

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**DEPRESYON HASTALARINDA SERUM ADRENOMEDULLİN  
VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ**

**Dr. Gözde BACIK YAMAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Abdullah AKPINAR**

**Bu tez SDÜ bilimsel araştırma projeleri yönetim birimi tarafından 3174-TU1-12  
proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ISPARTA - 2012**

## ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı veren, her konuda arkamda olduğunu bildiğim Prof. Dr. Ramazan Özçankaya'ya, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, kötü zamanlarımda desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. İnci Meltem Atay'a, bana zaman ve emek harcayan, sabır gösteren, hayatımda başka bir bakış açısı kazandıran tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Abdullah Akpınar'a, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, asistanı olarak daha uzun süre çalışmak isteyeceğim Yrd. Doç. Dr. Arif Demirdaş'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Psikiyatri asistanı olarak ilk bilgilerimi öğrendiğim, kısa sürede olsa asistanı olduğumu söylemekten mutlu olduğum halen Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik şefi olan Doç. Dr. İbrahim Eren'e, Karadeniz Teknik Üniversitesindeki tıp eğitimimde psikiyatriyi sevmemi sağlayan hocalarım Prof. Dr. Kemal Sayar, Prof. Dr. Mustafa Bilici ve Doç. Dr. Çiçek Hocaoglu'na sonsuz minnet ve saygılarımı sunarım.

Her zaman tecrübelerini benimle paylaşan başta Dr. Ali Metehan Çalışkan, Dr. Sevil Altıncılıç ve Dr. Sıla Çalışkan olmak üzere uzman olmuş arkadaşlarıma ve halen desteklerini esirgemeyen mesai arkadaşlarım Dr. Gülin Özdamar Ünal, Dr. Bilal Tanrıtanır, Dr. Cafer Çağrı Korucu, Dr. Rümeyza Yaman, Dr. Hasan Balaban ve Dr. Fatma Kaplan Başal'a teşekkürü borç bilirim.

Öğrencilik, asistanlık dönemlerimde ve tez sürecim boyunca en sıkıntılı, en mutlu anlarımı paylaştığım sevgili dostum Dr. Duygu Zorlu Karayiğit'e teşekkür ederim.

Rotasyonlarım boyunca bilgilerinden faydalandığım hocalarım. Prof. Dr. Serpil Demirci, Prof. Dr. Süleyman Kutluhan, Doç. Dr. Hasan Rıfat Koyuncuoğlu, Yrd. Doç. Dr. Evrim Aktepe, Yrd. Doç. Dr. Vedat Ali Yürekli'ye, arkadaşlarım Dr. Özden Kum, Dr. Melike Doğan, Dr. Funda Özay Eroğlu, Dr. Adem Işık, Dr. Burcu Kurt, Dr. Hatice Değirmenci, Dr. Nihat Şengeze, Dr. Esra Taşkiran, Dr. Orhan Kocaman'a ve tezimin istatistik sürecinde yardımını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Hikmet Orhan'a teşekkür ederim.

Her zaman desteklerini hissettiğim psikiyatride ekip çalışmasını birlikte iyi yaptığımızı düşündüğüm, başta servis sorumlu hemşiremiz Gizem Kaya olmak üzere Sema Akbaş, Mürşide Demircan'a ve halen başka kurumlara geçmiş olan arkadaşlarım Zeliha Alav, Fatma Tuna, Fazilet Demirdaş ve Gülay Korkmaz Çetin'e, tezimin laboratuvar sürecinde yardımlarını esirgemeyen Hakan Doğangönül'e, gösterdikleri sabır ve teknik destekten dolayı sekreterlerimiz Deniz Eren, Funda Gürbüz, Zerrin Sencer, Songül Şahin ve Nurcan Çulha'ya teşekkür ederim.

Desteğinden dolayı Süleyman Demirel Üniversitesi bilimsel araştırma projeleri yönetim birimine teşekkür ederim.

Tezimin istatistiklerinin yapılma sürecinde yardımını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi istatistik bölümünden Dr. Nihal Ata'ya ve tez sürecim boyunca her anlamda yanımda olan Hatice Karcı'ya teşekkürü borç bilirim.

Bugün burada olmamı sağlayan, bana hep güvenen sevgili ailem; babam Aydın Bacık, annem Gülten Bacık ve kardeşim Özge Bacık'a saygı ve minnetlerimi sunarım.

Üniversiteden beri her sınavımda olduğu gibi bu dönemimde de bana destek olan, her zaman arkamda olduğunu bildiğim eşim Dr. Emre Yaman'a ve varlığıyla hayatıma başka bir anlam katan kızım Derin Yaman'a sonsuz minnetle teşekkür ederim.

**Dr. Gözde BACIK YAMAN**

**Isparta, Kasım 2012**

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Majör Depresyon .....	3
2.1.1. Tarihçe ve Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Klinik Özellikleri .....	11
2.1.4. Unipolar Depresyon, Bipolar Depresyon Ayırıcı Tanısı .....	13
2.1.5. UP/BP Ayırımında Afektif Mizaç Özellikleri .....	17
2.2. Adrenomedullin .....	19
2.2.1. Tarihçe .....	19
2.2.2. Adrenomedullinin Moleküler Özellikleri .....	19
2.2.3. Adrenomedullin Sentezi ve Metabolizması .....	20
2.2.4. Adrenomedullinin Plazma Seviyesini Etkileyen Faktörler .....	21
2.2.5. Adrenomedullinin Dokulardaki Dağılımı .....	21
2.2.6. Adrenomedullinin Kardiyovasküler Sistem Etkileri .....	22
2.2.7. Adrenomedullinin Renal Etkileri .....	23
2.2.8. Adrenomedullinin Endokrin Sistemdeki etkileri .....	24
2.2.9. Adrenomedullin İnflamasyon ve Sepsisteki Etkileri .....	25
2.2.10. Adrenomedullinin Anjiogenez, Büyüme ve Kanserdeki Etkisi .....	25
2.2.11. Adrenomedullinin Diğer Nörohümorale Sistem Etkileri .....	26
2.2.12. Adrenomedullinin Santral Sinir Sistemi Etkileri .....	26
2.2.13. Adrenomedullinin Psikiyatrik Hastalıklardaki Rolü .....	28
2.3. Nitrik Oksit .....	31
2.3.1. Kimyasal Özellikleri .....	31
2.3.2. Nitrik Oksit Sentezi .....	33
2.3.3. Nitrik Oksit Düzeyini Etkileyen Durumlar .....	33
2.3.4. Nitrik Oksiti Vücut Sistemlerdeki Rolü .....	34
2.3.5. Merkezi Sinir Sistemindeki Fizyolojik Rolü .....	36

2.3.6. Nitrik Oksitin Merkezi Sinir Sistemindeki Patolojik Rolü.....	38
2.3.7. Nitrik Oksitin Psikiyatrik Hastalıklardaki Rolü .....	38
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>44</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>48</b>
4.1. Sosyodemografik Özellikler.....	48
4.2. Serum ADM Değerleri .....	50
4.3. Serum Nitrik Oksit Değerleri .....	50
4.4. Adrenomedullin ve NO Değerleri Arasındaki Korelasyon .....	51
4.5. Depresif Belirtilerin Süresi ile ADM ve NO Düzeyleri Arası İlişki .....	51
4.6. HDDÖ Toplam ve Alt Madde Puanları ile ADM ve NO Arası İlişki.....	51
4.7. Retardasyon Süresi ile ADM ve NO Düzeyleri Arası İlişki .....	52
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>55</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>60</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>61</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>62</b>

**KISALTMALAR**

<b>HPA</b>	: Hipotalamo Pituitier Adrenal
<b>ADM</b>	: Adrenomedullin
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>CGRP</b>	: Kalsitonin Gen Related Peptid
<b>CRH</b>	: Kortizol Serbestleştirici Hormon
<b>MRI</b>	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
<b>REM</b>	: Hızlı Göz Hareketleri
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropin Hormon
<b>UP</b>	: Unipolar
<b>BP</b>	: Bipolar
<b>BPB</b>	: Bipolar Bozukluk
<b>BOS</b>	: Beyin Omirilik Sıvısı
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>NOS</b>	: Nitrik Oksit Sentaz
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>HDDÖ</b>	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
<b>TRH</b>	: Tiroid serbestleştirici hormonun
<b>PANS</b>	: Pozitif semptom değerlendirme ölçeği
<b>BRMÖ</b>	: Bech- Rafaelsan mani ölçeği

**TABLULAR DİZİNİ**

<b>Tablo 1.</b> Bipolar ve unipolar depresyonlar arasındaki klinik farklar.....	15
<b>Tablo 2.</b> Bipolar Bozukluğun göstergesi olabilecek özellikleri gösteren tablo.....	16
<b>Tablo 3.</b> Sosyodemografik veriler özeti .....	49
<b>Tablo 4.</b> Rutin laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırması.....	50
<b>Tablo 5.</b> ADM ve NO ortalama düzeyleri ve aralarındaki korelasyon. ....	51
<b>Tablo 6.</b> Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği toplam puanları ve alt puanları ile ADM ve NO arası ilişki .....	53
<b>Tablo 7.</b> HDDÖ 8 maddesindeki retardasyon derecelendirmesi ile ADM ve NO arası ilişki .....	54

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Depresyon, birden çok biyolojik psikolojik ve çevresel faktörün birbiriyle etkileşimi sonucu ortaya çıkan biyopsikososyal bir bozukluktur. Altta yatan moleküler mekanizmalar hala anlaşılammıştır (1). Biyolojik faktörler ele alındığında ana hipotezlerden biri bu hastalıkta katekolamin sisteminde düzensizlik olduğudur. Noradrenalin ve serotonin ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur. Depresyonla ilişkili diğer bir biyolojik faktörde hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aks aktivitesinde artmadır. Bununla birlikte depresyon azalmış dopamin aktivitesi ve diğer sinir ileti sistemlerindeki değişiklikler ile de ilişkili olabileceği belirtilmektedir(2).

Adrenomedullin (ADM), 1993 yılında feokromasitoma hücrelerinden ayrıştırılmış yeni düzenleyici bir peptittir. İnsan ADM'i 52 aminoasit içerir, kalsitonin gen related peptid (CGRP) ile kimyasal benzerliğinden dolayı kalsitonin/CGRP/amilin ailesine katılmıştır, geni 11. kromozomda yerleşmiştir (3). İnsan ADM'i mRNAsı feokromasitoma, adrenal medulla, kalp ventrikülleri, böbrek, akciğer, pankreas ve beyinde gösterilmiştir.

Merkezi sinir sisteminde ADM nörotransmitter olarak immun fonksiyona da sahiptir (4). Aynı zamanda adenilat siklaz aktivasyonu ve NO salınımını stimüle ederek vazodilatasyona neden olur (5). Literatürde depresyonda ADM düzeyine bakılan bir çalışma olmamakla birlikte şizofreni, bipolar bozukluk ve otizm ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır(6-8).

Nitrik oksit periferik organlarda ve nöronlarda bulunan, NOS enzim aktivitesi ile L-arjininden sentezlenen çözünür bir gazdır. NO serbest oksijen radikalidir aynı zamanda MSS'de nörotransmitter ve hücre içi ikincil mesajcı olarak görev yapar. Difüzyon yeteneği sayesinde beyinde yaygın ve önemli bir görev üstlenir (9). Nitrik oksitin şizofreni, bipolar bozukluk, otizm, depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların patogeneğinde yer aldığı gösterilmiştir (10-15).

Depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda sıklıkla HPA bozuklukları görülür. Nitrik oksit ve ADM'nin de hipotalamo-nörohipofiziel sistem ve HPA düzenlenmesinde fonksiyon gördükleri bilinmektedir (16,17). Depresyon, bipolar



bozukluk ve şizofreni için yapılmış üç büyük çalışmayı birleştiren gen haritalaması kromozom 11p üzerindeki adrenomedullin geninin yanında bulunan tek nükleotid polimorfizimi en önemli sonuç olarak gözlenmiş ve özellikle bipolar II bozukluğuyla ilişkilendirilmiştir (18).

Bu çalışmanın amacı ilk epizot depresyon hastalarında ADM ve NO düzeylerini araştırmaktır. Bununla birlikte depresif semptomların düzeyi, depresyon şiddeti ve süresi ile ADM ve NO arası bir bağlantı olup olmadığını saptamak, depresyonda ADM ve NO arası nasıl bir bağlantı olduğunu ortaya koymak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Majör Depresyon

#### 2.1.1. Tarihçe ve Tanım

Depresyon bilinen psikiyatrik bozuklukların en eskilerinden biridir. Tıp literatüründe depresyonu ilk tanımlayan Hippokrates, depresyonun temelinin fizyoloji ile ilişkili olduğunu açıklamıştır. Hippokrates (M.Ö. 460 - 357) bu tabloyu kara safra fazlalığı ile açıkladığı için “melaine chole” olarak adlandırmış, bunu ‘acı, elem ve gözyaşlarının kaynağı beyindir” biçiminde belirtmiştir (19).

Yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra tanımlayıcı psikiyatrinin etkisi azalmış; özellikle ABD’de ruhsal bozukluklar ve hastalıklar birer tepki (reaksiyon) olarak sınıflandırılmışlardır (20). 1952 yılında yayınlanan DSM-I bu yaklaşımı yansıtmaktadır; duygudurum bozuklukları ‘organik’ ya da ‘reaktif’ olarak ayrılmıştır. DSM-II ‘psikotik’ ve ‘nevrotik’ temel ayrımını yapmakta ve Kraepelin’in yaklaşımını sürdürmektedir. DSM-III’te tanımlayıcı yaklaşım benimsenmekte, bozuklukların tanısı açıkça tanımlanmış ölçütler karşılandığında konabilmektedir (21). 2000 yılından bu yana psikiyatrik bozukluklarının sınıflanmasında yaygın olarak kullanılan DSM-IV’e göre majör depresyon tanısı, iki haftalık bir dönem sırasında depresif duygudurum ya da ilgi kaybı ve anhedoni belirtilerinin en az birinin ve işlevsellik kaybının varlığında; iştah değişiklikleri, uykusuzluk ya da uykuda artış, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması, enerji kaybı, değersizlik ve suçluluk duyguları, konsantrasyon kaybı, ölüm düşünceleri ya da planlarının en az beşinin bulunduğu; bu belirtilerin tıbbi bir durum ya da yaş ile daha iyi açıklanamadığı durumda konulmaktadır (22,23).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri’nde yürütülen önemli epidemiyolojik çalışmalardan biri olan Baltimore Epidemiyolojik Alan Çalışması’nda (Epidemiologic Catchment Area Study) (24) major depresyonun yaşam boyu %8,3 oranında görüldüğü bildirilmiştir. 2001 yılında gerçekleştirilen ‘Ulusal Komorbidite Çalışması Replikasyonunda’ (25) yaşam boyu prevalans %16,2 ve bir yıllık

prevalans %6,6 saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 14 Avrupa ülkesinden toplanan veriler doğrultusunda bir yıllık majör depresyon prevalansını erkeklerde 100.000'de 16, kadınlarda 1000.000'de 27 olarak bildirmiştir (26).

**a) Başlangıç yaşı:** Depresyon kadınlarda 35-45 yaşları arasında, erkeklerde 55-70 yaşları arasında pik yapmaktadır (27).

**b) Cinsiyet:** Tüm dünyada özellikle gelişmiş ülkelerde depresyon oranı kadınlarda erkeklerden fazla bulunmuştur (28). Genel olarak son bir aylık yaygınlığı kadınlarda %5-6, erkeklerde %2-3 düzeyinde olduğu bildirilmektedir (29).

**c) Sosyal Sınıf:** Depresif belirtilerin alt sosyoekonomik düzeydeki kişilerde daha yaygın olarak bulunduğu gösterilmişse de major depresif bozukluğun sosyal sınıflarla belirgin bir ilişkisi saptanamamıştır (30,31).

**d) Ülkeler ve ırklar arasındaki farklar:** Bu konuda genel olarak kabul edilen yaklaşım, tüm toplumlarda duygudurum (mod) bozukluklarının yaygınlığının ırklara göre farklılık göstermemesidir (32,33).

**e) Medeni durum:** Genel olarak major depresif bozukluk en sık kişiler arası ilişkileri olmayan ya da boşanmış ya da ayrı yaşayan insanlarda görülmektedir (34).

**f) Kişilik yapısı:** Major depresif bozuklukta, belirli bir kişilik yapısından söz edilmemekte, burada daha çok obsesif özellikler taşıyan, güvensiz, bağımlı özellikle öfke gibi duyguları ifade etmekte güçlük çeken stressörler karşısında bunaltı geliştirmeye yatkın, eleştirilere karşı duyarlı kişilik özelliklerinden söz edilmektedir(31,32).

**g) Aile öyküsü:** Hastalık birinci derece akrabalarında benzer hastalığı olan kişilerde 1,5 ile 3 kat daha fazla oranda görülür (29). Leonhard, bipolar grupta unipolara göre daha fazla genetik yüklülük olduğuna değinmiş ve çeşitli çalışmalarda bipolar gruptaki hastaların ailelerinde hipomani, unipolar hastaların ailelerinde ise depresyon eğiliminin daha fazla olduğunu belirtmiştir (33,34).

**h) Komorbidite:** Ulusal Komorbidite Çalışması Replikasyonu'nda (25) majör depresif bozukluğu olan bireylerin %72,1'inde başka bir psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği saptanmıştır. Bunun %59,2'sini anksiyete bozukluğu, %24'ünü madde kullanım bozuklukları, %30'unu dürtü denetim bozuklukları

oluşturmaktadır. Depresyon ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları, diyabetes mellitus, HIV enfeksiyonu, irritabl barsak sendromu ve inme gibi fiziksel hastalıklar ile de ilişkilendirilmiştir (35).

**ı) Diğer etkenler:** Veriler, daha sonra depresyon gelişmesiyle en çok ilişkisi olan yaşam olayının 11 yaşından önce yaşanan ebeveyn kaybı olduğunu göstermektedir. Bir depresyon nöbetinin başlamasıyla en çok ilişkisi olan çevresel etken ise eşin kaybedilmesidir (36).

### 2.1.3. Etiyoloji

Depresyonun ortaya çıkmasına yol açan sebepler, psikososyal, genetik ve biyolojik olarak üç ana başlık altında incelenebilir.

#### 1) Psikososyal Sebepler

**a.Yaşananlar ve çevre:** Yaşanan olayların depresyonda temel rol oynadığına inanan araştırmacılar olmakla birlikte bazı araştırmacılar da yaşananların yalnızca depresyonun başlangıcında ve ortaya çıkış zamanında sınırlı bir etkisi olduğunu savunmaktadırlar (37). Çevresinden tutarlı, anlamlı ve uygun destekler alan bireyler kendilerini yıkıcı çevresel streslere karşı daha iyi korurlar. Sosyal destek ağı kalabalık olan kişilerde psikiyatrik rahatsızlıkların görülme ihtimali azalmaktadır(38).

**b.Aile:** Mizaç bozukluklarının özellikle major depresif bozukluğun başlangıcı ve seyri aile dinamikleri ile ilişkili bulunmuştur. Aile psikopatolojilerinin hastalığın iyileşme hızını semptomların tekrar başlamasını ve hastanın iyileşme sonrası uyumunu etkileyebileceğini bildirilmiştir (37).

**c.Hastalık öncesi kişilik özellikleri:** Depresif hastalarda en sık rastlanan kişilik özellikleri aşırı mesuliyet duygusu, bağımlılık, narsistlik, titizlik, güvensizlik ve kolayca suçlanma eğilimidir. Depresif hastaların sıkça görüldüğü bazı kişilik tipleri ise; oral-bağımlı, obsesif-kompulsif ve histrionik kişiliklerdir (37,38).

#### 2) Biyolojik etkenler

##### a. Genetik Etkenler

Unipolar depresyonluların birinci dereceden akrabalarında hastalanma riski genel popülasyona göre iki üç kat yüksektir. Tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma

oranı %40-50 arasında bulunmuştur.(38) Monozigot ikizlerde unipolar depresyon konkordansı 3 veya daha çok nöbet geçirmiş hastalarda %59 iken 3'den az nöbet geçirenlerde bu oran %33 olarak bulunmuştur. Tek yumurta ikizleri ile yapılan değişik çalışmalarda birlikte hastalanma oranı %50-92,5 (ortalama %69) ile dizigot ikizlerinin (ortalama %20) 3,6 katı olarak bulunmuştur. Çalışmalar, unipolar depresyonda soyaçekimin bipolar hastalıkta olduğu kadar olmasa bile, önemli oranda kalıtıldığını düşündürmektedir. Aile çalışmalarından elde edilen veriler bipolar bozukluk, depresyon birlikteliği olduğunu göstermektedir (39,40). Dikkati çeken önemli bir nokta da, bipolar bozukluk hastalarının akrabalarında en sık görülen hastalığın bipolar bozukluk değil unipolar depresyon olmasıdır (41). İkiz çalışmalarında aynı şekilde bipolar bozukluk ile major depresyon arası genetik benzerlik olduğunu göstermektedir (42). DISC1 genini bozan dengeli translokasyon ([1,11] [q42;q14.33]) şizofreni, bipolar bozukluk ve major depresyonun genel fenotipi ile kosegregasyon göstermesi nedeniyle ilk defa tanımlanmıştır (43). Çalışmalarda miyokardiofasiyal sendroma neden olan 22q11 delesyonunun duygudurum bozuklukları içinde riski arttırdığı ile ilgili kanıtlar elde edilmiştir (44,45). Gen haritalama çalışmaları depresyona duyarlılık yaratan genler ortaya konmuştur (46). Şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyon gen haritalama çalışmalarından elde edilen veriler kullanılarak, hastalıklar arası bağlantının genetik kanıtlarının incelendiği çalışmalarda bozuklukları etkileyen genlerin ilişkili olduğu görülmüştür (47).

### **b. Biyojenik aminler**

En çok serotonin ve norepinefrin üzerinde durulmaktadır. Ancak dopamin ve asetilkolin seviyelerindeki değişikliklerin duygudurum bozukluklarına yol açtığına dair görüşler de vardır(37,48).

#### **b.1. Norepinefrin**

Beta adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında azalma olması ile antidepresanlara alınan klinik cevap arasındaki ilişki norepinefrinin depresyon etyolojisindeki rolüne dair en önemli delillerdendir. Presinaptik alfa-2 adrenerjik reseptörler de sinaptik aralığa salıverilen norepinefrin seviyesini azaltarak depresyonda rol oynamaktadırlar (37,48).

### **b.2. Serotonin**

Özgül serotonin geri alım inhibitörlerinin, depresyon tedavisinde başarıyla kullanılmasından sonra, serotoninin depresyon etyolojisinde en önemli nörotransmitter olduğu düşünülmüştür. Ayrıca intihar girişiminde bulunan hastalarda düşük beyin omurlilik sıvısı (BOS) serotonin konsantrasyonları ve trombositlerde serotonin bağlanan bölgelerin yoğunluğunda azalma gözlenmesi bu düşüncüyü desteklemektedir (37,48).

### **b.3. Dopamin**

Rezerpin gibi dopamin miktarında azalmaya yol açan ilaçların depresyona neden olması ve Parkinson hastalığı gibi dopamin konsantrasyonlarının düşük olduğu hastalıklarda depresyonun da sıklıkla birliktelik göstermesi dopaminin depresyonda rolüne ilişkin delillerdir (48). Dopamin reseptörlerinin polimorfizmi ile duygulanım bozukluklarının arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar artarak devam etmektedir. D4 reseptör geni ile major depresyon arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (49).

### **c. Uyku anormallikleri**

Depresif hastaların %60-90'ında çeşitli polisomnografik anormallikler gözlenmektedir. Depresif hastalarda en çok gözlenen polisomnografik bulgular uyku başlangıcının gecikmesi, ilk REM latensinin kısalması ve ilk REM periyodunun süresinde artış, gecenin ilk yarısındaki REM periyotlarının süresinde ve REM yoğunluğunda artış ve delta uykusu süresinde azalmadır (37,50,51).

### **d. Sirkadiyen ritimler**

Mevsim özellikli seyir gösteren depresif bozuklukların etiyolojisinde sirkadiyen ritimlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir

### **e. Nöroimmün regülasyon**

Kortizol sistemindeki disregülasyon immun sistemi etkileyerek, immun sistemin hipotalamik regülasyonunu bozabilmektedir (37,50). Stres ve CRH'nın, immun yanıtın olmadığı durumlarda proinflamatuvar sitokinleri indükledikleri çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve C-reaktif protein, haptoglobin ve Alfa-1 asit glikoprotein gibi akut faz reaktanlarının major depresif hastalarda serum konsantrasyonlarının arttığı bulunmuştur. İnterferon-

alfa tedavisi sırasında yüksek oranlarda major depresyona rastlanıldığı ve antidepresanlara cevap verdiği bilinmektedir (52).

