



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**MAJOR DEPRESYON HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE
SONRASI NO VE ADMA DÜZEYLERİNİN KONTROL GRUBU
İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR ARZU HİSARVANT KALELİ**



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**MAJOR DEPRESYON HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE
SONRASI NO VE ADMA DÜZEYLERİNİN KONTROL GRUBU
İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR ARZU HİSARVANT KALELİ TIPTA UZMANLIK TEZİ

PROF.DR. AHMET ATAÖĞLU

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması sürecinde değerli bilgi ve deneyimlerini aktararak katkıda bulunan, her zaman bir baba gibi kendimi ailemin yanında yanında hissetmemi sağlayan saygıdeğer hocam Prof.Dr. Ahmet ATAÖĞLU başta olmak üzere Doç.Dr. Adnan ÖZÇETİN ve Yard. Doç.Dr. Celalettin İÇMELİ hocalarıma;

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, dostluğu, paylaşmanın güzelliğini birçok kez hissettiğim tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, personelimize;

Beni yetiştirmek için gereken her türlü fedakârlıktan kaçınmayan, ideallerime ulaşmamdaki en büyük destekçim annem, babam, kardeşim ve halama;

Gösterdikleri sabır ve yardımlarından dolayı sevgili eşim ve oğlum Sarp Korkut'a;

Sonsuz sevgi,saygı ve teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı MD hastalarında NO düzeyleri ve ADMA düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak ayırıcı bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak, NO ve ADMA düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olup olmadığı ve hasta gruplarında ADMA ve NO düzeylerinin bağlantılı olup olmadığına cevap bulmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya DSM-IV-TR'e göre 40 major depresyon tanılı ve kontrol grubu olarak benzer sosyodemografik özelliklere sahip 40 birey alındı. Çalışmaya katılan bireylerin depresyon şiddeti montgomery asberg depresyon değerlendirme ölçeği ile değerlendirildi. Ayrıca kan nitrik oksit ve ADMA değerleri tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmek üzere hastalardan ve kontrol grubundan 5cc venöz kan alındı. Sosyodemografik bilgileri içinde yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim, ekonomik durum, sigara kullanımı olmak üzere 6 parametre sorgulandı. **Bulgular:** Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrit değeri ile tedavi sonrası nitrit değeri karşılaştırıldığında, tedavi sonrası nitrit değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.($p<0,01;p=0,002$)

Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrat değeri ile tedavi sonrası nitrat değeri karşılaştırıldığında, tedavi sonrası nitrat değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.($p<0,01,p=0,001$)

Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama ADMA değeri ile tedavi sonrası ADMA değeri karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ortalama ADMA değeri tedavi sonrası ADMA değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.($p>0,01=0.000$)

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tedaviye yanıtı MADDÖ ile saptandı. Tedavi sonrasında depresyonun şiddet düzeyinin azaldığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.($p>0,01=0.000$)

Sonuç: Bulgular bize MD lu hastalarda başlangıç NO düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük, NO sentezini sağlayan NOS enzimini inhibe eden ADMA düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek ve depresyonun şiddetini belirlemek için kullandığımız MADDÖ nün yüksek olduğunu gösterdi. Antidepresan (essitalopram) tedavi sonrası ise yapılan ölçümlerde NO düzeylerinin tedavi öncesine göre yüksek, kontrol grubuna benzer olduğunu, ADMA düzeylerinin ve MADDÖ puanlarının düştüğünü gösterdi. Çalışmamız major depresyon

hastalarında NO ve ADMA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, MD hastalarında NO düzeyleri ve ADMA düzeylerinin ayırıcı bir belirteç olarak kullanılabileceğini, NO ve ADMA düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu ve hasta gruplarında ADMA ve NO düzeylerinin bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bu savımızı destekleyecek daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: NO,ADMA,major depresyon,kontrol grubu

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study is to research whether the blood NO and ADMA levels of patients with major depression (MD) can be used as a distinctive indicator or not by comparing with the healthy controls, finding answers for the relationship between NO and ADMA levels with the severity of illness and relativity of ADMA and NO levels among the patient groups.

Materials and methods: According to DSM-IV-TR 40 patients with major depression and 40 individuals with similar socio-demographic elements as control group included to this study. The severity of depression was evaluated with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. Also 5 cc intravenous blood samples collected from the patients and the control group for determining blood NO and ADMA levels before and after the treatment. Age, gender, marital status, level of education, economical status, smoking of cigarettes were questioned as sociodemographic elements.

Result: There was a statistically significant highness of post-treatment average serum nitrate levels when compared with the pre-treatment nitrate levels of MD patient group. ($p < 0,01$, $p = 0,001$)

The pre-treatment average serum ADMA levels of study group were lower than the post-treatment ADMA levels. And the difference was statistically significant. ($p > 0,01 = 0,000$)

Patients' response to the treatment was evaluated with MADRS. There was a statistically significant decrease in the severity of depression after treatment. ($p > 0,01 = 0,000$)

Conclusions: According to our findings patients with MD have lower initial NO levels, higher ADMA (inhibates NO synthesing enzyme NOS) levels than the control group and their MADRS scores for evaluating severity of depression was higher. After the treatment with anti-depressant (escitalopram) some MD patients have higher NO levels than pre-treatment and some have similar NO levels with the control group. Also ADMA levels and MADRS scores were decreased at study group. Our study indicates that there is a significant correlation between NO and ADMA levels of patients with major depression, serum NO and ADMA levels can be used as a distinctive indicator, NO and ADMA levels may be related with the severity of the illness and there's a relativity of serum ADMA and NO levels among patient groups. Further studies with wider patient groups are needed for supporting our hypothesis. **Key words:** NO, ADMA, major depression, control group

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	i
Özet	ii
İngilizce Özet(Abstract).....	iii
İçindekiler	iv
Simgeler Ve Kısaltmalar Dizini.....	v
1. GİRİŞ	
VE AMAÇ.....	1
2. GENEL.....BİLGİLER	3
2.1. Major	Depresyon 3
2.2. Nitrik.....	Oksit 18
2.3. Asimetrik.....	Dimetil Arginin 33
3. GEREÇ.....VE YÖNTEM	43
3.1. Çalışma	Gurubunun Seçimi 43
3.2. Dışlama	Ölçütleri 43
3.3. Kan.....	Örneklerinin Saklanması 44
3.4. NO	Ve ADMA Düzeylerinin Saptanması 44
3.5. Çalışmada	Kullanılan Test 44
3.6. İstatistiksel	Analiz Yöntemleri 45
4. BULGULAR	R 46
4.1.Sosyodemografik Özellikler	46
4.2.	K
linik Değişkenlerin Değerlendirilmesi.....	49
5. TARTIŞM.....	A 57
6.SONUÇ	65
7. KAYNAKLA.....	R 66
8. EKLE	R 91

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADMA: Asimetrik dimetil arginin ACTH:

Adrenokortikotropin hormon ACE:

anjiotensin konverting enzim AMPA:

Kâinat reseptörü BP: Bipolar bozukluk

BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi BDNF:

brain-derived neurotrophic factor

CA1:Carbonic anhidrazel DA: Dopamin

DSM: : Ruhsal hastalıkların tanıs ve istatistiksel klavuzu (Diagnostic and
istatistical manual of mental disorders)

DST: Dexametazon supresyon testi DDAH: dimetilarginin dimetilaminohidrolaz

DM: Diyabetes mellitus EPO: Eritropoetin

EDRF: Endotel kaynaklı relaksan faktör EEG: Elektroensefalografi eNOS:

Endotelial nitrik oksit sentaz FST: Forced swimming test FAD: Flavin adenin

dinükleotid FMN: Flavin mono nükleotid GABA: Gama amino bütirik asit HPA:

Hipotalamik pitüter adrenal 5-HT: 5- hidroksi triptamin (Serotonin) iNOS:

İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz L-NMMA: L-Monometilarginin LDL: Low

density lipoprotein L-NAME: Lnitro-arjinin-methyl ester LTP: Long term potension

MSS: Merkezi Sinir Sistemi MD: Majör Depresyon

MRI: Manyetik rezonans incelemesi

MADDÖ: Montgomery asberg depresyon değerlendirme ölçeği NO: Nitrik Oksit NO2:

Nitrit NO3: Nitrat

NOS: Nitrik oksit sentetaz nNOS: Nöronal nitrik oksit sentetaz NA: Noradrenalin

NMDA: N-metil-D-aspartat cAMP: Siklik adenozin monofosfat

NADP: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NMDA: N-metil-D-aspartat

NOx: Reaktif nitrik oksit

7-NI: 7-nitroindazol

NIDDM: Non-insülin dependent diyabetes mellitus ONOO-: Peroksinitrit PVN:

Paraventricüler nükleus PRMT: protein arjinin metil transferaz ROS: Reaktif oksijen türleri

REM. Rapid eye movements SK: Sağlıklı Kontrol

SSGE: Selektif Serotonin Geri Alım Engelleyici cGMP: Siklik guanozin monofosfat

SDMA: Simetrik dimetilarginin SAM: S-adenosylmethionin

SPECT: Singl photon emission compuded tomography

SOD: Süper oksit dismutaz

SSS: Santral sinir sistemi

TRH: Tiroid relezing hormon

TSH: Tirid stimulan hormon

T4:Tiroksin

TRIM1: 2-trifluoromethylphenyl - imidazole TNF :tümör nekroz faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon günümüz toplumunun önemli hastalıklarından biridir ve bazı gelişmekte olan ülkelerde yaygınlığı yaklaşık %21 gibi yüksek değerlerdedir (1). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre de depresyon fiziksel, duygusal, toplumsal ve ekonomik sorunlara yol açan hastalıklar arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Sıklığı ve süresi yaşla giderek artan bu bozukluk yineleyici bir hastalıktır ve uzun süreli tedavisi gerekmektedir (2). 2020 yılında, depresyonun dünyayı en çok etkileyecek hastalıklar arasında ikinci sırada yer alacağı öngörülmektedir (3).

Nitrik oksit, küçük molekül ağırlıklı serbest bir gaz molekülüdür. Yağda çözünür ve biyolojik membranlardan kolaylıkla geçer. Yarılanma ömrü oldukça kısadır (3-5 sn). NOS enziminin katalizlediği bir reaksiyonla, L-arginin'in L-sitruline dönüşümü sırasında açığa çıkar. NO sinir sisteminde rol oynayan önemli bir nörotransmitter olup birçok kognitif, emosyonel ve davranış olaylarında rol oynar. NO'in nosisepsiyon (4), öğrenme bellek (5), anksiyete, depresyon (6), yeme ve içme davranışı (7), alkol, opioidler ve nikotin başta olmak üzere çeşitli maddelere fiziksel bağımlılık gelişimi (8), şizofreni (9,10) ve bipolar afektif bozukluklar (11) gibi santral olaylarla ilişkili olduğu yolunda güçlü bilimsel kanıtlar elde edilmiştir.

MD endotelial NO üretiminin de azaldığı bildirilmiştir. Buna bağlı olarak trombosit reaktivitesi ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı ve MD'de görülen HPA hiperaktivitesine bağlı olarak artan kortizol düzeyleri nedeni ile ateroskleroz gelişiminin hızlandığı ileri sürülmüştür. Bu nedenle damar endotelindeki hasarının arttığı ve kortizol nedeniyle, endotel hücrelerindeki endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) düzeylerinde 'down

regülasyon' olduğu bildirilmiştir (12). Suzuki ve arkadaşları MD'li hastalarda anksiyete bozukluklu hastalar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında NO düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (13).

Bazı çalışmalarda MSS' deki hücre dışı 5-HT seviyesini NO'nun modüle ettiği bildirilmiştir (14). MD da 5-HT'nin rolü önemlidir. NO oksidatif mekanizmalarda rol alır. Artmış NO üretimi oksidan stresi azaltır. MD oksidatif strese yol açabilir. MD'da oksidatif stresi azaltmak için NO donörleri ve antioksidanların kullanılması gelecekte alternatif seçenekler olabilir. MD'da NO değerlendirilmesine yönelik yapılan çalışmalar kısıtlı özellik ve sayıdadırlar. NO üretimindeki diüurnal varyasyonun MD'da değiştiği, remisyonda yeniden diüurnal varyasyon başladığı ileri sürülmüştür. Bu çalışma serum NO düzeyinin MD değerlendirmede iyi bir marker olduğunu düşündürmektedir (15).

ADMA, nükleoproteinlerde bulunan arjinin rezidülerine, protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi tarafından metil gruplarının sentez sonrası düzenlemeyle eklenmesi ve bu proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelen ve önemi giderek artan bir metillenmiş arjinin türevidir (16). Metillenmiş arjinin bileşikleri hücre içerisinde başlıca PRMT enzimi tarafından sentezlenmektedir (17). ADMA'nın %10'luk kısmı böbrekler yoluyla uzaklaştırılırken, geriye kalan %90'lık kısım ise dimetil arjinin dimetil aminohidrolaz (DDAH) tarafından metabolize edilmektedir. ADMA nitrik oksit sentazı (NOS) inhibe etmektedir (18). Oksidatif stres ADMA yapımında rol alan enzimlerin aktivitelerini değiştirerek ADMA miktarlarında değişime yol açmaktadır (19). Literatüre bakıldığında ADMA sentezinde ve yıkımında rol oynayan enzimlerin çeşitli hastalıklarda aktivitelerinin değiştiği görülmektedir. Bir kısım hastalıkların ADMA düzeylerinde artışa PRMT1 aktivitesini artırıp sentezini artırarak; bir kısmının da ADMA yıkımını azaltarak artışa neden olduğu görülmektedir. Oksidan/antioksidan sistemle ADMA arasındaki yakın ilişkiyi gösteren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Oksidatif stresin ADMA'nın hem yapımındaki hem de yıkımındaki enzim aktivitelerini değiştirerek etki ettiğine dair kanıtlar vardır (20). ADMA üzerinde çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir ve birçok hastalıkla ilişkisi kanıtlanmıştır. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere hastalıklarda "bir belirteç olabilir mi" sorusuna yanıtlar aranmaktadır.

Bununla beraber gelecekte patofizyoloji iyice aydınlatıldıktan sonra ADMA'yı düşürücü ve risk faktörlerini azaltıcı tedavilerin üzerinde araştırmalar yapılabilir. Bütün bu bilgilerin ışığında NOS inhibitörlerinin birçok nöropsikiyatrik hastalığın tedavisinde etkili

olabileceği beklenebilir.

Bu çalışmanın amacı MD hastalarında NO düzeyleri ve ADMA düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak ayırıcı bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak, NO ve ADMA düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olup olmadığı ve hasta gruplarında ADMA ve NO düzeylerinin bağlantılı olup olmadığına cevap bulmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Major Depresyon

Günümüzde psikiyatrik sorunların varlığı dikkat çekecek ölçüde artmıştır. Bu hem bireysel hem de toplumsal boyutta, önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Tıbbi yardım için başvuran hastaların dörtte üçünde müdahaleyi gerektirecek düzeyde psikiyatrik sorun bulunmaktadır. Psikiyatrik bozukluklar içinde en sık görüleni depresyondur. Sözlük anlamıyla çökkünlük olarak Türkçeye çevirebileceğimiz depresyon, anlık bir ruh hali, bir sendrom veya bir hastalık olarak karşımıza çıkabilir. Hayatta herkes zaman zaman sıkıntılar yaşayabilir. Ancak, bazı kişilerde bu semptom halini alabilir ve çok daha azında bu bir hastalık belirtisidir (21). Bizim depresyon diye bahsettiğimiz işte bu hastalık halidir. Depresyon başlığı altında tek bir hastalıktan değil, birçok alt gruptan oluşmuş bir hastalık kümesinden söz etmekteyiz. Psikiyatrik bozukluklar değişik sınıflandırma sistemleriyle sınıflandırılırlar. Dünyada en fazla kabul görmüş sınıflandırma sistemi, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırma sistemi olan DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition)'tür. DSM IV'e göre depresyon şu alt gruplar içerisinde değerlendirilmiştir(22).

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

Depresyon deyince ilk akla gelen MD' dur. Tıptaki ve teknolojiye ilerlemelere bağlı olarak birçok hastalık ya ortadan kaldırılmış ya da etkin tedavilerle kontrol altına

alınmışken, depresyon özellikle endüstrileşmiş batı ülkeleri başta olmak üzere bütün dünyada hızla artmakta ve büyük bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Depresyona bağlı işgücü kayıpları, verimlilikteki düşüşler büyük bir ekonomik kayba sebep olmaktadır. Depresyon sıklığındaki artışın yanı sıra başlama yaşı da düşmüştür. Buna bağlı olarak depresyonun komplikasyonlarından biri olan alkol ve madde kullanımı da özellikle gençler arasında hızla yaygınlaşmaktadır. Tedavi edilmemiş depresyonun bir diğer önemli komplikasyonu da intiharlardır. Genç ölümlerinde intihar Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüm sebepleri arasında üçüncü sıraya yükselmiştir. Bütün bunlardan depresyonun büyük bir problem olarak karşımıza çıktığı görülmektedir. Ancak en az bunun kadar önemli diğer problem, depresyonun halk arasında hastalık olarak değerlendirilmemesi ve tedavisi yoluna gidilmemesidir. Depresyonlu hastaların çoğu hekimlere ancak depresyonun somatik semptomları mevcut olduğu zaman başvurmaktadır. Bu yalnızca ülkemize özgü bir olgu değil, bütün dünyada yaygın olarak görülen bir durumdur. Bu nedenle kliniklerde teşhis edilen depresyonlu hasta sayısı, mevcut hastaların ancak çok az bir kısmını oluşturmaktadır(23). Bu nedenlerle depresyon ciddi bir halk sağlığı problemi olarak öne çıkan ve mortalite ve morbidite riskini büyük ölçüde arttıran ciddi bir rahatsızlıktır(24).

Günümüzde kullanılan DSM-IV tanı ölçütlerine göre majör depresyon iki haftalık bir dönem sırasında daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte depresif duygu durum, ilgi ya da haz almada kayıp; kilo kaybı ya da alımı; uykusuzluk veya aşırı uyku, psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama, yorgunluk, bitkinlik, enerji kaybı, değersizlik ya da uygun olmayan suçluluk duyguları; düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma, kararsızlık; yineleyen ölüm ya da intihar düşüncelerinin en az beşi veya daha fazlasını içeren, depresif duygu durum, ilgi kaybı ya da zevk alamamanın mutlaka olduğu klinik bir tablodur. Ve bu semptomlar, herhangi bir madde veya ilaç kullanımına ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir ve karma epizod ölçütlerini karşılamaz(25).

Depresyon; derin üzüntülü, bazen de hem üzüntülü, hem bunaltılı bir duygu durumla birlikte düşünce, konuşma, psikomotor aktivitede yavaşlama, durgunlaşma ve bunların yanı sıra değersizlik, keder ve üzüntü duygusu, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile belirli bir sendromdur. Depresyondaki kişi kendisi, çevresi ve geleceği hakkında olumsuz değerlendirme biçimine sahiptir(26,27).

Majör depresyonun nedenleri günümüzde biyolojik ve psikososyal nedenler olarak 2

ana başlıkta incelenmektedir. Bu etkenlerin birbirlerini etkileyerek bozukluğa yol açtıkları düşünülmektedir.

a) Psikososyal etkenler

1. Freud tarafından ortaya atılan saldırganlığın içe yönelmesi modelinde; deprese duygulanım, ambivalan olarak sevilen içe alınmış bir nesneye yönelen saldırgan itkiler nedeniyle gelişmektedir. Abraham ve Freud'un varsayımına göre içe yönelen öfkenin amacı deprese hastanın bağımlılık ve sevgi ihtiyacını hüsrana uğratan sevgi nesnesini cezalandırmaktır. Nesne, örseleyici bir kaybı önlemek için zaten içe alınmış olduğu için, hasta kendi öldürücü itkilerinin hedefi haline gelmektedir. Sevilen nesneye yönelen saldırganlığa hatırı sayılır bir suçlulukta eşlik etmektedir. Ambivalans, suçluluk ve içe yönelmiş öfke çok aşırı olduğu durumlarda intihar davranışıyla sonuçlanabilmektedir(28,29,30).

2. Nesne kaybı teorisindeyse, nesne kaybı ifadesiyle anlatılmak istenen bağlanılmış önemli nesnelere yaşanan örseleyici ayrılıklardır. Ayrılığın depresyon yaratıcı etkisi, ayrılığın o kişi için sahip olduğu sembolik anlamdadır (28). Yaşamın erken döneminde sevgi bağlarının kopması sonucunda depresyona yatkınlık geliştiği ve erişkinlikte yaşanan kayıpların çocuklukta örseleyici kaybı yeniden canlandırarak depresif dönemleri tetiklediği düşünülmüştür (31).

3. Kendilik değerinin kaybında, Fenichel, depresyonlu bireyin erken çocukluk döneminde yaşadığı narsisistik örselemeyi devam ettirdiğini, böylece benlik saygısı ile sevgiyi aynı şey olarak değerlendirdiğini ve depresyonun benliği tamir etme çabası olduğunu ileri sürmüştür (31). Egonun temelleri sosyal ve kültürel gerçeklikte olduğu için, kendilik değerindeki kaybın nedeni güç, statü, rol, kimlik, değerler ya da var olmanın amacı gibi konulardaki sembolik kayıplarda olabilir. Kendilik değeri kişinin daimi hale gelmiş özü, nüvesidir ve kişiliğin yapısı için gereklidir. Gerçekten de bir özellik haline gelmiş düşük kendilik değeri depresif kişilik açıklanırken yüklenen temel noktalardan biridir (28,29).

4. Bilişsel modele göre ise, depresyon bireyin kendisine, geleceğe, yaşantılara olumsuz önyargılarla bakmasıdır. Buna göre birey kendini yetersiz, değersiz, eksik, terk edilmiş olarak görür ve bunu fizik, ruhsal ya da moral eksiklikleriyle ilişkilendirerek kendini değersiz, istenmeyen biri olarak algılar; kendini çaresiz olarak hissetmekte ve çoğu olayı kendine karşı yorumlamakta ve gelecekte umudunu kesmektedir. Beck'in bilişsel kuramı, depresif davranış ve belirtilerin olumsuz düşünce kalıplarına bağlı olduğunu

vurgular(28,29,31).

5. Öğrenilmiş çaresizlik modeli, depresyonun baş edilemeyen geçmiş yaşantılardan öğrenilen bir davranış kalıbı olduğunu ileri sürmektedir. Buna göre depresyon geçmişte yaşanmış kontrol edilemeyen çaresizlik dönemlerinin birikimi sonucu oluşmaktadır(28,29,31).

b) Stres ve depresyon

Yaşam olaylarının, duyarlı bireylerde nörokimyasal dengesizliği başlatabileceği ya da şiddetlendirebileceği ileri sürülmüştür. Genetik olarak yatkın kişilerde, çevresel stresler, limbik diensefalik nörotransmitter dengesini daha kolay alt üst edebilmektedir. Psikolojik mekanizmalar duyarlı kişilerde, özellikle çocukluğun şekillendirici yıllarında orta beyin kimyasını daha kolay bozabilmektedir. Örseleyici deneyimler bu açıdan özellikle önem taşımaktadır. Son yıllarda, erken dönemde yaşanan travmalarla erişkin dönemde ortaya çıkan depresyon arasındaki bağlantıda hipokampusun önemi tartışılmaktadır(28,29,31,32).

Çevresel olumsuzluklarla karşılaşan pek çok bireyde klinik depresyon gelişmemektedir. Olumsuz yaşam olayları öncelikle duygulanımsal yatkınlığı olanlarda patogenetik bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Erişkin dönemde yaşanan nesne kayıplarının etkisini düzenleyen değişkenler, aynı anda yaşanan diğer yaşam olayları, yaşam biçiminde meydana gelen değişiklikler, sosyal becerilerdeki yetersizlikler ve yaşanan kaybın sembolik anlamıdır(28).

Stresli yaşam olayları ile depresyon ortaya çıkması arasında önemli ilişki olduğunu savunanlar olduğu gibi, bunların ancak depresyonu ortaya çıkarıcı bir etkilerinin olabileceğini öne sürenler de vardır. Stresli yaşam olayları reaktif depresyonda önemli olabilir. Reaktif depresyonun klasik olarak bir yaşam olayından kaynaklandığı tanımlanır. Yaşam olayı sürdüğü sürece depresyonda sürer ve olayın sonlanmasıyla depresif bulgularda sonlanır(26). Birçok psikiyatrist uzun süre “nörotik” depresyonla, “reaktif” depresyonu aynı anlamda kullanmıştır(33). Winocur(34) nörotik reaktif depresyon kriterlerini aşağıdaki biçimde sıralamıştır:

- Birincil unipolar depresyon kriterlerini karşılar.
- Aşağıdakilerden en az ikisi;
 - Boşanma ve/veya en az bir hafta süreli ayrılma
 - Bir veya daha çok işten ayrılma
 - Daha iyisini bulmadan işi terk etme

- Çalışma arkadaşları, aile, arkadaşları veya kanun adamları ile çok sayıda çatışma,
 - Hasta hastalığını bir yaşam olayına bağlar.
- Şunlardan en az üçü olmalı: Uykuya dalma problemi, çeşitli bedensel yakınmalar, talepkar davranış, problemin sebebi olarak başkalarını suçlama, koşullara tepki biçiminde depresyon.
- Kişilik problemleri
- Şunlardan iki veya daha fazlası olmalı: Ailede alkolizm hikâyesi, depresyon nedeniyle birden çok hastaneye yatmamış olma, 40 yaşın altında başlama, tedavilere zayıf yanıt, iki veya daha çok, ciddi olmayan intihar girişimi.
- Yoğun (4'ten fazla) endojen özellik (İlgisizlik, yavaşlık, kendini ayıplama, hezeyan, halüsünasyon, konsantrasyon bozukluğu, sabah erken kalkma gibi sirkadiyen ritm değişiklikleri...) yoktur.

Bu tanımdan da anlaşılacağı gibi reaktif depresyonla DSM-III-R'deki ve DSM- IV' teki depresif duygu durum ile giden uyum bozukluğunu ayırt etmek oldukça güçtür. Kuşkusuz yeni bulgular, yaşam stresinin depresyonla, diğer psikiyatrik ve tıbbi hastalıklardan daha fazla ilişkili olduğunu güçlü biçimde desteklemektedir. Yaşam olayları, depresyon yaygınlığında %1-9 arası bir oynamayı izah etmektedir(33,35). Burada önemli olan, stresli yaşam olayının bireyce nasıl algılanıp değerlendirildiği, bu olayla baş etme gücünün ne kadar ve nasıl olduğudur. Meyer depresyonu bozuk yaşam olaylarına bir tepki olarak görür. Burada sosyo-kültürel özellikler, toplumsal değer yargıları da önemli olabilmektedir. Sullivan depresyon gelişmesinde kişiler arası ilişkinin önemini vurgulamaktadır. Kişilik yapısı ile depresyon arasında ilişki kurmaya çalışan araştırmacılar olduğu gibi, böyle olmadığını öne sürenler de vardır. Depresyonun, obsesif kompulsif, bağımlı, histrionik, borderline, narsistik kişilik yapısındaki kişilerde daha sık görüldüğü belirtilmektedir; ancak depresyonun her kişilik yapısında görülebileceğini de belirtmek gerekir(27).

