde kısalmış REM latansı ve laktat infüzyon supresyon testinde olumsuz sonuç özellikle tanı güçlüğü olan olgularda, major depresif bozukluk tanısını destekleyebilir (48).

### **MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞUN SEYRİ VE PROGNOZU**

Majör depresyonun seyri değişkendir. Semptomlar genellikle günler ile haftalar arasında değişen bir periyotta gelişir. Anksiyete ve hafif depresif semptomlar içeren prodromal (hastalığın ön belirtisi ile ilgili) 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 remisyon sağlamalarına rağmen sonradan tekrarlamalar yaşayacaktır. Üç ya da daha fazla majör depresyon evresi geçiren bireylerde tekrarlama oranı %90'dan fazladır.

İki faktörün; tedavi öncesi sürenin ve geçirilmiş evrelerin sayısının artmasının, hastayı gelecekte görülebilecek ve tam remisyon eldesi olasılığının nispeten düşük olduğu, daha şiddetli ve inatçı evreler açısından risk altına soktuğu yönünde de bulgular vardır. Majör depresyonun kronik alt sınıfı, olguların %5-10'unda görülür ve  $\geq 2$  yıl remisyonuz olarak Majör Depresif Evre kriterlerini karşılması ile tanımlanır (1).

### **MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞUN TEDAVİSİ**

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 3-5 haftalık bir gecikme bulunur. Bu yüzden bu sistemlerdeki değişiklikler akut değil, kroniktir. Bunların aktivasyon

mekanizmalarının anlaşılmasında antidepresan tedavisi anahtar konumdadır. SSRIs, SNRIs'leri ve TCAs'ın hepsi, en azından kısmen, 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 otoreseptörlerin homeostatik mekanizmalarının ve bu nöral devreyi yöneten geri bildirim projeksiyonlarının bir sonucu olarak meydana gelirler.

Kronik antidepresan tedavisini takiben NE nörotransmisyonundaki değişikliklere ait veriler nispeten istikrarlıdır. Bunlar:

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

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

3-  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin down regülasyonu kronik antidepresan tedavisi ve EKT sonrası görülür ve

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.

NE ile karşılaştırıldığında, raphe 5-HT sistemi, kronik antidepresan tedavisi ile artan etkinlik sergiliyor gözükmektedir. Bu yöndeki kanıtlar şunları içerir:

1- Antidepresan tedavisi sonrası mikrodializ ile gösterilen ön beyin ve raphede artmış 5-HT konsantrasyonları.

2- Triptofan ya da fenfluramine karşı çıkmasına artmış prolaktin cevabı kronik antidepresan tedavisi ile görülür, artmış 5-HT duyarlılığı ortaya çıkarır.

3- Antidepresan tedavisi ve ECT ile postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinde artmış yoğunluk ve hassasiyet görülür.

4- Kronik antidepresan tedavisi ile azalmış 5-HT taşıyıcısı yoğunluğu bildirilmiştir, ki bu da artmış sinaptik 5-HT konsantrasyonlarını düşündürür.

Hep birlikte bu veriler uzun süreli antidepresan tedavisinin, artmış raphe çekirdeği 5-HT sistemi iletimi ile ilişkili olabileceğini, ve buna bağlı olabileceğini gösterir (65,178-181).

## Antidepresan İlaç Etkisinin Mekanizması

Tüm NE ve 5-HT aktivitesindeki değişikliklerin antidepresan tedavisi ile ters yöne kayacak olması mantığa ters gelebilir. Bu değişiklikler her iki sistemde de ortaya çıkıyor gözükmektedir, tedavi ister 5-HT geri alım spesifik, ister NE geri alım spesifik, ister EKT olsun. Bu, depresyon tedavisinde hem 5-HT hem de NE nöromodülatör sistemleri değiştirme görevi yapan sistemik değişikliklerin meydana geldiğini öne sürmektedir. 5-HT<sub>1A</sub> otoresptör duyarsızlaştırılması,  $\alpha_2$  otoresptör duyarsızlaştırılması, ve  $\beta$  AR duyarsızlaştırılması kombinasyonu, 5-HT<sub>1A</sub>'nın post sinaptik iletiminde bir artış ve  $\beta$  AR iletiminde bir düşüşle sonuçlanır (181).

Reseptör regülasyonu ve eksitator NE iletimi ve inhibitör 5-HT iletimi arasındaki etkileşimin bu tarz değişimleri aracılığıyla, antidepresanlar bozulmuş NE iletimini düzeltici ve 5-HT iletimini artırıcı görev yaparlar.

NE ve 5-HT sistemleri üzerinde rol oynayan NE ya da 5-HT antidepresanlarının görünüşteki benzerliğine 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-teşvikli 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 gözükmektedirler. Bu sonuçlar, depresyonun primer patofizyolojik sebeplerini sunmaktansa, monoaminlerin depresyondan kurtulma ile ilişkili diğer nörobiyolojik sistemlerin yönetiminde oynadığı kritik rolü ortaya çıkarmaktadır (179).

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

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

güçlendirilmesi yoluylaadır.

Psikoterapi, limbik yollar üzerinde bilişsel ve kortikal kontrolü artırmak suretiyle, 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 yansıtır (1).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### ÖRNEKLEMİN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'ne duygudurum bozukluğu semptomları ile ayaktan başvuran ve/veya Psikiyatri servisinde yatarak tedavi görmekte olan, üç kuşaktır Trakya Bölgesi'nde yaşayan, birbirileri ile akraba olmayan, Hamilton skoru en az 18 olan, klinik tablosu, muayenesi ve DSM-IV'e göre Major Depresyon tanısı almış, 36 kadın, 13 erkek toplam 49 hasta (Ek 4) ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin çeşitli bölümlerinde çalışan, üç kuşaktır Trakya Bölgesi'nde yaşayan, birbirileri ile akraba olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşan 35 kadın, 14 erkek toplam 49 kişilik kontrol grubu alındı (Ek 5). Hasta ve kontrol grubumuz oluşturulurken, major depresyon başlangıç yaşının günümüz koşullarında değişkenlik göstermesi nedeni ile yaş sınırlaması getirilmedi.

Birbirleriyle akrabalık ilişkisi bulunmayan, üç kuşaktan beri Trakya Bölgesi'nde yaşayan olguların; yaşları, cinsiyetleri belirtildi. Meslek, medeni hal, hastalık süresi, hastalığın başlama yaşı, anamnez anına kadar geçirilen epizod sayısı, döngü sıklığı, geçirilmiş hastalıklar, geçirilmiş ameliyatlar, alkol ve madde bağımlılığı ve/veya kötüye kullanımı, depresyon ve diğer herhangi bir nedenle kullanmış oldukları tedaviler öğrenildi. Aynı hastalık varlığı açısından aile anamnezi alındı. Anne, baba, kardeşlerin ve çocukların yaşları, sağlık durumları öğrenildi. Ayrıca ailede olabilecek kalıtsal geçişli hastalıklar açısından sorgulandılar. Hastaların klinik formu, DSM-IV sınıflamasına göre Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli hekimlerce belirlendi.



Hastalarımızın depresyona eşlik eden 2. Eksen Hastalığı olmamasına özen gösterildi. Bu nedenle hastalar, depresyona eşlik eden hastalıklar açısından anamnestik olarak sorgulandılar ve hastaların gerekli sistemik muayeneleri yapıldı.

Depresyonun en sık eşlik ettiği hastalıklar arasında yer alan, tiroid hastalıkları (hipertiroidi, hipotroidi), adrenal bez hastalıkları ve diğer nöro-endokrin sistem hastalıkları açısından klinik ve anamnestik verilerin dışında rutin olarak major depresyon tanısı konulan tüm hastalarda uygulanan; açlık kan şekeri düzeyi, kan biyokimyası, tam kan sayımı ile tiroid stimulan hormon, triiyodotironin, tiroksin, tiroid otoantikörleri (anti-TPO, anti-troglobulin) düzeyine bakıldı.

Kontrol grubumuz, üç kuşaktır Trakya Bölgesi'nde yaşayan, birbirileri ile akraba olmayan, hekim tarafından herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamış 200 sağlıklı gönüllü arasından rastgele oluşturuldu. Yaş, cinsiyet, meslek, medeni hal, şimdiye kadar geçirdiği hastalıklar, ameliyatlar, genetik hastalıklar, kullandığı ilaçlar, alkol kullanımı ve madde bağımlılığı açısından sorgulandılar.

Çalışmaya alınan hasta grubunun özellikleri Ek 3'te gösterilmiştir. Çalışmaya alınan her hastaya, çalışma hakkında bilgi içeren ve hastanın onayının alındığını belgeleyen "Bilgilendirilmiş Olur Formu" (Ek 1) imzalandıktan sonra, her bir olgu için ekte örneği görülen "Major Depresif Hasta (MDH) Takip Formu" dolduruldu (Ek 3).

Yerel Etik Kurul onayı, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından çalışma protokolü ve bilgilendirilmiş yazılı olur formu incelenerek 06. 02. 2003 tarih ve 03 sayılı yazı ile alınmıştır (Ek 2).

Araştırmamızın laboratuvar çalışmaları, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

## **GEREÇLER**

### **Çalışmamızda Kullanılan Cihazlar, Kimyasal Maddeler ve Sarf Malzemeler**

#### **a) Cihazlar:**

- ABI PRISM 3100 AVANT Otomatik DNA Dizileme Cihazı,
- BIO- RAD Denatüre Edici Gradientli Jel Elektroferez (DGGE) Sistemi- Model 475 (Katalog Numarası: 170-9042), ve 3100 Güç kaynağı,
- Thermal Cycler: Techne ve 9700 Applied Biosystems,

- Maxicell Submarine Yatay Elektroforez Sistemi,
- BIO- RAD Mini Yatay Elektroforez Sistemi,
- Jel görüntüleme sistemi (BIO-RAD, Gel Doc EQ System, Catalog Nr: 170- 861),
- UV Transluminatör,
- Vortex,
- Soğutmalı Santrifüj,
- (-) 20 °C derin dondurucu,
- (+) 4 °C soğutucu,

b) Kimyasal maddeler ve sarf malzemeler:

- Roche DNA İzolasyon Kiti (High pure PCR Template Preparation Kit-100 reax.)  
(Katolog No: 11796828001)
- BIOTOOLS 1 Kb DNA size marker
- Fermentas dNTP set, 4 x 25 µmol (Lot no: 0326)
- BIOTOOLS DNA Polimeraz 5 u/µl (10x Buffer ve MgCl<sub>2</sub> ile birlikte)  
(Katolog No: 10.046)
- QIAquick post PCR purifikasyon kiti- 50 reax. (Katolog No: 28104)
- Big Dye Terminator Cycle Sequencing Kit v3.1  
(Applied Biosystems Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Mix v3.1,  
Lot no: 0406060)
- 10 x Genetic Analyzer Buffer + EDTA, 25 ml (Applied Biosystems, Lot no:0407181)
- 3100 POP 4 (Applied Biosystems, Performance Optimized Polymer, Lot no:0507091)
- 36 cm'lik kapiller (3100- Avant Capillary Array 36 cm., Seri no: 35EA0599, Part. No:  
433464)
- Sefadex (Sigma- Aldrich, Katolog No: 064K1118)
- FG, HI-DI Formamid 25 ml (Applied Biosystems, Lot no: 0305223)
- BIO-RAD DGGE için DCode Kontrol Kiti (DCode Control Reagent Kit),  
(Katolog No:170- 9150)
- BIO-RAD DCode Elektroforez Kiti (DCode Electrophoresis Reagent Kit)  
(Katolog No:170- 9032):
  - %40 acrylamide/bis (37.5:1),
  - 50 x TAE buffer,
  - Üre,

- Deiyonize formamid,
- %10 Amonyum persülfat,
- TEMED,
- Ethidium Bromide,
- DCode dye solüsyon.

### **Çalışmada Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri**

Yaklaşık 45kb uzunluğunda, 14 ekzondan oluşan, 16. kromozomun 16q12.2 bölgesinde yerleşmiş olan NET geninde, 9. exondaki (Accession No:X91127, Locus: HSNETEX9, gene=SLC6A2, Exon 9 (129-257), Gen bankası veri tabanı) olası polimorfizmleri saptayabilmek için, ilgili gen sekansının PCR ile çoğaltılıp, otomatize DNA dizi analiz cihazı ile dizilemesi yapılarak, dizileme sonuçları bilgisayar yazılım programı (Proseq, BioEdit), (Ek 6) yardımıyla değerlendirildi. Çalışmamızın dört ana basamağı vardı:

- 1- PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu - Polymerase Chain Reaction),
- 2- Denatüre Edici Gradientli Jel Elektrofrezisi (DGGE),
- 3- DNA Dizileme,
- 4- Sonuçların Analiz Programlarıyla Değerlendirilmesi.

### **PCR (Polymerase Chain Reaction)**

Yöntemin temel 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. Annealing (Primerin Bağlanması): 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 başlangıç noktası olarak görev yaparlar.

3. Extension (Uzama): 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 yapmalarıyla, 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 ampikon (PCR ile çoğaltılan DNA parçası) elde edilir (182,183).

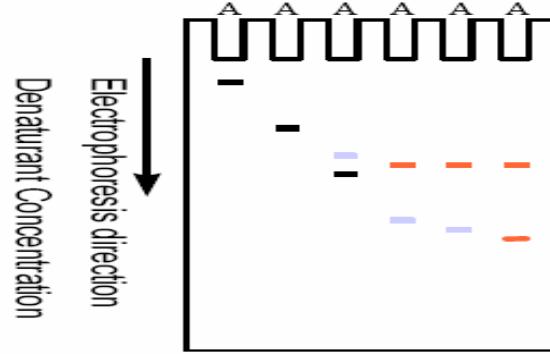
### **Denatüre Edici Gradientli Jel Elektrofrez (DGGE)**

Polimeraz zincir reaksiyonu ile, mutasyonun araştırılacağı DNA bölgesi büyük miktarlarda çoğaltılabilir ve daha sonra nükleotid dizisi incelenebilir. Ancak uzun DNA dizileri söz konusu olduğunda bu uygulama zorlaşmaktadır. Bu nedenle, hedef DNA molekülünün bölümler halinde incelenerek, bunların hangisinde mutasyon olduğunun araştırılması esasına dayanan Single Strand Conformational Polymorphism (SSCP), allel spesifik amplifikasyon, RNAz kesimi gibi mutasyon tesbit yöntemleri geliştirilmiştir (185). Bu yöntemlerden bir diğeri de Denatüre Edici Gradientli Jel Elektrofrezidir (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis; DGGE).

Yöntemin esası: Mutasyonun araştırılacağı çift sarmal DNA molekülünün PCR ile çoğaltılmasına ve denatüre edici madde içeren jel içinde, bu maddenin lineer olarak artan konsantrasyonun karşı elektroforeze tabi tutulması esasına dayanır (Şekil 8). Denatüre edici madde olarak çoğunlukla deiyonize formamid ve üre birlikte kullanılmaktadır.

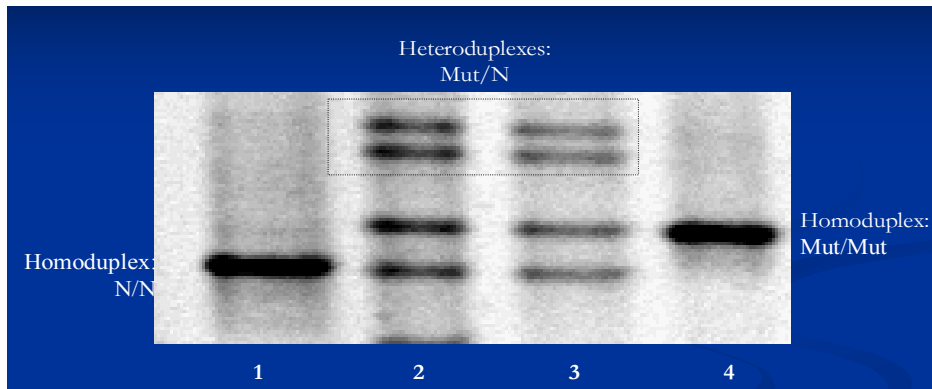
DNA molekülü jel içerisinde ilerlerken, belirli bir konuma eriştiğinde sarmal çözülmeye (denatürasyon) başlar. Bu noktadan itibaren DNA'nın jel içindeki hareketi son derece yavaşlar. Çözülmenin denatüre edici maddenin hangi konsantrasyonunda başlayacağını esas olarak DNA molekülünün baz dizilimi belirler. Bu konsantrasyon, o DNA molekülünün en kolay çözülen bölgesinin erime derecesine ( $T_m$ ) karşılık gelir.  $T_m$ , DNA çift sarmalındaki ipliklerin yarı yarıya çözüldüğü derecedir. GC baz çiftlerinden zengin dizilerde  $T_m$  yüksek, AT baz çiftlerinden zengin dizilerde ise  $T_m$  düşüktür. Bir DNA dizisinin "erime haritası"nın çıkartılmasında, yani yüksek ve düşük  $T_m$ 'li

bölgelerinin belirlenmesinde ve PCR reaksiyonunda kullanılacak Primerlerin tasarımında MELT87, SQHTX gibi bilgisayar programlarından yararlanmak mümkündür.



**Şekil 8. PCR ile çoğaltılan DNA molekülünün denatüre edici madde içeren jel içinde lineer olarak artan konsantrasyonun karşı elektroforeze tabi tutulması**

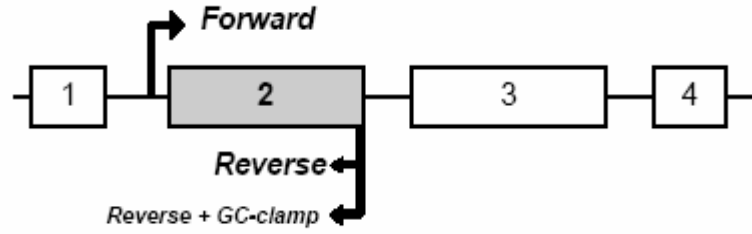
DGGE ile, aralarında yalnızca tek bir baz farklılığı olan iki DNA segmentini dahi jel içerisinde ayırabilmek mümkündür. Örneğin bir “tek nükleotid polimorfizmi (*single nucleotide polymorphism; SNP*) için heterozigot olan bireyin, PCR ile çoğaltılan DNA’sı DGGE ile incelendiğinde jelde 4 ayrı bant ayırt edilebilir. Bunların ikisi normal ve mutant *homodupleksler*, diğer ikisi de PCR reaksiyonu sırasında ortaya çıkan yanlış eşleştirilmiş (*mismatch*) baz çiftini içeren *heteroduplekslerdir* (Şekil 9).



**Şekil 9. Normal ve mutant homodupleks ve heterodupleks DNA moleküllerinin oluşturduğu 4 ayrı bant görülmektedir**

Heterodupleks DNA molekülleri,  $T_m$ 'leri daha düşük olduklarından elektroforez sırasında homodupleks DNA moleküllerin gerisinde kalırlar. Ancak yöntemin uygulanmasındaki bir sorun, aranan mutasyonun DNA dizisinin yüksek  $T_m$ 'li bölgesi içerisinde kalabilmesidir. Böyle bir durumda mutasyonu içeren ve içermeyen DNA

dizileri DGGE’de aynı elektroforetik davranışı gösterecekler ve birbirlerinden ayırt edilemeyeceklerdir. İncelenecek diziyeye  $T_m$ ’i yüksek olduğu bilinen 40 baz çifti uzunluğundaki **GC dinükleotid** dizilerinin eklenmesi ile bu sorunun üstesinden gelinileceği düşünülmüştür (*GC clamp; GC kısılacı,*) ,(Şekil 10). Bu amaçla PCR reaksiyonunda kullanılan Primerlerden bir tanesi 5’GC kısılacı içerecek şekilde tasarlanabilir ve böylelikle PCR ürünü olan DNA molekülünün bir ucunda yüksek  $T_m$ ’li GC bölgesi yer alacak, mutasyonun araştırılacağı DNA segmenti ise tümüyle düşük  $T_m$  bölgesinde kalacaktır. Bu şekilde, mutasyon tespit oranı %100’e yaklaştırılabilmiştir (185).



**Şekil 10. DGGE amacı ile GC clampli primer kullanılarak istenilen DNA bölgesinin PCR ile çoğaltılması.**

Klinik genetikte DGGE’den özellikle mutasyon spektrumu heterojen olan ve de novo mutasyonların sık görüldüğü tek gen hastalıklarında yararlanılmıştır:  $\beta$ -Talasemi, Hemofili A ve B, Kistik Fibrozis gibi. DGGE kanser genetiğinde ise: k-ras, p53, APC gibi tümör supressor ve onkogenlerin mutasyon taramasında kullanılmıştır (185).

### **DNA Dizileme**

DNA dizileme işleminde iki ayrı metod kullanılabilir. Bunlardan biri Maxam Gilbert’in tarif ettiği kimyasal degradasyon metoduyla baz spesifik olan DNA molekülünün fragmanlara ayrılması yöntemi, diğeri ise dünya da yaygın olarak kullanılan ve Sanger tarafından tanımlanan dideoksi zincir sonlandırma metodudur.

Sanger metodunda yöntemin esası, ortamda DNA çoğaltılırken deoksi nükleotidlerle (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) birlikte ortama dideoksi nükleotidler de (ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP) konulmaktadır. Dideoksi nükleotidlerin farkı, şeker alt biriminde C3 pozisyonunda, -OH yerine H atomunun bağlı olmasıdır. Uzakta olan

zincire ddNTP bağlanması, nükleotidlerin birbirileri ile fosfodiester bağı oluşturmalarına engel olarak DNA sentezini durdurur. Belli bir anda uzamakta olan zincire dNTP veya ddNTP bağlanması tesadüfi olduğundan, sonuçta farklı büyüklükte DNA segmentleri meydana gelir. Bu farklı büyüklükteki DNA'lar, elektroforez işlemine tabi tutulduğu zaman, kısa olan DNA parçaları daha hızlı hareket ederler. DNA'nın hareketi esnasında laser okuyucular yardımıyla floresan işaretli dideoksi uçlardaki boyalar okunarak DNA'nın baz dizilimi belirlenir (184), (Şekil 11).

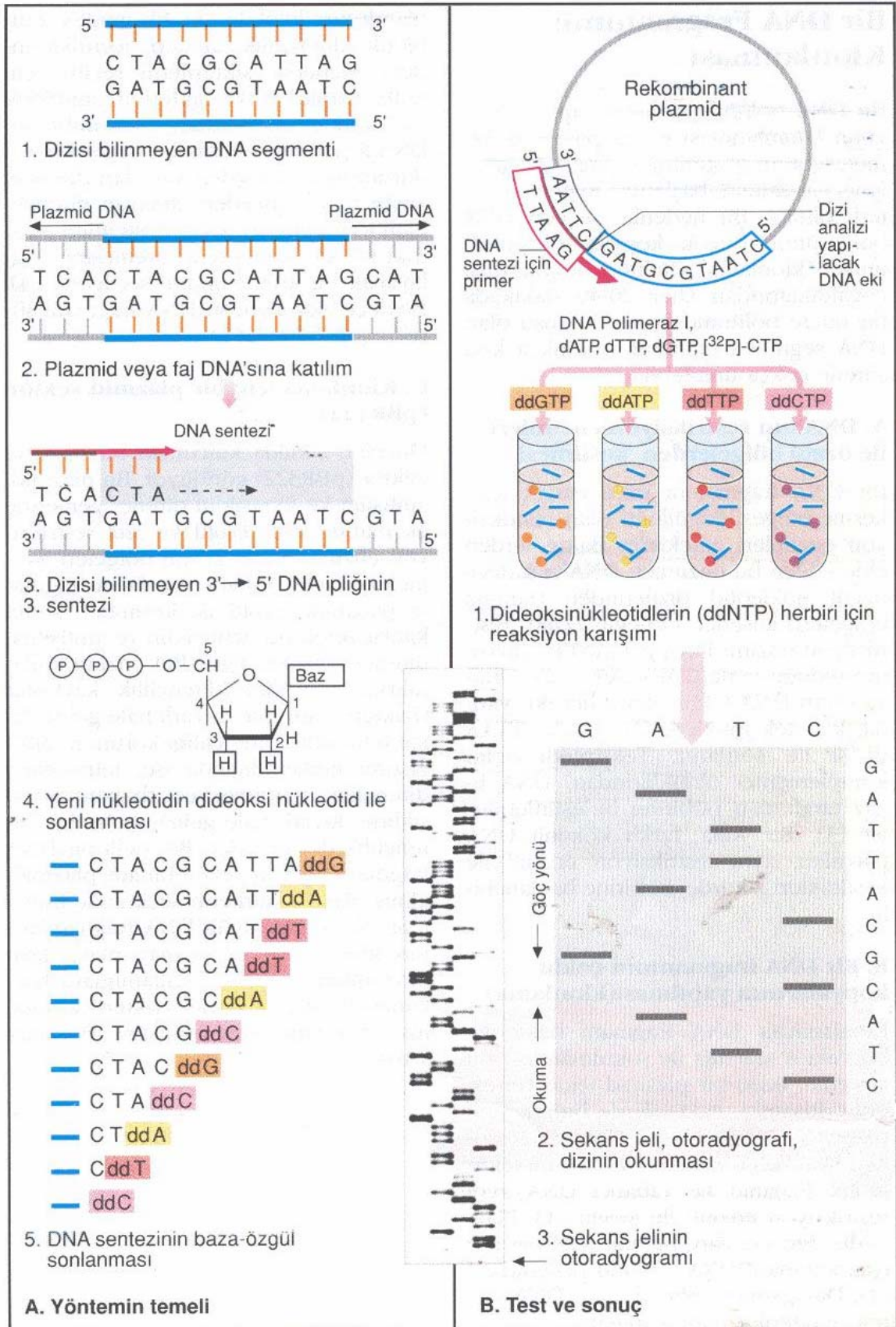
Çalışmamızda DNA dizileme işlemi floresans işaretleyiciler kullanarak, Sanger metoduna göre çalışan otomatize dizileme sisteminde (ABI 3100-ABI Advanced Biotechnologies, Columbia,USA) yapılmıştır. Burada kullanılan dideoksinükleotidlere (ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP) floresans veren bir madde bağlanmıştır. Her bir dideoksinükleotitin ayrı bir renk veren floresan madde ile işaretlenmiş olması nedeni ile 4 ayrı renk söz konusudur. DNA dizileme işleminde kullanılan cihaz kapiller jel elektroforezi esasına göre çalışmaktadır. DNA sentezi sonrasında ortaya çıkan farklı uzunluklardaki DNA molekülleri kapiller tüpler içindeki jelde elektroforeze tabi tutulmakta ve verdikleri floresans, bir optik okuyucuda bulunan laser ışını tarafından buradan geçtikleri sırada saptanmaktadır. DNA molekülleri, optik okuyucudan geçmeden önce, elektroforez sırasında boylarına göre sıralandıklarından verdikleri floresans da sistem tarafından aynı sıra ile kaydedilmektedir. Kaydedilen sinyaller dizisini (nükleotid dizisini) bilgisayar ekranında izlemek ve normal DNA dizisi ile kıyaslamak mümkündür.