Depresyonda da immun yetersizlik olabileceği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda hastaların yarısında, immun cevabı baskılayan hiperkortizolemi, mitojene karşı lenfosit cevabında azalma saptanmıştır. Depresif hastalarda HPA aksı uyararak immunitede değişikliklere yol açtığı bilinen plazma prostaglandin E seviyelerinde artma tespit edilmiştir (53,54). Depresyon etyolojisine ait son çalışmalarda selenyum ve çinko ile depresyon arasındaki ilişki kurulmuştur. Major depresyonlu hastalarda çinko eksikliği tespit edilmiş olup, selenyum eksikliğinin de depresyona sebep olabileceği ve tedaviye eklenmesi halinde duygudurumun düzeldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (55).

#### **f. Beyin görüntüleme çalışmaları**

Bilgisayarlı tomografi ve MR çalışmalarında özellikle geç yaşlarda başlayan depresyonlarda kaudat çekirdek, putamen boyutlarında küçülme, kortikal atrofi, ventriküllerde genişleme ve subkortikal alanlarda yaygın vasküler değişikliklerin olduğunu gösteren bulgular bildirilmiştir. PET ve SPECT çalışmalarında ise depresyonda frontal ve subkortikal yapılarda düşük serotonin etkinliği olabileceğine dair bulgular vardır. Yine depresif hastalarda SPECT analizi ile sol hemisferde hipoperfüzyon tespit edilmiştir (37,38,56).

#### **g. Nöroanatomik görüşler**

Biyojenik araştırmalardan elde edilen bulgular duygudurum bozukluklarının limbik sistem, bazal ganglionların ve hipotalamus patolojilerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bazal ganglionların ve limbik sistemin hastalıklarında uyku iştah ve cinsel davranışlarda değişiklikler olması ve endokrin, immunolojik ve kronobiyojik ölçümlerdeki değişiklikler bu hastalarda hipotalamusta bir işlev bozukluğunun olduğunu düşündürmektedir (37,48).

#### **h. Diğer nörokimyasal faktörler**

Eldeki veriler kesin olmamakla birlikte GABA, nöroaktif peptitler (özellikle vazopressin ve endojen opiyatlar) duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinde

etkili olabilir. Ayrıca adenilat siklaz, inositol ve kalsiyum gibi ikincil haberci sistemlerinin depresyon etyolojisinde rolü olduğuna dair çalışmalar vardır (37).

Depresyon ve reaktif oksijen radikalleri arası ilişkiyi gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Depresyon hastalarında serum NO, ADA ve XO düzeyleri yüksek bulunurken, tedavi sonrası NO ve XO seviyelerinde düşme saptanmıştır (13). Depresif semptomlar ve NO arası ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada NO ile seksüel disfonksiyon, kilo kaybı, psikomotor retardasyon, kararsızlık ve irritabilite gibi depresif semptomlar arası ilişki saptanmıştır (57).

## **I. Endokrinolojik bozukluklar**

Nöroendokrinofizyolojik araştırmalar, depresyon hastalığının nörobiyolojik yapısının anlaşılmasında önemli gelişmeler sağlamıştır (örneğin; endojen depresyon ayırıcı teşhisinde DST, TRH'ya bozuk TSH cevabı gibi). Depresif hastalığın teşhisi, homojen alt gruplarının belirlenmesi, tedavinin izlenmesinde ve psikofarmakoterapide kliniğe yardımcı olmaktadır (58).

### **I.1. Hipotalamus, pituiter, adrenal aksı**

CRH, ACTH ve kortizol seviyeleri fiziksel ve psöşik streslere cevap olarak artmakta ve hemostazın sağlanmasında, adaptif cevapların geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca duyuşal proses, sensitize olma, ağrı, hafıza ve uyku işlevlerinde de önemli etkileri bulunmaktadır. Genel olarak düşük kortizol seviyeleri duygudurum ve mental durumun normalizasyonunu sağlamaktadır. Buna karşın Addison hastalığında (adrenal yetmezlik) apati, sosyal çekilme, uyku düzensizliği ve yorgunluk belirtileri görölmekte, antidepresan ilaçlarla tedavi olan kişilerde, HPA aks anormallikleri düzelmektedir. Bu ilaçların kortikosteroid reseptör gen ekspresyonunu stimüle ettikleri bulunmuştur (52).

Hipotalamo-pituiter-adrenal eksen anormallikleri depresif bozukluklarda en sık ve tutarlı olarak gösterilmiş olan biyolojik belirleyicilerdendir. Bu anormallikler kısaca şöyle özetlenebilir. Major depresyonlu hastaların çoğunda plazma kortizol konsantrasyonu yükselmiştir. Yani depresyonda kortizol hipersekresyonu vardır. Anormal kortizol düzeylerinin, daha çok terminal insomnia, kilo kaybı ve duygudurumun diürnal değışimi gibi depresyonun negatif semptomlarıyla birlikte olduğu bildirilmiştir. Şiddetli ve psikotik depresyonlarda, ciddi intihar girişimi olan



depresif hastalarda, yatan hastalarda ve ailede afektif bozukluk hikayesi olanlarda bu oran %80-90'a yükselir. Kortizol nonsupresyonunun özellikle psikotik depresyonda pozitif olması, kortizol yüksekliğinin psikotik depresyonun patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşüncesini doğurmuştur (59). Erken yaşamdaki olumsuz olayların ve kronik stresin kortikotropin serbestleştirici hormon içeren hücrelerde uzun süreli değişikliğe yol açtığı ve bu şekilde depresyona yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (60,61). Böylece erken yaşamdaki stresin HPA eksenini üzerinde kalıcı etkiler oluşturarak depresyona eğilim oluşturduğu hipotezi, erken yaşam olaylarının erişkin psikopatolojisinde asıl rolü oynadığını savunan psikoanalitik görüşe de biyolojik bir destek sağlamaktadır (62). ADM'nin hipotalamo-nörohipofizial sistem ve HPA aks düzenlenmesinde fonksiyon gördüğü çalışmalarla gösterilmiştir (16). Aynı zamanda ADM rat ön hipofiz hücre kültürlerinde bazal ve CRH uyarımlı ACTH sekresyonunu arttırmaktadır (63).

### **I.2. Tiroid işlevleri**

Tiroid serbestleştirici hormonun(TRH) nöronal eksitabilite, davranış ve nörotransmitter regülasyonunda direk etkisi bulunmaktadır. Hipertroidizmde genellikle anksiyete, yorgunluk, depresyon, emosyonel labilite ve ajitasyon, hatta nadiren psikoz semptomları gözlenir. Gözlenen bu psikoz semptomları genellikle paranoya şeklindedir. Hipotiroidizmde ise psikomotor yavaşlama, yorgunluk, azalmış libido, depresif mizaç, intihar eğilimi, demans benzeri durum ve sekonder psikotik semptomlar gözlenmektedir (52).

### **I.3. Hipotalamo-pituiter-Büyüme Hormon etkisi**

Gelişim ve puberte için önemini bildiğimiz büyüme hormonunun bazı stres olaylarıyla seviyesinin azaldığı, major depresif bozukluğu ve distimik bozukluğu olan hastaların büyük yüzdesinde büyüme hormonu eksikliği olduğu bilinmektedir. Bazı prepubertal ve erişkin majör depresyonu olan hastalar, insülin tolerans testi sırasında hiposekresyonu göstermektedirler. Bu defisit kolinerjik ve serotonerjik mekanizmalardaki değişikliği yansıttığı ifade edilmiştir (52).

### **I.4. Depresyon ve Prolaktin**

Prolaktin primer olarak reproduktif fonksiyonlarda rol oynamaktadır. Prolaktin metabolizması psikiyatrik bozukluklarda değiştirmektedir. Ancak

hiperprolaktinematik hastalarda depresyon, azalmış libido, stres intoleransı, anksiyete ve artmış irritabilite şikayetleri gözlenmektedir. Bu semptomların ortadan kalkması serum prolaktin seviyelerinin cerrahi veya farmakolojik tedaviye cevap olarak düşmesi ile paralellik gösterir (53). Kortizol gibi, prolaktin salınması da sağlıklı bireylerde serotonerjik ajanlar tarafından uyarılmaktadır. Majör depresyonlu hastalarda çoğunlukla bu serotonerjik ajanlara prolaktin cevabının azalmış olduğu bulunmuş ve bu durum depresyonda beyin serotonin reseptör duyarlılığının azalmış olmasına bağlanmıştır.(52,60)

### **I.5. Depresyon ve Gonadotropinler**

Majör depresyonun kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle bu hastalığın temelinde gonadal işlev bozukluğu olabileceği öne sürülmüştür. Gerçekten de depresyondaki postmenapozal kadınların LH sekresyonunda değişiklikler olduğu saptanmıştır (64,65).

#### **2.1.3. Klinik Özellikleri**

##### **Majör Depresif Epizodun DSM-IV'e göre Tanı Ölçütleri (66)**

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 zevk alamama olması gerekir.

Not: Açıkca genel tıbbi bir duruma bağlı olan ya da duyguduruma uygun olmayan hezeyan ya da hallüsinasyon semptomlarını katmayınız.

1. Ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. kendisini üzgün ya da boşlukta hissediyor) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı görünümü vardır) ile belirti, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.

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

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

Not: Çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması.

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

5. Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da reterdasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınınca 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 (sanrısız 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 (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. 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 uğraşp

durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

Majör depresyon tedavisinde, monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, noradrenalin ve dopamin gerialım inhibitörleri, serotonin ve noradrenalin gerialım inhbitörleri, noradrenerjik (alfa2 antagonizması yoluyla) ve serotonerjik Serotonin 2A Antagonistleri / serotonin gerialım inhibitörleri kullanılmaktadır.

#### **2.1.4. Unipolar Depresyon, Bipolar Depresyon Ayırıcı Tanısı**

DSM IV-TR de Majör depresif bozukluk ve Bipolar bozukluk depresif epizodun tanı kriterlerinin aynı olması Unipolar/Bipolar ayrımını güçleştirmektedir. Bipolar bozukluğun ilk epizodunun genelde depresif epizod olması, bu güçlüğü artırmaktadır. Bipolar bozukluk genellikle ergenlik ve genç erişkinlik döneminde başlar, ilk affektif epizodları %40-60 oranında depresif atak şeklindedir (67,68). Birçok izleme çalışmasında, majör depresyon tanısının izlem süresince, değişik oranlarda bipolar bozukluk tanısına değiştiği bildirilmektedir. Yapılan prospektif bir çalışma sonucunda hızlı semptom başlangıcının, aile ağacında affektif yüklülük ve bipolar bir aile öyküsünün olmasının, farmakolojik hipomani gelişme öyküsünün bipolar sonlanım ile ilişkili prediktörler olduğu ön görülmüştür (69).

Yine uzun dönemli prospektif bir çalışmada, Hindistan Madurai'de 109'u endojen depresyon vakası olan 122 vaka, tanı konulduktan sonra 3 ile 13 yıl arasında izlenmiştir. 42 vaka bipolar tanısına değişmiştir, 28 vaka unipolar olarak kalmıştır. Depresif kutuptan, manik kutpa değişim başlangıç depresif epizodu takip eden 3 yıl içinde görülmektedir. Diğer kaymaların 3 ile 12 yıl arasında olmasına rağmen maninin başlamasından önce depresif epizodların sayısı 1'den 3'e kadar değişmektedir (70).

Demografik açıdan unipolar depresyonda, kadın cinsiyet baskınlığı saptanırken, bipolar depresyon; daha erken yaşta başlama eğilimindedir. Kesitsel olarak bakıldığında bipolar depresyon, bipolar olmayan depresyona göre pek çok yönden farklılık gösterir. Önde gelen belirtilerin, unipolar depresyonda; istek ve enerji kaybı, bipolar bozuklukta ise ajitasyon, psikotik özellikler ve psikomotor

yavaşlama olduğu bildirilmektedir. Epizodların ani ortaya çıkışı ve depresif dönem içinde duygudurum oynaklığının varlığı, bipolar depresyonda gözlenen öteki özelliklerdir (71-73).

Bipolar depresyonu olan hastalar, bipolar bozukluğu olmayan depresyonlu hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla toplam uyku süresinde artma, intihar girişimleri, birden kapanma türü depresyonlar, postpartum başlangıç, bölünmüş REM uykusu gösterirler. Öte yandan anksiyete, aşırı öfke dışavurumları, bedensel yakınmalar, ağrıya duyarlılık ve kilo kaybının da bipolar olmayan depresyonlarda daha sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (74).

Tek başına klinik özelliklerden, Bipolar/Unipolar (BP/UP) ayrımını yapmak olanaksız olsada yapılan tartışma ve araştırmalar sonucunda, ayırıcı tanıda klinisyene yardımcı olmak amacıyla bipolar depresyonla, unipolar depresyon arasındaki, en temel, klinik farklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Unipolar ve bipolar depresyonda, atipik özelliklerin prevalansını saptamaya yönelik çalışmalarda, daha çok bipolar II bozukluğun atipik özellikler sergilediği görülmüştür. Bipolar I hastaların, eşleştirilmiş unipolar depresif hastalara göre, retarde melankolik özellikler sergilediklerini ve daha önceden psikotik depresyon epizodları olma olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (76-79). Mevsimsellik yönünden iki grup arasında fark bulunmamıştır ve bipolar bozukluk için literatür tarafından desteklenen genel, net bir mevsimsel örüntü bulunmadığı, Dünya Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan seride de bildirilmiştir (80). Bununla birlikte mevsimsel özelliğin, unipolar bozukluğa oranla, bipolar bozuklukta daha yaygın olduğuna ilişkin veriler de bulunmaktadır. Unipolar ve bipolar bozuklukların, diğer psikiyatrik bozukluk etkenleri üzerine yapılan çalışmalarda anksiyete bozukluklarının, Bipolar-I bozukluktan farklı olarak; unipolar depresyon ve Bipolar-II bozuklukta yüksek oranlarda yaşam boyu komorbidite gösterdiği görülmektedir (81). Tablo 2'de Bipolar Bozukluk göstergesi olabilecek özellikler, genel hatlarıyla sıklık açısından gösterilmiştir (82).

**Tablo 1.** Bipolar ve unipolar depresyonlar arasındaki klinik farklar (75).

Anksiyete	UP>BP
Aşırı öfke dışavurumları	UP>BP
Bedensel yakınmalar	UP>BP
Psikomotor retardasyon	BP>UP
Psikomotor ajitasyon	UP>BP
Ölçülmüş bedensel etkinlik	UP>BP
Epizodlar arası belirti değişkenliği	BP>UP
Epizod içinde duygudurumda oynaklık	BP>UP
Total uyku süresi	BP>UP
Birden kapanma (shut down) depresyonları	BP>UP
Postpartum epizodlar	BP>UP
Ağrıya duyarlılık	UP>BP
Bölünmüş REM uykusu	BP>UP
Kilo kaybı	UP>BP

Bu farklar, çalışmalarla gösterilmiş olmasına karşın, patognomonik nitelik taşımadığı ve bipolar tanısının, ancak uzunlamasına değerlendirmede, manik ya da hipomanik dönem varlığı ile konulduğu unutulmamalıdır Hipomani hikayesinin tanımlanması sıklıkla zordur. İki yeni çalışmada, çelininebilirlik, fikir uçuşması/yarışması ve psikomotor ajitasyon gibi belirtilerin, kolaylıkla atlanabildiği gösterilmiştir. Kişiler, hipomanik dönemlerinde, kendilerini oldukça iyi hissederler ve bu epizodları spontan olarak bildirmek eğiliminde değillerdir (83).

**Tablo 2.** Bipolar Bozukluğun göstergesi olabilecek özellikleri gösteren tablo(82).

	<b>Bipolar</b>	<b>Unipolar</b>
Madde kötüye kullanımı	Çok yüksek	Orta
Aile öyküsü	Çok sık	Bazen
Mevsimsellik	Sık	Ara sıra
İlk epizodun 25 yaşından önce olması	Çok sık	Bazen
Postpartum hastalık	Çok sık	Bazen
35 yaşından önce psikotik özellikler	Oldukça	Nadir
Atipik özellikler örn. hipersomni, hiperfaji, duygudurum reaktivitesi ve leaden paralizisi	Sık	Ara sıra
Hızlı on/off paterni	Tipik	Olağan dışı
>3, reküren major depresif epizod	Sık	Olağan dışı
Antidepresanın tetiklediği mani/hipomani	Öngörücü	Nadir
Kısa majör depresif epizodlar	Anlamlı	Olağan dışı
Antidepresanların etkinliğinin kaybolması	Anlamlı	Nadir
Karma epizodlar	Ön görücü	Ender
Dışadönüklük, yenilik arama ve yargılama yetisinde bozulma için psikolojik test skorları	Yüksek	Düşük
Hipertimik mizaç	Sık	Ender

### 2.1.5. UP/BP Ayrımında Afektif Mizaç Özellikleri

Akiskal ve Mallya'ya göre (1987) afektif mizaçların tipleri hipertimik mizaç, eşik altı distimik mizaç, irritabl mizaç ve siklotimik mizaç olmak üzere dört tiptir.

**Hipertimik mizaç**, erken başlangıçlı (<21 yaş), nadiren araya giren ötimiyle birlikte aralıklı eşik altı hipomanik özellikler gösterir. Bu kişiler az uyuma alışkanlığına (<6 saat/gün, hafta sonları da dâhil) sahiptirler, yadsıma savunma mekanizmasını çok fazla kullanırlar. Schneiderian hipomanik kişilik özelliklerini (irritabl, neşeli, aşırı iyimser, coşkulu, saf, kendine fazla güvenen, övünge, abartılı, gösterişli olan, gayretli, çok plan yapan, tedbirsiz ve bitmez tükenmez bir dürtüyle koşuşturan, aşırı konuşkan, sıcakkanlı, insan arayan veya dışa dönük aşırı karışan ve başkalarının işine burnunu sokan, baskılanmayan, uyaran arayan veya rastgele cinsel ilişkide bulunan) gösterirler.

**Eşik altı distimik mizaç**, erken başlangıçlı (<21 yaş), başka bir duruma ikincil olmayan aralıklı, düşük şiddette depresif özellikler gösterir. Çok uyuma alışkanlığı (Günde dokuz saatten fazla uyuma ) olan, derin derin düşünen, anhedoni ve psikomotor enerji azlığına meyilli (hepsi sabah saatlerinde daha belirgin) kişilerdir. Schneiderian depresif kişilik özelliklerini (Ümitsiz, kötümser, neşesiz veya eğlenmeyen, sessiz, pasif ve kararsız, şüpheli, aşırı eleştiren veya şikâyet eden, derin derin düşünen ve endişelenen, vicdanlı, kendi kendini disiplinize eden, kendini eleştiren, kendini cezalandıran, kendini küçülten, başarısızlıkları, yetersizlikleri ve olumsuz olaylar hakkında aşırı kafa yoran) gösterirler.

**İrritabl mizaçtaki kişiler** erken başlangıçlı (<21 yaş), nadiren ötimik, çoğunlukla karamsar (irritabilite ve çabuk öfkelenme) olan, derin düşünelere dalmaya meyilli, aşırı eleştiren ve şikâyet eden, mizahtan yoksun şakalar yapan, istenmediği halde sokulup sıkıntı veren, disforik, yerinde duramayan, dürtüsel kişilerdir. Antisosyal kişilik bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu veya nöbet bozukluğu ölçütlerini karşılamazlar.

**Siklotimik mizaç**, erken başlangıçlı (<21 yaş), nadiren ötiminin olduğu, sık, kısa döngüler ile seyrederek. Bir fazdan diğerine önel ve davranışsal görünüm arasında ani geçişlerin olduğu iki dönemli durumlar vardır. Önel görünüm bitkin, halsiz-canlı, öforik, kötümserlik-iyimserlik, zihinsel konfüzyon-keskinleşmiş ve



yaratıcı düşünce, düşük kendine güven-aşırı kendine güven arasında değişen benlik saygısı şeklindeyken, davranışsal görünüm azalmış sözel dışavurum-çok konuşma, aşırı uykulu-aşırı uyanık, nedensiz sulu gözlülük-aşırı şakacılık, içe dönük kendini soyutlama-sınırsız insan arama şeklindedir (84,85).

Akiskal ve Mallya bipolar bozuklukla afektif mizaç özellikleri arasında ilişki bulunduğunu ve afektif mizaç özelliklerinin duygudurum dönemlerinin ortaya çıkmasına yatkınlık yarattığını belirtmişlerdir. İki uçlu bozukluk tanısı alan hastaların “fenotip” olarak tek uçlu olan yakınlarının “genotip” olarak iki uçlu olduğunu öne sürmüşlerdir. Böylece genel popülasyonun %4-5’inin ağırlıklı olarak depresif fenomenoloji ve ılımlı iki uçlu özellikler gösteren geniş bir iki uçlu spektruma dâhil olduğu ileri sürülmüştür (84). Çalışmalar bipolar bozukluk için tahmin edilen %1-1,6’lık oranın çok düşük olduğunu, toplumda bipolar bozukluk oranının en az %5 olduğunu, bu bozukluğun çoğu kişide kendini, maniye varmayan kısa çıkış dönemlerini de içeren depresyon biçiminde gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (86).

Sonuç olarak, afektif mizaç tiplerinin bipolar bozukluğun varlığını ve doğasını etkilediği ya da hastalığın tipinin afektif mizacı etkilediği söylenebilir. Mani birincil olarak hipertimik mizaç, depresyon da depresif mizaç ile bağlantılı bulunmuştur (87). Siklotimik mizaca sahip bireylerin ailelerinde afektif hastalıklar sık olarak bulunur. Aynı zamanda siklotimik mizaç bipolar bozukluğa sahip hastaların çocuklarında da sıklıkla gözlenmektedir. Dolayısıyla bu mizacın bipolar bozukluk için kalıtsal bir yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (88). Siklotimik mizacın Bipolar II bozukluğu olan hastalarda daha sık gözlemlendiği ile ilgili yayınlar mevcuttur (89). Akiskal ve Pinto tarafından önerilen bipolar spektrum şu olguları içermektedir; mani, hipomani (süresi dikkate alınmaksızın) dönemleriyle seyreden yineleyen depresyon, ilaç sağaltımıyla tetiklenen hipomani, siklotimik ve hipertimik mizaçlarla ilişkili depresyonlar ve iki uçlu aile öyküleri olan yineleyen depresyonlar ya da lityuma duyarlı döngüsel depresyonlar (86).

## 2.2. Adrenomedullin

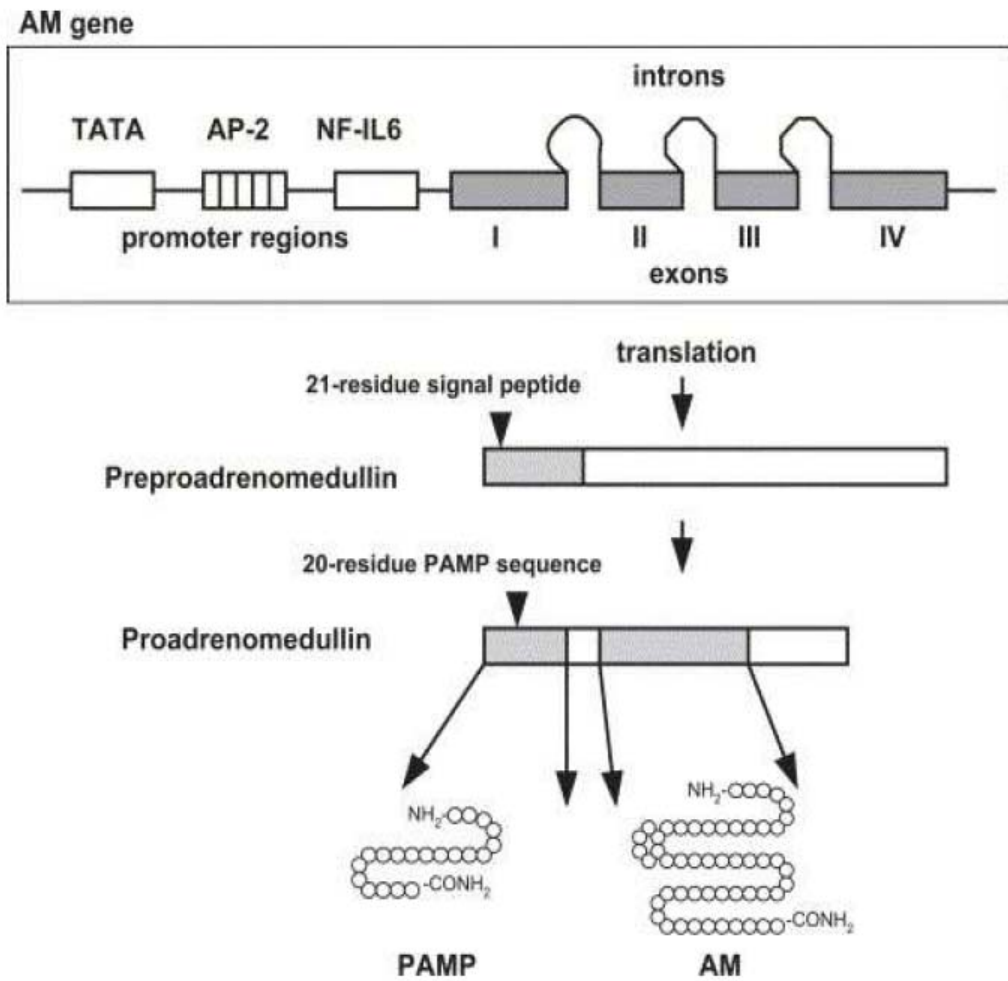
### 2.2.1. Tarihçe

Adrenomedullin (ADM), 1993 yılında Eto ve arkadaşları tarafından insan feokromasitoma hücrelerinden ayrıştırılmış yeni bir peptiddir. Önceleri trombositlerde cAMP düzeyini arttıran, hipotansif etkili bir peptid olarak tanımlanmıştır. Feokromasitoma hücrelerindeki gibi adrenal medullada da bol miktarda bulunması nedeniyle Kitamura ve arkadaşları tarafından ADM adı verilmiştir (90). Bu çalışmadan sonra insan ADM'i kodlayan gen ve ardından "rat" geni açıklandı (91, 92). Daha sonra plazma ADM seviyesinin çeşitli klinik durumlarda arttığı saptandı. Ayrıca ilk reseptörü tespit edildikten sonra yeni çalışmalar geliştirildi (93-95).