Depresyon, pek çok kültürel ve çevresel etkenlerin etkisiyle, özellikle de olumsuz yaşam olaylarının etkisiyle (vak'aların 2/3'ünde kadarında) tetiklenen, bazen bunlardan birisinin diğerlerinin önüne geçtiği, biyolojik yatkınlığın da önemli rol oynadığı bir hastalıktır (36,37).

c) Biyolojik etkenler

1. Biyolojik aminler: Birçok farklı etken biyolojik yatkınlığı olan kişilerde depresyon gelişimine sebep olabilmektedir. Bu modelin, stres- diatez modeli temel alınarak, daha çok

şizofreni için tanımlanmakla birlikte, depresyon gibi diğer ruhsal hastalıklarda da geçerli olduğu yadsınamaz bir gerçektir(38). Depresyonun biyolojik etiyojisine yönelik tanımlanan ilk hipotez, monoamin hipotezi, nörotransmitterlerin eksikliğinin, depresyonun biyolojik etiyojisindeki rolünü açıklamaya çalışan bir hipotezdir. Fakat gerek yapılan araştırmalardaki çelişkili sonuçlar, gerekse antidepresanların alınmasıyla nörotransmitter miktarındaki artışın ve klinikte görülen cevabın zamanlama olarak uyum göstermemesi, yeni hipotezlerin geliştirilmesi gereğini doğurmuştur(39). Günümüzde yapılan araştırmalar, depresyon etiyojisindeki nörotransmitter rolünün sadece monoamin hipoteziyle açıklanamayacağını göstermiş, reseptörler ve hatta gen ekspresyonunu düzenleyen moleküler olaylara yönelmiştir. Daha sonra geliştirilen monoamin reseptör hipotezine göre, nörotransmitter eksikliği, stres ya da kalıtsal reseptör anormallikleri nedeniyle postsinaptik reseptörlerde upregülasyon olmakta, bu upregülasyon veya diğer reseptör fonksiyon bozuklukları depresyonun sebebi olarak tanımlanmaktadır. Reseptörlerdeki patoloji, monoamin nörotransmitter defektinden, reseptörlerin kendisinden veya sinyal transdüksiyonu ile ilgili bir problemten kaynaklanabilmektedir(39). Doğrudan ya da dolaylı olarak depresyon etiyojisinde önemli rolleri olan monoaminergic nöronlar ve etkilerini kısaca şöyledir.

SSS' de noradrenergik nöronların büyük bir kısmı 4. ventrikül tabanında bulunan locus coeruleus'ta bulunmaktadır. Reseptörlerin SSS' de en yoğun olarak buldukları yer ise genel olarak hipotalamustur. Reseptörlerden alfa 1 uyanıklık durumu, alfa2 presinaptik oto reseptör sedasyon, postsinaptik olan ise dikkatin sürdürülmesinde önemlidir. beta1 ve beta2 yine aktivatör nitelikte reseptörlerdir. SSS 'de bu sistemin aktivasyonu, dikkat kesilme, korku, alarm durumu ile kendini belli eden panik reaksiyonuna yol açar.

Ayrıca anksiyete ve tremor oluşturur. Buna karşılık bu sistemin etkinliğinin azalması da depresyon gelişiminde rol oynamaktadır. Çünkü NE ve locus cereleusun kognitif fonksiyonlarda, duygudurum, emosyonel durum ve davranışlarda önemli olduğu düşünülmektedir(40). Beyinde iki temel noradrenergik nöronal yol vardır: İlk grup locus cereleusdan kaynaklanır. Locus coeruleus projeksiyonlarından frontal kortekse giden uyarılar noradrenalinin duygu durum üzerindeki etkilerinden sorumludur. Prefrontal kortekse giden uyarılar ise dikkat, dürtü ve motivasyondan sorumludur. Limbik kortekse giden uyarılar ise emosyonlar, enerji, yorgunluk, psikomotor etkinlikten (agitasyon, retardasyon gibi) sorumludur. Hipokampusa giden uyarılar öğrenme belleği ve depresyonda önem taşır.

İkinci grup yol yan ventral tegmental alandan kaynağını alır. Septum ve amigdala gibi basal ön beyin alanlarına ve hipotalamusa projekte olur(41,42).

NE eksiklik sendromu olarak tanımlanan ve teorik olarak ilgi azalması, konsantrasyon eksikliği, unutkanlık, deprese duygudurum, psikomotor retardasyon, yorgunluk ve halsizlik semptomları, depresyon ve hatta şizofreni ve Alzheimer hastalığına eşlik etmektedir. Ayrıca beta adrenenerjik reseptörlerin duyarlılığında azalma (down regülasyon) olması ile klinikte elde edilen antidepresan yanıt arasında karşılıklı ilişkinin olması, depresyonda noradrenerjik sistemin doğrudan rolü olduğunu düşündüren önemli bir kanıttır(39,43). Serotonerjik nöronlar depresyon etiyolojisinde yeri belirlenmiş diğer nöronlardır. Serotonerjik yolakların büyük bölümü beyinde raphe sistemi içinde inen ve çıkan yolaklar şeklinde bulunur. Çıkan yolak, uyku regülasyonu, normal davranış kalıbının sürdürülmesi, sıcaklık ve kan basıncının düzenlenmesi, beslenme davranışının düzenlenmesi, hormonal düzenleme, depresyon, anksiyete ve migren patogenezinde rol oynamaktadır. İnen yolak ise ağrı duyusunun santral iletiminde rol oynar. Rapheden frontal kortekse olan serotonerjik projeksiyonların, duygu durumun düzenlenmesinde; bazal gangliya olan projeksiyonların akatizi, ajitasyon, obsesyon ve kompulsiyonda limbik bölgeye olan projeksiyonların anksiyete ve panikte; hipotalamik projeksiyonların yeme davranışında ve uyku merkezine olan projeksiyonların da uykunun düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir(41,42). Serotonin eksikliği depresyona zemin hazırlamaktadır. Serotonin reseptörlerinin bilinen rolleri şöyle özetlenebilir:

5-HT1A reseptörü anksiyolitik etkiden sorumludur.

5-HT1C reseptörü özellikle koroid pleksusta bulunmakta ve şizofreninin negatif semptomlarında rolü olduğu düşünülmektedir.

5-HT1D reseptörü migren patogenezinde rol oynamaktadır.

5-HT2 eksitator niteliktedir ve hareketlerin kontrolünden sorumludur ve dopaminerjik aktiviteyi uyararak apatiye neden olur. Vazokonstriksiyon ve agresyonda rol oynar.

5-HT2A reseptörü hareket kontrolünde, obsesyon ve kompulsiyon davranışlarından sorumlu tutulmaktadır. Akatizi, distoni ve parkinsonizm gibi belirtilerden sorumludur. Ayrıca uyku düzeninde etkili olduğu bilinmektedir.

5-HT3 solunum ve bulantı-kusma merkezini stimule eder.

5-HT4 gastrointestinal sistemde bulunur ve motilite gibi işlevlerden sorumludur(41,42).

Depresyon olgularında prefrontal kortekste 5-HT2A bağlanması artmaktadır. Bu artış

ile agresyon ve intihar davranışı arasında bağ kurulmaktadır. İntihar girişiminde bulunan bazı hastaların BOS'larında serotonin metabolitlerinin düşük düzeylerde, trombositlerdeki serotonin geri alım bölgelerinin düşük konsantrasyonda olduğunun bulunmuş olması depresyonun ortaya çıkmasındaki serotonin rolünü açıklamaktadır. Depresyon olgularında serotonin emilim hızı da düşüktür. Serotonin taşıyıcısı (SERT) ise depresyon olgularında azalmaktadır. Bu azalma depresif belirtilerle ilişkili bulunmaktadır. Serotonin taşıyıcısı depresyon oluşumu yanında antidepresan ilaçların etki farklılıklarını da sağlamaktadır(41).

SSS' de bulunan dopamin yolları şöyle özetlenebilir:

Nigrostriatal dopamin yolağı ekstrapiramidal sistemin bir parçası olup, substansia nigradan bazal gangliona doğru uzanan projeksiyonlardır. Mezolimbik dopamin yolağı, ventral tegmental alandan nukleus akumbense uzanır ve bu bölge haz alma, madde kötüye kullanımı sırasındaki öfori gibi duygulanımlar ve psikozdaki delüzyon ve halüsinasyonlarda rol oynamaktadır. Mezokortikal dopamin yolağı yine mezolimbik sistemle ilişkili bir yoldur. Aksonlarını ventral tegmental bölgeden limbik kortekse gönderir ve şizofreninin negatif kognitif semptomlarından sorumludur. Bir de prolaktin sekresyonunun regüle edildiği tuberoinfundibuler dopamin yolağı bulunmaktadır(39). Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler dopamin aktivitesinin depresyonda azalmış, manide artmış olabileceğini düşündürmektedir.

Rezerpin gibi dopamin konsantrasyonlarını azaltan ilaçlar ya da Parkinson hastalığı gibi yine dopamin konsantrasyonlarının azaldığı hastalıklar depresif semptomlara neden olmaktadır. Dopamin konsantrasyonlarını arttıran Tirozin, Amfetamin, Amineptin ve Bupropion gibi ilaçlar da depresyon semptomlarını azaltmaktadır Diğer nörokimyasal faktörler; GABA ve diğer nöroaktif peptidler, özellikle vazopresin ve endojen opiatların patofizyolojide rol oynadıkları düşünülmektedir. Glutamat ve glisin NMDA reseptörleri ile bağlantılı olarak nörotoksik etkileri bilinmekte, glutamat hiperkortizolemi ile ilişkilendirilerek kronik stresin nörokognitif etkilerinden sorumlu tutulmaktadır(44). Depresyon etyolojisine yönelik geliştirilen hipotezler günümüzde moleküler düzeye yönelmiş ve monoamin hipotezinde gen ekspresyonu teorisi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu teoriye göre, gerçekte monoaminlerin kaybı söz konusu değildir, ancak moleküler düzeyde bir bozukluktan söz edilebilir. Normalde BDNF (brain-derived neurotrophic factor) adı verilen nöron faktörü beyin nöronlarının çeşitliliğini sağlar.

Fakat stres durumlarında BDNF geni suprese edilir ve nöronların atrofisine ve zayıf

nöronların da apoptozisine sebebiyet verir. Bu durum depresyona ve depresif epizotların tekrarlanmasına ve tekrarlanan epizotların da daha fazla epizot oluşumuna yol açmasına, yine aynı zamanda tedaviye yanıtta rezistansa sebep olur. Böylece stres kaynaklı incinebilirlik, nöronların fonksiyonlarında anahtar rol oynayan BDNF gibi nörotropik faktörlerin, gen ekspresyonlarının azalmasına sebep olmaktadır. Bu hipotezle ilişkili olarak antidepresanların nörotropik faktörler için genleri aktive edip, bu olayı tersine çevirdikleri düşünülmektedir. Yine bu hipotez, depresyon sırasında hipokampal nöronların boyutlarının ve fonksiyonlarının azalmasını, yapılan görüntüleme çalışmalarıyla açıklamaktadır(39). Emosyonel disfonksiyonda nörokinin hipotezi, yeni sınıflandırılan peptid nöronlarının (ki bunlar nörokinin olarak bilinirler) duygu durum üzerine olan rolleri ile ilişkilidir. Bu hipotez, bir nörokinin olan "substance-P" antagonisti kullanılarak yapılan araştırmalarla geliştirilmiştir. Substance-P 1930 yılında ilk olarak keşfedilen, 11 aminoasitli peptid nörotransmitterdir. Nörotropik etkiye sahip, eksitatör olarak hareket eden bir nörotransmitter olup, memeli spinal kordunda primer aferent sinir uçlarında bulunur ve sempatik noradrenerjik fonksiyonun regülasyonunda rol oynamaktadır. Glutamatla birlikte bulunduğu ağrı yollarında ağrının hissedilmesine katkıda bulunur.

P maddesi ve yüksek afinite gösterdiği NK1 reseptörleri ağrı yolları dışında amigdala ve hipotalamusda; substansiya nigra ve locus coeruleusda yoğun olarak saptanmıştır. Dorsal raphe çekirdeklerindeki serotonerjik nöronların yanı sıra, yakınında P maddesi de birlikte bulunur. Bu verilere göre P maddesi monoamin nörotransmitter sistemlerinin önemli bir düzenleyicisidir. İlaç olarak sentezlenen NK1 antagonistlerinin ağrı önlemede başarısız oldukları, ancak güçlü antidepresan ve anksiyete giderici ilaçlar oldukları bulunmuştur(39,41).

NO'nun MSS'nin nörolojik gelişim sürecinde de etkili olduğu bilinmektedir (45). NO'nun beyin gelişiminde ve yetişkin beyin fonksiyonlarının gerçekleştirilmesinde etkili olduğu yapılan araştırmalar sonucu tespit edilmiştir(46). NO merkezi sinir sisteminde hafıza oluşumu, denge, uyarı geçişi, koku alma gibi birçok fonksiyonları destekleyen bir nörotransmitter olarak fonksiyon göstermektedir (47). NO'nun NA ve DA salınımı, bellek ve öğrenme, serebrovasküler sistemin ve nosiseptif duyuların düzenlenmesi, koku alma, yemek yeme gibi birçok fizyolojik işlevin gerçekleşmesinde rolü vardır.

2. Nöroendokrin değişiklikler: Duygu durum bozukluklarında hipotalamus- hipofiz-tiroid ve hipotalamus-hipofiz-adrenal akslarındaki patolojilerden söz

edilmektedir. Özellikle adrenal akstaki bozukluğa önem verilmektedir. Depresyonda hipofizden aşırı ACTH salınımı, adrenal bezin ACTH'ya aşırı duyarlılığı nedeniyle adrenal kortizol salınımında artış olduğu düşünülmektedir. Kortizol salınımı normal kişilerde sirkadiyen ritm gösterir. Sabah saatlerinde artar, akşama doğru düşer. Depresyonlu olgularda ise akşam saatlerinde artış gözlenir. Dışarıdan verilen steroidler kortizol salınımını normalde baskırlar. Depresyonlu olgulardaki artışı gösteren inceleme Deksametazon Supresyon Testi (DST)'dir. Ağızdan sentetik steroid olan deksametazon (1mg) verilir. Ertesi gün ölçülen kortizol değerlerindeki artış varsa DST'inde nonsupresyon olduğu kabul edilir. Depresyonlu olgularda %50 dolayında nonsupresyon görülmektedir. Ancak DST nonsupresyonunun yalancı pozitiflik gösterdiği durumlar nedeniyle günümüzde sağaltıma yanıtı izlemek için yardımcı bir inceleme yöntemi olarak kullanılmaktadır(40).

Diğer önemli değişiklik tiroid eksenindeki değişikliklerdir. Özellikle dirençli depresyonlarda subklinik hipotiroidi gözlenebilir. Depresyonda TRH'ya TSH yanıtında azalma, T4 düzeyinde yükselme görülebilir. Hipotiroidizmin hızlı döngülü bipolar bozuklukla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle depresyonlu olgularda tiroid hormonları, TSH, tiroid antikoları, gerekirse TRH stimülasyon testleri yapılmalıdır(40,49,50,51).

3. Kalıtımsal nedenler: Duygudurum bozukluklarında kalıtımsal yatkınlık sözkonusudur. Yapılan aile çalışmalarında MDB'da 1. yakınlarda depresyon riski normal kontrollere göre 2-3 kat, BP'da ise 8-18 kat fazladır. İkiz çalışmalarında ise monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre risk daha fazladır. Moleküler biyoloji alanında yapılan çalışmalarda bu genetik geçişin türü kesin olarak belirlenememiştir. BP'da 5,11 ve X kromozomu ile ilişkili çalışmalar yapılmaktadır (38,39).

4. Beyinde yapısal bozukluklar: Yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında (BBT, MRI, SPECT) MDB'da frontal lopta ve kaudat çekirdekte küçülme, frontal kortikal kan akımında azalma, BP'da ventriküllerde genişleme gözlenmektedir (38,39).

5. Uyku bozuklukları: MDB' da özellikle uyku EEG'sinde bazı değişiklikler gözlenmektedir. REM latansında kısalma, uyku başlangıcında REM yoğunluğunda artış, ilk REM periyodunun uzaması, uyku başlangıcının gecikmesi ve delta uykusunun azalması gibi değişiklikler görülür.

Özellikle REM latansındaki kısalma depresyona yatkınlık göstergesi olarak ele alınmaktadır (38,39).

6. Biyolojik beden saati (sirkadiyen ritm):Duygu durum bozuklukları ile biyolojik beden saati arasında ilişki kurulmaktadır. Duygu durum bozukluklarının mevsimsel özellikler göstermesi, döngüsel oluşu, uyku bozukluklarının bulunuşu, biyolojik beden saatini düzenleyen melatonindeki değişikliklerin gösterilmesi bu varsayımı desteklemektedir (38,39).

2.1.1. Beyinde depresyonla ilişkili yapısal değişiklikler

Depresif hastalar bazı beyin bölgelerinde farklı patolojik değişiklikler gösterirler. Bu değişiklikler, depresyonda duygusal ve bilişsel bozukluklara neden olan limbik (hipokampus, bazal ganglionlar ve amigdala) ve kortikal bölgelerde gözlenir(52). Majör depresyon hipokampus ve prefrontal kortekste hacim azalması ile ilişkilendirilmiştir(53). Postmortem çalışmalar depresyonlu hastalarda orbitofrontal kortekste nöron boyutlarında azalma, prefrontal ve orbitofrontal kortekste glia sayısı ve boyutunda azalma ve kortikal kalınlık ve bazal ganglia hacminde azalma göstermektedir (54). Görüntüleme çalışmaları serebral kan akımı ve limbik ve kortikal yapılarda glukoz metabolizmasında bozukluklara işaret etmektedir (55). İşlevsel görüntüleme çalışmaları depresyonlu hastalarda prefrontal kortikal, ventral striatal ve hipokampal hacimde azalmayı göstermektedir. Klinik çalışmalar ışığında hücresel kayıp ve hacim azalması depresif bozukluklarla ilişkilidir (56,57).

Geçmişte sinaps sayısındaki azalmayla beraber nöronların kendilerini yenileme yeteneklerinin kaybolduğuna inanılmaktaydı. Bu günkü bilgilerimizle hayatın ileriki dönemlerinde de nöronların kendilerini yenileyebildiklerini ve yeni nöron oluşumunun devam ettiğini kabul etmekteyiz.

Nöroplastisite çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikleri tanımlamaktadır.

Nöroplastisitenin en fazla gözlendiği beyin bölgelerinden biri hipokampustur(58). Her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampal hacimde ve nöroeneziste artma görülürken, sürekli stres durumları hipokampal hacimde ve hipokampal nöronların nöroenezisinde azalmaya neden olur(59). Depresyonu tekrarlayan ve dirençli hastalarda, tek uçlu depresyonda ve uzun süre depresyon geçiren hastalarda yapılmış bazı çalışmalarda hipokampus hacminde azalma gözlenirken, genç ve daha az depresyon atağı geçirmiş ve hastalık süresi kısa olanlarda hipokampus hacminde bir değişiklik olmaması depresyonun doğrudan monoaminler gibi nörokimyasalların sinaptik etkinliklerindeki değişimler kadar,

hipokampus gibi bazı önemli merkezi bölgelerde yapısal değişiklikler ve dejenerasyonlarla da ilişkili olabileceği gerçeğine işaret etmektedir(60). Bu gözlemlerden hareketle 1990'ların ikinci yarısından itibaren depresyonun etki düzeneği nöroplastisitede değişiklik ile açıklanmaya çalışılmış ve depresyonda nöroplastisite varsayımı ileri sürülmüştür(61).

2.1.2. Risk etkenleri:

Hastalığın ortaya çıkmasında tek bir risk etkeni sorumlu tutulmamakta, genetik yapının, çevreyle olumsuz etkileşimi ve bunun zamanlaması önemli bulunmaktadır. Ailesel yükünlük, depresif kişilik özellikleri, kadın olmak, eğitim düzeyi düşüklüğü, olumsuz yaşam olayları, yakın ilişki azlığı, bedensel hastalıklar ve bunların tedavisi, yeti yitimine yol açan psikiyatrik bozukluklar depresyon için temel risk etkenleri gibi görünmektedir(62,63,64). 18-44 yaşlar arasında olmak, işsiz ve bekâr olmak, düşük sosyoekonomik durum da depresyon için diğer risk etkenleridir(65). Kadın olmanın depresyonda temel bir risk etkeni olduğu birçok çalışmada ortaya çıkmıştır(62,66). Majör depresyon, kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülmektedir ve bu fark genç ve orta yaşta daha belirgindir. Ayrıca majör depresyon boşanmış eşler ya da yalnız yaşayan annelerde daha çok saptanırken, yalnız yaşayanlarda diğer kişilerden iki kat daha fazla görülür(67).

Olumsuz yaşam olayları ile depresyon arasında ilişki olduğunu ve depresyonun başlamasından önce yaşam olaylarının sık görüldüğünü bildiren çok sayıda çalışma yapılmıştır(67,68). Psikolojik mekanizmalar duyarlı kişilerde, özellikle de çocukluğun şekillendirici yıllarında orta beyin kimyasını daha kolay bozabilmektedir. Örseleyici deneyimler bu açıdan özellikle önem taşımaktadır. Çevresel olumsuzluklarla karşılaşan pek çok bireyde klinik depresyon gelişmemektedir. Olumsuz yaşam olayları öncelikle duygulanımsal yatkınlığı olanlarda patojenik bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Son veriler depresyonun başlamasında sosyal stres etkenlerinin oynadığı rolün hastalığın özellikle ilk birkaç atakta daha önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Sosyal stresin nedeni ne olursa olsun ortak klinik deneyimlere göre, depresyonda kayıplar önemli, hatta merkezi bir temadır. Erişkin dönemde yaşanan nesne kayıplarının etkisini düzenleyen değişkenler; aynı anda yaşanan diğer yaşam olayları, yaşam biçiminde meydana gelen değişiklikler, kişiler arası desteğin olmaması, sosyal becerilerdeki yetersizlikler, yaşanan kaybın sembolik anlamıdır(28). Özetle, kısa sürede üst üste gelen ya da kronik stres etkeni olan yaşam olayları depresyon için bir risk etkeni olup, özellikle ilk ataklarda %70-90 oranında hazırlayıcı rol oynamaktadır(67).

Ailede duygulanım bozukluğu öyküsünün varlığı da önemli bir risk etkeni oluşturmaktadır. Andreasen ve ark. (68) ise aile görüşmelerinden aldıkları veriler doğrultusunda tek uçlu depresyon için birinci dereceden akrabaların hastalanma riskini % 14,3-% 28,4 olarak saptamıştır.

Bireyin yaşamı boyunca stresle başa çıkmasında ve kişilerarası ilişkilerinde güçlük yaratan nevrotik, histrionik, pasif ve bağımlı, obsesif, sınır kişilik özellikleri yapısına sahip kişilerde depresyonun daha çok gelişmekte olduğu bildirilmektedir(27,67).

2.1.3. Sıklık ve yaygınlık:

Depresif spektrum bozuklukları ve belirtileri oldukça yaygındır. Kabaca toplumda her 10 kişiden birinde izlenmekte olup, her 4 kadından biri ve her 8-10 erkekten biri yaşamları boyunca en az bir kez depresif epizod geçirmektedir (67). Depresif belirtilerin yaşam boyu yaygınlığı %13-20 ve majör depresyonun yaygınlığı %3.1- 6.1 arasında bulunmuştur. Majör depresif bozukluk adolesan ve erişkin kadınlarda, adolesan ve erişkin erkeklere göre iki-üç kat daha fazladır. Puberte öncesi dönemde kızlar ve erkek çocuklarda eşit dağılım gösterir. Kadın ve erkeklerde 25-45 yaşlar arasında en üst düzeye ulaşır (69). Bir yıllık süre içinde toplumun % 10,3'ünde majör depresyon tespit edilmiştir. Yaşam boyu prevalansı %17 olarak bulunmuştur(67).

Bir çalışmada, majör depresif bozukluğun yaşam boyu ve yıllık yaygınlığının sırayla %4,9 ve %2,7 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, depresyonun yıllık sıklığı kadınlar için %1.89, erkekler için %1,1 bulunmuştur. Başka bir çalışmada majör depresyonun yaşam boyu yaygınlığının %16-20 olduğu belirtilmiştir. Macaristan'da DSM-IV kriterlerine göre yapılan bir çalışmada, 60 yaşına kadar ilk dönem depresyonun ortaya çıkma sıklığı kadınlar için % 32, erkekler için % 18 bulunmuştur(68).

2.1.4. Ek tanısı:

Majör depresif bozukluğa çoğunlukla (%79) diğer psikiyatrik bozukluklar eşlik etmektedir. Olguların %57'sinde anksiyete bozuklukları, %25'inde alkol kullanım bozukluğu ve %44'ünde kişilik bozukluklarının görüldüğü çalışmalar vardır(70). Bazı çalışmalarda depresyonu olan hastaların %75'inden fazlasında anksiyete bozukluğu ek tanısı bulunmuştur(71).

Panik bozukluk ile depresyon ek tanısı bazı çalışmalarda %37-54 arasında bildirilmiştir(72). Obsesif kompulsif bozukluk ile çok sık birlikteliği vardır(73). Depresif hastaların %30-70 kadarına kişilik bozuklukları eşlik etmektedir. En sık kaçınan, obsesif

kompulsif, sınır ve paranoid kişilik bozukluğu tanılarında depresyon eşlik etmektedir(74). Bir çalışmada majör depresyonlu hastaların %16,5'inde alkol kullanım bozukluğu ve %18 inde diğer maddelerin kullanımını olduğu saptanmıştır(75).

Depresyon hastalarının %75'inde ölme isteği ve intihar düşüncesi izlenir. Hastaların 1/3'ü intihar girişiminde bulunurken, bunların da %10'u ölümlerle sonlanır. Kadınlarda intihar girişimi daha fazla, ölüm oranı daha azken; erkeklerde girişim sayısı daha az, ancak ölüm oranı daha fazladır(67).

2.1.5. Depresyon tedavisinde seçici serotonin geri alım inhibitörleri

Majör depresyonda psikoterapi, antidepresan ilaçlar, EKT ve diğer somatik tedaviler olmak üzere bazı tedavi yaklaşımları mevcuttur(76). Antidepresan ilaçlar grubundan olan seçici serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSGİ) ilk olarak fluoksetinin majör depresyon tedavisinde kullanımı onaylanmış ve ardından zaman içinde sertralin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram ve essitalopram geliştirilip onaylanmıştır. SSGİ'ler psikofarmakolojide büyük bir terapötik ilerleme sağlamışlardır. SSGİ'ler duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları spektrumunda serotoninin patofizyolojik rolünü belirlemiştir. Tüm SSGİ'ler serotonin nöron geri alım pompasını inhibe ederek benzer bir mekanizma ile etki eder. Böylece ortak 5-HT agonistik etki hem istenen hem de istenmeyen etkilerine aracılık ediyor gibi görünmektedir. Bir sınıf olarak SSGİ'ler, trisiklik antidepresanlarla karşılaştırıldığında merkezi sinir sistemi mekanizmaları açısından belirgin olarak daha seçicidir(77). SSGİ'ler ve trisiklik antidepresanların etkinliğini karşılaştıran çalışmalar her ikisinin de benzer etkinliğe sahip olduğunu bulmuştur. Tolerabilite ve toksisite açısından SSGİ'ler hastalar açısından daha kabul edilebilir görünmektedir(78). SSGİ'ler trisiklik antidepresanlardan tedavi güvenliği, akut terapötik indeks, uzun dönemli güvenlik, alkolün etkilerini daha az arttırmaları, daha iyi tolere edilebilme (kardiyotoksikite, sedasyon, kilo alımı ve antikolinerjik yan etkilerinin azlığı), yanıt hızı, etki başlangıç hızı, sürdürüm tedavisinde kullanımı açısından farklılıklar gösterir(79). SSGİ'lerin kullanımı kolay ve hesaplı, basit, verilme şekli kolay ve laboratuvar kontrolüne ihtiyaç bulunmamaktadır. SSGİ'lerle trisiklik antidepresanlar karşılaştırıldığında etkinlik ve etki başlangıcı benzerdir ancak oldukça farklı yan etkiler görülür(77).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) nin en önemli ortak farmakolojik özelliği, serotonin geri alımını selektif ve güçlü bir şekilde inhibe etmeleridir; bu etkileri noradrenalin geri alımını veya α_1 , H_1 veya muskarinik kolinerjik reseptörler üzerindeki

etkilerinden çok daha güçlüdür. SSGI'ler, trisiklik antidepressanlardan daha seçici ve daha güçlü serotonin gerilim inhibisyonu özellikleri taşırlar.

