



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

DEPRESYON HASTALARINDA APELİN VE NESFATİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şahap DEDE
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA

HATAY-2014

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

DEPRESYON HASTALARINDA APELİN VE NESFATİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şahap DEDE
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu tarafından
11302 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DEPRESYON HASTALARINDA APELİN VE NESFATİN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Şahap DEDE

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....

Prof. Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....

Doç. Dr. Mustafa ARI
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza).....

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Doç. Dr. Mustafa ARI
2. Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA
3. Yrd. Doç. Dr. Sertan ÇÖPOĞLU

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	v
İTHAF	vii
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Depresyonun Tanımı	3
2.2. Depresyonun tarihçesi	4
2.3. Tanısal Sınıflandırma ve Klinik Özellikler	4
2.4. Depresyon İçin DSM-IV Tanı Ölçütleri	5
2.5. Depresyonun Epidemiyolojisi	6
2.6. Depresyonun Etyolojisi	7
2.6.1. Genetik Etkenler	7
2.6.2. Psikososyal Etkenler	7
2.6.3. Biyolojik Etkenler	9
2.7. Depresyonda Vejetatif Belirtiler	15
2.8. Depresyonda Oksidatif Biyomarkırlar	15
2.8.1. İnflamasyon ve İmmün Yanıt Biyomarkırları	15
2.8.2. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Biyomarkırları	17
2.9. Depresyon ve Adipokinler	18
2.10. Depresyonla Olası İlişkili Moleküller	19
2.10.1. Apelin	20
2.10.2. Nesfatin	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Hasta Seçimi	32
3.1.1. Araştırmanın Yeri	32
3.1.2. Araştırmanın Zamanı	32
3.1.3. Araştırmanın Evreni	32
3.2. Veri Toplama Aracı	33
3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu	33
3.2.2. Hamilton Depresyon Ölçeği	33
3.2.3. Klinik Global İzlem Ölçeği	34
3.3. Yöntem	34
3.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	54
8. EKLER	70
9. ÖZGEÇMİŞ	76

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Grupların sosyodemografik özellikler yönünden karşılaştırılması	36
Tablo 2:Grupların sigara kullanımı yönünden karşılaştırılması	37
Tablo 3:Grupların BKİ yönünden karşılaştırılması	37
Tablo 4:Grupların bel çevresi yönünden karşılaştırılması	38
Tablo 5:Tedavi öncesi ve sonrası BKİ ve bel çevresi karşılaştırılması	38
Tablo 6:Depresyon grubunda daha önceki tedavi süreleri	39
Tablo 7:Önceki tedavi süresi ile başvuru sırasındaki apelin, nesfatin-1 düzeyleri	39
Tablo 8:Depresyon grubunda suisid girişimleri oranı	40
Tablo 9:Depresyon ve kontrol gruplarında apelin düzeyi karşılaştırılması	41
Tablo10:Depresyon ve kontrol gruplarında nesfatin-1 düzeyi karşılaştırılması	41
Tablo11:Tedavi öncesi ve sonrası apelin ve nesfatin-1 düzeyleri	42
Tablo12:HAM-D puanı 17 altına düşenlerde apelin, nesfatin-1 ve BKİ değişimi	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Apelinin moleküler yapısı	21
Şekil 2: Nesfatin/NUCB2'nin moleküler yapısı ve aminoasit sekansı	26
Şekil 3: Depresyon ve kontrol grupları cinsiyet dağılımı	37
Şekil 4: Depresyon grubunda suisid oranı	40

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH:	Adreno Cortico Trophic Hormone
ADH :	Antidiüretik Hormon
APJ :	Apelin reseptörü
ARC :	Arkuat
BDNF :	Brain Derivated Neurotrophic Factor
BOS :	Beyin omurilik sıvısı
CGI :	Klinik Global İzlem Ölçeği
CRH :	Corticotrophin Releasing Hormone
CRP :	C-Reactive Protein
DSM-5 :	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5
DST :	Dexametazone Supression Test
EKT :	Elektro Konvülzif Terapi
GH :	Growth Hormone
GHRH:	Growth Hormone Releasing Hormone
HAM-D:	Hamilton Depresyon Ölçeği
HHA :	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
HHT :	Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid
ICV :	Intraserebroventriküler
IL :	Interleukine
LHA :	Lateral Hipotalamik Alan
MSS :	Merkezi Sinir Sistemi
NGF :	Nerve Growth Factor
NTS :	Nükleus Traktus Solitaryus
NT-3 :	Neurothropine-3
NT-4 :	Neurothropine-4

NUCB2:	Nükleobindin 2
PFK :	Prefrontal korteks
POMC:	Proopiomelanocortin
PVN :	Paraventriküler Nükleus
SOD :	Süper Oksit Dismutaz
SON :	Supraoptik Nükleus
SS :	Standart Sapma
TNF- α :	Tumor Necrosis Factor-Alpha
TRH :	Tirothropine Releasing Hormone
TSH :	Tiroid Stimulan Hormone
VP :	Vazopressin
5-HT :	Serotonin

BUGÜNLERE ULAŞMAMA EMEK VEREN TÜM SEVENLERİME...

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde mesleki disiplin ve bilgi donanımımı kazanmamı sağlayan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Mustafa ARI, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA ve Yrd. Doç. Dr. Sertan ÇÖPOĞLU'na sonsuz teşekkür ediyorum.

Ayrıca ihtisas eğitimimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarım Dr. Cem SESLİOKUYUCU, Dr. Esra GİRİŐKEN, Dr. Faruk KURHAN ve Dr. Musa ŐAHPOLAT'a özverili desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Depresyon Hastalarında Apelin ve Nesfatin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Giriş ve Amaç: Depresyon özkıyım, metabolik bozukluklar ve madde kötüye kullanımını gibi komplikasyonlarıyla birlikte günlük işlevsellik ve iş gücüne etkisi değerlendirildiğinde psikiyatri yanında bir halk sağlığı ve ekonomi sorunu olarak değerlendirilir. Depresyon tanı ve taramasında kullanılabilir yeterli bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bu çalışma yeni keşfedilen moleküller olan apelin ve nesfatinin depresyonla ilişkisini ve biyomarkır olarak kullanılıp kullanılmayacaklarını araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya psikiyatri polikliniğine başvuran 47 tedavisiz depresyon hastası ve 47 normal sağlıklı gönüllü alınmıştır. Tüm katılımcılara Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID I), Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI) uygulandı. Tedavi öncesinde ve tedavi başlangıcından 3 ay sonra 12 saat açlığı takiben periferik kan örnekleri alındı. Serum apelin ve nesfatin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: 47 depresyon hastasının 35'i (%74,5) kadın, 12'si (%25,5) erkekti. 47 gönüllünün 31'i (%66) kadın, 16'sı (%34) erkekti. Yaş, medeni durum, meslek ve VKİ (Vücut Kitle İndeksi) bakımından da gruplar arasında fark yoktu. Başvuru apelin düzeyi, hasta grubunda (ort=324) kontrol grubuna göre (ort=135,8) anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Başvuru nesfatin düzeyi açısından hasta grubu (ort=0,552) ile kontrol grubu (ort=0,729) arasında fark yoktu ($p=0,705$). 3 aylık tedavi sonrası hem apelin hem de nesfatin düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuçlar: Çalışmamız sonucunda tedavisiz depresyon hastalarında apelin düzeyinin kontrol grubundan yüksek olduğu, ancak nesfatin-1 düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Apelin, Nesfatin-1, Depresyon

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Apelin and Nesfatin Levels in Patients with Depression

Background and Aim: Depression is considered as an economic and community health condition, cause of it's prevalence, complications as suicide, substance abuse and metabolic impairments, effect on functionality and ability. This study aims to make a point of focus on potential biomarkers that needed by clinicians because of absence for diagnosis of depression. We investigated a possible relationship between depression and two novel peptides, apelin and nesfatin-1.

Materials and Methods: 47 depression patient and 47 healthy control included in the study who were referred to our psychiatry clinic. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID), Hamilton Depression Scale (HAM-D), Clinical Global Impression Scale (CGI) was applied to all participants. Serum apelin and nesfatin-1 levels are measured before antidepressant treatment and on the third month, after 12 hours fasting.

Results: Depression group was consisting of 47 patient, 12 of them were male and 35 of them were female. There was no difference between groups in terms of age, marital status, occupation and body mass index. The average apelin level was statistically higher in patients with major depressive disorder (mean=324) than in the control (mean=135,8) group ($p<0.005$). Nesfatin-1 levels was not different from control group ($p=0,705$). Third month measurements did not differ from priors.

Conclusions: Our findings suggest a possible relationship between unmedicated depressive individuals and high plasma apelin levels. Any significance was determined between nesfatin-1 levels and unmedicated depressive individuals.

Key Words: Apelin, Nesfatin-1, Depression

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Depresyon psikiyatrik hastalıklar arasında en sık görülenlerden biridir. Her yaşta görülebilen ancak orta yaşlarda ve özellikle de 25-44 yaşları arasında daha sık izlenen bir hastalıktır. Yaşam boyu major depresyon yaygınlığı % 4,4 - % 19,6 arasındadır (1). Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık rastlanır (2). Yaşam boyu gelişme olasılığı kadınlarda %10-25, erkeklerde %5-12 arasında değişmektedir (2, 3). Kişinin biyolojik ailesinde depresyon geçirmiş diğer kişilerin bulunması, hastalık riskini 1,5-3 kat arttırmaktadır (2, 3). Depresyon'un sık görülme oranları ve çeşitli komplikasyonlarına (özkıym, madde kötüye kullanımı vb.) ek olarak günlük işlevsellik üzerine olumsuz etkileri de belirgindir (3). Yaşam boyu prevalansı, görülme yaşı, işlevsellik ve iş gücüne etkisi değerlendirildiğinde psikiyatri yanında bir halk sağlığı ve ekonomi sorunu olarak da görünmektedir.

Birçok çalışmada depresyon ile diyabet, inme ve kalp hastalıkları gibi metabolik hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (4). Obezite de bazı çalışmalarda yüksek oranda duygudurum belirtileri ile ilişkili bulunmuştur (5). Epidemiyolojik çalışmalarda depresyon hastalarında genel populasyona göre daha fazla obezite olduğu bildirilmiştir (6). Duygudurum bozuklukları ve obezite arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma hipotalamus-hipofiz-adrenal aksındaki bozukluktan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (7, 8). Adipoz doku enerji depolaması yanında biyolojik olarak aktif, adipokin denilen peptid yapılı maddeler salgılar, bunlar depresyondaki metabolik değişikliklerle ilişkili gözükmektedir (9).

Yeni keşfedilen bir peptid yapılı hormon olan nesfatin beynin çeşitli bölgelerinde tanımlanmıştır (10). Nesfatin'in iştah düzenlemesi ve bununla ilgili hipotalamustaki bazı metabolik hadiselerle ilgili olabileceği düşünülmüştür (10, 11). İştahta bozulma ve metabolik değişiklikler (uyku-uyanıklık, immünolojik, stres hormonları, cinsel hormonlar vb.) depresyonda yaygın biçimde görülmekte ve patofizyolojileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli nörotransmitterler ve

peptidlerin hem iřtah hem de duygudurum üzerine etkisi olabileceđi dūřunūlmektedir (12). Ratlara intraserebroventrikūler olarak verilen nesfatinin yeme davranıřında azalma yaptıđı bulunmuřtur (10). Yine ratlarda intraserebral enjeksiyon yoluyla nesfatin verilerek yapılan bir çalıřmada bu ratlarda anksiyete ve korkuya bađlı davranıř deđiřiklikleri gōzlenmiřtir (13). Depresyonu olan ve olmayan insanlarda venōz kandan yapılan bir çalıřmada ise hasta grubunda nesfatin dūzeyleri anlamlı derecede yūksək bulunmuřtur (12).

Apelin beyinde yūksək oranda bulunan ve adipokin grubuna dahil edilen yeni tanımlanmıř biyoaktif bir peptiddir (14). İlk defa 1998'de sıđır midesinde izole edilmiř, ardından açlık-toklukla ilgili organlar olan hipotalamus ve yađ dokusundan elde edilmiřtir (14, 15). Rat beynine apelin-13 enjekte edilerek yapılan bir çalıřmada ratlarda depresyon benzeri davranıřın indūklendiđi tespit edilmiřtir (14). Yine ratlarda yapılan bir çalıřmada strese nōroendokrin yanıtta apelinin nōroregulatuvar bir rolū olabileceđinden sōz edilmiřtir (16). Yeme bozukluđu olan kadınlarla sađlıklı kontrolleri karřılařtıran bir çalıřmada apelin 12 ve apelin 36 dūzeyleri yeme bozukluđu grubunda anlamlı derecede dūřuk bulunmuřtur (15).

Diđer birçok psikiyatrik rahatsızlıkta olduđu gibi depresyonda da tanı gūlūkleri arasında ōzgūn laboratuvar testleri ve gōrūntūleme yōntemlerinin olmaması sayılabilir (3). Bu nedenle depresyonun tanısında kolaylık sađlayabilecek belirteçler arařtırmalara yođun biçimde ilgi konusu olmaktadır. Őzellikle periferik kandan bakılabilecek depresyon biyomarkırları pratik ve daha dūřuk maliyetli olabilmesi açısından bu ilginin odađında bulunmaktadır. DSM-5 de depresyon dahil birçok psikiyatrik hastalıđın tanısında kolaylık sađlanması bakımından, periferik kandan ōlūlebilecek biyomarkırların gerekliliđine vurgu yapmaktadır (17).

Son yıllarda yapılan çalıřmalarda her iki molekūl (apelin ve nesfatin) de çeřitli psikiyatrik hastalıklarla iliřkilendirilmiřtir (12, 14, 15). Biz de çalıřmamızda klinik pratikte ōlūlmesi mūmkūn olan bu molekūllerin depresyon hastalarındaki dūzeylerini arařtırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon'un Tanımı

Duygulanım (affekt) kişinin uyarılara, olaylara, anılara, düşüncelere duygusal tepkiyle katılabilme yetisidir. Neşe, öfke, üzüntü, nefret, kin gibi duygusal içeriğin dışı vurumudur. Duygudurum (mood) ise kişinin içsel, duygusal durumudur. Bireyin bir süre neşeli, üzüntülü, sıkıntılı, taşkın ya da çökkün bir duygulanım içinde bulunmasıdır. Kişinin belli bir süre göreceli olarak değişmez biçimde bulunduğu duygulanım durumuna duygudurum denir (18).

Depresyon sözcüğü çökme, kendini kederli hissetme işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Kelimenin kökeni olan “depress” sözcüğü ise, Latince “depressus” tan gelmektedir (19).

Depresyon, olağan etkinliklerden ve daha önce kişiye zevk veren durumlardan eskisi gibi zevk alamama ve bunlara karşı ilginin kaybolmasıyla kendini gösteren, çökkünlük, karamsarlık, keder ve elem duygularıyla seyreden depresif duygudurumu ile kendini gösterir. Bu gibi duygular, insanlarda olumsuz yaşam olaylarına karşı yaygın olarak verilen bir tepki olarak gözlenebilirse de, tepki olarak ortaya çıkan her benzer duygudurumunu, depresyon hastalığı olarak kabul etmemek gerekir. Gerçek bir depresyonda bu gibi duygular hem süregelen, hem de kişinin günlük yaşamını bozacak düzeyde yoğun olarak izlenir. Zihinsel ve fiziksel alanda enerji azlığı ile kendini gösteren psikomotor yavaşlama ve düşünce içeriği kısıtlılığı ile belirgin bilişsel yavaşlama görülür (20).

Tanı için depresif duygudurumu ya da ilgi/istek azlığı ve alışagelmış etkinliklerden zevk alamama (anhedoni) belirtilerinden birinin bulunması şarttır. Bunlara ilaveten umutsuzluk, kötümser düşünceler, suçluluk düşünceleri, değersizlik duyguları, kendine güvende azalma, yineleyici ölüm düşünceleri, konsantrasyon güçlüğü, uykusuzluk ya da aşırı uyuma, iştahsızlık ve kilo kaybı ya da aşırı iştah ve kilo alımı belirtilerinden birkaçının varlığı gerekmektedir (21).

2.2. Depresyonun Tarihçesi

Depresyon ve benzeri ruhsal hastalıkların tanımlanma ve sınıflandırılma çabaları antik çağlara kadar uzanır. Sümer ve Mısır kaynaklarında bu konuda bazı bilgilere rastlanmıştır. İlk kez eski Yunanda Hipokrat, bu sendromun belirtilerini tanımlamış ve etyolojisi ile ilgili bir açıklama getirmiştir. Hipokrat ekolü, vücutta insanın emosyonları ile ilgili dört sıvının olduğunu (kan, sarı safra, kara safra, lenf) ve bunlardan kara safra ve lenf sıvısının mani, melonkali ve paronaya gelişimine neden olduğunu ileri sürmüştür. Hipokrat'ın 'eğer üzüntü uzun sürerse artık melankolidir' sözü, o zamanlarda depresyonun bir rahatsızlık olarak ele alındığına dair iyi bir fikir vermektedir (20, 22).

19.yy'da Pinel'den başlayarak depresyon ve mani kavramları bugünküne benzer şekilde formüle edilmiştir. 19.yy'da Delasiave "depresyon" terimini hastalık tanımlamada kullanan ilk kişilerdendir (23). Kraepelin, bugün depresyon olarak adlandırdığımız durumu manik depresif hastalık ve involusyonel depresyon adı altında ele almış ve dementia prekoks ile ayrımını açık bir biçimde yapmıştır. Kraepelin depresyonun kişide çoğunlukla doğuştan var olan biyolojik bir zeminle ilgili olduğunu savunmuştur. Kraepelin'in nozolojik çalışmaları bu yüzyıl içinde, gerek ruhsal rahatsızlıkların tanımlanması, gerekse psikiyatrik hastalıkların etiyolojik ve kategorik olarak sınıflandırılma çabalarında yol gösterici olmuştur (20). Kraepelin'e göre klinik olarak depresyonun çekirdek patolojisi, duygudurumda çökme ve fiziksel ve zihinsel süreçlerdeki yavaşlamadır. Bu tablo, DSM-IV' teki "majör depresif bozukluk, melankolik özellikli" tanısına karşılık gelmektedir (24).

2.3. Tanısal Sınıflandırma ve Klinik Özellikler

Depresyonun tanımlanması, klinik belirtilerin saptanması ve bir sınıflama sistemine göre tanı koyulmasını içerir. Depresyon tanısı ile kastedilen depresif sendrom tanısıdır. Depresif sendrom tanısı, klinik belirtilere göre koyulan betimleyici bir tanıdır ve etiyolojiden bağımsızdır. Bu aşamada psikopatolojik örüntü ayrıntılarıyla tanımlanır. Bu belirtilerin şiddeti ve öyküsü başta olmak üzere, özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulanır. Klinik betimlemede depresyon belirtilerinin ve tanı ölçütlerinin bilinmesi önem taşır.

2.4. Majör Depresif Epizod İçin DSM4-TR Tanı Ölçütleri

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 duygudurum ya da 2 ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.

1) Ya hastanın kendinin bildirmesi (örneğin, kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örneğin, ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum. Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.

2) Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarının gözleniyor olması ile belirlendiği üzere).

3) Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örneğin, ayda, vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması (Çocuklarda, beklenen kilo alımının olmaması)).

4) Hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnia (aşırı uyku) olması

5) Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarının da gözleniyor olması gerekir).

6) Hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması.

7) Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

8) Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir).

9) Yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması.