### **Sonuçların Analiz Programlarıyla Değerlendirilmesi:**

DNA dizileme işlemi sonucunda elde edilen ham veriler, BioEdit ve ProSeq programlarına aktarılarak değerlendirildi (Ek 6).

### **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 I. PCR uygulaması,
- 5- I. PCR ürünlerinin Agaroz jel elektroforezine tabi tutulması,
- 6- Agaroz jel'in amplifikasyon açısından translüminatör ile değerlendirilmesi,
- 7- Amplifikasyon (+) olan I. PCR ürünlerinin pürifikasyonu,



Şekil 11. Enzimatik DNA dizi analizi (184)



- 8- Pürifiye edilen ürünlerin tekrar Agaroz jel elektroforezine tabi tutulup, ardından translüminatör ile değerlendirilmesi sonuçunda II. PCR için kullanılacak ürün miktarı belirlenir,
- 9- GC klempli Primer (Forward primer) kullanılarak II. PCR yapılır,
- 10- II. PCR ürünlerine DGGE uygulanması,
- 11- DGGE uygulanan ürünlerin mutasyon paterni açısından translüminatör ile değerlendirilmesi,
- 12- Jelin görüntüleme sistemine aktarılması ve mutasyon paterni düşünölen örneklerin tekrardan değerlendirilmesi,
- 13- Mutasyon paterni belirlenen örneklerin pürifiye edilmiş olan I. PCR ürünlerinin tekrar kullanılarak, DNA Dizi Analizi'nde kullanılmak üzere III. PCR uygulamasının yapılması,
- 14- III. PCR ürünlerinin pürifikasyonu,
- 15- Pürifikasyon uygulanan ürünlerin DNA Dizi Analizi cihazına yüklenmesi,
- 16- Dizi analizi sonuçlarının 2 farklı bilgisayar yazılım programı ile değerlendirilmesi.

1) DNA'ların izolasyonu: Major Depresyon tanısı konmuş hasta ve sağlıklı kontrol olgularından 2.5 cc periferik venöz kan, 5 cc'lik EDTA'lı tüpe alındı. Genomik DNA, periferik kan lökositlerinden Roche DNA İzolasyon Kiti ile kitin protokolüne göre izole edildi (Roche High pure PCR Template Preparation Kit-100 reax., Katolog No: 11796828001).

2) Genomik DNA'ların agaroz jelde test elektroforezi: DNA izolasyonu sonucunda yeterli miktarda genomik DNA elde edilip edilmediğinin saptanması ve DNA'ların kalitatif özelliklerini görebilmek için 1 µl etidium bromid içeren %2'lik agaroz jele, her bir kuyucuğaa 5 µl genomik DNA+5 µl yükleme tamponu içerecek şekilde yükleme yapıldı. 100 V, 500 A'da 30 dakika elektroforez uygulandı. Bu sürenin sonunda agaroz jel, UV translüminatör aracılığı ile genomik DNA içeren kuyucuklarda oluşan bantların özelliklerine göre değerlendirildi.

3) Genomik DNA'ların spektrofotometrik ölçümleri: Genomik DNA'lar UV spektrofotometre ile 260-280 nm dalga boylarında ölçülerek ve çalışmaya  $A_{260/280} = 1.6-1.8$  arasında olan olgular dahil edildi. Ölçümler sonucunda çalışmamızda kullanılan hasta ve kontrol DNA değerlerinin µl'de 25-175 ng arasında değıştiğı tespit edildi.

4) Birinci PCR: NET geninin polimorfizm araştırılacak segmenti (Exon 9, Accession

No: X91127 Genbank Database) tek parça halinde, uygun primerler ve PCR protokolü kullanılarak çoğaltıldı (Tablo 5).

**Tablo 5. Birinci PCR için uygun NET geni primerleri**

<b>Forward Primer 1 (F<sub>1</sub>): 5'- cag gga gac cct aat tcc -3'</b> (Accession No: X91127, 82 – 99. nükleotidler arası)
<b>Reverse Primer 1 (R<sub>1</sub>): 5'- ttg act tta ttg aaa tgc ggc -3'</b> (Accession No: X91127, 300 – 320. nükleotidler arası)

**1. PCR için Master Mix Hazırlanması:**

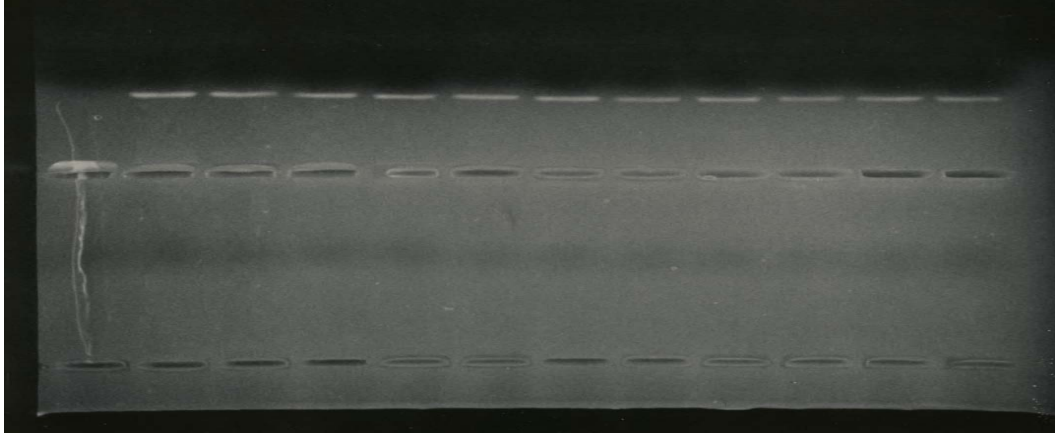
Distile su	:	28.75 µl
10xBuffer	:	5.00 µl
MgCl <sub>2</sub>	:	3.00 µl
dNTP	:	4.00 µl
Primer F <sub>1</sub>	:	2.00 µl
Primer R <sub>1</sub>	:	2.00 µl
Taq Polimeraz	:	0.25 µl
Genomik DNA:	:	5.00 µl

**1. PCR aşamaları ve protokolü:**

AŞAMA	BASAMAK	SICAKLIK	SÜRE	SİKLUS
1.	Başlangıç Denaturasyonu	94 °C	10 dak.	1 siklus
2.	Denaturasyon	94 °C	45 sn.	35 siklus
	Bağlanma	51 °C	30 sn.	35 siklus
	Uzama	72 °C	1 dak.	35 siklus
3.	Uzama	72 °C	5 dak.	1 siklus
		4 °C	sonsuz	

5) Agaroz jelde 1. PCR ürünlerinin test elektroforezi: PCR sonucunda amplifikasyonun gerçekleşip gerçekleşmediğinin saptanması için, 1 µl etidium bromid içeren %2'lik agaroz jele, her bir kuyucuğa 5 µl 1. PCR ürünü + 5 µl yükleme tamponu içerecek şekilde yükleme yapıldı. 110 V, 500 A'da 25 dakika elektroforez uygulandı.

6) Agaroz jel'in amplifikasyon açısından translüminatör ile değerlendirilmesi: Agaroz Jel'de elektroforez uygulanan 1. PCR ürünleri doğru amplifikasyon açısından UV translüminatör aracılığı ile değerlendirildi (Resim I).

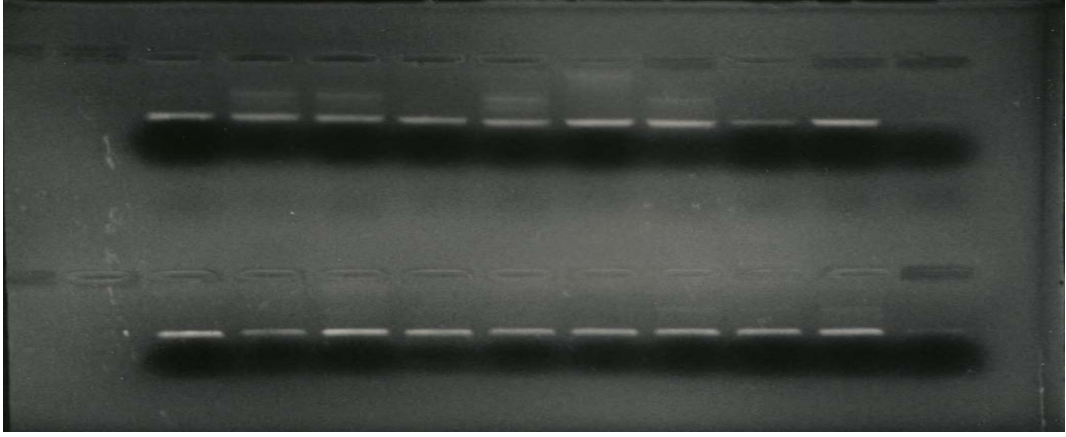


**Resim I. Kontrol Grubu NET geni Exon 9, 1. PCR ürünlerinin %2.5 agaroz jelde Transluminatör aracılığı ile değerlendirilmesi (Olgu nr.'ları: sağdan-sola, 2, 6, 89, 189, 8, 9, 12, 21, 25, 29, 36)**

7) 1. PCR ürünlerinin saflaştırılması: 1. PCR sonucunda elde edilen uygun amplifikasyon ürünleri, ortamdaki artıkların uzaklaştırılması için "QIAquick post PCR purifikasyon kiti" ile kit protokolüne uygun olarak saflaştırıldı (Katolog No: 28104).

8) Saflaştırma sonrası 1. PCR ürünlerinin test elektroforezi: Saflaştırma sonrası, DNA'nın ortamdaki artıklardan temizlenmesinin görsel olarak saptanması ve 2. PCR'a koyulacak olan ürün miktarının belirlenebilmesi amacı ile saflaştırılmış amplifikasyon (1.PCR) ürünleri, 1 µl etidium bromid içeren %2'lik agaroz jele, her bir kuyucuğa 5 µl saflaştırılmış 1. PCR ürünü + 5 µl yükleme tamponu içerecek şekilde yükleme yapıldı. 110 V, 500 A'da, 30 dakika elektroforez uygulandı. Jel elektroforez sonuçları UV translüminatör aracılığı ile değerlendirilerek (bantların görünümüne göre) 2. PCR'ye koyulacak olan ürün miktarları belirlendi (Resim II).

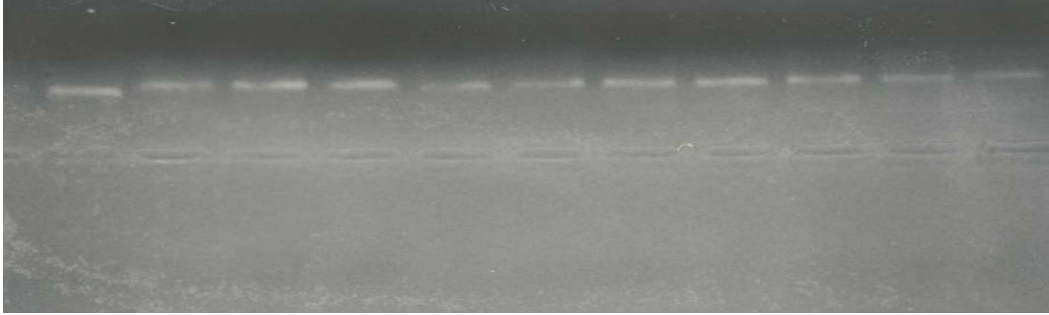
9) GC klempli Primer (Forward primer) kullanılarak 2. PCR uygulaması: DGGE uygulamasına uygun olarak sentezlenen GC klempli primer (Forward primer, Tablo 6) ile 1. PCR uygulamasında kullanılan Reverse primer kullanılarak hazırlanan master miks, 2. PCR uygulaması için kullanıldı (Resim III).



**Resim II. Kontrol Grubu NET geni Exon 9, 1. PCR Post pürifikasyon ürünlerinin %2.5 agaroz jelde Transluminatör aracılığı ile değerlendirilmesi. (Olgu nr: Üst Kuyucuklar: 3, 4, 5, 11, 13, 14, 134, 154, 193, 194 Alt Kuyucuklar: 1, 196, 197, 198, 192, 135, 199, 200, 177, 178)**

**Tablo 6. GC klempli primer (Forward primer)**

**GC klempli Forward Primer 1 (F<sub>1</sub>):** 5'gcg cgc gcg cgc gcg cgc gcg cgc gcg cgc gcg cgc gcg cgc gcg cgc gcg cgc gcg cgc gcg cgc gcg cgc gcg cgc gcg cgc gcc agg gag acc cta att cc -3'



**Resim III. Kontrol Grubu NET geni Exon 9, 2. (GC klempli) PCR ürünlerinin %2.5 agaroz jelde Transluminatör aracılığı ile değerlendirilmesi. (Olgu nr: soldan-sağa, 21, 198, 25, 29, 36, 39, 40, 50, 134, 154, 193)**

## 2. PCR için Master Mix Hazırlanması:

Distile su : 28.75 µl  
10xBuffer : 5.00 µl  
MgCl<sub>2</sub> : 3.00 µl  
dNTP : 4.00 µl  
Primer F (GC): 2.00 µl

Primer R : 2.00 µl  
Taq Polimeraz: 0.25 µl  
I.PCR ürünü : 5.00 µl

## 2. PCR aşamaları ve protokolü:

AŞAMA	BASAMAK	SICAKLIK	SÜRE	SIKLUS
1.	Başlangıç Denaturasyonu	94 °C	10 dak.	1 siklus
2.	Denaturasyon	94 °C	45 sn.	35 siklus
	Bağlanma	51 °C	30 sn.	35 siklus
	Uzama	72 °C	1 dak.	35 siklus
3.	Uzama	72 °C	5 dak.	1 siklus
		4 °C	sonsuz	

10) II. PCR ürünlerine DGGE uygulanması:

A- Kullanılan kimyasal maddeler ve karışımlar:

- BIO-RAD DCode Elektroforez Kiti (Katolog No:170- 9032)

- %40 acrylamide/bis (37.5:1),

- 50 x TAE buffer,

- Üre,

- Deiyonize formamid,

- %10 Amonyum persülfat,

- TEMED,

- Ethidium Bromide,

- DCode dye solüsyon

- **%7.5'lük acrylamide jel'de kullanılmak üzere, 100 ml %0'lık denatüran solüsyon**

**hazırlanması:**

- %40 Acrylamide/Bis (37.5:1) 18.8 ml

- 50 x TAE buffer 2.0 ml

- d H<sub>2</sub>O 79.2 ml

(Hazırlanan solüsyon koyu renkli şişe içerisinde + 4 °C'de yaklaşık 1 ay süre ile muhafaza edilebilir)

**- %7.5'lük acrylamide jel'de kullanılmak üzere 100 ml %100'lük denatüran solüsyon hazırlanması:**

- %40 acrylamide/bis (37.5:1) 18.8 ml
- 50 x TAE buffer 2.0 ml
- Deiyonize formamid 40.0 ml
- Üre 42.0 gr.
- d H<sub>2</sub>O 100 ml'ye tamamlayacak şekilde ilave edilir.

(Hazırlanan solüsyon koyu renkli şişe içerisinde + 4 °C'de yaklaşık 1 ay süre ile muhafaza edilebilir)

Denatüre edici madde olarak formamid ve üre kullanıldı. Formamid konsantrasyonunun %40 ve Üre konsantrasyonunun 7 M olduğu solüsyon, %100'lük denatürasyon solüsyonu olarak tanımlandı. Bu tanıma göre, exon 9 için %0 ve %100'lük (gradyent: %100-%0=%100) denatüran madde solüsyonları hazırlandı. Acrylamide konsantrasyonu, denatüran madde konsantrasyonunun %0 ve %100 olduğu solüsyonlarda %7.5 olarak ayarlandı.

**B- DGGE'nin uygulaması:**

DGGE, "GRADIENT DELIVERY SYSTEM- Model 475 (Catalog Number:170-9042)" ile gerçekleştirildi (Resim IV). Elektroforez uygulamasına başlamadan önce hazırlanacak olan jelin volümü şu esaslara göre belirlendi:

- 1- Sistemdeki mevcut camların ebatlarına uygun jel büyüklüğünün belirlenmesi,
- 2- GC klempli 2. PCR ürünlerinin jeldeki kuyucuklara yeterli miktarlarda yüklenebilmesi için, kuyucuklarda gerekli hacmi sağlayacak uygun kalınlıkta tarağın belirlenmesi,
- 3- Kullanılacak olan tarağın kalınlığına ve camların yüksekliklerine uygun, iki cam arasındaki (cam sandviç) mesafeyi sağlayacak olan aksesuar kalınlıklarının belirlenmesi,
- 4- Belirlenen jel büyüklüğüne uygun volümü oluşturabilmek için gerekli olan denatüran madde (düşük ve yüksek konsantrasyonlardaki) miktarlarını belirlemek.

Bu hazırlık aşamasının ardından iki adet deney tüpü (50 ml'lik falcon tüp) alınarak bir tanesi "düşük (%0), (2 numaralı tüp)" diğeri ise "yüksek (%100), (1 numaralı tüp)" konsantrasyon tüpü olarak belirlendi. DGGE için hazırlayacağımız jelin volümünü 30 ml olarak hesapladık ve 1 numaralı tüpe %100'lük stok denatüran solüsyondan 20.5 ml, 2 numaralı tüpe ise %0'lık stok denatüran solüsyondan 9.5 ml koyduk.

*1 numaralı tüpe*, yüksek konsantrasyondaki solüsyonun:

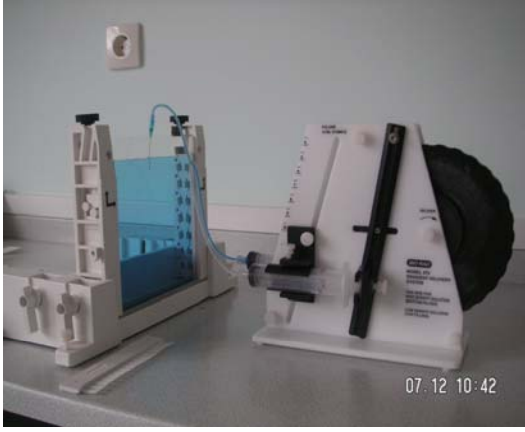
- Her 5 ml'si için 100 µl (toplam olarak ~ 400 µl) DCode dye solüsyon,
- Her 10 ml'si için 5 µl (toplam olarak ~ 10 µl) TEMED,
- Her 10 ml'si için 100 µl (toplam olarak ~ 200 µl) %10 Amonyum Persülfat ekledik.

*2 numaralı tüpe*, düşük konsantrasyondaki solüsyonun:

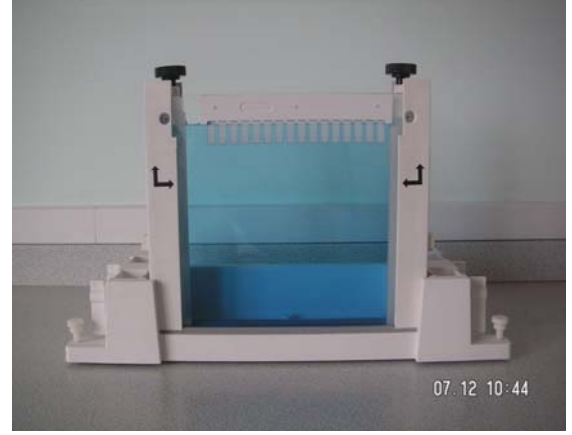
- Her 10 ml'si için 5 µl (toplam olarak ~ 5 µl) TEMED,
- Her 10 ml'si için 100 µl (toplam olarak ~ 100 µl) %10 Amonyum Persülfat ekledik.

Daha sonra her bir tüpteki solüsyon sistemde mevcut olan iki ayrı enjektöre çekilerek, gradient oluşturucu cihaza monte edildi. Sistem tarafından sağlanan düzenekle oluşturulan cam sandviçin içerisine, gradient oluşturucu cihaz yardımı ile sabit bir hızla her iki enjektördeki denatüran madde dolduruldu ve herhangi bir sızıntıya karşı gerekli kontroller yapıldıktan sonra daha önceden belirlemiş olduğumuz tarağımız iki camın arasına yerleştirildi (Resim IV,V). Jelin donması için yaklaşık olarak 60-90 dakika beklendi. Jel donduktan sonra, tarak iki camın arasından çıkılarak oluşan kuyucuklar kontrol edildi. Elektroforez için uygun olduğuna karar verilen jel, sistemdeki uygun aksesuarlar yardımı ile yeterli miktarda (~ 5-6 lt.) 1x TAE tamponu içeren elektroforez tankına yerleştirildi. Daha sonra tankın üzerine denatürasyon için gerekli sabit ısıyı (60 °C) ve elektroforezi sağlayacak, sisteme ait ikinci bir aksesuar yerleştirilerek, denatürasyona uygun minimum ve maksimum ısı ayarları yapıldı. 1x TAE tamponu içeren çözeltinin 60 °C'ye ulaşması beklendi. Sistem 60 °C'ye ulaştıktan sonra, sistemin devir-daim pompası kapatılarak, en son yerleştirilen aksesuar üzerindeki bölmeden 15 µl GC klempli 2. PCR ürünü + 5 µl DCode dye solüsyon pipet yardımı ile her bir kuyucuğa yüklendi. Yükleme işlemi tamamlandıktan sonra kapatılan devir-daim pompası tekrar açılarak, sistem güç kaynağına (BIO-RAD Power Pac 3000, catalog numbers 165–5056, 165-5057) bağlandı ve örneklere 16 saat süre ile 60 volt, 40 mA, 2 W elektroforez uygulandı. Bu süre içerisinde elektroforez tankının ısısı 60 °C'de sabit tutuldu (Resim VI).

Elektroforez işlemi tamamlandıktan sonra sandviçler tankın içerisinden alındı. 1x TAE tamponu içeren derin bir kap içerisinde camlar birbirinden dikkatlice ayrılarak jelin serbest kalması sağlandı. Jel 1x TAE tamponu içerisindeyken üzerine 8 µl (40 ml 1x TAE içerisinde 1 mg/ml olacak şekilde) Etidium bromid (EtBr) eklenek 15 dakika, daha sonra da dH<sub>2</sub>O içeren başka bir kapta 10 dakika bekletildi. Bu sürenin ardından jel, asetatlar yardımı ile UV.'yi geçirebilecek kalınlıkta şeffaf dosya üzerine transfer edildi.



**Resim IV. Cam sandviç arasında gradyent oluşturarak jelin dökülmesini sağlayan cihaz**



**Resim V. Jelin donması esnasında cam sandviç ve onu bir arada tutan aksesuarlar**



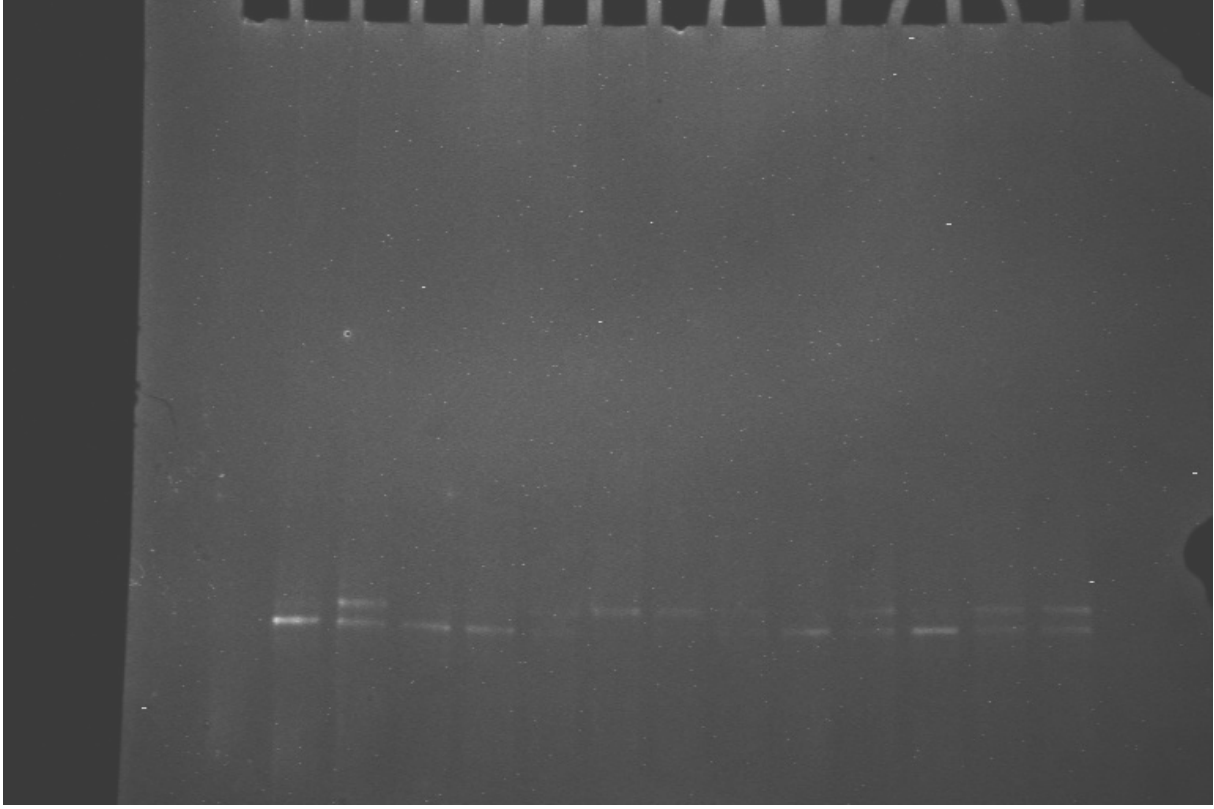
**Resim VI. Elektroferez tankına yerleştirilen ve kuyucuklarına 2. PCR ürünleri yüklenmiş olan jele, 60 °C sabit ısıda 16 saat süre ile elektroferez uygulanması**

11- DGGE uygulanan ürünlerin SNP açısından translüminatör ile değerlendirilmesi: Translüminatör üzerine yerleştirilen jel, UV. ışık altında incelenerek, mutasyon paterni gösteren bantlar ve ait oldukları kuyucuklar belirlendi.

12- Jelin görüntüleme sistemine aktarılması ve mutasyon paterni düşünülen örneklerin tekrar değerlendirilmesi: Jel dikkatli bir şekilde görüntüleme sistemine aktarılarak (BIO-RAD, Gel Doc EQ System, Catalog Nr: 170- 861) yeterli sayıda görüntü elde edildi. Bu işlemlerin ardından şeffaf dosya içerisindeki jel, gerekli görüldüğünde tekrardan



değerlendirilmesine imkan verecek şekilde, şeffaf dosyanın etrafı bantlanarak, jelin hava ile temasını engellendi ve (+) 4 °C'de muhafaza edilmek üzere buzdolabına kaldırıldı (Resim IV).