Bu grupta yer alan essitalopram dışındaki ilaçlar sinapslarda serotonin gerilimini selektif bir şekilde azaltarak serotonerjik aşırımı güçlendirmek suretiyle depresyon tedavisinde etkili olurlar. Essitalopram ise presinaptik serotonin transporterinin primer bölgesine bağlanarak sinaps aralığında klasik SSGİ ilaçlardan daha yüksek serotonerjik etkinlik sağladığı iddia edilmektedir(80).

2.2. Nitrik Oksit

2.2.1. Nitrik oksitin kimyasal özellikleri

NO önceleri basit bir atmosfer atığı olarak düşünölmekteydi. Ancak 1987 yılında, damar endotelinden endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) olarak bilinen yapının izole edilmesi sırasında NOS keşfedilmiş ve daha sonraki yıllarda EDRF'nin NO olduğu tespit edilmiştir(81,82). İnsan ve hayvanların da NO üretebildiklerinin ortaya konması ile 1987 yılına kadar insan vücudunda bulunuş nedeni ve metabolizması hakkında çok az şey bilinen NO'nun fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolü anlaşölmüş ve 1992'de yılın molekölü seçölmüştür(83). Önceleri taşıdığı ortaklanmamış elektronu nedeniyle serbest radikal olduğu için zararlı bir moleköl olarak nitelendirilen NO'nun, aslında kan basıncını ve vazodilatasyonu dengede tutan önemli bir moleköl olduğu bildirölmüştür(84).

NO'nun birçok memeli hücre ve dokusunun fonksiyonlarını düzenlemede rol aldığı da bilinmektedir(85). NO renksiz bir gazdır. Yüksek konsantrasyondaki NO oksijensiz ortamda oldukça stabil olup suda erime özelliğı gösterirken, düşük konsantrasyondaki NO oksijen varlığında dahi stabildir. Havadaki NO, kısa sürede O₂ ile oksitlenerek nitrojen dioksite (NO₂) dönüştür. NO₂ dokular için oldukça zararlı bir bileşiktir. NO'nun üzerinde yük taşımaması ve çiftlenmemiş elektron bulundurması, hücreden hücreye hiçbir bariyer ile karşılaşmadan kolaylıkla geçmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda NO, taşıdığı çiftlenmemiş elektron nedeniyle radikal moleköl olarak isimlendirilmektedir. Diğer serbest radikaller her konsantrasyonda hücreler için zararlıyken 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 molekölü özelliğı kazanmaktadır(86). Her ne kadar NO sinir sisteminin

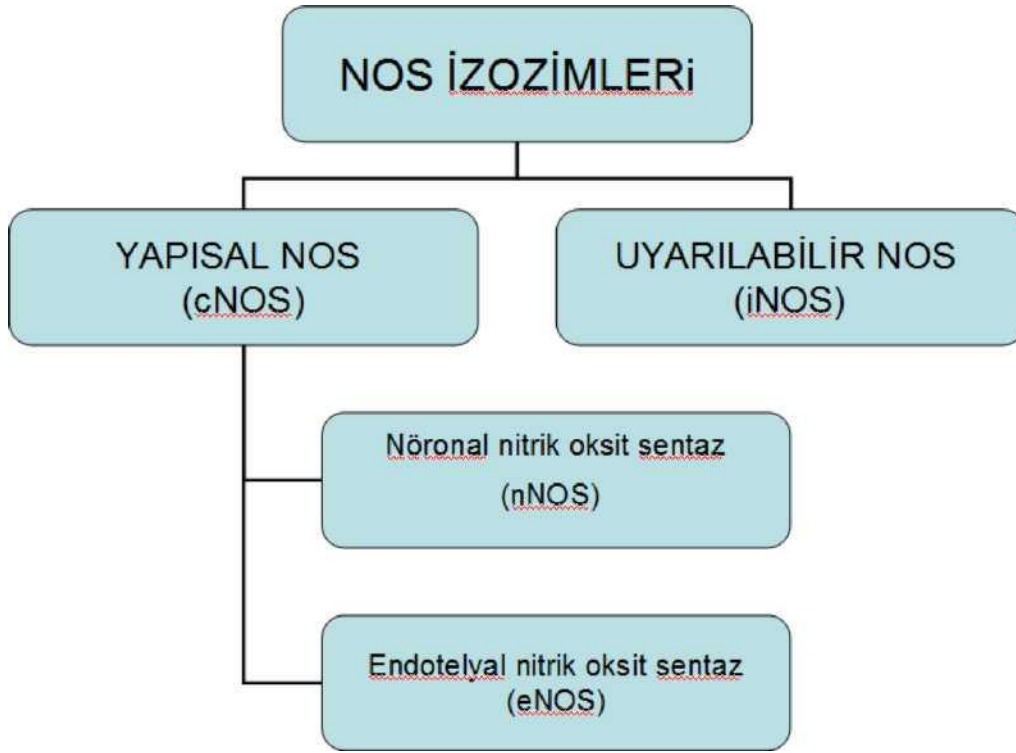
atipik nörotransmitteri olarak tanımlansa da ikincil mesajcı veya hormon olarak kabul etmek daha uygun görünmektedir(87,88). NO diğer serbest radikaller gibi çok kısa yarılanma süresine sahip olup 2-30 saniye içinde daha stabil bir yapı olan nitrate oksitlenir(89,90). NO'nun son ürünleri nitrit (NO₂) ve nitrat (NO₃) biyolojik sıvılarda ölçülebilir. NO üretiminin *invivo* ve *invitro* belirteci gibi kullanılmaktadır(91). 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(92,93).

2.2.2. Nitrik oksitin biyosentez

NO, moleküler oksijenin var olduğu şartlarda, L-arginin'in, NOS olarak bilinen enzimler tarafından L-sitrüllin'e dönüştürülmesi esnasında meydana gelmektedir. NO, NOS familyasının katalizlediği stereospesifik ürün olarak ortaya çıkar(82). NO, L-argininden sitrulin oluşumu sırasında, L-argininin guanidin nitrojen grubunun hidroksilasyonu ile oluşan bir ara üründür.

Şekil 1. NOS enzimi ile NO sentezinin reaksiyonu

Bu reaksiyon bir dizi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından katalize edilir (94). Nitrik oksit sentaz (NOS) vücudun çok değişik dokularından (damar endoteli, beyin, makrofaj, üriner sistem dokuları) izole edilerek fizikokimyasal ve kinetik özellikleri incelenmiştir(95,98). NOS izoformları, nNOS (NOS1), nöronal dokuda bulunur. iNOS (NOS2), makrofajlarda bulunur. eNOS (NOS3), kan damarlarındaki endotel hücrelerinde bulunur. NOS 1 ve 3, Ca ile regüle olur. NOS2 sitokinler ile indüklenir.



Şekil 2. Nitrik oksit sentaz izozimleri

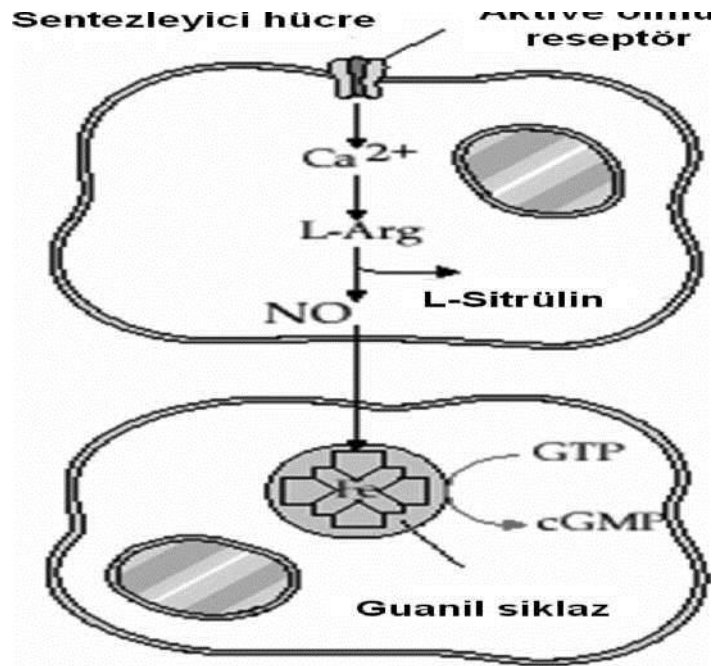
2.2.3. Nitrik oksitin merkezi sinir sistemindeki fizyolojik rolü

NO'nun serumda belirli seviyesini koruması insan sağlığı açısından önemlidir, çünkü düşük miktarlardaki NO beyinde düzenleyici ve nöronal aktiviteyi koruyucu etki yaparken, yüksek miktarlardaki NO'nun beyin hücrelerini öldürdüğü bildirilmektedir(99,100).

NO santral ve periferik sistemde hem serbest oksijen radikali, hem de nörotransmitter olarak işlev gören bir gazdır. NO'in nörotransmitter işlevine ilişkin en belirgin kanıtlar periferik sinir sistemi üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir(101). nNOS seçici olarak miyenterik pleksusa lokalize olmuştur(102). Miyenterik nöronların depolarizasyonu, peristaltizm ile ilişkili düz kasların gevşemesine neden olur (101). NO hücre içi cGMP konsantrasyonunu artırarak fizyolojik etki göstermektedir. Glutamat tarafından indüklenen sinirsel ileti işleminde

NO'nun nörotransmitter olarak rol oynadığı kanıtlanmıştır (103,104). MSS'de spesifik glutamat reseptörünü etkileyen NMDA ile stimüle edilen beyin hücreleri EDRF benzeri maddeler sentezlerler. Bu maddelerden biri de NO'dur(105). NO periferik ve merkezi sinir sisteminde nörotransmitter gibi rol oynayarak sinirlerden impuls geçişini etkiler(93). 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. Beyin NOS aktivasyonunda NMDA reseptörlerinin vital rol aldığı ileri sürülmüştür(106). MSS’de NO’nun sentezi NMDA reseptörlerinin Glutamat tarafından aktivasyonu ile olmaktadır. invitro spesifik reseptör stimülasyonu sonrasında postsinaptik olarak NO salınır. Bu presinaptik nöronları etkiler. Bu etki glutamat salınımını daha fazla arttırmakta, sonuçta sinaptik geçiş artmaktadır. Glutamatın salgılanması NMDA reseptörlerini stimüle eder. Bu da ilişkili olduğu PSD95 proteini ile nNOS’u aktive eder. Burada 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.



Hedef İt Üo re

Şekil 3. NO’in hücre içi etkileri, guanilat siklaz aktivasyonu NO, membranlara kolayca nüfuz edebilme gibi fizikokimyasal özellikleri nedeni ile sinaps dışı etkileşimlerin ideal bir mediatörüdür(107). Her ne kadar yarı ömrü sadece birkaç saniye olsa da bu kısa sürede birkaç yüz mm yol alabilir ve daire şeklinde yaklaşık 300-350 p,m çapında bir alanın işlevini etkileyebilir(105). Bu mesafe sinaptik yarığın çapı ile (20nm) veya bir hücrenin hacmi ile (birkaç [^]m³) karşılaştırıldığında, nNOS tarafından postsinaptik olarak üretilen

NO'nun sinapsların etrafında bulunan çok sayıdaki nöronun işlevini etkileyebilir. 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 (108). 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 aldığı söylenebilir(109).

NO donörleri: L- arjinin, Nitrogliserin, Sildenafil, Na- nitroprusid

NOS İnhibitörleri: L-NAME (Lnitro-arjinin-methyl ester), 7-NI(7-nitroindazol), TRIM 1-(2-trifluoromethylphenyl) - imidazole).

NO'nun MSS'nin nörolojik gelişim sürecinde de etkili olduğu bilinmektedir(110). NO'nun beyin gelişiminde ve yetişkin beyin fonksiyonlarının gerçekleştirilmesinde etkili olduğu yapılan araştırmalar sonucu tespit edilmiştir(111). 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 (112). Beyinde nNOS serebral kortikal nöronların %2'sinde ve serebral damarlarla ilişkili olan dentrit ve aksonlarda lokalizedir(113). NOS'ın beyindeki topografik dağılımı NO'in beyindeki fizyolojik fonksiyonlarını yansıtır. Sonuç olarak; nNOS enzimi serebellum ve serebral kortekste, beyinin anksiyete ve bellek ile ilişkili hipotalamus, hipokampus ve amigdala gibi bölgelerinde daha yoğun bulunmaktadır(114).

NO merkezi sinir sisteminde hafıza oluşumu, denge, uyarı geçisi, koku alma gibi birçok fonksiyonları destekleyen bir nörotransmitter olarak fonksiyon göstermektedir(115). NO'nun NA ve DA salınımı, bellek ve öğrenme, serebrovasküler sistemin ve nosiseptif duyuların düzenlenmesi, koku alma, yemek yeme gibi birçok fizyolojik işlevin gerçekleşmesinde rolü vardır.

LTP oluşumu ve sinaptik plastisite, hipokampusun bellek ile ilgili işlevlerinde temel rol oynamaktadır(116). Hipokampusta sinaptik ileti eksitator bir nörotransmitter olan glutamat aracılığı ile meydana gelir(117). Glutamat bu işlevini kendine özgü postsinaptik reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir. Bu reseptörlerden iki tanesi LTP oluşumunda önemli

roller oynayan NMDA ve AMPA reseptörleridir(118). Aktive olan NMDA reseptörü aracılığı ile postsinaptik nöron içerisine Ca^{++} iyonu girer. Hücre içine giren Ca^{++} , Ca^{++} / inozitol-3-fosfat duyarlı hücre içi kalsiyum depolarının boşalmasını sağlar. Postsinaptik nöron içerisinde yükselen Ca^{++} yoğunluğu, LTP oluşumu ile yakından ilişkilidir. NO, postsinaptik nörondan difüzyon yolu ile presinaptik nörona geçerek (retrograd mesajcı) daha fazla glutamatın sinaptik aralığa salınmasına neden olur(119). Ayrıca postsinaptik membranda artan reseptör sayısı membran yoğunluğunun artmasına ve kalıcı morfolojik değişikliklere yol açar. Bu morfolojik değişiklikler, LTP'nin başlıca özelliği olan sinaptik iletide kolaylaşmaya ve duyarlılık artışına neden olur. Farmakolojik olarak NOS inhibisyonu, glutamat aracılığı ile aktive olan NMDA reseptörlerinin uyarılmasını engelleyerek sıçan hipokampusundaki hücrelerde meydana gelen LTP oluşumunu baskılamaktadır(120). NMDA reseptörlerinin glutamaterjik stimülasyonu ile aktive olan cGMP, NOS enziminin farmakolojik inhibisyonu ile bloke olurken, Larjinin ile etkinliği artar(121). Ayrıca NOS aktivitesi ve bu aktivitenin sonucu olarak üretilen NO, LTP oluşumu için mutlaka gereklidir(120). NO ile etkilenen öğrenme ve bellek formasyonu MSS'de asetilkolin aktivasyonu ile güçlenir(121). NOS inhibitörlerinin sistemik ya da intrahipokampal verilmesi kemirgenlerin kullanıldığı farklı deney düzeneklerinde öğrenme yetisini bozduğu gösterilmiştir(122). Paul ve arkadaşları, NO donörleri ve NOS inhibitörleri kullanarak yaptıkları çalışmada sıçan beyinde NO seviyesinin yükseltilmesinin öğrenme ve belleği olumlu yönde etkilediğini, NOS inhibitörlerinin ise bellek işlevlerini olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir(123). NO'in nörotransmitter benzeri bir düzenleyici olduğu ve parkinson, alzheimer, alkolizm, şizofreni gibi nörodejeneratif hastalıkları tetiklediği düşünülmektedir(113).

2.2.4. Nitrik oksit ve stres

Tehlikeli uyanarlara karşı verilen yanıtlarda davranışsal, hormonal ve otonomik işlev üstlenen medial amigdaloïd nükleus, dorsolateral periakvaduktal gri madde, hipotalamik paraventriküler nükleus, hipofiz ve hipokampus gibi anatomik bölgelerde nNOS enziminin varlığı gösterilmiştir(124). İmmobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanların PVN ve adrenal kortekslerinde nNOS mRNA ekspresyonunu belirgin olarak arttığı da bildirilmiştir(125). Echeverry ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 5 gün boyunca, günde iki saat boyunca kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanların hipokampuslarında nNOS ekspresyonunun arttığını ortaya koymuşlardır(126). Stresle birlikte artmış nNOS ekspresyonu, çeşitli nörotransmitterlerin salınımını modüle

etmektedir(125).

2.2.5. Nitrik oksitin merkezi sinir sistemindeki patolojik rolü

Eksite edici aminoasidlerin aşırı salınımı (glutamat ve aspartat) konvülsiyon ve nörotoksositeye neden olmaktadır(126). Bu aminoasidler ile reseptörlerin uyarılması ve sonrasında NOS'un aktivasyonu, serebral iskemi ve epilepsi gibi durumlarda aşırı NO sentezi ve nöral defektlere neden olduğu ileri sürülmüştür. Ancak bulgular henüz net değildir(127). Beyinde mikrogliyal hücreler, indüklenebilen 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(128). Ayrıca son yıllarda NO'nun depresyon, bipolar afektif bozukluklar, şizofreni, otizm ve migren gibi nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolü de araştırılmaya başlamıştır(12,129,133).

2.2.6. Nitrik oksitin diğer sistemlerdeki rolü

Biyolojik sistemlerde NO'nun fonksiyonu iki ucu keskin bıçak gibidir. NO düşük konsantrasyonlarda hücre sel denge oluştururken, yüksek konsantrasyonlarda sitotoksosite gözlenir. Sonuç olarak NO'nun koruyucu etkisi ile toksik etkisi arasındaki dengeyi sağlayan süperoksid konsantrasyonudur(134). Endotel kaynaklı NO, damar düz kaslarının gevşemesini sağlayarak kan akışı ve basıncının ayarlanmasını sağlamaktadır. Bu etki sistematik dolaşımında ve lokal olarak ta kalp, beyin karaciğer, gastrointestinal sistemlerde gözlenebilmektedir(86,135).

NO, normal kan basıncı dengesinin sürdürülmesinde esas rol oynamaktadır. Vasküler sistemde, hemoglobin ve eritrosit, NO aktivitesinin düzenlenmesinde kritik bir fonksiyon göstermektedir(136). Kardiyovasküler patoloji ve regülasyonda, endotel ya da trombositlerden üretilen NO major rol alır. NO sentezinin aksamasının hipertansiyona neden olduğu bildirilmiştir(137). Endotel kaynaklı gevşemenin hipertansiyonlu hastalarda azaldığı bildirilmiştir(138).

NO sistematik dolaşımın regülasyonunu sağlar. Kalp, karaciğer, beyin gibi organlarda lokal dolaşımında regüle eder(139). Nonkolinerjik ve noradrenerjik terminallerden salınan NO, vazodilatör etkileri ile kan basıncı ve akışını düzenlemektedir. (86, 96). NO sadece endotelde vazodilatasyon yanıtından sorumlu değil, aynı zamanda düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, LDL oksidasyonunu ve kalp kasılmasının düzenlenmesi gibi

olaylara da katılmaktadır. NO'nun bu fonksiyonları guanilat siklazın aktivasyonu, hücre içi siklik GMP konsantasyonunun artışı ile oluşmaktadır(86,139). NO, trombosit adezyon ve agregasyonunu da inhibe eder(140,141). Ayrıca trombositler de NO sentez ederek trombosit aktivasyonunun kontrolüne katkıda bulunurlar(142).

NO'nun çok önemli diğer bir etkisi de lökosit aktivasyonunu engelleyerek lökositlerin damar duvarı ile karşılıklı etkileşimini engellemesidir(142). Pulmoner sistemde NO'nun etkilerine dair yapılan çeşitli çalışmalarda, bazı akciğer hastalıklarında hastaya NO verilmesinin pulmoner hipertansiyonu düzelttiği bildirilmiştir(143). Gastrointestinal sistemde NO, sfinkterlerin gevşemesine yol açarak organların fizyolojik fonksiyonlarının regüle edilmesine katkıda bulunur(144). Periferik sinir sisteminde ise noradrenerjik ve nonkolinerjik sinirleri etkileyerek vazodilatasyon, solunum, genitüriner ve gastrointestinal fonksiyonların regülasyonuna katkıda bulunur(144). NO, korpus kavenosumun gevşemesi ile penis ereksiyonunu sağlar(145). NO, penis ereksiyonunun önemli bir modülatörüdür(146). Makrofaj kaynaklı NO, bakteri, parazit ve tümör hücrelerinde sitotoksik etki yapmaktadır(147).

2.2.7. NO ve psikiyatrik hastalıklardaki membran patolojileri

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 fonksiyonlarını bozar. Fosfolipaz A2 belli fosfolipidlerden araşidonik asit salınımını başlatarak membran fosfolipid metabolizmasında ve prostoglandin sentezinde görev alan en önemli hız sınırlayıcı enzimdir. Araşidonik asit ve bazı diğer çoklu doymamış yağ asitleri özellikle beyin gri cevherinde yoğunlaşmıştır.

Plazma(148), serum (149) ve trombosit(150) fosfolipaz aktivitesi şizofreni hastalarında sağlıklı psikiyatrik kontrollere göre belirgin şekilde artmıştır. NOx doymamış lipidlerle bir seri karmaşık etkileşime girer, oksidasyonu başlatır ve nitratlı lipid ürünlerinin oluşmasına neden olur. NOx lipid aracılı sinyal ileti reaksiyonlarında çoklu karmaşık etkiler gösterir. Nöronal membran lipidleri beyin gelişimi, değişimi ve nöronal fonksiyonu için kritik öneme sahiptir. 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 nöro-patolojilere katkıda bulunur ve hatta nöronal ölüme

neden olabilir(151).

Birçok çalışmada NO'den NO_x derive edildiği ve biyolojik sistemlerde lipid oksidasyonunu hem başlattığı hem de inhibe ettiği gösterilmiştir. Lipid oksidasyon reaksiyonları da NO biyoyararlılığını değiştirebilir(152). Birçok NO_x, örneğin ONOO- potent bir oksidandır ve akciğer sıvısında glutasyon, ürik asit ve askorbatı tüketir(153). Doymamış lipidleri substrat olarak kullanan lipooksijenaz ve siklooksijenaz gibi enzimler, NO_x ile etkileşime girerse hızlarında ve lipid oksidasyon ürünlerinde değişiklikler meydana gelir. ONOO- potent bir oksidan ve nitratlayıcı ajandır. Linoleik asit, fosfatidil kolin, kolesterol linoleat ve serbest kolesterol gibi saf lipidler kullanılarak yapılan çalışmalarda ONOO- radikalinin birçok lipid peroksidasyon ürünü oluşturabildiği gösterilmiştir. Bu ürünler malondialdehid, lipid peroksitler, lipid hidroksidler, F₂ izoprostanlar ve oksisterollerdir(154). NO_x ve ROS ile reaksiyon sonucu oluşan lipid peroksidasyonu membran fosfolipidlerinin kalitesini ve miktarını değiştirir. Bu değişiklikler nöropsikiyatrik hastalıkların fizyopatolojisine katkıda bulunur. Membranlardaki fosfolipidlerin dağılımını değiştirir, membranın fizikokimyasal özelliklerini değiştirir, membran proteinlerinin aktivitelerini etkiler, diaçil gliserol ve inozitol trifosfat gibi ikinci mesajcıların nörotransmitter reseptör aracılı üretim düzeyini düşürür(155).

SSS hücreleri serbest radikallerin toksik etkilerine vücuttaki diğer organlara göre daha çok maruz kalırlar. Çünkü SSS'de oksidatif metabolik aktivite hızı ve oksijen alım hızı yüksektir. Ayrıca katalaz, glutasyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin koruyuculuk düzeyi ise düşüktür. Ayrıca membran yüzeyinin sitoplazmik hacme oranı yüksektir ve okside olabilecek membran çoklu doymamış yağ asiti konsantrasyonu yüksektir(156). Diğer yandan spesifik nörokimyasal reaksiyonlarla endojen ROS üretimi (dopamin oksidasyonu) beyinde yüksek miktarda gerçekleşmektedir. Dahası beyin genellikle yüksek oksidatif strese maruz kaldığından oksidatif hasara hassastır(155).

2.2.8. NO' in nöropsikiyatrik hastalıklardaki fizyopatolojik rolü

NO'in MSS'de nöromodülatör olarak emosyonel, davranışsal ve bilişsel süreçlerde işlev gösteriyor oluşu psikiyatrik bozukluklarda önemli roller üstleniyor olabileceğini işaret etmektedir.

Suzuki ve arkadaşları depresyonlu hastaların plazmalarında NO metabolizmasının son ürünü olan nitratın yüksek seviyelerde bulunduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada

depresyonu olduğu belirlenen hastaların hipotalamuslarında NOS enzimini içeren hücre sayısının da azaldığı belirlenmiştir(157). NO metabolizmasının stabil son ürünü olan nitrit plazma seviyesinin ve eritrosit NO düzeyinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontollere göre daha yüksek olduğunu bildirilmiştir(158). Das ve arkadaşları ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında trombosit NOS enzim aktivitesinin, kontrol grubu, ilaç kullanan şizofreni hastaları ve panik bozukluğu bulunan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir(159).

Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmada prefrontal korteks bölgesinde nNOS ekspresyonunun kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur(160). Diğer bir postmortem çalışmada, karşılaştırma nNOS aktivitesi açısından yapıldığında; bipolar hastaların beyinlerindeki nNOS aktivitesinin kontrol grubuna göre düşük olma eğiliminde olduğu, şizofreni ve depresyon hastalarının beyinlerindeki nNOS aktivitesinin ise kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu gösterilmiştir(161).

Birçok çalışma, 7-NI'ün tolerans, çekilme, nörotoksisite, psikomotor stimülasyon ve ödül gibi madde kullanımı ile ilişkili davranışları ve fiziksel süreçleri etkilediğini göstermektedir(162).