### 2.2.2. Adrenomedullinin Moleküler Özellikleri

İnsan ADM'si 52 aminoasit içerir, 16. ve 21.aminoasitler arasında bir disulfid bağı ve tirozine bağlı karboksi terminaline sahiptir. Kalsitonin gen related peptid (CGRP) ile kimyasal benzerliğinden dolayı kalsitonin/CGRP/amilin ailesine katılmıştır. Adrenomedullin geni 11.kromozomda yerleşmiştir, 4 exon ve 3 intron bölgesi içerir. Adrenomedullin geninde TATA, CAAT ve GC içeren alanlar transkripsiyonda rol oynar. Ayrıca gen iki ardışık alan nükleer faktör-interlökin 6 (NF-IL6) ve aktivatör protein-2 (AP-2) nükleotidleri de içerir (3).

AP-2 bağlanma alanları protein kinaz-C ve cAMP aktivasyonunda rol oynar (3). NF-IL6 bölgesi ise akut faz proteinlerinin örneğin C-reaktif protein, haptoglobülinin bağlandığı bölgedir.  $IL1\alpha$  ve  $\beta$ ,  $TNF\alpha$  ve  $\beta$  gibi sitokinler ve lipopolisakkaridler ile ADM üretiminin uyarılması NF-IL6 bölgesine bağlıdır. Böylece inflamasyon ve infeksiyöz bölgelerde kan akımı artışını sağlar (96, 97). Genin hipoksi ve oksidatif strese aktive olan alanları (AP-1 transkripsiyon faktör) nedeniyle iskemi ve hipoksidede genin yapımı ve ADM sekresyonu artar (98, 99).



**Şekil 1.** Adrenomeduller genin moleküler yapısı

### 2.2.3. Adrenomedullin Sentezi ve Metabolizması

Adrenomedullin prekürsörü 185 aminoasitten oluşan preproadrenomedüllin denilen bir moleküldür. Bu molekülün terminalinden aminoasitlerin ayrılmasıyla önce proadrenomedüllin daha sonra da 53 aminoasit içeren immatür ADM oluşmakta ve enzimatik yıkımla matür forma dönüşmektedir (100). Matür adrenomedullin biyolojik fonksiyona sahiptir. Santral sinir sisteminde nörotransmitter, nöromodülatör ve nörohormon görevleri vardır. ADM plazmada spesifik olarak adrenomedüllin bağlayan protein-1 (AMBP-1) adı verilen bir protein tarafından taşınmaktadır (101). Elektron mikroskop çalışmaları ile sadece pankreasın sekretuar granullerinde depolandığı bulunmuştur. Plazmaya ek olarak idrar, süt, beyin omurilik sıvısı (BOS), tükürük, amnion sıvısı, ter ve umbilikal vendede ölçülebilir. BOS adrenomedullini plazmaya göre düşüktür. İdrar (102) ve ter (103) içinde plazmadan daha yüksek

konsantrasyonda olması böbrek ve deride ADM üretimini göstermektedir. Hemen her dokuda bulunması multipl biyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Dolaşımdaki adrenomedüllinin metabolizması hızlıdır ve yarılanma ömrünün 20 dakika olduğu tespit edilmiştir (104). Büyük kısmı akciğerlerden atılır (105). Renal üretimin arttığı durumlarda glomerülden süzülür, proksimal tübülde nötral endopeptidaza yıkılır fakat renal yapımına mı yoksa sistemik dolaşımdaki adrenomedulline mi olduğu bilinmemektedir (106). Muhtemelen akut miyokard enfarktusu sırasında plazma ve idrarda birbirine paralel yükselmesiyle beraber idrarda 15 kat yüksek saptanması üzerine vücuttan idrar yoluyla da atıldığı önerilmiştir (107).

#### **2.2.4. Adrenomedullinin Plazma Seviyesini Etkileyen Faktörler**

Adrenomedullinin plazma seviyesi 2-3 pM olup cinsiyetle değişkenlik göstermemektedir (108). Yaşla değişkenlik göstermediğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte bazı çalışmalar ADM ekspresyonunun ve reseptörlerinin yaşla değiştiğini göstermektedir. Yaşla ilgili bu değişiklikler fenotipler arası genotipik farklılıkların yaşla birlikte azalması ile açıklanabilir (109-111).

TNF- $\alpha$ ,  $\beta$ , İL-1(112) ve lipopolisakkaritler (113) gibi sitokinler, kortikosteroidler, tiroid hormonları (114), anjiotensin II (Ang II) (115), aldosteron (116), noradrenalin (117), endotelin-1 ve atriyal natriüretik peptid (ANP) (98) gibi hormonlar, P maddesi, doku plazminojen aktivatörü (TPA) ve bradikininler (118) ADM üretim ve sekresyonunu güçlü bir şekilde stimüle etmektedirler. Hipoksi ve hipergliseminin de ADM sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (119-120). Fiziksel stimülanlar, ani stres ve gerilim ADM mRNA ekspresyonunu arttırmaktadır(118).

#### **2.2.5. Adrenomedullinin Dokulardaki Dağılımı**

Adrenomedüllin CGRP ailesinin bir üyesidir ancak, CGRP gibi sadece nöral dokudan sentezlenmeyip birçok dokuda yaygın olarak bulunmaktadır. Adrenomedüllin immünoreaktivitesi kardiyak miyositler, vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, renal distal ve toplayıcı tübüller, sindirim sisteminde mukozal ve glandüler epitel ile respiratuar ve üreme sistemindeki epitelde, endokrin ve

nöroendokrin sistemlerde, hipotalamusta supraoptik nükleus ve paraventriküler nükleusun magnoselüler alanında, kanda, idrarda, serebrospinal sıvı ve amniyon sıvısında tespit edilmiştir (121).

### **2.2.6. Adrenomedullinin Kardiyovasküler Sistem Etkileri**

Adrenomedullin hem *invivo* hemde *invitro* çalışmalarda güçlü hipotansif ve vazodilatatördür (122-126). Adrenomedullinin kardiyovasküler sistemdeki karakteristik etkisi sistemik vasküler rezistansı düşürerek hipotansiyon yapması ve buna sekonder olarak kardiyak outputu arttırmasıdır (127). Endotelyum-bağımlı ve endotelyum-bağımsız mekanizmalar yoluyla sistemik ve pulmoner kan damarlarında nonadrenerjik ve nonkolinerjik vazodilatasyon cevabı oluşturur ki kalp, böbrek, adrenal gland ve akciğerlere giden kan miktarı artar (124). Hem vasküler düz kas hücrelerinde hem de endotel hücrelerde ADM ve CGRP reseptörleri aracılığı ile intraselüler cAMP konsantrasyonu artışı görülür (128-131).

Vasküler endotel hücrelerde cAMP artışı intraselüler kalsiyum artışıyla sonuçlanır. Nitrik oksit sentaz aktive olur. Oluşan NO'ı guanilat siklaz aktivasyonu izler. Aktive guanilat siklaz ise vazodilatasyona sebep olur (132). Adrenomedullin'in yukarıda bahsedilen vazodilatatör etkilerinin yanında ayrıca Ang II veya trombosit kaynaklı büyüme faktörünün indüklediği vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonunu inhibe etmektedir (133).

Primer arteriyel hipertansiyonlu hastalarda, aterosklerozda, miyokard infarktüsü sonrasında ve sol ventrikül hipertrofisi ile nefroskleroz gibi hipertansiyon komplikasyonu olan kişilerde ADM düzeyi yüksek bulunmuştur (134). Ateroskleroz plağındaki makrofajlarda da tespit edilen adrenomedullinin aterogenezi inhibe ettiği (135) ve bu etkisinde vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu ve endotel hücre apoptozisini inhibe etmesinin, ayrıca antiinflamatuvar etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir (136). Aterosklerotik plak yapısında bulunan makrofajlarda ki düzeyi arteriyel sklerozun şiddeti ile korele olup periferik arteriyel oklüsiv hastalıklarda da yüksek saptanmıştır (135, 137-139).

Aterosklerotik lezyonlarda ki makrofajlarda monositlerden 5 kat fazla ADM mRNA seviyesi gösterilmiştir bu sonuç vasküler düz kas hücresi ve endotel

hücresiyle beraber atrosklerozun progresyonuna karşı etkide bulunduğunu göstermektedir (135). Koroner arter hastalığına sahip hastalarda ADM üretiminin azaldığının gösterilmesi de antiaterojenik etkili olduğunu göstermektedir.

Akut miyokard infarktüsünde plazma AM düzeyi yavaş yavaş yükselir. 2-3.günlerde maksimum seviyededir, 3 hafta sonra bazal seviyeye iner (140). Adrenomedullinin miyokard hücrelerindeki oksidatif stresi azalttığı ve lokal koroner vazodilatasyon ile miyokardiyal iskemiyi sınırlandırdığı gözlenmiştir. Kardiyomiyositlerin apoptozisini inhibe ettiği, infarkt alanını düşürdüğü, ventriküler fibrilasyon oluşumunu azalttığı, ayrıca kan basıncını etkilemeyen düşük dozda kronik ADM infüzyonunun deneysel olarak oluşturulan miyokard infarktüsünde kardiyak remodelingi inhibe ettiği saptanmıştır (141).

NYHA (New York Heart Association)'ya göre ADM düzeyi I.derece kalp yetmezliğinde normal sınırlarda olup 2.derece kalp yetmezliğinde küçük ama anlamlı artışlar, 3. ve 4.derece kalp yetmezliklerinde ise yüksek saptanır (142). Hafif-orta derece kalp yetmezliğinin ve iskemik kalp hastalığında sol ventrikül disfonksiyonunun prognostik indikatörüdür (143,144).

Sonuç olarak adrenomedullinin izole kardiyomiyosit ve kardiyak fibroblastlardan sentez ve sekrete edilmekte olup, miyokardiyal hipertrofi, arteriyel hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin iyileşmesini parakrin veya otokrin olarak düzenlediği ileri sürülmektedir (145).

### **2.2.7. Adrenomedullinin Renal Etkileri**

Böbrekte dağılımı oldukça geniştir: glomerul, distal tubul ve toplayıcı meduller kanallardan üretilir. Volüm fazlalığında adrenomedullinin fizyolojik etkisi renal fonksiyon ile arjinin vazopressin üretiminin üzerine inhibisyonudur. Arjinin vazopressin üretimi inhibisyonu santral etki ile hipotalamus supraoptik ve paraventriküler nükleusları üzerindedir (146).

Anjiotensin II'nin neden olduğu mezenkimal hücrelerde migrasyon ve proliferasyonu inhibe eder ve bu hücrelerde antioksidan etkide bulunur (147). Lokal intrarenal olarak veya intravenöz uygulanması renal vazodilatasyona neden olarak böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını yükselterek idrar miktarını ve

sodyum atılımını artırmaktadır (148) Peptidin böbreklerdeki diğer hedef hücreleri mezengial hücrelerdir. Bu hücrelerde cAMP seviyesini artırarak gevşemeye yol açmakta ve glomerüler filtrasyonun artmasına bu yolla da katkıda bulunmaktadır(149).

### **2.2.8. Adrenomedullinin Endokrin Sistemdeki etkileri**

Santral ADM alımı oksitosini stimüle etmekte, hiperosmolaritenin stimüle ettiği vazopressin sekresyonunu inhibe etmektedir. Periferik olarak uygulanan ADM adrenokortikotropik hormonu azaltırken, intraserebroventriküler olarak uygulandığında kortikotrop salgılatıcı hormon üretimini aktive ederek hipotalamushipofiz-adrenal yolunu stimüle etmektedir (150). Yapılan rat ve insan çalışmalarında ADM nin adrenal korteksin sekretuar aktivitesini etkilediği gösterilmiştir. Ratlarda aldosteron salgısı bilateral nefrektomi yapılarak yada sodyumdan fakir diyet uygulanarak artırılmış, ratlara adrenomedullin enjekte edilmiş, renin aktivitesi ve aldosteron konsantrasyonu ölçülmüş. Adrenomedullinin uygulanan manipulasyonlara aldosteron üretim cevabını anlamlı şekilde inhibe ettiği görülmüştür (151).

Pankreasta F hücrelerinde de üretildiği tespit edilen adrenomedullinin bazal ve glikozla stimüle olan insülin sekresyonunu invitro ve invivo olarak inhibe ettiği fakat, diğer pankreas hormonlarını etkilemediği ileri sürülmektedir (120). Oral glukoz alımını takiben insülin salınımını erteleyerek veya azaltarak düzenler. DM'a sahip hastalarda plazma düzeyinin yükselmesi beklenebilir fakat DM'tik hastalarda komplikasyonların gelişmesinde rol oynar alta yatan mekanizma ise bilinmemektedir. Kinoshita ve arkadaşları plazma glukoz seviyesi ve HbA1c düzeyi yüksek olan diabetikler (DM'tik nefropatiye sahip olanlar dışında) ile sağlıklı insanların plazma ADM seviyelerinde belirgin bir farklılık bulmamıştır (152).

Plazma ADM düzeyleri normal gebelikte artmaktadır. Adrenomedullinin gebelikte vasküler sistem adaptasyon sürecine katkı sağladığı ileri sürülmektedir. Plasenta ve fetoplasental dokularda gösterilmesi utero-plasental-fetal sirkülasyon düzenlenmesinde adrenomedullinin rolünü destekler (153-156).

### 2.2.9. Adrenomedullin İnflamasyon ve Sepsisteki Etkileri

Adrenomedullin sistemik ve lokal inflamasyon ve sepsis sırasında plazmada yüksek düzeylere ulaşır (157-159). Enfeksiyon sırasında tamamen inflamasyonu yansıtır, hem hormon hem sitokin gibi davranır aynı zamanda bölgesel kan akımı, lökosit migrasyonu ve diferansiyasyonu, elektrolit imbalansı, kardiyak performans ve glukoz alımını kontrol eder. İnflamasyon boyunca immün sistemin farklı organ ve hücrelerinden eksprese edilir (160, 161).

Hem ADM hemde proinflamatuvar sitokinlerdeki (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) değişikliklerle sistemik ve lokal inflamasyon başlar. İnflamatuvar cevabın başarısı için adrenomedullinin yükselişi önemlidir. Adrenomedullin proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretilmesinden koruyacak proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki karmaşık feedback sistemin bir parçasıdır. Aynı zamanda sitokin üretimini stümüle etme yeteneğindedir sahiptir (162).

Antimikrobiyal özelliği ile bakteriler üzerinde direkt öldürücü ve kompleman kaskadını düzenleyici etkiye sahiptir (163,101). Çoğu çalışmada ADM'nin inflamasyon boyunca sitokinler gibi inflamatuvar mediatörler ile NO-bağımlı, NO-bağımsız mekanizmalar ile üretilmesinin tedavinin devam etmesi ve hemostazisin yeniden düzenlenmesinde önemli olduğundan bahsedilmektedir (164). Sepsis ve septik şok sırasında kardiyovasküler sistemin direkt etkilenmesi ve yaygın oksidatif hasar nedeniyle nitrojen metabolitlerinin üretilmesi sonucunda ADM ortaya çıkar(157-159).

Sonuç olarak ADM nin inflamasyon ve sepsiste yükselmesi inflamatuvar cevabın başarısı, proinflamatuvar antiinflamatuvar sitokinler arası denge ve antimikrobiyal özelliği nedeniyle bakteriler üzerine direkt öldürücü etkisi nedeniyle önemlidir.

### 2.2.10. Adrenomedullinin Anjiogenez, Büyüme ve Kanserdeki Etkisi

Malign büyümenin bir miktar moleküler ve fizyolojik özellikleriyle beraber ADM kanser hücresinde aşırı miktarda yapılır ve reseptörü gösterilebilir. ADM anjiogenezin güçlü stümülatörüdür, normal vasküler gelişim için sekresyonuna ihtiyaç vardır. Fakat aşırı salınımı ya tümör gelişiminin sebebi yada sonucu olabilir



(165). Adrenomedullin hipoksi ve iskemide mikrovasküler endotelial hücrelerde aşırı miktarda salgılanır (166). Solid tümörlerin büyümesinin karakteristik özelliği de hipoksidir. Aynı zamanda vasküler düz kas hücresinde olduğu gibi belirli hücre tiplerinde antiproliferatif ve antimigratuar etkilidir. cAMP aracılığıyla apoptozu inhibe eder. Tümör hücresinin immün sistem ile deksüksiyonunu engelleyerek otokrin/parakrin büyüme faktörü olabilir (167).

### **2.2.11. Adrenomedullinin Diğer Nörohümorale Sistem Etkileri**

Su ve tuz tutulumunu vazokonstrüktör sistemin inhibisyonu ve vazodilatatör, natriüretik ve diüretik etkileriyle inhibe eder. Renin-anjiotensin-aldesteron sisteminde yer alan anjiotensin II'nin hem sentezini hemde etkisini, aldesteronun ise hem adrenal hemde hipofiz düzeyinde sentezini inhibe eder.

Endotelin sistemde endotelin-1 ADM gibi vasküler endotelin ürünüdür fakat fizyolojik antagonistlerdir. Çünkü endotelin-1 antinatriüretik ve mitojenik etkilerinin yanı sıra güçlü vazokonstrüktör bir peptiddir. Adrenomedullinin deneysel çalışmalarda endotelin-1 üretimini ve etkisini inhibe ettiği bulunmuştur (168). Buna karşın endotelin-1 ise ADM üretime katkıda bulunur (165).

### **2.2.12. Adrenomedullinin Santral Sinir Sistemi Etkileri**

Adrenomedullin ve reseptörleri; SSS ve hücrelerinde özellikle serebral korteks, pons, medulla oblongata, koroid pleksus, talamus, hipotalamus ve hipofizde gösterilmiştir (95,169-170).

Serebral korteks ve diğer alanlardaki geniş dağılımıyla hem nörotransmitter hem nöromodülatör hem de nörohormon rolündedir. Nörotransmitter fonksiyonu hipotalamus ve area postrema da gösterilmiştir. Hipotalamusun paraventriküler, supraoptik ve infundibuler nükleusunda oksitosin ve vazopressin ile beraber salgılanır (171). Adrenomedullin nöronal farklılaşma ve apoptozun kontrolünde düzenleyici bir peptittir. Adrenomedullinin nöroprotektif fonksiyonu ADM genini aşırı eksprese eden ratlarda serebral iske mi sonrası vasküler yenilenme ve nörogenezde artışın gösterilmesi sonrası desteklenmiştir (172).

SSS'de bulunan ADM'nin periferik etkisi su (92) ve tuz (93) alımının inhibisyonu olabilir. Ratlar ile yapılan bir çalışmada bir gece su alımının kısıtlanması, hiperosmotik değişiklikler ve intraserebroventriküler ADM verilmesini takiben su içiminin ve hiperosmolite veya hipovolemiyle stümüle olan arjinin vazopressinin artışının inhibe olduğu gösterilmiştir (92,63,173). ADM'nin ventrikül içine verilmesi ratlarda CGRP reseptörleri ile doza bağımlı bir şekilde iştahı azaltmıştır (174).

Santral sinir sisteminde hem lokal üretimi hemde sirkülasyondaki ADM otonomik nöronların katılımıyla kardiovasküler sistem üzerinde de etkilidir (175). Adrenomedullin serebral endotelial hücrelerde, serebral damarların diğer elementlerinde örneğin vasküler düz kas hücresi, perisitler veya astrosit ve nöronlardan orijin alır (162).

Adrenomedullin serebral damarlarda cAMP'nin doğrudan artışı ve NO sentaz aktivitesiyle indirekt NO üretiminin artışı ile vazodilatasyona neden olarak serebral kan akımını artırır (176-178). Wimalawansa ve arkadaşlarına göre serebral vazodilatasyon CGRP8-37 (CGRP antagonisti) ile inhibe olur ve ADM verilmesinden önce CGRP verilmesi sonucu adrenomedulline bağlı dilatasyon engellenmektedir. Bu da ADM'nin beyinde diğer reseptörlere göre daha yaygın ve bol miktarda bulunan CGRP reseptörleri aracılığıyla fonksiyonunu gösterdiğinin bir kanıtıdır (179,180).

ADM nin serebral transendotelial elektriksel rezistansı arttırdığı, endotel permeabilitesini azalttığı ve endotelial hücrelerde cAMP artışına yol açarak kan-beyin-bariyerinin regülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (181). Spontan hipertansif ratlarda ADM infüzyonunun (1µg/kg/dk) MCA oklüzyonu sonrası bölgesel kan akımını arttırdığı ve iskemik beyin hasarını azalttığı ve ADM'in kollateral sirkülasyonu artırarak iskemik beyin hasarından koruyucu rol oynadığı bildirilmiştir (182).

### 2.2.13. Adrenomedullinin Psikiyatrik Hastalıklardaki Rolü

Adrenomedullin nörotransmitter olarak beyinde immun fonksiyona sahiptir, immunreaktivitesinin belirlenmesi kan akımı düzenlenmesinde olduğu kadar nöropsikiyatrik süreçlerde de ADM'nin anlamlı rolü olduğunu desteklemektedir(4).

Beyin yüksek metabolik ihtiyacından dolayı hipoksiye çok duyarlıdır. Adrenomedullinin nöroprotektan özelliği vazodilatasyon, apoptozun baskılanması anjiogenezin uyarılması, astrosit migrasyonunun sağlanması, oksidatif strese korunma gibi bir seri mekanizma ile olur (183,184). Adrenomedullinin fokal beyin iskemisi sonrası artışının, ADM yokluğunda hipoksi altında nöronların yaşam süresinin kısaldığını ve ADM aşırı eksprese eden ratlarda serebral iskemisi sonrası vasküler yenilenme ve nörogenezde artışın gösterilmesi ADM nin endojen nöroprotektan olduğu ile ilgili görüşleri desteklemektedir (182).

Psikiyatrik hastalıklarda hipotalamo-pituiter-adrenal aks bozuklukları görülür. Adrenomedullin hipotalamo-nörohipofizial sistem ve hipotalamo-pituiter-adrenal-aks düzenlenmesinde fonksiyon görmektedir (15). Adrenomedullinin rat ön hipofiz hücre kültürlerinde bazal ve CRH uyarımlı ACTH sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (63). Bir başka çalışmada ratlara intraserebroventriküler ADM verilmesinin kortikosteron, CRH ve prolaktini arttırdığı gösterilmiştir (185).

Beyinlerinde ADM eksikliği yaratılmış ratlarda kişilik değişikliği, anksiyete ve stres altında yaşam sürelerinde kısalma görülmüştür. Aynı zamanda bu ratlarda yüksek bazal stres seviyeleri ile bağlantılı davranışlar gözlenmiştir. Bu durum ADM'nin stres cevabının büyüklüğünü sınırladığının bir göstergesidir (186). Adrenomedullinden yoksun ratlarda anksiyetenin alevlendiği ve stereotipilerin olduğu gözlenmiş, bu durumun OKB ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (187). Hormonları, reseptörleri, transkripsiyon ve adezyon molekülleri genetik olarak değiştirilmiş bir kısım ratta psikomotor aktivite artışı ve/veya motor koordinasyon bozukluğu saptanmıştır (188). Buna ek olarak bazı çalışmalarda insan veya hayvanların değişik derecelerde kısıtlanma, dehidratasyon, soğuk, hastalık, akut egzersiz yada psikolojik baskı gibi stresler karşısında doku ve dolaşımındaki ADM nin yükselmesi gibi ortak bir cevap verdikleri gösterilmiştir (17-190).

Antidepresan tedavi başlandıktan 2 hafta sonra anlamlı klinik terapötik etkinin ortaya çıkıp çıkmadığından bahsedilmekteyken (191,192), son çalışmalar gösteriyor ki bazı gen ekspresyon değişiklikleri tedavinin ilk günlerinde de görülebilir. Daha önceden antidepresan cevabı ile ilişkili olduğu saptanmış ABCB1, BDNF, SLC6A4 VE TPH1 genlerinde akut antidepresan uygulaması ile ekspresyon değişiklikleri saptanmıştır (193,194). Nöronlardan köken alan RN46A hücreleri seratonin taşıyıcısını(Slc6a4) eksprese ederler, SSRİların farmakolojik hedef hücreleridir ve serotonerjik nöronlara benzerliklerinden dolayı SSRI farmakogenetik incelemeleri için uygun hücrelerdir (195-198). Bir çalışmada paroksetin tedavisine erken yanıtta RN46A hücrelerinde transkripsiyonel değişiklikleri ortaya çıkarmak, genleri tanımlamak ve bunların paroksetin yada diğer SSRI lara klinik cevapla ilişkisini araştırmak amacıyla RN46A hücreleri 36 saat boyunca paroksetine maruz bırakılmış ve yapılan analizlerde ADM geninde nispeten yüksek paroksetinle uyarılmış ekspresyonel değişiklikler saptanmıştır (199).