**Resim VII. Hasta Grubu NET geni Exon 9, DGGE uygulanan GC klempli 2. PCR ürünlerinin BIO-RAD, Gel Doc EQ System ile görüntülenmesi (Hasta nr. (soldan- sağa): 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 22, 23).**

13- Mutasyon paterni belirlenen örneklerin pürifiye edilmiş olan 1. PCR ürünlerinin kullanılarak, DNA dizi analizi'nde kullanılmak üzere 3. PCR uygulamasının yapılması: Her olgu için forward ve reverse karışımlar 0.5 ml'lik PCR tüplerinde ayrı olarak hazırlandı.

- DNase / RNase içermeyen ddH<sub>2</sub>O : 8 µl
- Big-Dye terminator hazır karışımı : 2 µl
- 5 x dizileme tamponu : 3 µl
- Primer (forward ve reverse ayrı tüplerde) : 2 µl
- Kalite kontrolü yapılmış 1. PCR ürünü : 3 µl

### 3. PCR aşamaları ve protokolü:

AŞAMA	BASAMAK	SICAKLIK	SÜRE	SİKLUS
1.	Başlangıç Denaturasyonu	94 °C	2 dak.	1 siklus
2.	Denaturasyon	94 °C	10 sn.	35 siklus
	Bağlanma	52 °C	0.05 sn.	35 siklus
	Uzama	60 °C	2.30 dak.	35 siklus
3.	Uzama	4 °C	sonsuz	

14- 3. PCR ürünlerinin saflaştırılması: Dideoksinükleotidlerle yapılan 3. PCR sonucunda, ortamda artakalan oligonükleotidlerin uzaklaştırılması için, Sefadex (Sigma-Aldrich, Katolog No: 064K1118) ve DNase-RNase içermeyen spin kolonlar kullanıldı. 1 g Sefadex + 12 ml ddH<sub>2</sub>O karışımı falcon tüp içerisinde 30 dakika süre ile çalkalandı. Bu sürenin sonunda elde edilen karışımdan, her bir spin kolon içerisine 750 µl koyularak, 5400 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi ve sefadexli kolonların oluşması sağlandı. İkinci PCR ürünlerinin tamamı sefadex içeren kolonlara (kolon çeperine temas ettirmeden) yüklenerek, tekrar 5400 rpm'de 1 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonunda sefadex içeren kolonlardan, altındaki tüpe aktarılan dideoksinükleotidlerle sonlanan DNA parçaları içeren DNA çözeltisi, otomatik dizileme işlemi için kullanıma hazır hale getirilmiş oldu.

15- Pürifikasyon uygulanan ürünlerin DNA dizi analizi cihazına yüklenmesi: ABI 3100 Avant otomatik DNA dizileme cihazına örnekler, denatüre edici ajan olan Formamid ile birlikte, 96 kuyucuklu playtte her bir kuyucuğa, forward ve reverse karışımlar ayrı olarak, 18 µl formamid + 2 µl saflaştırılmış 3. PCR ürünü içerecek şekilde yüklendi.

Örneklere ait veriler ve dizileme esnasında cihaz tarafından kullanılacak olan kimyasallara ait bilgiler cihazın bağlı bulunduğu bilgisayardaki yazılım programına (software) girilerek dizileme işlemi başlatıldı.

4 kapillere sahip olan cihazda, tek bir işlemle, 45 dakika içerisinde, 2 örneğin 200 bp uzunluğundaki (exon 9), forward ve reverse nükleotid dizilerinin analizi yapıldı.

16- Dizi analizi sonuçlarının bilgisayar yardımı ile değerlendirilmesi: Applied Biosystems ABI 3100 Avant otomatik DNA dizileme cihazından alınan örneklere ait forward ve reverse nükleotid dizileri, başka bir bilgisayara aktarılarak, önce Proseq yazılım programında eşlendi. Elde edilen ortak eşlenik dizi aynı bilgisayardaki BioEdit yazılım programına aktarılarak, Gen Bankası (NCBI)'nden elde edilen NET geni Exon 9'a ait non-

polimorfik referans nükleotid dizisi (Accession No: X91127, Gen Bankası veri tabanı) ile karşılaştırıldı ve olası nükleotid değişimleri belirlendi (Ek 6).

### **İstatistik**

Verilerin istatistiksel analizi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na ait S0064 Minitab Release 13 paket programı (Lisans No: wcp 1331.00197) kullanılarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Major Depresyon ve kontrol grubunun tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Nitel verilere göre grupların karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda,  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza üç kuşaktan beri Trakya Bölgesi'nde yaşayan, birbirileri ile akrabalık ilişkilesi bulunmayan, Hamilton skoru 18'in üzerinde olan, 2. eksen hastalığı tanısı almamış, DSM-IV'e göre Major Depreyon tanısı konmuş 49 hasta ile 49 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Hasta grubunun 36'sı (%73.5) kadın, 13'ü (%26.5) erkekti. Yaşları 14 ile 76 arasında olup, yaş ortalaması ise 44 idi. Kontrol grubunun ise 35'i (%71.5) kadın, 14'ü (%28.5) erkekti. Yaşları 18 ile 75 arasında olup, yaş ortalaması ise 31.7 idi. Major Depreyon ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p>0.05$ ), (Tablo 7).

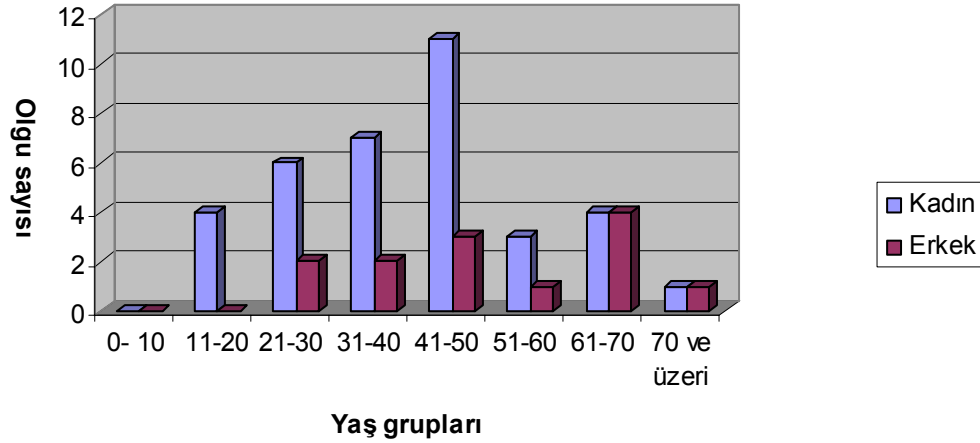
**Tablo 7. Major depresyon ve kontrol grubu sayısının cinsiyete göre dağılımı**

<b>Cinsiyet</b>	<b>Major Depresyon</b>	<b>Kontrol Grubu</b>
<b>Kadın</b>	36 (%73.5)	35 (%71.5)
<b>Erkek</b>	13 (%26.5)	14 (%28.5)
<b>Toplam</b>	<b>49</b>	<b>49</b>

Hastalarda yaş dağılımı 10 yıllık gruplar halinde ele alındığında; 0-10 yaş arası sıfır (%0), 11-20 yaş arası 4 (%8), 21-30 yaş arası 8 (%16), 31-40 yaş arası 9 (%19), 41-50 yaş arası 14 (%29), 51-60 yaş arası 4 (%8), 61-70 yaş arası 8 (%16), 70 yaş ve üzerinde 2 (%4) olarak saptandı (Tablo 8, Grafik I).

**Tablo 8. Major depresyon olgularının yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı**

Yaş Grupları	Cinsiyet		Toplam
	Kadın	Erkek	
0- 10	0	0	0 (%0)
11-20	4	0	4 (%8)
21-30	6	2	8 (%16)
31-40	7	2	9 (%19)
41-50	11	3	14 (%29)
51-60	3	1	4 (%8)
61-70	4	4	8 (%16)
70 ve üzeri	1	1	2 (%4)
<b>Toplam</b>	<b>36</b>	<b>13</b>	<b>49 (%100)</b>



**Grafik I. Major depresyon olgularının yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı**

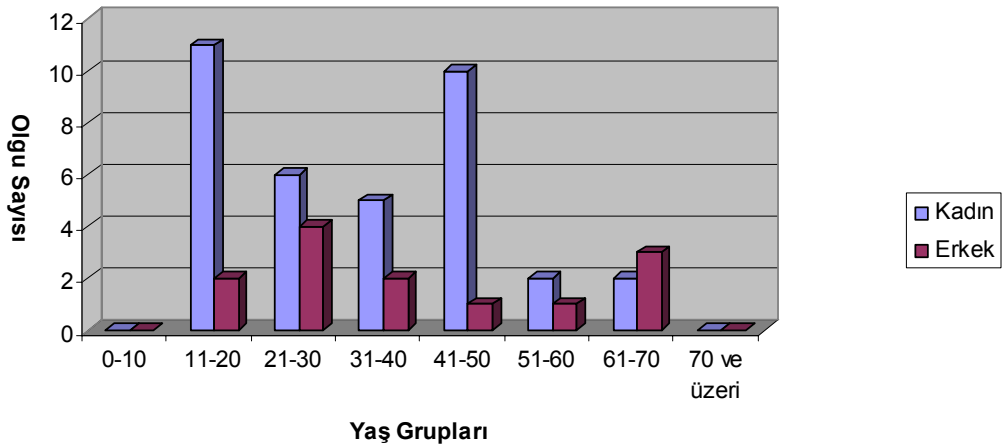
Major Depresyon olgularında hastalığın başlangıç yaşı ortalama  $35.7 \pm 15.7$  olarak bulundu. Hastalık başlangıç yaşı kadınlarda  $34.44 \pm 14.32$  , erkeklerde  $39.23 \pm 19.43$  olarak hesaplandı ve Major Depresyon olgularında hastalığın başlangıç yaşına göre kadınlar ile erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p > 0.05$ ), (Tablo 8).

Hastaların 22'si (%44.9) anamnezlerinde, aileleri içerisinde başka bireylerde de Major Depresif Bozukluk bulunduğunu bildirdiler. Major Depresyon'un başlangıç yaşı, ailesinde Major Depresyon öyküsü olan hastalarda  $33.9 \pm 16$  iken, ailesinde Major Depresyon öyküsü olmayanlarda  $37.18 \pm 15.72$  olarak tespit edildi. Ailesinde Major Depresyon öyküsünün mevcudiyeti ile hastalığın başlangıç yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. Cinsiyet ve ailesinde major depresyon öyküsü varlığının, major depresyon başlangıç yaşı ile karşılaştırılması**

	<b>Major Depresyon Başlangıç Yaşı (n=49)</b>	<b>p</b>
Cinsiyet		
Kadın	34.44±14.32	p>0.05
Erkek	39.23±19.43	
Ailesinde Major Depresyon Öyküsü		
Olan	33.9±16	p>0.05
Olmayan	37.18±15.72	

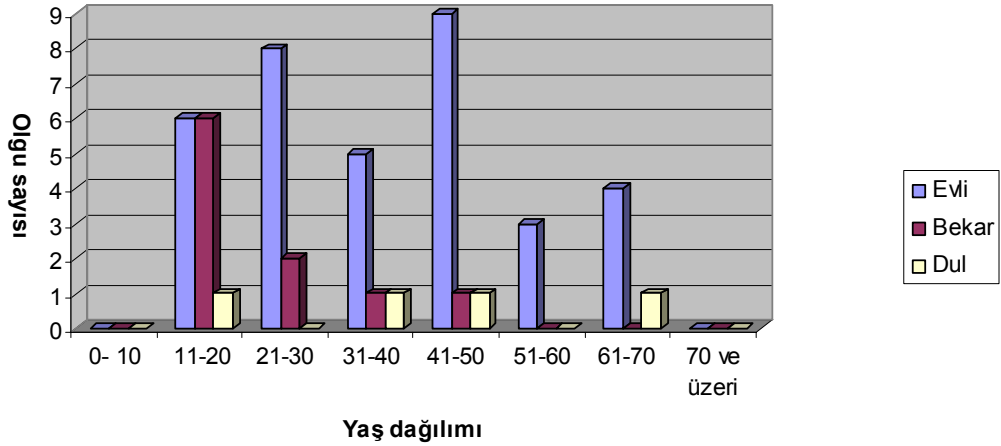
Hastalarda cinsiyete göre hastalığın başlangıç yaşı dağılımı 10 yıllık gruplar halinde ele alındığında ise: 0-10 yaş arası her iki cinste de sıfır (%0), 11-20 yaş arası kadınlarda 11 (%31), erkeklerde 2 (%15), 21-30 yaş arası kadınlarda 6 (%17), erkeklerde 4 (%30), 31-40 yaş arası kadınlarda 5 (%14), erkeklerde 2 (%15), 41-50 yaş arası kadınlarda 10 (%28), erkeklerde 1 (%7.5), 51-60 yaş arası kadınlarda 2 (%5.5), erkeklerde 1 (%7.5), 61-70 yaş arası kadınlarda 2 (%5.5), erkeklerde 3 (%23 ), 70 yaş ve üzerinde her iki cinste de sıfır (%0) olarak saptandı. Major Depresyon olgularında cinsiyete göre hastalığın başlangıç yaş dağılımı 10 yıllık gruplar halinde değerlendirildiğinde, kadınlar ile erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi, (p>0.05), (Tablo 10, Grafik II).



**Grafik II. Cinsiyete göre, 10 yıllık gruplar halinde major depresyon'un başlangıç yaşı dağılımı**

**Tablo 10. Cinsiyete ve medeni duruma göre, 10 yıllık gruplar halinde hastalığın başlangıç yaşı dağılımı**

Yaş Grupları	Cinsiyet		Toplam	Medeni Durum			Toplam
	Kadın	Erkek		Evli	Bekar	Dul	
0- 10	0	0	0	0	0	0	0
11-20	11	2	13	6	6	1	13
21-30	6	4	10	8	2	0	10
31-40	5	2	7	5	1	1	7
41-50	10	1	11	9	1	1	11
51-60	2	1	3	3	0	0	3
61-70	2	3	5	4	0	1	5
70 ve üzeri	0	0	0	0	0	0	0
<b>Toplam</b>	<b>36</b>	<b>13</b>	<b>49</b>	<b>35</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>49</b>



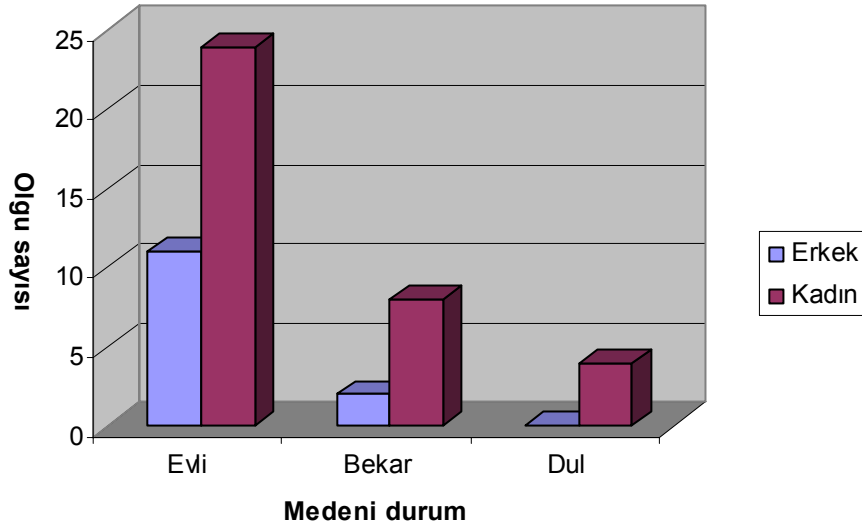
**Grafik III. Medeni duruma göre, 10 yıllık gruplar halinde major depresyon'un başlangıç yaşı dağılımı**

Hastalarda, medeni duruma göre hastalığın başlangıç yaşı dağılımı 10 yıllık gruplar halinde değerlendirildiğinde ise; evli bireylerde, bekar ve dul olanlara göre hastalığın başlangıç yaşı dağılımı istatistiksel olarak major depresyona yatkınlık bakımından anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ), (Tablo 10, Grafik III).

Çalışmamızda, Major Depresyon tanısı almış olan olgular, cinsiyet ve medeni durum arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde; erkeklerden 11 (%85)'nin evli, 2 (%15)'sinin bekar; kadınlardan 24 (%67)'ünün evli, 8 (%22)'inin bekar ve 4 (%11)'ünün dul olduğu tespit edildi (Tablo 11, Grafik IV).

**Tablo 11. Major depresyon olguları ile cinsiyet ve medeni durum arasındaki ilişki**

Major Depresyon Olgularında Cinsiyet	Medeni Durum		
	Evli	Bekar	Dul
Erkek	11 (%85)	2 (%15)	0
Kadın	24 (%67)	8 (%22)	4 (%11)
<b>Toplam</b>	<b>35</b>	<b>10</b>	<b>4</b>



**Grafik IV. Major depresyon olgularında cinsiyet ve medeni durum arasındaki ilişki**

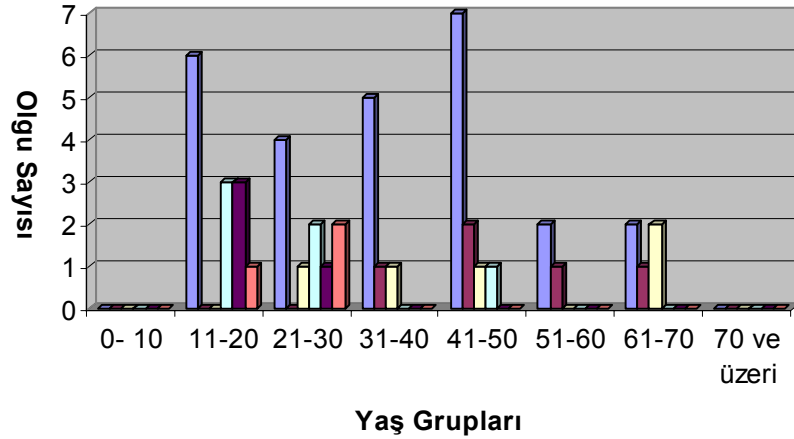
Hastalarda, meslek gruplarına göre hastalığın başlangıç yaşı dağılımı 10 yıllık gruplar halinde değerlendirildiğinde ise; ev hanımlarının diğer meslek gruplarına göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde Major Depresyon yönünden risk altında olduklarını gösterdi ( $p < 0.05$ ), (Tablo 12, Grafik V).

Çalışmamızda, Major Depresyon olgularında ve kontrol grubunda NET geninin Exon 9 ve İntron 9 bölgesinin DNA dizi analizi yapılarak, her iki grup SNP (single nucleotid polymorphism) açısından incelendi. Major Depresyon olgularında nükleotid değişimine %59.1 oranında rastlanırken, kontrol grubunda %57.1 oranında rastlandı. Nükleotid değişim sayısı bakımından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ), (Tablo 13).



**Tablo 12. Meslek grupları'na göre, 10 yıllık gruplar halinde hastalığın başlangıç yaşı dağılımı**

Yaş Grupları	Meslek Grupları					
	Ev Hanımı	Emekli	Çiftçi	Memur/İşçi	Öğrenci	Serbest Çalışıyor
0- 10	0	0	0	0	0	0
11-20	6	0	0	3	3	1
21-30	4	0	1	2	1	2
31-40	5	1	1	0	0	0
41-50	7	2	1	1	0	0
51-60	2	1	0	0	0	0
61-70	2	1	2	0	0	0
70 ve üzeri	0	0	0	0	0	0
<b>Toplam</b>	<b>26</b> (%53.1)	<b>5</b> (%10.2)	<b>5</b> (%10.2)	<b>6</b> (%12.2)	<b>4</b> (%8.2)	<b>3</b> (%6.1)



**Grafik V. Meslek grupları'na göre, 10 yıllık gruplar halinde major yepresyon'un başlangıç yaşı dağılımı**

Çalışmamızda, Major Depresyon olgularında ve kontrol grubunda NET geninin Exon 9 ve İntron 9 bölgesinin DNA dizi analizi yapılarak, her iki grup SNP (single nucleotid polymorphism) açısından incelendi. Major Depresyon olgularında nükleotid değişimine %59.1 oranında rastlanırken, kontrol grubunda %57.1 oranında rastlandı. Nükleotid değişim sayısı bakımından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ), (Tablo 13).

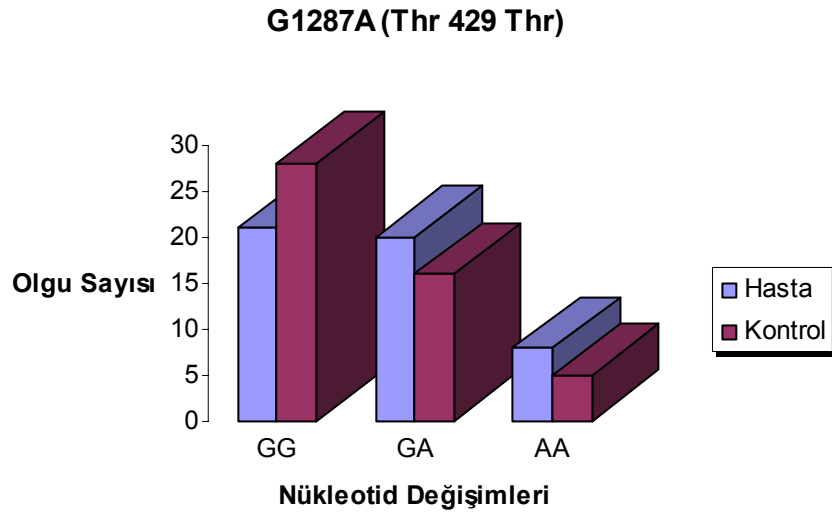
**Tablo 13. Nükleotid değişim sayısının major depresyon olgularındaki ve kontrol grubundaki dağılımı**

	<b>Major Depresyon n=49 (%)</b>	<b>Kontrol n=49 (%)</b>	<b>p</b>
Nükleotid Değişimi			
Olan	29 (%59.1)	28 (%57.1)	p>0.05
Olmayan	20 (%40.9)	21 (%42.9)	

Her iki grupta da NET geninin 9. Exon'unda 1 SNP, 9. İntron'unda 1 SNP saptandı:

- NET geninin 9. Exon'unda 1287. nükleotid'de G/A (Thr 429 Thr) SNP'i,
- NET geninin 9. İntron'unda 1398. nükleotid'de G/A (Arg 466 Arg) SNP'i.

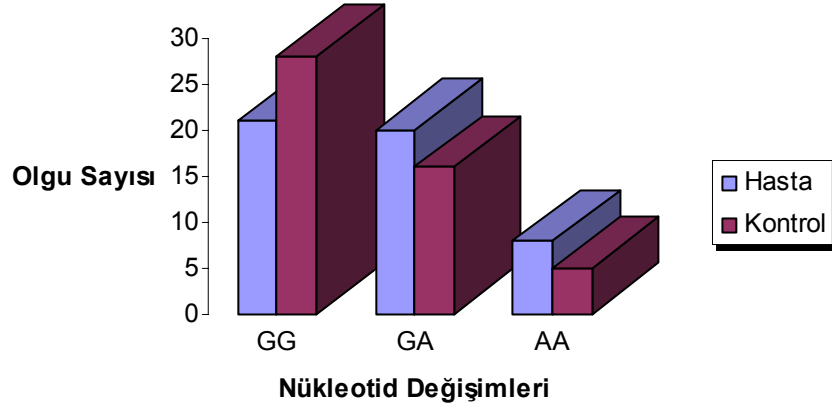
Bu SNP'lerden: G1287A (Thr 429 Thr) genotip frekansları Major Depresyon grubunda; G/G %40.8 (20), G/A %40.8 (20), A/A %12.4 (9) iken, kontrol grubunda; G/G %57.1 (28), G/A %32.7 (16), A/A %10.2 (5) olarak bulundu (Grafik VI).



**Grafik VI. Major depresyon ve kontrol grubunda G1287A genotip frekanslarının karşılaştırılması**

G1398A (Arg 466 Arg) genotip frekansları Major Depresyon grubunda; G/G %40.8 (20), G/A %40.8 (20), A/A %12.4 (9) iken, kontrol grubunda; G/G %57.1 (28), G/A %32.7 (16), A/A %10.2 (5) olarak bulundu (Grafik VII).

### G1398A (Arg 466 Arg)



**Grafik VII. Major depresyon ve kontrol grubunda G1398A genotip frekanslarının karşılaştırılması**

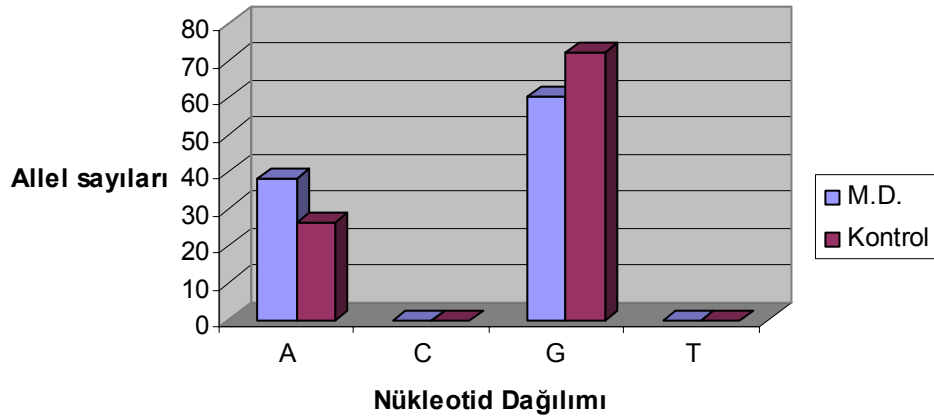
Her iki grubun SNP'leri genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ), (Tablo 14).

**Tablo 14. Major depresyon (MD) olguları ve kontrol grubu SNP'lerinin genotip frekanslarının karşılaştırılması**

	Genotip	MD n=49 (%)	Kontrol n=49 (%)	p
NET Gene Exon 9 1287 Nükleotid G/A SNP	G/G	20 (%40.8)	28 (%57.1)	p > 0.05
	G/A	20 (%40.8)	16 (%32.7)	
	A/A	9 (%18.4)	5 (%10.2)	
NET Gene İtron 9 1398 Nükleotid G/A SNP	G/G	20 (%40.8)	28 (%57.1)	p > 0.05
	G/A	20 (%40.8)	16 (%32.7)	
	A/A	9 (%18.4)	5 (%10.2)	

Her iki grup allel frekansları açısından değerlendirildiğinde; Exon 9 1287.'inci nükleotitte, M.D. olgularında G allel frekansı %61.2, A allel frekansı %38.8, kontrol grubunda G allel frekansı %73, A allel frekansı %27 saptandı. Major Depresyon ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 15, Grafik VIII), ( $p > 0.05$ ).