Lue ve arkadaşları 7-NI' ün sıçan hipokampusunda morfin toleransının gelişimini engellediğini bildirmişlerdir(163). Benzer şekilde 7-NI'ün etanol ve opioid yoksunluğunda çekilme belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (164). 7-NI uygulanmış sıçanlarda metamfetamin ile tetiklenen nörotoksisite engellenebilmektedir(165). 7-NI, fensiklidinin neden olduğu hiperlokomosyonu arttırmasına rağmen, amfetamin, kokain ve bromokriptin gibi dopamin agonistlerince ortaya çıkarılan hiperaktiviteyi azaltmaktadır (166). Mezőlimbik dopaminerjik sistemin opiatların ödüllendirici etkisi üzerindeki rolü sadece dopamin ile ilişkili değildir(167). Diğer taraftan glutamat reseptör antagonistlerinin de morfinin ödüllendirici etkisini engellediği gösterilmiştir(168). Glutamat sisteminin etkisini NO aracılığı ile gösterdiği düşünülmektedir(169). Bazı veriler NOS enzim inhibitörlerinin morfine tolerans gelişimini ve morfin bağımlılığını engellediği savını desteklemektedir(170). Ayrıca amigdalada ve hipokampusun CA1 bölgesinde ve nükleus akübenste NO aktivasyonunun ve NOS inhibisyonunun sıçanlarda morfinle oluşturulan koşullanmış yer tercihini etkilediği gösterilmiştir(171). NO'in dopamin ve glutamat salınımındaki rolü nedeni ile madde bağımlılığının ödüllendirici etkisi üzerinde ikincil mesajcı olarak işlev gördüğü savı ileri sürülebilir. NO'in sadece etanolün nörotoksik etkisinde rol oynamadığını, aynı zamanda

alkol arama davranışı üzerinde de güçlü bir etkisi olduğu ileri sürülmektedir. NOS enziminin inhibe edilmesi etanolün motor koordinasyon üzerindeki bozucu etkisine hızlı bir şekilde gelişen toleransı engelleyebilmektedir. Etanol çekilmesi nedeni ile oluşan davranışsal belirtiler nonspesifik NOS enzim inhibitörü olan L-NAME ile engellenebilmekte, NO donörü olan izosorbid dinitratla ise bu belirtiler şiddetlenmektedir. LNAME sıçanlarda etanol tüketiminin azaltılmaktadır. Ayrıca NO üretiminde prekürsör olan L-arjinin'in NOS enzim inhibitörleri ile birlikte uygulandıkları deneysel hayvan çalışmalarında, L-arjinin NOS enzim inhibitörlerinin etanol kullanımı ve etanol çekilme belirtileri üzerine olan olumlu etkilerini engellediği de ortaya konmuştur(172). NO metabolitleri, serbest radikal özelliklerinden dolayı merkez sinir sisteminin nörodejeneratif hastalıklarında rol oynayabilir.

NOS ekspresyonunun Alzheimer Hastalığında değişiklikler gösterdiği saptanmıştır(173). Örneğin insanlarda nörodejenerasyona yatkın olan entorinal korteks ve hipokampus nöronlarında iNOS nörofibriller yumakların ve plakların oluşumunda rol oynarken, nNOS ekspresyonu düşük seviyededir(174).

2.2.9. Nitrik oksit ve majör depresyon

MD'nin patofizyolojisinde MSS'deki NO'nun önemli rolü olduğu ileri sürülmüştür(175,176). Ancak MD'de ki NO disregülasyonu durumluk mu genel mi olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır. NO'nun MSS'de 5HT, GABA, DA, glutamat gibi çeşitli nörotransmitterlerin hücre dışı düzeylerini modüle ettiği bildirilmiştir(177,180). 5 HT geri alınımında ikincil haberci olarak NO ile modifiye edildiği bildirilmiştir(181). Antidepresanlar da beyinde 5HT dolanımına direk etki ile 5HT reseptör duyarsızlaşmasına yol açarak etki ederler(182,183). NO, hipokampus ve diğer beyin alanlarında, sinaptik plastisitede etkilidir. Bu nedenle emosyonel ve davranışsal fonksiyonlarda kilit role sahiptir. Antidepresan etki ve sinaptik remodelasyonda NO ve glutamatın fizyolojik konsantrasyonunun önemli olduğu bildirilmiştir(184).

Wegener ve arkadaşları buradan yola çıkarak, depresyonda artmış olan glutamaterjik aktivite ve NMDA reseptör inhibisyonuna sekonder 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 yolağının regülasyonunun önemli olabileceğini ileri sürmüşlerdir(14). Bazı çalışmalarda NOS inhibitörlerinin antidepresan gibi etkileri olduğu ileri sürülmüştür (185,186).

Zorunlu yüzme testi (forced swimming test-FST, Porsolt) antidepresan etki gösterme potansiyeli olan maddeler için değerli bir davranışsal deney modelidir(187). FST kullanılarak yapılan çalışmalarda, NOS inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonistleri, sıçan ve farelerde antidepresan benzeri etki göstermiştir(188). Heiberg ve arkadaşları, NosGC- cGMP yolunu seçici olarak inhibe eden 1H-[1,2,4]oxadiazole[4,3-a]quinoxalin-1-one (ODQ) ve 7-NI'ü kullanarak yaptıkları çalışmada, NOS inhibitörlerinin antidepresan benzeri etkileri olduğu ve bu etkinin cGMP üzerinden gerçekleşmiş olabileceği sonucuna varmışlardır(189). İnan ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, L- arjinin'in deney hayvanlarına düşük doz uygulandığında (25 mg/kg, i.p.) FST'de immobilizasyon süresini arttırdığını, yüksek dozda uygulandığında (500 ve 1000 mg/kg i.p.) ise immobilizasyon süresini azalttığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada NOS enzim inhibitörü olan Ngnitro- L- arjinin Metil Ester'in (L-NAME) intraserebroventriküler olarak düşük dozlarda uygulandığında immobilizasyon süresini azalttığı, yüksek dozda uygulandığında ise immobilizasyon süresini arttırdığı gözlenmiştir. Sonuç olarak Wegener ve arkadaşları NOS inhibitörlerinin FST'de doza bağlı olarak antidepresan etkinlik gösterdiklerini ve L-arjinin'in FST'de dual etkiye sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir(190).

Chrapko arkadaşları 15 MD hasta ve 16 sağlıklı kontrolde hem trombosit eNOS aktivitesi, hem de plazma NO düzeyini ölçmüşler, MD grubunda trombosit eNOS aktivitesi ve plazma NO düzeyinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Kontrollere kıyasla MD grubunda trombosit eNOS aktivitesi ve plazma NO düzeyindeki düşüklüğün MD'deki artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Hastalarda MD 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. MD'de endotelial NO üretiminin azaldığı, buna bağlı olarak trombosit reaktivitesi ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı ileri sürülmüştür(191).

MD'lu hastalarda HPA hiperaktivitesi olduğu bilinmektedir(192). MD'de 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(193). Merkezi NO düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada, MD'li hastaların

paraventriküler nukleusunda nNOS düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir(175). NO'nun potansiyel mekanizması ve paroksetinin trombosit ve endoteldeki NO üretimine etkisini araştıran Chrapko ve arkadaşlarının 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 MD hastalarda NO metabolitleri ve trombosit NOS aktivitesinin anlamlı olarak düşük olduğu, paroksetin tedavisi sırasında sağlıklı kontrol ve MD grubunda NO metabolitlerinin düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Buradan yola çıkarak MD 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 MD gruplarında NO düzeylerinin progresif olarak arttığı, paroksetinin kesilmesi sonrasında NO düzeylerinin tedavi öncesi düzeyine döndüğü belirtilmiştir. Paroksetin tedavisine yanıtı ve yanıtı MD 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(194).

MD'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık olmasa bile yaş, cinsiyet, risk faktörleri açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre anormal endotelial fonksiyona sahip oldukları ileri sürülmüştür(195). MD'lu hastalarda trombosit reaktivitesi de bildirilmiştir(196). MD'de endotelial disfonksiyon ve trombosit reaktivitesi azalmış NO üretimi nedeni ile olabilir. Diğer çalışmalardan farklı olarak Suzuki ve arkadaşları depresyon hastalarının serum nitrat düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada ilaç kullanan hastalar dışlanmamıştır(13).

2.2.10. Nitrik oksit düzeyinin belirlenmesi

NO, endojen, çok labil bir gazdır. Yarı ömrünün saniyelerle ifade edilecek şekilde kısa olması nedeni ile direk ölçümü zordur. Hızla son ürünlerine dönüşür. Son ürünleri nitrit ve nitrat ölçümü ile NO hakkında bilgi edinilir. 12 saatlik açlık sonrası nitrat değerleri % 50 azalır. Açlık sonrası ölçülen nitrit ve nitratın % 90'ı NOS tarafından sentezlenen NO'dur. Bu şekilde ölçüm ile diyet ile alınabilecek nitrat düzeyleri ekarte edilebilir. Plazma NO metabolitleri NO düzeyi, endotelial NO üretiminin markeri olarak kullanılmaktadır. NO

direkt olarak NO spesifik donörlerle ölçülebilse de, NO metabolizmasının son ürünleri olan nitrit (NO₂) ve nitrat (NO₃)'ın mikroeliza yöntemi ile ölçümü son zamanlarda daha çok tercih edilmektedir. Bizim çalışmamızda NO (nitrit+nitrat) düzeyinin saptanması için ELİSA yöntemi ile ölçüm yapılmıştır(197).

2.2.11. Nitrik oksit düzeylerini etkileyen durumlar

NO'nun 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 arttırılacağını ileri sürülmüştür(13). Statinler, kolesterol düşürücü etkisinin yanısıra; eNOS aktivitesini ve endotelial fonksiyonları arttırdığı bildirilmiştir. Paroksetin tedavisi ile artmış NO düzeyleri gösterilmiştir (198). Bu endotelial fonksiyonda olumlu bir etkinin göstergesidir. Lara ve arkadaşları sonraki çalışmalarında, sağlıklı erkek kontrollerde paroksetin tedavisi ile plazma NO düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir(199). Wegener ve arkadaşları bu etkinin diğer serotonerjik antidepresanlarda da olduğunu sadece paroksetine özgü olmadığını ileri sürmüşlerdir. Paroksetin, sitalopram, tianeptin ve imipraminin in vivo olarak NOS aktivitesini azalttığını bulmuşlardır(14). Bazı çalışmalarda MD'de paroksetin ve diğer SSGİ'ler ile azalmış trombosit aktivasyonu bulunmuştur. Bu açıdan kardiyovasküler hastalık için faydalı bir etki olabileceği ileri sürülmüştür(200,201).

Bu çalışmaların sonuçlarından yola çıkarak Melleo ve arkadaşları, MD'deki kardiyovasküler hastalık riskinin antidepresan tedavi ile modifiye edilebileceğini ileri sürmüşlerdir(202). Ancak MD'de paroksetin tarafından indüklenen trombosit eNOS aktivitesinin artışının istatistiksel anlamlılığının olmaması bu hipotezi desteklememektedir. MD'de paroksetin tarafından indüklenen trombosit fonksiyonunda NO üretimindeki değişikliğin faydalı etkisi endotelden salınan NO ile olabilir. Kortizol, endotelial NO üretimini azaltır(203). Glukokortikoidlerin, özellikle de kortizolün, endotel hücrelerinden eNOS 'down regülasyonuna' neden olarak plazma NO düzeylerinin azaldığı ileri sürülmüştür(12).

Pek çok kardiyovasküler hastalıkta NO sistemindeki değişiklikler ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (99). Kardiyovasküler risk faktörleri olan sigara, hiperkolesterolemi, fiziksel inaktivite, hipertansiyon ve DM'de de NO üretiminin azaldığı ileri sürülmüştür(204-208).

Kronik sigara içenlerde sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında plazma NO'da %22

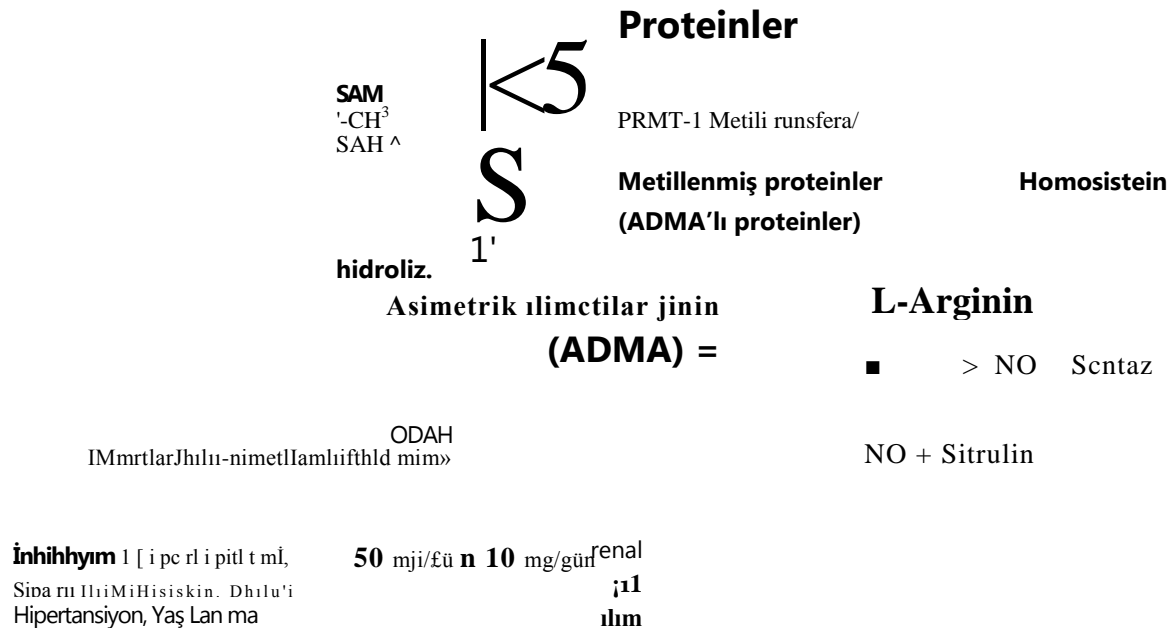
azalma olduğu, ağır içicilerde ise bu oranın % 36 olduğu bildirilmiştir (204). Sigaranın akut olarak plazma NO düzeylerini direkt olarak etkilediği ileri sürülmüştür(209). Menstruel siklusun farklı fazlarının NO düzeylerini etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Midsiklusta NO düzeyleri pik yaptığı bildirilmiştir(210). Sirozda, özellikle hepatorenal sendromda endotoksinlerin NOS'u indüklemesi sonucunda NO'nun oksidasyon ürünleri nitrit ve nitratın serum düzeyleri arttığı bildirilmiştir(211).

2.3. Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA)

Hastalıkların tanısında kullanabilmek amacıyla birçok molekül üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bu moleküllerden bir tanesinin bile tanı amacıyla kullanılabilmesi, klinisyenler açısından hastalığın tanısının konulmasında oldukça önemlidir. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) önemi giderek artan ve klinik tanıda kullanabilmek amacıyla üzerinde çalışmaların yoğun olarak devam ettiği bir moleküldür(212).

Asimetrik dimetilarginin (ADMA) plazmada, idrarda ve dokularda bulunan, arginine benzeyen bir aminoasittir(213). ADMA ilk olarak 1970 yılında, idrarla atılan metilenmiş argininler olarak tanımlanmıştır(214). Sonra metilenmiş argininler, hayvanların immün sistem hücrelerinde ve nöronlarında, insanların endotel hücrelerinde saptanmıştır(215). 1992 yılında Vallance ve arkadaşları da insan plazma ve idrarında endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS) ın endojen inhibitörü olarak ADMA nın varlığını tanımlamışlardır(216).

2.3.1. ADMA ve metabolizması



Şekil 4. ADMA metabolizması

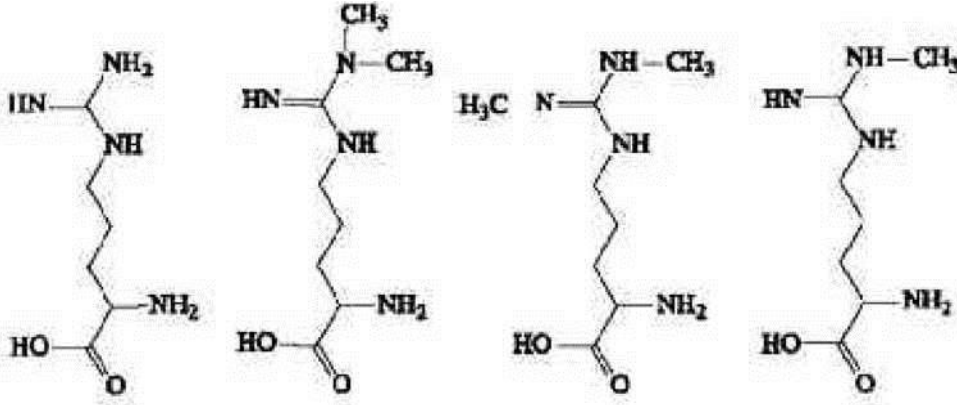
ADMA, metilargininler grubunda yer almaktadır. Metilargininler 3 şekilde bulunur;

- Asimetrik dimetilarginin (ADMA)
- Simetrik dimetilarginin (SDMA)
- Monometilarginin (L-NMMA)

Bunlardan sadece ikisi nitrik oksid sentaz (NOS) inhibitörüdür;

1- NG, NG-dimetil-L-arginin (Asimetrik dimetil-arginin, ADMA)

2-NG-monometil-L-arginin (L-NMMA)



L-ARGININ ADMA

SDMA

L-NMMA

Şekil 5. L-Arginin, ADMA, SDMA ve L-NMMA'nın yapısı.

İnsanlarda plazma ADMA düzeyi, L-NMMA düzeyinden 10 kat fazladır. ADMA, nitrik oksid (NO) biyosentezinin major inhibitörüdür (217). ADMA, çoğunlukla nukleusta bulunan, metillenmiş arginin rezidüleri içeren polipeptidlerin veya proteinlerin katabolizmasından oluşur ve proteinlerin hidrolizi sonucu serbestleşir. ADMA ve L-NMMA sentezi için arginin rezidülerini metilleyen, protein arginin metiltransferaz tip I (PRMT-I) enzimi gereklidir. Metil grubu vericisi olarak S-adenozil metiyonin (SAM) kullanılmaktadır (218,219). PRMT-I kalpte, düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde eksprese olur. Damar duvarında ADMA oluşum hızı, PRMT ekspresyonundaki değişiklikler ile düzenlenmektedir. Protein arginin metil transferaz tip II (PRMT-II) ise SDMA'nın oluşumunda görevlidir. SDMA, ADMA'nın stereoizomeridir ve NO sentezi üzerine direkt inhibitör etkisi yoktur(220).

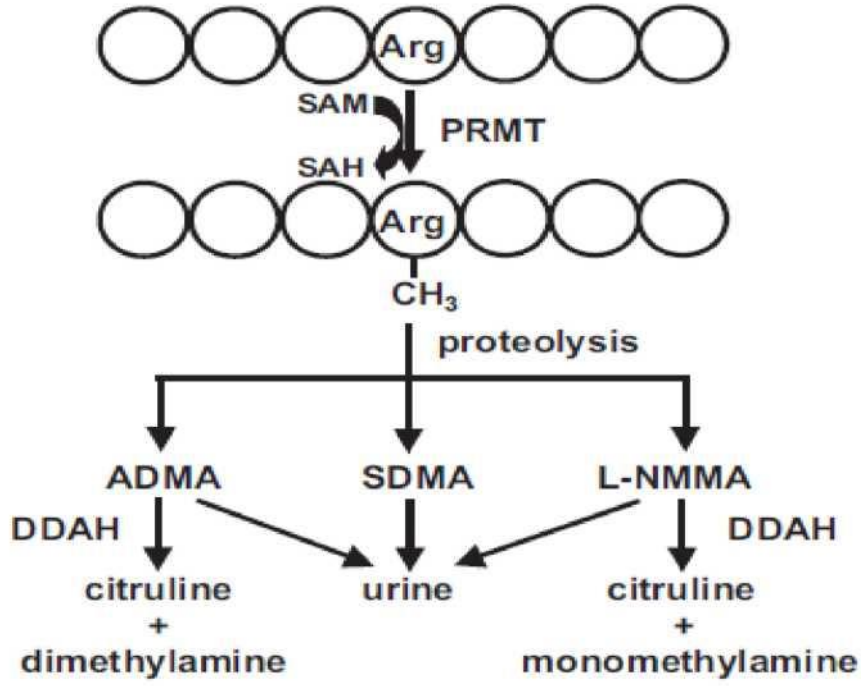
2.3.2. ADMA'nın taşınması

Metil argininler (ADMA, SDMA ve L-NMMA), katyonik aminoasit taşıyıcısı olarak bilinen y⁺ taşıyıcı sistemi ile taşınmaktadır. Y⁺ taşıyıcısı aktivitesini kaveolin bağlı NOS ile aynı yerde gösterir. y⁺ taşıyıcı aktivitesi, metilargininlerin lokal konsantrasyonlarını saptamada önemli olabilir. Metilargininler, hücre içine transport için birbirleriyle ve arginin ile yarışır. ADMA'nın yüksek düzeyleri, hücre içi L-arginin transportunu potansiyel olarak engelleyebilir. L-arginin transportunda azalma ise, NO sentezinde azalma ile sonuçlanır. Transport sistemi, metilargininleri hücre içi düzeyleri dolaşımdaki düzeylerinden daha fazla olacak şekilde endotel hücreleri içinde yoğunlaştırır. y⁺ taşıyıcı sisteminde herhangi bir defekt, dolaşımdaki ADMA düzeylerinde artışa neden olur. Bunun sonucu olarak da NO biyosentezinde azalma görülür. Çeşitli hastalıkların patogenezinde y⁺ taşıyıcı sistemi önemli yer tutar(220).

2.3.3. ADMA nın vücuttan uzaklaştırılması

ADMA nın katabolizmasında üç önemli yol mevcuttur: Birincisi; ADMA nın dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından sitrülün ve dimetilaminlere yıkılmasıdır (>% 90). İkincisi; ADMA nın değişmeden böbreklerden atılmasıdır (~%5). Üçüncüsü ise; dimetilarginin pirüvat aminotransferaz enzimi tarafından alfa-ketoasidlere dönüştürülmesidir (<% 5) (221,222).

ADMA yıkılımının düzenlenmesinde DDAH merkezi rol oynar. DDAH, böbrek, karaciğer, pankreas ve kan damarlarında eksprese olmaktadır. İki izoformu vardır: DDAH-I, tipik olarak nöronal NOS un eksprese olduğu dokularda bulunmaktadır. DDAH-II ise eNOS u içeren dokularda fazla bulunmaktadır. Vücutta sürekli bir ADMA üretimi vardır. DDAH, ADMA için spesifiktir, SDMA ı etkilemez. Birçok hastalıkta azalmış DDAH aktivitesi, dolaşımdaki ADMA düzeylerinin artışına yol açmaktadır. Hiperglisemi ve hiperkolesterolemi gibi durumlar direkt olarak ADMA birikimi ile sonuçlanan DDAH aktivitesinde azalmaya neden olurlar(223). Okside-LDL veya tümör nekroz faktör alfa (TNF- a) tarafından indüklenen oksidatif stres, DDAH aktivitesini azaltır. Homosistein, redoks aracılı mekanizma ile DDAH aktivitesini azaltarak, ADMA düzeylerinin artmasına neden olur(224). NO nun aşırı üretimi (indüklenebilir NOS artışına bağlı olabilir), DDAH nın aktif merkezindeki sistein rezidülerinin S-nitrozilasyonuna, dolayısıyla DDAH nın inaktivasyonuna sebep olmaktadır(216). All-trans-retinoik asidin ise, DDAH-II ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Böylece ADMA yı azaltmak yoluyla endotel hücrelerinde NO sentezini arttırdığı gözlenmiştir(223). Östrojen veya östrojen-progesteron tedavisi DDAH aktivitesini arttırarak plazma ADMA düzeylerini düşürür(225).



Şekil 6. Metil arjininlerin oluşumları ve yıkım ürünleri

2.3.4. Hücre içi ADMA

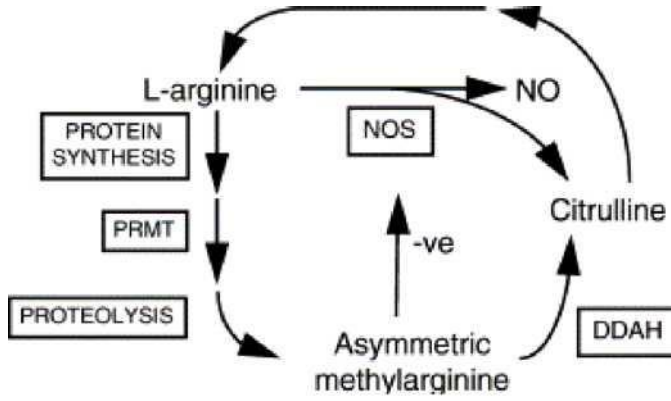
ADMA hücrelerin içinde oluşur. Endotel hücrelerinde PRMT ve DDAH nın her ikisi de eksprese olur. ADMA birikimi, DDAH inhibisyonuna yol açar. Vasküler sistemde DDAH inhibisyonu, ADMA nın yüksek düzeyleriyle ilişkili endotel fonksiyon değişikliklerini oluşturur. Endotel hücrelerinden ADMA nın dolaşıma verilmesi; arginin metilasyon hızı, metilenmiş arginin içeren proteinlerin hidroliz hızı, DDAH tarafından ADMA nın metabolize edilme hızı ve hücrelerden aktif çıkış hızı arasında dengeye bağlıdır(226,227). Her bir komponentin önemi tam olarak anlaşılmasına karşın, DDAH ın metabolik kapasitesi oldukça yüksektir ve dengenin devam ettirilmesinde önemli rol oynar(226). ADMA molekülü relatif olarak stabildir ve hücreler arasında diffüze olabilir. Bir hücrede oluşturulan ADMA nın ikinci bir hücre tipinde NOS u inhibe edebilme kapasitesi vardır.

Bu etkileşim makrofajlar ve endotel hücrelerinde kesin olarak gösterilmiştir(228). ADMA NOS un 3 izoformunu da inhibe etmektedir ancak, inhibisyon ortamdaki arginin düzeyine bağlıdır. ADMA, NO oluşumunu engellemesi yanında süperoksit anyonlarının oluşumuna da yol açar. Milimolar konsantrasyonlarda metilargininler, Na⁺-K⁺ ATPaz ı inhibe edebilirler(212).

2.3.5. ADMA ve nitrik oksit ilişkisi

ADMA, L-Arjininin guanido analogudur ve endojen olarak sentezlenir. ADMA'nın

NOS enzimini inhibe ettiği gösterilirken, ADMA'nın stereoizomeri olan SDMA'nın NOS enzimini inhibisyonu gösterilememiştir. ADMA ile birlikte L- NMMA, NOS'un endojen inhibitörüdür(229, 230). Vasküler tonus ve yapının korunmasında endotelden salınan vazoaaktif mediatörlerin önemli rolü vardır ve bu mediatörlerden en önemlilerinden birisi Nitrik Oksittir(231). Nitrik oksit NOS enziminin endotelial, nöronal ve makrofajlarda bulunan izoformları tarafından sentezlenir(232).



Şekil 7.NO-ADMA sentez döngüsü

NO, kardiovasküler sistemin düzenleyici mekanizmalarının geniş bir kısmı ile ilişkilidir. Vazodilatasyonu uyarmasının yanında trombositlerin agregasyon ve adezyonunu inhibe eder. Bununla beraber monosit ve lökositlerin endotele adezyonunu ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. Ayrıca NO, süperoksit radikalinin vasküler üretimini azaltarak LDL oksidasyonunun bir inhibitörü gibi davranır(231,233). Endotelial hücre kültürlerinde DDAH'ın selektif inhibisyonu NO sentezinde azalmaya yol açar. Ortamın arjinin muhtevasının artırılması bu durumun tersine çevirebildiği gösterilmiştir(234). Metillenmiş arjinin analogları protein turnoveri esnasında serbest hale gelirler ve böbrekler yoluyla atılırlar(235).