B. Bu semptomlar bir Mikst Epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

C. Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

D. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin, kötüye kullanılabilen bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin, hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

E. Bu semptomlar Yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir (21).

2.5. Depresyon'un Epidemiyolojisi

Depresyon, psikiyatrik hastalıklar arasında en sık görülenlerden biridir (25). Her yaşta görülebilir ancak orta yaşlarda ve özellikle de 25–44 yaşları arasında daha sık izlenen bir hastalıktır (1, 5). Kabaca toplumda her 10 kişiden birinde izlenmekte olup, her dört kadından ve her 8-10 erkekten birisi yaşamları boyunca en az bir kez depresif epizod geçirmektedir (26). Kadınlarda, erkeklerden iki kat daha fazla görülmektedir (25). Yaşam boyu majör depresyon yaygınlığını; Angst % 4.4- %19.6, Kessler ise %17 olarak belirtmiştir (1, 26). Yaşam boyu distimi yaygınlığı %3,1-3,9 oranlarındadır (1). Bir majör depresif epizottan sonra yaşam boyu yeniden depresif epizod geçirme olasılığı %50, ikinci epizottan sonra bu oran %70-80'e ulaşmaktadır (2). Hastaneye yatırılan hastalarda ortalama epizodun uzunluğu 5.4 ay olup %25 olguda 11 ayı aşmaktadır (2).

Depresyon yakın zamanda önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, dünya çapında en acil sağlık sorunlarını sıraladığı listesinde depresyonu 4. sıraya koymuştur. DSÖ'ye göre iş görmezlikle geçirilen yılların önde gelen nedeni olarak depresyon gösterilmektedir (27).

2.6. Depresyon'un Etiyolojisi

Depresif bozukluğun etiyolojisinde rol oynayan etkenler, genetik, psikososyal ve biyolojik olarak üç başlıkta incelenebilir.

2.6.1. Genetik etkenler

Evlat edinme, ikiz ve aile çalışmalarından elde edilen sonuçlar duygudurum bozukluklarının gelişiminde genetik etkenlerin önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur (20). Depresyonla ilişkili olduğu düşünülen gen allellerindeki polimorfik varyasyonları değerlendiren çalışmalar yapılmış, ancak depresyona neden olan kesin bir gen bölgesi saptanamamıştır (28). Duygudurum bozukluğu olan bireylerin birinci dereceden akrabalarında hastalanma riski belirgin ölçüde yüksektir. Ancak bu ailesel geçiş depresyonda bipolar bozukluk kadar belirgin değildir (20). İkiz çalışmalarında ise eş hastalanma oranı monozigotlar için dizigotlardan daha yüksek tespit edilmiştir (19).

Çalışmalar, gen-çevre etkileşiminin önemli olduğunu, bazı bireylerin belli çevresel risklere maruz kaldıklarında depresyon geçirme olasılıklarının arttığını tespit etmiş ve bu da genetik yüklülüğe bağlanmıştır (29-31).

2.6.2. Psikososyal etkenler

Depresyonun özellikle başlangıç dönemlerine travmatik yaşam olaylarının öncülük ettiğine yönelik klinik gözlemler vardır. Gözlemler sonucu ilk dönemde maruz kalınan stresin beyin biyolojisinde uzun süreli değişikliklere yol açtığı düşünülmüştür. Bu uzun süreli değişiklikler çeşitli nörotransmitterlerin işlevlerinde, intranöronal sinyal sistemlerinin işlev ve yapılarında değişiklikler yaratabilmektedir. Bunun sonucunda ise kişi sonraki yaşamında bir stresör olmasa da depresyon için daha yüksek risk taşıyabilmektedir (32).

Stresörle karşılaşan her bireyde depresyon gelişmemesi, yaşam olaylarının yatkınlığı olanlarda tetikleyici bir rol oynaması, duyarlılığın altında genetik etkenlerin bulunduğu işaret etmektedir (33).

11 yaş öncesi ebeveyn kaybı, daha sonra depresyon gelişebileceğinin öngörülmesini sağlayan en önemli yaşam olayıdır (32). Depresyonun başlamasına neden olabilecek en önemli çevresel stres kaynağı ise eş kaybı olarak kabul edilmektedir (32).

2.6.2.1. Psikanalitik yaklaşım

Saldırganlığın içe yönelmesi: Erken dönemde bağımlılık ve sevgi ihtiyacına yeterli karşılık bulunamaması nedeniyle kaybı önlemek için içe alınmış olan nesne' nin (ki bireyin bu objeye sevgisi gerçekte kendi benliğine sevgi anlamına gelir) kaybı ya da kayıp tehdidi sonucu ambivalan olarak bağlanılan sevgi nesnesine öfke duyulur. Nesne, zaten içe alınmış olduğu için, hasta kendi cezalandırıcı dürtülerinin hedefi haline gelir. Depresyonun temelinde yatan sorun, engelleyici bir ana-baba olduğu kabul edilen içe alınmış bu nesneye karşı hissedilen ambivalan duygulardır (35).

Nesne kaybı: Yaşamın erken dönemlerinde sevgi bağlarının kopması sonucunda depresyona yatkınlık geliştiği ve erişkinlikte yaşanan kayıpların çocukluktaki örseleyici kaybı yeniden canlandırarak depresif dönemleri tetiklediği düşünülmüştür. Freud'a göre; yas dıştaki bir varlığın kaybına tepki iken, melankolik hastada nesne gerçek anlamda ölmemiş olsa bile sevgi nesnesi kaybedilmiştir (36).

Benlik Saygısının Kaybı: Fenichel, depresyonlu bireyin erken çocukluk döneminde yaşadığı narsisistik örselenmeyi devam ettirdiğini, böylece benlik saygısı ile sevgiyi aynı şeyler olarak değerlendirdiğini ve depresyonun benliği tamir etme çabası olduğunu ileri sürmüştür (36, 37).

2.6.2.2. Bilişsel Yaklaşım

Bilişsel yaklaşıma göre depresyon kişinin yaşadığı herhangi bir yaşam olayının, kendisinde daha önceden mevcut, ancak işlevsel olmayan olumsuz şemaları harekete geçirmesiyle oluşmaktadır. Bilişsel yanlılıklar, kayıp veya engellenmenin abartılmış, kişiselleştirilmiş ve olumsuz bir tarzda yorumlanmasıyla olumsuz yaşam olaylarına karşı duyarlılığı artırır. Beck'in bilişsel modeli, bilişsel değerlendirmenin birçok düzeyi olduğunu ileri sürer. En yüzeysel olan düzey; kendiliğinden ortaya

çıkan, kişiye doğru gelen, sorunlu davranış veya rahatsız edici duygularla ilişkili olan otomatik düşüncelerdir (20, 39).

Bilişsel kurama göre kişinin kendisini, çevresini, geleceğini algılamasıyla, kendisini nasıl duyumsadığı ve kendisine nasıl davrandığı arasında bir etkileşim bulunmaktadır. Depresifler, kendilerini, çevre ve geleceklerini tümüyle olumsuz değerlendirirler. Olumsuz kendilik tasarımları vardır. Yaşam onlar için savaşılan bir engeldir. Kendilerini beceriksiz sorunlarını çözümsüz görürler. Sorunlarının gelecekte de süreceğine inanırlar, bunları çözecek yetilerinin olmadığı kanısındadırlar (40).

2.6.2.3. Davranışçı Yaklaşım

Martin Seligman' a göre depresyon baş edilemeyen geçmiş yaşantılardan öğrenilen bir davranış kalıbıdır. Deneysel olarak köpeklere rastgele hoşla gitmeyen elektrik şoku verilmiş, elektrik şokundan kaçmaları engellenmiş ve sonunda köpekler bu uyarandan kaçmak için hiçbir çaba göstermemeye başlamışlardır (öğrenilmiş çaresizlik kavramı). Bu gözlem insanlara da genişletilerek Seligman'ın kuramında depresyonun, bireyin negatif yaşam olaylarından kaynaklanan kayıpları sonucu gerçek ya da hayali anlamda kontrolü yitirmesiyle oluştuğu ileri sürülmüştür (35-38).

2.6.3. Biyolojik Etkenler

2.6.3.1. Depresyon Nörobiyolojisi

Birçok farklı etken biyolojik yatkınlığı olan kişilerde depresyon gelişimine sebep olabilmektedir. Bireyin biyolojik yatkınlığını, başta genetik faktörler olmak üzere, bir takım nörokimyasal ve nörofizyolojik etkenler belirler.

Depresyonun biyolojik etiyojisine yönelik tanımlanan ilk hipotez, 1950'lerde tüberküloz tedavisi sırasında tesadüfen duygudurum yükseltici etkilerinin keşfedilmesi ve bunun nedeninin merkezi sinir sisteminde mono amin oksidaz enzim inhibisyonu olduğunun anlaşılması ile ilgilidir (41). 1960'larda yeni antihistaminik ilaçlar geliştirmeye yönelik çabalar esnasında antidepresan özellikleri fark edilen imipramin gibi fenotiazin analoglarının keşfinden sonra, bunların etki mekanizmaları üzerinde çalışılarak monoamin hipotezi oluşturulmuştur. Monoamin hipotezi, monoamin nörotransmitterlerin eksikliğinin, depresyonun biyolojik etiyojisindeki

rolünü açıklamaya çalışan bir hipotezdir. Fakat, gerek yapılan araştırmalardaki çelişkili sonuçlar, gerekse antidepresanların alınmasıyla nörotransmitter miktarındaki artışın ve klinikte görülen cevabın zamanlama olarak uyum göstermemesi, yeni hipotezlerin geliştirilmesi gereğini doğurmuştur (41).

Depresyonlu hastalarda da birçok nöroendokrin bozukluğun mevcut olduğu bildirilmiştir. Ancak bu anormalliklerin depresyonda görülen biyojenik amin aktivitesindeki değişikliklerin sonucu mu, sebebi mi olduğu tartışmalıdır. Depresyonla ilişkili olarak ortaya atılmış nöroendokrin eksen anormalliklerinin başlıcaları adrenal, tiroid, büyüme hormonu ve prolaktin eksenlerindedir (42).

2.6.3.1.1. Biyojenik Aminler

Günümüzde depresyon oluşumunda özellikle serotonerjik ve noradrenerjik sistemler olmak üzere beyindeki nörotransmitterlerle ilgili işlevsel bozuklukların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Depresyonda izlenen bu işlevsel bozukluklar ya beyin işlevlerinde ortaya çıkan değişikliklerden etkilenecek şekilde oluşmakta ya da depresyonun bizzat kendisi bu değişimlerin oluşumunda rol oynamaktadır (20).

2.6.3.1.1.1. Serotonerjik Sistem

Serotonine özgü geri alım inhibitörlerinin (selektif serotonin geri alım inhibitörleri- SSRI) depresyonun tedavisinde ileri derecede etkili olması depresyonun patofizyolojisinde en önemli rol üstlenen biyojenik amin nörotransmitterin serotonin olduğunu düşündürmektedir. Depresyonda genel olarak serotonin yapımı ve metabolizmasıyla ilgili olarak ortaya çıkan serotonerjik işlev yetersizliğinden ve özellikle de limbik alanda serotonin azalmasından söz edilmektedir (32). Bunun yanında reseptör sayısı ve duyarlılığındaki değişikliklerin önemi üzerinde de durulmaktadır (32, 43). Yapılan çalışmalar, depresif hastalarda ve özkıyım sonucu ölen kişilerde postsinaptik 5-HT₂ reseptörlerinin sayısında artma olduğu halde presinaptik serotonin bağlanma alanlarının sayısına azaldığını göstermiştir. İntihar girişiminde bulunan bazı hastaların beyin omurilik sıvılarında (BOS) serotonin metabolitlerinin düşük düzeyde, trombositlerdeki serotonin geri alım yerlerinin de düşük konsantrasyonlarda olduğunun bulunmuş olması depresyonun ortaya çıkmasında serotoninin ne denli önemli olduğunun diğer kanıtlarıdır (20, 32, 43).

2.6.3.1.1.2. Noradrenerjik Sistem

Depresyonda, adrenerjik reseptörlerde bir aktivasyon sonucu sinaptik aralığa noradrenalin salınımının azaldığı düşünülmektedir (20). Noradrenalin sistemi prefrontal korteks (PFK) işlevlerini düzenler. Noradrenalin sistemi bozukluğu, dikkati yöneltme ve sürdürme, çalışma belleği gibi birçok PFK işlevinin bozulmasına neden olur. Depresyonu olan veya intihar etmiş bireylerde yapılan postmortem çalışmalarda frontal kortekste ve lokus seroleusta alfa-2 reseptör yoğunluğu ve affinitesinde artış bulunmuştur (43). Depresyonda, alfa-1 adrenerjik postsinaptik reseptörlerin sayısı ve duyarlılığındaki azalma ve inhibitör etkili alfa-2 adrenerjik presinaptik reseptörlerde artış olduğu ve inhibitör alfa-2 adrenerjik reseptörlerin noradrenalin salınımını azalttığı, bu reseptörlerin serotonerjik nöronlarda da bulunduğu için serotonin salınımını da kontrol ederek benzer şekilde serotonin salınımını da azalttıkları bilinmektedir (20).

2.6.3.1.1.3. Dopaminerjik Sistem

Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, depresyonda dopamin aktivitesinin azaldığını göstermektedir. Mezolimbik dopamin yolağının depresyonda işlev bozukluğu gösterdiğine ve dopamin tip 1 (D1) reseptörünün depresyonda hipoaktif olduğuna ilişkin son zamanlarda ileri sürülen kuramlar da vardır (32).

2.6.3.1.2. Nörotropinler

Histolojik ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında, depresyon hastalarının frontal korteks ve hipokampusu da içeren kimi beyin bölgelerinde sinaptik ve yapısal plastisite değişiklikleri belirlenmiştir (44-47). Patofizyolojik tanımlamada bu değişikliklerin, beynin çevresel uyaranlara gerekli adaptif değişiklikleri yapmasını engelliyor olabileceği öne sürülmüştür (48). Buradan çıkışla, nöral halkaların gelişim aşamalarında yapılanma ve işlerlikte yaşamsal değeri olan nörotropinler depresyonda ilgi odağı olmuştur (49-51).

Nörotropinler 4 ayrı fertten (sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotropin-3 (NT-3), ve nörotropin-4 (NT-4)) oluşan bir büyüme faktörü ailesidir. Hedef hücrenin membran reseptörlerine bağlanarak yaşamsal hücre içi kaskadları başlatırlar. Her nörotropin spesifik tirozin kinaz reseptörüne (NGF TrkA'ya, BDNF ve NT-4 TrkB'ye ve NT-3 TrkC'ye) yüksek afinite ile bağlanır.

İlk çalışmalarda kronik strese maruz bırakılan farelerin dentat girus ve hipokampusunda BDNF downregülasyonu tespit edilmesiyle (52) BDNF depresyon çalışmaları için de ilgi odağı olmuştur. Son 10 yılda depresyon ve suisid davranışı arasındaki ilişkinin anlaşılması için üzerinde durulan moleküllerden biridir (53, 54). Depresyon hastalarının postmortem beyin dokusu incelemelerinde (55) ve henüz ilaç tedavisi almamış depresyon hastalarının dolaşan lenfositlerinde (56) BDNF ekspresyonu, BDNF ile ilgili genler ve TrkB reseptörü azalmış olarak bulunmuştur. Bu bulgularla uyumlu olarak depresyon hastalarında serum BDNF düzeyleri düşük bulunmuş (57, 58) ve BDNF gen polimorfizminin hastalığın kronisitesi açısından prediktif olabileceği öne sürülmüştür (59). Ayrıca insanlar ve deney hayvanlarında antidepresan ilaç tedavisi, elektrokonvülf terapi (EKT) ve tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyon tedavilerinden sonra BDNF düzeylerinde anlamlı yükselmeler saptanmıştır (60-64). TrkB reseptör yokluğuyla oluşturulan hayvan depresyon modelinde BDNF'nin antidepresan etkinliği ortaya konmuştur (65).

2.6.3.1.3. Diğer Nörokimyasal Faktörler

Veriler henüz sonuç çıkarılabilecek noktada olmasa da aminoasit nörotransmitterlerin (özellikle gama-aminobutirik asit, glutamat) ve nöroaktif peptidlerin (özellikle vazopressin ve endojen opiatlar) duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir (32).

2.6.3.2. Nöroendokrin Düzenleme

Nöroendokrin bozulmaların kimi psikiyatrik hastalıklardaki santral sinir sistemi işlev bozukluğunun patofizyolojisini anlamada önemli ipuçları verdiği düşünülmektedir. Nöropsikiyatrik hastalıklarla nöroendokrin değişiklikler arasındaki

bağlantıyı anlamak, sadece endokrin değişikliklerin bazı psikiyatrik hastalıklar için belirteç (marker) olabilmesi bakımından değil, aynı zamanda bu endokrin anormalliklerin hastalıkların patofizyolojisinde direkt olarak rol oynayabilmesi bakımından da önemlidir. Nöroendokrin sistemler beyin nörotransmitterleri tarafından kontrol edildiği için, bu sistemlerdeki anormallikler psikiyatrik hastalıkların altında yatan nörotransmitter değişikliklerini anlamada yardımcı olabilir (66).

Hormonal eksenler psikiyatri için üç yönden önemlidir: birincisi, bazı peptid hormonlar klasik nörotransmitterler gibi işlev görürler. İkincisi, nöroendokrin eksenlerin hormonları kan yoluyla beyne taşınarak geribildirim (feedback) oluşturur ve nöronal fonksiyonu etkileyebilir. Üçüncü olarak da, bazı psikiyatrik hastalıklar klasik nöroendokrin eksenlerin hipoaktivitesi veya hiperaktivitesi ile seyrederek (67).

Depresyonda en çok araştırılan iki endokrin sistem hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) eksenini ile hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) eksenidir.

2.6.3.2.1. HHA Ekseni

Depresif bozuklukların oluşumunda en geçerli nöroendokrin bozukluk kuramı hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) eksen aşırı aktivitesidir (68). Kortizol hipersekresyonu ve depresyon arasındaki ilişki biyolojik psikiyatrideki en eski gözlemlerden biridir. Depresyondaki hastaların yaklaşık %50'si yükselmiş kortizol düzeylerine sahiptir (32). Depresyonda noradrenerjik iletimin azalmasına bağlı olarak kortikotropin salgılatan hormon (CRH) inhibe edilemez. CRH artışı sonucu HHA eksenini daha fazla çalışır ve kortizol düzeyini artırır. Depresyonlu hastalarda CRH uyarımına adreno-kortiko-tropin hormon (ACTH) ve beta-endorfin yanıtında azalma görülmekte ve deksametazon supresyon testinde (DST) bu hastaların %50'sinde kortizol düzeyinde beklenen baskılanma oluşmamaktadır (20, 32). Anormal DST'nin, daha çok terminal insomnia, kilo kaybı ve duygudurumun diüurnal değişimi gibi depresyonun negatif semptomlarıyla birlikte olduğu bildirilmiştir. Şiddetli ve psikotik depresyonlarda, ciddi intihar girişimi olan depresif hastalarda, yatan hastalarda ve ailesinde duygudurum bozukluğu hikayesi olanlarda bu oran %80-90'a yükselir (69).

2.6.3.2.2. HHT Ekseni

Primer endokrin fonksiyonunun yanı sıra TRH'nın, nöronal eksitabilite, davranış ve nörotransmitter regülasyonunda direk etkisi bulunmaktadır. Hipertiroidizmde genellikle anksiyete, yorgunluk, depresyon, emosyonel labilite ve ajitasyon, hatta nadiren psikoz semptomları gözlenir. Gözlenen bu psikoz semptomları genellikle paranoya şeklindedir (70). Hipotiroidizmde ise psikomotor yavaşlama, yorgunluk, azalmış libido, depresif mizaç, intihar eğilimi, demans benzeri durum ve sekonder psikotik semptomlar gözlenmektedir (70). HHT eksenine ilişkili olarak; tirotropin salgılatan hormon (TRH) düzeyinde artış ve TRH infüzyonuna karşı gelişen tiroid stimulan hormon (TSH) yanıtında azalma izlenmektedir (20, 32).

TRH hipersekresyonunun primer bir patoloji mi yoksa depresyonu tedavi etmek için oluşan kompensatuar bir mekanizma mı olduğu da tartışmalı bir konudur. Nitekim, depresyonlu hastalarda TRH'nın Santral Sinir Sistemi'ne direkt olarak verilmesinin hızlı fakat kısa süreli bir antidepresan etkiye yol açtığı bulunmuştur (42, 69, 71, 72).