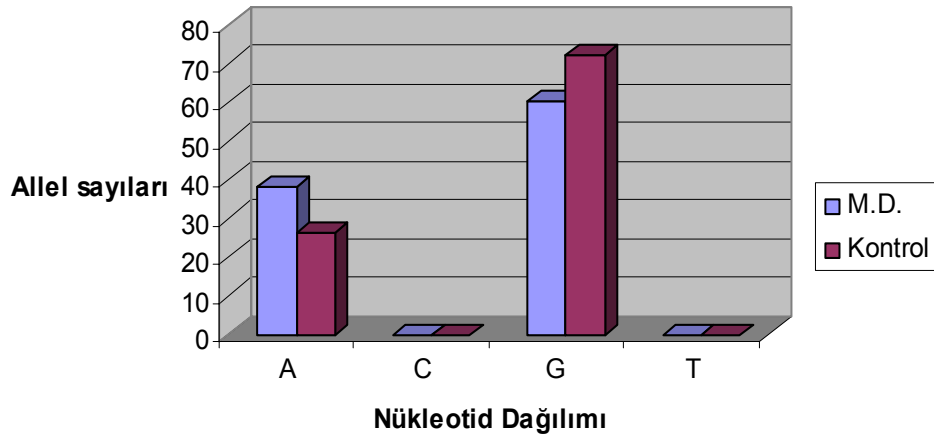
### Exon 9 1287. Nükleotid



**Grafik VIII. Major depresyon ve kontrol grubunda exon 9 1287. nükleotid allel sayılarının karşılaştırılması**

İntron 9 1398.'inci nükleotitte, M.D. olgularında G allel frekansı %61.2, A allel frekansı %38.8, kontrol grubunda G allel frekansı %73, A allel frekansı %27 saptandı. Major Depresyon ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 15, Grafik IX), ( $p>0,05$ ).

### İntron 9 1398. Nükleotid



**Grafik XI. Major depresyon ve kontrol grubunda intron 9, 1398. nükleotid allel sayılarının karşılaştırılması**

Her iki grubun SNP'leri allel frekansları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ), (Tablo 15).

**Tablo 15. Major depresyon (MD) olguları ve kontrol grubu SNP'lerinin allel frekanslarının karşılaştırılması**

NET Gene SNP'leri	Allel	MD (%)	Kontrol (%)	p
<b>Exon 9</b> <b>1287 Nükleotid</b> <b>G/A SNP</b>	A	38 (%38.8)	26 (%27)	p> 0.05
	C	0	0	
	G	60 (%61.2)	72 (%73)	
	T	0	0	
<b>İntron 9</b> <b>1398 Nükleotid</b> <b>G/A SNP</b>	A	38 (%38.8)	26 (%27)	p> 0.05
	C	0	0	
	G	60 (%61.2)	72 (%73)	
	T	0	0	

## TARTIŞMA

Major depresif bozukluğun ortalama başlangıç yaşı ~ 40'tır. Hastaların %50'sinde (cinsiyet farkı gözetmeksizin) başlangıç 20-50 yaşları arasındadır. Major depresif bozukluk çocuklukta veya genç yaşta da yaygın olmamasına rağmen görülebilir. Bazı yeni epidemiyolojik veriler 20 yaşın altındaki kişilerde major depresif bozukluğun artmakta olduğunu telkin etmektedir ki bu durum bu yaş grubunda alkol ve diğer maddelerin kullanımının artmış olması ile ilişkili olabilir (48). Ülkemizde yapılan çalışmalara göre ise depresyon 40 yaş üstünde daha yaygındır (5). Bizim çalışmamızda major depresyon olgularında hastalığın başlangıç yaşı (cinsiyet farkı gözetmeksizin) ortalama  $35.7 \pm 15.7$  olarak bulundu. Hastalık başlangıç yaşı kadınlarda  $34.44 \pm 14.32$ , erkeklerde  $39.23 \pm 19.43$  idi.

Kültür ya da ülkeden bağımsız olarak major depresif bozukluğun kadınlarda erkeklerin iki katı fazla görüldüğü hemen hemen evrensel olan bir gözlemdir (48). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın %73.5'i kadın, %26.5'i erkekti ve bu cinsiyet dağılımı literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur.

Majör depresyonun epidemiyolojik çalışmaları, %2-19'luk bir toplum prevalansı ve major depresyonlu hastaların birinci dereceden akrabalarında, yaşa bağlı, %5-25'lik bir risk ortaya koymuştur (186,187). 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 göreceli risk olarak gösterilmiştir (188). Bizim çalışmamızda ise hastaların %44.9 (22 hasta)'u anamnezlerinde, aileleri içerisinde başka bireylerde de Major Depresif Bozukluk bulunduğunu bildirdiler. İkiz ve aile esaslı çalışmalar neticesinde, depresif bozukluklara

hassasiyette karmaşık bir genetik mekanizmanın yer aldığına dair önemli bulgular artmıştır (189,190). Toplum geneli ile karşılaştırıldığında, depresyonlu bireylerin birinci dereceden akrabaları, bir majör depresif bozukluk geliştirme riskinde yaklaşık üç katlık bir artışa sahiptirler. Genel olarak depresif erişkinlerin ikiz çalışmaları, genlerin ve spesifik çevresel faktörlerin kritik öneme sahip olduğunu ve ortak çevresel faktörlerin depresyonun daha az şiddetli alttıplerinde önemli olmasına karşın muhtemelen daha az anlamlı olduğunu ortaya koymuştur (191-194). Major depresyonun kalıtımsallığının %40-70 arasında tahminler oluşturması nedeniyle büyük öneme sahip olduğunu ifade eden çalışmalar (195-197) ile çalışmamızın sonuçları uyum göstermektedir. Yaşamsal olaylar depresyonu hızlandırabilecek olsa da, ailesel sorumluluğun sosyal zorluklar ile birlikte incelenmesi çevresel etkilere genetik etkilerin karıştığını açığa çıkarmıştır. Yaşam olaylarına tahammül etmeye yatkınlığın, ortak ailesel çevreden etkilenmesi muhtemeldir ve bazı olaylar genetik faktörlerle ilişkili olabilir (197,198).

Depresyonda erken başlangıç yaşı ve çoklu evreler görülmesi ailesel toplama arttırıyor gözükmektedir ve sıklıkla aynı aile içerisinde farklı afektif bozukluklar mevcuttur (199). Çalışmamızda, major depresyonun başlangıç yaşı, ailesinde major depresyon öyküsü olan hastalarda  $33.9 \pm 16$ , ailesinde major depresyon öyküsü olmayanlarda  $37.18 \pm 15.72$  olarak tespit edildi ki bu da bize ailede major depresyon öyküsünün varlığı ile hastalığın başlangıç yaşı arasında bir ilişki olmadığı sonucunu vermektedir.

Ünal ve ark. (7)'lerinin 2002 yılında 2014 depresif bozukluk tanısı almış hasta ile yaptıkları çalışmalarında, 1534 hasta (%76)'nın yaşam olaylarına ilişkin verilerinin Ki kare ile yapılan analizinde, evlilik ve karşı cinsle ilişkiler ve yakın akraba ölümünün kadınlarda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bildirildiğini ( $p < 0.01$ ), mesleki sorunlar ve diğer kişiler arası ilişkilerde ilişki sorunlarının erkekler tarafından daha yüksek oranda ( $p < 0.01$ ) bildirildiğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda ise evli bayanların (%67), bekar (%22) ve boşanmış (%11) bayanlara göre daha fazla sayıda major depresyon tanısı almış olması literatür bilgileri ile uyumlu bulundu. Ancak major depresyon tanısı almış olan erkek hastalarımızın %85'inin evli, %15'inin bekar olmasının literatür bilgileri ile çelişmesi, erkek hastalarda major depresyonu değerlendirirken, medeni durumu salt olarak değil, beraberinde diğer risk faktörlerini de (meslek, özellikle alkol kullanımı, sosyo-kültürel düzey, vb.) dikkate alarak değerlendirmenin daha doğru olacağı kanısındayız.

Psikososyal açıdan değerlendirildiğinde ise, özellikle Türk toplumunda kırsal ve kentsel yaşamda, kadınlar temel olarak benzer stresör faktörlere maruz kalmaktadırlar. Kırsal kesimde kadın sadece ev hanımlığı görevini üstlenmiş gibi görünse de aynı zamanda çocukların bakımından, ev işlerinden, tarlanın ve hayvanların bakımından da sorumludur. Kentsel yaşamda ise kadın yine hem anne, hem iş kadını, hem eş, hem de ev hanımı rollerinin hepsini birden yüklenmek zorunda kalmıştır (5). Bizim çalışmamızda da major depresyon tanısı almış olan hastalar meslek gruplarına göre değerlendirildiğinde, ev hanımlarının diğer meslek gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde Major Depresyon tanısı almış oldukları görüldü.

MSS'deki NE konsantrasyonlarındaki değişimlerin majör depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların gelişimine katıldığı ya da neden olduğu varsayılmıştır. NE'nin NET proteini tarafından re-uptake'i (uptake 1 olarak da bilinir) NE'nin sinapstaki biyolojik etkilerinin sonlandırılmasının birincil mekanizmasıdır. Antidepresan duyarlı NET'in gen yapısı hakkındaki bilgi, psikiyatrik ve/veya diğer bozukluklardaki potansiyel rollerinin incelenmesini sağlar ve depresyonun tedavisi için "yapı temelli" ilaç tasarımına yardım edebilir. Bu nedenle, NE'nin nöral uptake'inden sorumlu olan transport proteini geçen on yılda geniş olarak incelenmiştir. NET 1991'de ekspresyon klonlama ile izole edilmiştir ve gen insan kromozomu 16q12.2 üzerinde yerleşmiş olarak bulunmuştur. Net geni, başlangıçtan bitiş kodonuna kadar 45kb uzunluğunda 14 ekson tarafından kodlanmıştır. Nükleotid ve transporterin ortaya çıkan amino asit dizilimi 12 membran aralıklı alan içeren 617 amino asitlik bir protein öngörür. Proteinin organizasyonu, nöronların ve glia hücrelerinin plazma membranlarındaki sodyum ve klorid bağımlı taşıyıcı proteinler ailesinin üyeleri olan, DA, E, GABA gibi diğer nörotransmitter taşıyıcılarıyla oldukça homologdur (200-205).

NET proteinini kodlayan genin, genetik varyasyonları bildirilmiştir. NET geninin tüm kodlanma alanı, tek iplikli uyumluluk polimorfizm analizleri ile, genetik varyantlar açısından taranmaya başlanılmıştır ve şimdiye kadar 13 DNA dizilim varyantı tanımlanmıştır. Benzer şekilde, sağlıklı gönüllülerde, sessiz bir eksonik NET polimorfizmi (G1287A) ve lomber BOS içindeki monoamin metabolitleri konsantrasyonları arasında bir ilişki bildirilmiştir (206,207).

NET'i kodlayan gendeki mutasyonlar psikiyatrik hastalıklar için potansiyel bir temel olarak görülmüşlerdir. 13 NET DNA'sı dizilim varyantı şizofreni ve bipolar affektif bozukluk hastalarında tanımlanmıştır. Ancak, ardışık vaka-kontrol çalışmaları bu



varyasyonlar ve hastalıklar arasında belirgin bir ilişki gösterememiştir (206).

Hadley ve ark.'ları NET geni için DNA polimorfizmiyle çoğul manik depresyon vakaları içeren altı, çok nesilli soyağacını genotiplemişlerdir. Hem parametrik hem de non-parametrik yöntemleri kullanarak yazarlar, manik depresyon ve NET geni arasında hiçbir bağlantı bulamamışlardır (206).

Stöber ve ark.'ları majör depresyon ile beş missense mutasyon arasında, NET geninin kodlayıcı bölgesindeki G1287A polimorfizmi de dahil olmak üzere, bir ilişkinin varlığına dair hiçbir kanıt bulamamıştır (206).

Owen ve ark.'larının 1999 yılında Canada'da yaptıkları, majör depresyonla NET geninin iki dizilim varyantı (sessiz 1287G/A mutasyonu (NET-8) ile Thr99Ile değişimine yol açan nadir bir duyarsızlaşma mutasyonu (NET-1)) arasında allelik ilişki olup olmadığını araştırdıkları çalışmaya, toplam 105 (41 erkek ve 64 bayan; yaş ortalaması = 39.5) akraba olmayan hasta (hastalar Royal Ottawa Hastanesi Psikofarmakoloji Birimi'nden seçilmiş ve DSM-IV kriterlerine göre rekürren majör depresyon tanısı almışlar) ve 74 (33 erkek ve 41 bayan; yaş ortalaması = 34.8) aynı ırktan (beyaz ırktan, Caucasian), normal, akraba olmayan kontrol dahil edilmiş ve NET geninin 9. eksonundaki sessiz G1287A polimorfizmini araştırarak, 1287G/A NET polimorfik varyantının majör depresyonun genetiğinde veya intiharsal davranışa yatkınlıkta belirgin bir rol oynamadığını ortaya koymuşlardır. Yine aynı çalışmada, 60 kontrol ve 60 hastada, NET geninin (NET-1) exon 2'sinde Thr99Ile duyarsızlaşma değişikliği mevcut olarak genotiplenmiş, fakat yalnız bir kontrolün bu varyant açısından heterozigot olarak bulunduğu ifade edilmiştir (208).

Zill ve ark.'ları 2002 yılında Almanya'da yaptıkları bir çalışmada, NET geninin promotor bölgesini, transkripsiyon aktivitesini etkileyebilecek olan polimorfizimler ya da mutasyonlar yönünden incelemek amacı ile majör depresyonlu 100 hastanın ve 100 sağlıklı kontrolün DNA'sını kullanarak başlangıç kodonundan yukarı doğru yaklaşık 1000 baz çiftinin dizi analizini yapmışlar (bu bölgede transkripsiyon açısından önemli çoğu cis-elementi yer aldığı ifade edilmektedir) ve ilk kodonun 182 baz çifti yukarısında, şimdiye kadar bilinmeyen bir T→C nokta mutasyonunu saptayarak, bu bölgede meydana gelecek bir polimorfizm DNA yapısında değişiklikler aracılığıyla değişmiş bir transkripsiyon aktivitesine yol açabileceğini ifade etmişlerdir. Aynı çalışma grubu, T182C polimorfizminin majör depresyon gelişiminde muhtemel rolünü saptayabilmek için, 155 depresyonlu hasta ve 136 sağlıklı kontrol ile bir olgu kontrol çalışması gerçekleştirmişler

ve T182C polimorfizm ile majör depresyon ya da, 17 maddelik Hamilton Ölçeğine göre değerlendirilen, antidepresan tedavisine cevap arasında bir ilişki saptamada başarısız olduklarını ifade etmişlerdir (209).

Yine Zill ve ark.'larının majör depresyonlu 193 hasta ve sağlıklı 136 kontrolün yer aldığı bir örnekleme yaptıkları olgu kontrol ilişkilendirme çalışmasında, ek bir sessiz polimorfizm (NET geninin 9. eksonunda bir G1287A nokta mutasyonu) arasında muhtemel bir ilişki olup olmadığını değerlendirmişler ancak önceden bildirilen bulgulardan farklı bir sonuç elde edememişlerdir (209).

Ryu ve ark.'larının 2004 yılında Koreli bireylerde (kontrol ve hasta grubundaki denekler) yaptıkları çalışmalarına, akraba olmayan majör depresyonlu 112 hasta (erkek/kadın= 30/82, deneyimli psikiyatristler DSM-IV kriterlerine göre tanı için, tüm denekleri DSM-IV için yapılandırılmış Klinik Mülakat / Kore versiyonu kullanarak incelemişler ve çalışmaya yalnızca, 21 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Skalasından en az 18 puan alan denekler dahil edilmiş) ile kontrol grubu olarak hastaneye düzenli sağlık taramaları için gelen 136 rasgele seçilmiş normal bireyi (yaş= 45.3 ± 11; erkek/kadın= 46/90) dahil ederek, NET geninin T182C polimorfizmi ile majör depresyon arasında bir allelik ilişki varlığını değerlendirmişler ve Kore populasyonunda majör depresyonlu hastalar ve normal kontrollerin genotipleri arasında anlamlılık sınırında (p= 0.052) bir farklılık olduğunu, T182C polimorfizmi genotipinin iki grupta sınıflandırıldığında TT genotipinin frekansı majör depresyonlu hastalarda belirgin olarak düşük (p= 0.019) olduğunu ifade ederek, bu sonuçlardan TT genotipinin majör depresyondan koruyucu eğilimi olabileceğini ortaya koymuşlar ve NET geninin 5' dönen promoter bölgesindeki T182C polimorfizminin majör depresyonla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (210).

Inoue ve ark.'larının 2004 yılında Japonya'da yaptıkları çalışmada, 164 sağlıklı gönüllü (101 erkek, 63 kadın) ile 145 majör depresif bozukluğu bulunan hasta (55 erkek, 90 kadın)'da, NET T182C polimorfizminin majör depresyona duyarlılık üzerindeki etkisini araştırmışlar ve C/C genotipinin dağılımının majör depresif hastalarda, sağlıklı gönüllülerdekinden daha düşük olduğunu, majör depresif hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında genotip dağılımında anlamlı bir fark (p= 0.020) bulunduğunu, varyant allel açısından homozigot bireylerin majör depresif bozukluğa karşı diğer genotipe sahip olanlardan daha az duyarlı olduğunu ifade etmişlerdir (211).

Monoamin taşıyıcı genlerin polimorfizmlerinin kişilik faktörlerini etkileyebileceği

öne sürülmüştür. Yeni bir çalışma Karakter Envanteri ile ölçülen mizaç kişilik boyutları (yenilik arayışı, ödül bağımlılığı, ısrarcılık ve zarardan kaçınma) ve NET polimorfizmleri arasında 127 sağlıklı Polonyalı gönüllüde ilişkileri araştırmıştır. NET gen polimorfizmleri mizaç altboyutlarından hiçbiri ile ilişki göstermemiştir (212).

Bizim çalışmamızda da NET geninin Exon-İntron 9 varyantları DGGE ve otomatize DNA dizi analizi yöntemi ile belirlendi. NET geninin, 9. Exon'unda G1287A (Thr 429 Thr) SNP'i ile 9. İntron'unda G1398A (Arg 466 Arg) SNP'i, hasta ve kontrol grubunda genotip ve allel frekansları dikkate alınarak değerlendirildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Ancak çalışmamızda dikkat çekici olan, hem hasta ve hem de kontrol grubunda saptanan her iki mutasyonun birliktelik göstermesiydi. Bu sonuç bize NET geninin tamamının Framework mutasyonlar açısından değerlendirilerek, major depresyon ile ilişkisinin araştırılabileceğini düşündürmüştür.

Majör depresif hastaların MSS'deki NE konsantrasyonlarında değişimler bildirilmiş olsa da, NET disfonksiyonunun veya anormal gen diziliminin herhangi bir psikiyatrik hastalığa katıldığına henüz hiçbir kanıtı yoktur. Bir araya getirildiğinde, bu sonuçlar NET geninin major depresyon üzerinde büyük bir etkisinin olmasını imkansız kılmaktadır. Ne var ki, NET geninin majör depresyon patofizyolojisine ufak bir katkısını tamamen gözardı edemeyiz. Çünkü çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük etki boyutunda farklılıkları araştırarak istatistiksel güce sahip olmadığı, konu ile ilgili benzer çalışmaların sadece NET geni ile değil Major Depresyon ile ilişkilendirilen diğer genleri de kapsayacak şekilde ve farklı populasyonlarda da tekrar edilmesi, Major Depresyon'un genetik etyolojisini anlamamızı daha da kolaylaştıracağı sonucuna varıldı.

## SONUÇLAR

Majör depresyon patofizyolojisinin kısmen *locus coeruleus*'daki noradrenerjik nöronlardaki azalmış NET ekspresyonu ile karakterize olduğu gerçeği ve majör depresyonun pek çok genin küçük etkileri ile genetik komponenti olduğu güçlü kanıtlarıyla, NET geninin majör depresyonun genetik kökeninin araştırılmasında katkısı olabilecek iyi bir aday gen olduğunu düşündük. Bu nedenle üç kuşaktır Trakya Bölgesi'nde yaşayan, birbirileri ile akraba olmayan, DSM-IV kriterlerine göre Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda Major Depresyon tanısı konan 49 hasta ile 49 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunda NET geni Exon 9, İntron 9 bölgeleri DGGE ve DNA dizi analizi ile değerlendirilerek genotip, allel frekansları yönünden karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarının her birinde toplam iki tip SNP saptandı: NET geninin 9. Exon'unda G1287A (Thr 429 Thr) SNP'i ve NET geninin 9. İntron'unda G1398A (Arg 466 Arg) SNP'i. Her iki grup genotip ve allel frekansları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Vaka-kontrol ilişkilendirme çalışmalarının tabiatında varolan sınırlamaların özellikle populasyon tabakalanmasının olası sınırlayıcı etkisinin farkındayız. Çalışmamızdaki kontrol ve hasta örnekleri üç kuşaktır aynı coğrafi bölgeden, beyaz ırktan, yaş ve cinsiyet olarak karşılaştırılabilir ve aynı alandaki populasyon havuzundan

çekilmiş olmasına rağmen etnik tabakalanmanın etkisi dışlanamaz. “NET gen polimorfizmi majör depresyona yatkınlıkla ilişkisizdir” bulgumuzun anlamlı olması için farklı populasyon örneklerinde tekrarlanması ve aile çalışmaları ile onaylanması gerektiği kanaatine varıldı.

Gelecekteki araştırmalar NET ekspresyonu paternini değiştirebilecek düzenleyici dizilim mutasyonu olan yeni NET gen varyantları açığa çıkarmayı hedefleyebilir. Böylesi bir fonksiyonel polimorfizmin ayrıca majör depresyonla veya intiharsal davranışla ilişkisi de gösterebilir. İleri araştırmalar ayrıca çeşitli NE reseptörleri için kodlanan genlerin allelik varyantlarının rolleri üzerine yoğunlaşabilir.

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 örneklemler bir ilişki ya da bağlantıya dair kanıt ortaya çıkarabilir.

## ÖZET

Majör Depresif Bozukluk en az bir Majör Depresif Evre ile tanımlanır; ki bu, hastanın aşağıdaki semptomların en az dördüne ek olarak depresif ruh halinin ve/veya anhedonisinin olduğu iki haftalık bir düşük fonksiyon dönemidir. Bu semptomlar: 1- belirgin kilo değişimi (vücut ağırlığının %5'i kadar kayıp ya da alım), 2- insomni (uykusuzluk) ya da hipersomni (uyanık kalamama), 3- psikomotor ajitasyon ya da retardasyon, 4- yorgunluk, 5- değersizlik ya da suçluluk hisleri, 6- azalmış konsantrasyon/dikkat, 7- tekrarlayan ölüm ya da intihar düşünceleri.

Majör depresif bozukluk önemli prevalans ve morbiditeye sahip bir bozukluktur. Bunun kalıtsal bir bozukluk olduğu açıktır ve genetik etkiler bu hastalığa duyarlılığa %30-50 kadar katkı sağlıyor gözükmektedir. Bu bariz genetik role rağmen, altta yatan patofizyoloji açıkça heterojendir. Nöral gelişim, genler ve çevre arasındaki etkileşim, majör depresyonu gen ve çevre arasında etkileşimin paylaşıldığı en güzel örnek bozukluklardan biri haline getirmektedir. Genetik eğilim ve çevresel streslerin bir kombinasyonu SSS'de, afektif duyarlılığın altında yatanlara benzer nitelikte değişikliklere yol açar. Bugüne kadarki aday gen çalışmaları, serotonin geri alım taşıyıcısında polimorfizmlerin olası üstün rolünü ortaya koyarlar. Bu polimorfizimler depresyona duyarlılığı artıran kişilik özellikleri ve çevresel tahriklere bağlı intihar riskini artırabilir. Hayvan modelleri, hem 5-HT sistemi hem de CRF sistemindeki anomalilerin anksiyöz ve depresif semptomatoloji riskini artırıcı rolünü destekler. Hayvan modelleri ve insan görüntülemesi ile limbik subkortikal yapılar ile dorsal-ventral prefrontal kortikal etkileşimleri içeren nöral devreler aydınlatılmaktadır. Dahası, beyinsapı monoamin nöronal devresinin bu sistemleri nasıl ayarlayabildiğinin modeli de yavaş yavaş açıklığa kavuşturulmaktadır.

Bugüne kadar majör depresyon için bir genetik locus araştıran, yayımlanmış, tek bağlantı ve ilişkilendirme çalışması nispeten az sayıda aday gen kullanmıştır. Gelecekte, genom çapında tarama ile gerçekleştirilecek nötr-hipotez bağlantı çalışmaları, depresyonun genetik çeşitliliğinin altında yatan yeni genetik locusların tanımlanmasına olanak tanıyacaktır. Depresyona duyarlılığı artıran nicel özelliklerin daha iyi anlaşılması, bu tarz bağlantı çalışmalarında ilerleme kaydedilmesi açısından kritik olacaktır. Ek olarak, transjenik kemirgenlerde mikro-PET uygulamalarının ilerletilmesi, yakında gen-evre etkileşiminin görüntülenmesini mümkün kılacaktır. Dolayısıyla yakında, depresyona duyarlılığın genetik mekanizmalarına, bu genlerin transjenik modellerdeki rolüne ve afektif cevabın altında yatan, bu genlerin nöral devrelerdeki rolüne ulaşmak mümkün olacaktır.

Çalışmamızda, majör depresyonla NET geninin iki bilinen dizilim varyantı arasında allelik ilişki olup olmadığını anlamaya çalıştık. Bir polimorfizm sık ortaya çıkan sessiz 1287 G/A (Exon 9) mutasyonu ve diğeri yine sessiz 1398 G/A (İntron 9) mutasyonuydu. 1287G/A polimorfizmini NET geninin kodlanma alanında (exon 9) yerleşimli, yüksek dağılım frekanslı tek gen olduğu için NET geni ve majör depresyon arasındaki ilişkiyi belirlemek için seçtik.

Çalışmaya toplam 49 birbirleri ile akraba olmayan hasta ve 49 aynı ırklardan, normal, akraba olmayan kontrol dahil edildi. Tüm kontroller ve hastalar beyaz ırktandı (Caucasian). Hastalar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Birimi'nden seçildi ve DSM–IV kriterlerine göre rekürren majör depresyon tanısı almışlardı. Sadece Hamilton'un Depresyon için Derecelendirme Skalası'ndan (HAMD, 17 maddelik) en az 18 skor alan denekler çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların şizofreni dahil hiç 1. ve 2. eksen tanıları yoktu.

Bizim sonuçlarımız 1287 G/A NE taşıyıcı polimorfik varyantının majör depresyonun genetiğinde belirgin bir rol oynamadığını ortaya koyar ama mevcut çalışmanın örneklem boyutu kk çaplarda etkileri saptayacak mevcut gte olmadığından genetik sorumluluğa minör katkıları dışlamaz.