Arjinin ve ADMA, nitrik oksit sentezinin kontrolünde önemli rol oynarlar. Nitrik oksit vasküler tonusun düzenlenmesinde platelet adezyon ve agregasyonunda rol oynar. SDMA'nın NOS enzimi üzerine inaktive edici etkisi yoktur, fakat arjinin ve ADMA ile hücre giriş yolunu etkileyerek NO üretim hızında dolaylı yoldan etkisi vardır. ADMA, SDMA ve L- NMMA, Y taşıyıcı protein adı verilen katyonik aminoasit taşıyıcıları aracılığıyla endotelial hücrelerin içine girerler. Metilarjininler birbirleriyle ve arjinin aminoasidi ile hücre içine giriş için yarışır. Yüksek konsantrasyondaki ADMA, NOS inhibisyonu yanı sıra L- Arjininin hücre içine transportunu engelleyerek de NO sentezi azaltır(230).

2.3.6. Yüksek ADMA düzeyleri ile ilişkili hastalıklar

a) Renal Hastalıklar: Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan

çalışmalarda ADMA düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken ADMA miktarı ile gelişen endotel disfonksiyonu arasında ilişki vardır(229).

b) Diabetes Mellitus: Gerek deneysel hayvan çalışmalarında gerekse tip 1 ve tip 2 diyabette ADMA seviyeleri yüksek bulunmuştur. Yine insulin rezistansı olan hastalarda da ADMA yüksekliği tespit edilmiştir(236,237).

c) Kardiyovasküler Hastalıklar: Arjininden NO oluşumu ADMA gibi çeşitli arjinin analogları tarafından inhibe edilir. Bu analoglar trombüs oluşumu ve ateroskleroza sebep olabilir. Akut koroner sendromlu olgularda yapılan çalışmalarda ADMA seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Bu hastaların medikal tedavi sonrası ADMA seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir(238).

d) Alzheimer: Bu hastalarda homosistein ve ADMA'nın arttığı NO'nun azaldığı bulunmuştur. NO'nun ADMA etkisiyle düzeyi azaldığı için serebral kan akımı bozular. NO sitoprotektif genlerin ekspresyonunu artırdığı için nroprotektiftir, öğrenme ve ezberlemede etkilidir. L-Arginin'in oral yolla alımı ile serebrovasküler hasarlı yaşlı hastaların kognitif fonksiyonlarında düzelme olabilir(239).

e) Preeklampsi: ADMA seviyeleri normal gebelik snasında azalmaktadır, fakat preeklampsili gebelerde yükselmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda preeklampsi gelişiminden önce ADMA seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir.

Yüksek risk altındaki kadınların erken dönemde belirlenmesinde ADMA yeni bir risk markırı olarak ortaya çıkabilir(240).

f) Karaciğer Yetmezliği ve Siroz: Multiple organ yetmezliği olan hastalarda ve son dönem karaciğer hastalarında bozulmuş karaciğer fonksiyonları ADMA seviyelerinin yükselmesine neden olur.

Dekompanse dönemdeki hastalarda artmış ADMA konsantrasyonları hepatoselüler hasara cevabı yansıtabilir(241).

h) Hemorajik çok: ADMA üretiminin hipoksi gibi hücrel stres durumlarında arttığı düşünülmektedir(242).

Doku hipoksisi ve oligüri şiddetli hemorajik şokun iki karakteristik bulgusudur ADMA düzeylerinin hemorajik şokta yükseldiği grlmştir(243). 1) Sistemik Lupus: Otoantikörler ve özellikle de anti-dsDNA antikoru PRMT1 aktivitesini artırarak ADMA retiminde artışa yol açmaktadır(244). i) Hipertansiyon: Hipertansif hastalarda yapılan çalışmalarda normotansif sağlıklı kontrollere göre yüksek plazma ADMA ve L-arjinin düzeyleri ve ADMA ile brakial arter kan akımı artışı arasında kuvvetli ve negatif bir ilişki rapor

edilmiştir(245). Sonuç olarak yazarlar ADMA ve L-arjininin endotel fonksiyonu ile ters ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise hipertansiyonu olan 34 hastada normotansif bireylere göre artmış ADMA ve azalmış NO düzeyleri saptanmıştır(246).

j)Hiperlipidemi: Hiperkolesterolemili hastalarda yapılan çalışmalarda artmış ADMA düzeyleri saptanmıştır(247,248).

k)Obezite: Obez bireylerde yapılan çalışmalar ADMA artışının obezite ile kuvvetli bağlantısını işaret etmektedir(249). Ülkemizden bir çalışmada ise plazma ADMA düzeyi morbid obez hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve gastrik bant operasyonu sonrası gelişen kilo verimiyle anlamlı düşüşler bildirilmiştir(250). l)Polikistik over sendromu: Polikistik over sendromlu hastalarda ADMA düzeyini inceleyen az sayıda çalışma vardır.

Bunlardan birinde polikistik over sendromu olan adolesanlarda kontrole göre benzer ADMA düzeyleri saptanmıştır(251). Başka bir çalışmada da hormon tedavisi ile insülin direncinden bağımsız olarak ADMA düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir(252).

m)Hipopitüitarizm: Hipopitüitarizmi olan hastalarda yapılan tek bir çalışma vardır(253). Bu çalışmada yüksek ADMA düzeyleri saptanmış olup, ADMA konsantrasyonu glukoz tolerans testindeki 2. saat glukoz düzeyi ile bağlantılı bulunmuştur.

n)Tiroid disfonksiyonu: Tiroid disfonksiyonunda ADMA düzeyleri incelenmiştir. Hem hipertiroidili hem de hipotiroidili hastaları içeren bir makalede plazma ADMA düzeyleri her 2 grupta da kontrole göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur(254).

2.3.7. ADMA düzeyini azaltma stratejileri

a) L-Arjinin: L -Arjinin desteğinin ADMA seviyesi ne olursa olsun endotel fonksiyonu, miyokard perfüzyonu, anjina, erektil disfonksiyon ve egzersiz toleransında düzelmeye neden olabileceği belirtilmiştir. L-Arjininin deneysel hipertansiyonun bazı tiplerinde sistemik kan basıncını düşürdüğü görülmüştür(255).

b) ACE inhibitörleri: ACE inhibitörleriyle tedavi edilen aterosklerozlu ve NIDDM'li hastalarda ADMA seviyeleri azaldığı gösterilmiştir(256).

c) Metformin ve tiazolidinedionlar: Özgürtaş ve arkadaşlarının ülkemizde polikistik over sendromu olan hastalarda yaptıkları çalışmada 3 ay süreyle metformin ve oral kontraseptiflerle ADMA seviyesinde azalma tespit etmişlerdir(255).

d) Östrojenler: Deneysel çalışmalarda DDAH ekspresyonunu artırarak ADMA düzeyini düşürdükleri gözlenmiştir(240).

e) Vitamin D:DDAH enzim düzeyini artırarak ADMA düzeyini azaltabileceği

belirtilmektedir(240).

f) Folik Asit: Hiperhomosisteinematik bireylerde hem ADMA, hem de arjinin seviyesini azalttığı gösterilmiştir(240).

g) All-transretinoik asit: Endotelyal hücrelerde DDAH 2 ekspresyonunu düzenlediğine dair kanıtlar vardır(257).

h) Fenofibratlar: Yung ve arkadaşlarının hipertrigliseridemik hastalar üzerinde yaptığı çalışmada fenofibrat tedavisinin ADMA düzeylerini azalttığı görülmüştür(258). ADMA düzeylerindeki düşüşün DDAH enzim aktivite regülasyonu ile olabileceği Yung ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür.

j) Statinler: Tanaka ve arkadaşları atorvastatin kullanımının ADMA düzeylerinde belirgin ölçüde düşüğe neden olduğunu ve hipertansiyon ve ateroskleroza bağlı inmelemlerin önlenmesinde güvenle kullanılabileceğini savunmuşlardır(259).

k) Omega-3 (ro-3) poliansatüre yağ asitleri: Deniz kaynaklı ro-3 poliansatüre yağ asitlerinin(n-3 PUFA) klinik faydalarının olduğu kabul edilmektedir fakat direkt mekanizma açısından nasıl bir kardiyoprotektif etki uyguladığı bilinmemektedir(260). ADMA'nın uygulandığı şimdikiye kadarki en büyük müdahalesel çalışmada, 3 yıl boyunca günde 2,4 gr n-3 PUFA [eicosapentaenoic acid (EPA) / docosahexaenoic acid (DHA) = 2/1], uygulanması 487 hiperkolesterolemik erkek hastada plazma

ADMA veya SDMA düzeyine etki etmemiştir. Yine de, plasebo grubunda hafif bir artış olsa da, n-3 PUFA plazma arjininini artırmıştır(261)

l) Eritropoetin (EPO): EPO'nun ADMA birikimini artırdığı ve kültüre endotelyal hücrelerde DDAH aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir(262). EPO'nun ADMA ve DDAH üzerine etkileri, reaktif oksijen türlerinin oluşumunun artışına eşlik etmiş ve antioksidanlar tarafından bu etkiler engellenmiştir. Bu bilgilerin ışığında, eritropoietinin renal yetmezlik hastalarında ADMA metabolizmasını bozabileceğini söyleyebiliriz.

m) Aspirin: Aspirin, en sık reçete edilen nonsteroid antiinflamatuvar ilaçtır ve antioksidan ve antiplatelet etkilerinden dolayı önemli antiaterosklerotik özellik gösterir(263). Kültüre hücrelerin yaşlanmasıyla birlikte ADMA birikimi artmakta, DDAH aktivitesi azalmaktadır fakat aspirin bu süreci yavaşlatmaktadır. İlginç şekilde aspirin dışındaki ibuprofen ve asetaminofen içeren diğer NSAID'ler hücre yaşlanmasının ADMA metabolizması üzerine zararlı etkisini agreve etmektedir. Aspirinin faydalı etkisi siklooksijenaz inhibisyonuyla alakalı değildir, aksine antioksidan özelliğinden kaynaklanır(264).

Literatüre bakıldığında ADMA sentezinde ve yıkımında rol oynayan enzimlerin

çeşitli hastalıklarda aktivitelerinin değiştiği görülmektedir. Bir kısım hastalıkların ADMA düzeylerinde artışa PRMT1 aktivitesini artırıp sentezini artırarak; bir kısmının da ADMA yıkımını azaltarak artışa neden olduğu görülmektedir. Oksidan/antioksidan sistemle ADMA arasındaki yakın ilişkiyi gösteren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Oksidatif stresin ADMA'nın hem yapımındaki hem de yıkımındaki enzim aktivitelerini değiştirerek etki ettiğine dair kanıtlar vardır(265).

ADMA üzerinde çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir ve birçok hastalıkla ilişkisi kanıtlanmıştır. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere hastalıklarda “bir belirteç olabilir mi” sorusuna yanıtlar aranmaktadır. Bununla beraber gelecekte patofizyoloji iyice aydınlatıldıktan sonra ADMA'yı düşürücü ve risk faktörlerini azaltıcı tedavilerin üzerinde araştırmalar yapılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Yaptığımız çalışma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2011.04.HD.024 proje numarası ile desteklenmiştir. Etik kurul onay ve tarihi 2011/197 dir.

Bu çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran klinik muayene ve psikometrik testlerle major depresyon(unipolar depresyon) tanısı ilk defa konan 18-50 yaş arası kadın ya da erkek hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubunu DSM-IV-TR'ye göre 40 major depresyon tanılı hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubunda geçmişte ve halen DSM-IV-TR'ye göre herhangi bir psikiyatrik tanı almayan kişiler arasından aynı yaş grubunda 40 sağlıklı gönüllü yer almıştır. Sistemik hastalığı olanlar (insülin direnci, DM, HT, Hiperlipidemi, İskemik kalp hastalığı, Serebrovasküler hastalıklar, alkolizm, böbrek yetmezliği, kadınlarda mensturual siklus ve daha önce antidepresan kullanımı) çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır. Araştırma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan gerekli onay alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm kişilere araştırma hakkında sözel açıklama yapılmıştır.

Araştırmaya katılanlarda sosyodemografik ve klinik değişkenler bir “Soru Formu” ile değerlendirilmiştir. Daha sonra MD hastalarıyla, SK bireylerin depresyon şiddetlerini belirlemek amacıyla Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADDÖ) uygulanmıştır.

Hasta ve kontrol grubunda NO düzeylerinin değerlendirilmesinde eksojen nitrat

alımını önlemek için 12 saatlik açlık sonrası kan alınmıştır. Çalışmaya katılanlardan NO düzeyini etkileyebileceği için saat 20.00'den sonra egzersiz yapmamaları istenmiştir. Psikiyatrik ve tıbbi değerlendirmeden sonra hastalara uygun tedavi (essitalopram) başlanmıştır.

3.2. Dışlama Ölçütleri

1. ADMA ve NO düzeylerini etkileyebileceği için DM, böbrek yetmezliği, herhangi bir karaciğer, kalp veya nörolojik hastalık, kanser ve hiperlipidemi tanısı konulmuş kişiler,

2. Herhangi bir anksiyete bozukluğu ile bipolar bozukluk, psikotik bozukluk, alkol bağımlılığı, tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu, duygudurum bozukluğu, psikotik bozukluk, demans, deliryum eş tanısı olan MD hastaları araştırmaya dahil edilmemiştir.
3. Antikonvülsan, antiagregan, antihipertansif, antioksidan, antidiyabetik, non- steroid antiinflamatuvar, antihiperlipidemik ilaç kullanmakta olan hasta ve kontroller çalışmaya dahil edilmemiştir.
4. Ayrıntılı açıklama ve hasta bilgilendirme formunu okuyup katılımı kabul etmeyen hastalar ve kontroller araştırmaya alınmamıştır.

3.3. Kan örneklerinin hazırlanması ve saklanması

Çalışmaya katılan 40 MD hastasından tedavi öncesi ve tedavi sonrası, ayrıca 40 sağlıklı gönüllüden alınan 5 ml kan örneği jelli biyokimya tüpüne konuldu. Kan örnekleri 16 rotor çapındaki santrifujde oda ısısında 5 dakika 3000 devir/dakika da santrifüj edildi. Santrifüj edilen serumlar efendof tüplerine alınarak nitrit-nitrat ve ADMA düzeyine bakılana kadar -20 derecede derin dondurucuda saklandı. Kontrol grubuna ait kan örnekleride aynı işlemlerden geçirildi.

3.4. Nitrik oksit ve ADMA düzeyinin saptanması

Çalışmaya katılan tüm kişilerin NO ve ADMA düzeylerinin ölçümü Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. ELİSA yöntemi ile çalışılan örnekler ELİSA microplate reader ile 450 nm de okutulmuştur.

3.5. Çalışmada Kullanılan Test

Hastada depresyonun çekirdek belirtilerinin düzeyini ve şiddet değişimini ölçen Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADDÖ) kullanılmıştır.

Görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir(267). Temel olarak ilaç çalışmalarında hastaların aldıkları antidepresan tedavi nedeni ile belirgin somatik yan etkiler yaşamaları beklendiği durumlarda ya da depresif belirtileri olan hastaların aynı zamanda bedensel hastalıklarının da olduğu koşullarda uygulanır(268). Toplam 10 maddeden oluşmaktadır. Ölçeği geliştirenler tarafından belirlenmiş şiddet basamaklarında (0-2-4-6) ya da bu basamakların arasında (1-3-5) derecelendirilme yapılıdır(269).

Değerlendirme, öncelikle belirtilere ilişkin açık uçlu sorulardan başlayıp, daha ayrıntılı olanlara doğru ilerleyen, şiddetin kesin bir şekilde derecelendirilmesini sağlayan soruların sorulduğu klinik görüşmeye dayanır. Ayrıca hastadan kesin yanıtlar alınamıyorsa, değerlendirme diğer klinik uygulamalardaki gibi, tüm ilgili ipuçları ve diğer kaynaklardan (yakınları, tedavi ekibi, hasta kayıtları vb.) edinilen bilgiler temel alınarak yapılmalıdır.

Ölçek, herhangi bir zaman aralığı için kullanılabilir; değerlendirme haftada bir ya da farklı süreler için yapılabilir.

Her maddeden alınan puan 0-6 arasında belirlenir. Değerlendirilen belirtinin şiddeti arttıkça, maddeden alınan puan da artar. Ölçekten alınan en düşük puan 0, en yüksek puan ise 60'dır(270).

Ölçeğin psikiyatrist yanı sıra, pratisyen hekim, psikiyatri hemşiresi ve psikologlar ile birlikte yapılan değerlendirmelerde, görüşmeciler arası güvenilirliği yüksek bulunmuş ve bu nedenle psikiyatristler tarafından olduğu gibi diğer ruh sağlığı çalışanları ve pratisyen hekimler tarafından da kullanılabilmesi öne sürülmüştür(271).

Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerlik çalışması Özer S, Demir B, Tuğal Ö, Kabakçı E, Yazıcı tarafından yapılmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 17.0 analiz programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Kategorik yapıdaki sosyodemografik özellikler ve çalışma grupları arasındaki ilişkiler Likelihood Ki-Kare analizi ile incelendi ve istatistik anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,01$ alındı. İlişkinin anlamlı olduğu durumlarda ise karşılaştırma, oranlar arası farka ait Paried T testi kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışma grubu; 40 major depresyon ve 40 kontrol grubu olmak üzere 80 kişiden oluşmaktaydı. Bu çalışmaya major depresyon tanısı konmuş, yaşları 18 ile 50 arasında değişen 40 hasta dahil edildi. Olguların 8'i kadın 32'si erkekti. Hastalarla cinsiyet ve yaş açısından bire bir uyumlu bireylerden oluşan kontrol grubu oluşturuldu (8 kadın, 32 erkek).

Çalışmamızda bireylerde sosyodemografik ve klinik değişkenler bir "Soru Formu" ile değerlendirilmiştir. Sosyodemografik özellikler olarak yaş, cinsiyet, eğitim, medeni durum, sigara kullanımı, ekonomik durum olmak üzere 6 parametre çalışmaya katılan bireylere soruldu.

Çalışma grubundaki yaş dağılımının incelenebilmesi için katılımcılar 20 yaş altı, 20-30 yaş, 30-40 yaş, 40 yaş üstü olarak gruplandı (Tablo 1)

Tablo 1. Çalışma grubunun yaş gruplarına göre dağılımı

≈	N	%
<= 20	5	12,5
21 - 30	18	45,0
31 - 40	12	30,0
41+	5	12,5
Total	40	100,0

Tablo incelendiğinde çalışmaya katılan 40 hasta bireyden 5 (%12,5)'inin 20 yaş altında, 18 (%45)'inin 20-30 yaş arasında olduğu, 12 (%30)'sinin 31-40 yaş arasında olduğu, 5 (%12,5)'sinin 41 yaş üzerinde olduğu görülmektedir.

Kontrol grubunun yaş dağılımı ise çalışmaya alınan hastalık grupları ile istatistiksel olarak farklılık yaratmayacak şekilde seçildi. Buna göre kontrol grubunda yaş dağılımının çoğunluğu hastalık gruplarının toplamında olduğu gibi 20 yaş üstü bireylerden oluşuyordu.

Çalışma grubumuzun cinsiyet dağılımı incelendiğinde toplam hastalık grubunda 8 (%20) kişinin kadın, 32 (%80) kişinin erkek cinsiyette olduğu görüldü. (Tablo 2)

Tablo 2. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	N	%
Kadın	8	20,0
Erkek	32	80,0
Total	40	100,0

Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ise çalışma grubuyla benzer olacak şekilde çoğunluk olarak erkek bireylerden seçildi.

Çalışma grubunun eğitim düzeyini araştırmak için ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite mezunları olmak üzere çalışma grubu eğitim yönünden 4 gruba ayrılarak incelendi (Tablo 3).

Sonuç olarak hastalık gruplarında toplam 26 kişinin (%65) ilköğretim seviyesinde, 10 (%25) kişinin lise mezunu ve 4 (%10) kişinin üniversite mezunu olduğu saptandı. Tablo incelendiğinde tüm hastalık gruplarında ilkokul mezunu bireylerin belirgin olarak çoğunlukta olduğu görülmektedir. Kontrol grubunun eğitim düzeyi de hastalık grupları ile benzer şekildedir.

Tablo 3. Çalışma grubunun eğitim düzeyleri

Eğitim düzeyi	N	%
İlköğretim	26	65,0
Lise	10	25,0
Üniversite	4	10,0
Total	40	100,0

Hastalık gruplarına göre medeni durum alt grupları değerlendirildiğinde, 27

(%67,5)'si evli iken, 9 (%22,5)'i ise bekârdır. Medeni durumu dul/boşanmış olanların oranı ise 4 (%10)olarak gerçekleşmiştir.(tablo 4) Tablo incelendiğinde tüm hastalık gruplarında ilkökul mezunu bireylerin belirgin olarak çoğunlukta olduğu görülmektedir. Kontrol grubunun eğitim düzeyi de hastalık grupları ile benzer şekildedir.

Tablo 4. Çalışma grubunun medeni duruma göre dağılımı

Medeni Durum	N	%
Bekâr	9	22,5
Evli	27	67,5
Dul/boşanmış	4	10,0
Total	40	100,0

Kontrol grubunun medeni durum dağılımı da toplam hastalık grubu ile benzer şekildedir.

Çalışma grubunun sigara içip/içmeme açısından değerlendirilmesinde bireylerin 20 (%50) tanesinin sigara içtiği, 20 (%50) tanesinin sigara içmediği öğrenildi.(Tablo 5)

Tablo 5. Çalışma grubunun sigara içip/içmeme dağılımı

Sigara içip/içmeme	N	%
Var	20	50,0
Yok	20	50,0
Total	40	100,0

Kontrol grubunun sigara içip/içmeme dağılımı da toplam hastalık grubu ile benzer şekilde idi.

Çalışma grubunun ekonomik durumları bireylerin bireysel algılarına göre kötü, orta ve iyi olmak üzere 3 grupta sınıflandı (Tablo 6).

Sonuç olarak çalışma grubunun ekonomik düzeyleri incelendiğinde, ekonomik düzeyi Orta seviyede olanların oranı 20 (%50) olarak gerçekleşirken, Düşük olanların oranı ise 19 (%47,5)'tir. Ekonomik durumu İyi olanların oranı ise 1 (%2,5) olarak ortaya çıkmıştır. Ekonomik durumu İyi olanların frekans sayısı çok az olduğundan Orta seviye kategorisiyle birleştirilerek analizlerde Orta+İyi düzey kategorisi olarak yer almıştır. Bu sonuçlar kontrol grubunun ekonomik durum algıları ile benzer düzeyde idi.

Tabloyu incelediğimizde çalışma gruplarının her birinin, kendi ekonomik düzeylerini daha çok orta olarak nitelendirdiği görülmektedir.

Tablo 6. Çalışma grubunun bireysel algılarına göre ekonomik durumları

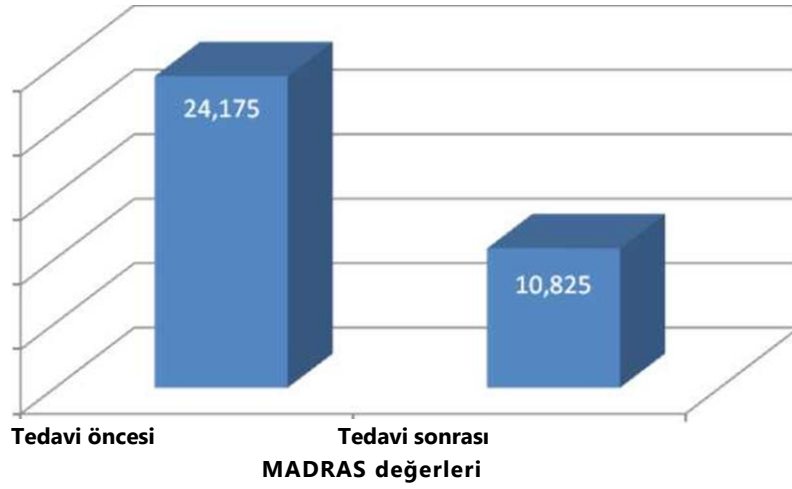
Ekonomik Durum	N	%
Düşük	19	47,5
Orta	20	50,0
İyi	1	2,5
Total	40	100,0

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da toplam hastalık gruplarının ekonomik düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu dikkat çekmektedir 4.2. Klinik Değişkenlerin Değerlendirilmesi Tablo 7: Tedavi öncesi ölçüm değerlerinin Kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Kontrol grubu	P
ADMA	-0,280±0,53	0,594±3,10	0,000
NITRIT	4,40±4,54	8,60±4,70	0,000
NITRAT	7,00±4,08	9,43±4,54	0,009
		18,04±4,84	0,000

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tedaviye yanıtı Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADDÖ) ile saptandı. Tedaviye başlandığı gün ortalama skala 24,175±3,01 iken tedavinin bitiminde ortalama skala 10,825±3,17 idi.