2.6.3.2.3. HHG Ekseni

Gelişim ve puberte için önemini bildiğimiz büyüme hormonunun (GH) bazı stres olaylarıyla seviyesinin azaldığı, major depresif bozukluğu ve distimik bozukluğu olan hastaların büyük yüzdesinde GH eksikliği olduğu bilinmektedir (70). Depresyonda noradrenalinin neden olduğu GH salınımı azalmıştır ve hastalara GH salınımını uyarmak amacıyla klonidin, insülin, L-Dopa, amfetamin, büyüme hormonu salıncı hormon (GHRH) verildiğinde beklenen yanıt alınmaz. Ayrıca uyku sırasında GH düzeyi beklenen oranda artmamaktadır (20, 32).

Duygudurum bozukluğu olan hastalarda sözü geçen diğer nöroendokrin anormallikler, azalmış nöktürnal melatonin sekresyonu, azalmış bazal folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve erkeklerde azalmış testosteron düzeyleridir (20, 32).

2.7. Depresyonda Vejetatif Belirtiler

Depresyonda biyolojik (fizyolojik) olarak nitelenen bir grup belirti büyük önem taşır. Bunlar uyku ve iştah bozuklukları, kilo kaybı, günlük mizaç değişiklikleri, kabızlık, libido kaybı ve amenoredir (73).

2.8. Depresyonda Oksidatif ve İnflamatuvar Biyomarkırlar

Biyomarkırlar normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin ya da tedavi yaklaşımında farmakolojik yanıtın göstergesi olabilecek, nesnel şekilde ölçülüp değerlendirilebilecek göstergeleridir. Tıbbi ve farmasötik pratikte spesifik hastalıkların varlığı ya da yokluğunu desteklemek (tanısal biyomarkırlar), optimal tedavi seçeneklerini belirlemek (tedavi biyomarkırları), tedavideki ilerlemeyi ölçmek (tedavi-yanıt biyomarkırları) ve gelecekteki hastalık ataklarını göstermek (prediktif biyomarkırlar) amaçlı kullanılırlar. Ne yazık ki depresyonda biyomarkır arayışına yönelik çalışmalar hastalığın heterojenitesi nedeniyle güçleşmektedir. Tanıyı destekleyici olabilmesi için biyomarkırın o hastalığa özgüllüğü ve özgünlüğünün yüksek olması gerekir. Yakın geçmişte depresyonla ilişkili olabileceği düşünülen ve özellikle periferik kandan kolayca değerlendirilebilecek birtakım biyomarkırlarla ilgili çalışmalar yapılmış olup çeşitli inflamasyon/immün yanıt ve oksidatif stres/antioksidan savunma elemanları üzerinde durulmuştur.

2.8.1. İnflamasyon ve İmmün Yanıt Biyomarkırları

2.8.1.1. C-Reaktif Protein (CRP)

Meta-analizlerde depresyon ve yükselmiş CRP düzeyleri ilişkili bulunmuştur (74). Yeni bir meta-analize göre artan CRP düzeyleri müteakip depresyon için risk faktörüdür. Alt grup analizlerinde CRP daha çok atipik depresyonla, bedensel belirtilerle, ileri yaş erkeklerle, çocuklukta zorlantılarla ve mükerrer depresif ataklarla ilişkilendirilmiştir (75).

2.8.1.2. Sitokinler

Major depresyon hastalarında sitokin profillerinde bozulma tespit edilmiştir (74). Depresyon hastalarında belirgin düzeyde yükselmiş tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 (IL-1) konsantrasyonları mevcuttur (74, 76, 77). Bunlardan TNF- α ve IL-6 adipokinler grubunda sınıflandırılır.

IL-6 yalnızca immün sistemin periferik kan hücrelerince değil aynı zamanda merkezi sinir sisteminde (MSS) astrosit ve mikroglialar tarafından da sentezlenir. Depresyon hastalarında duygudurumla ilişkili beyin bölgelerinde (amigdala ve subgenual prefrontal korteks) glial kayıp bulunması nedeniyle bu hastalarda sitokinler ve merkezi inflamatuvar süreçlerin etyolojide rolü olabileceği düşünülmüştür. Şizofreni ve depresyon hastalarında yapılan güncel bir çalışmada BOS'ta IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (75).

Bilişsel davranışçı terapi alan kadınlarda yedinci seans sonrası IL-6 düzeyleri depresif belirtilerle pozitif korele olarak başlangıç düzeyine oranla anlamlı düşüş göstermiştir (78).

TNF-alfa, IL-6, CRP, IL-1B, IFN-alfa ve gamma periferik ve merkezi sinir sisteminde immünolojik mekanizmalarda etkili ve depresyon benzeri davranışa neden olan başlıca nöroinflamatuvar proteinler olarak kabul edilir. Depresyonda nöroinflamatuvar mekanizmalar monoamin disfonksiyonuna neden olabilecek olumsuz etkilerini çeşitli yollardan gösterir. Bu yollar serotonin düzeyini düşürmek, nörotoksik triptofan yan ürünlerini (3-hydroxykynurenine (3-HK) and kinolinik asit (QA)) üreterek, HHA disfonksiyonuyla (hiperkortizolemi ve azalmış glukokortikoid reseptör yoğunluğu), nörogenesis disfonksiyonu (apoptoz ve azalmış nörotrofin üretimi) ve nöroimmun disfonksiyonudur (azalmış T-hücre proliferasyonu, artmış apoptotik hız ve hasarlanmış T-hücre fonksiyonu).

2.8.1.3. Neopterin

Özellikle melankolik bileşenlerle giden depresyon hastalarında neopterin düzeyleri yüksek bulunmuştur (79-81). İki veya daha fazla atak geçirenlerde tek atak geçirenlere göre yükseklik tespit edilmiştir (79).

2.8.1.4. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)

Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmada depresyon hastalarında ESR'nin daha yüksek olduğu bulunmuştur (82).

2.8.2. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Biyomarkırları

2.8.2.1. Malondialdehit (MDA)

Tekrarlayan depresyon tanılı hastalarda artmış MDA düzeyleri tespit edilmiş (83-85), ayrıca atak sayısı artışıyla korelasyon göstermiştir (86).

2.8.2.2. 8-Hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG)

Major depresyon hastalarının üriner (87) ve serum (88) 8-OHdG düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca 8-OHdG düzeyleri ile depresyonun şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (88,89). Tekrarlayan depresyonu olanlarda da 8-OHdG düzeyi daha yüksek bulunmuştur (88).

2.8.2.3. İzoprostan

Depresyonu olan erkeklerde idrar 8-iso-Prostoglandin F2 alfa (8-iso-PGF2 α) ve bunun β -oksidasyon metaboliti olan 2,3-dinor-5,6-dihidro-15- F2t –isoprostan (F2-isoPM) düzeyleri anlamlı yükseklik göstermiştir (90, 91).

2.8.2.4. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Depresyon hastalarında SOD düzeyinin bozulduğu belirlenmiş ancak bu bozulmanın artış ya da azalma yönünde olduğuyla ilgili bir fikir birliğine varılamamıştır. Bazı çalışmalar depresyon hastalarında eritrositlerde ve serumda azalmış SOD aktivitesi, ayrıca depresyon şiddetiyle negatif korelasyon tespit ederken (81,86,92); bazı çalışmalarda ise (83,84) tersine bulgular elde edilmiştir.

2.8.2.5. Glutatyon

Çelişkili sonuçlar bulunmasına rağmen eritrosit glutatyon peroksidaz seviyesinin depresyon hastalarında düştüğüyle ilgili bulgular çoğunluktadır (93).

2.9. Depresyon ve Adipokinler

Son zamanlarda adipokinler depresyon ve metabolik hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamaya aday gösterilmektedir. Diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların %25'inde depresyon görülür (94). Epidemiyolojik çalışmalar depresyon hastalarında genel popülasyona oranla daha fazla obezite olasılığı olduğunu bildirmiştir (95). Obezitede de yüksek oranda negatif duygudurum semptomları görülür.

Yaşamdan zevk alamama ve motivasyonun azalması olarak tanımlanan anhedoni ile enerji ve iştah kaybı depresyonun temel belirtilerindendir ve tedavi gerektirir. Anhedoni hayvan modellerinde depresyon patofizyolojisinde önemi olan dopamin halkası ve disfonksiyonel ödül/ceza nöral sistemi üzerinden sukroz testiyle saptanabilir. Nörogörüntüleme çalışmaları göstermiştir ki motivasyonun nöral halkası ve ödül çemberi gıda alımıyla ilişkilidir. Bu halkalar ventral tegmental alan, prefrontal korteks, anterior singulat, orbitofrontal korteks, hipotalamus, hipokampus

ve nükleus akumbens gibi beyin bölgelerinden oluşur. Depresyon hastalarında duygudurum regülasyonu ile ilişkili olan hipokampus, anterior singulat, prefrontal korteks, orbitofrontal korteks ve amigdalada hacim artışları tespit edilmiştir (96).

Adipozite ve depresyon arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar gittikçe artmaktadır (97-99).

Bazı in vitro çalışmalarda antidepresan tedaviyle IL-6 ve TNF alfa gibi pro-inflamatuar sitokin düzeylerinde azalma gösterilmiştir (100). Bu noktadan çıkışla en az 6 ay antidepresan kullanmış remisyonda depresyon hastalarıyla sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir çalışmada, hasta grubunun kan TNF alfa ve adiponektin düzeyleri düşük bulunmuştur. Antidepresanların antiinflamatuar etkisi olabileceği düşünülmüştür (100,101).

Depresyonda somatik belirtiler ve özellikle ağrı, depresyonun şiddetiyle pozitif korelasyon gösterir (102,103). Ayrıca bu belirtiler tedaviye emosyonel belirtilerden daha az cevap vermekte (104), tam remisyonu engellemekte (105) ve relaps riskini artırmaktadır (106).

Depresyon ve inflamasyon arasındaki çift yönlü ilişkiyle ilgili kanıtlar gittikçe artmaktadır (74). Kanıtların çoğu şu gözlemlerden köken almaktadır; 1) depresyon hastalarında periferik inflammatuar göstergeler yükselmiştir; 2) diğer hastalıklarda yüksek depresyon sıklığı mevcuttur; ve 3) sitokinler ile tedavi edilen hastalarda depresyon gelişme riski artmış, eşzamanlı depresyon ve inflammatuar hastalığı olup anti-sitokin verilen hastaların depresif semptomlarında azalma gözlenmiştir (107-110). İnflamatuar mediatörlerin monoamin ve glutamat nörotransmisyonunu, glukokortikoid reseptör direncini ve olgun hipokampal nöroenezisi değiştirdiği düşünülmektedir (111). Depresyondaki hastalarda inflammatuar mediatörlerin artmış ekspresyonu antidepresan yanıtta azalmaya (108), bilişsel işlevlerde ve hastalık davranışı denilen bir grup belirti kümesinde değişikliğe neden olmaktadır (112,113).

2.10. Depresyonla Olası İlişkili Moleküller

2.10.1. Apelin

2.10.1.1. Apeline Genel Bakış

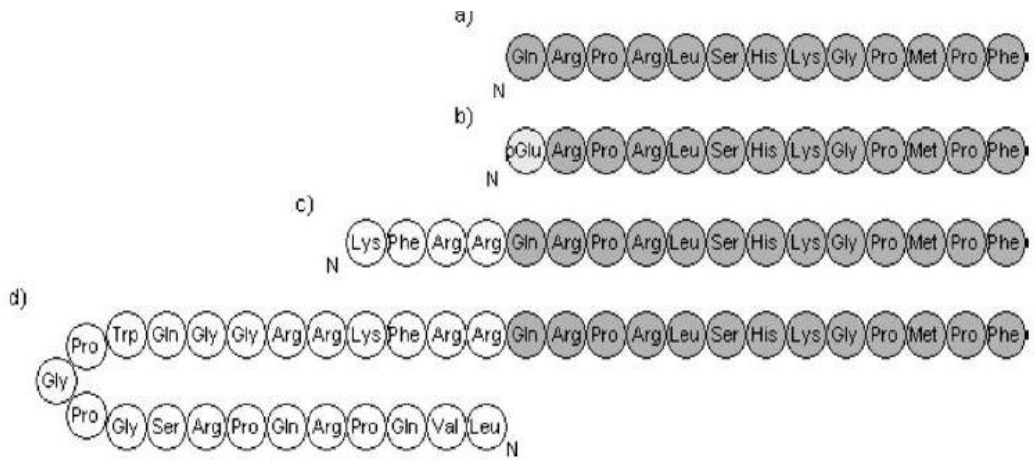
Özel bir bağ dokusu tipi olan yağ dokusu memelilerin en büyük enerji kaynağı olarak işlev görmekle beraber, adiposit olarak bilinen yağ hücreleri ve bunlar arasındaki bağ dokusu hücrelerinden salgılanan proteinlere (adipokinler) kaynaklık eder (114). Bu proteinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu tespit edilmiştir (115). Adipoz dokunun aktif bir endokrin organ işlevi gördüğü yaygın biçimde kabul görmektedir (116, 117).

Apelin ilk defa Tatemato ve arkadaşları tarafından 1998 yılında sığır mide öz suyundan izole edilmiştir. Transmembran proteini olan G-proteinine kenetli apelin reseptörünün (APJ) endojen ligandıdır ve etkilerini bu reseptöre bağlanarak ortaya çıkarır (118). Apelin ve APJ birçok homeostatik karışıklığa fizyolojik cevapla ilişkilendirilmişlerdir. Kardiyovasküler kontrol, sıvı dengesi, HHA eksenini regülasyonu ve metabolik homeostaz bunlardan bazılarıdır (119). İnsülin adipoz dokudan apelin salgılanmasını uyarırken apelin insülin salınımını baskılayıcı işlev görür (120).

Apelin ve APJ reseptörünün mRNA'sı birçok dokuda tespit edilmekle beraber başlıca adipoz doku, beyin, kalp, akciğerler, sindirim organları ve böbreklerden kaynaklanır (121-123). Beyinde APJ ekspresyonunun paraventricüler ve supraoptik çekirdekler başta olmak üzere, korteks, hipotalamus, hipokampus, hipofiz, medulla spinalis, serebellum, korpus kallozum, substansia nigra, dorsal rafe çekirdeği, santral gri madde, amigdala, subtalamik nükleus, kaudat nükleus gibi pek çok bölgede olduğu bildirilmiştir (119, 124, 125). Adipoz dokuda apelin üretimi açlık-tokluk, insülin, hipoksi, büyüme hormonu ve TNF-alfa gibi faktörlerce düzenlenir (126).

2.10.1.2. Apelinin Biyokimyasal Yapısı

77 aminoasitlik bir preproapelinin köken alan apelinin geni; Xq25-26.1 kromozomu üzerinde bulunur ve farklı kısımlarından parçalanarak değişik sayıda aminoasitlere (apelin-10, apelin-11, apelin-12, apelin-13, apelin-15, apelin-17, apelin-19 ve apelin-36 gibi) sahip fragmanlar oluşturur (124). Apelinin biyolojik aktivitesi ve reseptöre bağlanmasında preproapelinin C ucu büyük önem taşımaktadır. Apelin formlarının N uç kısmı ise, peptidin reseptör bağlanmasında anahtar rol oynamaktadır (118). Apelin-13, N-terminal piroglutamat rezidülerine sahip olduğu için biyolojik aktivitesi diğer apelin formlarına oranla daha yüksektir (118). Apelin-13'ün apelin-17'den 8, apelin-36'dan ise 60 kat daha etkin olduğu ileri sürülmektedir (118). Apelin-13'ün yüksek biyolojik aktiviteye sahip olması nedeniyle araştırmalar apelinin bu formu üzerine yoğunlaşmıştır. Biyolojik olarak en aktif form apelin-13 olarak kabul edilmiş olsa da, apelin-36'nın APJ'ye bağlanma affinitesinin apelin-13'ten çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (123). Plazmada bulunan asıl apelin formlarının apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 olduğu düşünülmektedir (127). Peptidin insanlardaki ortalama plazma seviyesinin $89.8 \pm 5,3$ pg/ml olduğu bildirilmiştir (128). Apelinin plazmadaki konsantrasyonu diğer dokulara göre oldukça düşüktür. Bu da apelinin dolaşımında bir endokrin faktör olmasının yanında, nörotransmitter olarak da parakrin bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (123).



Şekil 1: Apelinin moleküler yapısı a) apelin-13 b) p[Glu] apelin-13, c) apelin-17 ve d) apelin-36.

*Gri renkli aminoasit dizisi bütün apelin formları için ortak, beyaz renkli dizi ise apelin formlarına göre değişiklik göstermektedir (124).

2.10.1.3. Apelin'in Etkileri

2.10.1.3.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Gerek APJ gerekse onun endojen ligandı olan apelin kardiyovasküler sistemde yoğun olarak bulunur (129). Sıçanlara intravenöz infüzyonu şeklinde apelin-13 verilmesi sonucu sistolik ve diastolik kan basınçlarında düşme gözlenmiştir (130). Daha sonraki çalışmalar kullanılan apelin formunun moleküler ağırlığıyla basınç değişikliklerinin ters orantı gösterdiğini bildirmiştir. Yani apelin-12'nin apelin-13 ve 36'dan daha güçlü bir etkiye sahip oldukları ortaya konmuştur (122). Düşük dozlarında etkisiz ancak yüksek dozlarda bifazik arteriyel basınç cevabı (önce hipertansiyon sonra da hipotansiyon) oluşturduğu gösterilmiştir (131).

APJ sıçanların vasküler düz kas hücrelerinde apelin miyozin hafif zincirlerinin fosforillenmesine neden olur (132). Bu bulgular apelinin ağırlıklı olarak vasküler doku üzerindeki etkilerini, endotelden NO yapımını artırarak meydana getirdiğini düşündürmektedir.

2.10.1.3.2. Sıvı Elektrolit Dengesi Üzerine Etkileri

Hipotalamustaki paraventricüler nükleus (PVN) ve supraoptik nükleus (SON) nöronları sıvı dengesinin fizyolojik regülasyonunda önemli rol oynar (133). Osmotik uyarılara ve vasküler tonusa cevap olarak hipotalamustan antidiüretik hormon (ADH) üretilip aksonal transport ile arka hipofizden salınır. ADH böbreklerden su ve sodyum geri alımına aracılık eder. (124). Apelinin sıvı homeostazında etkin rolü olabileceği hipotezi de bu bölgelerde APJ mRNA ekspresyonunun yoğun biçimde tespit edilmesine dayanılarak ortaya atılmıştır (119).

APJ ve apelin peptidlerinin her ikisi de SON ve PVN'de üretilir. İn situ hibridizasyon yöntemi ile ADH mRNA' sı üreten nöronlarda apelin-LI (apelin benzeri immunreaktivite) tespit edilmiştir. Bir çalışmada intraserebroventriküler yoldan apelin-13 uygulaması sonrasında plazma ADH seviyelerinde düşme (%47) tespit edilmesiyle bu verilere fonksiyonel kanıtlarla destek sağlanmıştır.

Bir süre susuz bırakılan farelerde apelin-13'ün intraserebroventriküler uygulanmasını takip eden 30 dakika içerisinde sıvı alımında anlamlı azalma tespit edilmiştir (134). Süreyi 60 dakika alan benzer bir deneyde apelin uygulamasının intraperitoneal yoldan yapılması tersi sonuçlar vermiş (130), ancak bu sonucun intraperitoneal uygulamadan kaynaklanıyor olabileceği yorumlanmıştır. Daha yakın zamanda intraserebroventriküler apelin-13 uygulanmasını takip eden 60 dakikayı gözleyen bir çalışma artmış sıvı alımı rapor etmiştir (145). Çalışmalar arasındaki farklı sonuçların baz alınan zaman aralığının farklı olmasından kaynaklanıyor olabileceği yorumu yapılmıştır (124).