Bu tarz çalışmalar depresif semptomatolojinin ve majör depresyon patofizyolojisinin anlaşılabilirliğini artıracak, aynı zamanda bu çaptan düşürücü bozukluklar için mevcut tedavi seçeneklerini oğaltacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Major Depresyon, Norepinefrin Transfer Geni, DNA Dizi Analizi, Denatüre Edici Gradient Jel Elektroforezi

## **FREQUENCY OF NOREPINEPHRINE TRANSPORTER GENE POLYMORPHISMS IN MAJOR DEPRESSION**

### **SUMMARY**

Major Depressive Disorder is defined by at least one Major Depressive Episode, which is a two week period of decreased functioning in which the patient has either depressed mood and / or anhedonia, in addition to at least four of the following symptoms: i) significant weight change (loss or gain of 5 % body weight), ii) insomnia or hypersomnia, iii) psychomotor agitation or retardation, iv) fatigue, v) feelings of worthlessness or guilt, vi) decreased concentration / attention, vii) recurrent thoughts of death or suicidality.

Major depressive disorder is a disorder of significant prevalence and morbidity. It is clearly a heritable disorder, and genetic influences appear to account for 30-50 % of the vulnerability for this disorder. Despite this evident genetic role, the underlying pathophysiology is clearly heterogeneous. The interaction between neural development, genes and environment render major depression one of the quintessential disorders of shared interaction between gene and environment. A combination of genetic predisposition and environmental stress appear to lead to similar alterations in the CNS systems that underlie affective responsiveness. Candidate gene studies to date suggest a potentially preeminent role of polymorphisms within the serotonin reuptake transporter. These polymorphisms may increase the risk of personality traits that increase vulnerability to depression and suicide to environmental insults. Animal models support a role for abnormalities of both the 5-HT system and the CRF system in increasing risk of anxiety and depressive symptomatology. Through animal models and human imaging, the neural circuitry involving dorsal and ventral prefrontal cortical interactions with limbic subcortical structures is being elucidated. Furthermore, a model of how brainstem monoamine neuronal circuitry may modulate these systems is beginning to be clarified.



To date, the only linkage and association studies that have been published investigating genetic loci for major depression have used a relatively small number of candidate genes. Future hypothesis-neutral linkage studies performed with genome-wide scans will allow for identification of novel genetic loci that underlie the genetic variance of depression. A better understanding of the quantitative traits that increase vulnerability to depression will be critical for progress in such linkage studies. Thus it will soon be possible to approach the genetic mechanisms of vulnerability to depression, the role of these genes in transgenic models, and the roles of these genes in the neural circuits that underlie affective response.

In our study, we endeavored to determine if an allelic association exists between two of these known sequence variants of the NET gene and major depression. One polymorphism was a frequently occurring silent 1287 G/A (Exon 9) mutation and the other silent 1398 G/A (Intron 9) mutation. We chose the 1287 G/A polymorphism to determine an association between the NET gene and major depression since it is the only polymorphism in the NET gene with higher frequency distribution located in the coding region (Exon 9).

A total of 49 unrelated patients and 49 race-matched normal unrelated controls were included in the study. All controls and patients were Caucasian. Patients were selected from the Trakya University Medical Hospital Psychiatry Unit and diagnosed as having major depression recurrent according to the DSM-IV criteria. Only subjects with a minimum score of 18 on the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D, 17 items) were included in this study. All patients were free of any other axis I or axis II diagnosis including schizophrenia.

Our results suggest that the 1287G/A norepinephrine transporter polymorphic variant does not play a significant role in the genetics of major depression, but do not exclude a minor contribution to the genetic liability since the sample size of the present study does not provide statistical power to detect differences of small effect size.

These types of studies will further the understanding of depressive symptomatology and the pathophysiology of major depression, as well as enhance treatment options for these debilitating disorders.

**Keywords:** Major Depression, Norepinephrine Transporter Gene, DNA Sequencing, Denaturing Gradient Gel Electrophoresis

## 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- Doksat K, Savrun M. Duygudurum Bozukluklarının Fizyolojisiyle ilgili son gelişmeler-1. Yeni Symposium 2002;40 (3):90-99.
- 4- Uğuz Ş, Turhan N, Aydın H, Yurdagül E, Aydın B. Farklı bir bakışla depresyon. Galenos Yayınları-Ocak 2002.
- 5- 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.
- 6- Küey L, Güleç C. Depresyonun Epidemiyolojisi. Depresyon Monografarı Serisi, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1993.

- 7- Ünal S, Küey L, Güleç C, Bekaroğlu M. Depresif Bozukluklarda Risk Etmenleri, Klinik Psikiyatri 2002;8:5-15.
- 8- Charney E, Weissman M. Epidemiology of Depressive and Manic Syndromes. In Depression and Mania, (Eds) Georgotas A, Cancro R. Elsevier, New York, 1988.
- 9- Blazer D. Mood Disorders: Epidemiology. In Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sixth edition, (Eds) Kaplan H, Sadock J. Williams&Wilkins, Baltimore, 1995.
- 10- Kılınç K. Katekolaminler ve Metabolizmaları. Hacettepe Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı. Hacettepe Tıp Fakültesi Yayınları, 2004.
- 11- Önder E. Depresyon ve noradrenerjik sistem. 3P Dergisi 2002;10(Ek.1):5-10.
- 12- Stahl MS. Essential Psychopharmacology, second edition, Cambridge, Cambridge University Press 2001;s.157-186.
- 13- Hall H, Ogren SO. Effects of antidepressant drugs on the different receptors in the brain. Eur J Pharmacol 1981;70:393-407.
- 14- Leonard BE. Noradrenaline in basic models of depression. Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7(Suppl 1):11-16.
- 15- Kaufmann WE, Andreasson KI, Isakson PC, Worley PF. Cyclooxygenases and the central nervous system. Prostaglandins 1997 Sep;54(3):601-24.
- 16- Nestler EJ, Alreja M, Aghajanian GK. Molecular control of locus coeruleus neurotransmission. Biol Psychiatry 1999;46:1131- 1139.
- 17- Barker EL and Blakely RD. Norepinephrine and serotonin transporters. Molecular targets of antidepressant drugs. In Psychopharmacology, A Fourth Generation of Progress (Bloom, F.E. and Kupfer, D.J., Eds), 1995;pp. 321-333, Raven Press, New York.

- 18- Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev* 1990 Oct;70(4):963-85.
- 19- Novi AM. An electron microscopic study of the innervation of papillary muscles in the rat. *Anat Rec* 1968;60, 123-141.
- 20- Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, Quyyumi AA, Lambert G, Kaye DM, et al. Cardiac Sympathetic Nerve Function in Congestive Heart Failure. *Circulation* 1996;93:1667-1676.
- 21- Jacob G, Costa F, Shannon JR, Robertson RM, Wathen M, Stein M, et al. The Neuropathic Postural Tachycardia Syndrome. *The New England Journal of Medicine* Volume 343:1008-1014. October 5, 2000;Number 14.
- 22- Trendelenburg U. The TIPS lecture: functional aspects of the neuronal uptake of noradrenaline. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12, 334-337.
- 23- Amara SG. and Sonders MS. Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. *Drug Alcohol Depend* 1998;51, 87-96.
- 24- Zhu MY, Shamburger S, Li J, Ordway GA. Regulation of the Human Norepinephrine Transporter by Cocaine and Amphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 Dec;295(3):951-9.
- 25- Hirschfeld RM. History and evaluation of the monoamine hypothesis in depression. *J Clin Psychiatry* 2000,61(Suppl 6):4-6.
- 26- 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.

- 27- 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.
- 28- 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.
- 29- 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.
- 30- Uğuz Ş, Yurdagül E. Noradrenerjik sistem ve depresyon. *Klinik Psikiyatri* 2002; Ek 4:19-23.
- 31- Van Praag HM. Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:599-602.
- 32- Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 1998;44:151-162.
- 33- Kırılı S. Depresyonun Biyolojik Oluşumu ve Farmakolojik Tedavisi. 2000; Roche Yayınları, Bursa.
- 34- Ceylan ME, Oral ET. Duygudurum bozuklukları. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Kitabı 4. Cilt, Birinci Baskı, İstanbul, 2001,s.72-135.
- 35- Tamam L, Zeren T. Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *Klinik Psikiyatri* 2002; Ek 4:11-18.
- 36- Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;9:41-45.
- 37- Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behaviour. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:99-105.

- 38- Heninger GR, Chamey DS, Stenberg DE. Serotonergic function in depression. Arch Gen Psychiatry 1984;41:398-402.
- 39- 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>.
- 40- Nathan KI, Schatzberg AF. Mood disorders. Review of Psychiatry. JM Oldham, MB Riba (Ed), 13. Cilt, Washington, American Psychiatric Press 1994;s.171-186.
- 41- Nathan KI, Musselman DL, Schatzeberg AF, Nemeroff CB. Biology of mood disorders, Textbook of Psychopharmacology. AF Schatzberg, CB Nemeroff (Eds), Washington, American Psychiatric Press 1995;s.439-478.
- 42- Bayraktar E, Saygili R. Depresyonun biyokimyasi. Depresyon Monografleri Serisi 4, Hekimler Yayin Birliği 1993;s.157-174.
- 43- Kırılı S. Duygu Durumunun Düzenlenmesi ve 'Sinaptik Homeostaziste' Etkili olan Mekanizmalar. Depresyon 2002; Bursa.
- 44- Glennon R, Dukat M, Westkaemper RB. Serotonin receptor subtypes and ligands, Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress Online. FE Bloom, D Kupfer (Ed), 2000; available at: <http://www.acnp.org/G4/GN401000039/default.htm>.
- 45- Blier P, De Montigny C, Chaput Y. A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: Preclinical evidence. J Clin Psychiatry 1990;51(Suppl4):14-21.
- 46- Cubeddu LX, Hoffmann IS, Fuenmayor NT, Finn AL. Efficacy of ondansetron (GR38032F) and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. New England Journal of Medicine 1990;322:810-815.

- 47- Costall B. The breadth of action of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:3-9.
- 48- Kaplan HI, Sadock B J. *Klinik Psikiyatri*, Kaplan & Sadock, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ercan Ebay, 2004; Nobel Tıp Kitabevleri.
- 49- 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.
- 50- Roy A, Pickar D, Linnoila M, Potter WZ. Plasma norepinephrine level in affective disorders. Relationship to melancholia. *Arch Gen Psychiatry* 1985 Dec;42(12):1181-5.
- 51- 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.
- 52- 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.
- 53- 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.
- 54- Gurvits IG, Koenigsberg HW and Siever LJ. Neurotransmitter dysfunction in patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23,27-40.
- 55- 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.

- 56- Klimek V, Stockmeier C, Overholser J, Meltzer HY, Kalka S, Dilley G, et al. Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *J.Neurosci* 1997,Nov.1;17(21):8451-8.
- 57- Ordway GA, Stockmeier CA, Cason GW, Klimek V. Pharmacology and distribution of norepinephrine transporters in the human locus coeruleus and raphe nuclei. *J Neurosci* 1997 Mar.1;17(5):1710-9.
- 58- Leonard BE. Noradrenaline and depression. *Rev Contemp Pharmacother* 2000;11:257-266.
- 59- 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).
- 60- 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.
- 61- Shiloh R, Nutt D, Weizman A. *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy Çeviren: Kırılı S.*1999;2001.
- 62- Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 1):5-12.
- 63- Heninger GR. Indoleamines: The role of serotonin in clinical disorders, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* online. FE Bloom, D Kupfer (Eds), 2000; available : <http://www.acnp.org/G4/GN401000045/ch.html>.
- 64- Brown SL, Bleich A, Van Praag HM. The monoamine hypothesis of depression: The case for serotonin. *The Role of Serotonin in Psychiatric Disorders*. SL Brown, HM van Praag (Eds), Brunner/Mazel New York, 1990;s.91-128.



65-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.

66- Musselman DL. *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology, Second Edition*. Edited by Alan F. Schatzberg and Charles B. Nemeroff, American Psychiatric Press Washington, DC, 1998, 1095 pp.

67- Baumgartner A. Thyroxine and the treatment of affective disorders: an overview of the results of basic and clinical research. *Int J Neuropsychopharmac* 2000;3:149-165.

68- Newman ME, Agid O, Gur E, Lerer B. Pharmacological mechanism of T3 augmentation of antidepressant action. *Int J Neuropsychopharmac* 2000;3:187-191.

69- Markey JE, Shafer RB. Thyroid function screen in new psychiatric admissions. *Arch Intern Med* 1982;142:591-593.

70- McLorty DG, Goldberg A. Study of thyroid function in psychiatric inpatients. *Brit J Psychiatry* 1978;133:211-218.

71- Ata E. *Tiroid Hastalıkları ve Nöropsikiyatrik Açılımları*. Melisa Matbaacılık, İstanbul, 1999.

72- Maddock C, Pariante CM. How does stress affect you? An overview of stress, immunity, depression and disease. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2001 Jul-Sep;10(3):153-162.

73- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, MacCallum RC, Laskowski BF, Malarkey W.B. Stress-related changes in proinflammatory cytokine production in wounds. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:450-456.

74- Dunn AJ. Interactions Between the Nervous System and the Immune System Implications for Psychopharmacology. Chapter 69 In: Watson SJ, editor.

Psychopharmacology 1998 Edition CD-ROM, American College of Neuropsychopharmacology Inc, Lippincott-Raven, 1998.

75- Irwin M. Psychoneuroimmunology of Depression. Chapter 96. In: Watson SJ, editor, Psychopharmacology 1998 Edition CD-ROM. American College of Neuropsychopharmacology Inc, Lippincott-Raven, 1998.

76- Savrun M, Balcioğlu I, Tan O. Nöropsikoendokrinoloji. Yeni Symposium 1997;35(2-3):78-86.

77- Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. Annual Review of Psychology 1993;44:53-85.

78- Schmoll HJ, Tewes U, Plotnikoff NP. (Eds): Psychoneuroimmunology Hogrefe & Huber Publishers, Levinston, NY, 1992.

79-Ader R, Felten DL, Cohen N. Psychoneuroimmunology - 2nd Edition. San Diego, Academic Press 1991.

80- Joffe RT, Sokolov STH. Thyroid hormones, the brain, and affective disorders. Crit Rev Neurobiol 1994;8:45-63.

81- Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41- residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. Science 1981;213:1394-1397.

82- Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin releasing factor in depression and anxiety disorders. J Endocrinol 1999;160:1-12.

83- Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. J Psychiatr Res 1999;33:181-119.

- 84- Arborelius L, Skelton KH, Thirivikraman KV, Plotsky PM, Schulz DW, Owens MJ. Chronic administration of the selective corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonist CP-154,526: behavioral, endocrine and neurochemical effects in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 Aug;294(2):588-597.
- 85- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, et al., Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984;226:1342-1344.
- 86- Arato M, Banki CM, Bissette G, Nemeroff CB. Elevated CSF CRF in suicide victims. *Biol Psychiatry* 1989;25:355- 359.
- 87- Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:577- 579.
- 88- Nemeroff CB, Bissette G, Akil H, Fink M. Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy. Corticotrophin- releasing factor, beta-endorphin and somatostatin. *Br J Psychiatry* 1991 Jan;158:59-63.
- 89- De Bellis MD, Gold PW, Geraciotti TD, Listwak S, Kling MA. Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 1993 Apr;150:656-657.
- 90- Stout SC, Owens MJ, Nemeroff CB. Regulation of corticotropin- releasing factor neuronal systems and hypothalamic- pituitary-adrenal axis activity by stress and chronic antidepressant treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 Mar;300(3):1085-1092.
- 91- Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002 May;26(5):643-652.

- 92- Farah A. Interferon-induced depression treated with citalopram [letter]. *J Clin Psychiatry* 2002 Feb;63(2):166- 167.
- 93- Doksat M.K., Savrun M., Evrimsele psikiyatriye giriş. *Yeni Symposium* 2001;39(3):131-150.
- 94- Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* 2001 Mar;933:222-234.
- 95- Gür A, Karakoç M, Nas K, Cevik R, Denli A, Saraç J. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002 Feb; 29(2):358-361.
- 96- Rief W, Pilger F, Ihle D, Bosmans E, Egyed B, Maes M. Immunological differences between patients with major depression and somatization syndrome. *Psychiatry Res* 2001 Dec 31;105(3):165-174.
- 97- Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, et al. Cytokine associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001 May;58(5):445-452.
- 98- Capuron L(a), Ravaud A, Neveu PJ, Miller AH, Maes M, Dantzer R. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 2002;7(5):468-473.
- 99- Benninghoff J, Schmitt A, Mossner R, Lesch KP. When cells become depressed: focus on neural stem cells in novel treatment strategies against depression. *J Neural Transm* 2002 May;109(5-6):947-962.
- 100- Lovallo WR, Thomas TL. Stress Hormones in Psychophysiological Research In: Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG (editors). *Handbook of Psychophysiology*, 2nd Edition. Cambridge University Press 2000.p.342-367.

- 101- Vaidya VA, Duman RS. Depression- emerging insights from neurobiology. *Br Med Bull* 2001;57:61-79.
- 102- Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001 Aug 15;50(4):260-265.
- 103- Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002 Mar 15;109(2):143-148.
- 104- Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: Evidence from a Family-Based Association Study. *Am J Hum Genet* 2002 Aug 2;71(3).
- 105- Musselman DL, Marzec U, Davidoff M, Manatunga AK, Gao F, Reemsnyder A, et al. Platelet activation and secretion in patients with major depression, thoracic aortic atherosclerosis, or renal dialysis treatment. *Depress Anxiety* 2002;15(3):91-101.
- 106- Corcos M, Guilbaud O, Hjalmarsson L, Chambry J, Jeammet P. Cytokines and depression: an analogic approach. *Biomed Pharmacother* 2002 Mar;56(2):105-110.
- 107- McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 2001 Mar;933:265-277.
- 108- Moyad MA, Pienta KJ. Mind-body effect: insulinlike growth factor-1; clinical depression; and breast, prostate, and other cancer risk-an unmeasured and masked mediator of potential significance. *Urology* 2002 Apr;59(4 Suppl 1):4-8.
- 109- Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000 Oct 15;48(8):766-777.

- 110- Rothschild AJ, Belanoff JK. Rapid reversal of psychotic major depression using C-1073 (mifepristone). Poster Presentation ACNP, Puerto Rico, 2000.
- 111- Stahl SM. Peptides and psychiatry, part 3: substance P and serendipity: Novel psychotropics are a possibility. *J Clin Psychiatry* 1999;60:140-141.
- 112- Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ et al., Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998 Sep 11;281:1640-1645.
- 113- Nutt D. Substance P antagonists: a new treatment for depression ? *Lancet* 1998; 352:1644-1666.
- 114- Shirayama Y, Mitsushio H, Takashima M, Ichikawa H, Takahashi K. Reduction of substance P after chronic antidepressant treatment in the striatum, substantia nigra and amygdala of the rat. *Brain Res* 1996 Nov 11;739(1- 2):70-78.
- 115-. Duman R, Malberg J, and Thome J. Neural Plasticity to Stress and Antidepressant Treatment. *Biol Psychiatry* 1999.46: p.1181-1191.
- 116- Gould E. Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 1999 21(2 Suppl):p.46S-51S.
- 117- Bremner J, Narayan E, Miller AH and Charney D. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000 157(1):p.115-118.
- 118- Taylor L, Faraone SV, Tsuang MT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disease. *Curr Psychiatry Rep* 2002;4:130-3.
- 119- 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.

- 120- Neiswanger K, Zubenko GS, Giles DE, Frank E, Kupfer DJ, Kaplan BB. Linkage and association analysis of chromosomal regions containing genes related to neuroendocrine or serotonin function in families with early-onset, recurrent major depression. *Am J Med Genet* 1998;81:443-9.
- 121- Balciuniene J, Yuan QP, Engstrom C, Lindblad K, Nylander PO, Sundvall M, et al. Linkage analysis of candidate loci in families with recurrent major depression. *Mol Psychiatry* 1998;3:162-8.
- 122- Zubenko GS, Maher B, Hughes HB, Zubenko WN, Stiffler JS, Kaplan BB, et al. Genome-wide linkage survey for genetic loci that influence the development of depressive disorders in families with recurrent, early-onset, major depression. *Am J Med Genet* 2003; 123B:1-18.
- 123- Zubenko GS, Hughes HB, Stiffler JS, Brechbiel A, Zubenko WN, Maher BS, et al. Sequence variations in *CREBI* cosegregate with depressive disorders in women. *Mol Psychiatry* 2003;8:611-8.
- 124- Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, Neff CD, Russell DL, Hughes DC, et al., Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. *Am J Hum Genet* 2003;73:1271-81.
- 125- Fullerton J, Cubin M, Tiwari H, Wang C, Bomhra A, Davidson S, et al., Linkage analysis of extremely discordant and concordant sibling pairs identifies quantitative-trait loci that influence variation in the human personality trait neuroticism. *Am J Hum Genet* 2003;72:879-90.
- 126- Baron M. Manic-depression genes and the new millennium: poised for discovery. *Mol Psychiatry* 2002;7:342-58.
- 127- Sklar P. Linkage analysis in psychiatric disorders: the emerging picture. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:371-413.

128- Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci* 1998;21:102-5.

129- MacIntyre DJ, Blackwood DH, Porteous DJ, Pickard BS, Muir WJ. Chromosomal abnormalities and mental illness. *Mol Psychiatry* 2003;8:275-87.

130- Lesch KP. Neuroticism and serotonin: a developmental genetic perspective. In: Plomin R, DeFries J, Craig I, McGuffin P, editors. *Behavioral genetics in the postgenomic era*. Washington: American Psychiatric Press 2002.p.389-423.

131- Lesch KP. Serotonin transporter: from genomics and knockouts to behavioral traits and psychiatric disorders. In: Briley M, Sulser F, editors. *Molecular genetics of mental disorders* London: Martin Dunitz Publishers; 2001.p.221-67.

132- Greenberg BD, Li Q, Lucas FR, Hu S, Sirota LA, Benjamin J, et al. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet* 2000;96:202-16.

133- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-31.

134- Lesch KP, Greenberg BD, Higley JD, Murphy DL. Serotonin transporter, personality, and behavior: toward dissection of gene–gene and gene–environment interaction. In: Benjamin J, Ebstein R, Belmaker RH, editors. *Molecular genetics and the human personality* Washington: American Psychiatric Press;2002.p.109-35.

135- Thapar A, McGuffin P. Anxiety and depressive symptoms in childhood a genetic study of comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:651-6.

136- 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.

137- Lesch KP. Genetic dissection of anxiety and related disorders. In: Nutt D, Ballenger T, editors. *Anxiety disorders* Oxford: Blackwell;2003.p.229-50.

138- Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297:400-3.

139- Glatt CE, DeYoung JA, Delgado S, Service SK, Giacomini KM, Edwards RH, et al. Screening a large reference sample to identify very low frequency sequence variants: comparisons between two genes. *Nat Genet* 2001;27:435-8.

140- Altemus M, Murphy DL, Greenberg B, Lesch KP. Intact coding region of the serotonin transporter in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 1996;67:104-9.

141- Ozaki N, Goldman D, Kaye WH, Plotnicov K, Greenberg BD, Lappalainen J, et al. Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Mol Psychiatry* 2003;8:895.

142- Kilic F, Murphy DL, Rudnick G. A human serotonin transporter mutation causes constitutive activation of transport activity. *Mol Pharmacol* 2003;64:440-6.

143- Bengel D, Greenberg BD, Cora-Locatelli G, Altemus M, Heils A, Li Q, et al. Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1999;4:463-6.

144- McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:270-3.

- 145- Klauck SM, Poustka F, Benner A, Lesch KP, Poustka A. Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism? *Hum Mol Genet* 1997;6:2233-8.
- 146- Yirmiya N, Pilowsky T, Nemanov L, Arbelle S, Feinsilver T, Fried I, et al. Evidence for an association with the serotonin transporter promoter region polymorphism and autism. *Am J Med Genet* 2001;105:381-6.
- 147- Lesch KP, Murphy DL. Molecular genetics of transporters for norepinephrine, DAe, and serotonin in behavioral traits and complex diseases. In: Bröer S, Wagner CA, editors. Membrane transporter diseases New York: Kluwer Academic/ Plenum; 2003.p.349-64.
- 148- Strobel A, Gutknecht L, Rothe C, Reif A, Mössner R, Zeng Y, et al. Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits. *J Neural Transm* 2004;110:1445-53.
- 149- Lemonde S, Turecki G, Bakish D, Du L, Hrdina PD, Brown CD, et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci* 2003;23:8788-99.
- 150- Rothe C, Gutknecht L, Freitag C, Tauber R, Mossner R, Franke P, et al. Association of a functional -1019C>G 5-HT1A receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia [electronic publication ahead of print]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 1-4.
- 151- Lesch KP, Mayer S, Disselkamp TJ, Hoh A, Wiesmann M, Osterheider M, et al. 5-HT1A receptor responsivity in unipolar depression. Evaluation of ipsapirone-induced ACTH and cortisol secretion in patients and controls. *Biol Psychiatry* 1990; 28:620-8.
- 152- Lesch KP, Wiesmann M, Hoh A, Muller T, Disselkamp TJ., Osterheider M, et al. 5-HT1A receptor-effector system responsivity in panic disorder. *Psychopharmacology* 1992;106:111-7.

- 153- Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry* 1999;46:1375-87.
- 154- Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, Rabiner EA, Messa C, Meyer J, et al. Brain serotonin1A receptor binding measured by positron emission tomography with [11C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:174-80.
- 155- Lesch KP, Hoh A, Schulte HM, Osterheider M, Muller T. Long-term fluoxetine treatment decreases 5-HT1A receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology* 1991;105:415-20.
- 156- Knable MB, Torrey EF, Webster MJ, Bartko JJ. Multivariate analysis of prefrontal cortical data from the Stanley Foundation Neuropathology Consortium. *Brain Res Bull* 2001;55:651-9.
- 157- Knable MB, Barci BM, Bartko JJ, Webster MJ, Torrey EF. Molecular abnormalities in the major psychiatric illnesses: classification and regression tree (CRT) analysis of post-mortem prefrontal markers. *Mol Psychiatry* 2002;7:392-404.
- 158- Bosetti F, Seemann R, Bell JM, Zahorchak R, Friedman E, Rapoport SI, et al. Analysis of gene expression with cDNA microarrays in rat brain after 7 and 42 days of oral lithium administration. *Brain Res Bull* 2002;57:205-9.
- 159- Lesch KP, Schmitt A. Antidepressants and gene expression profiling: How to SNARE novel drug targets. *Pharmacogenomics J* 2002;2:346-8.
- 160- Lesch KP. Serotonergic gene expression and depression: implications for developing novel antidepressants. *J Affect Disord* 2001;62:57-76.
- 161- Murphy DL, Li Q, Engel S, Wichems C, Andrews A, Lesch KP, et al. Genetic perspectives on the serotonin transporter. *Brain Res Bull* 2001;56:487-94.

162- Holmes A, Yang RJ, Lesch KP, Crawley JN, Murphy DL. Mice lacking the serotonin transporter exhibit abnormalities in exploratory locomotion and anxiety-like behavior. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:2077-88.

163- Bengel D, Murphy DL, Andrews AM, Wichems CH, Feltner D, Heils A, et al. Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (“ecstasy”) in serotonin transporter-deficient mice. *Mol Pharmacol* 1998;53:649-55.

