



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**MELANKOLİK ÖZELLİKLER GÖSTEREN MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK
TANISI ALMIŞ HASTALARDA SERUM BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK
FAKTÖR (BDNF), VASKÜLER ENDOTEL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF)
VE LEPTİN DÜZEYLERİ**

Dr. Zeynep KOTAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2009



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

MELANKOLİK ÖZELLİKLER GÖSTEREN MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK
TANISI ALMIŞ HASTALARDA SERUM BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK
FAKTÖR (BDNF), VASKÜLER ENDOTEL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF)
VE LEPTİN DÜZEYLERİ

Dr. Zeynep KOTAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Selçuk KIRLI

BURSA – 2009

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem	28
Bulgular	32
Tartışma ve Sonuç	37
Kaynaklar	45
Ekler	55
Ek 1	55
Ek 2	57
Ek 3	58
Ek 4	59
Ek 5, 6	60
Ek 7, 8, 9	61
Ek 10	62
Ek 11	65
Teşekkür	67
Özgeçmiş	68

ÖZET

Bu çalışmanın amacı biyolojik faktörlerin majör rol oynadığı bilinen ağır şiddette melankolik depresyon hastaları ve sağlıklı kontrollerden oluşan iki grup oluşturarak, hasta ve kontrol grubunda BDNF, VEGF ve leptin serum düzeylerini belirlemek ve birbiriyle karşılaştırmaktır. Bu amaçla psikiyatrik tedavi kullanmayan Major Depresif Bozukluk - Melankolik Özellikler Gösteren tanısı alan 40 hasta ile 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların demografik bilgileri alınmış, fizik muayeneleri yapılmış, rutin olarak istenen tetkiklerin yanı sıra BDNF, VEGF ve leptin serum düzeyleri belirlenmiştir. Hasta grubunun depresyon öyküleri alınarak Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) ile Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) ölçeği uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda BDNF, VEGF ve leptin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Özkıyım girişimi olan hastalarda BDNF düzeylerinin diğer hastalardan ve kontrol grubundan düşük olduğu; BDNF düzeyleri ile depresif atak sayısı arasında da negatif korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir. VEGF düzeylerinin HAM-D ile değerlendirilen depresyon şiddeti arttıkça düştüğü belirlenmiştir. Leptin düzeylerinin her iki grupta vücut kitle indeksi ile doğru orantılı olduğu ve kontrol grubunda kadın hastaların leptin düzeylerinin erkeklerden yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak BDNF, VEGF ve leptin düzeyleri ile ağır şiddette melankolik özellikli depresyon arasında ilişki saptanmamıştır. BDNF'nin depresyonun yinelemeleri ve özkıyım girişimi varlığı ile; VEGF'nin ise depresyonun şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Depresyon, BDNF, VEGF, leptin.

SUMMARY

Serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Leptin Levels in Patients with the Diagnosis of Severe Major Depressive Disorder with Melancholic Features

The aim of this study is to determine serum BDNF, VEGF and leptin levels in patients with severe melancholic depression and healthy controls, and to compare these two groups with each other. 40 drug-free patients with Major Depressive Disorder With Melancholic Features and 40 healthy controls were included in the study. Demographic information and physical examination were documented for both groups. Blood samples were taken for serum BDNF, VEGF and leptin levels in addition to routine laboratory tests. History of depression was recorded. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) were applied to the patients.

There was no statistically significant difference of BDNF, VEGF and leptin levels between two groups. Serum BDNF levels of patients with suicide attempts were significantly lower than the other patients and controls. There was a negative correlation between BDNF levels and the number of depressive episodes. It was noted that VEGF levels decreased with increased severity of depression measured by HAM-D. Leptin levels were positively correlated with body mass index in both groups. Female controls had higher leptin levels than the male controls. In conclusion, no association was detected between severe melancholic depression and BDNF, VEGF and leptin levels. BDNF is thought to be related to recurrences of depression and suicide attempts. VEGF may be related to severity of depression.

Keywords: Depression, BDNF, VEGF, leptin

GİRİŞ

Major Depresif Bozukluk (MDB), bir ya da birden fazla majör depresif atak ile belirli bir durumdur. Bir majör depresif atağın başlıca özelliği, ya depresif duygu durumu ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı bir ilgi kaybının ya da artık bunlardan zevk alamamanın olduğu en az iki hafta süren bir dönemin olmasıdır (Ek1).

MDB'nin yaşam boyu gelişme olasılığı, toplum örneklemelerinde, kadınlar için %10'la %25 arasında, erkekler içinse %5'le %12 arasında değişmektedir. Erişkinlerde MDB'nin toplum örneklemelerindeki nokta prevalansı kadınlar için %5'le %9 arasında, erkekler için %2'yle %3 arasında değişmektedir (1).