Tedavi sonrasında depresyonun şiddet düzeyinin azaldığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,000<0,01$)

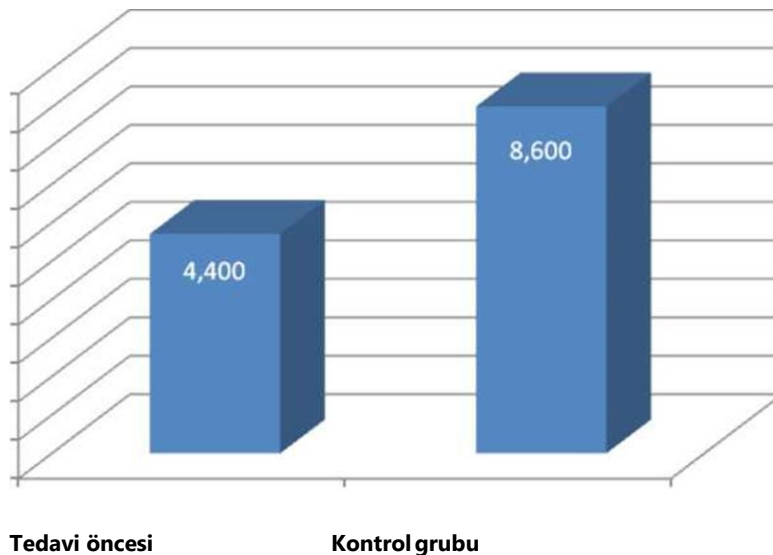


25
20
15
10
5
0

Şekil 8 :Tedavi öncesi ve sonrası MADRAS ortalama değerleri

4.2.1. Hastaların tedavi öncesi ve kontrol grubunun klinik değişkenlerle ilişkisi

Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrit değeri ($4,40\pm 4,61\mu\text{mol/l}$) ile kontrol grubunun nitrit değeri ($8,60\pm 4,70\mu\text{mol/l}$) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ortalama nitrit değeri kontrol grubunun nitrit değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük

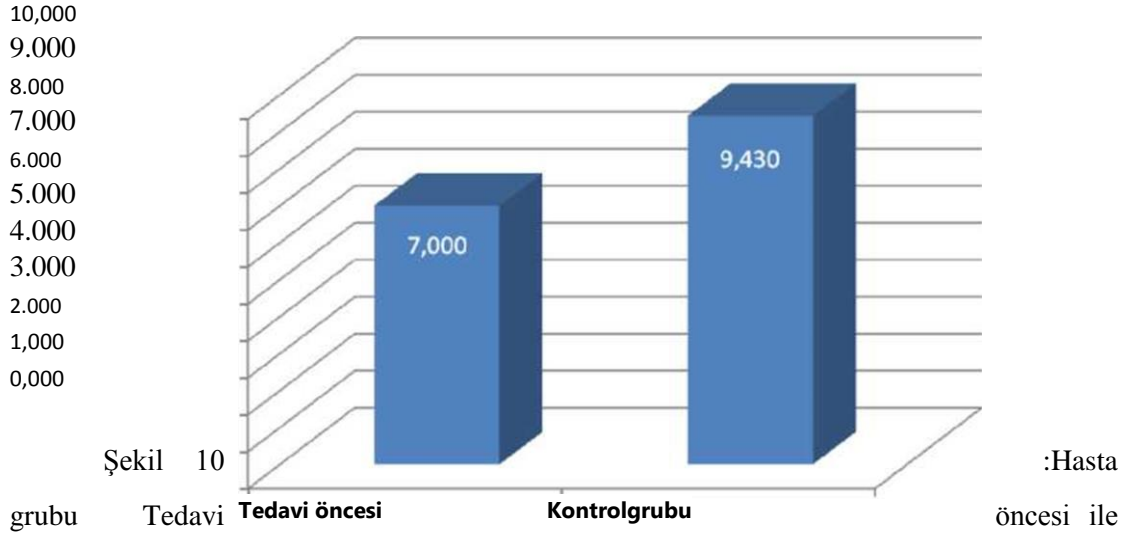


bulundu.($p < 0,01$; $p = 0,001$) (Şekil 9)

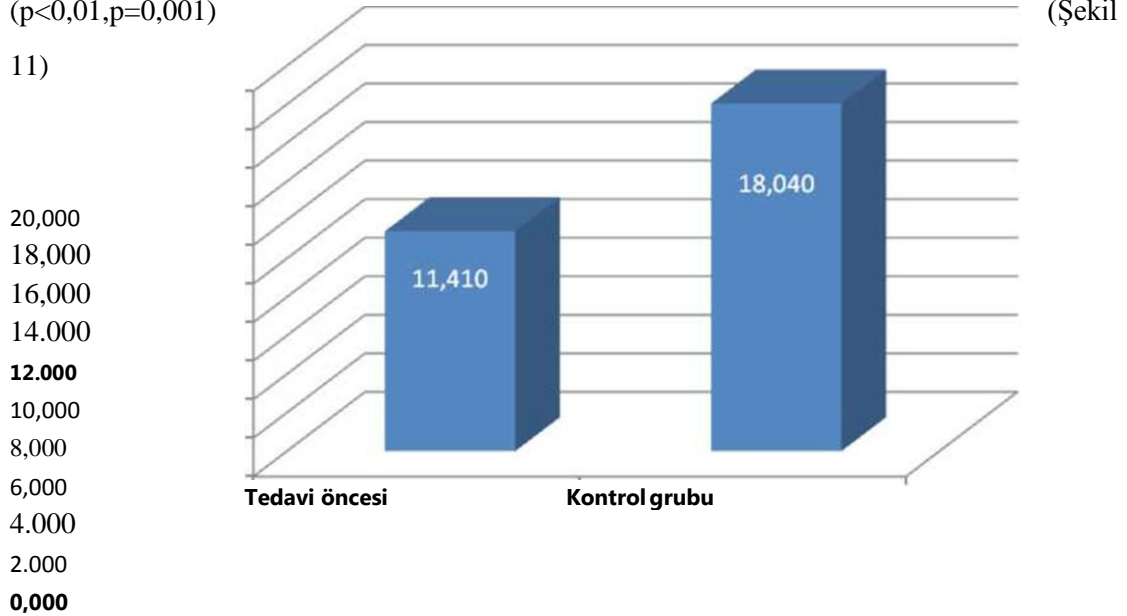
20,000
18,000
16,000
14,000
12,000
10,000
8,000
6,000
4,000
2,000 0,000

Şekil 9 : Hasta grubu Tedavi öncesi ile Kontrol grubu nitrit değerleri

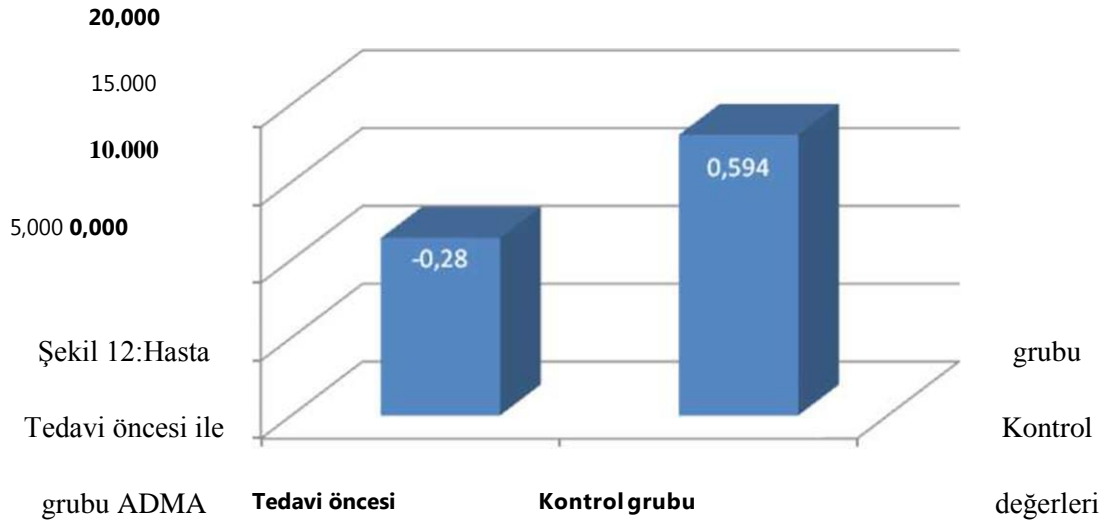
Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrat değeri ($7,00 \pm 4,08$ ^mol/Lt) ile kontrol grubunun nitrat değeri ($9,43 \pm 4,54$ ^mol/Lt) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ortalama nitrat değeri kontrol grubunun nitrat değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p < 0,01$; $p = 0,009$) (Şekil 10)



Kontrol grubu nitrat değerleri Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrit+nitrat değeri ($11,41 \pm 4,18$ ^mol/Lt) ile kontrol grubunun nitrit+nitrat değeri ($18,04 \pm 4,84$ ^mol/Lt) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ortalama nitrit+nitrat değeri kontrol grubunun nitrit+nitrat değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p < 0,01$, $p = 0,001$) (Şekil 11)



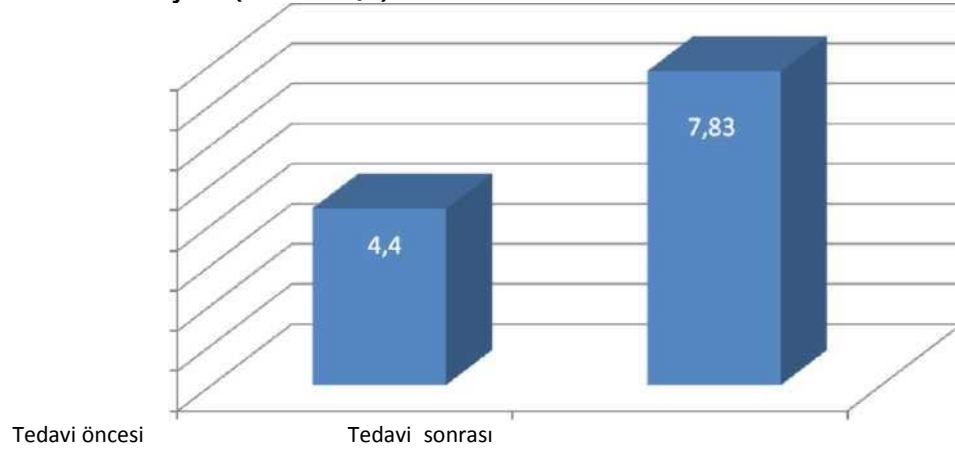
Şekil 11 :Hasta grubu Tedavi öncesi ile Kontrol grubu nitrit+nitrat değerleri Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama ADMA değeri ($-0,280 \pm 0,53 \text{ } \mu\text{mol/l}$) ile kontrol grubunun ADMA değeri ($0,594 \pm 3,10 \text{ } \mu\text{mol/l}$) karşılaştırıldığında, Kontrol grubunu ADMA değerinin, Hastaların tedavi öncesi ADMA değerlerinden fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0,01$; $p = 0,001$) (Şekil 12)



4.2.2. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik değişkenlerle ilişkisi

Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrit değeri ($4,40 \pm 4,61 \text{ } \mu\text{mol/l}$) ile tedavi sonrası nitrit değeri ($7,83 \pm 4,34 \text{ } \mu\text{mol/l}$) karşılaştırıldığında, tedavi sonrasında nitrit değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p < 0,01$; $p = 0,002$) (Şekil 13)

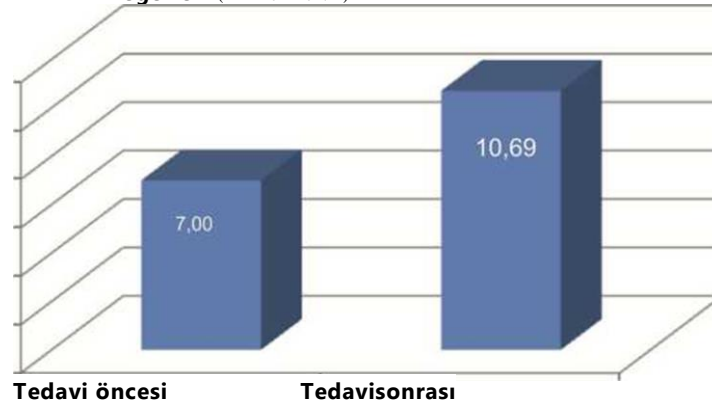
İMITRİT Düzeyleri (mikromol/L)



Şekil 13: Tedavi öncesi ve sonrası nitrit ortalama değerleri

Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrat değeri ($7,00 \pm 4,08$ $\mu\text{mol/L}$) ile tedavi sonrası nitrat değeri ($10,699 \pm 5,58$ $\mu\text{mol/L}$) karşılaştırıldığında, tedavi sonrası ortalama nitrat değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek

NİTRAT Değerleri (mikromol/L)



bulundu. ($p < 0,01$, $p = 0,001$) (Şekil 14)

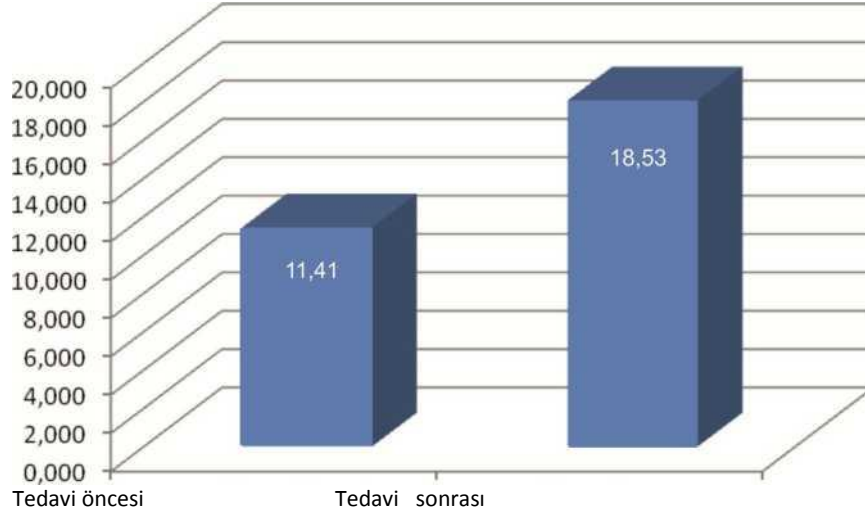
12,000
10,000
8,000
6,000
4,000

2.000

0,000

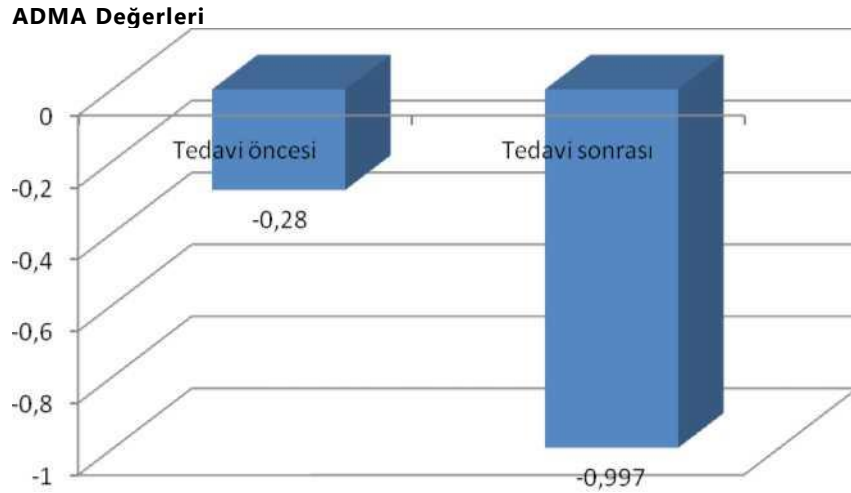
Şekil 14:Tedavi öncesi ve sonrası nitrat ortalama değerleri Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrit+nitrat değeri ($11,41 \pm 4,18$ mol/l) ile tedavi sonrası nitrit+nitrat değeri (18,53

$\pm 6,64$ ^mol/l) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ortalama nitrit+nitrat değeri tedavi sonrası nitrit+nitrat değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p < 0,01, p = 0,001$) (Şekil 15)



Şekil 15: Tedavi öncesi ve sonrası nitrit+nitrat ortalama değerleri

Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama ADMA değeri ($-0,280 \pm 0,53$ ^mol/l) ile tedavi sonrası ADMA değeri ($-0,997 \pm 0,67$ p,mol/l) karşılaştırıldığında, Tedavi sonrasında ADMA değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p > 0,01; p = 0,001$) (Şekil 16)



Şekil 16: Tedavi öncesi ve sonrası ADMA ortalama değerleri

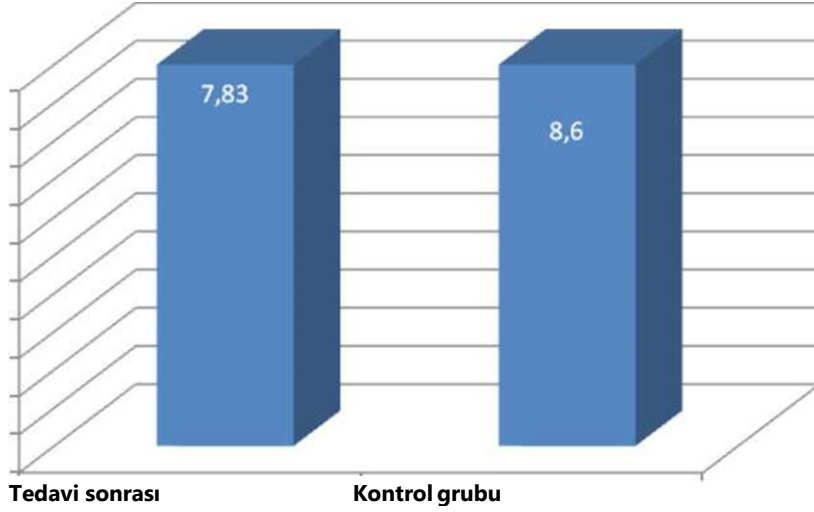
4.2.3. Hastaların tedavi sonrası ve kontrol grubu klinik değişkenlerle ilişkisi

	Tedavi sonrası Kontrol grubu		P
ADMA	0,997±0,73	0,594±3,10	,000
NITRIT	7,83±4,35	8,60±4,70	,453
NITRAT	10,69±5,56	9,43±4,54	,244
NITRIT+NITRAT	18,53±6,64	18,04±6,35	,741

Tablo 8: Tedavi sonrası ölçüm değerlerinin Kontrol grubu ile karşılaştırılması

Hastaların tedavi sonrası serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrit değeri ($7,83 \pm 4,35$ mol/L) ile kontrol grubu nitrit değeri ($8,6 \pm 4,70$ mol/L) karşılaştırıldığında, kontrol grubu nitrit değerinin hastaların tedavi sonrası nitrit değerinden genel fazla olduğu ancak

olarak



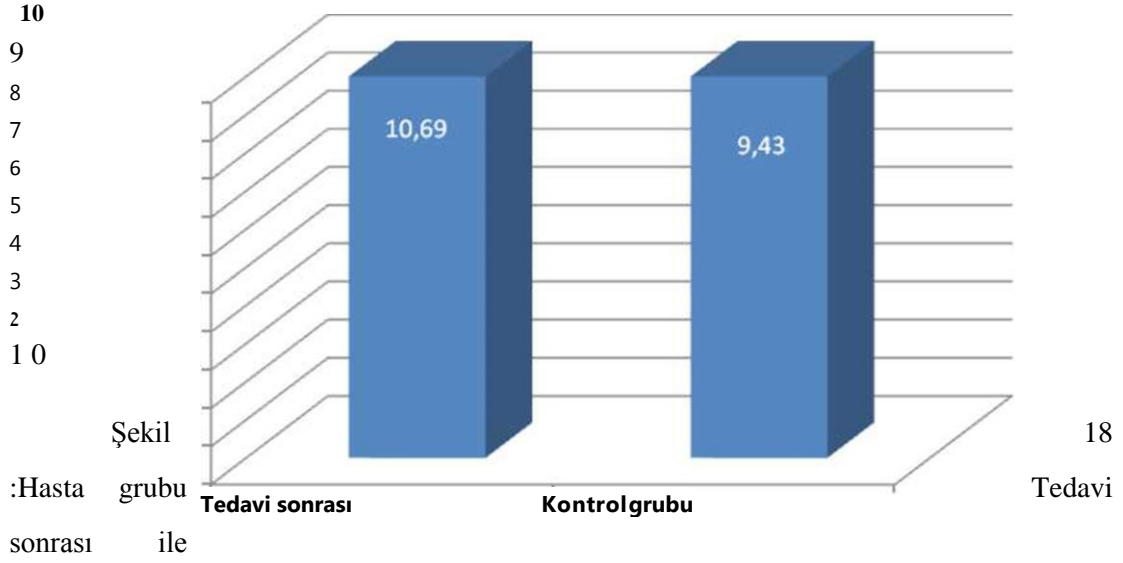
bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. (

$p=0,453 > 0,01$) (Şekil 17)

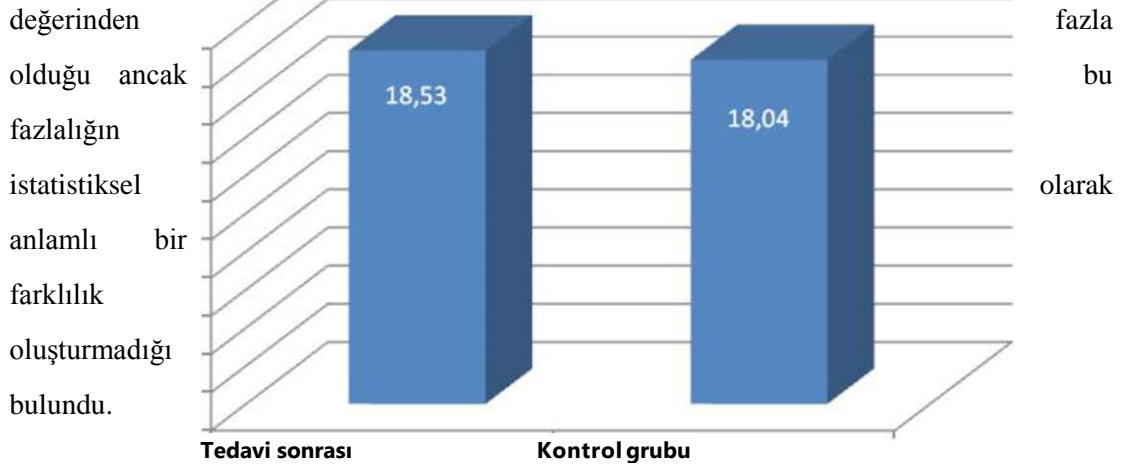
- 10
- 9
- 8
- 7
- 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1

Şekil 17:Hasta grubu Tedavi sonrası ile Kontrol grubu nitrit değerleri

Hastaların tedavi sonrası serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrat değeri ($10,699 \pm 5,58 \text{ } ^\wedge \text{mol/lit}$) ile kontrol grubu nitrat değeri ($9,43 \pm 4,54 \text{ } ^\wedge \text{mol/lit}$) karşılaştırıldığında, kontrol grubu nitrat değerinin hastaların tedavi sonrası nitrat değerinden genel fazla olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. ($p > 0,01, p = 0,244$) (Şekil 18)



Kontrol grubu nitrat değerleri Hastaların tedavi sonrası serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrit+nitrat değeri ($18,53 \pm 6,64 \text{ }^{\wedge}\text{mol/Lt}$) ile kontrol grubu nitrit+nitrat değeri ($18,04 \pm 4,84 \text{ }^{\wedge}\text{mol/Lt}$) karşılaştırıldığında, hastaların nitrit+nitrat değerinin kontrol grubu nitrit+nitrat

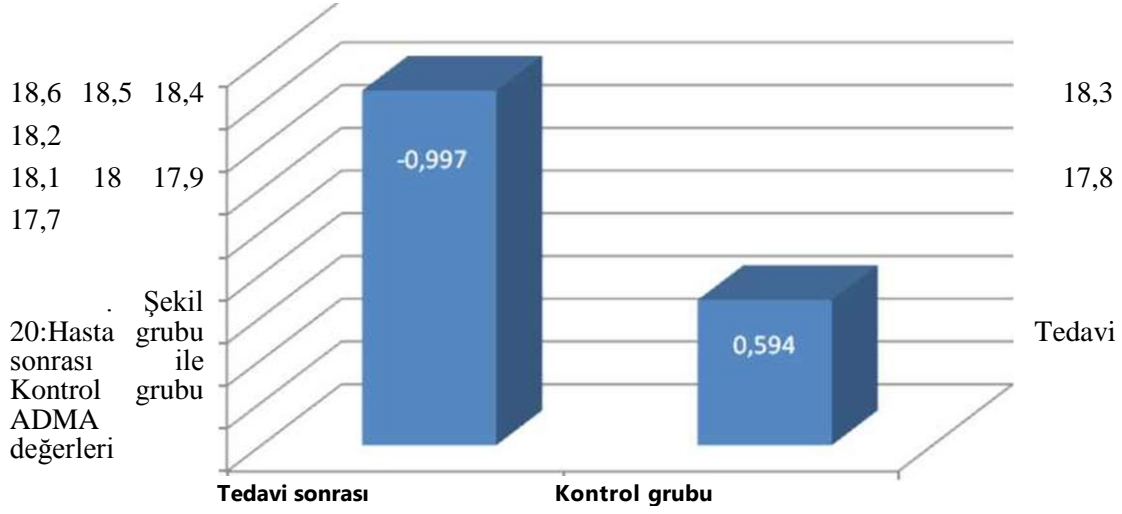


($p > 0,01, p; 0,741$) (Şekil 19)

20 18
16 14 12
10
8
6
4
2 0

Şekil 19:Hasta grubu Tedavi sonrası ile Kontrol grubu nitrit+nitrat değerleri Hastaların tedavi sonrası serum örneklerinden elde edilen ortalama ADMA değeri ($-0,997 \pm 0,67$ p,mol/lit) ile kontrol grubu ADMA değeri ($0,594 \pm 3,10$ p,mol/lit) karşılaştırıldığında, tedavi sonrası ortalama ADMA değeri kontrol grubu ADMA

değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p<0,01, p=0,001$) (Şekil 20)



5. TARTIŞMA

Depresyon günümüz toplumunun önemli hastalıklarından biridir ve bazı gelişmekte olan ülkelerde yaygınlığı yaklaşık %21 gibi yüksek değerlerdedir(1). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre de depresyon fiziksel, duygusal, toplumsal ve ekonomik sorunlara yol açan hastalıklar arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Sıklığı ve süresi yaşla giderek artan bu bozukluk yineleyici bir hastalıktır ve uzun süreli tedavisi gerekmektedir(2). 2020 yılında, depresyonun dünyayı en çok etkileyecek hastalıklar arasında ikinci sırada yer alacağı öngörülmektedir(3). Nitrik oksit, küçük molekül ağırlıklı serbest bir gaz molekülüdür. Yağda çözünür ve biyolojik membranlardan kolaylıkla geçer. Yarılanma ömrü oldukça kısadır (3-5 sn). NOS enziminin katalizlediği bir reaksiyonla, L-arginin'in L-sitruiline dönüşümü sırasında açığa çıkar. NO sinir sisteminde rol oynayan önemli bir nörotransmitter olup birçok kognitif emosyonel ve davranış olaylarında rol oynar. NO'in nosisepsiyon(4), öğrenme bellek(5), anksiyete, depresyon(6), yeme ve içme davranışı (7), alkol, opioidler ve nikotin başta olmak üzere çeşitli maddelere fiziksel bağımlılık

gelişimi(8), şizofreni(9,10) ve bipolar afektif bozukluklar(11) gibi santral olaylarla ilişkili olduğu yolunda güçlü bilimsel kanıtlar elde edilmiştir.

Bu çalışmanın amacı MD hastalarında NO düzeyleri ve ADMA düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak ayırıcı bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak, NO ve ADMA düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olup olmadığı ve hasta gruplarında ADMA ve NO düzeylerinin bağlantılı olup olmadığına cevap bulmaktır.

Bulgular bize MD lu hastada başlangış NO düzeyleri kontrol grubuna göre düşük, NO sentezini sağlayan NOS enzimini inhibe eden ADMA düzeyini kontrol grubuna göre yüksek ve depresyonun şiddetini belirlemek için kullandığımız MADDÖ yüksek bulduk. Antidepresan (essitalopram) tedavi sonrası ise yapılan ölçümlerde NO düzeylerinin tedavi öncesine göre yüksek, kontrol grubuna benzer olduğunu, ADMA düzeylerinin düştüğünü, MADDÖ de puanlarının düştüğünü gösterdi.

Daha önce yapılan çalışmalarda çeşitli psikiyatrik bozukluklar ile NO, ADMA düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalar bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Bazılarında farklı sonuçlar elde etmişlerdir. MD patofizyolojisinde MSS deki NO in önemli rolü olduğu birçok çalışmayla ispatlanmıştır(175,176). Ancak MD da ki NO disregülasyonu durumluk mu genel mi olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Guix ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sıçan striatumunda, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu sonucu oluşan NO oluşumu ile serotonin (5-HT) salımı ilişkili bulmuşlar ve düşük düzeylerdeki NO, 5-HT salımını azaltırken; yüksek NO düzeyleri, 5-HT salımını artırdığını bildirmişlerdir. Gerek 5-HT gerekse NO, erken SSS gelişiminde önemli rol oynar ve aralarındaki bağlantı pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Depresyonun etiyolojisini araştıran birçok çalışmada serotonin eksikliğinin depresyon oluşumunda önemli olduğu ispatlanmıştır(272). Bizim yaptığımız çalışmada da 40 MD lu hastada başlangış NO düzeyleri kontrol grubuna göre düşük, NO sentezini sağlayan NOS enzimini inhibe eden ADMA düzeyini kontrol grubuna göre yüksek ve depresyonun şiddetini belirlemek için kullandığımız MADDÖ yüksek bulduk. Antidepresan (essitalopram) verdikten 8 hafta sonra yapılan ölçümlerde NO düzeylerinin tedavi öncesine göre yüksek kontrol grubuna benzer olduğunu, ADMA düzeylerinin düştüğünü, MADDÖ de puanlarının düştüğünü saptadık. Guix ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi NO ile serotonin salımını arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

Wegener ve arkadaşları buradan yola çıkarak, depresyonda artmış olan glutamaterjik aktivite ve NMDA reseptör inhibisyonuna sekonder 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 yolağının regülasyonunun önemli olabileceğini ileri sürmüşlerdir(14).