İntraserebroventriküler ADM uygulanmasının renal etkileri ile beyin dopaminerjik sisteminin olası ilişkisi tartışmalıdır. ADM nin indüklediği diürez ve natriürezde beyin dopaminerjik sisteminin rolünün araştırıldığı bir çalışmada intraserebroventriküler ADM uygulamasının ratlarda idrar miktarında ve Na eksekresyonunda artmaya neden olduğu gösterilmiştir.

Haloperidol, sülprid ve remoksiprid ile selektif dopamin D2 reseptör antagonizmasının ve SCH 23390 ile yapılan selektif dopamin D1 reseptör antagonizmasının intraserebroventriküler ADM ile indüklenen diürez ve natriürez artışını zayıflattığınının gösterilmesi ADM nin SSSde D1/D2 reseptör subtiplerinin aktivasyonu yoluyla dopamin ile ilişkili olduğunu göstermektedir (200).

Biyolojik ve klinik veriler şizofreni hastalarının stres cevaplarında bozulma olduğunu göstermektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar HPA aks aktivasyonu ile stres cevabının nörohumoral belirteçleri üzerinde durmaktadır. Hem davranışsal hemde biyolojik veriler stresin şizofrenik semptomları kötüleştirdiğini ve bozukluğun stresörlere abartılmış yanıt ile ilişkilendirildiğini göstermektedir. Bu mekanizma dopamin sentezi ve reseptörleri üzerine HPA sistemin artan etkisi ile açıklanmaktadır. Dopamin reseptörlerinde anormalliği içeren şizofreniye yatkınlık

göz önünde tutulursa HPA aksın dopamin üzerinden şizofrenide etkili olduğu düşünülmektedir (201). Adrenomedullin nörotransmitter olarak beyinde immun fonksiyona sahiptir ve HPA aks düzenlenmesinde fonksiyon görür. Şizofreni patofizyolojisinde ADM nin rolünün araştırıldığı çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında plazma ADM seviyeleri yüksek bulunmuş ve hastaların pozitif belirti değerlendirme ölçek puanlarıyla ADM seviyeleri arası doğru orantı saptanmıştır. Bu ADM nin şizofrenide klinik semptomatoloji ve prognozunda anlamlı role sahip olduğu şeklinde yorumlanmıştır (15). Daha sonraki yıllarda ortalama hastalık süresi  $145\pm 120$  ay olan kronik şizofreni hastalarında adrenomedullinin artışına bakılan çalışmada plazma ADM düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (11). Bu bilgiler anormal ADM seviyelerinin şizofreni ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Duygudurum bozukluklarının da sıklıkla HPA aks disregülasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. ADM nin bipolar bozukluktaki rolünün araştırıldığı çalışmada plazma ADM düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda yüksek bulunmuş, ADM düzeylerinin şimdiki epizot için hastanede kalma süresiyle doğru orantılı olduğu, toplam hastalık süresi ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (12).

Otizm sosyalleşmede bozulma, sözel ve sözel olmayan iletişimde anormallik ve gerileme, stereotip davranışlarla karakterize gelişimsel bir bozukluktur. Önceleri yetiştirme sorunlarından kaynaklandığı düşünülse de günümüzde biyolojik bir bozukluk olduğu kabul edilmektedir. Geçmiş çalışmalar otizm biyolojisinde bazı nöropeptidler üzerinde durmaktadır. ADM nin otizmde patofizyolojik rolünün araştırıldığı bir çalışmada plazma ADM düzeyleri, sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (202).

Gen haritalama çalışmaları genotipik seviyede risk lokalizasyonunun belirlenmesini ve genomlardaki ortak genetik varyasyonları incelemeyi sağlayan daha kapsamlı bir metod sunar. Gen haritalama çalışmaları ile BPB (203), şizofreni (204) ve depresyona (46) duyarlı genler ortaya konmuştur. Şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyon gen haritalama çalışmalarından elde edilen veriler kullanılarak, hastalıklar arası bağlantının genetik kanıtlarının incelendiği

çalışmalarda bozuklukları etkileyen genlerin ilişkili olduğu grlmştir (47). Uluslararası şizofreni konsesyumundan elde edilen veriler genetik varyasyonların şizofreniden sorumlu total varyasyonların en az 1/3 n oluşturduğunu ve bu poligenik risklerin bipolar bozukluk ile ortak olduğunu göstermektedir (205). 2010 yılında yayınlanan ve depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreni için yapılmış  büyük çalışmayı (CATIE, genotyped: N=741,STEP-BD, genotyped: N=1,571, STARD, genotyped: N=1,938) birleştiren gen haritalaması çalışmasında kromozom 11p üzerindeki adrenomedullin geninin yanında bulunan tek nükleotid polimorfizimi en önemli sonuç olarak gözlenmiş ve özellikle bipolar II bozukluğuyla ilişkilendirilmiştir (18). Bu alışma ile son yıllarda ADM ve daha önceden çalışmalarla nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolü gösterilmiş olan NO'nun psikiyatrik hastalıklardaki rolü ile ilgili yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir.

### **2.3. Nitrik Oksit**

#### **2.3.1. Kimyasal zellikleri**

Nitrik Oksit küçük molekül ağırlıklı ve heterodiatomik moleküllü, zehirli bir gazdır (206,207). Önceleri basit bir atmosfer atığı olarak düşünülmekteyken, 1987 yılında, damar endotelinden izole edilen endotel kaynaklı gevseme faktörü (EDRF) olarak bilinen yapının NO olduğu tespit edilmiştir (208,209). Taşıdığı ortaklanmamış elektronu nedeniyle serbest radikal olduğu için zararlı bir molekül olarak nitelendirilen NO'nun, daha sonra aslında kan basıncını ve vazodilatasyonu dengede tutan önemli bir molekül olduğu bildirilmiştir (210).

Nitrik oksit bazı hücre ve organ fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Hormon, reaktif oksijen radikali, nörotransmitter, mediatör, sitoprotektif ve sitotoksik molekül olarak görev yapar. Merkezi sinir sisiteminde nörogelişimsel süreçleri de etkilediği bilinmektedir. Vücutta bütün bu fonksiyonları yerine getiren tek endojen moleküldür (211). Nradrenalin ve dopamin salınımı, hafıza ve öğrenme, serebrovasküler sistemin düzenlenmesi, uyanıklığın sağlanması, koku ve besin alımının düzenlenmesi etkili olduğu başlıca fonksiyonlardır. Ayrıca ikiulu bozukluk, şizofreni, majör depresyon, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı,

alkol ve madde bağımlılığı, serebral iskemi ve inme gibi belli nöropsikiyatrik patolojilerde de rolü vardır (12,10,14,212-214).

Nitrik oksit renksiz bir gazdır. Yüksek konsantrasyondaki NO oksijensiz ortamda oldukça stabil olup suda erime özelliği gösterirken, düşük konsantrasyondaki NO oksijen varlığında dahi stabildir. Havadaki NO, kısa sürede O<sub>2</sub> ile oksitlenerek nitrojen dioksite (NO<sub>2</sub>) dönüşür. NO<sub>2</sub> dokular için oldukça zararlı bir bileşiktir. Nitrik oksitin üzerinde yük taşımaması ve çiftlenmemiş elektron bulundurması, hücreden hücreye hiçbir bariyer ile karşılaşmadan kolaylıkla geçmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda NO, taşıdığı çiftlenmemiş elektron nedeniyle radikal molekül olarak isimlendirilmektedir. Diğer serbest radikaller her konsantrasyonda hücreler için zararlıken NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol almaktadır. Ancak aşırı ve kontrolsüz NO sentezi hücreler için zararlı olmaktadır. NO bu özellikleri ile çok ideal bir fizyolojik haberci molekülü özelliği kazanmaktadır (215).

Nitrik oksit oldukça labil bir moleküldür ve biyolojik sıvılarda ölçülemez. Nitrik oksit sentezlendiği yerde saniyeler içinde nitrite (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) ve daha sonra da nitrata (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) okside olur. Nitrik oksit son ürünleri olan NO<sub>2</sub><sup>-</sup> ve NO<sub>3</sub><sup>-</sup> biyolojik sıvılarda ölçülebilir ve NO üretiminin in vivo ve in vitro indikatörleri olarak kullanılabilir. Bu nedenle plazma NO<sub>2</sub><sup>-</sup> ve NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (toplam NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) konsantrasyonları NO üretiminin bir indeksi olarak kabul edilmiştir (216).

NO klasik nöromediatörlerden farklı olarak nöronlarda veziküller içinde depo edilmez, üretilen NO hemen nöron dışına salıverilir ve lipofilik olması nedeniyle salıverildiği hücrenin çevresinde nispeten geniş bir alana yayılır; hücre ve sinir uçlarının içine kolaylıkla girerler (216,217). NO amino asitlerdeki ve proteinlerdeki tiyol (-SH) grupları ile reaksiyona girer ve sabit nitrozotiyoller oluşur. NO üretimindeki azalma oksidatif fosforilasyonu uyarır ve periferik oksijen alımını artırır (218,219). Nitrik oksit süperoksit (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) gibi serbest oksijen radikalleri ile de etkileşir. O<sub>2</sub><sup>-</sup> ile eşleşir ve ONOO<sup>-</sup> oluşur. Bu hücre yapısı için zararlı bir bileşiktir (220). Lipid peroksidasyonu, bazı moleküllerin nitrozilasyonu, sodyum kanallarının inaktivasyonu ve demir, bakır gibi redoks potansiyeli olan metallerle reaksiyona girerek hücre hasarına neden olur (221).

### 2.3.2. Nitrik Oksit Sentezi

Nitrik oksit, moleküler oksijenin var olduğu şartlarda, L-arginin'in, NOS olarak bilinen enzimler tarafından L-sitrülin'e dönüştürülmesi esnasında meydana gelmektedir (209). Bu reaksiyon sırasında nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, flavin adenin dinükleotid, flavin mononükleotid, hem ve tiyol grupları koenzim olarak kullanılır (222).

Nitrik oksit sentaz (NOS) vücudun çok değişik dokularından (damar endoteli, beyin, makrofaj, üriner sistem dokuları) izole edilerek fizyokimyasal ve kinetik özellikleri incelenmiştir (223-226). 3 tip NOS izoformu vardır. Nöronlarda baskın olarak bulunan NOS-1 veya nNOS, sinapslar arasında retrograd haberleşmeyi sağlar, Ca ile regüle olur. İndüklenebilen bir form olan iNOS veya NOS-2 ise kardiyomiyositler, hepatositler, nöronlar, mikroglial hücreler, nötrofiller, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde bulunur (227). Hücrel bağışıklık yanıtında görev alır, sitokinler ile indüklenir (228). Endotelial dokuda baskın olarak bulunan ise NOS-3 veya eNOS formudur ve birinci fonksiyonu vasküler tonusu ayarlamaktır. NOS bu izoformunda Ca ile regüle olur (229).

### 2.3.3. Nitrik Oksit Düzeyini Etkileyen Durumlar

Nitrik oksitin endojen üretimi ilaç ve hastalıklardan etkilenebilir. Bazı antidepresanların tedaviye yanıtta bağımsız bir şekilde NO yapımını etkilediği bildirilmiştir. Beyinde NOS2 gen ekspresyonunun, Maprotilin, Fluvoksamin, Karbamazepin, Diazepam ile tetiklenip artırılacağını ileri sürülmüştür. Statinler, kolesterol düşürücü etkisinin yanısıra; eNOS aktivitesini ve endotelial fonksiyonları arttırdığı bildirilmiştir (55).

Paroksetin tedavisi ile artmış NO düzeyleri gösterilmiştir (230). Bu endotelial fonksiyonda olumlu bir etkinin göstergesidir. Lara ve arkadaşları sonraki çalışmalarında, sağlıklı erkek kontrollerde paroksetin tedavisi ile plazma NO düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir (231). Daha sonra bu etkinin diğer serotonerjik antidepresanlarda da olduğunu sadece paroksetine özgü olmadığını ileri sürülmüştür (232). Depresyonda paroksetin tarafından indüklenen trombosit



fonksiyonunda NO üretimindeki değişikliğin faydalı etkisi endotelden salınan NO ile olabilir (233).

Kortizol, endotelial NO üretimini azaltır (234). Glukokortikoidlerin, özellikle de kortizolün, endotel hücrelerinden eNOS ‘down regülasyonuna’ neden olarak plazma NO düzeylerinin azalttığı gösterilmiştir (235).

Pek çok kardiyovasküler hastalıkta NO sistemindeki değişiklikler ile ilişkilidir. Kardiyovasküler risk faktörleri olan sigara, hiperkolesterolemi, fiziksel inaktivite, hipertansiyon ve diabette de NO üretimi azalmaktadır (236-240).

Sigara içenlerde sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında plazma NO’da %22 azalma olduğu, ağır içicilerde ise bu oranın % 36 olduğu bildirilmiştir (236). Sigaranın akut olarak plazma NO düzeylerini direkt olarak etkilediği ileri sürülmüştür (241). Menstruel siklusun farklı fazlarının NO düzeylerini etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Midsiklusta NO düzeylerinin pik yaptığı bildirilmiştir (242).

Sirozda, özellikle hepatorenal sendromda endotoksinlerin NOS’u indüklemesi sonucunda NO’nun oksidasyon ürünleri nitrit ve nitratın serum düzeyleri arttığı bildirilmiştir

#### **2.3.4. Nitrik Oksiti Vücut Sistemlerdeki Rolü**

Nitrik oksit düşük konsantrasyonlarda hücre sel denge oluştururken, yüksek konsantrasyonlarda sitotoksositeye neden olur. Nitrik oksitin koruyucu etkisi ile toksik etkisi arasındaki dengeyi sağlayan süperoksid konsantrasyonudur (243). Endotel kaynaklı NO, güçlü damar düz kas gevşemesine neden olarak kan akışı ve basıncının ayarlanmasını sağlamaktadır. Bu etki sistematik dolaşım da ve lokal olarak kalp, beyin karaciğer, gastrointestinal sistemlerde gözlenebilmektedir (215,244).

Kardiyovasküler patoloji ve regülasyonda, endotel yada trombositlerden üretilen NO major rol alır. NO sentezinin aksamasının hipertansiyona neden olduğu bildirilmiştir (245). Endotel kaynaklı gevşemenin hipertansiyonlu hastalarda azaldığı bildirilmiştir (246). Nonkolinerjik ve noradrenerjik terminallerden salınan NO, vazodilatatör etkileri ile kan basıncı ve akışını düzenlemektedir (215,224). Nitrik oksit sadece endotelde vazodilatasyon yanıtından sorumlu değil, aynı zamanda düz

kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, LDL oksidasyonunu, ve kalp kasılmasının düzenlenmesi gibi olaylara da katılmaktadır. (215,247). Koroner arter allograft ve red reaksiyonlarında iNOS immunoreaktivitesinin belirgin arttığı bildirilmiştir. Kalp yetmezliği olan hastalarda da iNOS ekspresyonları artmaktadır (248). Nitrik oksitin bu fonksiyonları guanilat siklazın aktivasyonu, hücre içi siklik GMP konsantasyonu artışı ile oluşmaktadır (215,247). Nitrik oksit, trombositlerde cGMP düzeylerini yükselterek trombosit adezyon ve agregasyonunu da inhibe eder (249,250). Ayrıca trombositler de NO sentez ederek trombosit aktivasyonunun kontrolüne katkıda bulunurlar. Nitrik oksitin çok önemli diğer bir etkisinde lökosit aktivasyonunu engelleyerek lökositlerin damar duvarı ile karşılıklı etkileşimini engellemesidir (251).

Pulmoner sistemde NO'nun etkilerine dair yapılan çeşitli çalışmalarda, bazı akciğer hastalıklarında hastaya NO verilmesinin pulmoner hipertansiyonu düzelttiği bildirilmiştir (252). Paranasal sinüsler yüksek miktarda NO üretir, burundan soluyan insanların eksprium havasında ağızdan soluyanlara göre anlamlı ölçüde yüksek NO düzeyleri tespit edilmiştir (253).

Gastrointestinal sistemde NO, sekresyon, tonus ve motilite, kan akımı, elektrolit ve su absorpsiyonu, mukozal koruma ve inflamasyon gibi olaylara karışır. Sayılan bu etkilere genellikle guanilil siklaz aktivasyonu aracılık eder. NO mide kan akımını artırır, tonus ve motilitesini baskılar, duodenal mukus sekresyonunu arttırarak gastrik aside karşı koruma sağlar. Gastro intestinal sistem boyunca tonus ve motiliteyi düzenler.

NO, renal kan akımı, renal oto regülasyon, glomerüler filtrasyon, renin salgılanması ve tuz itrahi gibi renal fonksiyonların kontrolünde en önemli parakrin modülatör ve mediyatördür. NO ayrıca diyabetik nefropati, inflamatuvar glomerüler bozukluk, akut ve kronik böbrek yetmezliği, ilaçların nefrotoksik etkileri gibi böbrek hastalıklarında da rol alır.

Periferik sinir sisteminde ise noradrenerjik ve nonkolinerjik sinirleri etkileyerek vazodilatasyon ve solunum, genitoüriner ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarının regülasyonuna katkıda bulunur (254).

NO, korpus kavenosumun gevşemesi ile penis ereksiyonunu sağlar. Nitrik oksit, penis ve klitoris gibi erektil dokuların ereksiyonunun önemli bir modülatörüdür. Erektile disfonksiyonda penisteki NO sentezi bozulmuştur (255).

### 2.3.5. Merkezi Sinir Sistemindeki Fizyolojik Rolü

Nitrik oksit santral ve periferik sisteminde hem serbest oksijen radikali, hem de nörotransmitter olarak işlev gören bir gazdır (256). Nitrik oksitin santral sinir sisteminde noradrenelin ve dopamin salınımı, hafıza oluşumu, öğrenme, serebrovasküler sistemin regülasyonu, ağrı algılanması ve uyanıklığın düzenlenmesi, koku alma, yemek yeme gibi bir çok fizyolojik işlevlerin gerçekleşmesinde rolü vardır (212). Nitrik oksitin kritik rolü, çözünebilir guanilat siklaz aktivatörü olmasıdır (257). Guanilat siklazın uyarılması biyolojik olarak önemli bir ikinci mesajcı olan cGMP sentezini başlatır ve daha sonra hedef hücredeki cGMP bağımlı kinazlar aktive olur (258). Hücre içi Ca konsantrasyonu düşer. Ca konsantrasyonunun düşmesi santral ve periferik sinir sisteminde NO aracılı sinyal iletiminden sorumludur(259).

Santral sinir sisteminde spesifik glutamat resptörünü etkileyen Nmetil-D-aspartat ile stimüle edilen beyin hücreleri endotel kaynaklı gevşeme faktörü benzeri maddeler sentezlerler. Bu maddelerden biri de NO'dur (256). Bu bileşikler henüz tam olarak transmitter sınıfında değerlendirilmemektedir. Çünkü sinaptik veziküllerde sentez edilmezler, gaz olarak sentezlenip serbestleştikleri yerden uzaklara ulaşabilirler. Uzaktaki hücrelerin G proteinlerini aktive ederler ve taşıyıcıları etkilerler (260).

Beyinde NO dağılımına bakıldığında, en yüksek NOS aktivitesi substantia innominata, serebellar korteks, nukleus akumbens ve subtalamik bölgede bulunur. En düşük NOS aktivitesi ise korpus kallozum, talamus, oksipital korteks, dentat nukleustadır (261). Beyinde nNOS serebral kortikal nöronların %2'sinde ve serebral damarlarla ilişkili olan dentrit ve aksonlarda lokalizedir. NOS'ın beyindeki topografik dağılımı NO'in beyindeki fizyolojik fonksiyonlarını yansıtır (262).

NO'in nörotransmitter benzeri bir düzenleyici olduğu ve Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, alkol bağımlılığı, şizofreni gibi nörodejeneratif hastalıkları

tetiklediği düşünülmektedir. Santral sinir sisteminde tüm NOS formları bulunmasına rağmen nöronal iletideki spesifik aktivasyonlar primer olarak nNOS tarafından üretilen NO ile gerçekleştirilir (263). Nöronal NOS ile NO üretimi yalnız Nmetil-D-aspartat reseptörlerinin aktivasyonu sonrasında gerçekleşir (264). Sentez edilen NO daha sonra üç boyutlu olarak dağılarak monoaminerjik varikozitlere ulaşır. Monoaminlerin gerçek hücre dışı konsantrasyonları salgılanma ve geri alım dengesine bağlıdır. Dolayısıyla NO'nun taşıyıcıları inhibe etmesi sonucunda hücre dışı sıvıda monoamin konsantrasyonu artar (265).

Santral sinir sisteminde bilgiler hem sinaptik hem de sinaps dışı difüzyon yoluyla iletilmektedir. Sinaps dışı ileti nörotransmitterlerin sentezlendikleri hedef hücreden ekstraselüler sıvıya difüzyonuyla gerçekleşir. Böylece sinaptik boşluğa ulaşarak ekstrasinaptik ve intrasinaptik reseptörlerin aktivasyonunu sağlarlar. Sinaps dışı ileti ayrıca NO'nun ekstraselüler sıvıya ve selüler membranlara difüzyonunu da içerir. Sinaps dışı ileti tipi sinapsların esas özelliği, biyolojik olarak yeterli konsantrasyonda olan transmitterin sinaptik aralık dışına difüzyonuna izin verebilmesidir (266,267). NO, membranlara kolayca nüfuz edebilme gibi fizikokimyasal özellikleri nedeni ile sinaps dışı etkileşimlerin ideal bir mediatörüdür(265).

Her ne kadar yarı ömrü sadece birkaç saniye olsa da bu kısa sürede, nNOS tarafından postsinaptik olarak üretilen NO'nun sinapsların etrafında bulunan çok sayıdaki nöronun işlevini etkileyebildiği gösterilmiştir. Elde edilen veriler NO'nun monoamin aracılı iletimin düzenlenmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Diğer mekanizma ise NO'nun monoaminlerin işlevini inhibe etmesidir. Striatal kesitlerden DA'in elektriksel uyarılar ile salınımı bir NOS inhibitörü olan L-NAME tarafından azaltılmıştır (268). Bu bulgular akson terminallerinden salgılanan glutamatın, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu üzerinden NO üretimini arttırdığını göstermektedir. NO artışı komşu sinapslardan glutamat ve diğer transmitterlerin salgılanmasını arttırdığından, NO'nun aynı zamanda NMDA ile indüklenen nörotransmitter salınımının modülasyonunda görev almaktadır (269).

### 2.3.6. Nitrik Oksitin Merkezi Sinir Sistemindeki Patolojik Rolü

Çoklu doymamış yağ asitleri SSS hücrelerinin membranlarında yerleşiktir ve serbest radikallerle reaksiyona girerek peroksidasyona uğrarlar. Membran lipidlerinin peroksidasyonu, membranın taşıma mekanizmasını, reseptör etkileşimlerini iyon kanal fonksiyonlarını etkileyerek hücrelerin fonksiyonlarını bozar. Nöronal membran lipidleri beyin gelişimi, değişimi ve nöronal fonksiyonu için önemlidir. Peroksit grubu bileşiklerin en fazla lipidleri etkilemesi sonucu nöronal gelişim ve aynı zamanda nörotransmitterlerin, hormonların, büyüme faktörlerinin, iyonların membran-reseptör aracılı sinyal iletimi etkilenir. Bu etkiler karmaşık nöropatolojilere katkıda bulunur ve hatta nöronal ölüme neden olabilir (270).

Eksite edici aminoasitlerin aşırı salınımı (glutamat ve aspartat) konvülsiyon ve nörotoksisiteye neden olmaktadır. Serebral iskemi ve epilepside bu aminoasitler ile reseptörlerin uyarılması ve sonrasında NOS'un aktivasyonu ile aşırı NO sentezinin nöral defektlere neden olduğu gösterilmiştir (271,272).

Beyinde mikrogliyal hücreler, indüklenabilen tip NOS sentezleyebilir. Bu hücreler AIDS'teki hafıza kaybı, Parkinson, Alzheimer ve Multiple Skleroz patogenezinde rol alır. NO'nun bellek, konvülsiyon, serebral iskemi, nosisepsiyon, öğrenme davranışı, retinada ışık sinyallerini iletme gibi merkezi seviyedeki olaylarda da rol aldığı ileri sürülmüştür (9). Ayrıca son yıllarda NO'nun depresyon, bipolar afektif bozukluklar, şizofreni, otizm ve migren gibi nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolüde gösterilmiştir (12,10, 273-274).