164- Persico AM, Revay RS, Mössner R, Hall FS, Revay RS, Sora I, et al. Barrel pattern formation in somatosensory cortical layer IV requires serotonin uptake by thalamocortical endings, while vesicular monoamine release is necessary for development of supragranular layers. *J Neurosci* 2001;21:6862-73.

165- Salichon N, Gaspar P, Upton AL, Picaud S, Hanoun N, Hamon M, et al. Excessive activation of serotonin (5-HT) 1B receptors disrupts the formation of sensory maps in monoamine oxidase a and 5-HT transporter knock-out mice. *J Neurosci* 2001; 21:884-96.

166- Lesch KP, Zeng Y, Reif A, Gutknecht L. Anxiety-related traits in mice with modified genes of the serotonergic pathway. *Eur J Pharmacol* 2003;480:185-204.

167- Higley JD, Suomi SJ, Linnoila M. CSF monoamine metabolite concentrations vary according to age, rearing, and sex, and are influenced by the stressor of social separation in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 1991;103:551-6.

168- Higley JD, Thompson WW, Champoux M, Goldman D, Hasert MF, Kraemer GW, et al. Paternal and maternal genetic and environmental contributions to cerebrospinal fluid monoamine metabolites in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:615-23.

169- Kraemer GW, Ebert MH, Schmidt DE, McKinney WT. A longitudinal study of the effect of different social rearing conditions on cerebrospinal fluid norepinephrine and

biogenic amine metabolites in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 1989;2:175-89.

170- Bennett AJ, Lesch KP, Heils A, Long JC, Lorenz JG, Shoaf SE, et al. Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Mol Psychiatry* 2002;7:118-22.

171- Barr CS, Newman TK, Becker ML, Parker CC, Champoux M, Lesch KP, et al. The utility of the non-human primate; model for studying gene by environment interactions in behavioral research. *Genes Brain Behav* 2003;2:336-40.

172- Barr CS, Newman TK, Becker ML, Champoux M, Lesch KP, Suomi SJ, et al. Serotonin transporter gene variation is associated with alcohol sensitivity in rhesus macaques exposed to early-life stress. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:812-7.

173- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.

174- Kendler KS. Major depression and generalised anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments revisited. *Br J Psychiatry Suppl* 1996;30:68-75.

175- Heim C., Nemeroff C.B., The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* 2001;49:1023-39.

176- Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med* 1998;14:245-58.

177- Gratacos M, Nadal MR, Nartin-Santos M, Pujana J, Gago B, Peral L, et al. A Polymorphic Genomic Duplication on Human Chromosome 15 is a Susceptibility Factor for Panic and Phobic Disorders. *Cell*, 2001. 106: p.367-379.

178- Schatzberg A and Nemeroff C. eds. *Textbook of Psychopharmacology*. American Psychiatric Press: Washington, DC, 1998.

179- Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*, 2000;61(Suppl 6):p.7-11.

180- Koob GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry* 1999; 46(9):p.1167-80.

181- 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.

182- Klug WS, Cummings ML (Çeviri: Cihan Öner). Genetik kavramlar. Ankara: Palme Yayıncılık 2002;499-529.

183- Bozkurt G, Algüneş Ç. Tıpta moleküler genetik uygulamaları genel prensipleri. Edirne: Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Yayınları 2000;66-84.

184- Passarge E (Çeviri: Lüleci G, Sakızlı M, Alper Ö). Renkli genetik atlası. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2000;52-60.

185- Çefle K. Parafin içinde saklanan malign melanom biyopsi örneklerinde p53 geninin DGGE ve Dizi analizi; p16, Retinoblastoma ve CDK4 genlerinin FISH yöntemi ile incelenmesi. Tıbbi Genetik Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı, 2002.

186- 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.

- 187- 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.
- 188- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1552-62.
- 189- Kendler KS. Major depression and the environment: a psychiatric genetic perspective. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:5-9.
- 190- Malhi GS, Moore J, McGuffin P. The genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2:165-9.
- 191- 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.
- 192- 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.
- 193- 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.
- 194- 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.
- 195- 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.

- 196- 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.
- 197- 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.
- 198- 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.
- 199- Kovacs M, Devlin B, Pollock M, Richards C, Mukerji P. A controlled family history study of childhood-onset depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:613-23.
- 200- Zhu MY, Blakely RD, Apparsundaram S, Ordway GA. Down-regulation of the human norepinephrine transporter in intact 293-hNET cells exposed to desipramine. *J Neurochem*. 1998 Apr;70(4):1547-55.
- 201- Pacholczyk T, Blakely RD and Amara SG. Expression cloning of a cocaine and antidepressant sensitive human noradrenaline transporter. *Nature* 1991;350,350-354.
- 202- Bruss M, Kunz J, Lingen B, Bonisch H. Chromosomal mapping of the human gene for the tricyclic antidepressant-sensitive noradrenaline transporter. *Hum Genet* 1993 Apr;91(3):278-80.
- 203- Porzgen P, Bonisch H and Bruss M. Molecular cloning and organization of the coding region of the human norepinephrine transporter gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;215,1145-1150.
- 204- Gelernter J, Kruger S, Pakstis AJ, Pacholczyk T, Sparkes RS, Kidd KK, et al. Assignment of the norepinephrine transporter protein (NET1) locus to chromosome 16. *Genomics* 1993.Dec;18(3):690-2.



205- Amara SG and Kuhar MJ. Neurotransmitter transporters: recent progress. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16,73-93.

206- Stober G, Nothen MM, Porzgen P, Bruss M, Bonisch H, Knapp M, et al. Systematic search for variation in the human norepinephrine transporter gene: identification of five naturally occurring missense mutations and study of association with major psychiatric disorders. *Am J Med Genet* 1996 Nov 22;67(6):523-32.

207- Jonsson EG, Nothen MM, Gustavsson JP, Neidt H, Bunzel R, Propping P, et al. Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *Psychiatry Res* 1998 Jun 2;79(1):1-9.

208- Owen D, DuU L, Bakish D, Yvon D, Lapierre Pavel D. Norepinephrine transporter gene polymorphism is not associated with susceptibility to major depression. *Hrdina* Received 17 February 1999; received in revised form 2 June 1999; accepted 3 June 1999.

209- Zill P, Engel R, Baghai TC, Juckel G, Frodl T, Siecheneder FM, et al. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression.. *Neuropsychopharmacology* 2002 vol. 26, No.4,489-493.

210- Ryu SH, Lee SH, Lee HJ, Cha JH, Ham BJ, Han CS, et al. Association between Norepinephrine Transporter Gene Polymorphism and Major Depression. *Neuropsychobiology* 2004;49:174-177.

211- Inouea K, Itoha K, Yoshidab K, Shimizub T, Suzukia T. Positive Association between T-182C Polymorphism in the Norepinephrine Transporter Gene and Susceptibility to Major Depressive Disorder in a Japanese Population. *Neuropsychobiology* 2004;50:301–304.

212- Samochowiec J. Polymorphisms in the DA, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationship to temperamental dimensions measured by the Temperament and Character Inventory in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2001;43,248-253.

## RESİMLEMELER LİSTESİ

### Şekiller

Şekil Nr.	Şeklin Açıklaması	Sayfa Nr.
Şekil 1.	Katekolaminlerin biyosentezi	9
Şekil 2.	NE'nin salınım ve geri alınımını gösteren noradrenerjik axonal terminal diagram	12
Şekil 3.	Katekolaminlerin metabolizması	15
Şekil 4.	Triptofandan 5-HT sentez aşaması	19
Şekil 5.	Nöro-endokrin ve immün sistem ilişkisi	33
Şekil 6.	Kortikotropin salıverici faktör ve işlevleri	34
Şekil 7.	Major depresyon gelişiminde gen - çevre etkileşimi	41
Şekil 8.	PCR ile çoğaltılan DNA molekülünün DGGE'de lineer olarak artan konsantrasyonun karşı elektroforeze tabi tutulması	77
Şekil 9.	Normal ve mutant homodupleks ve heterodupleks DNA moleküllerinin oluşturduğu 4 ayrı bant	78
Şekil 10.	DGGE amacı ile GC clampli primer kullanılarak istenilen DNA bölgesinin PCR ile çoğaltılması	79
Şekil 11.	Enzimatik DNA dizi analizi	81

## ***Tablolar***

<b>Tablo Nr.</b>	<b>Tablo Açıklaması</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b>	Katekolamin reseptörleri ve bazı özellikleri	<b>16</b>
<b>Tablo 2.</b>	Katekolaminlerin başlıca biyolojik etkileri	<b>17</b>
<b>Tablo 3.</b>	DSM-IV'e göre major depresif atak ölçütleri	<b>60</b>
<b>Tablo 4.</b>	Yaygın olarak depresif özellikleri olan mental bozukluklar	<b>68</b>
<b>Tablo 5.</b>	I. PCR için uygun NET geni primerleri	<b>83</b>
<b>Tablo 6.</b>	GC klempli primer (Forward primer)	<b>85</b>
<b>Tablo 7.</b>	Major depresyon ve kontrol grubu sayısının cinsiyete göre dağılımı	<b>93</b>
<b>Tablo 8.</b>	Major depresyon olgularının yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı	<b>94</b>
<b>Tablo 9.</b>	Cinsiyet ve ailesinde major depresyon öyküsü varlığının, major depresyon başlangıç yaşı ile karşılaştırılması	<b>95</b>
<b>Tablo 10.</b>	Cinsiyete ve medeni duruma göre, 10 yıllık gruplar halinde hastalığın başlangıç yaşı dağılımı	<b>96</b>
<b>Tablo 11.</b>	Major depresyon olguları ile cinsiyet ve medeni durum arasındaki ilişki	<b>97</b>
<b>Tablo 12.</b>	Meslek grupları'na göre, 10 yıllık gruplar halinde hastalığın başlangıç yaşı dağılımı	<b>98</b>
<b>Tablo 13.</b>	Nükleotid değişim sayısının major depresyon olgularındaki ve kontrol grubundaki dağılımı	<b>99</b>
<b>Tablo 14.</b>	Major depresyon (MD) olguları ve kontrol grubu SNP'lerinin genotip frekanslarının karşılaştırılması	<b>100</b>
<b>Tablo 15.</b>	Major depresyon (MD) olguları ve kontrol grubu SNP'lerinin allel frekanslarının karşılaştırılması	<b>102</b>

## **Grafikler**

<b>Grafik Nr.</b>	<b>Grafik Açıklaması</b>	<b>Sayfa Nr.</b>
<b>Grafik I</b>	Major depresyon olgularının yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı	<b>94</b>
<b>Grafik II</b>	Cinsiyete göre, 10 yıllık gruplar halinde major depresyon'un başlangıç yaşı dağılımı	<b>95</b>
<b>Grafik III</b>	Medeni duruma göre, 10 yıllık gruplar halinde major depresyon'un başlangıç yaşı dağılımı	<b>96</b>
<b>Grafik IV</b>	Major depresyon olgularında cinsiyet ve medeni durum arasındaki ilişki	<b>97</b>
<b>Grafik V</b>	Meslek Grupları'na Göre, 10 Yıllık Gruplar Halinde Major Depresyon'un Başlangıç Yaşı Dağılımı	<b>98</b>
<b>Grafik VI</b>	Major depresyon ve kontrol grubunda G1287A genotip frekanslarının karşılaştırılması	<b>99</b>
<b>Grafik VII</b>	Major depresyon ve kontrol grubunda G1398A genotip frekanslarının karşılaştırılması	<b>100</b>
<b>Grafik VIII</b>	Major depresyon ve kontrol grubunda exon 9 1287. nükleotid allel sayılarının karşılaştırılması	<b>101</b>
<b>Grafik IX</b>	Major depresyon ve kontrol grubunda intron 9, 1398.nükleotid allel sayılarının karşılaştırılması	<b>102</b>

## *Resimler*

<b>Resim Nr.</b>	<b>Resim Açıklaması</b>	<b>Sayfa Nr.</b>
<b>Resim I</b>	Kontrol Grubu NET geni Exon 9, 1. PCR ürünlerinin %2.5 agaroz jelde Transluminatör aracılığı ile değerlendirilmesi	<b>84</b>
<b>Resim II</b>	Kontrol Grubu NET geni Exon 9, 1. PCR Post pürifikasyon ürünlerinin %2.5 agaroz jelde Transluminatör aracılığı ile değerlendirilmesi	<b>85</b>
<b>Resim III</b>	Kontrol Grubu NET geni Exon 9, 2. (GC klamp) PCR ürünlerinin %2.5 agaroz jelde Transluminatör aracılığı ile değerlendirilmesi	<b>86</b>
<b>Resim IV</b>	Cam sandviç arasına gradyent oluşturarak jelin dökülmesini sağlayan cihaz	<b>89</b>
<b>Resim V</b>	Jelin donması esnasında cam sandviç ve onu bir arada tutan aksesuarlar	<b>89</b>
<b>Resim VI</b>	Elektroforez tankına yerleştirilen ve kuyucuklarına 2. PCR ürünleri yüklenmiş olan jele, 60 °C sabit ısıda 16 saat süre ile elektroforez uygulanması	<b>89</b>
<b>Resim VII</b>	Hasta Grubu NET geni Exon 9, DGGE uygulanan GC klempli 2. PCR ürünlerinin BIO-RAD, Gel Doc EQ System ile görüntülenmesi	<b>90</b>

## ÖZGEÇMİŞ

08.03.1973'de Nagold/Almanya'da doğdum. İlkokul eğitimimi Grundschule, Almanya'da tamamladım. 1985 yılında Türkiye'de, Salihli 50.Yıl Ortaokulu'nda ortaokul eğitimime başladım. Ortaokul eğitimimi 1988 yılında okul II. olarak tamamlayarak, Salihli Lisesi'nde lise eğitimimi sürdürdüm. 1991 yılında Salihli Lisesi'nden mezun oldum ve aynı yıl ÖSS ve ÖYS sınavlarında başarılı olarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. Kasım 1998'de Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum ve akabinde Sağlık Bakanlığı'na müracaat ederek, Ocak 1999'da Kastamonu'nun Cide ilçesinde pratisyen hekim olarak mesleğime ilk adımı attım. Ocak 1999-Eylül 2000 tarihleri arasında Cide/Kastamonu, Ekim 2000-Temmuz 2001 tarihleri arasında Küre/Kastamonu'da görev yaptım. Ağustos 2001'de Edirne 112 Hızır Acil'de acil müdahale hekimi olarak görevimi sürdürdüm. 2001-2002 bahar döneminde Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Programı'nda yüksek lisans eğitimime başladım. Haziran 2002 tarihinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.'nin açmış olduğu araştırma görevlisi kadrosuna, gerekli başvuru koşullarını sağlayarak müracaat ettim. Yapılan sözlü ve yazılı sınavda başarılı olarak Aralık 2002'de Tıbbi Biyoloji A.D.'da araştırma görevlisi doktor olarak göreve başladım. Ekim 2003-Eylül 2004 tarihleri arasında Tuzla Deniz Harp Okulu'nda yedeksubay tabip olarak askerlik görevimi yaptım. Halen Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.'nda araştırma görevlisi doktor olarak görevimi sürdürmekteyim.

Katılmış olduğum kongre, kurs ve sempozyumlar:

- 20-22 Şubat 2003, III. HLA Sistemi ve Transplantasyon İmmunolojisi Sempozyumu, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- 02-04 Mayıs 2003, Ulusal Moleküler Biyoloji ve Genetik Öğrenci Kongresi, Ege Bilimsel Araştırma Topluluğu (EBAT).
- 17.12.2004, Bilimsel Araştırma Etiği Kursu, Trakya Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkez Müdürlüğü.
- 16-19 Nisan 2005, 1. Ulusal Moleküler Tıp Kongresi, Türk Moleküler Tıp Derneği
- 23-26 Nisan 2005, XIX. European Immunogenetics & Histocompatibility Conference, İstanbul-Turkey.
- 1 Ekim 2005 Organ Bağış Semineri, Uluslararası Rotary 2420. Bölge Rotaract Temsilciliği.

## EKLER

### Ek 1: Bilgilendirilmiş olur formu:

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı **Major Depresyon Olgularında Norepinefrin Transfer (NET) Gen Polimorfizmleri Sıklığı**'dır.

Bu araştırmanın amacı, normal bireylerde ve major depresyon olgularında NET 1 ve NET 8 gen polimorfizmlerini karşılaştırarak major depresyon olguları ile gen polimorfizmleri arasında bir bağlantı olup olmadığı araştırılmasıdır. Araştırmaya katılmaya karar verdiğiniz takdirde size standart bir psikiyatrik tarama formu uygulanacaktır ve kolunuzdan 1 kez 10 ml kan alınacaktır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre 1 saat olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 140 kişi olacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak size hiçbir sorumluluk yüklenmemektedir.

Bu araştırmada kan alınırken iğnenin batmasına bağlı olarak hafif bir acı duyabilirsiniz Çok düşük bir olasılıkla kan alınırken kanamanı uzaması, cilt altına kanama ya da bir enfeksiyon gelişmesi riski olabilir, sizin için beklenen bireysel bir yarar söz konusu değildir. Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisiyle ilgili araştırma grubu herhangi bir sorumluluk yüklenmemektedir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 284 235 76 41-1455 no.lu telefondan Dr. Hakan Gürkan'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır, ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, sonradan ortaya çıkabilecek, araştırmaya katılmanıza engel bir durumla karşılaştıklarında sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

#### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

#### **Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:



**Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

## Ek 2: Etik Kurul Onayı:



T.C  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı : 03

Karar Tarihi : 06.02.2003

12- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 06.02.2003 tarihinde "Major Depresyon Olgularında Norepinefrin Transfer (NET1 ,NET 8 )Gen Polimorfizmleri Sıklığı" adlı TÜTFEK-2003/032 protokol no.lu Araştırma Görevlisi Dr.Hakan GÜRKAN'ın yüksek lisans tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya üyelerden Yrd.Doç.Dr.Şemsi ALTANER izinli olması nedeniyle katılmadı ve diğer üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın, Fakültemiz Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında yapılacağı ve sorumlusunun Yrd.Doç.Dr.Gökay BOZKURT olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç, yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve herhangi bir kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Doç.Dr.Ahmet ULUGÖL  
BAŞKAN  
(Farmakolog)

Doç.Dr.Ahmet TEZEL  
Klinisyen Üye  
İç Hastalıkları Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Ümit N.BAŞARAN  
Klinisyen Üye  
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Sevgi ERKİOÇAK  
Üye  
Biyokimya Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Şemsi ALTANER  
Üye  
Patalog  
İZİNLİ

Yrd.Doç.Dr.Cengiz TUĞLU  
Klinisyen Üye  
Psikiyatri Uzmanı

Uzm.Ecz.İmran OĞUZ  
Üye  
Eczacı

Posta Adresi :  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Güllapoğlu Yerleşkesi  
22030 EDİRNE

Tel : (0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0-284)2357652

### Ek 3: Sosyodemografik Bilgi Formları:

#### A- Major Depresif Hasta Grubu için,

##### Hastane Bilgileri

Protokol No :

Yatış tarihi :

Hastanın kurumu:

##### Kimlik özellikleri

Adı Soyadı :

Doğum tarihi/yeri:

Cinsiyeti:

Medeni hali:

Boyu/kilosu:

Kan grubu:

Mesleği:

Eğitim durumu:

Kaç kuşaktır aynı bölgede bulunuyor:

1.kuşak :

2.kuşak:

3.kuşak:

Adres, telefon numarası :

##### Hastanın Özgeçmişi

Hastalıklar:

Ameliyatlar:

Hastalığın başlangıç yaşı :

Döngü sıklığı:

Şimdiye kadar geçirdiği epizodlar:

Genetik / kronik bir hastalığı :

Kullandığı ilaçlar :

Sürdüğü bir tedavi var mı ? :

##### Hastanın Soygeçmişi :

Annesinin, babasının sağlık durumu:

Kardeş sayısı ( cinsiyetleri ), sağlık durumları:

Anne, baba, kadeşlerden genetik ( kalıtsal ) bir hastalığı olan var mı ? :

Çocuk sayısı ( cinsiyeti ):

##### Davranışsal özellikleri

1-Çay /Gün :

Kahve /Gün :

2-Nikotin Tüketimi varsa

( kaç tane / gün /yıl );

Aktif:

Pasif

3-Alkol Tüketimi varsa

(Nekadar / gün / yıl );

Sosyal içici:?

##### Pedigri:

##### Olgunun Psişik özellikleri

1. 2.Eksen Hastalığı
2. Alkol-Madde bağımlılığı veya kötüye kullanımı
3. Hamilton depresyon ölçeği skoru
4. Hamilton anksiyete ölçeği skoru
5. Tedaviye direnç varsa hangi ilaçlara karşı?

Var

Yok

## A- Kontrol Grubu için:

Görüşme tarihi :

### Kimlik özellikleri:

Adı Soyadı :

Doğum tarihi/yeri:

Cinsiyeti:

Medeni hali:

Boyu/kilosu:

Kan grubu:

Mesleği:

Eğitim durumu:

Kaç kuşaktır aynı bölgede bulunuyor:

1.kuşak :

2.kuşak:

3.kuşak:

Adres, telefon numarası :

### Hastanın Özgeçmişi:

Hastalıklar:

Ameliyatlar:

Genetik / kronik bir hastalığı var mı ? :

Sürdüğü bir tedavi var mı ? :

### Hastanın Soygeçmişi :

Annesinin, babasının sağlık durumu:

Kardeş sayısı ( cinsiyetleri ), sağlık durumları:

Anne, baba, kadeşlerden genetik ( kalıtsal ) bir hastalığı olan var mı ? :

Çocuk sayısı ( cinsiyeti ):

### Davranışsal özellikleri:

1-Çay /Gün :

Kahve /Gün :

2-Nikotin Tüketimi varsa

( kaç tane / gün /yıl );

Aktif:

Pasif

3-Alkol Tüketimi varsa

(Nekadar / gün / yıl );

Sosyal içici:?

### Pedigri:

#### Ek 4: Hasta Grubu Bilgileri.

Hasta Nr.	Adı Soyadı	Yaşı	Cinsiyeti	Medeni Hali	Mesleği	Eğitim Durumu	Hastalığın Başlangıç Yaşı	Döngü Sıklığı (hastalık/12 ay)	Geçirilen Epizod Sayısı (depresif atak Sayısı)	Ailede Genetik Hastalık	Sigara Kullanımı	Alkol Kullanımı	Alkol Bağımlılığı	Madde Bağımlılığı	Suicid Girişimi	Hamilton Skoru	Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	1287 G/A SNP.	1398 G/A SNP.
2	K. D.	44	1	1	4	2	14	4	7	1	1	1	1	0	0	24	1	GG	GG
6	S. E.	40	2	1	1	1	29	2	5	1	1	0	0	0	0	21	1	GG	GG
4	A. K.	39	2	0	1	1	36	1	1	1	1	1	0	0	1	33	1	G/A	G/A
1	F. C.	27	2	2	6	1	26	1	1	0	1	0	0	0	0	20	0	GA	GA
7	N. Ç.	66	2	0	1	3	66	1	1	0	2	0	0	0	1	37	0	GG	GG
10	A. K.	42	2	1	1	3	41	6	8	0	1	0	0	0	0	23	0	GG	GG
11	G. S.	67	2	1	1	1	63	1	1	0	0	0	0	0	0	20	0	G/A	G/A
5	A. R. K.	70	1	1	3	1	68	2	3	0	0	0	0	0	0	28	1	GG	GG
8	H. M.	70	2	1	1	0	45	0.5	6	1	0	0	0	0	0	20	1	A/A	G/G
9	S. A.	57	2	1	1	0	20	1	3	0	0	0	0	0	0	25	0	GG	GG
16	M. H.	73	1	2	2	0	40	2	8	0	1	0	0	0	0	20	0	G/A	G/A
49	M. A.	42	2	1	1	1	40	1	4	0	0	0	0	0	0	24	1	G/A	G/A
18	S. Y.	34	1	1	3	2	29	1	4	0	1	0	0	0	0	28	0	A/A	A/A
19	A. B.	25	2	2	1	1	19	6	6	0	1	0	0	0	0	35	0	G/A	G/A
12	M. K.	37	2	1	1	2	30	1	3	1	0	0	0	0	1	18	1	GG	GG
13	H. T.	76	2	0	1	1	17	6	8	0	0	0	0	0	0	18	0	G/A	G/A
14	N. I.	50	2	1	2	3	50	4	6	0	0	0	0	0	0	18	0	GG	GG
15	E. E.	18	2	2	5	3	18	1	1	0	1	1	0	0	0	18	1	GG	GG
20	S. Ö.	58	2	1	1	1	53	3	8	0	1	0	0	0	0	28	1	GG	GG
17	İ. G.	66	1	1	2	4	60	0.5	3	0	0	0	0	0	0	18	0	A/A	A/A
21	E. D.	44	2	1	1	0	24	1	9	0	1	0	0	0	0	19	0	G/A	G/A
23	G. G.	68	2	2	4	4	20	2	7	0	0	2	0	0	0	21	1	G/A	G/A
24	A. B.	44	1	1	4	3	19	3	6	0	1	1	0	0	0	20	1	G/A	G/A
25	C. P.	49	2	1	1	1	49	6	3	0	0	0	0	0	0	18	0	GG	GG
22	N. Ç.	47	2	1	4	4	47	1	1	0	0	0	0	0	0	20	0	GG	GG
26	D. D.	18	2	2	5	3	17	2	2	1	0	0	0	0	1	24	0	A/A	A/A
27	Ö. Ç.	22	2	2	6	3	17	6	10	0	1	1	1	0	0	18	1	GG	GG
28	A. N.	24	1	1	6	1	25	1	1	0	1	2	0	0	0	21	1	G/A	G/A