Güncel çalışmalarda APJ reseptörleri olmayan farelerde sıvı alımının azalması ve idrarın konsantre edilmesi yeteneğinde bozulma şeklinde sıvı homeostaz bozuklukları tespit edilmiş ve bu in vivo olarak apelinin antidiüretik etkisine atfedilmiştir (135). Hipotalamo-nörohipofizyal sistemde üzerinde APJ reseptörü bulunduran vazopressin (yani ADH) nöronları yoluyla apelinin etkilerine vazopressin aracılık ediyor gibi görünmektedir. Virjin dişi farelerde magnosellüler SON nöronlarına mikrodializ yöntemi ile uygulanan apelinin vazopressin hücre gövdelerinde aktivasyona yol açtığı bildirilmiştir (136). Aksonal ve dendritik uçlarda bunun tersi sonuçlar alınmıştır (136). Laktasyondaki dişi farelerde intraserebroventriküler apelin uygulaması VP nöronlarında inhibisyon yapması sonucu serum vazopressin ve apelin düzeyleri arasında ters orantı tespit edilmiştir. Bu ilişki laktasyonda değişen fizyolojik duruma atfedilmiştir (119).

2.10.1.3.3. Sindirim Sistemi Üzerine Etkileri

APJ reseptörünün mide enterokromafin hücrelerinde (137, 138), pankreas hücrelerinde (139) ve kolon epitel hücrelerinde (140) bulunması; mide fundusunda, duodenum, ileum ve kolonda da apelin ekspresyonun gösterilmesi (137), apelinin gastrointestinal sistemde de rollerinin olabileceğini düşündürmektedir.

Apelinin kemirgen intestinal dokusundan kolesistokinin sekresyonunu uyardığı ve mide hücre proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (137). Paryetal hücreler tarafından üretilen apelin enterokromafin hücre reseptörlerini aktive ederek bu hücrelerden histamin salınımını bloke etmekte ve paryetal hücrelerden asit sekresyonunun azalmasına sebep olmaktadır (138).

Farelere intraserebroventriküler apelin-13 uygulanmasının doz bağımlı mide boşalması ve bağırsak geçişi üzerinde inhibitör etki yaptığı gösterilmiştir (141).

Bir çalışmada insülinin adipoz dokudan apelin sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir (120). Aç bırakılan farelerde hem plazma insülin düzeyi hem de adipoz dokuda apelin ekspresyonun azaldığı görülmüş ve sonuç olarak plazma apelin düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Beslenme sonrasında ise hem plazma apelin düzeyi hem de adipoz dokudaki apelin mRNA seviyesinin normal düzeyine geri döndüğü gösterilmiştir (120).

2.10.1.3.4. Besin Alımı Üzerine Etkileri

Beslenme davranışı ve enerji tüketimi ile ilgili olan hipotalamusun arkuat ve paraventricüler nükleuslarında apelin ve onun reseptörü olan APJ yoğun şekilde tespit edilmiştir (142, 143). Apelinin gıda alımı üzerine olan etkilerini gösteren bazı çalışmalar yapılmıştır (141, 144, 145). Apelinin iv olarak uygulanması besin alımını etkilemezken, santral yolla uygulanmasının besin alımında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (144). O'Shea ve ark. sıçanlarda ICV apelin-12 uygulamasının noktürnal beslenme davranışı üzerinde inhibitör etkisi olduğunu göstermiştir (146). Apelin-13'ün, beyinde APJ reseptörü ve kortikotropin reseptör aktivasyonu ile yiyecek alımını düzenlediği bildirilmiştir (141).

Bazı çalışmalarda apelinin gıda alımını etkilemediği, bazılarında azalttığı ve bazı çalışmalarda ise artırdığı yönünde birbiriyle çelişen sonuçlar bulunmuştur. Bu çelişkilerin temel nedeninin uygulanan apelin dozları, seçilen hayvanların türleri ve enjeksiyon bölgelerinin farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Obez insanlar ve deney hayvanlarında, plazma apelin düzeyinin yüksek olduğu ve obezlerde artan vücut yağ içeriği ve hiperinsülinemiye paralel olarak plazma apelin düzeyinin arttığı bilinmektedir (120, 147).

2.10.1.3.5. Apelin/APJ ve Strese Nöroendokrin Yanıt

APJ reseptörler stres yanıtında anahtar bölgeler olan posterior PVN ve ön hipofizde bulunur. Apelin mRNA'sı da bu bölgelerde ve vazopressinle benzer biçimde mediyal PVN ve SON' da bulunur. Ayrıca immünboyama yöntemi ile hücre

gövdesi ve lifleri en yoğun apelin içeren bölge PVN ve SON bölgeleriyle hipotalamus olarak bulunmuştur. HHA'nın strese cevabında temel olan VP ve CRH içeren hipotalamik çekirdeklerde APJ ve apelin bulunması, nöroadenohipofizyal hormon salgılanmasında apelin/APJ rolünün düşünülmesine neden olmuştur.

Apelinin HHA aksının stres yanıtında regülatör rolünü destekleyen çalışmalar, genelde merkezi sinir sistemine apelin-13 enjeksiyonu sonrası nöronal aktivitenin bir göstergesi olan c-fos ekspresyonundaki artışları değerlendirmiştir (148). Merkezi apelin-13 uygulaması, stres ekseninin uyarılmasına benzer biçimde hipotalamustan CRH ve VP salınmasıyla sonuçlanmıştır (145). Akut ve kronik stres ve müteakip adrenalectomi sonrası PVN' de APJ mRNA düzeylerindeki artış (149) glukokortikoidlerin APJ mRNA ekspresyonunda negatif regülasyonu olduğunu düşündürmüştür. Ek olarak, glukokortikoid agonisti olan deksametazon uygulaması fare adipositlerinde apelin mRNA düzeylerinde azalmaya neden olmuştur (150).

Apelin direkt hipofizyal kortikotrop etki ile ya da dolaylı şekilde hipotalamustan CRH salınımını artırarak ACTH sekresyonunu artırmaktadır. Apelin-17 uygulaması ACTH düzeyini doğrudan artırır (143). Farelere merkezi olarak verilen apelin-13 plazma ACTH ve Kortizol seviyelerini yükseltirken, prolaktin, LH ve folikül stimüle edici hormon (FSH) seviyelerinde düşüşe sebep olmaktadır (145).

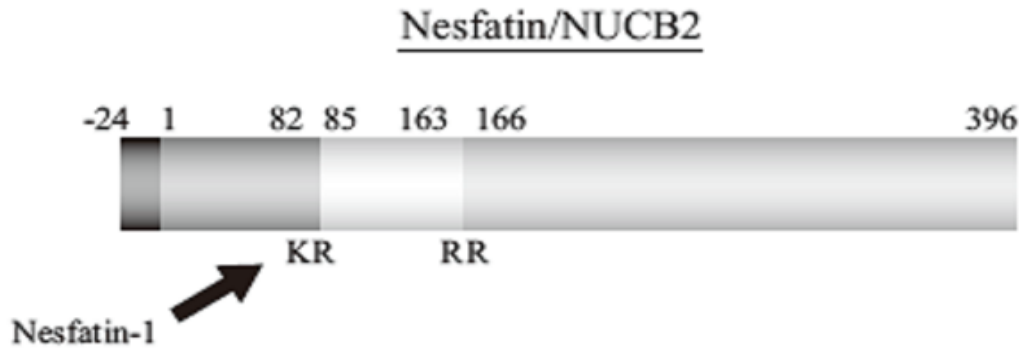
Bazı çalışmalarda elde edilen kanıtlara dayanarak yeme davranışı ile emosyonel değişikliklerin birbiriyle yakın ilişkili oldukları söylenebilir (151, 152). Anoreksijenik olan kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) ve alfa melanosit uyarıcı hormon anksiyete ve depresyon benzeri etki yaparken (153, 154), oreksijenik olan nöropeptid Y (NPY) ve ghrelin anksiyete ve depresyon ilişkili davranışı azaltmaktadır (155, 156). Apelinin yeme davranışıyla ilişkisi ve emosyonla ilgili özel beyin bölgelerindeki reseptör yoğunluğu noktalarından hareketle kurgulanan bir çalışmada farelere ICV apelin-13 uygulamasının depresyon benzeri tabloyla sonuçlandığı bildirilmiştir (141).

Anoreksiya nervozalı kızlarla yapılan bir çalışmada kan apelin-12 ve apelin-36 düzeyleri anoreksiya grubunda anlamlı biçimde düşük bulunmuştur (15).

2.10.2 Nesfatin

2.10.2.1. Nesfatin'e Genel Bakış ve Biyokimyasal Yapısı

Nesfatin-1, ilk defa 2006 yılında Oh ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, 82 aminoasitten oluşan, 9,7 kDa moleküler ağırlığına sahip, hipotalamusta bulunan bir tokluk molekülüdür (10). Nesfatin-1'in, NEFA/nükleobindin2 (NUCB2) den türeyen bir amino terminal fragmeti olduğu gösterilmiştir (10). NUCB2, toplam 396 aminoasitten oluşan bir protein olup 24 aminoasitlik bir sinyal peptidini oluşturur ve iştahın kontrolünde görev alır (10, 11). NUCB2 molekülünün C terminal fragmeti besin düzenlenmesinde rol oynamamaktadır. Buna karşılık N terminali ise besin alınımında önemli rol oynamaktadır ve nesfatin-1'de NUCB2'nin N terminal bölgesinden kaynaklanan bir fragmettir (157). NUCB2'nin 396 aminoasidinden ilk 1-82 aminoasit arası nesfatin-1'i, 85-163 aminoasit arası nesfatin-2'yi, 166-396 aminoasit arası ise nesfatin-3'ü oluşturmaktadır (10). Nesfatin-1; N23 (1-23), M30 (24-53), C29 (54-82) olmak üzere 3 alt segment içermektedir. Bu 3 alt segmentten M30; nesfatin-1'in besin alınımı üzerinde etkili olan kısmıdır (11, 158).



İnsan

VPIDIDKTKVQNIHPVESAKIEPPDTGLYYDEYLKQVIDVLE

İnsan (devam)

TDKHFREKLQKADIEEIKSGRLSKELDLVSHHVRTKLDEL

Şekil 2: Nesfatin/NUCB2'nin moleküler yapısı ve nesfatin-1 aminoasit sekansı (159).

İmmünoboyama çalışlarında; sıçanların NUKB2/nesfatin-1 içeren proteinleri iştah ve metabolizmanın düzenlemede önemli rol oynayan hipotalamusun paraventriküler (PVN), arkuat (ARC), supraoptik (SON), ve traktus solitarius çekirdeklerinde (NTS), lateral hipotalamik alan (LHA), dorsomediyal hipotalamik çekirdek, zona inserta, spinal kordun hücre gövdeleri (akson terminalinde bulunmamaktadır), vagusun dorsal çekirdeği ve hipofiz bezinde bulunduğu gösterilmiştir (10, 159-165). Nesfatin-1 sadece beyin dokusunda değil aynı zamanda adipoz doku, mide, pankreas adacıkları, karaciğer, testis gibi periferel dokularda da bulunmaktadır (162-163).

Hipotalamusta NUCB'/nesfatin-1 immünreaktif hücreler ayrıca başka diğer faktör ve hormonlara da immünreaktivite göstermektedir. Bunlar; melanin-concentrating hormon (MCH, ~%80), kokain ve amfetamin düzenleyici transkript (CART, ~%70), α -melanosit-stimule edici hormon (α - MSH, ~60%), pro-opiomelanokortin (POMC, ~60–80%), vazopressin (~50%), oksitosin (~40%), GHRH (~30%), CRF (~20%), TRH (~20%), somatostatin veta nörotensin (~10%)' dir. (166).

Leptin gen defekti bulunan sıçanlara ICV yoldan nesfatin-1 uygulanması besin alımında anlamlı derecede azalmaya neden olurken yine bu hayvanlara nesfatin-1 antikorlarının verilmesi ise leptin enjeksiyonu ile birlikte azalması beklenen besin alımında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (10, 11). Buna karşılık anoreksijenik bir hormon olan melanokortin peptidinin enjeksiyonu ise PVN nöronlarındaki NUKB2'yi kodlayan genin miktarını anlamlı olarak artırmıştır. PVN ve ARC nöronlarındaki melanokortin peptidi prekürsörleri olan pro-opiomelanokortin, agouti related peptid, nöropeptid Y ve kortikotropin serbestleştirici hormon gibi moleküllerin gen ekspresyonlarını değiştirmemiştir. Bütün bu sonuçlar nesfatin-1'in anoreksijenik sinyal veren bir ajan olduğunu göstermektedir (167, 168).

Sıçanlara ICV yoldan nesfatin-1 enjeksiyonu iştah önemli oranda baskılarken, nesfatin-2'nin yerini tutan sentetik bir peptid, nesfatin-3 ile nesfatin-2/3'ün yerini tutan bir fragmentin ise iştahı etkilemediği gösterilmiştir (10, 11).

Nesfatin/NUCB2'nin nöronal hücrenin çekirdeği üzerinde değil stoplazmasında bulunduğu immünohistokimyasal analizlerde gösterilmiştir, burada PC-1/3 ve -2 ile beraber yerleşim gösterir (11).

Nesfatin-1'i nötralize eden antikörlerin ICV uygulanmasıyla iştahın uyarıldığı gösterilmiştir (10). Nesfatin-1'in rat üçüncü ventrikülüne kronik infüzyonuyla ciddi ağırlık azalması ve beyaz adipoz doku kaybı gözlenmiştir.

24 saat aç bırakılan ratlarda özellikle PVN'de NUCB2 mRNA ve nesfatin-1 düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (10).

2.10.2.2. Nesfatin HHA eksenini ilişkisi

Alfa MSH'in santral uygulanması hipotalamusta NUCB2 mRNA sentezinin artmasına neden olmuştur. ICV verilen nesfatinin anorektik etkisine PVN'ta oksitosinden NTS'de POMC halkasına kadar bazı mekanizmalar aracılık eder. Leptin reseptörleri mutasyona uğramış olan Zucker obez farelerinde Nesfatin-1 ve oksitosinin birlikte gıda alımını baskıladıkları gösterilmiştir. Bu bulgular nesfatinin leptinden bağımsız ancak melanokortin bağımlı şekilde anorektik etki gösterdiğini düşündürmüştür. Ayrıca nesfatin-1'in anorektik etkisinin CRH yolağıyla ilgisi de tespit edilmiştir (169).

A1/C1 katekolamin hücre gruplarının lokalize olduğu kaudal ve rostral ventrolateral medullada nesfatin-1/NUCB2 ilişkili hücreler belirlenmiştir. A1 ve A2 hücre grupları periferik stres sinyallerini alıp PVN'ye iletmekle görevlidir. Buradan CRH/vazopressin içerikli parvosellüler PVN nöronları HHA eksenini harekete geçirerek anterior hipofizden ACTH salınımını ve adrenalenden kortikosteron salınımını sağlar. Medulladan PVN'a temel nörotransmitter noradrenalin olmakla beraber A1 ve A2 nöronlarından CRH/vazopressin nöronlarını aktive etmek üzere yüksek düzeyde prolaktin salgılatan peptide (PrPP)'de salgılanır. A2 katekolamin hücre gruplarında, ventrolateral medullada ve CRH pozitif parvosellüler PVN nöronlarında nesfatin-1/NUCB2 bulunması stres yanıtında rolü olduğunu ileri sürülmesine neden olmuştur (170).

ICV nesfatin-1 enjeksiyonu, HHA ekseninin temel komponentleri olan ACTH ve kortikosteron düzeylerinde yükselmeye neden olmuştur (170). Bununla birlikte bilateral adrenalectomi PVN' de NUCB2 mRNA ekspresyonunda artışla sonuçlanmıştır (170). Bu bulgular, santral NUCB2/nesfatin'in stres ekseninin

kontrolüne katıldığını ve ekspresyonunun adrenal bezin temel salgı ürünlerinin negatif feedback düzenlemesiyle gerçekleştiğini düşündürmektedir (171).

Tokluk peptidi olmasının yanı sıra nesfatin-1 beyinde anksiyete ve/veya korkuya bağlı cevaba aracılık ettiği belirtilmiştir (13).

Açlığın regülasyonu, tokluk ve vücut ağırlığıyla ilgili olan nöropeptid Y, kolesistokinin, leptin ve ghrelin gibi nesfatin-1 de davranışın ve emosyonun düzenlenmesinde rolü vardır. Hayvan modellerinde psikolojik stres ortaya çıkarma amacıyla uygulanan kısıtlayıcı stres etkeninin beyinde nesfatin/NUCB2 nöronlarını aktive etmesi de bu bulguyu destekler niteliktedir (172).

Mevcut bilgiler nesfatin-1'in pubertenin zamanlamasında önemli yeri olduğunu düşündürmektedir. Puberte geçişinde ve peripubertal dönemlerde dişi ratların hipotalamik NUCB2/nesfatin-1 ekspresyonlarında artış görülmüştür. ICV nesfatin-1'in LH düzeyini artırdığı, ayrıca kronik NUCB2 antagonizmasının vajinal açıklığın oluşmasını geciktirdiği, ovaryan kitlede azalma yaptığı ve LH düzeyini azalttığı tespit edilmiştir. Yetişkin ratlarda bu etki aynı düzeyde olmayıp, ovulatuvar değişikliklerle sınırlı kalmıştır. Pubertal ve erişkin ratlarda (erişkin ratlarda yüksek dozlarda) nesfatin-1'in HHG eksen üzerinde belirgin etkileri tespit edilmiştir (171).

2.10.2.3. Stresörle NUCB2/nesfatin Nöronlarının Beyin Aktivasyonu

ICV uygulanan nesfatinin besin alımı üzerindeki etkisini CRF reseptör bağımlı olarak göstermesi (162), önbeyin, ardbeyin ve spinal otonomik çekirdeklerindeki nesfatin dağılımı (162) ve CRF nöronlarında NUCB2/nesfatin-1 ekspresyonuna (165) dayandırılarak nesfatin-1'in stres yanıtındaki rolü hipotezi oluşturulmuştur (162).

Daha önceki bir çalışmada ICV nesfatin-1 enjekte edilen hayvanlarda yüksek labirent testinde açık uçlarda kalma süresinde kısalma, ürkme yanıtında artma ve emosyonel yanıt testinde donuklaşma ile anksiyete ve korkuda artış tespit edilmiştir (13). Bununla birlikte bu davranışsal değişiklikleri görebilmek için besin alımını azaltan dozdan daha yüksek nesfatin-1 dozları vermek gerekmiştir. Kısıtlanma ratlar için emosyonel stresör olarak belirlenmiş ve bunun uygulanması sonucunda NUCB2/nesfatin immünreaktivitesi gösteren hipotalamik ve ardbeyin çekirdeklerinde nöronal aktivite artışı açık biçimde gözlenmiştir. Bu durum nesfatin-

1'in stres yanıtındaki rolünü destekler niteliktedir. Benzer biçimde immünolojik stresör olarak kabul edilen intraperitoneal lipopolisakkarid (LPS) enjekte edilmesi sonrası da hipotalamus ve ardbeyin çekirdeklerinde immünopozitif NUCB2/nesfatin nöronlarında aktivite artışı tespit edilmiştir (173), ki bu da nesfatin-1'in inflamatuvar olaylarda anoreksijenik yanıtta mediatör olabileceğine işaret eder. ICV nesfatin-1 uygulamasını takiben mide boşalmasında gecikme gözlenmesi üzerine, abdominal cerrahi yöntemi ile postoperatif gastrik ileus tablosu oluşturularak NUCB2/nesfatin-1 nöronlarının sindirimde rolü olan hipotalamik ve medüller halkaya eşlik edip etmediği belirlenmiştir. Laparotomi ve çekal palpasyon magnosellüler nöroendokrin sistemde, PVN'nin anterior parvisellüler kısmında, Edinger-Westphal çekirdeğinde ve katekolaminerjik ve serotonerjik sistem çekirdeklerindeki NUCB2/nesfatin-1 immünoreaktif nöronları aktive etmiştir (166). Bu bilgiler ışığında psikolojik, immün ve visseral stresörlerin davranışsal, endokrin ve otonom yanıtında NUCB2/nesfatin-1'in de iştirakı olan kilit nöronal halkalar olabileceği söylenebilir (166).