### 2.3.7. Nitrik Oksitin Psikiyatrik Hastalıklardaki Rolü

Nitrik oksit, hipokampus ve diğer beyin alanlarında, sinaptik plastisitede etkilidir. Bu nedenle emosyonel ve davranışsal fonksiyonlarda kilit role sahiptir. Psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili yapılmış olan araştırmalar sonucunda şizofreni, otistik bozukluk, iki uçlu bozukluk, depresyon, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda oksidatif dengenin bozulduğu, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu, bazı hastalıklarda remisyon zamanında oksidatif dengesizliğin sürdüğü ve bazılarında ise tedavi ile düzeldiği görülmüştür. (115, 13,275-277,278-280).

Oksidatif dengedeki bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik varsayımlar vardır. Oksidanlar zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olmaktadır. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynamaktadırlar (281). Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin istenmeyen artışlarına neden olur ve bu durum psikiyatrik bozukluklarda özgül belirtilere neden olmaktadır. Psikotik özelliklerden sanrısı olan mani hastalarında artmış NO düzeyi, glutamat yolağı üzerinden böyle bir etkiye yol açmış olabilmektedir (277).

Depresyon patofizyolojisinde SSS'deki NO'nun önemli rolü olduğu ileri sürülmüştür (16,282). Ancak depresyonda NO disregülasyonu durumluk mu genel mi olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır. NO'nun SSS'de 5HT, GABA, DA, glutamat gibi çeşitli nörotransmitterlerin hücre dışı düzeylerini modüle ettiği bildirilmiştir (283-286). 5 HT geri alınımında ikincil haberci olarak NO ile modifiye edildiği gösterilmiştir (287). Antidepresanlarda beyinde 5HT dolanımına direk etki ile 5HT reseptör duyarsızlaşmasına yol açarak etki ederler (288,289). Antidepresan etki ve sinaptik remodelasyonda NO ve glutamatın fizyolojik konsantrasyonunun önemli olduğu bildirilmiştir (290). Wegener ve ark. (286) buradan yola çıkarak, depresyonda artmış olan glutamaterjik aktivite ve NMDA reseptör inhibisyonuna sekoder olarak artan NOS aktivitesinin antidepresanların etkisinde temel rolü oynayabileceğini bildirmişlerdir. Nöronal plastisitede NO'nun etkili olmasından ve yapısal plastisitede değişiklik ile depresyonun ilişkili olmasından yola çıkarak serotonerjik antidepresanların etkisinde NMDA-NO yolağını regülasyonunun önemli olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Depresyona neden olan interferonların tip2 NO sentaz gen ekspresyonuna neden olduğu gösterildikten sonra depresyonda nitrik oksit hipotezi daha da desteklenmiştir (291). Aynı şekilde NO sentaz inhibitörlerinin antidepresan benzeri etkileride gözlenmiştir (292,293).

Papageorgiou ve ark. (57) yaptığı depresif semptomlar ve NO arası ilişkinin araştırıldığı çalışmaya NO seviyeleri yüksek olan son dönem böbrek yetmezliği hastaları dahil edilmiş ve depresif semptomları olan hasta grubu ile semptom

tariflemeyen hasta grubu NO seviyeleri yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda NO ile seksüel disfonksiyon, kilo kaybı, psikomotor retardasyon, kararsızlık ve irritabilite gibi depresif semptomlar arası ilişki saptanmıştır. Depresyon hastalarının plazma nitrat seviyelerinin anksiyete bozukluğu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada depresyon hasta grubunun plazma nitrat seviyeleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (55).

Chrapko ark. (294) depresyon hastalarında hem trombosit eNOS aktivitesi, hem de plazma NO düzeylerini ölçmüşler, herikisinde düşük olduğunu bulmuşlardır. Kontrollere kıyasla hasta grubunda trombosit eNOS aktivitesi ve plazma NO düzeyindeki düşüklüğün depresyondaki artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Hastalarda depresyon şiddeti ile trombosit eNOS aktivitesi ve plazma NO düzeyleri arasında bağlantı saptanmamıştır. Eşlik eden anksiyete bozukluğu olan veya pür depresif hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada merkezi NO'dan bağımsız olarak çevresel NO değerlendirilmiştir. Depresyonda endotelial NO üretiminin azaldığı, buna bağlı olarak trombosit reaktivitesi ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı ileri sürülmüştür.

Yapılan başka bir çalışmada major depresyon hastalarında tedavi öncesi ve sonrası adenoindeaminaz, NO, süperoksitdismutaz ve kasantin oksidaz düzeylerine bakılmıştır. NO, ADA ve XO düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda yüksek bulunurken, SOD düzeyleri düşük bulunmuştur. Tedavi sonrası NO ve XO seviyeleri düşerken, ADA ve SOD aktivitelerinde artış saptanmıştır. HDRS puanları ile bakılan parametreler arasında bağlantı saptanmamıştır. Sonuçlar bakılan parametrelerin depresyon patogenezinde rolü olduğu, hastalık prognozunu öngörmekte belirteç olarak kullanılacakları ve antidepresan tedavi etkisini moniterize etmede kullanılacakları şeklinde yorumlanmıştır (13).

Depresyon hastalarında HPA hiperaktivitesi olduğu bilinmektedir (62). Depresyonda görülen HPA hiperaktivitesine bağlı olarak artan kortizol düzeyleri nedeni ile ateroskleroz gelişiminin hızlandığı ileri sürülmüştür. Bu nedenle damar endotelindeki hasarın arttığı ve kortizol nedeniyle, endotel hücrelerindeki eNOS düzeylerinde 'down regülasyon' olduğu bildirilmiştir (235). Merkezi NO düzeyinin

değerlendirildiği bir çalışmada, depresyon hastalarının paraventriküler nükleusunda nNOS düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (16).

NO'nun potansiyel mekanizması ve paroksetinin trombosit ve endoteldeki NO üretimine etkisini araştıran Chrapko ve ark. (295) sonraki çalışmasında, 17 MD hastası ve 12 sağlıklı kontrolde sekiz haftalık paroksetin tedavisi uygulanmış, tedavi sırasındaki ve sonrasındaki kan örnekleri alınarak NO metaboliti düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında depresyon hastalarında NO metabolitleri ve trombosit NOS aktivitesinin anlamlı olarak düşük olduğu, paroksetin tedavisi sırasında sağlıklı kontrol ve hasta grubunda NO metabolitlerinin düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Buradan yola çıkarak depresyon hastalarında NO'nun periferik üretiminin azaldığı, kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunduğu ve paroksetin eklenmesi ile bunun değiştirildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada paroksetin tedavisi ile sağlıklı kontrol ve depresyon gruplarında NO düzeylerinin progresif olarak arttığı, paroksetinin kesilmesi sonrasında NO düzeylerinin tedavi öncesi düzeyine döndüğü belirtilmiştir. Paroksetin tedavisine yanıtı ve yanıtı olmayan depresyon hastalarında, plazma NO ve trombosit NOS aktivitesi bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu nedenle paroksetinin NO üzerine olan etkisinin antidepresan etkiden bağımsız periferik etki ile olduğu ileri sürülmüştür.

Depresyon hastalarında kardiyovasküler hastalık olmasa bile yaş, cinsiyet, risk faktörleri açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre anormal endotelial fonksiyona sahip oldukları ileri sürülmüştür (296). Depresyon hastalarında trombosit reaktivitesi de bildirilmiştir, bu durum azalmış NO üretimi nedeni ile olabilmektedir(297).

Bipolar bozukluk yaygın, tekrarlayan ve yıkıma neden olan bir hastalıktır. Etyopatogenezi hala tam olarak açık olmasada genetik, sosyal ve psikolojik faktörler üstünde durulmaktadır. Arjinaz ve NO sentezleyen NO sentaz enzimleri ortak substrat olarak L-arjinini kullanır. Bu nedenle arjinaz enzim aktivitesi NO'nin düzenlenmesinde önemlidir. Bipolar bozukluk patogenezinde arjinin nitrikoksit yolunun rolünün araştırıldığı bir çalışmada hasta grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında arjinaz aktiviteleri düşük bulunurken, NO seviyeleri anlamlı



derecede yüksek bulunmuştur (298). Bulgular bipolar bozukluk hastalarında arjinin-NO yolunun NO üretimini artırma yönünde kaydığını ve hastalık patogenezinde arjinin-NO yolunun rolü olduğunu göstermektedir.

Bipolar hastalarda ötimik evrede NO seviyelerine bakılan başka bir çalışmada hasta grubunda NO seviyeleri kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve geçirilen manik epizot sayısı ile NO seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır. Elde edilen veriler NO'nun hastalıkta uygun özellikli bir belirteç olarak kullanılabileceği şeklinde yorumlanmıştır (276).

Bipolar depresif epizod tedavisi sırasında NO seviyelerine bakılan bir çalışmada ise tedavi öncesi serum NO seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuş ve tedavinin 30. gününde NO seviyelerinin düştüğü, normal seviyeye geldiği gözlenmiştir. Bu bulgu bipolar bozukluk depresif epizotta oksidatif dengesizliğe dikkat çekmektedir (275). Bipolar depresif epizot tedavisi sırasında arjinaz aktivitesi ve NO seviyelerine bakılan başka bir çalışmada tedavi öncesi hasta grubunda arjinaz aktivitesi ve NO seviyeleri yüksek saptanırken tedavi sonrası değerlerde düşme saptanmıştır. Arjinaz ve NO sentaz arasındaki ilişkinin sadece aynı substrat için yarışmaktan ibaret olmadığı düşünülmüştür (299).

Son dönemde yapılan çalışmalar normal durumlarda olduğu kadar şizofreni gibi patolojik durumlarda NO in biyokimyasal ve moleküler etkileri üzerinedir. Kronik şizofreni hastalarında NO düzeylerine bakılan çalışmada NO seviyeleri kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (11). Hastalık süresine bakmadan şizofreni hastalarında NO düzeylerine bakılan diğer bir çalışmada hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yükseklik saptanmıştır. SAPS total skoru ile NO seviyeleri arasında ilişki görülmemiştir (15).

Anksiyetenin nöral yapısını oluşturan medial amigdaloid nukleus, dorsolateral periakuaduktal gri cevher, hipotalamik paraventriküler çekirdek ve hipokampus NO sentezleyen nöronlar bakımından zengindir. Genelde kabul edilen görüğe göre NO, MSS'de sempatoinhibitör madde olarak etki göstermektedir. Buna ek olarak NO'nun MSS'de ki ekstrasellüler serotonin düzeylerini modüle ettiği ileri sürülmüştür (232). Panik bozuklukta da da serotoninin rolü önemlidir. Buradan yola çıkarak panik bozukluk ve NO ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan bir

çalışmada SSRI kullanmakta olan panik bozukluk hastaları ile kontroller karşılaştırılmış ve NO düzeyleri kontrollerden anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada panik bozukluk hastalarında NO'nun diürnal varyasyonunu değiştiği, remisyon ile eski haline döndüğü ve NO'nun için panik bozukluk için bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (300).

Yeni yapılan çalışmalar NO ve serbest radikallerle ilişkili diğer parametrelerin otizmin patofizyolojisinde rolü olabileceğini göstermektedir. Otizm hastalarının kırmızı kan hücrelerinde NO düzeylerine bakıldığı çalışmada, kontrollerle karşılaştırıldığında NO düzeylerinde değişiklik saptanmış ve bu bulgu otizm patofizyolojisinde artmış oksidatif stresin olası rolü ile ilişkilendirilmiştir(273).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 1. Çalışma Örnekleme

Bu çalışma, Nisan 2012-Ekim 2012 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran hastalarla yapılmıştır. Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.04.2012 tarih ve 19 nolu onayı ile yapıldı. İlk defa majör depresif atağı olan 25 yaşın üstünde, daha önceden herhangi bir psikotrop ilaç kullanmamış ve halen kullanmıyor olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Eksen I tanılarını doğrulamak ve komorbid tanıları saptamak amacıyla SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) uygulandı. Yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) ile majör depresyon tanısı almış 50 hasta (13erkek, 37 kadın) prospektif olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak hasta grubuna yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı yönünden benzer 50 sağlıklı (14 erkek, 36 kadın) çalışmaya katıldı.

#### Dahil edilme kriterleri:

1. İlk epizot major depresyon tanısı almış olmak,
2. Öyküsünde herhangi bir psikotrop ilaç kullanmamış olmak,
3. Yirmi eş yaş üstünde olmak
4. Sağlıklı kontrol grubunda ek olarak psikiyatrik hastalık saptanmamış olmak,
5. Dışlama kriterlerini karşılamıyor olmak,

#### Dışlama kriterleri:

1. Ek tıbbi hastalık öyküsü (hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, böbrek hastalığı, kalp hastalığı, nörolojik hastalık, enfeksiyon, malignite, cilt hastalığı) olanlar,

2. Postpartum depresyon hikayesi, suisid öyküsü olanlar, ek ilaç kullanımı olanlar (antikonvülsan, antiagregan, antihipertansif, antioksidan, antidiyabetik, non-stereoid antiinflamatuvar, antihiperlipidemik, vitamin, mineral),

3. Yakın zamanda küretaj, düşük öyküsü olanlar,
4. Soygeçmişinde bipolar bozukluk öyküsü olanlar,
5. Depresif belirtileri yasa bağlı ortaya çıkmış olanlar,
7. Gebe olanlar,
8. Ek psikiyatrik bozukluk kriteri taşıyanlar,
9. Yirmibeş yaş altı olanlar,
10. Ani başlangıçlı depresif epizotlar tarifleyenler,
11. Kadınlarda oral kontraseptif kullananlar çalışma dışında bırakılmıştır.

DSM-IV TR kriterlerine göre major depresyon tanısı almış hastalara Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği uygulandı. Hastalara ve kontrol grubuna yaş, medeni durumu, eğitim düzeyi, meslek, depresif belirtilerin süresi, alkol ve sigara kullanımını içeren form dolduruldu. Tüm hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun arteriyel tansiyon, boy kilo ölçümleri yapıldı. Psikiyatrik görüşme ve tıbbi değerlendirmeden sonra hastalara uygun tedavi başlandı. Her iki gruptan da serum ADM ve NO düzeylerine bakmak için kan örneği alındı. Adrenomedullin ve nitrik oksit ölçümü için tüpe alınan venöz kan örneklerinin 10 dakika süreyle 4000 devir/dakika santrifüj ile serumları elde edildi.

## **2. Uygulanan psikiyatrik değerlendirme ölçeği**

### **Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ):**

1960 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiştir (301). Bu ölçek hastalarda depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. Klinisyen tarafından puanlanan HDDÖ 17 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (302) tarafından yapılmıştır.

### **DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme(SCID-I):**

Major DSM-IV eksen I tanılarının konması için geliştirilmiş yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir (303). Yapılandırılmış görüşme tanısal değerlendirmenin standart bir şekilde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin ve DSM-IV tanı

ölçütlerinin taranmasını kolaylaştırarak tanıların geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. SCID-I in Türkiye için uyarlama güvenilirlik çalışmaları Çorapçoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır(304).

### 3. Serum ADM ve NO ölçümü

**Adrenomedullin Çalışma Tekniği:** Çalışma öncesinde dondurulmuş serum örneklerin oda ısısında çözünmesi beklendi. Örnekler çözündükten sonra analiz öncesi vortekslendi. Serum ADM düzeyi Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Kit protokolu uygulanarak (Kit: Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd. Hangzhou Cat.No:CK-E10656) ELISA metodu ile ölçüldü. Organon Teknika Reader 530 Version 1.24 ile 450 nm dalga boyunda okundu. Veriler litrede ng olarak verilmiştir. Üreticini firmanın verdiği ADM referans aralığı 5ng/L-1500ng/L ve sensitivitesi 2,65 ng/L idi.

**Nitrik Oksit Çalışma Tekniği:** Venöz kandan elde edilen serum veya plazma, doku örnekleri ve kültür ortamı ölçümü için uygundur (305). Çalışma öncesinde dondurulmuş serum örneklerinin oda ısısında çözünmesi beklendi. Örnekler çözündükten sonra analiz öncesi vortekslendi. Serum NO düzeyi Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Kit protokolu uygulanarak (Kit: Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd. Hangzhou Cat. No: CK-E10110) ELISA metodu ile ölçüldü. Organon Teknika Reader 530 Version 1.24 ile 450 nm dalga boyunda okundu. Veriler litrede  $\mu\text{mol}$  verilmiştir. Üreticini firmanın verdiği NO referans aralığı  $2\mu\text{mol/L}$ - $600\mu\text{mol/L}$  sensitivitesi  $1,12\mu\text{mol/L}$  idi.

### 4. İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 10 programı ile değerlendirilmiştir. Devamlı değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, standart hata olarak, kategorik değişkenler ise yüzde olarak verilmiştir. Hasta ve kontrollerin katogorik verilerinin karşılaştırılmasında Ki- kare testi kullanılmıştır. Serum ADM, NO düzeyleri, yaş dağılımı ve rutin labaratuvar değerleri gibi nicelik değişkenlerinin hasta ve kontroller arasındaki ilişkisine student T testi ve Mann Whitney U testi ile bakıldı. Hamilton depresyon derecelendirme ölçek toplam puanı ve alt madde puanları ile ADM ve NO düzeyleri arası ilişkinin incelemesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Hamilton depresyon

derecelendirme ölçeği 8.Madde puanları açısında her üç grup (0, 1 ve 2 puan alanlar) normal dağılım göstermediğinden, varyanslar homojen olmadığından ADM ve NO düzeyleri ile HDDÖ 8. alt madde puanları arası ilişkiyi incelemede Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Serum ADM ve NO düzeylerinin HDDÖ 8. Alt maddeden 0 alanlar ile 2 alanlar arası farkın önemliliğine student T tesi ile bakıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,050$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya depresyon tanısı alan 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 100 kişi alındı. Depresyon hastalarının 37'si kadın (%74), 13'ü erkek (%26) olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunun ise 37'si kadın (%74), 13'ü erkek (%26) olarak belirlendi. Hasta grubunun yaş ortalaması  $35.6 \pm 7,8$  (25-56) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması  $34.4 \pm 6,2$  (25-55) yıl idi.

Hasta grubunda 19 hasta (%38) günlük düzenli sigara kullanırken, 31 hasta (%62) sigara kullanmıyordu. Kontrol grubunda 18 gönüllü (%36) günlük düzenli sigara içerken, 32 gönüllü (%64) sigara kullanmıyordu.

Hasta grubunda 42 hasta (%84) alkol kullanmıyorken, 8 hasta (%16) sosyal ortamlarda alkol alıyordu. Kontrol grubunda 43 gönüllü (%86) alkol kullanmıyorken, 7 gönüllü (%14) sosyal ortamlarda alkol alıyordu.

Hasta ve kontrol grubunun eğitim durumu incelendiğinde; hasta grubunda 19'u (%38) ilköğretim mezunu, 8'i (%16) lise mezunu, 23'ü (%46) üniversite mezunu idi. Kontrol grubunda ise; 7'si (%14) ilköğretim mezunu, 23'ü (%46) lise mezunu, 20'si (%40) üniversite mezunu olarak belirlendi.

Hasta ve kontrol grubunun medeni durumu incelendiğinde; hasta grubunda, 31'i (%62) evli, 13'ü (%26) bekâr, 6'sı (%12) dul ya da boşanmış olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 38'i (%76) evli, 9'u (%18) bekar, 3'ü (%6) dul yada boşanmış olarak saptandı.

Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, eğitim durumu ve medeni durum yönünden benzerdi ( $p > 0.050$ ). Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verilerinin özeti ve rutin laboratuvar değerlerinin karşılaştırması tablo 3 ve 4 de özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Sosyodemografik veriler özeti

	<b>Depresyon Grup (n = 50)</b>	<b>Kontrol Grup (n = 50)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>	35,66 ± 1,10	34,42 ± 0,88	p = 0,38**
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Kadın</b>	37 (%74)	37 (%74)	p = 1,0*
<b>Erkek</b>	13 (%26)	13 (%26)	
<b>Eğitim Durumu</b>			
<b>İlköğretim</b>	19 (%38)	7 (%14)	p = 0,47*
<b>Lise</b>	8 (%16)	23 (%46)	
<b>Üniversite</b>	23 (%46)	20 (%40)	
<b>Medeni Durum</b>			
<b>Bekar</b>	31 (%62)	38 (76)	p = 0,29*
<b>Evli</b>	13 (%26)	9 (18)	
<b>Dul-Boşanmış</b>	6 (%12)	3 (6)	
<b>Sigara kullanımı</b>			
<b>Var</b>	19 (%38)	18 (36)	p = 0,83*
<b>Yok</b>	31 (%62)	32 (64)	
<b>Alkol kullanımı</b>			
<b>Yok</b>	42(%84)	43(%86)	p = 0,77*
<b>Sosyal</b>	8(%16)	7(%14)	

\*\*student T testi kullanıldı, p<0,050

\*Ki-kare testi uygulandı, p<0,050



**Tablo 4.** Rutin laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırması

	<b>Depresyon Grup(n= 50)</b>	<b>Kontrol Grup(n = 50)</b>	<b>P</b>
<b>Glukoz</b>	90,77 ±1,43	89,00 ± 1,58	p = 0,42*
<b>Kreatinin</b>	0,87 ± 0,02	0,86 ± 1,88	p = 0,67*
<b>Total Kolesterol</b>	168,58±4,50	174,88 ± 4,38	p = 0,31*
<b>Trigliserit</b>	111,60±10,88	124,72 ± 9,11	p = 0,35*
<b>LDL</b>	92,24 ± 3,12	96,46 ± 4,21	p= 0,42*
<b>HDL</b>	53,22 ± 1,50	50,12 ± 1,70	p = 0,18*
<b>RBC</b>	4,84 ± 0,06	4,79 ± 0,06	p = 0,65*
<b>WBC</b>	7,53 ± 0,22	7,78 ± 0,31	p = 0,50*
<b>PLT</b>	254,78± 8,58	249,18 ± 8,25	p = 0,64*
<b>TSH</b>	1,44 ± 0,09	1,46 ± 0,10	p = 0,89*
<b>BMI</b>	25,20 ± 0,76	24,10 ± 0,51	p = 0,18*

\*Student T testi uygulandı.

#### 4.2. Serum ADM Değerleri

Çalışmaya alınan hastalarda ve kontrol grubunda serum adrenomedullin değerleri incelendi. Kan sonuçlarına göre hasta grubunun en düşük ADM değeri 1,10 ng/lt, en yüksek değeri 1200 ng/lt idi. Hasta grubunda ortalama serum ADM düzeyi 656±449 ng/lt olarak hesaplandı.

Kontrol grubunda en düşük ADM değeri 20 ng/lt, en yüksek değeri 1000 ng/lt idi. Ortalama serum ADM düzeyi 211±187 ng/lt olarak hesaplandı. Major depresyonda serum ADM değerleri kontrol grubu serum ADM değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek saptandı (p=0.000).

#### 4.3. Serum Nitrik Oksit Değerleri

Çalışmaya alınan hastalarda ve kontrol grubunda serum nitrikoksit değerlerine bakıldı. Hastaların en düşük NO değeri 1,80 mikromol/lt, en yüksek

değeri 600 mikromol/lit idi. Ortalama serum NO düzeyi  $192 \pm 187$  mikromol/lit olarak hesaplandı.

Kontrol grubundan alınan örneklerde en düşük serum NO değeri 11,30 mikromol/lit, en yüksek değeri ise 87,70 mikromol/lit idi. Ortalama serum NO seviyesi  $34 \pm 20$  mikromol/lit olarak hesaplandı. Major depresyonda serum NO değerleri kontrol grubu serum NO değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek saptandı ( $p=0.000$ ).

#### 4.4. Adrenomedullin ve NO Değerleri Arasındaki Korelasyon

Adrenomedullin ve NO arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde aralarında kuvvetli korelasyon ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bağlantı saptanmıştır ( $r=0.79$ ,  $p=0.000$ ). Hasta ve kontrol gruplarında ortalama serum ADM ve NO düzeyleri ve aralarındaki korelasyon tablo 5 te özetlenmiştir.

**Tablo 5.** ADM ve NO ortalama düzeyleri ve aralarındaki korelasyon.

	ADM(ng/lit) (ort $\pm$ SS)	NO( $\mu$ mol/lit) (ort $\pm$ SS)	r	P
<b>Depresyon Grup(n=50)</b>	656 $\pm$ 449	192 $\pm$ 187	0,873	= 0.000
<b>Kontrol Grup(n=50)</b>	211 $\pm$ 187	34 $\pm$ 20	0,609	= 0.000

#### 4.5. Depresif Belirtilerin Süresi ile ADM ve NO Düzeyleri Arası İlişki

Depresif belirtilerin süresi en az 2 hafta, en çok ise 28 haftaydı, ortalama  $7,0 \pm 6,06$  idi. Hem ADM, hem de NO düzeyleri ile depresif belirti süresi arasında istatistiksel olarak bir bağlantı saptanmadı (ADM için  $r:-0,18$   $p=0,18$ , NO için  $r=-0,05$   $p=0,70$ ).

#### 4.6. HDDÖ Toplam ve Alt Madde Puanları ile ADM ve NO Arası İlişki

Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği toplam puanı ortalama  $21,20 \pm 4,70$  (min 10-max 36) idi. Hamilton depresyon derecelendirme ölçek toplam puanları ile

hem ADM ve hemde NO düzeyleri arası korelasyon saptanmadı (ADM için  $r:0,23$   $p=0,86$ , NO için  $r=-0,58$   $p=0,68$  ).