Hasta Nr.	Adı Soyadı	Yaşı	Cinsiyeti	Medeni Hali	Mesleği	Eğitim Durumu	Hastalığın Başlangıç Yaşı	Döngü Sıklığı (hastalık/12 ay)	Geçirilen Epizod Sayısı (depresif atak sayısı)	Ailede Genetik Hastalık	Sigara Kullanımı	Alkol Kullanımı	Alkol Bağımlılığı	Madde Bağımlılığı	Suicid Girişimi	Hamilton Skoru	Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	1287 G/A SNP.	1398 G/A SNP.
3	Y. Y.	23	2	1	1	2	22	1	1	0	1	2	0	0	0	18	0	GA	GA
29	S. A.	34	1	1	3	1	34	1	1	1	1	2	0	0	0	18	0	GG	GG
30	E. T.	48	2	1	1	1	46	2	5	0	0	0	0	0	0	28	0	GG	GG
36	E. K.	14	2	2	5	2	16	2	2	0	0	0	0	0	0	18	1	GG	GG
37	M. Y.	46	1	1	4	1	23	0.5	4	0	1	0	0	0	0	24	0	G/A	G/A
38	A. T.	67	1	1	3	1	65	2	4	0	2	2	0	0	0	30	1	A/A	A/A
31	G. D.	27	1	2	5	5	21	6	10	0	0	0	0	0	0	26	1	G/A	G/A
32	H. B.	60	2	1	1	0	56	2	3	0	0	0	0	0	0	21	0	G/A	G/A
33	N. Ç.	63	1	1	2	1	62	1	3	0	1	2	0	0	0	20	0	G/A	G/A
34	E. O.	30	2	1	4	1	29	3	3	0	1	0	0	0	0	20	1	G/A	G/A
35	G. D.	48	2	1	1	2	45	3	6	0	0	0	0	0	0	28	1	G/A	G/A
39	A. Y.	47	2	2	2	4	45	1	2	0	1	0	0	0	0	20	0	G/A	G/A
40	S. Y.	42	2	0	1	1	42	4	2	1	0	0	0	0	0	25	1	GG	GG
41	S. A.	24	2	1	1	3	20	6	10	0	0	0	0	0	0	18	0	GG	GG
42	F. K.	33	2	1	1	1	19	3	4	0	1	0	0	0	0	24	0	A/A	A/A
43	S. T.	38	2	1	1	1	37	4	7	0	0	0	0	0	0	28	0	GG	GG
44	A. K.	46	2	1	1	2	44	6	12	0	1	0	0	0	0	27	1	GG	GG
45	R. H.	38	2	1	1	1	35	2	14	0	1	0	0	0	0	25	0	A/A	A/A
46	S. A.	54	1	1	3	1	50	0.5	2	0	1	0	0	0	0	30	1	A/A	A/A
47	F. Ö.	36	2	1	1	1	37	1	3	0	0	0	0	0	0	21	0	G/A	G/A
48	S. E.	20	2	1	1	2	20	3	2	0	1	0	0	0	0	34	1	A/A	A/A

## Ek 5: Kontrol Grubu Bilgileri.

Prot.Nr.	Adı Soyadı	Yaşı	Cinsiyeti	Medeni Hali	Mesleği	Eğitim Durumu	Genetik Hastalık	Sigara Kullanımı	Sigara/ GÜN	Alkol Kullanımı	Alkol Bağımlılığı	Madde Bağımlılığı	Suicid Girişimi	Ailede Psikiyatrik Hast. Öyküsü	1287 G/A	1398 G/A
1	O. Ö.	20	1	2	5	5	0	1	20	0	0	0	0	1	A/A	A/A
3	E. C.	23	1	2	5	5	0	1	15	0	0	0	0	0	GG	GG
4	A. A.	40	1	1	4	2	0	1	20	0	0	0	0	0	GG	GG
5	C. P.	26	1	1	4	2	0	1	30	0	0	0	0	0	G/A	G/A
11	H. S.	33	1	1	4	3	0	1	10	0	0	0	0	0	GG	GG
13	T. N.	26	1	2	5	5	0	1	20	0	0	0	0	0	G/A	G/A
14	S. S.	24	1	1	4	3	0	1	20	0	0	0	0	1	GG	GG
134	N. A.	49	1	1	2	2	0	1	5	0	0	0	0	0	A/A	A/A
154	S. L.	45	1	1	4	1	0	1	20	0	0	0	0	0	G/A	G/A
194	S. Ç.	24	1	2	4	4	0	0		0	0	0	0	0	GG	GG
196	A. K.	28	1	1	4	3	0	0		0	0	0	0	0	GG	GG
197	N. G.	39	1	1	4	3	0	1	20	0	0	0	0	0	G/A	G/A
198	S. İ.	31	1	2	4	5	0	1	20	0	0	0	0	0	A/A	A/A
193	S. V.	48	1	1	4	2	0	0		0	0	0	0	0	GG	GG
2	B. İ.	20	2	2	5	5	0	0		0	0	0	0	1	A/A	A/A
6	A. K.	19	2	2	5	5	0	0		0	0	0	0	1	G/A	G/A
8	G. D.	26	2	1	6	3	0	0		0	0	0	0	0	G/A	G/A
9	Ş. A.	29	2	1	6	1	0	1	10	0	0	0	0	0	GG	GG
12	M. B.	36	2	1	4	3	0	0		0	0	0	0	0	GG	GG
21	Y. Y.	24	2	2	4	4	0	0		0	0	0	0	1	A/A	A/A
25	N. U.	33	2	1	4	5	0	1	20	0	0	0	0	0	GG	GG
29	E. B.	26	2	2	4	4	0	0		0	0	0	0	0	GG	GG
36	S. E.	33	2	1	4	5	0	1	5	0	0	0	0	0	GG	GG
39	B. E.	28	2	2	4	5	0	1	20	0	0	0	0	0	G/A	G/A
40	H. S.	31	2	1	4	5	0	0		0	0	0	0	0	G/A	G/A
50	B. Ş.	43	2	2	4	5	0	0		0	0	0	0	0	GG	GG
57	R. B.	43	2	1	1	1	0	0		0	0	0	0	0	GG	GG
66	A. K.	47	2	1	1	1	0	0		0	0	0	0	0	GG	GG
78	A. V. H. Y.	34	2	1	4	5	0	0		0	0	0	0	1	GG	GG
81	U.	30	2	2	4	5	0	0		0	0	0	0	0	G/A	G/A

89	G. Y.	38	2	2	4	5	0	0	0	0	0	0	0	0	GG	GG
189	B. Ç.	36	2	1	4	4	0	1	10	0	0	0	0	0	GG	GG

Prot.Nr.	Adı Soyadı	Yaşı	Cinsiyeti	M.Hali	Mesleği	Eğitim Durumu	Genetik Hastalık	Sigara Kullanımı	Sigara/GÜN	Alkol Kullanımı	Alkol Bağımlılığı	Madde Bağımlılığı	Suicid Girişimi	Ailede Psikiyatrik Hast. Öyküsü	1287 G/A	1398 G/A
35	S. E.	28	2	1	4	5	0	0		0	0	0	0	0	GG	GG
113	Ş. B.	26	2	2	4	5	0	1	5	0	0	0	0	0	GG	GG
119	K. K.	38	2	1	4	4	0	0		0	0	0	0	0	G/A	G/A
121	Ö. K.	25	2	2	4	4	0	0		0	0	0	0	0	G/A	G/A
131	U. A.	24	2	2	5	5	0	0		0	0	0	0	1	G/A	G/A
188	M. C.	38	2	2	4	3	0	1	20	0	0	0	0	0	GG	GG
190	S. A.	18	2	2	5	5	0	0		0	0	0	0	0	GG	GG
199	A. A.	29	2	2	4	3	0	0		0	0	0	0	0	G/A	G/A
200	D. D.	24	2	2	4	3	0	1	20	0	0	0	0	0	GG	GG
135	A. D.	27	2	1	4	1	0	0		0	0	0	0	0	GG	GG
54	A. K.	75	2	0	1	1	0	0		0	0	0	0	0	GG	GG
177	N. G.	24	2	2	4	3	0	1	20	2	0	0	0	0	G/A	G/A
178	Ş. F.	23	2	2	4	3	0	1	1	0	0	0	0	0	GG	GG
179	F. Ö.	23	2	1	4	4	0	0		0	0	0	0	0	GG	GG
185	N. K.	44	2	1	4	1	0	1	20	0	0	0	0	0	GG	GG
192	S. K.	26	2	1	4	4	0	0		2	0	0	0	1	G/A	G/A
201	G. Ç.	30	2	2	4	5	0	0	0	0	0	0	0	0	G/A	G/A

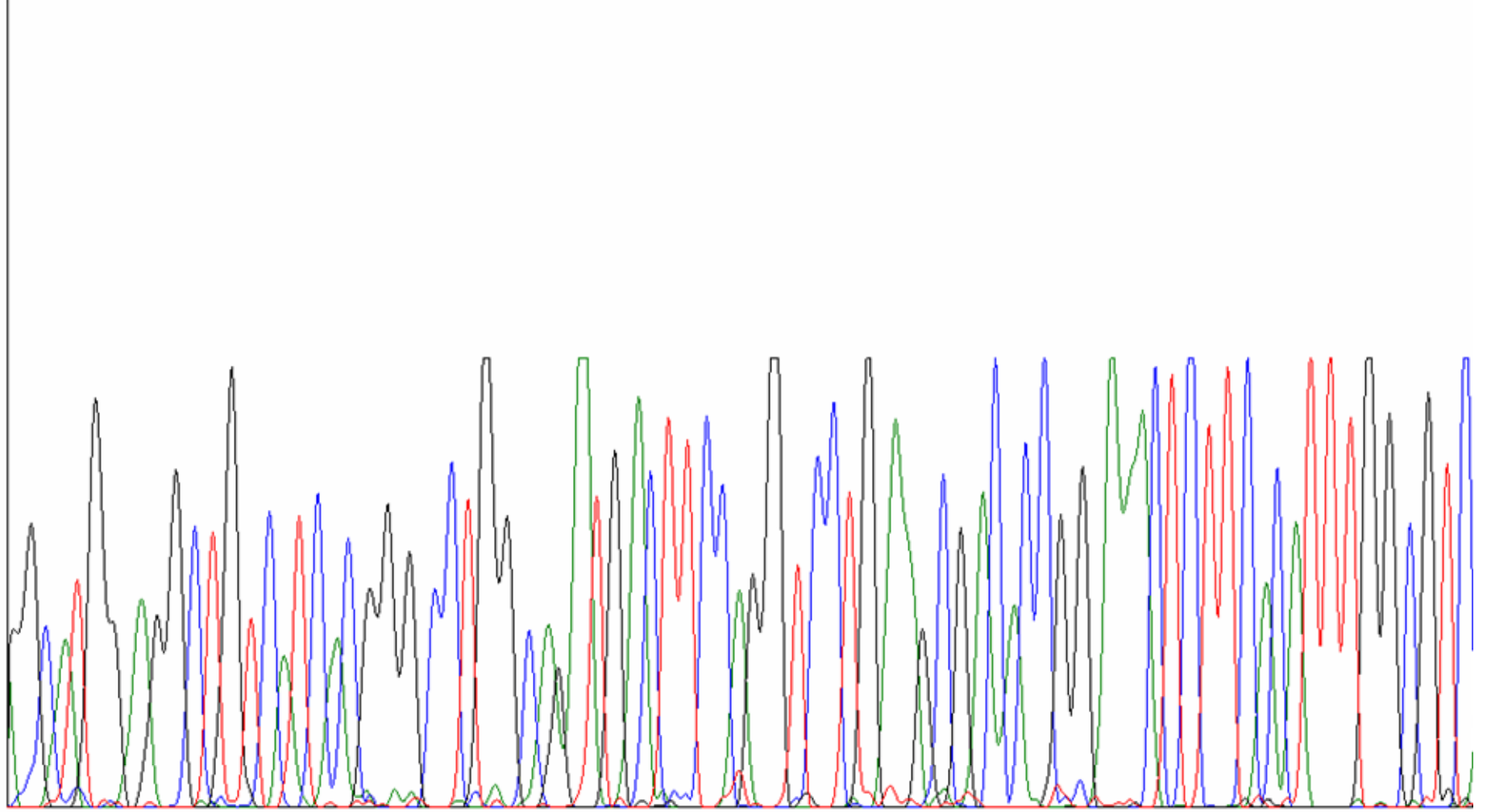


**Ek 6: Proseq ve BioEdit Yazılım Programları ile Hasta ve Kontrol Grubunda DNA Dizi Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.**

1280

1287

5 GCATGGAGGCTGT CATCACGGG CCTGGCAGATG ACTTCCAGG TCCTGAAAGCG ACACCGGAAAACCTTTCACATTTGGCGTC

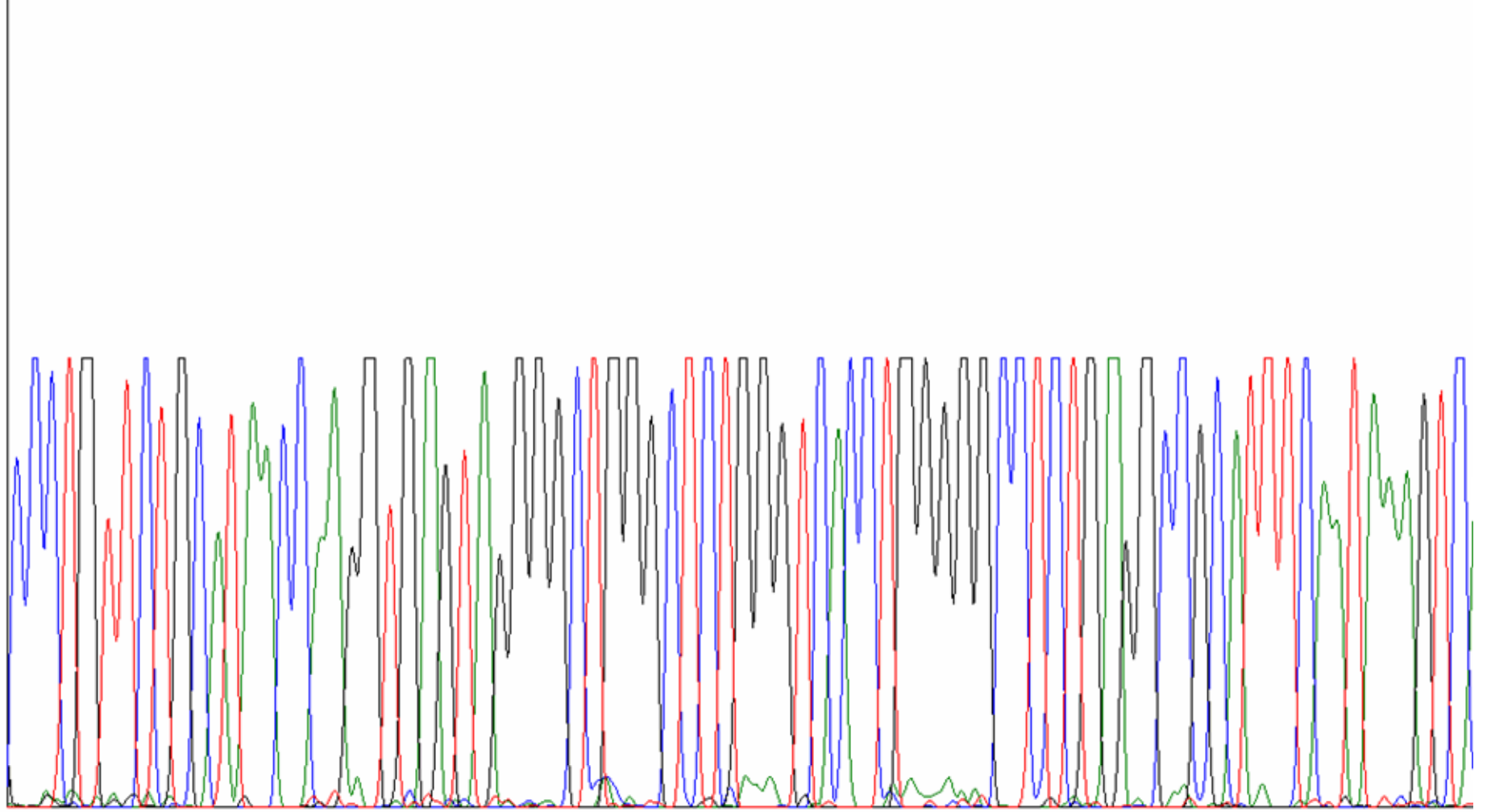


Hasta 12, Exon 9, 1287. nükleotid G/G (Homozigot Sağlam)

1370

1398

CCCTGTTCTGCAT AACCAAGG TGAGTAGGGGCTGGGGCTCTGGGTACCTGGGGGCCTCTGAGGCCGCATTTCAATAAAGTC



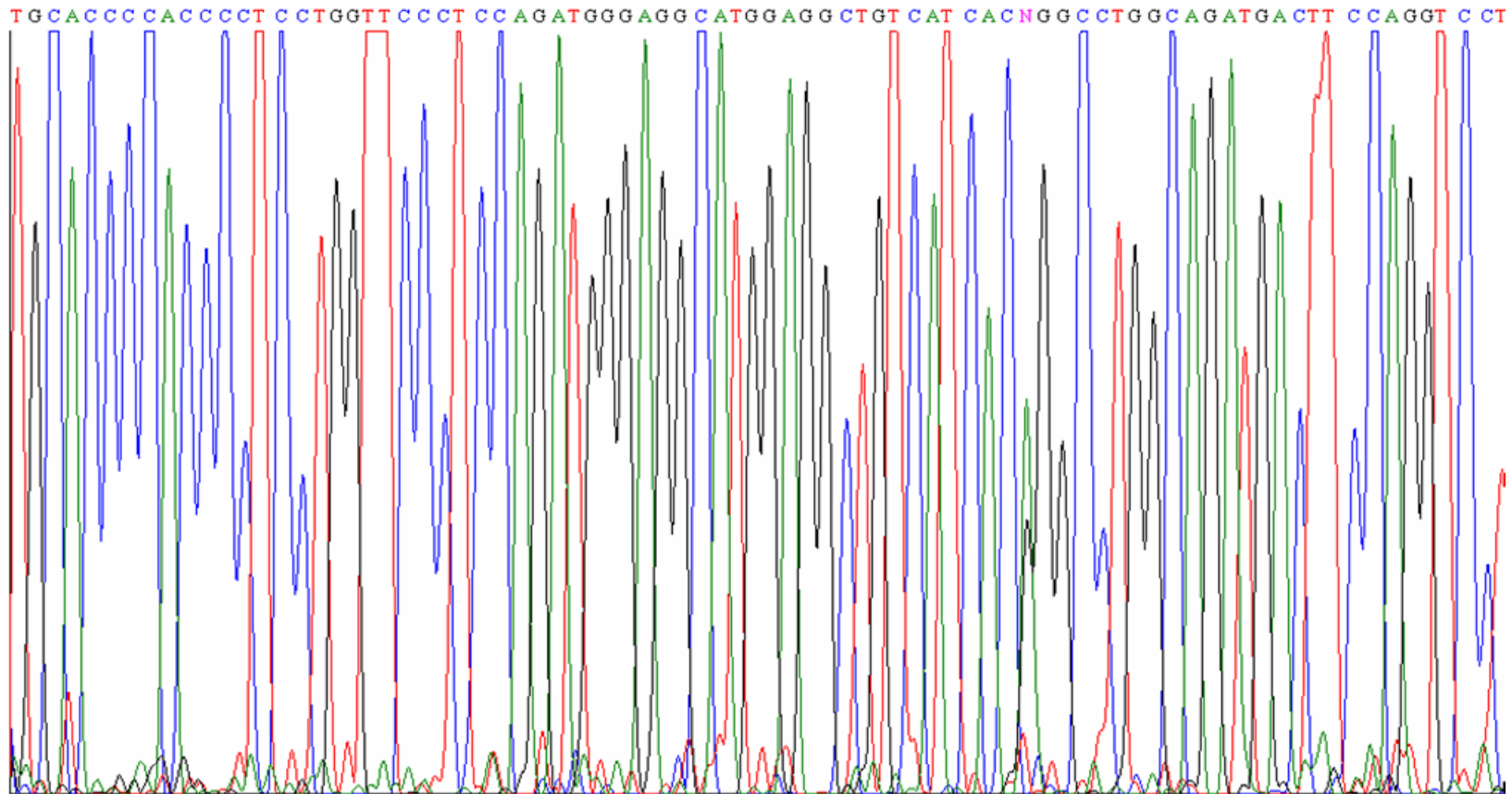
**Hasta 12, İtron 9, 1398. nükleotid G/G (Homozigot Sağlam)**

			1240	1250	1260	1270	1280	1290	
			.....	.....	.....	.....	.....	.....	
NET.EX.9.REF	1232		tgcacccacccctcctggttccctccagatgggaggcatggaggctgtcatcacgggcc						1291
HASTA.12	1232		TGCACCCACCCCTCCTGGTTCCCTCCAGATGGGAGGCATGGAGGCTGTCA TCACGGGCC						1291
			1300	1310	1320	1330	1340	1350	
			.....	.....	.....	.....	.....	.....	
NET.EX.9.REF	1292		tggcagatgacttccaggtcctgaagcgacccggaaactcttcaatttggcgtcacct						1351
HASTA.12	1292		TGGCAGATGACTTCCAGGTCCTGAAGCGACCCGAAACTCTTCACATTTGGCGTCACCT						1351
			1360	1370	1380	1390	1400	1410	
			.....	.....	.....	.....	.....	.....	
NET.EX.9.REF	1352		tcagcactttccttctcgcctgttctgcataaccaaggtagtagggctgggctctgg						1411
HASTA.12	1352		TCAGCACTTTCCTTCTCGCCCTGTTCTGCATAACCAAGGTGAGTAGGGGCTGGGCTCTGG						1411
			1420	1430					
			.....	.....					
NET.EX.9.REF	1412		gtcacctgggggcctctgag		1431				
HASTA.12	1412		GTCACCTGGGGGCCTCTGAG		1431				

Hasta 12, Exon 9- İtron 9 nükleotid dizisinin, BioEdit yazılım programı kullanılarak referans dizi ile karşılaştırılması.

1232

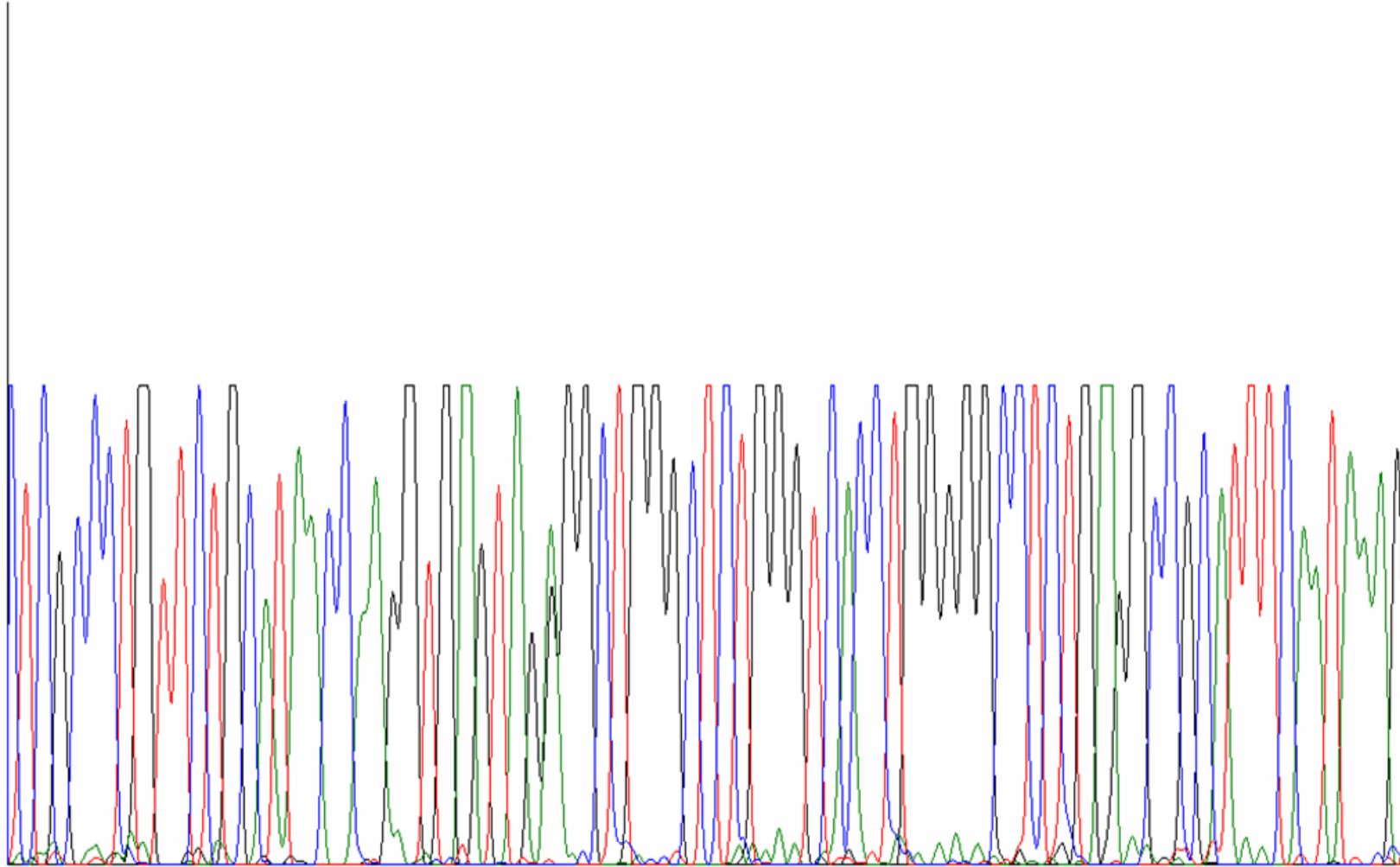
1287



**Hasta 13, Exon 9, 1287. nukleotid G/A (Heterozigot Mutant)**

1398

CTCGCCCTGTTCTGCATAACCAAGGTGAGTAGN GGCTGGGCTCTGGGT CACCTGGGGGCCTCTG AGGCCGCATT TCAATAAAG



Hasta 13, Intron 9, 1398. nukleotid G/A (Heterozigot Mutant)



		1240	1250	1260	1270	1280	1290	
NET.EX.9.REF	1232	tgcacccacccctcctggttccctccagatgggaggcatggaggctgtcatcacgggcc						1291
HASTA.13	1232	TGCACCCACCCCTCCTGGTTCCCTCCAGATGGGAGGCATGGAGGCTGTATCACGGCC						1291
		1300	1310	1320	1330	1340	1350	
NET.EX.9.REF	1292	tggcagatgacttccaggtcctgaagcgacacggaaactcttcacatttggcgtcacct						1351
HASTA.13	1292	TGGCAGATGACTTCCAGGTCCTGAAGCGACACCGAAACTCTTCACATTTGGCGTCACCT						1351
		1360	1370	1380	1390	1400	1410	
NET.EX.9.REF	1352	tcagcactttccttctcgccctgttctgcataaccaaggtagtagggctgggctctgg						1411
HASTA.13	1352	TCAGCACTTTCTCTCGCCCTGTTCTGCATAACCAAGGTGAGTAGGGCTGGGCTCTGG						1411
		1420	1430					
NET.EX.9.REF	1412	gtcacctgggggcctctgag		1431				
HASTA.13	1412	gTCACCTGGGGCCTCTGAC		1431				