2.10.2.4. Nesfatin-1 ve Psikiyatrik Hastalık Çalışmaları

Değişken gıda alımının HHA'da stres duyarlılığına etkisi bilinmektedir. Besin alımı dengesizliği stres bağımlı sistemi aktive ettiği gibi, emosyonel değişiklikler de besin alımı üzerine etkilidir. Bu iddiayı destekleyen bazı çalışmalarda CRF, leptin, ghrelin, oreksin, nöropeptid Y, melanokortin ve kolesistokinin gibi peptidler hem iştah hem de duygulanım ve stresli durumlara yanıtla ilgili bulunmuştur (174-180).

Yaygın anksiyete bozukluğu tanısı almış erkeklerde yapılan başka bir çalışmada plazma nesfatin-1 düzeyleri düşük bulunmuştur (181).

Obsesif kompulsif bozukluk tanısı almış hastalarda yapılan bir çalışmada serum nesfatin-1 düzeyleri kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuş ve bu durum hastalığın aksiyete bileşeniyle ilişkilendirilmiştir (182).

Afektif hastalıkların klinik görünümünde iştah ve enerji metabolizması değişiklikleri iyi bilinen bileşenlerdir. Nesfatin-1'in de bir tokluk molekülü olarak tanımlanmasından sonra bu afektif hastalıklarla ilişkisi araştırılmaya değer bulunmuştur. Bipolar afektif bozukluk hastalarında manik epizod sırasında serum nesfatin-1 düzeyleri düşük bulunmakla birlikte çeşitli tedavi stratejilerine özgül

olmasa da tedavi sonrası serum nesfatin-1 düzeylerinde yükselme tespit edilmiştir (183).

Sağlıklı kontroller ve depresyon tanısı almış insanların serum nesfatin düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada hasta nesfatin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (12).

Depresyon hastası olup intihar girişiminde bulunan erkek ve kadınları kontrol grubuyla karşılaştıran bir çalışmada beyin NUCB2 mRNA ekspresyonları karşılaştırılmış, kontrol grubuna göre erkeklerde yüksek, kadınlarda düşük seviyeler tespit edilmiştir (184).

Depresyon-nesfatin olası ilişkisinden yola çıkarak sadece stres yanıtı ya da yeme davranışının değil uyku değişimlerinin de nesfatin-1 ile ilişkili olabileceğini öngören bir çalışmada, ratlarda REM uykusunun ortadan kaldırılması dorsolateral hipotalamusta (DLH) nesfatin mRNA ve protein sentezinde azalmayla sonuçlanmıştır. Nesfatin ekspresyonu vijilans, yeme ve depresyonla ilişkilendirilmiştir (185).

Kısıtlayıcı tip anoreksiya nevroza hastalarında serum nesfatin-1 düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştıran bir çalışmada hastaların serum nesfatin-1 düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır (186).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

3. 1. 1. Araştırmanın Yeri

Araştırma Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde (MKÜ - TF) yapılmıştır.

3. 1. 2. Araştırmanın Zamanı

Araştırma verileri 13.10.2013 ve 13.03.2014 tarihleri arasında toplanmıştır.

3. 1. 3. Araştırmanın Evreni

Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne ayaktan başvuran ve DSM-IV tanı kriterlerine göre Major Depresif Bozukluk tanısı almış olan 47 hasta alındı. Bu kişilere Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) uygulandı. Görüşmelerin tümü araştırmacı tarafından yapıldı. Hastalar çalışmaya alınmadan önce çalışma hakkında bilgilendirildi ve kabul edenler “bilgilendirilmiş onam formu” nu imzaladı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 18-70 yaş aralığında olup, (DSM-IV tanı ölçütlerine) göre Major Depresif Bozukluk tanı ölçütlerini karşılaması,
- Son 3 ayda herhangi bir psikiyatrik tedavi almamış olması,
- Hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmesi,
- Hastada komorbid psikiyatrik ikinci bir bozukluk olmaması,

-Hastada ciddi tıbbi ve/veya nörolojik hastalık olmaması

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Komorbid psikiyatrik rahatsızlığı olanlar,
- Üç aydan kısa bir süre içinde antidepresan ilaç alanlar,
- Herhangi başka bir kronik hastalığı olanlar
- Gebeler,
- Madde ya da alkol kullanımı olanlar

3.2. Veri Toplama Aracı

3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu:

Olguların yaş, cinsiyet, medeni durumu, öğrenimi, çalışma durumu, boy-kilo durumu, sigara kullanımı, ailede ruhsal hastalık varlığı, önceki psikiyatrik tedavi, yatış, intihar ve EKT uygulamasını belirlemek için bu çalışmada kullanılmak üzere geliştirilmiş 18 maddelik yarı yapılandırılmış soru formudur.

3.2.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

Hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan, değerlendiricinin derecesine dayanan bir ölçektir. 1960 yılında Max Hamilton tarafından yayınlanmıştır (187). Depresyonun derecesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Her bir maddedeki belirtinin hastada bulunup bulunmadığını, bulunan maddelerin de şiddet derecesi hakkında yorum yapılabilmesini sağlamaktadır. Her bir madde için var olan soruların hastaya yöneltilmesi ve yanıtlarının değerlendirici tarafından işaretlenmesi suretiyle tamamlanmaktadır. Yapılan derecelendirmenin toplanmasıyla 0 ila 53 arasında değişen ölçek toplam puanı elde edilmektedir ve puandaki artış depresyonun şiddetindeki artışa işaret etmektedir. En yüksek 53 puan alınır. 0 - 7 puan depresyon olmadığını, 8 - 15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16 - 28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu

göstermektedir. Ölçeğin Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (188).

3.2.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)

Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) Guy ve arkadaşları (1976) tarafından, her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. CGI üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen görüşme sırasında doldurulur (189).

- I. CGI-Hastalık şiddeti: Toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir.
- II. CGI-Düzelme: Toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişinin, çalışmaya girdiği zamanki durumuna göre ne kadar değiştiği 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir.
- III. CGI-Yan Etki Şiddeti: Toplam 4 puan üzerinden değerlendirilen bu ölçek bu çalışmada kullanılmamıştır.

Klinisyen hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmenin derecesini 1 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir. 1-normal, hasta değil, 2-sınırdaki hasta, 3-hafif derecede hasta, 4-orta derecede hasta, 5-belirgin derecede hasta, 6-ileri derecede hasta, 7-en ileri derecede hasta.

3.3.Yöntem

Hastalardan depresif dönemde ve tedavi başladıktan 3 ay sonra olmak üzere 2 defa periferik venöz kan örnekleme yapıldı. Bu amaçla çalışmanın 1. gününde ve 3. ayda, 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08.00'de ön kol venlerinden kan örnekleri alındı. Kan alınan günlerde hastalara rutin psikiyatrik muayene yapıldı ve

HAM-D ve CGI ölçekleri uygulandı. Kanlar iki saat içinde 15 dakika boyunca (3000xg) santrifüje edilip ayrılan serumları -70 C’de saklandı.

Çalışmaya katılanların 3. ay kanlarının toplanması işlemi bittikten sonra apelin ve nesfatin düzeyleri uygun kitlerle (Apelin Elisa Kiti/CUSABİO – Nesfatin-1 Elisa Kiti/BİOVENDOR) ELISA yöntemiyle ölçüldü.

3.4. İstatistiksel Analiz

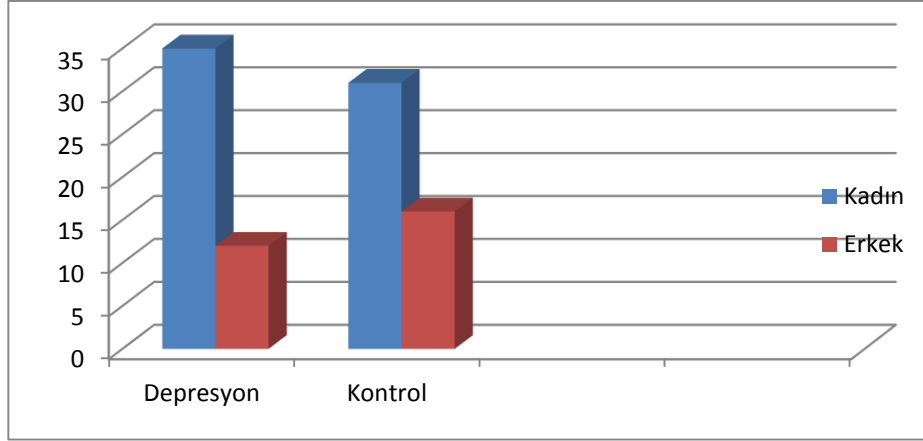
İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışmadaki tüm verilerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Apelin ve nesfatin düzeyleri normal dağılım göstermediğinden nonparametrik testler uygulandı. Bağımsız gruplar arasındaki verileri karşılaştırmak için ikiden fazla grup arasında Kruskal–Wallis ve iki grup arasında Mann–Whitney U testleri kullanıldı. Grup içinde yapılan karşılaştırmalarda aynı değişken ikiden fazla ölçüldüğünden Wilcoxon testi uygulandı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

13.10.2013-13.03.2014 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, çalışma ölçütlerini karşılayan “Depresyon” tanısı alan 47 hasta (Kadın=35, Erkek=12), çalışmaya alındı. Ayrıca çalışma ölçütlerini karşılayan 47 sağlıklı gönüllü (Kadın=31, Erkek=16) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hasta ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1: Grupların sosyodemografik özellikler yönünden karşılaştırılması

	Depresyon	Kontrol	Toplam
Yaş (Ort.±SS)	34,149 ± 11,637	34,851 ± 12,194	--
Cinsiyet			
Kadın	35	31	66
Erkek	12	16	28
Toplam	47	47	94
Medeni Durum			
Bekar	16 (%34)	23 (%48,9)	39
Evli	29 (%61,7)	23 (%48,9)	52
Dul	2 (%4,3)	1 (%2,1)	3
Meslek			
Çalışmıyor	27	9	36
Serbest	3	2	5
Memur	3	15	18
İşçi	9	12	21
Öğrenci	5	9	14
Toplam	47	47	94
Eğitim Durumu			
Eğitimsiz	5	4	9
İlkokul	13	7	20
Ortaokul	10	2	12
Lise	7	8	15
Fakülte	12	26	38
Toplam	47	47	94



Şekil 3: Depresyon ve kontrol grupları cinsiyet dağılımı

Tablo 2: Grupların sigara kullanımı açısından karşılaştırılması

GRUP	SİGARA VAR	SİGARA YOK	TOPLAM
DEPRESYON	15 %31,9	32 %68,1	47 %100
KONTROL	12 %25,5	35 %74,5	47 %100
TOPLAM	27 %28,7	67 %71,3	94 %100

Çalışmaya alınan depresyon grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet ($p=0,36$), yaş ($p=0,83$), medeni durum ($p=0,213$) ve sigara kullanma alışkanlığı ($p=0,49$) açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Depresyon grubu ve kontrol grubu arasında eğitim durumu ($p=0,014$) ve meslek ($p=0,01$) açısından farklılık saptanmıştır.

Tablo 3: Grupların Beden Kitle İndeksi (VKİ) açısından karşılaştırılması

GRUP	N	ORTALAMA	SS
DEPRESYON VKİ	47	26,8149	6,18455
KONTROL VKİ	47	25,2319	4,31076

Depresyon grubu ilk VKİ ile kontrol grubu VKİ analizinde ($p= 0,153$) anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4: Grupların bel çevresi açısından karşılaştırılması

GRUP	N	ORTALAMA	SS
DEPRESYON	47	89,8723	14,89911
KONTROL	47	86,6383	13,28194

Depresyon grubu bel çevresi ile kontrol grubu bel çevresi analizinde ($p= 0,270$) anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 5: Tedavi öncesi ve sonrası VKİ ve bel çevresi (BÇ) karşılaştırılması

GRUP	VKİ (önce)	VKİ (sonra)	BÇ (önce)	BÇ(sonra)
DEPRESYON				
n	47	47	47	47
Ortalama	26,81	27,28	89,87	91,25
Ortanca	26,2	26	88	89
St. Sapma	6,18	5,92	14,9	13,8
Minimum	18	18,1	65	66
Maksimum	45,2	44,4	130	130

Depresyon grubunda tedavi öncesi VKİ ve tedavi sonrası VKİ karşılaştırıldığında sırasıyla ortalama 26,81 kg/m² ve 27,28 kg/m² değerleri ($p= 0,009$) ile anlamlı fark tespit edilmiştir. Depresyon grubunda tedavi öncesi bel çevresi ve tedavi sonrası bel çevresi karşılaştırıldığında sırasıyla ortalama 89,87cm ve 91,25 cm değerleri ($p=0,01$) ile anlamlı fark tespit edilmiştir. Depresyon grubundaki hastaların başvuru sırasında ölçülen serum nesfatin ve serum apelin düzeyleri kendi VKİ'leri ile karşılaştırıldı. Serum apelin düzeyi ile VKİ arasında korelasyon tespit edilmedi ($p= 0,874$). Serum nesfatin düzeyi ile VKİ arasında korelasyon tespit edildi ($p= 0,016$). Korelasyon katsayısı $r= -0,35$ ile serum nesfatin ve BKİ arasında orta derecede negatif korelasyon tespit edildi. ANOVA ile lineer regresyonda nedensellik tespit edildi ($p= 0,016$). Depresyon grubu kadın ve erkek alt gruplarına ayrılarak nesfatin ve VKİ ilişkisi analiz edildiğinde erkek ($p=0,128$) ve kadın ($p= 0,07$) gruplarının her ikisinde anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Depresyon grubundaki hastalardan yatarak (en az 1 en çok 3 defa) tedavi görenlerin tümü (n= 4) kadındı. Geri kalan (n= 43) hastadan 12'si erkek 31'i kadın olmak üzere hiç yatarak tedavi görmemişlerdi. Yatarak tedavi görenlerden 2'si (n= 2, %4,3) önceki yatışlarında EKT almışlardı.

Depresyon grubunda (n= 47) daha önce hiç tedavi (antidepresan/terapi) almamış olanların sayısı 30 (%63,8)'du. Tedavi almamış ve farklı sürelerde tedavi almış olanların dağılımı ve oranları Tablo 10'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Depresyon grubunda daha önceki tedavi süreleri

GRUP	N	%
DEPRESYON		
Hiç tedavi yok	30	63,8
1 yıla kadar	5	10,6
1-3 yıl arası	5	10,6
3 yıldan fazla	7	14,9
Toplam	47	100

Depresyon grubunda daha önce alınmış depresyon tedavi süresi ile başvuru sırasındaki serum apelin düzeyleri arasında ilişki tespit edilmemiştir (p= 0,726). Depresyon grubunda daha önce alınmış depresyon tedavi süresi ile başvuru sırasındaki serum nesfatin düzeyleri arasında ilişki tespit edilmiştir (p= 0,023).

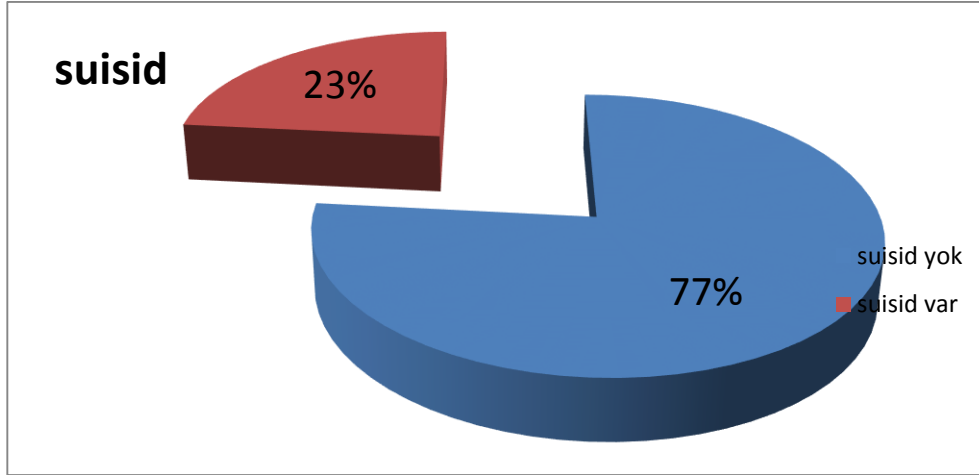
Tablo 7: Önceki tedavi süresi ile başvuru sırasındaki apelin, nesfatin düzeyleri

Önceki tedavi süresi	N	Min.	Max.	Ort.	SD
hiç tedavi yok					
apelin	30	102,29	849,31	331,5	192,11
nesfatin	30	0,125	2,20	0,37	0,38
1 yıla kadar					
apelin	5	76,62	407,46	238,58	133,67
nesfatin	5	0,181	2,39	0,68	0,95
1-3 yıl arası					
apelin	5	141,57	563,41	322,6	155,33
nesfatin	5	0,267	3,99	1,96	1,838
3 yıldan fazla					
apelin	6	120,21	753,68	358,83	217,03
nesfatin	7	0,129	0,398	0,216	0,89

Önceki tedavi süresi ile başvuru sırasındaki ortalama nesfatin düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ancak 3 yıldan daha uzun tedavi gören kişilerde ortalama nesfatin düzeyi tüm tedavi süresi alt gruplarından daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Çalışmanın dahil etme kriterlerinden birine uygun olarak, başvuru sırasında hastaların tümü (n= 47) en az 3 aydır antidepresan bir ilaç kullanmamaktaydı. Bunların bir kısmı (n= 29, %61,7) 3 ile 6 ay arasındaydı. 10 kişi (%21,3) 7 ile 12 ay arasında, 6 kişi (%12,8) 13 ile 24 ay arasında ve 2 kişi (%4,3) de 24 aydan uzun süredir tedavisizdi. Tedavisiz geçirilen süre ile başvuru sırasındaki ortalama serum apelin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilememiştir (p=0,553). Tedavisiz geçirilen süre ile başvuru sırasındaki ortalama serum nesfatin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilememiştir (p= 0,481).

Depresyon grubunda daha önce herhangi bir yöntemle en az bir defa suisid girişiminde bulunanların oranları Grafik 1’de verilmiştir.



Şekil 4: Depresyon grubunda suisid oranı

Tablo 8: Depresyon grubunda suisid girişimi oranları

	N	%
Suisid var	11	23,4
Suisid yok	36	76,6
TOPLAM	47	100

Daha önce herhangi bir yöntemle en az 1 defa suisid girişiminde bulunmuş olmakla başvuru sırasındaki serum apelin düzeyleri (median= 272,73) arasında ilişki saptanmamıştır (p= 0,819). Daha önce herhangi bir yöntemle en az 1 defa suisid girişiminde bulunmuş olmakla başvuru sırasındaki serum nefatin düzeyleri (median= 0,258) arasında ilişki saptanmamıştır (p=0,951).

Depresyon grubu başvuru sırasındaki serum apelin düzeyleri ile kontrol grubu serum apelin düzeyleri (ort= 324,04 ve ort= 135,86) Kolmogorov-Smirnov ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmiştir(p< 0,05). Sonuçlar normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Depresyon ve kontrol grubu serum apelin düzeylerinde (median= 282,38 ve median= 97,73) anlamlı fark tespit edilmiştir(p< 0,01).