Miller ve arkadaşları 5HT geri alımında ikincil haberci olarak NO ile modifiye edildiği bildirilmiştir(181).

Mongeu ve arkadaşları antidepresanlarda beyinde 5HT dolanımına direk etki ile 5HT reseptör duyarsızlaşmasına yol açarak etki ederler demiştir(182,183).

Macleod ve arkadaşları ise NO, hipocampus ve diğer beyin alanlarında, sinaptik uyum kabiliyetinde etkilidir. Bu nedenle emosyonel ve davranışsal fonksiyonlarda kilit role sahiptir. Antidepresan etki ve sinaptik düzenlemede NO ve glutamatın fizyolojik konsantrasyonunun önemli olduğu bildirilmiştir(184).

Pogun ve arkadaşları NO, nörotasmitter salımını uyarmasının yanısıra nörotransmitterin sinaptik aralıktan geri alımını da inhibe ederek bazı nörotransmitterlerin sinaptik düzeylerini arttırdığını ifade etmiştir. Bu etki özellikle GABA, glutamat, asetilkolin, noradrenalin, dopamin ve serotonin geri alımı için gösterilmiştir(273).

NO'nun potansiyel mekanizması ve paroksetinin trombosit ve endoteldeki NO üretimine etkisini araştıran Chrapko ve arkadaşlarının 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 MD hastalarda NO metabolitleri ve trombosit NOS aktivitesinin anlamlı olarak düşük olduğu, paroksetin tedavisi sırasında sağlıklı kontrol ve MD grubunda NO metabolitlerinin düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Buradan yola çıkarak MD 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 MD gruplarında NO düzeylerinin progresif olarak arttığı, paroksetinin kesilmesi sonrasında NO düzeylerinin tedavi öncesi düzeyine döndüğü belirtilmiştir. Paroksetin tedavisine yanıtı ve yanıtı MD 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(194). Bu bulgular bizim çalışmamızla tedavi öncesi NO düşük, antidepresan (essitalopram) sonrası NO düzeylerinin yüksek olması örtüşmektedir.

Lara ve arkadaşları sonraki çalışmalarında, sağlıklı erkek kontrollerde paroksetin tedavisi ile plazma NO düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir(199). Wegener ve arkadaşları bu etkinin diğer serotonerjik antidepresanlarda da olduğunu sadece paroksetine özgü olmadığını ileri sürmüşlerdir. Paroksetin, sitalopram, tianeptin ve imipraminin in vivo olarak NOS aktivitesini azalttığını bulmuşlardır(14). Bazı çalışmalarda MD'de paroksetin ve diğer SSGİ'ler ile azalmış trombosit aktivasyonu bulunmuştur. Bu açıdan kardiyovasküler hastalık için faydalı bir etki olabileceği ileri sürülmüştür(200,201).

Bu çalışmaların sonuçlarından yola çıkarak Melledo ve arkadaşları, MD'deki kardiyovasküler hastalık riskinin antidepresan tedavi ile modifiye edilebileceğini ileri sürmüşlerdir(202). Ancak MD'de paroksetin tarafından indüklenen trombosit eNOS aktivitesinin artışının istatistiksel anlamlılığının olmaması bu hipotezi desteklememektedir. MD'de paroksetin tarafından indüklenen trombosit fonksiyonunda NO üretimindeki değişikliğin faydalı etkisi endotelden salınan NO ile olabilir. Bizde yaptığımız çalışmada antidepresan tedavi sonrası NO değerlerinin yükseldiğini ve kontrol grubu düzeyine geldiğini ve bu dönemde depresyonun şiddetini değerlendirdiğimiz MADDÖ düştüğünü bulduk. Wegener ve arkadaşlarının iddia ettiği gibi sadece paroksetine bağlı değil diğer serotonerjik antidepresanlarda da (essitalopram) olabileceği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca dolaylı yoldan kardiyovasküler problemler için de faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Selley ve ark. ise major depresyonlu hastalarda plazma NO düzeyinin azaldığını saptamışlardır. Azalmış NO düzeyinin serebral kan damarlarından yakındaki nöronlara difüze olan NO miktarını azalttığı ve nörotransmitter salınımını etkilediği bulunmuştur(274). MD tanısı ile çalışmamıza aldığımız hastaların başlangıç NO seviyesinin düşük olması Selley in bulguları ile örtüşmektedir.

Suzuki ve arkadaşları ilaç almayan depresif 17 hastada NO düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu ancak iyileşme sonrası kontrollerden daha düşük olduğunu bildirmiştir(13). Araştırmacılar depresif bireylerdeki yüksek NO düzeylerinin merkezi nitrit ve nitrat düzeylerini plazmaya taşımış olabileceği ile açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda NO düzeylerinin MD hastalarında tedavi öncesi düşük tedavi sonrası ise sağlıklı kontrollere benzer olduğu bulunmuştur. Bu sonuç Suzuki ve arkadaşlarının ileri sürdüğü gibi periferik nitrit ve nitrat düzeyleri santral NO düzeylerini temsil etmiyor olabileceğini

düşündürmektedir. Ya da Selley in dediği gibi plazma NO düzeyindeki düşüşün serebral kan damarlarından yakındaki nöronlara difüze olan NO miktarını azalttığı ve nörotransmitter salınımını etkilediği yönündeki görüşüne göre bizde çalışmamızda antidepresan kullanımı sonrası NO düzeyi yükselmesini sinaptik aralıktaki serotonin düzeyinin essitalopram yardımıyla artmasından dolayı NO in damar içi sıvıda (kanda) kalması ve böylece düzeyinin yükselmiş olması şeklinde düşünebiliriz.

Periferik nitrit ve nitrat düzeyleri santral NO düzeylerini temsil edip etmediği araştırmak için yapılan çalışmalarda Giovannoni ve ark. total NO₂ düzeylerinin beyindeki NO aktivitesi ile paralellik gösterdiğini, NO parametrelerinin periferik düzeyinin SSS'den kaynaklanan NO değişikliklerinin bir belirteci olduğunu ispatlamışlardır(171).

Bernstein ve arkadaşlarının yaptığı merkezi NO düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada, MD'li hastaların paraventriküler nukleusunda nNOS düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir(139).Bu sonuç bizim çalışmamızı MD hastalarının başlangıç NO seviyesinin düşük olması yönüyle desteklemektedir.

Karolewicz ve arkadaşları Santral NO düzeylerini değerlendirmek üzere postmortem olarak yapılmış ilk çalışmada yaş, cinsiyet ve sigara bakımından eşleştirilmiş 12 depresif, 12 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş, Lokus sereleustaki n NOS düzeyleri depresif olanlarda daha düşük bulunmuştur(275). Bizim çalışmamızda da klinik olarak depresyon tanısı konmuş hastalarda NO seviyelerinin düşük çıkması muhtemeldir ki n NOS düzeylerine bağlı NO sentezindeki azalmayla ilişkilidir ve bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Karolewicz ve arkadaşları teorik olarak NOS inhibitörlerinin antidepresan etkisinden yola çıkarak depresyonda NOS aktivitesinin artmış olmasının beklendiğini ancak pratikte böyle olmadığını belirtmişlerdir. Bununda depresyondaki değişen eksitatör (glutamat-NMDA-NO) mekanizmaya sekonder olduğunu ileri sürmüşlerdir(275). Bizim çalışmamızı destekleyen bir görüşür.

Major depresyon gibi endojen kaynaklı depresyon hastaları, depresif dönemdeki ikiüçlü bozukluk hastalarından farklı nörofizyopatolojiye sahip olabilirler. Daha önce Gaziantep Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında çalışan Ceylan in 2008 yılında yaptığı yayınlanmamış uzmanlık tezinde ikiüçlü bozukluk olan 33 hastada depresif dönemde NO düzeyi ölçülmüş ve yüksek bulunmuştur. Hastalar depresif dönemde olup ilaç kullanmaya devam etmektedirler(276). Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların tümü unipolar depresyon

özelliği taşımakta olup NO düzeylerini depresif dönemde düşük bulduk. Ayrıca bizim hasta grubumuz mevcut durum ve öncesinde ilaç kullanmamakta idi. NO seviyelerinin farklı olması NO düzeyinin bipolar Ya da unipolar depresyon tanıları için ayırıcı ya da belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda majör depresyonlu hasta grubunda uyku bozukluğu tüm hasta grubunda gözlenmektedir. Bu bulgu daha önce bildirilmiş olan uyku ve REM düzenlenmesinde NO'nun rolü olduğuna dair bulgularla uyumludur(277,278,279). nNOS'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 sürülmüştür(280,281,282). NOS inhibitörü L-NAME ve 7-NI' nin verilmesi sonrası uykunun baskılandığı bildirilmiştir (283). Aksine NO donörleri ile yavaş dalga uykusunda artış olduğu bildirilmiştir (284). Bu bulgular bize NO düzeylerinin MD için belirleyici bir faktör olmaktan çok semptomlarla ilişkili olabileceği ve bunu değerlendirmeye yönelik daha fazla çalışmaların gerektiğini düşündürmüştür.

MD patofizyolojisinde MSS deki NO in önemli rolü olduğu birçok çalışma ileri sürülmüştür(285,286). Ancak MD da ki NO disregülasyonu durumluk mu genel mi olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Tüm yapılan çalışmalar ve bizim yaptığımız çalışma göstermiştir ki antidepresan tedaviye olumlu yanıt alınan hastalarda NO yükselmesinin antidepresan tedavinin NO ve serotonin düzeylerini arttırarak depresyonu tedavi ettiğini, sonuçtada antidepresanların NO düzeyinin regülasyonuna etkili olduğunu desteklemektedir.

Selley ve arkadaşları 25 MD lu hasta ve 25 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmalarında sağlıklı kontrol grubu ile kıyasladığında MD lu grupta plazma NO düzeyinin düşük, ADMA düzeylerinin ise yüksek olduğunu bildirmiştir(274). Aynı çalışmada serum NO düzeyleri ile serum ADMA düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da Selley ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu veriler bulunmuştur.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında çalışan Canpolat ın 2010 yılında yaptığı yayınlanmamış uzmanlık tezinde majör depresif bozuklukta ataklar sırasında NO, ADMA düzeyleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi incelemiş MD hasta grubu ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmıştır. Serum ADMA ve NO düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir(287).

Huang ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışma sonucunda uzaysal bellekteki bozulma ile ADMA düzeylerindeki artış arasında bir ilişki olduğunu iddia etmişlerdir(288).

Arit ve arkadaşları Alzheimer hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada BOS ta ADMA düzeylerinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir ve BOS ADMA düzeylerindeki azalma ile bilişsel işlevlerdeki bozulma arasında önemli bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir(289).

Takashi ve arkadaşları Alzheimer hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastalara minimal test uygulamışlar ve serum ADMA düzeylerindeki düşüklük ile hastaların bilişsel fonksiyonlarındaki azalma arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir(290). MD hastalarında başlangıç döneminde bilişsel işlevlerde bozulma görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda ADMA düzeyindeki değişme ile saptanan bilişsel işlevlerdeki bozulma MD hastaları ile benzer süreçler olduğu düşünülebilir. Ya da ADMA düzeyindeki değişme psikiyatrik bozukluklarda klinik tanı bütünlüğünden öte bilişsel işlevlerdeki bozulma ile ilişkili olabilir.

Tiryaki ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, bipolar duygudurum bozukluğu hastalarının akut mani dönemlerinde, plazma NO ve eş zamanlı plazma ADMA seviyelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve mani nöbeti tanısı konulan 30 hasta alınmıştır. Hastalar manik dönemde olup ilaç kullanmaya devam etmektedirler. Hasta ve kontrol gruplarının plazma NO ve ADMA seviyeleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda kontrol grubuna göre plazma NO seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, ADMA seviyelerinin ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur(291). Yine Gaziantep Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında çalışan Ceylan'ın 2010 yılında yaptığı yayınlanmamış uzmanlık tezinde ikiüçlü bozukluk olan 33 hastada depresif dönemde NO düzeyi ölçülmüş ve yüksek bulunmuştur. Hastalar depresif dönemde olup ilaç kullanmaya devam etmektedirler(276).

Bizim çalışmamızda hastalığın akut döneminde NO seviyeleri düşük, tedavi sonrası yüksek ve ADMA seviyelerinde ters orantılı bulduk. Bu durumda duygudurum bozukluklarının(unipolar depresyonun depresif dönemi ve bipolar bozukluğun mani dönemi) akut döneminde NO seviyeleri düşmekte, tedavi sonrası ise yükselmektedir. ADMA düzeyleri ise ters orantılıdır, diye düşündürmektedir. Ya da ikiüçlü duygudurum bozukluğu depresif dönemde tedavi alan hastalarla, unipolar depresyonda tedavi sonrası NO seviyesinin yüksek olması bu iki dönemin benzer fizyopatolojik özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Çelik ve arkadaşlarının 24 ilk atak ve 25 birden çok atak geçirmiş şizofreni hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada şizofreni grubunun plazma ADMA düzeyi kontrol

grubundan yüksek bulunmuştur. Ayrıca birden çok atak geçirmiş şizofreni hastaların da ADMA düzeyi tek atak geçiren hastalardan da anlamlı yüksek bulunmuştur(292).

NO ve ADMA düzeylerinin MD la ilişkisini inceleyen bir çalışma dışında çalışma bulunmamaktadır. Nitrik oksit (NO) ve NO'nun sistem içi baskılayıcısı olan asimetrik dimetil arginin (ADMA)'nin işlevi, duygudurum bozuklukları, şizofreni, otizm, obsesif kompulsif bozukluk ve Alzheimer hastalığında incelenmiş ve anlamlı sonuçlar bulunmuştur. NO ve ADMA düzeylerinin psikiyatrik hastalıklar açısından değerlendirilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

Bizim çalışmamıza 40 Majör Depresyon hastası ve 40 sağlıklı kontrol alınmıştır. NO düzeylerini etkileyebileceği düşünülen psikotrop veya psikotrop olmayan herhangi bir ilaç kullanmakta olan, gastrointestinal, nörolojik, endokrin, kardiyolojik herhangi bir hastalığı olan kişiler çalışmaya alınmamıştır. Hiperlipidemi ve obezite tanıları da bu çalışmada önemli bir dışlama ölçütü olarak kabul edilmiştir. Çok sayıdaki bu dışlayıcı ölçütler nedeniyle çalışmanın örnekleminin az sayıda kişiden oluşması çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı da NO düzeylerini etkilediği ileri sürülen sigara kullanımının dışlama ölçütü olarak alınmamasıdır. Sigara kullanımı da dışlama ölçütü olarak kabul edildiğinde çalışma örnekleminin daha da az kişiden oluşacak olması sigara kullanan kişileri çalışmaya dahil etmemize neden olmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda her üç grup arasında sigara kullanımı ve miktarı yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. Kültürel farklılıkların, diyet, genetik ve gelişimsel faktörlerin etkisinin dışlanamaması çalışmanın diğer yöntemsel kısıtlılıklarıdır.

6. SONUÇ

Tüm bulguları değerlendirdiğimizde yaptığımız çalışmanın NO ve ADMA düzeyleri ile klinik ölçek(MADDÖ) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. MD ve SK gruplarının NO ve ADMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamız majör depresyon hastalarında NO ve ADMA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, MD hastalarında NO düzeyleri ve ADMA düzeylerinin ayırıcı bir belirteç olarak kullanılabileceğini, NO ve ADMA düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu ve hasta

gruplarında ADMA ve NO düzeylerinin bağlantılı olduğunu göstermektedir. SK ve hasta gruplarındaki NO ve ADMA düzeylerinde ki farklılığın değerlendirilebilmesi için geniş örneklemelerde yapılan başka çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sci.* 2002;23:238-245.
2. Göktaş K, Özkan İ. Yaşlılarda depresyon. *Psychiatry in Türkiye* 2006;8:30-37.
3. Chapman DP, PhD, MSc, Perry GS, DrPH. Depression as a major component of Public Health for older adults. *Preventing Chronic Dis.* 2008;5:1-9.
4. Moore PK, Babbeuge RC, Wallace P, Gaffes ZA, Hert SL. 7-Nitroindazole, an inhibitor of nitric oxide synthase, exhibits anti-nociceptive activity in the mouse without increasing blood pressure. *Br J Pharmacol* 1993 Feb;108(2):297-7
5. Yamada K, Noda Y, Nakayama S, Komori Y, Sugihara H, Hazegawa T, Nabeshima Role of nitric oxide in learning and memory and in monoamine metabolism in. Role of nitric oxide in learning and memory and in monoamine metabolism in the rat brain *Br J Pharmacol* 1995 Jul;115(5):852-8
6. Yıldız F, Erden BF, Ulak G, Utkan T, Gacar N. Antidepressant-like effect of 7-nitroindazole in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000 Mar; 149 (1): 41-4
7. Calapai G, Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B, Campo GM, Cilia M, Caputi AP. Evidence that nitric oxide modulates drinking behaviour. *Neuropharmacology* 1992 Aug;31(8):761-4
8. Uzbay IT, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 2001 Jan;25(1):43-52
9. Zoroğlu SS, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Savaş HA, Bağcı C, Ozen ME, Cengiz B, Cakmak EA, Dogru MI, Akyol O. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *J. Psychiatr Res.* 2002 Sep-Oct; 36(5):309-15
10. Yanık M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H, Savaş HA, Köylü A, Akyol O. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2003; 47(2):61-5
11. Savaş HA, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroglu SS, Ozen ME, Cengiz B,

- Akyol O. Possible role of nitric oxide and adrenomedulline in bipolar affective disorder. *Neuropsychology* 2002; 45(2):57-6
12. 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.
13. Suzuki E., Yagi G., Nakaki T. Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disord* 2001; 63:221-224.
14. 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.
15. 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
16. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1023-30.
17. Ghosh SK, Woon KP, Kim S. Purification and molecular identification of two protein methylases I from calf brain. Myelin basic protein and histon specific enzymes. *J Biol Chem* 1988; 263:19024-33.
18. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl* 2003; 4:33-40.
19. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: preeclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1:98-114.
20. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003; 4:41-51.
21. Shorter E. A history of psychiatry: From the Era of the Asylum to the Age of Prozac. John Wiley&Sons Inc., New York, 1997.
22. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. Dördüncü baskı (1994). Çev. Köroğlu E. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994.
23. Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P. Oxford Textbook of Psychiatry. Third Edition. Oxford University Press, Oxford, 1996.
24. Kessler RC, Mc Gonagle KA, Nelson CB, Hughes M, Swartz M, Blazer DG. Sex and depression in the national comorbidity Survey II: Cohort effects. *J Affect Disord.* 1994 Jan;

30(1):15-26

25. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4rd edition-revised (DSM IV). Washington, DC: American Psiychiatric Association.1994.
26. Akiskal HS. Duygu durum bozuklukları: Klinik özellikler. İç: Saddock BJ, Saddock VA, editör. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. baskı. Ankaraİstanbul: Güneş Kitabevi; 2007.s.1611-1652.
27. Öztürk O.Ruh Sağlığı ve bozuklukları.10. basım.Ankara:Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. 46)
28. Akiskal HS. Duygudurum bozuklukları: Tarihsel gelişim ve kavramın tanımı. İç: Saddock BJ, Saddock VA, editör. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. baskı. Ankara-İstanbul: Güneş Kitabevi; 2007.s.1559-1575
29. Akiskal HS. Mood disorders: Introduction and overview. Comprehensive Textbook of Psychiatry,7.baskı. In: Kaplan HI, Sadock BJ,editör. Baltimore: Williams&Wilkins; 2000.s.1284-98.
30. Özmen M. Depresyonda dinamik nedenler. Duygudurum Dizisi.2001;6:283- 287.51)
31. Aşkın R.Depresyon El Kitabı. Konya:1999.
32. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ. Stresfull life events, genetic liability, and onset of an episode of majör depression in women. Am J Psychiatry.1995;152(6):833-845.
33. Aşkın R. Depresyonun klinik alttipleri. Duygudurum Dizisi.2000;2:53-63.
34. Winocur G. The validity of neurotic-reactive depression. Arch Gen Psychiatry. 1985;42:1116-1122.
35. Hirschfeld RMA,Cross CK. Epidemiology of affective disorders: Psychosocial risk factors. Arch Gen Psychiatry.1982;39:35-46.
36. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of depression. Am J Psychiatry.1999;156:837-841.
37. Jacson SW.Melancholia and depression: from hippocratic times to modern times. New Haven, Conn; Yale University Pres, 1986.
38. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S: Neuronal Plasticity and survival in mood disorders. Biol Psychiatry, 48:732-739, 2000.
39. Stephen M: Stahl, Essential Psychopharmacology, 2. Baskı , Cambridge University Press, 5:154-197, 10: 373-380, 2000.

40. Kaplan and Sadock's, Synopsis of Psychiatry, 9. Baskı, Lippincott, Williams and Wilkins, 3:128-133, 15: 536-539, 2003
41. Yüksel N: Psikofarmakoloji, Çizgi Tıp Yayınevi, 2 :50-67, 170-189, 2003
42. AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed): The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology, Was
43. Ressler KJ, Nemeroff CB: Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. Depression and Anxiety; 12 (1): 2-19, 2000hington DC, American Psychiatric Press, 2: 171-194, 1998.
44. Ceylan, Oral: Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, 4.Cilt, Duygudurum Bozuklukları, 1:109-112, 2001.
45. Black MD., Selk DE., Hitchcock JM. On the effect of neonatal nitric oxide synthase inhibition in rats: a potential neurodevelopmental model of schizophrenia. Neuropharmacology 1999; 38:1299-1306.
46. Crossin KL. Nitric Oxide: A Versatile Second Messenger in Brain 1991;16:81-82
47. Dawson TM., Dawson VL., Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. Ann Neurol 1992;32:297-311.
48. Eşel E, Sofuoğlu S: Depresyonun Nöroendokrinolojisi, Duygudurum Bozuklukları, sayı 3: 132-144, 2001.
49. Nelson JC, Davis JM: DST Studies in Psychotic Depression: a meta-analysis. Am J Psychiatry, 154: 1497-1503, 1997.
50. Ceylan, Oral: Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, 4. Cilt, Duygudurum Bozuklukları, 1:109-112, 2001.
51. Maes M, Maes L, Suy E: Symptom profiles of biological markers in depression: a multivariate study. Psychoneuroendocrinology, 15:29-37, 1990.
52. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. Nat Med 2001;7(5):541-7.
53. Castren E, Voikar V, Rantamaki T. Role of neurotrophic factors in depression. Curr Opin Pharmacol 2007;7(1):18-21.
54. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. Biol Psychiatry 1999;45(9):1085-98.
55. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. Bipolar Disord

2002;4(3):183-94.

56. Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, et al. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med* 2000;30(1):117-25.

57. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(9):3908-13.

58. Uzbay İT. Nöroplastisite ve depresyon. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2005:23-50.

59. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de BG, van KM, et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(22):12796-801.

60. Sala M, Perez J, Soloff P, Ucelli di NS, Caverzasi E, Soares JC, et al. Stress and hippocampal abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(5):393-405.

61. Fuchs E, Czeh B, Kole MH, Michaelis T, Lucassen PJ. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14 Suppl 5:481-90.

62. Akiskal HS: Duygudurum bozukluklarının doğasına ve çeşitliliğine yeni bir bakış. *Türk Psikiyatri Dergisi*.1992;3(3):163-169.

63. Bruce ML, Hoff RA. Social and health risk factors for first-onset major depressive disorder in a community sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1994;29:165- 71.

64. Swindle RW Jr, Cronkite RC, Moos RH. Risk factors for sustained nonremission of depressive symptoms: a 4-year follow-up. *J Nerv Ment Dis*. 1998;186(8):462-9

65. Hamilton M.A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1960;23:56-62

66. Weissman MM, Klerman GL. Sex differences and the epidemiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1977;34(1):98-111

67. Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık; 2003

68. Lloyd C. Life events and depressive disorder reviewed. I. Events as predisposing factors. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37:529-35.

69. Loosen PT, Beyer JL, Sells SR, Gwirtsman HE, Shelton RC, Baird RP, Nash

- JL.Duygudurum Bozuklukları. İç:Birsöz S, Karaman T,editör. Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi. Ankara: Güneş Kitabevi;2003.s.290-327.
70. Melartin TK, Rytsala HJ, Leskela US, Lestela-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsa ET. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:126-34.
71. Olfson M, Fireman B, Weissman MM, Leon AC, Sheehan DV, Kathol RG, Hoven C, Farber L. Mental disorders and disability among patients in a primary care group practice. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1734-40.
72. Andrade L, Eaton WW, Chilcoat H. Lifetime comorbidity of panic attacks and major depression in a population-based study. Symptom profiles. *Br J Psychiatry*. 1994;165(3):363-9.
73. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1992;53 Suppl:4-10.
74. Shea MT, Widiger TA, Klein MH. Comorbidity of personality disorders and depression: implications for treatment. *J Consult Clin Psychol*. 1992 Dec;60(6):857
75. Nunes EV, Rounsaville BJ. Comorbidity of substance use with depression and other mental disorders: from diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition (DSM-IV) to DSM-V. *Addiction* 2006;101 (Suppl) 1:89-96.
76. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron* 2000;28(2):335-41.
77. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(1):85-102.
78. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58(1):19-36.
79. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;403:17-25.
80. Sanchez C, Bogeso KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology(Berl)* :2004 Jul;174(2): 163-76
81. Ignarro LJ., Buga GM., Wood KS. ve ark. Endothelium-derived relaxing factor

- produce and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 9265-9.
82. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.
83. Nussler AK., Billiar TR. Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase. *J Leukoc Biol.* 1993; 54(2):171-
84. Tüzün M. Obezite: Tanım, Sıklık, Sınıflandırma Tipleri, Dereceleri ve Komplikasyonları. *Obezite, Nobel Tıp Kitabevleri Limited Sirketi*, 1995; 1-20.
85. Moncada S., Palmer R., Higgs EA. Nitric Oxide: Physiology Pathophysiology and Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43:109-142.
86. Lowenstein CJ., Dinerman JL., Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120: 227-37.
87. Schulman H. Nitric oxide: a spatial second messenger. *Mol Psychiatry* 1997;2: 296-299.
88. Granner DK. Hormone action. In *Harper's Biochemistry*, Appleton & Lange Publications;1996; 509-521.
89. Star RA. Nitric oxide. *Am J Med Sci.*1993;306(5):348-58.
90. Tayeh MA., Marletta MA. Macrophage oxidation of L-arginine to nitric oxide, nitrite and nitrate: Tetrahydrobiopterin is required as a cofactor. *J Biol Chem.* 1989; 264:19654-8.
91. Koltuksuz U, Irmak MK, Karaman A. ve ark. Testicular nitric oxide levels after unilateral testicular torsion/detorsion in rats pretreated with caffeic acid phenethyl ester. *Urol Res* 2000; 28:360-363.
92. Kennedy MB. The Biochemistry of Synaptic Regulation in the Central Nervous System. *Ann Rev Biochem.*1994, 63:571-600.
93. 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.
94. Akyol O., Zoroglu SS., Armutcu F. ve ark. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo* 2004; 18:377-390.
95. Moncada S. The L-arginine: Nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand* 1992; 45(3): 201-27.
96. Ignarro LJ. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. *Hypertension* 1990;16(5):477-83.
97. 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.
98. Knowles RG., Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994;298:249-58.
99. Moncada S., Higgs A. . Mechanisms of disease: the L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329: 2002-2012.
100. Anggard E. Nitric Oxide: Mediator, Murderer and Medicine. *Lancet* 1994 343:1199-1206.
101. Dawson TM, Gonzalez-Zulueta M, Kusel J, Dawson VL. Nitric Oxide: Diverse Actions in the Central and Peripheral Nervous Systems. *The Neuroscientist* 1998;4:96-112.
102. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 1990;347:768-770.
103. Dawson TM., Dawson VL., Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992;32:297-311.
104. Garthwaite J., Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol.*1995;57:683-706.
105. 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.
106. Contestabile A. Roles of NMDA receptor activity and nitric oxide production in brain development, *Brain Res. Rev.* 2000;32: 476-509.
107. 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.
108. 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.
109. Akyol O., Ünal S. Sinaps Dışı leti. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;13:197-203.
110. Black MD., Selk DE., Hitchcock JM. On the effect of neonatal nitric oxide synthase inhibition in rats: a potential neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropharmacology* 1999; 38:1299-1306.
111. Crossin KL. Nitric Oxide: A Versatile Second Messenger in Brain 1991;16:81-82.
112. 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
113. Snyder SH, Bredt DS: Nitric oxide as a neuronal messenger. *Trends Pharmacol Sci.* 1991; 12: 125-128
114. Yıldız F, Ulak G, Erdeb BF, Gacar N. Anxolytic-Like Effects of 7- Nitroindazole in the Rat Plus-Maze Test. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;65:199- 202.
115. Dawson TM., Dawson VL., Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992;32:297-311.
116. Mesulam MM. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, 2nd edn. New York: Oxford University Press, 2000:231-240.
117. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*, 2nd edn. Baltimore: Williams &Wilkins, 1996: 196-200.
118. Yurdakos E. *Lecture Notes on Neurophysiology*, 1st edn. stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:15-21.
119. Hanbauer I, Wink D, Osawa Y, Edelman GM, Gally JA. Role of nitric oxide in NMDAevoked release of [3H]-dopamine from striatal slices. *NeuroReport* 1992;3:409-412.
120. Schuman EM, Madison DV. A requirement for the intracellular messenger nitric oxide in long term potentiation. *Science* 1991;254:1503-1506.
121. Prendergast MA, Buccafusco JJ, Terry AV. Nitric oxide synthase inhibition impairs spatial navigation learning and induces conditioned taste aversion. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;57:347-352.
122. Estall LB, Crant SJ, Clcala CA. Nhibition of nitric oxide (NO) production selectively impairs learning and memory in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;46:939-962.
123. Paul V, Reddy L, Ekambaram P. Prevention of picrotoxin convulsions-induced learning and memory impairment by nitric oxide increasing dose of L-arginine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;75:329-334.
124. Vincent SR, Kimura H. Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. *Neuroscience* 1992;46:755-784.
125. Kishimito J, Tsuchiya T, Emson PC, Nakayama N. mmobilization-induced stress activates neuronal nitric oxide synthase (nNOS) mRNA and protein in hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. *Brain Res* 1996;720:159-171.
126. Lynch DR., Dawson TM. Secondary mechanism in neuronal trauma . *Curr Opin Neurol*1994;7(6):510-6.