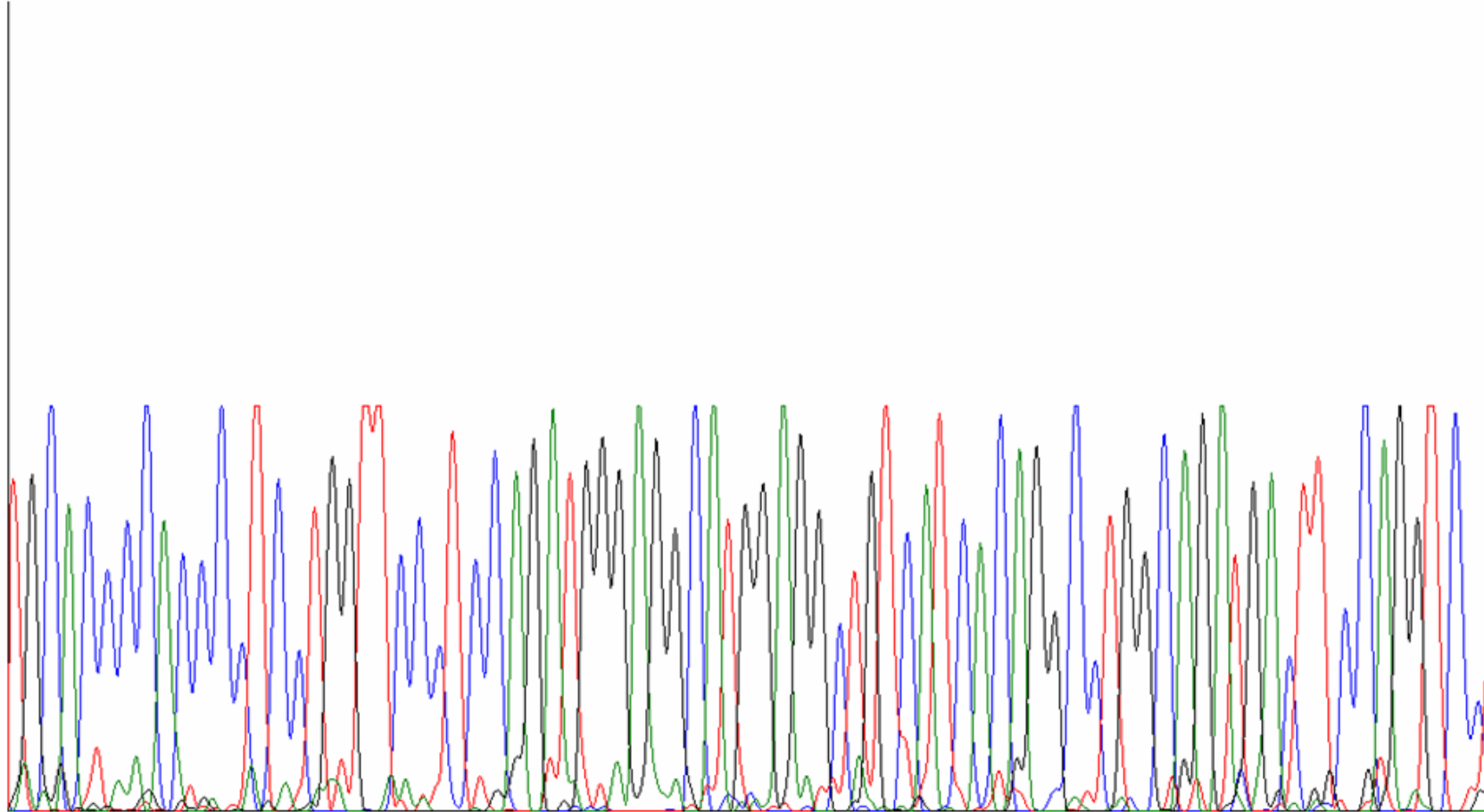
**Hasta 13, Exon 9- İtron 9 nükleotid dizisinin, BioEdit yazılım programı kullanılarak referans dizi ile karşılaştırılması ve SNP'lerin belirlenmesi.**



1232

1287

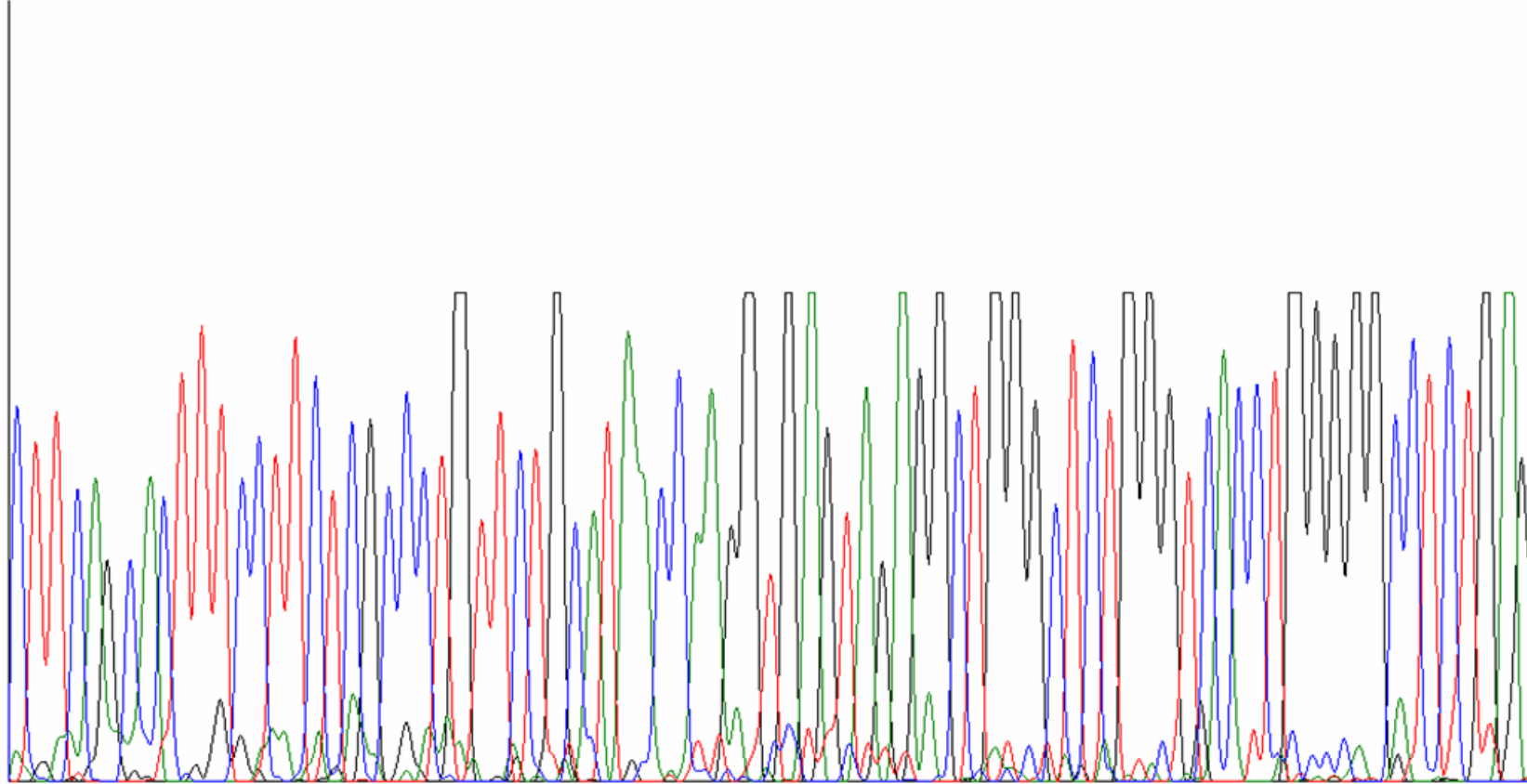
T G C A C C C C A C C C C T C C T G G T T C C C T C C A G A T G G G A G G C A T G G A G G C T G T C A T C A C A G G C C T G G C A G A T G A C T T C C A G G T C C T



**Hasta 18, Exon 9, 1287. nukleotid A/A (Homozigot Mutant)**

1398

CTT CAG CACTTT CCTTCT CGCCCTG TTCT GCATAACCAAGG T GAGTAGAGGCTGGGCTCTGGGT CACCTGGGGGCCTCTGAG



Hasta 18, Intron 9, 1398. nukleotid A/A (Homozigot Mutant)



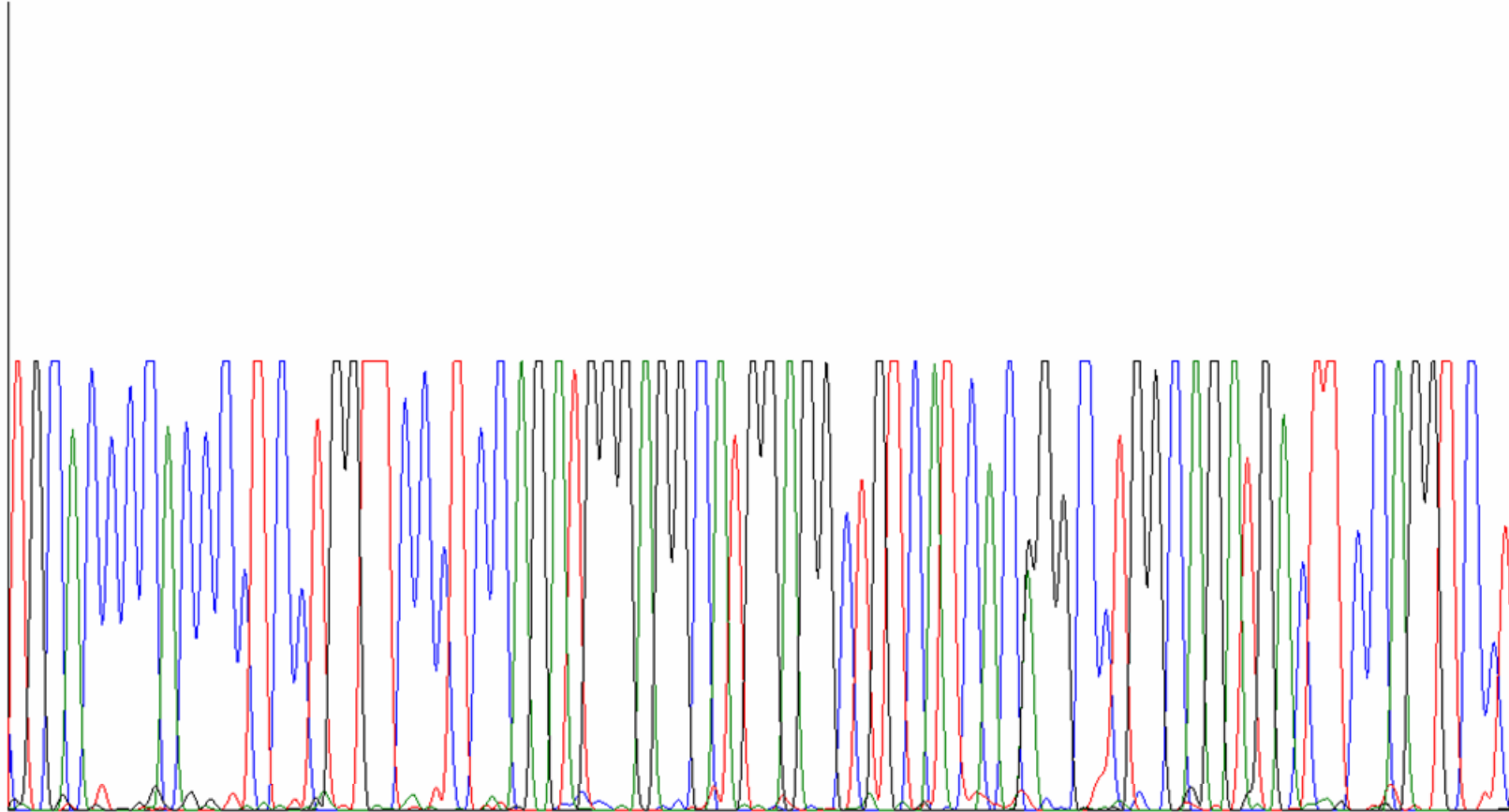
		1240	1250	1260	1270	1280	1290	
NET.EX.9.REF	1232	tgcacccaccctcctgggtccctccagatgggaggcatggaggctgtcatcacgggccc						1291
Hasta.18	1232	TGCACCCACCCCTCCTGGGTTCCCTCCAGATGGGAGGCATGGAGGCTGTCA TCACAGGCC						1291
		1300	1310	1320	1330	1340	1350	
NET.EX.9.REF	1292	tggcagatgacttccaggtcctgaagcgacaccggaactcttcacatttggcgtcacct						1351
Hasta.18	1292	TGGCAGATGACTTCCAGGTCCTGAAGCGACACCCGAAACTCTTCACATTTGGCGTCACCT						1351
		1360	1370	1380	1390	1400	1410	
NET.EX.9.REF	1352	tcagcactttccttctcgccctgttctgcataaccaaggtaggctgggctctgg						1411
Hasta.18	1352	TCAGCACTTTCTCTCGCCCTGTTCTGCATAACCAAGGTGAGTAGAGGCTGGGCTCTGG						1411
		1420	1430					
NET.EX.9.REF	1412	gtcacctgggggcctctgag		1431				
Hasta.18	1412	gTCACCTGGGGCCTCTGAC		1431				

**Hasta 18, Exon 9- İtron 9 nükleotid dizisinin, BioEdit yazılım programı kullanılarak referans dizi ile karşılaştırılması ve SNP'lerin belirlenmesi.**

1232

1287

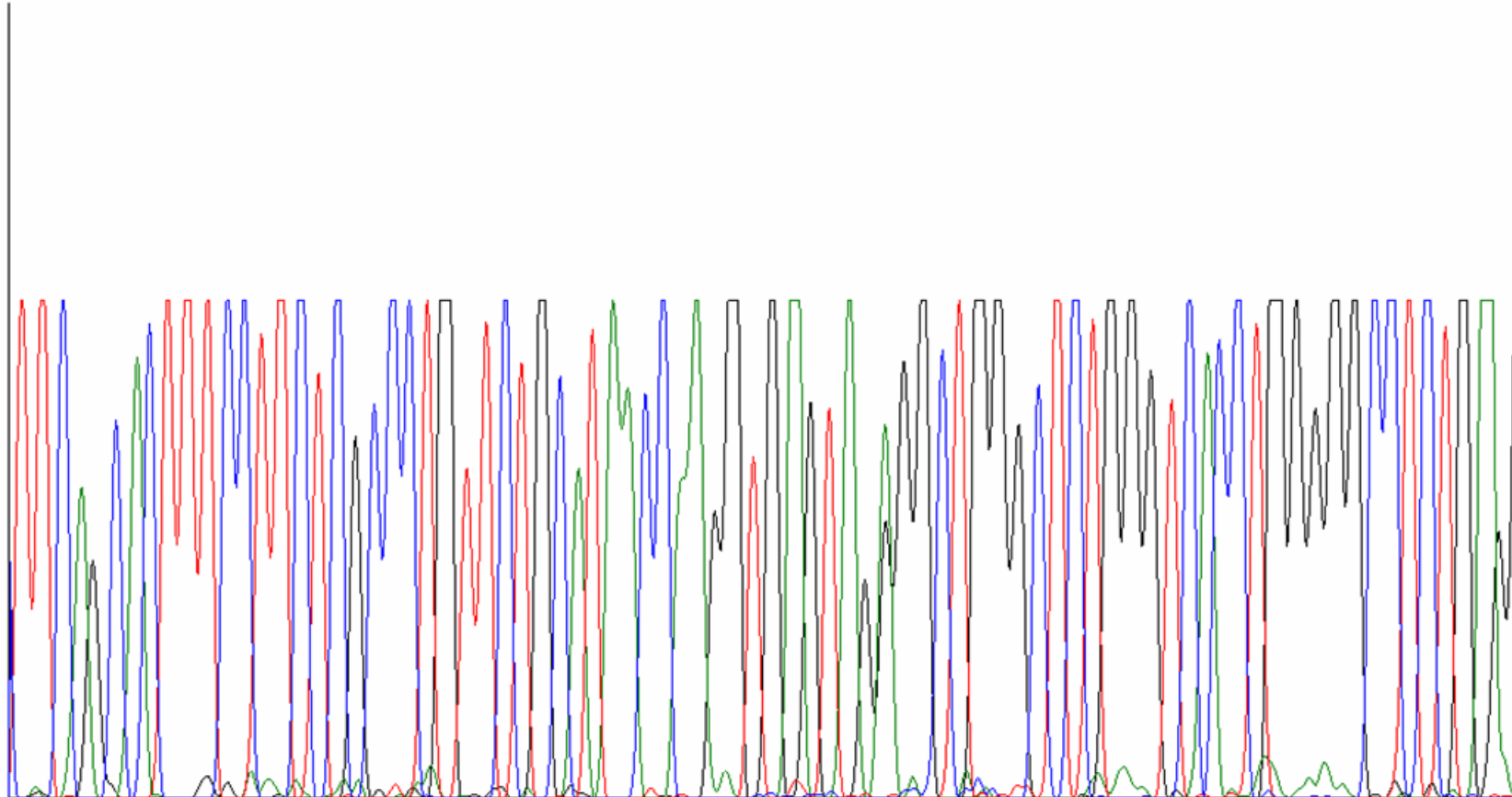
TGCACCCACCCCT CCTGGTT CCCT C CAGATGGGAGGCATGGAGGCTGT CAT CACNGGCCTGGCAGATGACTT CCAGGT CCT



**Hasta 24, Exon 9, 1287. nukleotid G/A (Heterozigot Mutant)**

1398

T T C A G C A C T T T C C T T C T C G C C C T G T T C T G C A T A A C C A A G G T G A G T A G N G G C T G G G C T C T G G G T C A C C T G G G G G C C T C T G A G



**Hasta 24, İtron 9, 1398. nükleotid G/A (Heterozigot Mutant)**



			1240	1250	1260	1270	1280	1290	
NET.EX.9.R	1232		...	...	...	...	...	...	...
HASTA.24	1232		...	...	...	...	...	...	...
			1300	1310	1320	1330	1340	1350	
NET.EX.9.R	1292		...	...	...	...	...	...	...
HASTA.24	1292		...	...	...	...	...	...	...
			1360	1370	1380	1390	1400	1410	
NET.EX.9.R	1352		...	...	...	...	...	...	...
HASTA.24	1352		...	...	...	...	...	...	...
			1420	1430					
NET.EX.9.R	1412		...	...					
HASTA.24	1412		...	...					

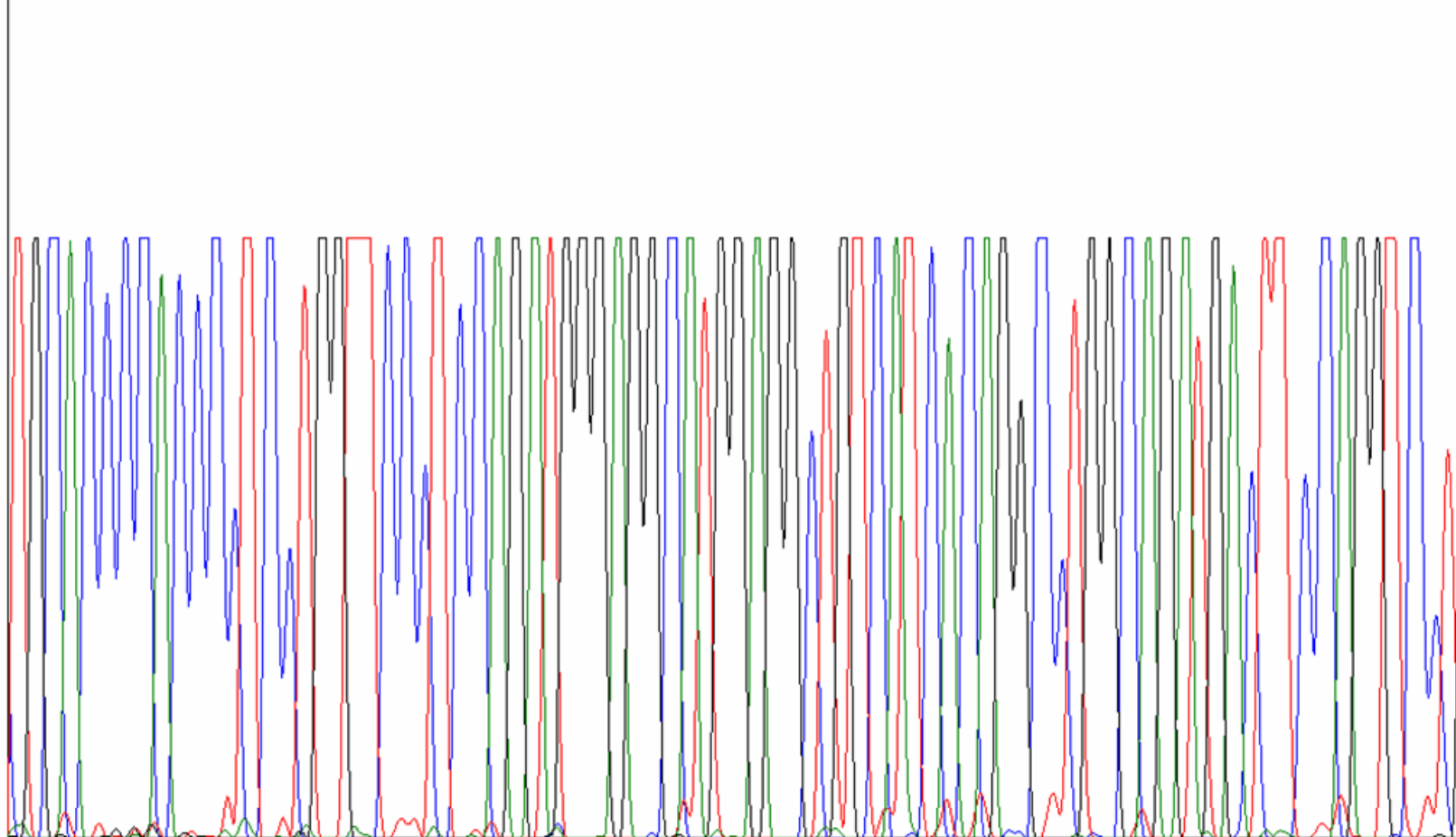
Hasta 24, Exon 9- İtron 9 nükleotid dizisinin, BioEdit yazılım programı kullanılarak referans dizi ile karşılaştırılması ve SNP'lerin belirlenmesi.



1232

1287

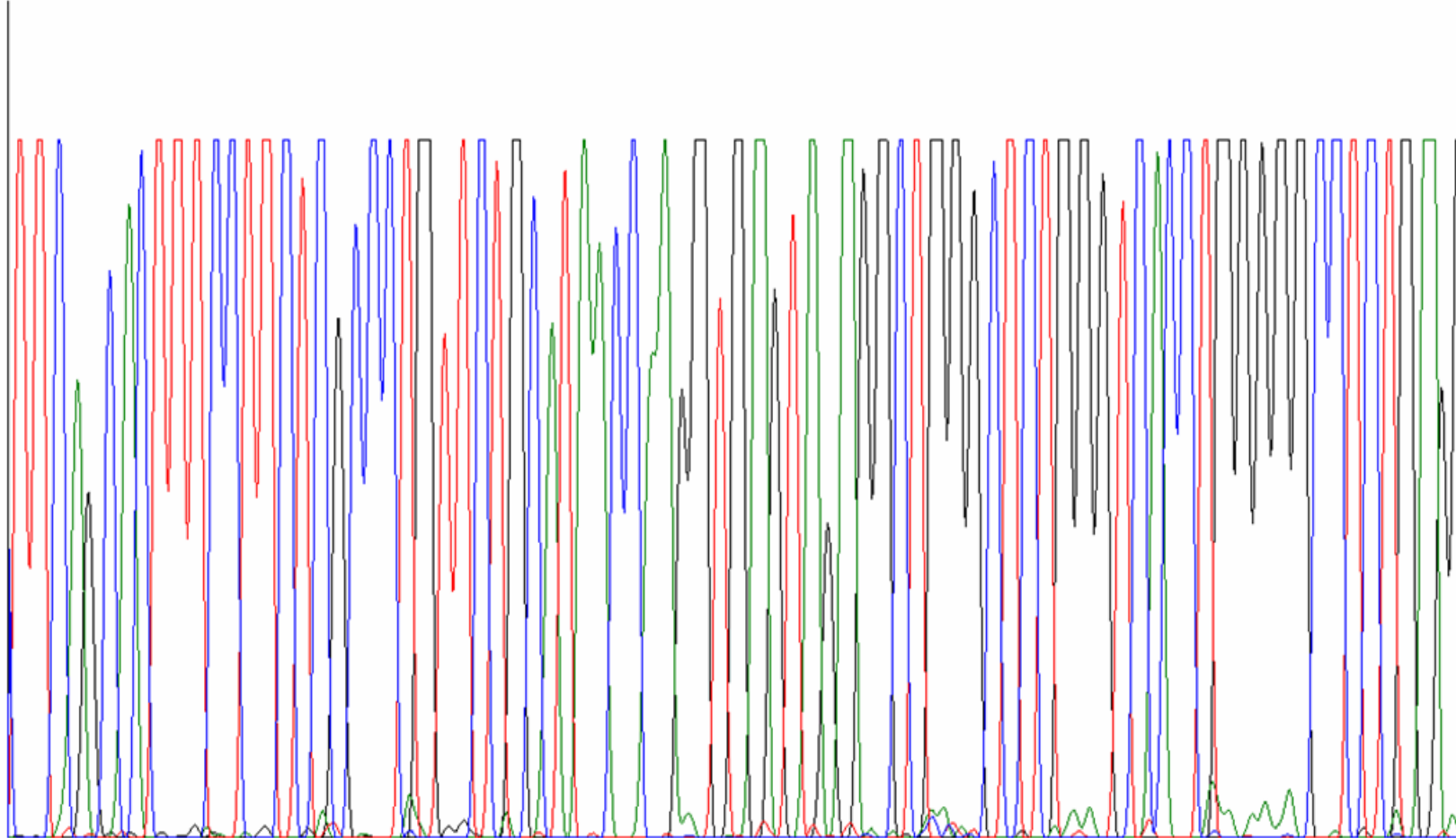
TGCACCCACCCCT CCTGGTT CCCT CCAGATGGGAGGC ATGGAGGCTGT CAT CACAGGC CTGGCAGATGACTT C CAGGT CTC



**Kontrol 134, Exon 9, 1287. nükleotid A/A (Homozigot Mutant)**

1398

TTCAGCACTTTCCTTCTCGCCCTGTTCTGCATAACCAAGGTGAGTAGAGGCTGGGCTCTGGGTACCTGGGGGCCTCTGAGC



Kontrol 134, İtron 9, 1398. nükleotid A/A (Homozigot Mutant)



			1240	1250	1260	1270	1280	1290	
NET.EX.9.R	1232		...	...	...	...	...	...	...
KONTROL.13	1232		...	...	...	...	...	...	...
			1300	1310	1320	1330	1340	1350	
NET.EX.9.R	1292		...	...	...	...	...	...	...
KONTROL.13	1292		...	...	...	...	...	...	...
			1360	1370	1380	1390	1400	1410	
NET.EX.9.R	1352		...	...	...	...	...	...	...
KONTROL.13	1352		...	...	...	...	...	...	...
			1420	1430					
NET.EX.9.R	1412		...	...					
KONTROL.13	1412		...	...					

**Kontrol 134, Exon 9- İtron 9 nükleotid dizisinin, BioEdit yazılım programı kullanılarak referans dizi ile karşılaştırılması ve SNP'lerin belirlenmesi.**