Tablo 9: Depresyon ve kontrol gruplarında apelin düzeyleri karşılaştırılması

GRUP	Ortalama	Ortanca	SS	Min.	Max.
Depresyon apelin	324,04	282,38	183,74	76,62	849,31
Kontrol apelin	135,86	97,73	112,75	21,82	522,59

Depresyon grubu başvuru sırasındaki serum nefatin düzeyleri ile kontrol grubu serum nefatin düzeyleri (ort= 0,552 ve ort= 0,729) Mann-Whitney U ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmemiştir(p= 0,705).

Tablo 10: Depresyon ve kontrol gruplarında nefatin düzeyleri karşılaştırılması

GRUP	Ortalama	Ortanca	SS	Min.	Max.
Depresyon nefatin	0,552	0,257	0,85	0,125	3,99
Kontrol nefatin	0,729	0,267	1,04	0,125	4,0

3 aylık tedavi sonrası serum apelin ve serum nefatin düzeyleri yeniden değerlendirilmiş ve Wilcoxon Nonparametrik Testi kullanılarak tedavi öncesi serum apelin ve serum nefatin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Apelin düzeylerinde 28 kişide (%59,5) artış, 18 kişide (%38,3) azalma tespit edilmiştir. Nefatin düzeylerinde 17 (%36,1) kişide artış, 30 kişide (%63,8) azalma tespit edilmiştir.

Depresyon grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum apelin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilememiştir (p= 0,416). Depresyon grubunda

tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum nesfatin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilememiştir ($p= 0,105$).

Tablo 11: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası apelin ve nesfatin düzeyleri

GRUP	Ortalama	Ortanca	SS	Min.	Max.
Depresyon nesfatin ilk	0,552	0,257	0,85	0,125	3,996
Depresyon nesfatin son	0,573	0,216	0,985	0,125	4,0
Depresyon apelin ilk	324,041	282,386	183,746	76,62	849,31
Depresyon apelin son	352,085	278,220	209,360	79,62	1100,8

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası apelin ve nesfatin düzeyleri kadın ve erkek alt gruplarına ayrılarak olası değişim yeniden Wilcoxon Nonparametrik Testi ile analiz edildiğinde erkek grubunda apelin ($n=12$, $p= 0,08$) ve nesfatin ($n=12$, $p=0,814$) düzeylerinde anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir. Kadın grubunda apelin ($n=34$, $p= 0,09$) düzeyinde anlamlı fark tespit edilmezken, nesfatin ($n=35$, $p= 0,033$) düzeyinde anlamlı fark tespit edilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası serum apelin düzeyleri değişimi ile tedavi öncesi ve sonrası BKİ değişimi arasında korelasyon tespit edilmedi ($p= 0,32$, $r=0,15$).

Tedavi öncesi ve sonrası serum nesfatin düzeyleri değişimi ile tedavi öncesi ve sonrası BKİ değişimi arasında korelasyon tespit edilmedi ($p= 0,827$, $r= -0,33$).

Tedavi öncesi ve sonrası apelin düzeyleri değişimi ile tedavi öncesi ve sonrası nesfatin değişimi arasında korelasyon tespit edilmedi ($p= 0,439$, $r= -0,117$).

Tedavi öncesi ve sonrası nesfatin ve apelin, nesfatin ve VKİ, apelin ve VKİ eşleştirmeleri açısından cinsiyet alt gruplarında da anlamlı fark tespit edilmedi. Erkek alt grubunda sonuçlar sırasıyla $p= 0,570$, $p=0,768$ ve $p= 0,774$ idi. Kadın alt grubunda sonuçlar sırasıyla $p= 0,939$, $p= 0,958$ ve $p= 0,176$ idi.

Başvuru sırasında uygulanan Hamilton Depresyon Ölçeği puanları ile başvuru sırasında ölçülen serum apelin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ($p= 0,574$, $r= 0,085$).

Başvuru sırasında uygulanan Hamilton Depresyon Ölçeği puanları ile başvuru sırasında ölçülen serum nesfatin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ($p=0,264$, $r=0,16$).

3. ay Hamilton puanları değişim oranları ile apelin değişim oranları arasında korelasyon tespit edilmedi ($p=0,576$, $r=0,085$).

3. ay Hamilton puanları değişim oranları ile nesfatin değişim oranları arasında korelasyon tespit edilmedi ($p=0,82$, $r=0,034$).

Başlangıçta Hamilton puanları 17'den büyük olanlarda ($n=34$, %72,3) tedavi ile puanları 17'nin altına düşenler ($n=28$, %82,3), 17 ve üstünde kalanlar ($n=6$, %17,6) bulunmaktaydı. Tedavi ile Hamilton puanı 17 altına düşenlerde (tedavi ile düzelenler olarak alındığında) apelin, nesfatin ve VKİ değişimleri arasında korelasyon tespit edilmedi. Test sonuçları tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: HAM-D puanı 17 altına düşenlerde apelin, nesfatin ve VKİ değişimi

HAM-D'de düzelenler (n=28)	apelin	nesfatin	BKİ
Mann Whitney U Sig. (p)	1,000	0,413	0,947

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada depresyonu olan bireylerin tüm örnekleme serum Apelin ve Nesfatin-1 düzeylerini, sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak ve tedavinin Apelin ve Nesfatin-1 düzeylerine etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Biyolojik faktörlerin majör rol oynadığı bilinen depresyon hastalarını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığımız çalışmamızda, ruhsal bozuklukların nörobiyolojisinde son yıllarda gündeme yeni girmiş moleküllerden olan Apelin ve Nesfatin-1 parametrelerini ele aldık.

Çalışmaya 12'si erkek ve 35'i kadın olmak üzere toplam 47 hasta alındı. Hastaların yaşları 18-64 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması $34,14 \pm 11,6$ yıl idi. Denekler arasında kadın ağırlığı, işsiz olmak ve gözlenen yaş ortalaması depresyonun evrensel doğasıyla oldukça uyumluluk göstermektedir. Sosyodemografik özellikler ele alındığında; kadın, evli, çalışmayan, ilköğretim mezunu olma öne çıkan özelliklerdi. Bu özellikler düşük sosyoekonomik düzeyde olmayla ilişkilendirmiştir. Evli olmanın koruyucu olabileceğini belirten çalışmalar vardır. Ancak depresyonun en yoğun ortaya çıkma yaşı olan 30 yaş sonrasında kadınların önemli kısmı evli olduğu için bu zamansal kesişme kesin yorum yapmayı güçleştirmektedir (19).

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, medeni durum, beden kitle indeksi, bel çevresi ve sigara kullanımı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Literatürde MSS'ne apelin uygulanmasının emosyonel sonuçları ve serum apelin düzeylerinin bazı psikiyatrik hastalıklarla ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur ancak depresyonda Apelin düzeylerini insanlarda araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Apelin ve APJ reseptörünün mRNA ekspresyonu sindirim sistemi, adipoz doku, beyin, akciğer, böbrek, karaciğer ve kardiyovasküler sistemde meydana

gelir. Beyinde paraventricüler ve supraoptik çekirdekler başta olmak üzere, korteks, hipotalamus, hipokampus, hipofiz, medulla spinalis, serebellum, korpus kallozum, substansia nigra, dorsal rafe çekirdeği, santral gri madde, amigdala, subtalamik nükleus, kaudat nükleus gibi pek çok bölgede olduğu bildirilmiştir (119, 124, 125,). Emosyonla ilişkisi bilinen bu bölgelerden salınıyor olması apelinin emosyonel davranışta rolü olabileceğini düşündürmüştür. Apelin 13'ün yeme davranışını baskılaması (141, 144) ve yeme davranışı ile emosyonel davranışın yakın ilişkisi (151, 152) bu görüşü destekler niteliktedir. Örneğin anoreksijenik olan CRF ve α -MSH anksiyete ve depresyon benzeri etki (153, 154) göstermiştir. Oreksijenik olan NPY ve ghrelin anksiyete-depresyon bağımlı davranışı azaltır (155, 156).

Çalışmamızda serum Apelin düzeyleri açısından hasta ($324,04 \pm 183,7$) ve kontrol ($135,8 \pm 112,7$) grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,01$). Ratlarda yapılan bir çalışmada merkezi (İCV) apelin-13 uygulaması, stres ekseninin uyarılmasına benzer biçimde hipotalamustan CRH ve VP salınmasıyla sonuçlanmıştır (145). Benzer biçimde Apelinin yeme davranışıyla ilişkisi ve emosyonla ilgili özel beyin bölgelerindeki reseptör yoğunluğu noktalarından hareketle kurgulanan bir çalışmada farelere ICV apelin-13 uygulamasının depresyon benzeri tabloyla sonuçlandığı bildirilmiştir (141).

Bir diğer psikiyatrik hastalık olan anoreksiya nervozalı kızlarla yapılan bir çalışmada kan apelin-12 ve apelin-36 düzeyleri anoreksiya grubunda anlamlı biçimde düşük bulunmuştur (15). Strese bağlı kan basıncı yükselmiş ratlarda akupunktur uygulamasını müteakip rostral ventrolateral medullada (RVLM) apelin ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir (190). Apelinin nöroprotektif işlevi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (125).

Çalışmamızın temel sonuçlarından biri olan depresyon hastalarında serum apelin düzeyinin yüksek bulunması literatürle uyumlu olarak depresyonun emosyonel ve fiziksel belirtilerinin ortak menşesine işaret etmektedir. Bu bilgiler Apelinin strese endokrin yanıtta kaskadın bir bileşeni olabileceği gibi reaktif bir peptid olarak protektif rolü olabileceğini de akla getirebilir.

Çalışmamızda 3 aylık tedavi sonrası serum apelin düzeyleri yeniden değerlendirilmiş ve tedavi öncesi serum apelin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Apelin düzeylerinde 28 kişide (%59,5) artış, 18 kişide (%38,3) azalma tespit edilmiştir. Depresyon grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum apelin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilememiştir ($p=0,416$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası apelin düzeyleri kadın ve erkek alt gruplarına ayrılarak olası değişim yeniden analiz edildiğinde erkek grubunda apelin ($n=12$, $p=0,08$) ve kadın grubunda apelin ($n=34$, $p=0,09$) düzeyinde anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda 3 aylık antidepresan tedavisinin serum apelin düzeylerine etki etmediği gözlenmiştir. Bu gözlem antidepresan tedavi ile apelin düzeyinin klinik düzelme kadar hızlı düşmediği ya da serum apelin düzeyinin sağlıklı insan düzeyine düşmesi için 3 aylık tedavi süresinin yeterli olmayabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Başvuru sırasında ve tedavinin 3. ayında hastalara depresyon şiddetini ve klinik gidişi nesnel biçimde izlemek amacıyla HAM-D uygulandı. Hamilton Depresyon Ölçeği puanları ile başvuru sırasında ölçülen serum apelin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ($r=0,085$, $p=0,574$). 3. ay Hamilton puanları değişim oranları ile apelin değişim oranları arasında korelasyon tespit edilmedi ($p=0,576$, $r=0,085$). HAM-D'de >17 puan major depresyon olarak kabul edilir (191). Depresyon grubumuzda başlangıçta Hamilton puanları 17'den büyük ($ort=25,5$) olanlarda ($n=34$, %72,3) tedavi ile puanları 17'nin altına düşenler ($n=28$, %82,3), 17 ve üstünde kalanlar ($n=6$, %17,6) bulunmaktaydı. Tedavi ile Hamilton puanı 17 altına düşenlerle (tedavi ile düzelenler olarak alındığında) apelin değişimleri arasında korelasyon tespit edilmedi ($p=1$).

Serum apelin düzeyleri ile VKİ ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Kilo kaybının serum apelin düzeyleri üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada VKİ'ndeki azalma ile serum apelin düzeylerindeki azalma arasında korelasyon ($r=0,35$, $p<0,01$) bildirmiştir (192). Anoreksiya nervozalı ($n=87$), sağlıklı ($n=61$) ve basit obez ($n=30$) kadının dahil edildiği bir çalışmada serum apelin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif korelasyon rapor edilmiştir (15). Obezlerde cerrahi operasyon ile zayıflatma operasyonu sonrası serum apelin düzeylerinde anlamlı düşme olduğu bildirilmiştir (147). Bir başka çalışmada düşük kalorili diyetle VKİ $32,2 \text{ kg/m}^2$ 'den

29,8 kg/m²'ye düşürülen 20 kadında serum apelin düzeyinin de 369 pg/ml' den 257 pg/ml' ye düştüğü bildirilmiştir (193).

Çalışmamızda depresyon grubunda tedavi öncesi VKİ ile kontrol grubu VKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,153). Depresyon grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası VKİ karşılaştırıldığında sırasıyla ortalama 26,81 kg/m² ve 27,28 kg/m² değerleri (p= 0,009) ile anlamlı fark tespit edilmiştir. Bununla birlikte tedavi öncesi ve sonrası serum apelin düzeyleri değişimi ile tedavi öncesi ve sonrası VKİ değişimi arasında korelasyon tespit edilmedi (p=0,32, r=0,15). Literatürde karşılaşılan çalışmaların önemli bir kısmı kadınlarda yapıldığı için tedavi öncesi ve sonrası apelin değişimini kadın ve erkek alt gruplarına ayırarak yeniden analiz ettiğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edilmemiştir (p=0,09). Çalışmamız ile genel literatür bilgisinin uyumlu olmamasının sebebi, tedavi sırasında kullandığımız yöntemlerin (çeşitli antidepresanlar, antidepresan+EKT, anti depresan+bilişsel/davranışçı terapi) homojen olmaması olabilir. Ayrıca çalışmamızdaki VKİ değişiminin diğer çalışmalardaki kadar geniş bir aralıkta olmaması da serum apelin düzeyinde anlamlı bir değişme olmamasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmanın deseni gereği hasta grubumuz en az 3 aydır herhangi bir antidepresan tedavi kullanmamıştı. Bu süre hastaların tedavisiz geçirdiği süre olarak alınıp, tedavisiz geçirilen süre ile başvuru sırasındaki ortalama serum apelin düzeyleri karşılaştırıldığında korelasyon tespit edilememiştir (p=0,553).

Depresyon grubunda daha önce herhangi bir yöntemle en az 1 defa suisid girişiminde bulunmuş (n=11, %23,4) olmakla başvuru sırasındaki serum apelin düzeyleri (median= 272,73) arasında ilişki saptanmamıştır (p= 0,819). Literatürde serum apelin düzeyi ile suisid girişimi ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Depresyon grubumuzun önemli bir kısmı (n=30, %63,8) daha önce hiç depresyon tedavisi almamış, diğer kısmı farklı sürelerde antidepresan tedavi almıştı (tablo 6). Depresyon grubunda daha önce alınmış depresyon tedavi süresi ile başvuru sırasındaki serum apelin düzeyleri arasında ilişki tespit edilmemiştir (p= 0,726).

Daha önce hasta apelin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu tartışmıştık. Ancak bu yüksekliğin depresyon tedavisi alınan yıl ile paralellik göstermediğini gözlemledik. Bu bulgu apelinin sadece kronik depresif hastalarda değil aynı zamanda ilk atak hastalarında da yüksek olduğunu gösterir ki, bu apelinin yükselmesi için ortalama hasta başvuru süresinin yeterli olduğunu düşündürebilir.

İmmünboyama çalışmalarında sıçanların NUKB2/nesfatin-1 içeren proteinleri iştah ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynayan hipotalamusun PVN, ARC, SON, NTS, LHA, dorsomediyal hipotalamik çekirdek, zona inserta, spinal kordun hücre gövdeleri, vagusun dorsal çekirdeği ve hipofiz bezinde bulunduğu gösterilmiştir. Bu bölgelerin çoğunda emosyonlarla ilgili işlevlerin de olması dikkati çekicidir (10, 159-165). ICV nesfatin-1 enjeksiyonu, HHA ekseninin en temel komponentleri olan ACTH ve kortikosteron düzeylerinde yükselmeye neden olmuştur.

Çalışmamızda serum Nesfatin-1 düzeyleri açısından hasta ($0,552 \pm 0,85$) ve kontrol ($0,729 \pm 1,04$) grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,705$). Literatürde depresyonda Nesfatin-1 düzeylerini insanlarda araştıran bir çalışmaya rastlanmıştır (12). Sağlıklı kontroller ve depresyon tanısı almış insanların serum nesfatin düzeylerini karşılaştıran bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hasta Nesfatin-1 düzeyleri ($4,22 \pm 2,16$ ng/ml) kontrol grubuna göre ($2,13 \pm 1,52$ ng/ml) anlamlı yüksek bulunmuştur (12). Depresyon hastası olup intihar girişiminde bulunan erkek ve kadınları kontrol grubuyla karşılaştıran bir çalışmada beyin NUCB2 mRNA ekspresyonları karşılaştırılmış, kontrol grubuna göre erkeklerde yüksek, kadınlarda düşük seviyeler tespit edilmiştir (172).

Yaygın anksiyete bozukluğunda serum nesfatin düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada 40 hasta ve 34 kişilik sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuş, ortalama serum nesfatin düzeyleri sırasıyla $0,35 \pm 0,037$ ve $0,63 \pm 0,08$ ve $p < 0,05$ ile istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (181). Bu bulguya tezat biçimde Hofmann ve ark. anksiyete bozukluğu olan obez kadınlarda anksiyete puanları yükseldikçe serum nesfatin-1 düzeyinin de yükseldiğini bildirmiştir (176).

Manideki hastaların tedavi öncesi serum nesfatin düzeylerinin kontrol grubundan düşük ($p<0,05$) bulunduğu bir çalışmada, hastaların tedavi (EKT+antipsikotik) sonrası serum nesfatin düzeylerinde anlamlı yükselme tespit edilmiştir (183).

Kısıtlayıcı tip anoreksiya nevroza hastalarında serum nesfatin-1 düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştıran bir çalışmada hastaların serum nesfatin-1 düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır (186).

Nesfatin-1 düzeyleri ile ilgili yapılan tüm bu çalışmalar farklı hasta gruplarında ve farklı desenlerde kurgulanmıştır. Karşılaştırmalı yorumlar yapılabilmesi için daha çok benzer çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda 3 aylık tedavi sonrası serum nesfatin düzeyleri yeniden değerlendirilmiş ve tedavi öncesi serum nesfatin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Depresyon grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum nesfatin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,105$). Nesfatin düzeylerinde 17 (%36,1) kişide artış, 30 kişide (%63,8) azalma tespit edilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası nesfatin düzeyleri kadın ve erkek alt gruplarına ayrılarak olası değişim yeniden analiz edildiğinde erkek grubunda nesfatin ($n=13$, $p= 0,814$) ve kadın grubunda nesfatin ($n=34$, $p=0,033$) düzeyinde anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda 3 aylık antidepressan tedavisinin serum nesfatin düzeylerine etki etmediği gözlenmiştir. Depresyon hastalarında nesfatin düzeyinin tedavi ile değişimini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Başvuru sırasında ve tedavinin 3. ayında hastalara depresyon şiddetini ve klinik gidişi nesnel biçimde izlemek amacıyla HAM-D uygulandı. HAM-D puanları ile başvuru sırasında ölçülen serum nesfatin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ($r= 0,16$, $p= 0,264$). 3. ay HAM-D puanları değişim oranları ile nesfatin değişim oranları arasında korelasyon tespit edilmedi ($p= 0,82$, $r= 0,034$). HAM-D'de >17 puan major depresyon olarak kabul edilir (191). Depresyon grubumuzda başlangıçta Hamilton puanları 17'den büyük ($ort=25,5$) olanlarda ($n= 34$, %72,3) tedavi ile puanları 17'nin altına düşenler ($n= 28$, %82,3), 17 ve üstünde kalanlar ($n= 6$, %17,6) bulunmaktaydı. Tedavi ile HAM-D puanı 17 altına düşenlerle (tedavi ile

düzeltilenler olarak alındığında) nesfatin değışimleri arasında korelasyon tespit edilmedi ($p=0,413$).