127. Dawson VL. Nitric oxide: role neurotoxicity. Clin Exp Pharmacol. Physiol.1995;22(4):305-55.
128. Amsterdam J., Opperhuizen A. Nitric oxide and biopterin in depression and stress Psychiatry Research 1999;85:33-38.
129. Savas HA., Herken H., Yurekli M. ve ark Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. Neuropsychobiology 2002; 45:57-61.
130. Das I., Khan NS., Puri BK. Elevated platelet calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. Biochem Biophys Res Commun 1995; 212: 375-380
131. Herken H., Uz E., Ozyurt H. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. Schizophr Res 2001; 52:289-290.
132. Zoroglu SS., Yürekli M., Meram I. Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. Cell Biochem Funct 2003; 21: 55-60.
133. Shukla R., Barthwal MK., Srivastava N. ve ark. Blood nitrite levels in patients with migraine during headache free period. Headache 2001; 41: 475-481.
134. Rakhit RD., Marber MS. Nitric oxide: an emerging role in cardioprotection Heart 2001;86: 368-372.
135. Snyder SH. Nitric oxide: First in a new class of neurotransmitters. Science 1992;257: 494-496.
136. Gladwin MT., Crawford JH., Patel RP. 2004. The Biochemistry of Nitric Oxide, Nitrite and Hemoglobin: Role in Blood Flow Regulation. Free Radical Biology&Medicine 6, 36:707-717.
137. 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.
138. Panza JA., Quyyumi AA., Brush JE. ve ark. Abnormal endothelium dependent relaxation in patients with essential hypertension . N Eng J Med 1990;323: 22-7.
139. Loscalzo J., Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. Prog Cardiovasc Dis. 1995;38(2):87-104.
140. 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.
141. Radomski MW., Palmer RMS., Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human

- platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987; 2: 1057-8.
142. Radomski MW., Palmer RM., Moncada S. Characterization of the L- arginine:nitric oxide pathway in human platelets. *Br J Pharmacol* 1990;101:325-8.
143. Roberts JD., Polaner DM., Lang P. ve ark. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:818-9.
144. Tottrup A., Glavindh EB., Svane D. Involvement of the Larginine-nitric oxide pathway internal anal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1992;102:409-15.
145. Burnett AL., Lowenstein C., Brecht DS. ve ark. Nitric oxide : a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992;257:401-3. 59.
146. Burnett AL., Tillman SL., Chang TS. ve ark. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol* 1993; 150:73-8.
147. Munoz-Fernandez MA., Fernandez MA., Fresno M. Synergism between tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma on macrophage activation for the killing of intracellular *Trypanosoma cruzi* through a nitric oxide-dependent mechanism. *Eur J Immunol* 1992;22:301-7.
148. Gattaz WF, Kollish M, Thuren T, Virtanen JA, Kunnunen PKJ: Increased plasma phospholipase-A activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry*. 1987; 22: 421-426
149. Noponen M, Sanfilippo M, Samanich K, Rye H, Ko G, Angrist B, et al: Elevated PLA2 activity in schizophrenics and other psychiatric patients. *Biol Psychiatry*. 1993; 34: 641-649
150. Gattaz WF, Schmitt A, Maras A: Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1995; 16: 1-6
151. 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, pp. 1999;99-111
152. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A: Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension. *Hypertension*. 1997; 29: 274-279
153. Kelly FJ, Tetley TD: Nitrogen dioxide depletes uric acid and ascorbic acid but not glutathione from lung lining fluid. *J Biochem*. 1997; 325: 95-99
154. Patel RP, Diczfalussy U, Dzeletovic S, Wilson MT, Darley-Usmar VM: Formation of oxysterols during oxidation of low density lipoprotein by peroxynitrite, myoglobin, and copper. *J Lipid Res*. 1996; 37: 2361-2371

155. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Gurel A: Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo*. 2004 May-Jun;18(3):377-390. Review
156. Evans PH: Free radicals in brain metabolism and pathology. *Br Med Bull*. 1993; 49: 577-587
157. Zhang J, Snyder SH. Nitric oxide in nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:213-233.
158. Yanik M, Vural H, Kocitig A ve ark. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology* 2003;47(2):61-65.
159. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Akyol O. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;52:289-290.
160. Das I, Khan NS, Puri BK ve ark. Elevated plasma calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;212:375-380.
161. Baba H, Suzuki T, Arai H, Emson PC. Expression of nNOS and soluble guanylate cyclase in schizophrenic brain. *NeuroReport* 2004;15(4):677-680.
162. Beasley CL, Reynolds GP. Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Schizophr Res* 1997;24(3):349-355.
163. Lue WM, Su MT, Lin WB, Tao PL. The role of nitric oxide in the development of morphine tolerance in rat hippocampal slices. *Eur J Pharmacol* 1999;383:129-135.
164. Javelle N, Berod A, Renaud B, Lambas-Senas L. NO synthase inhibitors attenuate locus coeruleus catecholamine metabolism and behavior induced by morphine withdrawal. *NeuroReport* 2002;13:725-728.
165. Kurosaki R, Muramatsu Y, Matsubara M ve ark. Role of nitric oxide synthase against MPTP neurotoxicity in mice. *Neurol Res* 2002;24:655-662.
166. Przegalinski E, Filip M. Nitric oxide (NO) pathway and locomotor hyperactivity toward dopaminomimetics in rats. *Pol J Pharmacol* 1997;49:291-298.
167. Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug addiction. *Science* 1988;242:715-723.
168. Tzschentke TM, Schmidt WJ. Blockade of morphine-induced and amphetamine-induced conditioned place preference in the rat by riluzole. *Neurosci Lett* 1998;242:114-116.
169. Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 1992;8:3-11.

170. Xu JY, Hill KP, Bidlack JM. The nitric oxide/cyclic GMP system at the supraspinal site is involved in the development of acute morphine antinociceptive tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:196-201.
171. Gholami A, Haeri-Rohani A, Sahraei H, Zarrindast MR. Nitric oxide mediation of morphine-induced conditioned place preference in the nucleus accumbens of rat. *Eur J Pharmacol* 2002;449:269-277.
172. Calapai G, Mazzaglia G, Sautebin L ve ark. Inhibition nitric oxide formation reduces voluntary ethanol consumption in rat. *Psychopharmacology* 1996;125:398-401.
173. Colas D, Gharib A, Bezin L ve ark. Regional age-related changes in neuronal nitric oxide synthase (nNOS), messenger RNA levels and activity in SAMP8 brain. *BMC Neuroscience* 2006;7:81-87.
174. Yew DT, Wong HW, Li WP, Lai HWL, Yu WH. Nitric oxide synthase neurons in different areas of normal aged and Alzheimer's brains. *Neurosci* 1999;89(3):675-386.
175. Bernstein HG., Stanarius A., Baumann B. ve ark. Nitric oxide synthase- containing neurons in human hypothalamus: Reduced number of immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of depressive patients and schizophrenics. *Neuroscience* 1998; 83:867-875.
176. 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.
177. 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.
178. Lorrain DS., Hull EM., Nitric oxide increases dopamine and serotonin release in the medial preoptic area, *Neuroreport* 1993;5: 87-89.
179. 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.
- 180) 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.
181. Miller KJ. and Hoffman BJ. Adenosine A3 receptors regulate serotonin transport via nitric oxide and cGMP. *J Biol Chem* 1994;269:27351-27356.
182. 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.

183. Pineyro G., Blier P. Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action, *Pharmacol. Rev.* 1999;51:533-591.

184. McLeod TM., Lopez-Figueroa AL., Lopez-Figueroa MO. Nitric oxide, stress and depression, *Psychopharmacol. Bull.* 2001;35: 24-41.

185. Harkin AJ., Bruce KH., Craft B. ve ark. Nitric oxide synthase inhibitors have antidepressant-like properties in mice. 1. Acute treatments are active in the forced swim test, *Eur. J. Pharmacol.*1999;372: 207-213.

186. Yıldız F., Erden BF., Ulak G. ve ark. Antidepressant like effect of 7- nitroindazole in the forced swimming test in rats, *Psychopharmacology* 2000;149: 41-44.

187. Willner P. The validity of animal models of depression . *Psychopharmacology* 1984;83:1-16.

188. Yıldız F, Erden BF, Ulak G, Utkan T, Gacar N. Antidepressant like effect of 7-nitroindazole in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology* 2000;65:199-202.

189. Meloni D, Gambarana C, De Montis MG ve ark. Dizocilpine antagonizes the effect of chronic imipramine on learning helplessness in rats. *PharmacolBiochemBehav*1993;46:423-426.

190. Heiberg IL, Wegener G, Rosenberg R.Reduction of cGMP nitric oxide has antidepressant like effects in the forced swimming test in rats. *Behav Brain Res* 2002;134:479-484.

191. 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.

192. Plotsky PM., Owens MJ., Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Psychiatr Clin.North Am.*1998;21:293-307.

193. Wallerath T., Witte K., Schafer SC. ve ark. Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoidmediated hypertension. *Proc Natl Acad Sci.* 1999; 96: 13357-13362.

194. 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.

195. Rajagopalan S., Brook R., Rubenfire M. ve ark. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *Am J. Cardiol.* 2001;88:196-198.
196. Musselman DL., Tomer A., Manatunga AK. ve ark. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 1313-1317.
197. Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Jansen PL. Nitrite and nitrate detenninations in plasma: a critical evaluatian. *Clin:Chem.* 1995 Jun;41(6 Pt 1): 892-6.
198. Lara N., Archer SL., Baker GB. ve ark. Paroxetine-induced increase in metabolic end products of nitric oxide (NO). *J. Clin. Psychopharm.*2003; 23:641645.
199. Lara N., Baker GB., Archer SL. ve ark. Increased cholesterol levels during paroxetine administration in healthy men. *J Clin Psychiatry*2003b;64:1455-1459.
200. Musselman DL., Ulla MM., Manatunga A. ve ark. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57: 875-882.
201. Pollock BG., Laghrissi-Thode F., Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2000; 20:137-140.
202. Le Melleo JM., Baker GB., Bailey D. Selective serotonin reuptake inhibitor and myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(3):E19.
203. Anderson TJ. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *Heart Fail Rev.* 2003;8:71-86.
204. 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 a 79: 1538 -1541.
205. Node K., Kitakaze M., Yoshikawa H. ve ark. Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1997 b; 30: 405-408.
206. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia:Mechanisms, pathophysiology importance and herapeutic interventions. *Semin Thoromb.Hemost.* 2000: 26:529 -537.
207. 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 67
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. Pizcueta P., Pique JM., Fernandez M. ve ark. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992;103:1909-15.
212. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1023-30
213. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-6.
214. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of NG, NG-, and NG, NOG-dimethyl-arginine, N-mono, di, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl-, and galactosyl- d-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem* 1970; 245: 5751-8.
215. Kimoto M, Tsuji H, Ogawa T, Sasaoka K. Detection of NG NG dimethylarginine dimethylaminohydrolase in the nitric oxide generating systems of rats using monoclonal antibody. *Arch Biochem Biophys* 1993; 300: 657-62.
216. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 60- 2.
217. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2032-7.
218. Ghosh SK, Paik WK, Kim S. Purification and molecular identification of two protein methylases I from calf brain: myelin basic protein- and histonespecific enzyme. *J Biol Chem* 1988; 263: 19024-33.
219. Valkonen V.P, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clinica Chimica Acta* 2004; 348: 9-17.
220. McDonald KK, Zharikov S, Block ER, Kilberg MS. A caveolar complex between the cationic amino acid transport I and endothelial nitric oxide synthase may explain the arginine paradox. *J Biol Chem* 1997; 272: 31213-6.

221. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme. NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. *J Biol Chem* 1989; 264: 10205-9.
222. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Dimethylarginine: pyruvate aminotransferase in rats. Purification, properties, and identify with alanine: glyoxylate aminotransferase 2. *J Biol Chem* 1990; 265: 20938-45.
223. Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome?. *Diabetologia*. 2002; 45(12):1609-16.
224. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003; 59(4): 824-33.
- 225) Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker ? *Circulation* 2004; 109: 1813-8.
226. MacAllister R, Parry H, Kimoto M, Ogawa T, Russell R, Hodson H, Whitley G, Vallance P. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1533-40.
227. Teerlink T, Luo Z, Palm F, Wilcox CS. Cellular ADMA: Regulation and action. *Pharmacol Res* 2009; 60(6): 448-60.
228. Fickling SA, Holden DP, Cartwright JE, Nussey SS, Vallance P, Whitley G. Regulation of macrophage nitric oxide synthesis by endothelial cells: a role for NG, NG dimethylarginine. *Acta Physiol Scand* 1999; 167: 145-50.
229. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-575.
230. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2004;24:1023-1030.
231. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Research* 2003; 59: 824-33.
232. Böger RH, Eyal SR. L-Arginine improves vascular function by overcoming the deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern Med Rev* 2005; 10(1): 14-23.
233. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular

endothelium: Interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987;92:639-46.

234. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, Ogawa T, Russell RJ, Hodson H, et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1533-40.

235. Nijveldt RJ, van Leeuwen PA, Van Guldener C, Stehouwer CD, Rauwerda JA, Teerlink T. Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans. *Nephrol Dial Transplant* 1999-2002: 17.

236. Xiong Y, Fu YF, Fu SH, Zhou HH. Elevated levels of the serum endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and metabolic control in rats with streptozotocin induced diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 191-6.

237. Paiva H, Lehtimäki T, Laakso J, Ruukonen I, Rantalaiho V, Wirta O, et al. Plasma concentrations of asymmetric-dimethylarginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism* 2003; 52: 303-7.

238. Bae SW, Stühlinger MC, Yoo HS, Yu KH, Park HK, Choi BY, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. *Am J Cardiol* 2005;95:729-733.

239. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric Dimethylarginine: A Cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis* 2005;46:2:186-202.

240. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4: 61-5.

241. Liuch P, Torondel B, Medina P, Segarra G, Olmo JA, Serra MA, Rodrigo JM. Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 41(1): 55-9.

242. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JV, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, et al. Relationship between insulin resistance and endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287: 1420-6.

243. Anemon A, Backman V, Snygg J, von Bothmer C, Fandriks L, Petterson A.

Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase during graded hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1994; 44(3): 111-4.

244. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance. *Vasc Med* 2005; 10:73-81.

245. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, et al. Asymmetric dimethylarginine, Larginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 518-523.

246. Curgunlu A, Uzun H, Bavunoglu I, Karter Y, Genç H, Vehid S. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in white coat hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 629-633.

247. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842-1847.

248. Böger RH, Lentz SR, Bode-Böger SM, Knapp HR, Haynes WG. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 161
167.

249. McLaughlin T, Stühlinger M, Lamendola C, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in obese insulin-resistant women and fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1896-1900

250. Konukoglu D, Uzun H, Firtina S, Cigdem Arica P, Kocael A, Taskin M. Plasma adhesion and inflammation markers: asymmetrical dimethyl-Larginine and secretory phospholipase A2 concentrations before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007;7: 672-678.

251. Demirel F, Bideci A, Cinaz P, et al. Serum leptin, oxidized low density lipoprotein and plasma asymmetric dimethylarginine levels and their relationship with dyslipidaemia in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 129-134.

252. Charitidou C, Farmakiotis D, Zournatzi V, et al. The administration of estrogens, combined with antiandrogens, has beneficial effects on the hormonal features and asymmetric dimethyl-arginine levels, in women with the polycystic ovary syndrome. *Atherosclerosis* 2007; baskıda

253. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Schnack C, Hofer M, Wolzt M, Scherthaner G. Circulating ADMA concentrations are elevated in hypopituitary adults with and without growth hormone deficiency. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 208-213.

254. Arikan E, Karadag CH, Guldiken S. Asymmetric dimethylarginine levels in thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 186-191.
255. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J AmSoc Nephrol* 1999; 10: 594-600
256. Ozgurtas T, Oktenli C, Dede M, Tapan S, Kenar L, Sanisoglu SY, et al. Metformin and oral contraceptive treatments reduced circulating asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Atherosclerosis* 2008; 15 [Epub ahead of print]
257. Zoccali C, Mallamaci F and Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in endstage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 77-80.
258. Yang TL, Chen MF, Xia X, Luo BL, Li YJ. Effect of fenofibrate on the level of asymmetric dimethylarginine in individuals with hypertriglyceridemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 179-84.
259. Tanaka N, Katayama Y, Katsumata T. Effects of long-term administration of HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, on stroke events and local cerebral blood flow in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Brain Res* 2007; 12: 125-32.
260. Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L: Effectiveness of omega-3 fatty acids in ischaemic heart disease prevention (Polish). *Kard Pol*, 2005, 62, 625-630.
- 261) Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Ellingsen I, Seljeflot I: Effect of diet and omega-3 fatty acid intervention on asymmetric dimethylarginine. A randomized controlled trial. *Nutr Metab*, 2006, 3, 4.
262. Cooke JP. Does ADMA Cause Endothelial Dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2032-2037.
263. Czyz M, Watala C: Aspirin - the prodigious panacea? Molecular mechanisms of the action of acetylsalicylic acid in the organism (Polish). *Post Hig (Online)*, 2005, 59, 105-115.
264. Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Tager M, Schröder H, Scalera F: Aspirin reduces endothelial cell senescence. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334, 1226-1232.
265. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003; 4:41-51. 1996:944
266. Hawley CJ, Gale TM, Sivakumaran T ve ark (2002) Defining remission by cut off

- score on the MADRS: selecting the optimal value. *J Affect Disord*; 72(2):177-184.
267. Montgomery SA, Asberg M, Jörnstedt L ve ark (1978) Reliability of the CPRS between the disciplines of psychiatry, general practice, nursing and psychology. *Acta Psychiatr Scand. Supp 272*: 29-32.
268. Müller MJ, Himmerich H, Kienzle B ve ark (2003) Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS). *J Affect Disord*; 77(3):255-260.
269. Müller M J, Szegedi A, Wetzel H ve ark. (2000) Moderate and severe depression gradations for the Montgomery- Asberg Depression Rating Scale. *J Affect Disord*, 60:137-140.
270. Snaith R P, Harrap F M, Newby D A ve ark. (1986) Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *Br J Psychiatry* 148: 599-601.
271. Torun F, Önder ME, Torun S D ve ark (2002). Montgomery -Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği Türkçe versiyonunun özgüllüğü ve duyarlılığı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi*; 10(3):229-234.
272. Guix, F. X., I. Uribealago, et al. (2005). "The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain." *Prog Neurobiol* 76(2): 126-52.
273. Pogun, S. M. H. Baumann, et al. (1994). "Nitric oxide inhibits [3H]dopamine uptake." *Brain Res* 641(1): 83-91.
274. Selley ML: Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *J Affect Disorder* 2004; 80: 249-256
275. Karolewicz B., Sezebeni K., Stockmeier CA. Ve ark. Low n NOS protein in the locus coeruleus in major depression. *Journal of Neurochemistry* 2004; 91: 10571066.
276. Ceylan NÖ. İki uçlu bozukluk olan hastalarda Serum nitrik oksit düzeyi ve Arginaz aktivitesi. Gaziantep üniversitesi Tıp fakültesi, klinik biyokimya anabilim dalı , Gaziantep 2008.
277. Datta S., Patterson EH., Siwek DF. Endogenous and exogenous nitric oxide in the pedunculo pontine tegmentum induces sleep. *Synapse* 1997; 27:69-78.
278. Leonard TO., Lydic R. Pontine nitric oxide modulates acetylcholine release, rapid eye movement sleep generation, and respiratory rate. *J Neurosci*. 1997; 17:774-785.

279. Hars B. Endogenous nitric oxide in the rat pons promotes sleep. *Brain Res.* 1999;816:209-219.
280. Lorrain DS., Hull EM., Nitric oxide increases dopamine and serotonin release in the medial preoptic area, *Neuroreport* 1993;5: 87-89.
281. Johnson MD. and Ma PM. Localization of NADPH-diaphorase activity in monoaminergic neurons of the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 1993; 332: 391-406.
282. 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.
283. Kapa's L., Fang J. and Krueger J. M. Inhibition of nitric oxide synthesis inhibits rat sleep. *Brain Res.* 1994;664, 189-196.
284. Kapa's L. and Krueger J M. Nitric oxide donors SIN-1 and SNAP promote nonrapid-eyemovement sleep in rats. *Brain Res.* 1996; 41: 293-298
285. Floel A, Poeppel D, Buffalo E.A, Braun E, Wu C.W, J. Seo H, Stefan, K, Knecht S. ve G. Cohen L. Prefrontal Cortex Asymmetry for Memory Encoding of Words and Abstract Shapes *Cerebral Cortex*, 2004 April 4, 404-409
286. Gleisser U, Helmstaedter C. ve Elger C.E. Right Hippocampal Contribution to Visual Memory: A Presurgical and Postsurgical Study in patients with Temporal Lobe Epilepsy, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 1998; 5: 665-669
287. Canpolat S. Major depresif bozuklukta ataklar sırasındaki nitrik oksit, asimetrik dimetilarginin düzeyleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişki. Atatürk üniversitesi Tıp fakültesi, psikiyatri anabilim dalı , Erzurum 2010.
288. Huang LT, Chen CC, Sheen JM, Cheen YJ, Hsieh CS, Tain YL. The interaction between high ammonia diet and bile duct ligation in developing rats; assessment by spatial memory and asymmetric dimethylarginine. *Int J Dev Neurosci.* 2010 Apr; 28(2): 169-174
289. Arlt S, Schulze F, Eichenlaub M, Maas R, Lehmbek JT, Schwedhelm E, Jahn H, Böger RH. Asymmetric dimethylarginine is increased in plasma and decreased in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008; 26(1): 8-64
290. Takashi Abe, Hideo Tohgi, Takahiko Murata, Chiaki Isobe and Chigumi Sato. Reduction in Asymmetric dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in the cerebrospinal fluid during aging and in patients with Alzheimer

disease.Neuroscience Letters Volume 312,Issue 3,26 October 2001;177- 179

291. Aykut DS, Tiryaki A, Özkorumak E ve Karahan C. Nitric Oxide and Asymmetrical Dimethylarginine Levels in Acute Mania. Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2012;22(1):10-6

292. Celik C. et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentrations in patients with first and multiple episode schizophrenia. Psychiatry Research. 2011;190:177-180

8. EKLER

EK 1. MADDÖ Soru Formu MONTGOMERY VE ASBERG DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (MADDÖ)

I. GÖRÜNEN KEDER

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine, yeis, hüznün ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır).

Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

- 0 Kederli değil
- 1
- 2 Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
- 3
- 4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.
- 5
- 6 Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizdir.

II. İFADE EDİLEN KEDER

Görünüşe yansıyan veya yansımayan, ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir.

Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

- 0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.
- 1
- 2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.
- 3
- 4 Yaygın keder ve hüznün. Duygu durumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.
- 5

- 6 Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da ümitsizlik.

III. İÇSEL GERGİNLİK

İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telaştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik.

Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

- 0 Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.

- 1

2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.

- 3

4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa ç>kabildiği panik halleri mevcuttur.

- 5

- 6 Dinmeyen bir dehşet ya da >st>rap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. UYKUDA AZALMA

Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.

- 0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.

- 1

2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.

- 3

4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.

- 5

- 6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İŞTAH AZALMASI

İyi olduğu zamana göre iştah azalması.

Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

- 0 Normal ya da artmış iştah.

- 1
- 2 İştah biraz azalmıştır.
- 3
- 4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.
- 5
- 6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

Kişinin düşüncelerini toplamasındaki güçlüklerden, iş güç görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

- 0 Dikkat toplama gücü yoktur.
- 1
- 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.
- 3
- 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.
- 5
- 6 Büyük güçle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

- 0 Başlama gücü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
- 1
- 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.
- 3
- 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
- 5
- 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yardımsız yapamaz.

194

VIII. HİSSEDEMEME

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması. Olaylara ya

da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

- 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.
- 1
- 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.
- 3
- 4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.
- 5
- 6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın

akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

Suçluluk, aşağılık duyguları, kendini kınama, günahkarlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları

- 0 Kötümser düşünceler yoktur.
- 1
- 2 Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.
- 3
- 4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkârlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.
- 5
- 6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkârlık hezeyanları. Sarsılmaz ve

anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

Hayatın yaşamaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma.

İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

- 0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.
- 1
- 2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.
- 3
- 4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri siktir ve intiharin olası bir

özüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.

□ 5

□ 6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir. Toplam puan:
95