Hem ADM ve HDDÖ alt madde puanları arasındaki, hem de NO ve HDDÖ alt madde puanları arasındaki korelasyon analizinde ADM düzeyi HDDÖ'nin retardasyon düzeyini ölçen 8. alt madde puanı ile istatistiksel olarak anlamlı korele bulundu ( $p=0.007$ ). Aynı zamanda HDDÖ'nin 8. alt madde puanı NO düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı korele bulundu ( $p=0.038$ ). Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği toplam puanları ve alt puanları ile ADM ve NO arası ilişki tablo 5 te özetlenmiştir.

#### **4.7. Retardasyon Süresi ile ADM ve NO Düzeyleri Arası İlişki**

Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği 8 maddesindeki retardasyon derecelendirmesinde 0 (yok) puanlanan hasta sayısı 9 (%18), 1 (hafif) puanlanan hasta sayısı 28 (%56) ve 2 (belirgin) olarak puanlanan hasta sayısı 13 (% 26) olarak saptandı. Retardasyon düzeyi 0, 1(hafif) ve 2(belirgin) olarak puanlanan üç gruptan en az birinin ADM düzeyi açısından diğerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görüldü ( $p=0.049$ ). Bu farklılık NO düzeyleri açısından marjinal önemliliğe sahipti ( $p= 0.069$ ).

Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında “0” ile “2” puan alan grupların sırasıyla hem ADM hem de NO düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.025$ ,  $p=0.030$ ). HDDÖ 8 maddesindeki retardasyon derecelendirmesi ile ADM ve NO arası ilişki tablo 6 da özetlenmiştir.

**Tablo 6.** Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği toplam puanları ve alt puanları ile ADM ve NO arası ilişki

	Ortalama Puan	ADM		NO	
		r	P	r	P
<b>Ham 1</b>	3,10 ± 0,73	-0,022	0,877	-0,186	0,195
<b>Ham 2</b>	1,50 ± 0,81	0,143	0,321	-0,390	0,790
<b>Ham 3</b>	1,58 ± 0,85	-0,018	0,900	-0,033	0,821
<b>Ham 4</b>	0,92 ± 0,56	-0,001	0,993	0,024	0,869
<b>Ham 5</b>	1,10 ± 0,86	0,077	0,597	0,113	0,435
<b>Ham 6</b>	0,80 ± 0,88	-0,034	0,817	0,025	0,864
<b>Ham 7</b>	2,58 ± 0,73	0,191	0,183	0,062	0,669
<b>Ham 8</b>	1,10 ± 0,70	0,377	0,007	0,294	0,038
<b>Ham 9</b>	0,12 ± 0,43	0,105	0,470	0,240	0,093
<b>Ham 10</b>	1,40 ± 1,03	0,156	0,279	-0,061	0,675
<b>Ham 11</b>	2,44 ± 0,88	0,131	0,363	0,115	0,426
<b>Ham 12</b>	0,72 ± 0,49	0,049	0,737	0,076	0,598
<b>Ham 13</b>	1,90 ± 0,36	0,032	0,823	-0,008	0,959
<b>Ham 14</b>	1,04 ± 0,87	-0,24	0,871	-0,141	0,330
<b>Ham 15</b>	0,06 ± 0,42	-0,181	0,209	-0,143	0,322
<b>Ham 16</b>	0,54 ± 0,88	-0,122	0,400	0,020	0,891
<b>Ham 17</b>	0,00 ± 0,00	0	0	0	0
<b>Ham toplam</b>	21,20 ± 4,70	0,023	0,876	-0,058	0,688

**Tablo 7.** HDDÖ 8 maddesindeki retardasyon derecelendirmesi ile ADM ve NO arası ilişki

	<b>HD8</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama düzeyi</b>	<b>p</b>
<b>ADM</b>	0,00	9	342,31 ± 114,50	0.025
	2,00	13	819,66 ± 126,47	
<b>NO</b>	0,00	9	87,38 ± 36,71	0.030
	2,00	13	251,65 ± 57,94	

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmamın ana bulguları ilk epizot major depresyonda serum ADM ve NO düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek olması, major depresyonda retardasyon düzeyi ile ADM arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon(bağlantı) saptanması ve bu korelasyonun NO düzeyleri açısından marjinal önemliliğe sahip olması, major depresyonda belirgin retardasyonu olanların retardasyonu olmayanlara göre ADM ve NO düzeylerinin anlamlı yüksek saptanmış olması ve depresyon grubunda ADM ve NO düzeyleri arasında anlamlı korelasyon (bağlantı) saptanmasıdır.

Bununla birlikte depresyon şiddeti ile hem ADM hemde NO düzeyleri arasında anlamlı bağlantı saptanmamıştır. Retardasyon dışında diğer depresif bulguların (depresif duygudurum, suçluluk duyguları, suisid düşüncesi, uyku bozukluğu, işlevsellikte azalma, iştah değişikliği ve anksiyete, somatik, genital semptomlar) şiddeti ve depresyon süresi ile hem ADM hemde NO düzeyleri arasında anlamlı korelasyon (bağlantı) saptanmamıştır.

Adrenomedullinin multifonksiyonel peptid olması ve çeşitli patolojik ve fizyolojik durumlarda artması (3-8,12-15,105,120,306,307) çok sayıda dışlayıcı ölçütümüzün olmasına sebep oldu. Adrenomedullin ve NO düzeylerini etkileyebileceği düşünülen psikotrop veya psikotrop olmayan herhangi bir ilaç kullanmakta olan (199,200), bilinen ek tıbbi bir bozukluğu olan kişiler çalışmaya alınmamıştır.

Geçmiş çalışmalarda, depresyon tanısının izlem süresince, değişik oranlarda bipolar bozukluk tanısına değiştiği bildirilmektedir. Bu sebeple literatürde varlığı bipolar bozukluğu işaret eden, post partum özellikli depresyon, ani başlangıçlı ve psikotik özellikli depresif epizot, hipertimik mizaç, soygeçmişinde bipolar bozukluk öyküsü tarifleyenler ve 25 yaş altındakiler çalışmaya dahil edilmemiştir (82). Ayrıca unipolar depresyonda kadın cinsiyet fazla iken bipolar bozukluk depresif epizotta cinsiyetler benzerdir ve çalışmamızda da kadın cinsiyet hakimiyeti bulunmaktadır(71-73).

Bilgimiz ışığında ilk epizot depresyon hastalarında ADM düzeyleri daha önce değerlendirilmemiştir. Psikiyatrik hastalıklarda ADM düzeylerini değerlendiren

çalışmalarda sağlıklı kontrol grubuna göre şizofrenide 3 kat, bipolar manik epizotta 2 kat, kronik şizofrenide 3kat yüksek ve otizmde anlamlı yüksek ADM düzeyleri saptanmıştır (15,12,11,202).

Bilgimiz ışığında depresyonda retardasyon düzeyi ile ADM arası bağlantı daha önceden bir çalışma ile gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda retardasyon düzeyi ile ADM arasında pozitif yönde bağlantı saptandı. Bu bağlantının ADM nin NO düzeyini attırarak sistemik dolaşımında ve lokal olarak SSSde damar düz kas gevşemesi sağlaması ve kan basıncının düşmesi sebebiyle olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın bu sonucu ile major depresyonda ADM düzeyleri arttıkça psikomotor retardasyonun arttığı gözlenmiştir. Bunun major depresyonda görülen psikomotor retardasyonun biyolojik ajan olarak ADM ile açıklanabileceğini gösterebilmesi açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

Psikiyatrik bozukluklarda kullanılan ölçek puanları ve hastalık süresi ile ADM düzeyleri arası bağlantıyı değerlendiren çalışmalarda, şizofrenide pozitif semptom değerlendirme ölçeği (PANS) toplam puanı ile ADM düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmış, bipolar manik epizotta ise Bech-Rafaelsan mani ölçeği (BRMÖ) toplam puanı ile ADM düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır (11,15,12). Biz çalışmamızda ADM düzeyi ile HDDÖ toplam puanı arasında korelasyon saptamadık. Bipolar bozuklukta hastalık süresi ile ADM düzeyi arasında ters korelasyon saptanırken, çalışmamızla benzer şekilde şizofreni hastalarında hastalık süresi ile ADM düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır (12,15).

Major depresyonda NO düzeylerine bakılan çalışmalarda bizim sonuçlarımızla benzer şekilde hasta grubunda NO düzeyleri yüksek bulunurken (13,55), iki çalışmada hasta grubunda NO düzeyleri düşük bulunmuştur (282, 294). Bu düşük sonuçlar depresyonda görülen HPA hiperaktivitesine bağlı olarak artan kortizol düzeyleri nedeni ile ateroskleroz gelişiminin hızlandığı, bu nedenle damar endotelindeki hasarın arttığı ve endotel hücrelerindeki NOS düzeylerinde ‘down regülasyon’ olduğu şeklinde yorumlanmış (236). Aynı zamanda bu çalışmaların birinde psikotrop ilaç kullanımı dışlanmadığı için bu düşük NO düzeylerinin

geçmişte gösterildiği gibi antidepresanların NO düzeylerini düşürücü etkisine bağlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bipolar bozukluk depresif epizot(275,299), şizofreni(11,15), bipolar bozukluk manik epizot(12,298), bipolar bozukluk ötimik evre(276) ve otizmde(202,280) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NO düzeyleri anlamlı yüksek saptanırken bir çalışmada bipolar bozukluk manik epizotta NO düzeyleri düşük saptanmıştır (308).

Depresif semptomlar ve NO arası ilişkinin araştırıldığı bir çalışmaya NO seviyeleri yüksek olan son dönem böbrek yetmezliği hastaları dahil edilmiş, depresif semptomları olan hasta grubu ile semptom tariflemeyen hasta grubu NO seviyeleri yönünden karşılaştırılmış ve çalışma sonucunda NO ile çalışmamızla benzer şekilde psikomotor retardasyon arası ilişki saptanmıştır (57). Bu çalışmada NO ile depresif semptomlardan seksüel disfonksiyon, kilo kaybı, kararsızlık, irritabilite arasında da korelasyon saptanmış olup biz çalışmamızda retardasyon dışındaki depresif semptomlar(depresif duygudurum, suçluluk duyguları, suisid düşüncesi, uyku bozukluğu, işlevsellik düzeyi, iştah değişikliği ve anksiyete, somatik, genital semptomlar) ile NO arası korelasyon saptamadık.

Nitrik oksit düzeyleri ile kullanılan ölçek puanları arası bağlantının değerlendirildiği çalışmalarda, çalışmamızla benzer şekilde major depresyon(13), bipolar bozukluk ötimik dönem(276), bipolar bozukluk depresif epizotta(275) HDDÖ puanları, şizofrenide(15) PANS ile bipolar bozukluk manik epizotta(12) BRMÖ puanı ile NO düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Major depresyonda, bipolar depresif epizotta ve bipolar ötimik dönemde NO düzeylerine bakılan çalışmalarda NO düzeyleri ile hastalık süresi arasında çalışmamızla benzer şekilde korelasyon saptanmamıştır (275,13,276). Depresif semptomlar ve NO arası ilişkinin araştırıldığı çalışmada(57) NO ile depresif semptomlardan seksüel disfonksiyon, kilo kaybı, kararsızlık, irritabilite arası korelasyon saptanmış olup bizim çalışmamızda NO düzeyi ile psikomotor retardasyon düzeyi arasında korelasyon saptanırken retardasyon dışındaki depresif semptomlar(depresif duygudurum, suçluluk duyguları, suisid düşüncesi, uyku bozukluğu, işlevsellik düzeyi, iştah değişikliği ve anksiyete, somatik, genital semptomlar) ile NO arası korelasyon saptanmamıştır.



Bu çalışmada major depresyonda ADM ve NO düzeyleri arasında pozitif yönde ileri düzeyde anlamlı bağlantı saptadık. Hipotalamusta paraventriküler nukleus nöroendokrin ve otonomik fonksiyonların ilişkisini düzenlemede önemli bir yapıdır. Santral ADM nin sempatik sinir sistemi, HPA aks ve NO sistemi üzerine etkilerine bakılan çalışmada intraserebroventriküler ADM enjeksiyonunun kan basıncını ve ACTH düzeyini arttırdığı saptanmış. ADM enjeksiyonu ile hipotalamus paraventriküler nukleuslarda CRH ve NO üreten nöronların büyük kısmının aktive olduğu ve NO üretiminin arttığı gösterilmiştir (309).

Bilgimiz ışığında major depresyonda hem ADM hemde NO düzeyleri daha önce değerlendirilmemiştir. Bipolar manik epizotta(12) çalışmamızla benzer şekilde ADM ve NO düzeyleri arası anlamlı korelasyon saptanırken, şizofreni(15) ve otizmde(202) yapılan çalışmalarda çalışmamızdan farklı olarak korelasyon saptanmamıştır.

Nöronal NOS'un dorsal rafe nukleusunda serotonerjik nöronlarla birlikte bulunduğu anlaşıldığından bu yana bu nöronlardan NO salınımı ile uykunun düzenlenmesinde serotonin ile birlikte NO'nun da rol aldığı ileri sürülmektedir (284,310,311). NOS inhibitörü L-NAME ve 7-NI' nin verilmesi sonrası uykunun baskılandığı bildirilirken(312), Aksine NO donörleri ile yavaş dalga uykusunda artış olduğu bildirilmiştir (313). Biz çalışmamızda uykuya dalma, gece yarısı uyanma ve sabah erken uyanma düzeyleri ile NO düzeyleri arasında korelasyon saptamadık.

Depresyon enflamasyon ilişkisi ile ilgili hipotezler sinaptik plastisite ve duygudurum düzenlenmesinde görevli nörotransmitterlerin metabolizma, sentez ve geri alımına dayanmaktadır (314). Kronik strese maruz bırakılan ratların HPA aks disfonksiyonu, hipotalamus, hipofiz ve plazmada IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  da artmanın eşlik ettiği anhedoni geliştirdikleri, TNF- $\alpha$  inhibisyonunun anhedoniyi azalttığı gösterilmiştir (315). Klinik çalışmalar proinflamatuvar sitokin verilmesinin depresyona neden olabileceğini göstermektedir (316). İnflamatuvar sitokinler IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  nın depresyonla ilişkili olduğu saptanmıştır (317-319). Akut stres durumunda IL-1 $\beta$  nın SSSde hipotalamus ve hipokampusta da arttığı ve HPA aks aktivasyonunda kritik rol oynadığı gösterilmiştir (320). Adrenomedullin hem HPA aks regülasyonunda hemde proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretilmesinden koruyacak yönde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengede rol

alan önemli bir peptiddir. Çalışmamızda ADM ve NO nun ilk atak major depresyonda 3 kat yüksek olmasını bu sistemler arasında düzenleme fonksiyonlarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Adrenomedullin ve CGRP benzer şekilde kromozom 11'de kodlanan, kalsitonin gen ilişkili peptid ailesinde yer alan iki peptiddir. Adrenomedullin ve CGRP amino asit sekansı %24 benzerlik göstermektedir. Aynı zamanda ADM nin CGRP ile biyolojik aktivite profilinde benzerdir. ADM kaynaklı vazodilatasyonun bir kısmının CGRP reseptörleri aracılığıyla, bir kısmında NO aracılı olduğu bilinmektedir (179).

Kalsitonin gen ilişkili peptidin dopamin ve noradrenalin gibi nörotransmitterler ile ilişkili olması, dopamin ilişkili SSS bozukluklarında CGRP'nin potansiyel rolüne işaret etmektedir. Depresyon hastalarının serebrospinal sıvı CGRP ölçümlerinin kontroller, şizofreni ve demans hastaları ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, depresyon hastalarının CGRP düzeyleri diğer gruplara oranla yüksek bulunmuştur (321,322). Kalsitonin gen ilişkili peptid ile benzerlikleri ve çalışmamızda hasta grubunda 3 kat yüksek ADM düzeyleri nedeniyle ADM'nin de depresyon patofizyolojisinde rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak serum ADM ve NO düzeyleri ilk epizot major depresyoda sağlıklı gruba göre ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda geçmiş çalışmalarda ADM ve NO şizofreni, bipolar bozukluk manik epizot ve otizmde de anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu durum yüksekliğin sadece depresyona özgül olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte ADM ve NO yükseklik düzeyleri depresyondaki psikomotor retardasyon düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Serum ADM ve NO düzeyi arttıkça psikomotor retardasyon düzeyi artmaktadır.

## ÖZET

### Depresyon Hastalarında Serum Adrenomedullin ve Nitrikoksit Düzeyleri

**Amaç:** Adrenomedullin (ADM) ve nitrikoksitin pekçok nöropsikiyatrik bozukluğun patogenezinde yer aldığı çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmada ilk defa depresyon tanısı almış hastalarda adrenomedullin ve nitrik oksit düzeylerine hastalığın etyopatogenezindeki rollerini araştırmak için bakmayı amaçladık.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya DSM-IV kriterlerine göre ilk defa depresyon tanısı konmuş 50 hasta ile yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı yönünden benzer 50 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalara Hamilton dpresyon derecelendirme ölçeği(HDDÖ) uygulandı. ADM ve NO düzeyleri serumda ölçüldü.

**Bulgular:** Hasta grubunun serum ADM ve NO düzeylerinin ortalaması sağlıklı gönüllü grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.000$ ). ADM ve NO arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde kuvvetli korelasyon ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bağlantı saptandı( $r=0.79$ ,  $p=0.000$ ). Hem ADM ve HDDÖ toplam puanı ve alt madde puanları arasındaki hem de NO ve HDDÖ toplam puanı ve alt madde puanları arasındaki korelasyon analizinde ADM HDDÖ'nin retardasyon düzeyi alt puanı ile istatistiksel olarak anlamlı korele bulundu ( $r:0.377$   $p=0.007$ ).

**Tartışma:** Bulgular ADM ve NO in depresyon patofizyolojisinde rolü olduğunu ve semptomatoloji ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Adrenomedullin ve NO nun tedaviye cevap ve depresyon alttıplerindeki etkisi ile ilgili ileri çalışmalar gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Adrenomedullin, depresyon, nitrikoksit, retardasyon, semptomatoloji

## SUMMARY

### **Serum Adrenomedullin and Nitric Oxide Levels in Patients with Depression**

**Purpose:** Involvement of adrenomedullin (ADM) and nitric oxide (NO) in the pathogenesis of many neuropsychiatric disorders has been demonstrated by previous studies. The present study aims to investigate the levels adrenomedullin and nitric oxide in patients with newly-diagnosed depression in order to determine their role in the etiopathogenesis of the disease.

**Materials and method:** Fifty patients with newly-diagnosed depression based on the DSM-IV criteria and 50 healthy subjects matching in age, gender and smoking habit were included in the study. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) was completed with the patients. ADM and NO levels were measured in the sera.

**Results:** Mean serum ADM and NO levels of the patient group was significantly higher compared to the group of healthy individuals ( $p=0.000$ ). Assessment of correlation between ADM and NO yielded a strong correlation and a highly significant relationship ( $r=0.79$ ,  $p=0.000$ ). Analysis for correlations between ADM and HDRS total scores and sub-item scores as well as between NO and HDRS total scores and sub-item scores demonstrated that ADM was statistically significantly correlated with retardation level sub-score of HDRS ( $r:0.377$   $p=0.007$ ).

**Discussion:** The results indicate involvement of ADM and NO in the physiopathology of depression and an association with symptomatology. Further studies are needed regarding the treatment response for adrenomedullin and NO and efficacy in depression subtypes.

**Key words:** Adrenomedullin, depression, nitric oxide, retardation, symptomatology

## KAYNAKLAR

1. Yüksek N, Soygür H, Tural Ü, Demet M. Temel Psikofarmakoloji. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2010 s. 317-329.
2. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları 1. Cilt Nobel Tıp Kitapevi Yayınları. 2011 s. 374-393.
3. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K, Eto T, Matsuo H. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;203:631-639.
4. Munoz M, Lopez JM, Sanchez-Camacho C, Moreno N, Crespo M, Gonzalez A. Comparative analysis of adrenomedullin-like immunoreactivity in the hypothalamus of amphibians. *Microscopy Research and Technique* 2001;54:173-87.
5. Richards AM, Nicholls MG, Lewis L, Lainch-bury JG. Adrenomedullin. *Clinical Science* 1996;91:3-16.
6. Ceyhan BB, Karakurt S, Hekim N. Plasma adrenomedullin levels in asthmatic patients. *Journal of Asthma* 2001;38:221-7.
7. Evereklioğlu C, Yürekli M, Er H, Özbek E, Hazneci E, Çekmen M, et al. Increased plasma adrenomedullin levels in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 2000;201:312-5.
8. Balat A, Çekmen M, Yürekli M, Gülcan H, Kutlu O, Türköz Y, et al. Adrenomedullin and nitrite levels in children with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2000;15:70-3.
9. Amsterdam J, Opperhuizen A. Nitric oxide and biopterin in depression and stress. *Psychiatry Research* 1999;85:33-38.
10. Das I, Khan NS, Puri BK, Sooranna SR, de Belleruche J, Hirsch SR. Elevated platelet calcium mobilisation and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1995;212:375-80.
11. Yılmaz N, Herken H, Kanbur Çiçek H, Çelik A, Yürekli M, Akyol Ö. Increased Levels of Nitric Oxide, Cortisol and Adrenomedullin in Patients with Chronic Schizophrenia. *Med Princ Pract.* 2007;16:137-141.
12. Savas HA, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, SS, Özen ME, Cengiz B, Akyol Ö. Possible Role of Nitric Oxide and Adrenomedullin in Bipolar Affective Disorder. *Neuropsychobiology* 2002;45:57-61.
13. Herken H, Gürel A, Selek S, Armutçu F, Özen ME, Bulut M, Kap Ö, Yumru M, Savaş HA, Akyol Ö. Adenosine Deaminase, Nitric Oxide, Superoxide Dismutase, and Xanthine Oxidase in Patients with Major Depression: Impact of Antidepressant Treatment. *Archives of Medical Research* 2007;38:247-252.
14. Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL, Fay-McCarthy M, Rosenberg PB, Fearing K. Methylene blue adjuvant therapy of schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology* 1997;20:357-363.
15. Zoroğlu SS, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Savaş HA, Bağcı C, Özen ME, Cengiz B, Çakmak EA, Doğrucu Mİ, Akyol Ö. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2002;36:309-315.

16. Bernstein HG, Stanarius A, Baumann B, Henning H, Krell D, Danos P, et al. Nitric oxide synthase-containing neurons in the human hypothalamus: reduced number of immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of depressive patients and schizophrenics. *Neuroscience* 1998;83:867–875.
17. Shan J, Krukoff TL. Distribution of preproadrenomedullin m RNA in the rat central nervous system and its modulation by physiological stressors. *Journal of Comparative Neurology* 2001;26:88–100.
18. Jie Huang, Roy H. Perlis, Phil H. Lee, A. John Rush, Maurizio Fava, Gary S. Sachs, Jeffrey Lieberman, Steven P. Hamilton, Patrick Sullivan, Pamela Sklar, Shaun Purcell, Jordan W. Smoller. Cross-Disorder Genomewide Analysis of Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Am J Psychiatry* 2010; 167:1254–1263.
19. Jadhav S. The Cultural construction of Western depression. *Anthropological Approaches to Psychological Medicine*, V Skultans, J Cox (Ed), London, Jessica Kingsley Publishers Ltd, 2000 s.41- 65.
20. Özcan Köknel. Duygudurum Bozukluklarının Tarihçesi. *Duygudurum Dizisi*, 2000; 1: 5- 11.
21. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Nobel Tıp Kitapevi 11. Baskı 2008 s.940-955.
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Ed. (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association. 1994.
23. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Seventh Edition* 2000 s. 1284-1441, s. 2503-2516.
24. Bourdon KH, Rae DS, Locke BZ ve ark. Estimating the prevalence of mental disorders in U.S. adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public Health Reports*. 1992; 107: 663-668.
25. Kessler RC, Berglund P, Demler O ve ark. The epidemiology of major depressive disorder. Results from the National Comorbidity Survey Replication. *JAMA* 2003; 289: 3095-3105.
26. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S ve ark. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Bri Jour Psychiatry* 2004; 184(5): 386-392.
27. Charney E, Weissman M. *Epidemiology of Depressive and Manic Syndromes*. In *Depression and Mania*, Ed(s) Georoptas A, Cancro R, Elsevier, Newyork. 1998 s:128.
28. Blazer D. *Mood Disorders: Epidemiology in Comprehensive Textbook of Psychiatry*, six edition, ED(s) Kaplan H, Sadock J. Williams and Wilkins, Baltimore. 1995 s.38.
29. Yazıcı O, Oral ET, Vahip S. *Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı*. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2008 s.79-99.
30. Öztürk MO: *Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*, Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 1994 s.12.
31. Charney EA, Weissmann M: *Epidemiology of depressive and manic syndromes*. *Depression and Mania*, Anastasias Georgotas, Robert Cancro (Ed), Elsevier Publishing Co, Newyork. 1998 s.26- 52.
32. Işık E: *Duygulanım Bozuklukları / Depresyon ve Mani*, Boğaziçi Matbaası, İstanbul. 1991 s.13.
33. Kaplan H, Sadock B: *Synopsis of Psychiatry*. 7. baskı, Williams and Wilkins, Baltimore. 1995 s.516-555.