Serum nesfatin düzeyleri ile VKİ ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Stengel ve ark. nesfatinin gıda alımı ve obeziteyi azalttığını bildirmişlerdir (194). Diğer bir çalışmada serebrospinal sıvı ve plazma nesfatin oranlarının obezite ile negatif korelasyonu olduğu bildirilmiştir (195). Artan VKİ'ne karşıt olarak oreksijenik olan ghrelinin düştüğü, anoreksijenik olan nesfatinin ise yükseldiği bildirilmiştir (196). Çeşitli genetik varyasyonlarında nesfatinin kilo ve VKİ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (197).

Başvuru sırasındaki serum nesfatin düzeyi ile yine başvuru sırasında ölçülen BKİ arasında korelasyon tespit edildi ($p= 0,016$). Korelasyon katsayısı $r=-0,35$ ile serum nesfatin ve BKİ arasında orta derecede negatif korelasyon tespit edildi. ANOVA ile regresyonda nedensellik tespit edildi ($p= 0,016$). BKİ yüksek olanlarda nesfatinin daha düşük olduğu yönündeki bu bulguya paralel çalışmalar olmakla beraber karşıt çalışmalar da mevcuttur.

Tedavi öncesi ve sonrası serum nesfatin düzeyleri değışimi ile tedavi öncesi ve sonrası BKİ değışimi arasında korelasyon tespit edilmemiştir ($p= 0,827$, $r= -0,33$). Çalışmamız depresyon grubunda BKİ anlamlı düzeyde artmış, nesfatin-1 düzeyinde bununla ilişkili bir değışiklik gözlenmemiştir.

Hasta grubumuz en az 3 aydır herhangi bir antidepresan tedavi kullanmamıştı. Bu süre hastaların tedavisiz geçirdiği süre olarak alınıp, tedavisiz geçirilen süre ile başvuru sırasındaki ortalama serum nesfatin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında korelasyon tespit edilememiştir ($p=0,481$).

Depresyon grubunda daha önce herhangi bir yöntemle en az 1 defa suisid girişiminde bulunmuş ($n=11$, $\%23,4$) olmakla başvuru sırasındaki serum nesfatin-1 düzeyleri (median= $0,258$) arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0,951$). Literatürde serum nesfatin-1 düzeyi ile suisid girişimi ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Depresyon grubunda daha önce alınmış depresyon tedavi süresi ile başvuru sırasındaki serum nesfatin-1 düzeyleri arasında ilişki tespit edilmiştir. Önceki tedavi süresi ile başvuru sırasındaki ortalama nesfatin-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ancak 3 yıldan daha uzun tedavi gören kişilerde ortalama nesfatin düzeyi tüm tedavi süresi alt gruplarından daha düşük olarak tespit edilmiştir (tablo 7).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma amaçlarımız, başlangıç apelin ve nesfatin-1 düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak, depresyon tedavisinin apelin ve nesfatin-1 düzeylerine etkisini incelemek ve her iki molekülün düzeylerinin depresyon tanı, tedavi ya da takibinde birer gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır. Çalışma bulgularımıza göre, serum apelin düzeyleri başvuru anında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti ve 3 aylık depresyon tedavisi (antidepresan, antidepresan + EKT, antidepresan + terapi) sonrasında klinik iyileşmeye rağmen apelin düzeylerinde değişiklik saptanmadı.

Hasta grubunda serum nesfatin-1 düzeyleri başvuru sırasında ve 3 aylık tedavi sonunda da kontrol grubundan farklı değildi.

Depresyon grubunda 3 aylık takipte VKİ'nde anlamlı artış tespit edimiştir. Çalışmamızda apelin düzeyi ile VKİ arasında ilişki saptanmamıştır.

Başvuru sırasındaki serum nesfatin düzeyi ile yine başvuru sırasında ölçülen VKİ arasında korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,016$). Tedavi öncesi ve sonrası BKİ değişimi ile nesfatin değişimleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Hastalık süreleri ile serum apelin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Nesfatin-1 düzeylerinde ise (0'dan 3 yıla kadarki sürelerde) süre uzunluğu ile anlamlı yükselme saptanmıştır. 3 yıldan uzun süredir hasta olanlarda bu anlamlılık kaybolmuştur.

Gerek apelin gerekse nesfatin-1 çalışmalarındaki desen çeşitliliği (psikiyatrik hastalık türü, ırksal farklılık) çalışma sayısının kısıtlılığı, kullanılan metolardaki farklılıklar (insan/hayvan çalışması olması, saklama koşulları) gibi nedenler dolayısıyla bu moleküllerin, psikiyatrik hastalıklarla ilişkisini, ilişkisi varsa düzeyini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görüşündeyiz. Çalışma sonunda

nesfatin-1 ve apelinin depresyonda bir biyomarker olarak kullanılmasının henüz uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1) Angst J. Epidemiology of depression. *Psychopharmacology* 1992; 106 (Suppl):71-4.
- 2) Koroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı Baskı 2* Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2007: 240-64.
- 3) Akiskal HS. Mood Disorders: Introduction and overview. *Compher. Textbook of Psychiatry*, 1th ed. Kaplan HI, Sadock BJ. PA: Williams and Wilkins 1995;1067-79.
- 4) Frasere-Smith N, Lesperance F, Talajic M. The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? *HealthPsychology* 1995; 14: 388-98.
- 5) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Journal of the American Medical Association* 2003;289:3095-105.
- 6) McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K, Soczynska JK, Kennedy SH. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being. *Canadian Journal of Psychiatry* 2006; 51: 274-80.
- 7) McIntyre RS, Park KY, Law CW, Sultan F, Adams A, Lourenco MT. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications. *CNS Drugs* 2010; 24: 741-53.
- 8) Weber-Hamann B, Kopf D, Lederbogen F, Gilles M, Heuser I, Colla M. Activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system and oral glucose tolerance in depressed patients. *Neuroendocrinology* 2005; 81: 200-4.
- 9) Weber-Hamann B, Kratzsch J, Kopf D, Lederbogen F, Gilles M, Heuser I. Resistin and adiponectin in major depression: the association with free cortisol and effects of antidepressant treatment. *Journal of Psychiatric Research* 2007;41: 344-50.
- 10) Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709-12.
- 11) Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 2009;150: 662-671.
- 12) Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Oktar S, Erduran E. High plasma nesfatin-1 level in patients with major depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2011;35(2):497-500.

- 13) Merali Z, Cayer C, Kent P, Anisman H. Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology* 2008;201:115-23.
- 14) Lv SY, Yao-Jun Qin, Hai-Ting Wang, Ning Xu, Yan-Jie Yang, Qiang Chen. Centrally administered apelin-13 induces depression-like behavior in mice. *Brain Research Bulletin* 2012; 88: 574-80.
- 15) Ziora K, Os'wiecimska J, S'wietochowska, Ziora D, Ostrowska Z, Stojewska M, Klimacka-Nawrot E, Dyduch A, Błon'ska-Fajfrowska B. Assessment of Serum Apelin Levels in Girls with Anorexia Nervosa. *Journal of Clinic Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 2935-41.
- 16) Newson MJF, Pope GR, Roberts EM, Lolait SJ, O'Carroll AM. Stress-dependent and genderspecific neuroregulatory roles of the apelin receptor in the hypothalamic- pituitary-adrenal axis response to acute stres. *Journal of Endocrinology* 2013; 216, 99-109.
- 17) Phillips ML, Vieta E. Identifying Functional Neuroimaging Biomarkers of Bipolar Disorder: Toward DSM-V. *Schizophrenia Bulletin* 2007; 33 (4): 893-904.
- 18) Işık E. Duygulanım bozuklukları/Depresyon ve Mani, İstanbul: Boğaziçi Matbaası; 1991;15-55.
- 19) Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Çeviri Editörleri: Aydın H, Bozkurt A. Sekizinci Baskı İstanbul: Güneş Kitabevleri;2007; 1559-1800.
- 20) Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Görsel sanatlar Matbaacılık, Ankara 2003; 5-11.
- 21) Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı, yeniden gözden geçirilmiş 4. baskı (DSM-IV-TR), APA Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E, 2001
- 22) Öztürk M, Uluşahin O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11.Basım, Ankara, 2008; 1,337-427.
- 23) Berrios GA. Depressive and Manic States During the Nineteenth Century. In: Georgotas A, Cancro R, editors. *Depression and Mania*. New York: Elsevier Science Publishing Co, Inc; 1988.
- 24) Babaoğlu A. Psikiyatri Tarihi. İstanbul: Okuyan Us Yayın; 2002;s 56, 95, 188-9.
- 25) Doğan O. Depresyonun Epidemiyolojisi, Duygudurum Bozuklukları Dizisi 2000; 1(1):29-38.
- 26) Kessler RC, McGonagle KA, Nelson CB, Hughes M, Swartz M, Blazer DG. Sex and depression in the National Comorbidity Survey II. *J Affect Disord*. 1994; 30: 15-26.
- 27) Brundtland GH. The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva: World Health Organization; 2001;30.

- 28) Wurtman RJ. Genes, stress, and depression. *Metabolism* 2005;54:16-19.
- 29) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301(5631):386-89.
- 30) Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(49):17316-21.
- 31) Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Volzke H, Lucht M, Freyberger HJ. Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Mol Psychiatry* 2005;10(2):220-4.
- 32) Kaplan&Sadock's comprehensive textbook of pyschiatry. Türkçe 8. Baskı. Cilt 1 sf: 60-71.
- 33) Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry* 1995;152(6):833-42.
- 34) Çevik A, Volkan VD. Depresyonun psikodinamik etyolojisi. *Galenos Tıp Dergisi* 2001; 5: 44-6.
- 35) Lusen PT, Beyer JL, Selis SR, Gwirtsman HE, Shelton RC, Bird RP, Nash JL. Duygudurum Bozuklukları. Günes Kitabevi; 2003.S.290-327.
- 36) Aşkın R. Depresyon El Kitabı. 2nd ed. 1999.
- 37) Akiskal HS. Mood Disorders: Introduction and Overview. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2000. p. 1284-98.
- 38) Özmen M. Depresyonda Dinamik Nedenler. *Duygudurum Dizisi* 2001;6,283-7.
- 39) Lealiy RL 2003, Bilissel Terapi Yöntemleri (Çeviri editörleri: Türkçapar H, Köroğlu E.). Ankara: HYB Yayıncılık; 2007.
- 40) Odağ C. Nevrozlar-2. Halime Odağ Psikanaliz ve Psikoterapi Vakfı Yayınları 2001; 43-44.
- 41) Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*, 2.nd ed. Cambridge University Press 2000; 5: 154-197, 10: 373-80.
- 42) Eşel E, Sofuoğlu S. Depresyonun Nöroendokrinolojisi, *Duygudurum Bozuklukları* 2001; sayı 3: 132-44.
- 43) Pedro L, Delgado MD, Francisco A. *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı* 2007;101-16.

- 44) Rajkowska G. Histopathology of the prefrontal cortex in major depression: what does it tell us about dysfunctional monoaminergic circuits? *Progress in Brain Research* 2000;126, 397–412.
- 45) Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, *Archives of General Psychiatry* 2001; 58, no.6, 545-53.
- 46) Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder, *Cerebral Cortex*, 2002; 12,no.4,386–394.
- 47) Campbell S, MacQueen G. An update on regional brain volume differences associated with mood disorders, *Current Opinion in Psychiatry* 2006; 19, no.1,25-33.
- 48) Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity, *European Psychiatry* 2002;17, no.3,306-10.
- 49) Oliveira SL, Pillat MM, Cheffer A, Lameu C, Schwindt TT, Ulrich H. Functions of neurotrophins and growth factors in neurogenesis and brain repair, *Journal of the International Society for Advancement Cytometry* 2013; 83, no.1,76–89.
- 50) Callaghan CK, Kelly AM. Neurotrophins play differential roles in short and long-term recognition memory, *Neurobiology of Learning and Memory* 2013; 104, 39-48.
- 51) Jiang C, Salton SR. The role of neurotrophins in major depressive disorder, *Translational Neuroscience* 2013; 4, 1, 46-58.
- 52) Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus, *Journal of Neuroscience* 1995;15, 31,1768-77.
- 53) Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide, *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2009;5, 1,433-49.
- 54) Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment, *Psychiatry Investigation* 2010;7, no.4,231-5.
- 55) Tripp A, Oh H, Guilloux JP, Martinowich K, Lewis DA, Sibille E. Brain-derived neurotrophic factor signaling and subgenual anterior cingulate cortex dysfunction in major depressive disorder, *American Journal of Psychiatry* 2012;169, no.11,1194-1202.
- 56) Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren X, Zhang H, Pavuluri MN. Brain-derived neurotrophic factor gene and protein expression in pediatric and adult depressed subjects, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2010,34, no.4,645-51.

- 57) Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients, *Psychiatry Research* 2002;109, no.2, 143-8.
- 58) Kim YK, Won SD, Hur JW. Exploration of biological markers of suicidal behavior in major depressive disorder, *Psychiatry Investigation* 2007; 4, no.1,13–21.
- 59) Lee Y, Lim SW, Kim SY. Association between the BDNF Val66Met polymorphism and chronicity of depression, *Psychiatry Investigation* 2013;10, 56-61.
- 60) Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication, *Biological Psychiatry* 2001; 50, no.4, 260-65.
- 61) Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wortwein G, Madsen TM. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain, *Biological Psychiatry* 2003;54, no.7,703-9.
- 62) Muller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain, *Neuropsychopharmacology* 2000,23, no.2, 205-15.
- 63) Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2005;255, no.6,381-86.
- 64) Lang UE, Bajbouj M, Gallinat J, Hellweg R. Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in depressive patients during vagus nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation, *Psychopharmacology* 2006;187, no.1,56-9.
- 65) Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects, *Journal of Neuroscience* 2003;23, no.1,349-57.
- 66) Hansen-Grant SM, Pariante CM, Kalin NH. Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), 2. Baskı, Washington DC, American Psychiatric Press 1998; s.171-94.
- 67) Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry*, 8. Baskı, Baltimore, Williams & Wilkins 1998;s.118-19
- 68) Deuschle M, Blum WF, Englaro P, Schweiger U, Weber B, Pflaum CD, Heuse I. Plasma Leptin in Depressed Patients and Healthy Controls. *Hormone and Metabolic Research* 1996; 28(12): 714-17.

- 69) Nelson JC, Davis JM. DST Studies in Psychotic Depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154: 1497-1503.
- 70) Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry*. 9. Baskı, Lippincott, Williams and Wilkins 2003; 536-39.
- 71) Ceylan ME, Oral T. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, 4. Cilt, *Duygudurum Bozuklukları* 2001; 1: 109-12.
- 72) Maes M, Maes L, Suy E. Symptom profiles of biological markers in depression: a multivariate study. *Psychoneuroendocrinology* 1990; 15: 29-37.
- 73) Gogus AK. Depresyonun klinik belirtileri, *Duygudurum dizisi*, Çizgi Tıp Yayınevi Dergisi 2000; 1, 39-43.
- 74) Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 2009;71:171-86.
- 75) Sasayama D, Hattori K, Wakabayashi C, Teraishi T, Hori H, Ota M, Yoshida S, Arima K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H. Increased cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and those with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2013;47, 401-6.
- 76) Sluzewka A, Rybakowski J, Bosmans E, Sabieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. Indications of immune activation in major depression. *Psychiatry Research* 1996; 64, 161-67.
- 77) Berk M, Wade AA, Kuschker RH, O'Neill-Kerr A. Acute phase proteins in major depression. *Psychosomatic Research* 1997;43, 529-34.
- 78) Gazal M, D.Souza L, Fucolo BA, Wiener CD, Silva RA, Pinheiro RT, Jansen K, Ghislene G, Osés JP, Kaster MP. The impact of cognitive behavioral therapy on IL-6 levels in unmedicated women experiencing the first episode of depression: A pilot study. *Psychiatry Research* 2013;209,742-45.
- 79) Celik C, Erdem M, Cayci T, Ozdemir B, Ozgur Akgul E, Kurt YG, et al. The association between serum levels of neopterin and number of depressive episodes of major depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2010;34(2):372-5.
- 80) Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M, Geffard M, Bosmans E. In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neoepitopes. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127(5):344-54.
- 81) Rybka J, Kedziora-Kornatowska K, Banas-Lezanska P, Majsterek I, Carvalho LA, Cattaneo A. Interplay between the pro-oxidant and antioxidant systems and proinflammatory cytokine levels, in relation to iron metabolism and the erythron in depression. *Free Radic Biologic Medicine* 2013;63C:187-94.

- 82)** Chavda N, Kantharia ND, Jaykaran. Effects of fluoxetine and escitalopram on C-reactive protein in patients of depression. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapy* 2011;2(1):11-16.
- 83)** Galecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Florkowski A, Galecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacol Rep* 2009;61(3):436-47.
- 84)** Kotan VO, Sarandol E, Kirhan E, Ozkaya G, Kirli S. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(5):1284–90.
- 85)** Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(2):89-95.
- 86)** Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *J Affect Disord* 2012;143(1–3):34-8.
- 87)** Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Increased 8-hydroxy-deoxyguanosine, a marker of oxidative damage to DNA, in major depression and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Neuro Endocrinology Letters* 2009;30(6):715-22.
- 88)** Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosomatic Medicine* 2006;68(1):1-7.
- 89)** Jorgensen A, Krogh J, Miskowiak K, Bolwig TG, Kessing LV, Fink-Jensen A. Systemic oxidatively generated DNA/RNA damage in clinical depression: associations to symptom severity and response to electroconvulsive therapy. *Journal of Affective Disorders* 2013;149(1–3):355-62.
- 90)** Chung CP, Schmidt D, Stein CM, Morrow JD, Salomon RM. Increased oxidative stress in patients with depression and its relationship to treatment. *Psychiatry Research* 2013;206(2–3):213-16.
- 91)** Milaneschi Y, Cesari M, Simonsick EM, Vogelzangs N, Kanaya AM, Yaffe K. Lipid peroxidation and depressed mood in community-dwelling older men and women. *PLoS One* 2013;8(6):654-6
- 92)** Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Archive of Medical Research* 2007;38(2): 247-52.
- 93)** Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2014; 48: 102-11.

- 94) Jeong HG, Min BJ, Lim S, Kim TH, Lee JJ, Park JH, Lee SB, Han JW, Choi SH, Park YJ, Jang HC, Kim KW. Plasma adiponectin elevation in elderly individuals with subsyndromal depression. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37, 948-55.
- 95) Diniz BS, Teixeira AL, Campos AC, Miranda AS, Rocha NP, Talib LL, Gattaz WF, Forlenza OV. Reduced serum levels of adiponectin in elderly patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research* 2012;46,1081-85.
- 96) Matsuo K, Nakano M, Nakashima M, Watanuki T, Egashira K, Matsubara T, Watanabe Y. Neural correlates of plasma acylated ghrelin level in individuals with major depressive disorder. *Brain Research* 2012;185-92.
- 97) Zhao G, ESF, Li C. Waist Circumference, Abdominal Obesity, and Depression among Overweight and Obese U.S. Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006, 2011; 11: 130.
- 98) Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives General Psychiatry* 2010; 67: 220-29.
- 99) Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman AT. Obesity and onset of significant depressive symptoms: results from a prospective community-based cohort study of older men and women. *J Clin Psychiatry* 2009; 71: 391-99.
- 100) Xia Z, DePierre J.W, Nassberger L. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells. *Immunopharmacology* 1996;34, 27-37.
- 101) Schiepers J, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2005;29, 201-17.
- 102) Hung CI, Weng LJ, Su YJ, Liu CY. Depression and somatic symptoms scale: a new scale with both depression and somatic symptoms emphasized. *Psychiatry Clininic Neuroscience* 2006;60(6),700-08.
- 103) Hsu SC, Wang SJ, Liu CY, Juang YY, Yang CH, Hung CI. The impact of anxiety and migraine on quality of sleep in patients with major depressive disorder. *Comprehensive Psychiatry* 2009;50 (2),151-57.
- 104) Greco T, Eckert G, Kroenke K. The outcome of physical symptoms with treatment of depression. *Journal of General Internal Medicine* 2004;19(8),813-18.
- 105) Vieta E, Sanchez-Moreno J, Lahuerta J, Zaragoza S. Subsyndromal depressive symptoms in patients with bipolar and unipolar disorder during clinical remission. *Journal of Affective Disorders* 2008;107 (1–3), 169-74.
- 106) Hung CI, Liu CY, Wang SJ, Juang YY, Yang CH. Somatic symptoms: an important index in predicting the outcome of depression at six-month and two-year follow-up points among out patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2010;125(1–3), 134-40.