34. Aydın H,Bozkurt A,Özgen F:Duygudurum bozukluklarının genetik yönü. Depresyon Monografları serisi/3, Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 1993 s.25.
35. Richards D. Prevalance and clinical course of depression: A review. *Clin Psychol Rev.* 2011; 31: 1117-1123.
36. Rosen H:Clinician's Guide to Affective Disorders.Mnenosyne Publishing Co.Florida. 1981 s.12-16.
37. Kaplan H.I and Sadock B.J:Mood disorders,In 'Synopsis of Psychiatry. 8.Edition, Williams and Wilkins,Baltimore,Marylands. 1998 s.524-580.
38. Öztürk M.O:Duygulanım Bozuklukları,'Ruh Sağlığı ve Bozuklukları' 5.Baskı, Hekimler Yayın Birliği,Ankara. 1997 s:223-260.
39. Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR: Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among fi rst degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. *Br J Psychiatry* 1980; 137:497–504.
40. Valles V, Van Os J, Guillamat R, Gutierrez B, Campillo M, Gento P, Fananas L: Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness. *Schizophr Res* 2000; 42:83–90.
41. Aşkın R ;Depresyonun genetiği, Depresyon El Kitabı. İkinci Baskı. Konya1999 s.71.
42. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A: The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:497–502.
43. Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ: Schizophrenia and affective disorders—cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 fi ndings in a family. *Am J Hum Genet.* 2001; 69:428–433.
44. Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R: The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1580–1586.
45. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, Gatzoulis MA: Clinical features of 78 adults with 22q11: deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 2005; 138:307–313.
46. Sullivan PF, de Geus EJ, Willemsen G, James MR, Smit JH, Zandbelt T, Arolt V, Baune BT, Blackwood D, Cichon S, Coventry WL, Domschke K, Farmer A, Fava M, Gordon SD, He Q, Heath AC, Heutink P, Holsboer F, Hoogendijk WJ, Hottenga JJ, Hu Y, Kohli M, Lin D, Lucae S, MacIntyre DJ, Maier W, McGhee KA, McGuffin P, Montgomery GW, Muir WJ, Nolen WA, Nothen MM, Perlis RH, Pirlo K, Posthuma D, Rietschel M, Rizzu P, Schosser A, Smit AB, Smoller JW, Tzeng JY, van Dyck R, Verhage M, Zitman FG, Martin NG, Wray NR, Boomsma DI, Penninx BW: Genomewide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol Psychiatry* 2009; 14:359–375.
47. Moskvina V, Craddock N, Holmans P, Nikolov I, Pahwa JS, Green E, Owen MJ, O'Donovan MC: Gene-wide analyses of genomewide association data sets: evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Mol Psychiatry* 2009; 14:252–260.
48. Köroğlu E:Major depresif Bozukluk 'Psikiyatri Temel Kitabı'' Ed.Güleç C,Köroğlu E, Hekimler Yayın birliği,Ankara. 1997 s:389-421.

49. Manki H, Kanba S, Muramatsu T ve ark. Dopamine D2, D3, and D4 receptor and transporter gene polymorphism and mood disorders. *J Affect Disord.* 1996;40:7-13.
50. Reus V.I: Mood disorders, \_n ‘‘Review of General Psychiatry’’ 3.Ed. Goldman H.H, ,Appleton and Lange, Leponan. 1992 226-241.
51. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
52. Kaplan and Sadock’s, Synopsis of Psychiatry, 9. Baskı, Lippincott, Williams and Wilkins. 2003 3:128-133, 15:536-539.
53. Ceylan, Oral: Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, 4. Cilt, Duygudurum Bozuklukları, Hekimler Birliği Yayınları 2001 1:109-112.
54. Doksat MK, Savrun M: Duygudurum bozukluklarının pato-fizyolojisiyle ilgili son gelişmeler-1. Yeni Symposium 2002;40: 90-99.
55. Suzuki E, Yagi G, Nakaki T, Kanba S, Asai M: Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disord.* 2001; 63: 221-224.
56. Krishnan K.R, Hays J.C, Blazer D.G.: MRI-Defined Vascular Depression, *American Journal of Psychiatry* 1997;154(4):502-509.
57. Papageorgiou C, et al: association of serum nitric oxide levels with depressive symptoms: a study with end-stage renal failure. *Psychother Psychosom.* 2001 Jul-Aug;70(4):216-20.
58. Amsterdam J.D., Winokur A., Caroffs: Deksametazon Suppression Test as a prognostic Tool: Two Case reports, *Am J Psychiatry* 1981;138(7):979-980.
59. Nelson JC, Davis JM: DST Studies in Psychotic Depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 1997; 154: 1497-1503.
60. Esel E, Sofuoğlu S: Depresyonun Nöroendokrinolojisi, Duygu-durum Bozuklukları 2001;3:132-144.
61. Bilici M, Taneli B: Major depresyonda hipotalamo-pituiter-adrenal ve hipotalamopituiter- tiroid eksen bulguları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998;9: 83-91.
62. Plotsky PM, Ovens MJ, Nemeroff CB: Psychoneuroendocrinology of depression, hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatry Clin North Am.* 1998; 21:293-307.
63. Samson WK, Murphy T, Schell DA. A novel vasoactive peptide, adrenomedullin, inhibits pituitary adrenocorticotropin release. *Endocrinology* 1995;136:2349–2352.
64. Weissman MM, Klerman GL. Sex differences and the epidemiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1977;3:98-111.
65. Altman N, Sachar EJ, Gruen PH, et al. Reduced plasma LH concentration in postmenopausal depressed women. *Psychosom Med.* 1975;37:274-76.
66. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı. Dördüncü Baskı (DSM-IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994’den çeviren Köroğlu E, Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 1994 s.139-141.
67. Akiskal HS Mood disorders: Historical introduction and conceptual overview Kaplan&Sadock’s comprehensive textbook of psychiatry / editors, Kaplan HI, Sadock BJ, 8 th. Edition, Lippincott Williams & Wilkins Chapter, Philadelphia. 2005 C:13.1 P:1559-1575.
68. Chun BJDH, Dunner DL. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestion for DSM-V. *Bipolar Disord.* 2004; 6:32– 42.



69. Akiskal H.S, Walker P,Puzantian V.R, King D, Rosenthal T.L, Dranon M. Bipolar outcome in the course of depressive illness: phenomenologic, familial and pharmacologic predictors. *J. Affect. Disord.* 1993; 5:115-128.
70. Rao AV, Nammalvar N. The course and outcome in depressive illness. A follow-up study of 122 cases in Madurai, India. *Br J Psychiatry.* 1977;130: 392- 396.
71. Vahip S, Kesebir S, Alkan M, Yazıcı O, Akiskal K, Akiskal HS. Affective temperaments in clinically-well subjects in Turkey: initial psychometric data on the TEMPS-A *Journal of Affective Disorders March.* 2005;85(1):113-125.
72. Szadoczky E, Papp Z, Vitrai J, Rihmer Z, Furedi J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. *J Affect Disord.* 1998; 50:153-62.
73. Katz MM, Robins E, Croughan J ve ark. Behavioural measurement and drug response characteristics of unipolar and bipolar depression. *Psychol Med.* 1982;12:25-36.
74. Vahip S. Araştırmalardan Klinik Uygulamaya Bipolar Depresyon Tedavisi, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9: 213-221.
75. Akiskal HS. İki uçlu bozuklukların sınıflandırılması, tanısı, sınırları : gözden geçirme.İki uçlu bozukluk.(Orj: Bipolar disorder Ed. M Maj.HS Akiskal, J.Lopez – Ibor, N.Sartorius, John Wiley&Sons Ltd.) Türkçe çeviri editörü Oral et. CSA medikal yayın ajansı, İstanbul 2002 s.1-52.
76. Parker G, Roy K, Wilhelm K, Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D. The nature of bipolar depression: implications for the definition of melancholia. *J Affect Disord.* 2000; 59: 217-224.
77. Benazzi F. Depression with DSM-IV atypical features: a marker for bipolar II disorder, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000; 250 :53–55.
78. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, Austin MP, Rutgers P, Malhi GS. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched majordepressive disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62: 212-216.
79. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249 :62–65.
80. Silverstone T. İki Uçlu Bozukluklarda Mevsimsel Değişimlerin Rolü, İki Uçlu Bozukluk, WPA Serisi (içinde). CSA Yayınları İstanbul, Editörler: Maj M., Akiskal H.S., Lobeiz-Ibor J.J., Sartorius N. 2002 s. 187-189.
81. Rihmer Z, Szádóczy E, Füredi J, Kiss K, Papp Z. Anxiety disorders comorbidity in bipolar I, bipolar II and unipolar major depression: results from a population-based study in Hungary. *J Affect Disord.* 2001;67(1-3):175-9.
82. Kaye NS. Is your depressed patient bipolar? *J Am Board Fam Pract.* 2005 Jul Aug;18(4):271-81.
83. Bowden C.L. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatr. Serv.* 2001;52: 51–55.
84. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull.*1987;23(1):68-73.
85. Sayin A, Aslan S. The relationship between mood disorders and temperament, character and personality. *Turk Psikiyatri Derg.*2005 Winter;16(4):276-83.
86. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. The prognostic significance of “switching” in patients with bipolar disorder: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1711–1717.

87. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z. The relationship of affective temperament and clinical features in bipolar disorder. *Turk Psikiyatri Derg.* 2005; 16(4):83-276.
88. Akiskal KK, Akiskal HS. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *Journal of Affective Disorders* 2005; 85:231-239.
89. Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire JF, Sechter D, Azorin JM et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar II disorder: data in midstream from a French national multisite study (EPIDEP). *J Affect Disord.* 1998 ; 50:163–173.
90. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M. Adrenomedullin: A Novel Hypotensive Peptide Isolated from Human Pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993; 192: 553-60.
91. Kanazawa H, Kawaguchi T, Kamoi H, et al. Calcitonin gene-related peptide antagonizes the protective effect of adrenomedullin on histamine-induced bronchoconstriction. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996; 23: 472-5.
92. Murphy TC, Samson WK. The novel vasoactive hormone, adrenomedullin, inhibits water drinking in the rat. *Endocrinology* 1995; 136: 2459-63.
93. Samson WK, Murphy TC. Adrenomedullin inhibits salt appetite. *Endocrinology* 1997; 138: 613-6.
94. Martinez V, Cuttitta F, Tache Y. Central action of adrenomedullin to inhibit gastric emptying in rats. *Endocrinology* 1997; 138: 3749-55.
95. Takahashi H, Watanabe TX, Nishimura M, Nakanishi T, Sakamoto M, Yoshimura M. Centrally induced vasopressor and sympathetic responses to a novel endogenous peptide, adrenomedullin, in anesthetized rats. *Am J Hypertens.* 1994; 7: 478-82.
96. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, Matsuo H. Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cell: augmented production by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;203:719-726.
97. Allen MA, Smith PM, Ferguson AV. Adrenomedullin microinjection into the area postrema increases blood pressure. *Am J Physiol.* 1997; 272: R1698-703.
98. Vesely DL, Blankenship M, Douglass MA, McCormick MT, Rodriguez-Paz G, Schocken DD. Atrial natriuretic peptide increases adrenomedullin in the circulation of healthy humans. *Life Sci.* 1996; 59: 243-54.
99. Fukuhara M, Tsuchihachi T, Abe I, Fujishima M. Cardiovascular and neurohormonal effects of intravenous adrenomedullin in conscious rabbits. *Am J Physiol.* 1995; 269: R1289-93.
100. Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Adrenomedullin and PAMP: Discovery, structures and cardiovascular functions. *Microsc. Res. Tech.* 2002;57:3–13.
101. Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, et al. Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem.* 2001;276:12292–300.
102. Sato K, Hirata Y, Imai T, Iwashina M, Marumo F. Characterization of immunoreactive adrenomedullin in human plasma and urine. *Life Sci.* 1995;57:189-194.
103. Martinez A, Elasser TH, Muro CC, Moody TW, Miller MJ, Macri CJ, Cuttitta F. Expression of adrenomedullin and its receptor in normal and malignant human skin: a potential pluripotent role in the integument. *Endocrinology* 1997;138:5597-5604.

104. Hirayama N, Kitamura K, Imamura T, et al. Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans. *Life Sci.* 1999;64:2505–9.
105. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptid. *Endocrine Reviews* 2000;21(2):138-167.
106. Beltowski J, Jamroz A. Adrenomedullin-what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol* 2004;56:5-27.
107. Asakawa H, Nishikimi T, Suzuki T, Hara S, Tsubokou Y, Yagi H, Yabe A, Tsuchiya N, Horinaka S, Kangawa K, Matsuoka H. Elevation of two molecular forms of adrenomedullin in plasma and urine in patients with acute myocardial infarction treated with early coronary angioplasty. *Clin Sci.* 2001;100:117-126.
108. Minamino N, Kikumoto K, Isumi Y. Regulation of adrenomedullin expression and release. *Microsc Res Tech.* 2002;57:28–39.
109. Dackor R, Fritz-Six K, Smithies O, Caron K (2007) Receptor activity-modifying proteins 2 and 3 have distinct physiological functions from embryogenesis to old age. *J Biol Chem.* 282:18094–18099.
110. Li YY, Wai-Sum O, Tang F. Effect of aging on the expression of adrenomedullin and its receptor component proteins in the male reproductive system of the rat. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:1346–1351.
111. Hwang IS, Fung ML, Liong EC, Tipoe GL, Tang F. Age-related changes in adrenomedullin expression and hypoxia-inducible factor-1 activity in the rat lung and their responses to hypoxia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62:41–49.
112. Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, et al. Production and secretion of adrenomedullin in cultured rat cardiac myocytes and nonmyocytes: stimulation by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology* 1998;139:4576–80.
113. Tomoda Y, Kikumoto K, Isumi Y, et al. Cardiac fibroblasts are major production and target cells of adrenomedullin in the heart in vitro. *Cardiovasc Res.* 2001;49:721–30.
114. Shan J, Stachniak T, Jhamandas JH, Krukoff TL. Autonomic and neuroendocrine actions of adrenomedullin in the brain: mechanisms for homeostasis. *Regul Pept.* 2003;112:33–40.
115. Autelitano DJ, Ridings R, Pipolo L, Thomas WG. Adrenomedullin inhibits angiotensin AT1A receptor expression and function in cardiac fibroblasts. *Regul Pept.* 2003;112:131–7.
116. Charles CJ, Lainchbury JG, Nicholls MG, et al. Adrenomedullin and the renin–angiotensin–aldosterone system. *Regul Pept.* 2003;112:41-9.
117. Lainchbury JG, Troughton RW, Lewis LK, et al. Hemodynamic, hormonal, and renal effects of short-term adrenomedullin infusion in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1016–20.
118. Marutsuka K, Hatakeyama K, Yamashita A, et al. Adrenomedullin augments the release and production of tissue factor pathway inhibitor in human aortic endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2003; 57:232–7.
119. Hague S, Zhang L, Oehler MK, et al. Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density. *Clin Cancer Res* 2000;6:2808–14.
120. Hayashi M, Shimosawa T, Fujita T. Hyperglycemia increases vascular adrenomedullin expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;258:453–6.

121. Nishikimi T, Kitamura K, Saito Y, et al. Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects. *Hypertension* 1994;24:600–4.
122. Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Eto T. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;194:720-725.
123. Ishiyama Y, Kitamura K, Iciki Y, Nakamura S, Kida O, Kangawa K, Eto T. *Eur J Pharmacol.* 1993;241:271-273.
124. Nuki C, Kawasaki K, Kitamura K, Takenaga M, Kangawa K, Eto T, Wada A. Vasodilator effect of AM and CGRP receptors in rat mesenteric vascular beds. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;196:245-251.
125. Santiago JA, Garrison E, Purnell WL, Smith RE, Champion HC, Coy DH, Murphy WA, Kadowitz PJ. Comparison of responses to adrenomedullin and adrenomedullin analogs in the mesenteric vascular bed of the cat. *Eur J Pharmacol.* 1995;272:115-118.
126. Nakamura M, Yoshida H, Makita S, Arakawa N, Niinuma H, Hiramori K. Potent and long-lasting vasodilatory effects of adrenomedullin in humans. Comparisons between normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997;95:1214-1221.
127. Del BR, Lazzeri C, Barletta G, et al. Effects of low-dose adrenomedullin on cardiac function and systemic haemodynamics in man. *Clin Physiol.* 2000;20:457–65.
128. Kato J, Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Receptors for adrenomedullin in human vascular endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 1995;289:383-385.
129. Boussey K, Delaey C, Van de Voorde J. Influence of adrenomedullin on tone of isolated bovine retinal arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:552-559.
130. Okamura T, Ayajiki K, Kangawa K, Toda N. Mechanism of adrenomedullin-induced relaxation in isolated canine retinal arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;12:56-61.
131. Barber DA, Park YS, Burnett JC, Miller VM. Adrenomedullin-mediated relaxations in veins are endothelium-dependent and distinct from arteries. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997;30:695-701.
132. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-142.
133. Shichiri M, Fukai N, Ozawa N, Iwasaki H, Hirata Y. Adrenomedullin is an autocrine/paracrine growth factor for rat vascular smooth muscle cells. *Regul Pept.* 2003;112:167–73.
134. Wolf K, Kurtz A, Pfeifer M, et al. Different regulation of left ventricular ANP, BNP and adrenomedullin mRNA in the two kidney, one-clip model of renovascular hypertension. *Pflugers Arch.* 2001;442:212–7.
135. Nakayama M, Takahashi K, Murakami O, et al. Adrenomedullin in monocytes and macrophages. Possible involvement of macrophage-derived adrenomedullin in atherogenesis. *Clin Sci.* 1999;97:247-51.
136. Kano H, Kohno M, Yasunari K, et al. Adrenomedullin as a novel antiproliferative factor of vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 1996;14:209–13.
137. Kita T, Kitamura K, Hashida S, Morishita K, Eto T. Plasma adrenomedullin is closely correlated with pulse wave velocity in middle-aged and elderly patients. *Hypertens Res.* 2003;26:887-893.

138. Shinomiya K, Ohmori K, Ohyama H, Hosomi N, Takahashi T, Osaka K, Kohno M. Association of plasma adrenomedullin with carotid atherosclerosis in chronic ischemic stroke. *Peptides* 2001;22:1873-1880.
139. Suzuki Y, Horio T, Hayashi T, Nonogi H, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Kawano Y. Plasma adrenomedullin concentration is increased in patients with peripheral arterial occlusive disease associated with vascular inflammation. *Regul Pept.* 2004;118:99-104.
140. Kobayashi K, Kitamura K, Hirayama N, Date H, Kashiwaga T, Ikushima J, Hanada Y, Nagatomo Y, Takenega M, Ishikawa T, Imumara T, Koiwaya Y, Eto T. Increased plasma adrenomedullin in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1996;131:676-680.
141. Nakamura R, Kato J, Kitamura K, et al. Beneficial effects of adrenomedullin on left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Cardiovasc Res.* 2002;56:373– 80.
142. Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Ishimitsu T, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1424-1431.
143. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1781-1787.
144. Pousset F, Mason F, Chavirovskaia O. Plasma adrenomedullin, a new independent predictor of prognosis in patients with chronic heart failure *Eur Heart J.* 2000;21:1009-1014.
145. Nicholls MG, Lainchbury JG, Lewis LK, et al. Bioactivity of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide in man. *Peptides* 2001;22:1745–52.
146. Shan J, Krokof TL, Area postrema ablation attenuates activation of neurones in the paraventricular nucleus in response to systemic adrenomedullin. *J Neuroendocrinol* 2000;12:802-810.
147. Kohno M, Yokokawa K, Yasunari K, Minami M, Kano H, Hanehira T, Yoshikawa J. Induction by lysophosphatidylcholine, a major phospholipid component of atherogenic lipoproteins, of human coronary artery smooth muscle cell migration. *Circulation* 1998;98:353-359.
148. Charles CJ, Rademaker MT, Richards AM, et al. Hemodynamic, hormonal, and renal effects of intracerebroventricular adrenomedullin in conscious sheep. *Endocrinology* 1998;139:1746–51.
149. Hamid SA, Baxter GF. ADM: Regulator of systemic and cardiac homeostasis in acute myocardial infarction. *Pharmacol Ther.* 2005;105:95-112.
150. Troughton RW, Frampton CM, Lewis LK, et al. Differing thresholds for modulatory effects of adrenomedullin infusion on haemodynamic and hormone responses to angiotensin II and adrenocorticotrophic hormone in healthy volunteers. *Clin Sci Lond.* 2001;101:103–9.
151. Yamaguchi T, Baba K, Doi Y, Yano K, Kitamura K, Eto T 1996 Inhibition of aldosterone production by adrenomedullin, a hypotensive peptide, in the rat. *Hypertension* 28:308–314

152. Kinoshita H, Kato K, Kuroki M, Nakamura S, Kitamura K, Hisanaga S, Fujimoto S, Eto T. Plasma adrenomedullin levels in patients diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:253-254.
153. Marinoni E, Di Iorio R, Letizia C, Villaccio B, Scucchi L, Cosmi EV. Immunoreactive adrenomedullin in human fetoplacental tissues. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:784–787.
154. Montuenga LM, Martinez A, Miller MJ, Unsworth EJ, Cuttitta F. Expression of adrenomedullin and its receptor during embryogenesis suggests autocrine or paracrine modes of action. *Endocrinology* 1997;138:440–451.
155. Montuenga LM, Mariano JM, Prentice MA, Cuttitta F, Jakowlew SB. Coordinate expression of transforming growth factor-beta 1 and adrenomedullin in rodent embryogenesis. *Endocrinology* 1998;139:3946–3957
156. Macri CJ, Martinez A, Moody TW, Gray KD, Miller MJ, Gallagher M, Cuttitta F. Detect of adrenomedullin, a hypotensive peptide, in amniotic fluid and fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:906–911.
157. Matheson PJ, Mays MP, Hurt RT, Harris PD, Garrison RN. Adrenomedullin is increased in the portal circulation during chronic sepsis in rats. *Am J Surg.* 2003;186:519-525.
158. Cheung BMJ, Hwang ISS, Li CYY, Tsang KWT, Leung RYH, Kumana CR, Tang F. Increased adrenomedullin expression in lungs in endotoxaemia. *J Endocrinol.* 2004;181:339-345.
159. Jiang W, Jiang HF, Cai DY, Pan CS, Qi YF, Pang YZ, Tang CS. Relationship between contents of adrenomedullin and distributions of neutral endopeptidase in blood and tissues of rats in septic shock. *Regul Pept.* 2004;118:199-208.
160. Zaks-Zilberman M, Salkowski CA, Elsasser T, Cuttitta F, Vogel SN. Induction of adrenomedullin mRNA and protein by lipopolysaccharide and paclitaxel(taxol) in murine macrophages. *Infect Immun.* 1998;66:4669-4675.
161. Kubo A, Minamino N, Isumi Y, Katafuchi T, Kangawa K, Dohi K, Matsuo H. Production of adrenomedullin in macrophage cell line and peritoneal macrophage. *J Biol Chem.* 1998;273:16730-16738.
162. Isumi Y, Shoji H, Sugo S, Tochimoto T, Yoshioka M, Kangawa K, Matsuo H, Minamino N. Regulation of adrenomedullin production in rat endothelial cells. *Endocrinology* 1998;139:838-846.
163. Allaker RP, Zihni C, Kapas S. An investigation into the antimicrobial effects of adrenomedullin on members of the skin, oral, respiratory tract and gut microflora. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999;23:289- 293.
164. Houfbauer KH, Schoof E, Kurtz A, Sanner P. Inflammotory cytokines stimulate adrenomedullin expression through nitric oxide-dependent and -independent pathways. *Hypertension* 2002;39:161-167.
165. Bunton DC, Petrie MC, Hillier C, Johnston F, McMurray JJ. *Pharmacol Ther.* 2004;103:179-201.
166. Nikitenko LL, Smith DM, Bicknell R, Rees MC. Transcriptional regulation of the CRLR gene in human microvascular endothelial cells by hipoxia. *FASEB J.* 2003;17:1499-1501.

167. Sata M, Kakoki M, Nagata D, Nishimatsu H, Suzuki E, Aoyagi T, Sugiura S, Kojima H, Nanago T, Kangawa K, Matsuo H, Omata M, Nagai R, Hirata Y. Adrenomedullin and nitric oxide inhibit human endothelial cell apoptosis via a cyclic GMP-independent mechanism. *Hypertension* 2000;36:83-88.
168. Kohno M, Kano H, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Takeda T. Inhibition of endothelin production by adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995;25:1185-1190.
169. Serrano J, Alonso D, Encinas JM, Lopez JC, Fernandez AP, Castro-Blanco S, Fernandez-Vizarra P, Richart A, Bentura ML, Santacana M, Uttenthal LO, Cuttitta F, Rodrigo J and Martinez A. Adrenomedullin expression is up-regulated by ischemia-reperfusion in the cerebral cortex of the adult rat. *Neuroscience* 2002;109:717-731.
170. Sone M, Takahashi K, Satoh F, Murakami O, Totsune K, Ohneda M, Sasano H, Ito H, Mouri T. Specific adrenomedullin binding sites in the human brain. *Peptides* 1997;18:1125-1129.
171. Satoh F, Takahashi K, Murakami O, Totsune K, Sone M, Ohneda M, Sasano H, Mouri T. Immunocytochemical localization of adrenomedullin-like immunoreactivity in the human hypothalamus and the adrenal gland. *Neurosci. Lett.* 1996;203:207-210.
172. Miyashita K, Itoh H, Arai H, Suganami T, Sawada N, Fukunaga Y et al. The neuroprotective and vasculo-neuro-regenerative roles of adrenomedullin in ischemic brain and its therapeutic potential. *Endocrinology* 2006; 147: 1642–1653.
173. Yokoi H, Arima H, Murase T, Kondo K, Iwasaki Y, Oiso Y. Intracerebroventricular injection of adrenomedullin inhibits vasopressin release in conscious rats. *Neurosci Lett.* 1996;216:65-67.
174. Taylor GM, Meran K, O'Shea D, Smith DM, Ghatei MA, Bloom SR. Adrenomedullin inhibits feeding in the rat by a mechanism involving calcitonin gene-related peptide receptors. *Endocrinology* 1996;137:3260- 3264.
175. Hagner S, Stahl U, Knoblauch B, McGregor GP, Lang RE. Calcitonin receptor-like receptor: identification and distribution in human peripheral tissues. *Cell Tissue Res.* 2002;310:41-50
176. Kobayashi H, Minami S, Yamamoto R, Masumoto K, Yanagita T, Uezono Y, Tsuchiya K, Mohri M, Kitamura K, Eto T, Wada A. Adrenomedullin receptors in rat cerebral microvessels. *Molecular Brain Research* 2000;81:1-6.
177. Ishizaka Y, Ishizaka Y, Tanaka M, Kitamura K, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin stimulates cyclic AMP formation in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;200:642-646.
178. Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki Y, Ikenouchi H, Kohmoto O, Kimura K, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omata M. Mechanism of adrenomedullin-induced vasodilation in the rat kidney. *Hypertension* 1995;25:790-795.
179. Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology and therapeutic potentials. *Endocr Rev.* 1996;17:533-585.
180. Wimalawansa SJ. Amylin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin and adrenomedullin: a peptide superfamily. *Crit Rev Neurobiol.* 1997;11:167-239.
181. Kis B, Abraham S, Deli M, Kobayashi H, Wada A, Niwa M, Yamashita H, Ueta Y. Adrenomedullin in the cerebral circulation. *Peptides* 2001;22:1825-1834.

182. Doğan A, Suzuki Y, Koketsu N, Osuka K, Saito K, Takayasu M, Shibuya M and Yoshida J. Intravenous infusion of adrenomedullin and increase in regional cerebral blood flow and prevention of ischemic brain injury after middle cerebral artery occlusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17:19-25.
183. Xia CF, Yin H, Borlongan CV, Chao J, Chao L. Postischemic infusion of adrenomedullin protects against ischemic stroke by inhibiting apoptosis and promoting angiogenesis. *Exp Neurol.* 2006;197:521–530.
184. Chen L, Kis B, Busija DW, Yamashita H, Ueta Y. Adrenomedullin protects rat cerebral endothelial cells from oxidant damage in vitro. *Regul Pept.* 2005; 130:27–34.
185. TaylorMM, SamsonWK. A possible mechanism for the action of adrenomedullin in brain to stimulate stress hormone secretion. *Endocrinology* 2004;145:4890–4896.
186. Fernández A, Serrano J, Tessarollo L, Cuttitta F, Martínez A. Lack of adrenomedullin in the mouse brain results in behavioral changes, anxiety, and lower survival under stress conditions. *PNAS* August 26, 2008;105(34):12581–12586.
187. Korff S, Harvey BH. Animal models of obsessive-compulsive disorder: Rationale to understanding psychobiology and pharmacology. *Psychiatr Clin North Am.* 2006;29:371–390.
188. Gaveriaux-Ruff C, Kieffer BL. Conditional gene targeting in the mouse nervous system: Insights into brain function and diseases. *Pharmacol Ther.* 2007; 113:619–634.
189. Al-Ayadhi LY. Neurohormonal changes in medical students during academic stress. *Ann Saudi Med.* 2005;25:36–40.
190. Tang F, Wong MP, Hwang IS, Li YY. Ether stress increases adrenomedullin gene expression and levels in the rat adrenal. *Horm Metab Res.* 2005; 37:585–588.
191. Schloss P, Henn FA. New insights into the mechanisms of antidepressant therapy. *Pharmacol Ther.* 2004; 102: 47–60.
192. Haynes LE, Barber D, Mitchell IJ. Chronic antidepressant medication attenuates dexamethasone-induced neuronal death and sublethal neuronal damage in the hippocampus and striatum. *Brain Res.* 2004; 1026: 157–167.
193. Ehret MJ, Levin GM, Narasimhan M, Rathinavelu A. Venlafaxine induces P glycoprotein in human Caco-2 cells. *Hum Psychopharmacol.* 2007; 22: 49–53.
194. Di Lieto A, Leo D, Volpicelli F, di Porzio U, Colucci-D'Amato L. Fluoxetine modifies the expression of serotonergic markers in a differentiation-dependent fashion in the mesencephalic neural cell line A1 mes c-myc. *Brain Res.* 2007; 1143: 1–10.
195. Lundberg J, Odano I, Olsson H, Halldin C, Farde L. Quantification of 11C-MADAM binding to the serotonin transporter in the human brain. *J Nucl Med.* 2005; 46: 1505–1515.
196. Bel N, Artigas F. Fluvoxamine preferentially increases extracellular 5-hydroxytryptamine in the raphe nuclei: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol.* 1992; 229: 101–103.
197. Malagie I, Trillat AC, Jacquot C, Gardier AM. Effects of acute fluoxetine on extracellular serotonin levels in the raphe: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol.* 1995; 286: 213–217.



198. Giovacchini G, Lang L, Ma Y, Herscovitch P, Eckelman WC, Carson RE. Differential effects of paroxetine on raphe and cortical 5-HT1A binding: a PET study in monkeys. *Neuroimage* 2005; 28: 238–248.
199. DM Glubb, PC McHugh, X Deng, PR Joyce and MA Kennedy . Association of a functional polymorphism in the adrenomedullin gene (ADM) with response to paroxetine. *The Pharmacogenomics Journal* 2010; 10: 126–133.
200. Diaz E, Silva M, Israel A. Role of brain dopaminergic system in the adrenomedullin - induced diuresis and natriuresis. *Pharmacological Research* 2003 Nov;48(5):489-96.
201. Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ, Potkin SG, Bunney Jr. WE, Jones EG. Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:178–87.
202. Zoroğlu et al, Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism . *Cell Biochem Funct.* 2003; 21: 55-60.
203. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, Fan J, Kirov G, Perlis RH, Green EK, Smoller JW, Grozeva D, Stone J, Nikolov I, Chambert K, Hamshere ML, Nimgaonkar VL, Moskvina V, Thase ME, Caesar S, Sachs GS, Franklin J, Gordon-Smith K, Ardlie KG, Gabriel SB, Fraser C, Blumenstiel B, Defelice M, Breen G, Gill M, Morris DW, Elkin A, Muir WJ, Mc-Ghee KA, Williamson R, MacIntyre DJ, Maclean AW, St Clair D, Robinson M, Van Beck M, Pereira AC, Kandaswamy R, McQuillin A, Collier DA, Bass NJ, Young AH, Lawrence J, Nicol Ferrier I, Anjorin A, Farmer A, Curtis D, Scolnick EM, McGuffin P, Daly MJ, Corvin AP, Holmans PA, Blackwood DH, Gurling HM, Owen MJ, Purcell SM, Sklar P, Craddock N: Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet.* 2008; 40:1056–1058.
204. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Gejman PV, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Cloninger CR; Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration: Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet.* 2008; 40:1053–1055.
205. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P: Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009; 460:748–752.
206. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
207. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release account for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-6.
208. Ignarro LJ., Buga GM., Wood KS. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci.* 1987; 84: 9265-9.

209. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.
210. Tüzün M. Obezite: Tanım, Sıklık, Sınıflandırma Tipleri, Dereceleri ve Komplikasyonları. Obezite, Nobel Tıp Kitabevleri Limited Sirketi, 1995 s.1-20.
211. Black MD, Selk DE, Hitchcock JM, Wettstein JG and Sorensen SM: On the effect of neonatal nitric oxide synthase inhibition rats: a potential neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropharmacology* 1999;38: 1299-1306.
212. Bunney WE Jr, Potkin SG, et al: Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:169-177.
213. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Akyol O: Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;52:289-290.
214. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Sogut S, Virit O, Akyol O. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001;6: 66-73.
215. Lowenstein CJ., Dinerman JL., Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120: 227-37.
216. Kennedy MB. The Biochemistry of Synaptic Regulation in the Central Nervous System. *Ann Rev Biochem*.1994, 63:571-600.
217. Rand MJ., Li CG. Nitric Oxide as a Neurotransmitter in Peripheral Nerves:Nature of Transmitter and Mechanism of Transmission. *Ann. Rev. Physiol*.1995; 57:659- 682.
218. Kuo PC, Schroeder RA: The emerging multifaceted roles of nitric oxide. *Ann Surg*. 1995;221: 220-235.
219. Szabo C, Salzman AL, Ischiropoulos H: Peroxynitrite-mediated oxidation of dihydrohodamine 123 occurs in early stages of endotoxic and haemorrhagic shock and ischemia-reperfusion injury. *FEBS Lett*. 1995;372:229-232.
220. Kirkeboen KA, Strand QA: The role of nitric oxide in sepsis—an overview. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43:275-288.
221. Mayer B, Hemmens B: Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. *Trends Biochem Sci*. 1997;22:477-481.
222. Xie Q-W, Nathan C: The high-output nitric oxide pathway: role and regulation. *J Leukocyte Biol*. 1994;56:576-582.
223. Moncada S. The L-arginine: Nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand*. 1992; 45(3): 201-27.
224. Ignarro LJ. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. *Hypertension* 1990;16(5):477-83.
225. Andersson KE., Persson K. Nitric oxide synthase and nitric oxide-mediated effects in lower urinary Tract smooth muscle. *World J Urol*. 1994;12(5):274-80.
226. Knowles RG., Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J*. 1994;298:249-58.
227. Kuyumcu A, Duzgun PA, Ozmen MM, Besler TH. Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü. *Ulus. Travma Derg*. 2004; 10 (3): 149-159.

228. Sonawalla SB., Papakostas GI., Petersen TJ. ve ark. Elevated Cholesterol Levels Associated With Nonresponse to Fluoxetine Treatment in Major Depressive Disorder. *Psychosomatics* 2002; 43:310-316.
229. Bajwa WK., Asnis GM., Sanderson WC. ve ark. High cholesterol levels in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149:376-378.
230. Lara N., Archer SL., Baker GB. ve ark. Paroxetine-induced increase in metabolic end products of nitric oxide (NO). *J. Clin. Psychopharm.* 2003; 23:641–645.
231. Lara N., Baker GB., Archer SL. ve ark. Increased cholesterol levels during paroxetine administration in healthy men. *J Clin Psychiatry* 200;64(3):1455–1459.
232. Wegener G., Volke V., Harvey BH. ve ark. Local, but not systemic, administration of serotonergic antidepressants decreases hippocampal nitric oxide synthase activity. *Brain Research* 2003;(959):128–134.
233. Le Melleo JM., Baker GB., Bailey D. Selective serotonin reuptake inhibitor and myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(3):19.
234. Anderson TJ. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *Heart Fail Rev.* 2003;8:71–86.
235. Wallerath T., Witte K., Schafer SC. ve ark. Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoid-mediated hypertension. *Proc Natl Acad Sci.* 1999; 96: 13357–13362.
236. Node K., Kitakaze M., Yoshikawa H. ve ark. Reversible reduction in plasma concentration of nitric oxide induced by cigarette smoking in young adults. *Am. J. Cardiol.* 1997;79: 1538 – 1541.
237. Node K., Kitakaze M., Yoshikawa H. ve ark. Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1997; 30: 405–408.
238. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia: Mechanisms, pathophysiology importance and herapeutic interventions. *Semin Thoromb. Hemost.* 2000: 26:529 –537.
239. Maeda S., Miyauchi T., Kakiyama T. ve ark. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci.* 2001 ; 69: 1005–1016.
240. Maher KJ., Mirzamohammadi B., Lteif A. ve ark. Endothelium contributes to basal vascular tone and endothelial dysfunction in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3517–3523.
241. Tsuchiya M., Asada A., Kashahara E. ve ark. Smoking a single cigarette rapidly reduces combined concentrations of nitrate and concentrations of antioxidants in plasma. *Circulation* 2002;105:1155–1157.
242. Cicinelli E., Ignarro LJ., Lograno M. ve ark. Circulating levels of nitric oxide in fertile women in relation to the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1996;66: 1036–1038.
243. Rakhit RD., Marber MS. Nitric oxide: an emerging role in cardioprotection. *Heart* 2001;86: 368-372.
244. Snyder SH. Nitric oxide: First in a new class of neurotransmitters. *Science* 1992;257: 494- 496.

245. Panza JA., Casino PR., Kilcoyne CM. ve ark. Role of endothelium derived nitric oxide in the abnormal endothelium dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993;87:1468-74.
246. Panza JA., Quyyumi AA., Brush JE. ve ark. Abnormal endothelium dependent relaxation in patients with essential hypertension . *N Eng J Med.* 1990;323: 7-22.
247. Loscalzo J., Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995;38(2):87-104.
248. Szabo, C., Role of poly (ADP-ribose) synthase inflammation. *Eur. J.Pharmacol.* 1998;19:350-1.
249. De Graaf JC., Banga JD., Moncada S. ve ark. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation* 1992;85:2284-90.
250. Radomski MW., Palmer RMS., Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987; 2: 1057-8.
251. Radomski MW., Palmer RM., Moncada S. Characterization of the L-arginine:nitric oxide pathway in human platelets. *Br J Pharmacol.* 1990;101:325-8.
252. Roberts JD., Polaner DM., Lang P. ve ark. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:818-9.
253. Lundberg Jo, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Änggård A, Hökfelt T, Lundberg JM, Alving K. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nature Medicine* 1995;1: 370 – 373.
254. Tottrup A., Glavihd EB., Svane D. Involvement of the Larginine-nitric oxide pathway in internal analpinchter relaxation. *Gastroentrology* 1992;102:409-15.
255. Burnett AL., Lowenstein C., Bredt DS. ve ark. Nitric oxide : a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992;257(59):401-3.
256. Faraci FM., Breese KR. Nitric oxide mediates vasodilatation in response to activation of Nmethyl- D-aspartate receptors in brain. *Circ Res.* 1993;72:476-80.
257. Dierks EA, Burstyn JN: Nitric oxide (NO) the only nitrogen monoxide redox form capable of activating soluble\_guanylyl cyclase. *Biochem Pharmacol.* 1996;51:1593-1600.
258. Hobbs AJ, Ignarro LJ: Nitric oxide-cyclic GMP signal transduction system. *Meth Enzymol.* 1996;269:134-148.
259. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D: Antioxidant Therapy: A new pharmacological approach in shock, inflammation and ischemia-reperfusion injury. *Jpet.* 2001;53:135-159.
260. Contestabile A. Roles of NMDA receptor activity and nitric oxide production in brain development. *Brain Res. Rev.* 2000;32: 476–509.
261. Blum-Degen D, Heinemann T, Lan J, Pedersen V, Leblhuber F, Paulus W, Riederer P, Gerlach M: Characterization and regional distribution of nitric oxide synthase in the human brain during normal ageing. *Brain Res.* 1999;834: 128–135.
262. Snyder SH, Bredt DS: Nitric oxide as a neuronal messenger. *Trends Pharmacol Sci.* 1991;12: 125-128.
263. Kiss JP, Vizi ES: Nitric oxide: a novel link between synaptic and nonsynaptic transmission. *Trends Neurosci.* 2001;24:211-215.

264. Garthwaite J, Boulton CL: Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol.* 1995;57:683–706.
265. Vizi ES. Role of high-affinity receptors and membrane transporters in nonsynaptic communication and drug action in the central nervous system. *Pharmacol Rev.* 2000;52:63-89.
266. Barbour B, Houser M: Intersynaptic diffusion of neurotransmitter. *Trends Neurosci.* 1997;20:377-384.
267. Garris PA, Ciolkowski EL, Pastore P, Wightman RM: Efflux of dopamine from the synaptic cleft in the nucleus accumbens of the rat brain. *J Neurosci.* 1994;14: 6084-6093.
268. Sandor NT., Brassai A, Puskas A.ve ark. Role of nitric oxide in modulating neurotransmitter release from rat striatum. *Brain Res Bull.* 1995;36:483-486.
269. Akyol O., Ünal S. Sinaps Dışı ileti. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;13:197-203.
270. Mahadik SP, Sitasawas S, Mulchandani M: Membrane peroxidation and the neuropathology of schizophrenia. In: Peet, M, Glen, I, and Horrobin, DF (Eds.), *Phospholipid Spectrum Disorder in Psychiatry* Marius Press, Lancashire, UK. 1999 p.99-111.
271. Lynch DR., Dawson TM. Secondary mechanism in neuronal trauma. *Curr Opin Neurol.* 1994;7(6):510-6.
272. Dawson VL. Nitric oxide: role neurotoxicity. *Clin Exp Pharmacol.Physiol.* 1995;22(4):305- 55.
273. Zoroglu SS., Yürekli M., Meram I. Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. *Cell Biochem Funct.* 2003; 21: 55-60.
274. Shukla R., Barthwal MK., Srivastava N. ve ark. Blood nitrite levels in patients with migraine during headache free period. *Headache* 2001; 41: 475–481.
275. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. Probable Oxidative Imbalance in Bipolar Depression: The Course Of Nitric Oxide And Superoxide Dismutase During The Treatment Of Depressive Episode. *J Affect Disord.* 2008;107:89-94.
276. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E ve ark. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry.* 2006;7:51–55.
277. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:697–702.
278. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME et al. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol.* 2006;21:53–59.
279. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H et al. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology.* 2003;47:61–65.

280. Sogut S, Zoroglu SS, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozugurlu F, Sivasli E et al. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta*. 2003;331:111–117.
281. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessivecompulsive disorder. *Neuropsychobiology* 2002;46:27–32.
282. Xing G., Chavko M., Zhang L-X. ve ark. Decreased calciumdependent constitutive nitric oxide synthase (cNOS) activity in prefrontal cortex in schizophrenia and depression. *Schizophr. Res.*2002;58:21–30.
283. Kaehler ST., Singewald N., Siner C. ve ark. Nitric oxide modulates the release of serotonin in the rat hypothalamus. *Brain Res*. 1999;835 :346–349.
284. Lorrain DS., Hull EM., Nitric oxide increases dopamine and serotonin release in the medial preoptic area. *Neuroreport*. 1993;5: 87–89.
285. Segovia G.,Porras A., Mora F. Effects of a nitric oxide donor on glutamate and GABA release in striatum and hippocampus of the conscious rat. *Neuroreport*. 1994;5:1937–1940.
286. Wegener G., Volke V., Rosenberg R. Endogenous nitric oxide decreases hippocampal levels of serotonin and dopamine in vivo. *Br. J. Pharmacol*. 2000;130:575–580.
287. Miller KJ. and Hoffman BJ. Adenosine A3 receptors regulate serotonin transport via nitric oxide and cGMP. *J Biol Chem*. 1994;269:27351-27356.
288. Mongeau R., Blier P., De Montigny C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res. Rev*. 1997;23:145–195.
289. Pineyro G., Blier P. Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacol. Rev*. 1999;51:533–591.
290. McLeod TM., Lopez-Figueroa AL., Lopez-Figueroa MO. Nitric oxide, stress and depression. *Psychopharmacol. Bull*. 2001;35: 24–41.
291. EM McDonald, AH Mann, HC Thomas. Interferons as mediators of psychiatric morbidity: an investigation in a trial of recombinant  $\alpha$ -interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet* 1987 s.1175-1178.
292. AJ Harkin, KH Bruce, B Craft, IA Paul - European journal of pharmacology Nitric oxide synthase inhibitors have antidepressant-like properties in mice: 1. Acute treatments are active in the forced swim test. 1999;372:207–213.
293. 293) Karolewicz, KH Bruce, B Lee and IA Paul, Nitric oxide synthase inhibitors have antidepressant-like properties in mice, 2. Chronic treatment results in downregulation of cortical beta-adrenoceptors. *European Journal of Pharmacology* 1999;372: 215-220.
294. Chrapko W., Jurazs P., Radomski M.W.ve ark. Decreased platelet nitric oxide synthase activity and plasma nitric oxide metabolites in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2004;56(2):129-34.
295. Chrapko W., Jurazs P., Marek W. ve ark. Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1286–1293.

296. Rajagopalan S., Brook R., Rubenfire M. ve ark. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *Amç J. Cardiol.* 2001;88:196-198.
297. Musselman DL., Tomer A., Manatunga AK. ve ark. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 1313–1317.
298. Yanık M, Vural H, Tutkun H, Zoroğlu SS, Savaş HA, Herken H, Koçyiğit A, Keleş H, Akyol Ö. The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;254 : 43–47.
299. Ceylan NÖ, Çimenci İG, Kılınçaslan A, Bülbül F, Savaş HA. Alterations in Plasma Nitric Oxide Level and Arginase Activity During The Treatment of Bipolar Depressive Episode. *Journal of Mood Disorders* 2011; 1: 1-6.
300. Kaya B., Ünal S., Karabulut AB.ve ark. Altered diurnal variation of nitric oxide production in patients with panic disorder. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004;204:147-154.
301. Hamilton M. A rating scale for depression, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960; 23: 56-62.
302. Akdemir A, Örsel S.D, Dağ İ . Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımını. *3P Dergisi* 1996; 4: 251-259.
303. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et all. Structured Clinical İnterview Press Inc, 1997, Washington D.C and London.
304. Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. DSM IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) Klinik Versiyon. Hekimler Birliği Yayınevi, 1999, Ankara.
305. Cortas NK, Wakid NW Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem.* 1990; 36 (8 Pt 1):1440-1443.
306. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M. Adrenomedullin: A Novel Hypotensive Peptide Isolated from Human Pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993; 192: 553-560.
307. Nagata N, Kato J, Kitamura K, Kawamoto M, Tanaka N, Eto T, Tanasaki M. Dissociation of adrenomedullin concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in pregnant and non-pregnant women. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:611-614.
308. Aykut DS, Tiryaki A, Özkorumak E, Karahan C. Nitric Oxide and Asymmetrical Dimethylarginine Levels in Acute Mania. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2012;22(1):10-6.
309. Shan J, Krukoff TL. Intracerebroventricular Adrenomedullin Stimulates the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, the Sympathetic Nervous System and Production of Hypothalamic Nitric Oxide. *Journal of Neuroendocrinology* 2001;13:975-984.
310. Johnson MD. and Ma PM. Localization of NADPH-diaphorase activity in monoaminergic neurons of the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 1993; 332: 391–406.
311. Le'ger L., Charnay Y., Burlet S. ve ark. Comparative distribution of nitric oxide synthase and serotonin-containing neurons in the raphe nuclei of four mammalian species. *Histochem. Cell. Biol.* 1998;110: 517–525.
312. Kapa's L., Fang J. and Krueger J. M. Inhibition of nitric oxide synthesis inhibits rat sleep. *Brain Res.* 1994;664, 189–196.

313. Kapa's L. and Krueger J M. Nitric oxide donors SIN-1 and SNAP promote nonrapid-eye-movement sleep in rats. *Brain Res.* 1996; 41: 293–298.
314. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 561-578.
315. Grippo AJ, Francis J, Beltz TG, Felder RB, Johnson AK. Neuroendocrine and cytokine profile of chronic mild stress-induced anhedonia. *Physiol Behav.* 2005; 84: 697-706.
316. Bluthé RM, Pawlowski M, Suarez S, *et al.* Synergy between tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in the induction of sickness behavior in mice. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 197-207.
317. Dean B, Tawadros N, Scarr E, Gibbons AS. Regionally-specific changes in levels of tumour necrosis factor in the dorsolateral prefrontal cortex obtained postmortem from subjects with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2010; 120: 245-248.
318. Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, *et al.* Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 717-728.
319. Himmerich H, Fulda S, Linseisen J, *et al.* Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 421-429.
320. O'Connor KA, Johnson JD, Hansen MK, *et al.* Peripheral and central proinflammatory cytokine response to a severe acute stressor. *Brain Res.* 2003; 991: 123-132.
321. Mathe AA, Agren H, Lindström L, Theodorsson E. Increased concentration of calcitonin gene related peptide in cerebrospinal fluid of depressed patients . A possible treatment marker of major depressive disorder. *Neurosci . Lett.* 1994;182:138-142.
322. Mathe AA, Agren H, Wallin A, Blennow K. Calcitonin gene-related peptide and calcitonin in the CSF of patients with dementia and depression Possible disease markers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2002;26:41-48.