- 107)** Sperner-Unterweger, B, Kohl, C, Fuchs D. Immune changes and neuro transmitters: possible interactions in depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2014;268-76
- 108)** Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2012;83(5),495-502.
- 109)** McNamara RK, Lotrich FE. Elevated immune-inflammatory signaling in mood disorders: a new therapeutic target? *Expert Review of Neurotherapeutics* 2012;12(9), 1143-61.
- 110)** Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology and Therapeutics* 2011;130(2),226-38.
- 111)** Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and depression. *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 2013; 14: 135-51.
- 112)** Capuron L, Ravaud A, Gualde N, Bosmans E, Dantzer R, Maes M. Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2 based therapy. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26(8),797-808.
- 113)** Su KP. Biological mechanism of antidepressant effect of omega-3 fattyacids: how does fish oil act as a 'mind-body interface'? *Neuro-Signals* 2009;17(2),144-52.
- 114)** Altunkaynak BZ, Ozbek E. Yağ dokusu endokrin bir organ midir? *Dicle Tıp Dergisi* 2005; 32(4): 211-17.
- 115)** Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3(5): 705-13.
- 116)** Wozniak S, Gee L, Wachtel M, Frezza E. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. *Digestive Diseases and Sciences* 2009; 54(9): 1847-56.
- 117)** Liu Y, Song CY, Wu SS, Liang QH, Yuan LQ, LiaoEY. Novel adipokines and bone metabolism. *Internal Journal of Endocrinology* 2013; 2013: 895045.
- 118)** Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1998; 251(2): 471-76.
- 119)** O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, Pope GR. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *Journal of Endocrinology* 2013; 219(1):13-35.
- 120)** Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpenne C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146(4): 1764-71.

- 121)** Falcao-Pires I. The apelinergic system: a promising therapeutic target. *Expert Opinion Therapeutic Targets* 2010;14, 633-45.
- 122)** Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regulatory Peptides* 2001; 99(2-3): 87-92.
- 123)** Kawamata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, Nishizawa N, Kitada C, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research* 2001; 1538(2-3): 162-71.
- 124)** Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacology & Therapeutics* 2005;107,198 – 211.
- 125)** Cheng B, Chen J, Bai B, Xin Q. Neuroprotection of apelin and its signaling pathway. *Peptides* 2012;37,171–173.
- 126)** Falcao-Pires I, Castro-Chaves P, Miranda-Silva D, Lourenco AP, Leite-Moreira AF. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discovery Today* 2012; 17, 15/16.
- 127)** Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Medical Science Monitor* 2006; 12(6): 112-19.
- 128)** Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt A, Mayranpaa M, Sarman B, Seres L, Skoumal R, Lako-Futo Z, deChatel R, Ruskoaho H, Toth M. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 308(3): 480-85.
- 129)** Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Port Cardiol* 2005; 24(10): 1263-76.
- 130)** Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, Osmond DH, George SR, O'Dowd BF. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *Journal of Neurochemistry* 2000; 74(1): 34-41.
- 131)** Charles CJ, Rademaker MT, Richards AM. Apelin-13 induces a biphasic haemodynamic response and hormonal activation in normal conscious sheep. *Journal of Endocrinology* 2006; 189(3): 701-10.
- 132)** Hashimoto T, Kihara M, Ishida J, Imai N, Yoshida S, Toya Y, Fukamizu A, Kitamura H, Umemura S. Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2006; 26(6): 1267-72.
- 133)** Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin Receptor Nomenclature,

- Distribution, Pharmacology and Function. *Pharmacological Reviews* 2010; 62(3): 331-42.
- 134)** Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, Lenkei Z, El Messari S, Gallatz K. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *Journal of Neurochemistry* 2001; 77(4), 1085-96.
- 135)** Roberts EM, Newson MJ, Pope GR, Landgraf R, Lolait SJ, O'Carroll AM. Abnormal fluid homeostasis in apelin receptor knockout mice. *Journal of Endocrinology* 2009; 202 453-62.
- 136)** Tobin VA, Bull PM, Arunachalam S, O'Carroll AM, Ueta Y, Ludwig M. The effects of apelin on the electrical activity of hypothalamic magnocellular vasopressin and oxytocin neurons and somatodendritic peptide release. *Endocrinology* 2008; 149 6136-45.
- 137)** Wang GY, Anini Y, Wei W, Qi X, O'Carroll AM, Mochizuki T, Wang HQ, Hellmich MR, Englander EW, Greeley GH. Apelin, a new enteric peptide: Localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinology* 2004; 145(3): 1342-48.
- 138)** Lambrecht NWG, Yakubov I, Scott D, Sachs G. Identification of the K efflux channel coupled to the gastric H-K-ATPase during acid secretion. *Physiological Genomics* 2005; 21(1): 81-91.
- 139)** Winzell MS, Magnusson C, Ahren B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regulatory Peptides* 2005; 131(1-3): 12-17.
- 140)** Wang GY, Kundu R, Han S, Qi X, Englander EW, Quertermous T, Greeley GH. Ontogeny of apelin and its receptor in the rodent gastrointestinal tract. *Regulatory Peptides* 2009; 158(1-3): 32-39.
- 141)** Lv SY, Yang YJ, Qin YJ, Mo JR, Wang NB, Wang YJ, Chen Q. Central apelin-13 inhibits food intake via the CRF receptor in mice. *Peptides* 2012; 33(1): 132-38.
- 142)** Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, Osmond DH, George SR, O'Dowd BF. Characterization of Apelin, the Ligand for the APJ Receptor *Journal of Neurochemistry* 2000;74,1.
- 143)** Reaux A, Gallatz K, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Distribution of apelin-synthesizing neurons in the adult rat brain *Neuroscience* 2002; 113, 3, 653-62.
- 144)** Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neuroscience Letters* 2003;353,1-4.
- 145)** Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillon W, Dakin K, Sajedi A, Ghatei M, Bloom S. The Effects of Centrally Administered Apelin-13

- on Food Intake, Water Intake and Pituitary Hormone Release in Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002;291, 1208-12.
- 146)** O'Shea M, Hansena MJ, Tatemoto K, Morris MJ. Inhibitory Effect of Apelin-12 on Nocturnal Food Intake in the Rat. *Nutritional Neuroscience* 2003;6,3:163-67.
- 147)** Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ, Garcia-Fuentes E. Apelin Levels Are Increased in Morbidly Obese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Obesity Surgery* 2009;19:1574-80.
- 148)** Kagiya S, Fukuhara M, Matsumura K, Lin Y, Fujii K, Iida M. Central and peripheral cardiovascular actions of apelin in conscious rats. *Regulatory Peptides* 2005;125,55-59.
- 149)** O'Carroll A-M, Don AL & Lolait SJ. APJ receptor mRNA expression in the rat hypothalamic paraventricular nucleus: regulation by stress and glucocorticoids. *Journal of Neuroendocrinology* 2003;15,1095-101.
- 150)** Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regulatory Peptides* 2005, 132,27-32.
- 151)** Christensen, L. The effect of food intake on mood. *Clinical Nutrition* 2001;20,161-66.
- 152)** Licinio-Paixao J. Hyperinsulinemia; a mediator of decreased food intake and weight loss in anorexia nervosa and major depression. *Medical Hypotheses* 1989;28, 125-30.
- 153)** Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRHR) antagonists to treat depression and anxiety. *Journal of Psychiatric Research* 1999;33, 181-214.
- 154)** Kokare DM, Dandekar MP, Singru PS, Gupta GL, Subhedar NK. Involvement of Alpha-MSH in the social isolation induced anxiety and depression-like behaviors in rat. *Neuropharmacology* 2010,58, 1009-18.
- 155)** Stogner KA, Holmes PV. Neuropeptide-Y exerts antidepressant-like effects in the forced swim test in rats. *European Journal of Pharmacology* 2000;387, 9-10.
- 156)** Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Anderson JG, Jung S, Birnbaum S, Yanagisawa M, Elmquist JK, Nestler EJ, Zigman JM. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nature Neuroscience* 2008;11, 752-53.
- 157)** Stengel A, Goebel-Stengel M, Wang L. Nesfatin-1 (30-59) but not the N- and C-terminal fragments, nesfatin-1 (1-29) and nesfatin-1 (60-82) injected intracerebroventricularly decreases dark phase food intake by increasing inter-meal intervals in mice. *Peptides* 2012;35: 143-48.

- 158)** Gonzalez R, Kerbel B, Chun A, Unniappan S. Molecular, cellular and physiological evidences for the anorexigenic actions of nesfatin-1 in goldfish. *Plos One* 2010; 5: e15201.
- 159)** Kohno D, Nakata M, Maejima Y. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology* 2008; 149: 1295-1301.
- 160)** Goebel M, Stengel A, Wang L. Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neurosci Lett* 2009; 452: 241-46.
- 161)** Inchoff T, Stengel A, Peter L. Novel insight in distribution of nesfatin-1 and phospho-mTOR in the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats. *Peptides* 2010; 31: 257-62.
- 162)** Stengel A, Goebel M, Yakubov I. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 2009; 150: 232-38.
- 163)** Zhang AQ, Li XL, Jiang CY. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16: 1735-41.
- 164)** Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E. Nesfatin-1: Distribution and Interaction with a G Protein-Coupled Receptor in the Rat Brain. *Endocrinology* 2007; 148: 5088.
- 165)** Foo K, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience* 2008; 156: 563-79.
- 166)** Stengel A, Tache Y. Nesfatin-1-Role as possible new potent regulator of food intake. *Regulatory Peptides* 2010;163,18-23.
- 167)** William F. Colmers less fat with nesfatin-1. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2007; 18: 131-32.
- 168)** Stengel A, Goebel M, Wang L, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology* 2009;150:4911-19.
- 169)** Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, Ando A, Kurita H, Damdindorj B, Takano E, Gantulga D, Iwasaki Y, Kurashina T, Onaka T, Dezaki K, Nakata M, Mori M, Yada T. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropinreleasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic - pituitary - adrenal axis. *Aging* 2010; 2,11.
- 170)** Konczol K, Bodnar I, Zelena D, Pinter O, Papp RS, Palkovitz M, Nagy GM. Nesfatin-1/NUCB2 may participate in the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. *Neurochemistry International* 2010; 57(3):189-97.

- 171)** Garcia-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. *Journal of Molecular Endocrinology* 2010;45, 281-90.
- 172)** Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Buße P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoendocrinology* 2013; 2502-10.
- 173)** Bonnet MS, Pecchi E, Trouslard J, Jean A, Dallaporta M, Troadec JD. Central nesfatin-1 expressing neurons are sensitive to peripheral inflammatory stimulus. *Journal of Neuroinflammation* 2009; 6: 27.
- 174)** Merali Z, McIntosh J, Kent P, Michaud D, Anisman H. Aversive and appetitive events evoke the release of corticotropin-releasing hormone and bombesin-like peptides at the central nucleus of the amygdala. *Journal of Neuroscience* 1998;18(12):4758-66.
- 175)** Koob GF, Heinrichs SC. A role for corticotropin releasing factor and urocortin in behavioral responses to stressors. *Brain Research* 1999;848(1-2):141-52.
- 176)** Ahima RS, Flier JS: Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62: 413-37.
- 177)** Spinazzi R, Andreis PG, Rossi GP, Nussdorfer GG. Orexins in the regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Pharmacology Reviews* 2006;58(1):46-57.
- 178)** Emul HM, Serteser M, Kurt E, Ozbulut O, Guler O, Gecici O. Ghrelin and leptin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(6): 1270-4.
- 179)** Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptides and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology* 2008;85(1):1-74.
- 180)** Liu J, Garza JC, Truong HV, Henschel J, Zhang W, Lu XY. The melanocortinergic pathway is rapidly recruited by emotional stress and contributes to stress-induced anorexia and anxiety-like behavior: *Endocrinology* 2007;148(11):5531-40.
- 181)** Gunay H, Tutuncu R, Aydın S, Dag E, Abasli D. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37, 1949-53.
- 182)** Bez Y, Ari M, Ozturk OH, Oktar S, Can Y. Increased Plasma Nesfatin-1 Levels in Patients with Obsessive Compulsive Disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2012; 22, 1.
- 183)** Emul M, Karamustafalioglu N, Kalelioglu T, Genc A, Tasdemir A, Gungor FC, Incir S, Seven A. The nesfatin-1 level in male patients with manic episode and alterations of nesfatin-1 level after antipsychotic and electroconvulsive treatment. *Journal of Affective Disorders* 2013;151,3:849-53.

- 184)** Bloem, B, Xu L, Morava E, Faludi G, Palkovits M, Roubos EW, Kozicz T. Sex-specific differences in the dynamics of cocaine and amphetamine regulated transcript and nesfatin-1 expressions in the midbrain of depressed suicide victims vs. controls. *Neuropharmacology* 2012;62, 297-303.
- 185)** Vas S, Adori C, Konczol K, Katai Z, Pap D, Papp RS, Bagdy G, Palkovits M, Toth ZE. Nesfatin-1/NUCB2 as a potential new element of sleep regulation in rats. *PLoS One* 2013; 8(4): e59809.
- 186)** Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, Koyama K, Amitani M, Harada T, Yasuhara D, Inui A. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides* 2011; 32, 1, 150-53.
- 187)** Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960;23: 56-62.
- 188)** Akdemir A, Turkcapar MH, Orsel S, Demirergi N, Dag I. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive Psychiatry* 2001;42: 161-65.
- 189)** Guy W. *Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication 1976; 218-22.
- 190)** Zhang CR, Xia CM, Jiang MY, Zhu MX, Zhu JM, Du DS, Liu M, Wang J, Zhu DN. Repeated electroacupuncture attenuating of apelin expression and function in the rostral ventrolateral medulla in stress-induced hypertensive rats. *Brain Research Bulletin* 2013;53-62
- 191)** Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *Journal of Affective Disorders* 2013;150, 2,384-88.
- 192)** Krist J, Wieder K, Kloting N, Oberbach A, Kralisch S, Wiesner T, Schon MR, Gartner D, Dietrich A, Shang E, Lohmann T, Dreßler M, Fasshauer M, Stumvoll M, Bluher M. Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Obesity Facts* 2013; 6: 57-69.
- 189)** Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, Dray C, Kovacicova M, Kovacova Z, Hejnova J, Stich V, Valet P. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *European Journal of Endocrinology* 2008;158(6): 905-10.
- 191)** Stengel A, Tache Y. Minireview: Nesfatin-1, An Emerging New Player in the Brain-Gut, Endocrine, and Metabolic Axis. *Endocrinology* 2011; 152,11:4033-38.
- 192)** Tan BK, Hallschmid M, Kern W, Lehnert H, Randeve HS. Decreased Cerebrospinal Fluid/Plasma Ratio of the Novel Satiety Molecule, Nesfatin-1/NUCB-2 in Obese Humans: Evidence of Nesfatin-1/NUCB-2 Resistance and Implications for Obesity Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;69,4.

- 193)** Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and Cell Biology* 2013;139, 6,909-18.
- 194)** Zegers D, Beckers S, Mertens IL, Van Gaal LF, Van Hul W. Association between polymorphisms of the Nesfatin gene, NUCB2, and obesity in men. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011;103, 3: 282-86.

EKLER

EK A. Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

1. Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0. Yok

1.Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor

2.Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor

3.Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor

4.Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor

2. Suçluluk duyguları

0.Yok

1.Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor

2.Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor

3.Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları

4.Kendisini ihbar veya itham eden sesler işitiyor ve / veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor

3. İntihar

0. Yok

1.Hayatı yaşamaya değer bulmuyor

2.Keşke Ölmüş olsaydım diye düşünüyor ve benzer düşünceler besliyor

3.İntiharı düşünüyor veya bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor

4.İntihar girişiminde bulunmuş (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir)

4. Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor

1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi

2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayetçi

5. Gece yarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok

1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi

2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın)

6. Sabah erken uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok

1. Sabah erken uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor

2. Sabah erken uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor

7. Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorunu yok

1. Aktiviteleriyle, işiyle veya boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor

2. Aktivitelerine, işine veya boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş, bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor veya başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor)

3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere veya servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 3 puan verilir

8. Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşmaları normal

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediyor

2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor

3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor

4. Tam stuporda

9. Ajitasyon

0. Yok

1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor

2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor

10. Psişik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok

1. Subjektif gerilim ve irritabilite

2. Küçük şeylere üzüliyor

3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor

4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor

11. Somatik anksiyete (Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar: Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme. Kardiyovasküler:

Palpitasyon, baş ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.)

0.Yok 1.Hafif 2. İlimli 3.Şiddetli 4.Çok şiddetli

12.Somatik semptomlar

0. Yok

1.Ekstremiteelerde, sırtta veya başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma

2.Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir

13. Gastrointestinal semptomlar

0. Yok

1.İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor

2.Personel zorlamasa yemek yemiyor. Bağırsakları veya gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor veya ilaca ihtiyaç duyuyor

14.Genital semptomlar (Libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok 1.Hafif 2.Şiddetli

15. Hipokondriyaklık

0. Yok

1.Kuruntulu

2.Aklını sağlık konularına takmış durumda

3.Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor

4.Hipokondriyaklık delüzyonları

16. Zayıflama (A veya B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesi (Anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok

1.Önceki hastalığına bağlı kilo kaybı

2.Kesin (hastaya göre) kilo kaybı

B. Psikiyatrist tarafından yapılan hastanın haftada bir tartıldığı kontrollerinde

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama

1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama

17. Durumu hakkında görüşü

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde

1.Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor

2.Hasta olduğunu kabul etmiyor

Psikiyatri A.B.D Depresyon Sosyodemografik Özellikler Formu

1-Hastanın Adı-Soyadı:

2- Cinsiyeti: 1-Erkek 2-Kadın

3-Doğum tarihi:

4-Telefon numarası (cep ve ev):

5-Medeni durumu: 1-Bekar 2-Evli 3-Boşanmış 4-Dul

6- Boy: Kilo 1: Kilo 2: Bel çev. 1: Bel Çev. 2: Sigara:

7-Mesleği:

1-Yok 2-Serbest meslek 3-Memur 4-işçi 5-Çiftçi 6- Öğrenci

8- Eğitim düzeyi: 1-Eğitimsiz 2-İlk 3-Orta 4-Lise 5-Yüksekokul-Fakulte

9-Hasta kaç kez yatarak tedavi görmüş?

1-Hiç 2- 1-3 3- 4-5 4- 6 ve daha fazlası

10- Kaç yıldır psikiyatrik tedavi görüyor:

11-Tedavi öncesi geçen süre:

12- Aile ve yakınlarında psikiyatrik hastalık öyküsü

1)Yok 1) Depresyon 2) Bipolar 3) Anksiyete boz. 4) Psikotik Boz. 5) Diğer

13 -Suisid girişimi var mı? a) Var b) Yok

14- EKT almış mı? a) Evet b) Hayır

15- Ailede suisid öyküsü a) Var b) Yok

16- HAM-D 1: HAM-D 2 : CGI 1: CGI 2:

9-ÖZGEÇMİŞ

10.11.1983 yılında Samandağ'da doğdum. İlk öğrenimimi M. Akif ERSOY ilkokulunda tamamladıktan sonra 1994 yılında Yüksel ACUN Anadolu Lisesi'ne başladım. 2001 yılında Yüksel ACUN Anadolu Lisesi'ne mezun olduktan sonra Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2008 yılında mezun oldum. 2008-2009 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Van Erçek Sağlık Ocağı'nda görev yaptım. Temmuz 2010 halen devam etmekte olduğum Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD'de asistan doktor olarak başladım.