MDB, hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılabilir. Hafif derecede MDB'de tanı koymak için gerekli belirtiler düşük düzeyde bulunabilir ve bu belirtiler mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde sadece hafif derecede bir bozulmaya yol açar. Orta şiddetteki MDB'de, belirtiler ya da işlevsellikte bozulma "hafif" ve "ağır" dereceler arasındadır. Ağır MDB'de ise tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha fazlası vardır ve belirtiler mesleki işlevselliği, olağan toplumsal etkinlikleri ya da başkalarıyla olan ilişkileri önemli derecede olumsuz etkilemektedir.

MDB'nin ortalama başlangıç yaşı 20'li yaşların sonlarıdır. Ancak herhangi bir yaşta da başlayabilir. Belirtiler günler ya da haftalar içinde gelişir. Öncü belirtiler yaygınlaşmış anksiyete, panik atakları, fobiler ya da depresyon tanı ölçütlerini karşılamayan depresif belirtiler şeklinde olabilir ve hastalık başlamadan önce aylarca sürebilir. Özellikle bir psikososyal zorlayıcı etmenin tetiklediği durumlarda depresyon birden başlayabilir. Depresif dönemin süresi de değişkendir; tipik olarak 6 ay sürer (2).

MDB'si olan hastalar bazen tek hastalık dönemi geçirir ve hastalık öncesi işlevselliğe tam olarak dönerler. Tek atak MDB geçiren kişilerin en

azından %60'ının ikinci bir atağının daha olması beklenebilir. İki atak geçirenlerin üçüncü bir atak geçirme olasılıkları %70; üç atak geçirenlerin dördüncü bir atak geçirme olasılıkları ise %90'dır. Bu durumda hastalar Yineleyici MDB ölçütlerini karşılarlar (Ek 2, 3). Yineleyici MDB'nin gidişi değişkendir. Bazen normal işlevselliğin yıllarca sürdüğü, bazen kümeler halinde hastalanma dönemlerinin olduğu, bazen de yaş ilerledikçe hastalık dönemlerinin giderek sıklaştığı görülebilir. İşlevsellik hastalık dönemleri arasında genellikle normale döner. Ancak, hastaların %20-35'inde artık (kalıntı) belirtiler ile sosyal ve mesleksi işlevsellikte bozulma sürebilir. Belirtileri, hastalık süresince MDB ölçütlerini karşılayacak şekilde süren hastalar süregelen tip ancak belirti düzeyinde sürenler ise kısmi düzelme olarak değerlendirilir (1, 2).

MDB'nin en önemli komplikasyonu özkıymdır. Ağır MDB'li hastaların yaklaşık %15'i özkıym sonucu ölür. MDB'si olan hastalar evlilik, ebeveynlik, sosyal ve mesleksi konularda güçlükler yaşarlar. Hastalığın süregelen ve yineleyici biçiminde hastanın, yakın ilişkide bulunduğu kişilerle sorunları olabilir. Mesleksi olarak işsizlik, iş veriminde azalma gibi sorunlar ortaya çıkar (2).

Tanısal özgüllüğü artırmak ve daha homojen alt gruplar yaratmak, tedavi seçimine yardımcı olmak ve prognoz öngörüsünü geliştirmek amacıyla MDB için belirleyiciler saptanmıştır: Süregelen, Katatonik özellikler gösteren, Melankolik özellikler gösteren, Atipik özellikler gösteren, Doğum sonrası başlangıçlı (1).

Melankolik özellikler gösteren MDB endojen depresyon olarak da adlandırılmaktadır. Endojen-reaktif ayrımı bazı depresyonların içsel biyolojik faktörler, diğer bazılarının ise dıştaki çevresel faktörler nedeniyle ortaya çıktığı görüşünden gelişmiştir. Bundan dolayı, endojen depresyonun daha büyük biyolojik anormalliklerle, somatik sağaltımlara daha iyi yanıtla, daha yoğun ailesel birikimle ve daha düşük oranda zorlayıcı yaşam olaylarıyla karakterize olduğu, daha az kişisel karmaşa ve daha ziyade dönemsel bir gidişle ilişkili olduğu farz edilir. Ancak DSM-III ve takip eden sürümleri endojen teriminin etiyolojik imalarından kaçınarak bu yapıyı melankoli olarak

yeniden isimlendirmiştir. Melankolik özellikler, MDB bağlamında majör depresif atak için bir özellik belirleyicisidir (3).

Melankolik özellikler gösteren MDB hemen hiçbir şeyden zevk alamama ya da geçici olarak bile olsa kendini iyi hissetmeme ile belirlidir. Çok ağır bir depresif duygu durumunun olmasının yanı sıra sabah erken uyanma, sabahları çok daha kötü hissetme, psikomotor retardasyon ya da ajitasyon, iştahsızlık ya da kilo kaybı ve aşırı suçluluk duyguları gibi belirtiler görülür (Ek 4). Depresif hastaların yaklaşık %25-30'u melankolik özellikler göstermektedir (4). Yatan hastalarda ise prevalans %76'ya ulaşabilmektedir. Her iki cinsiyette melankoliye eşit sıklıkta rastlanmakla beraber yaşlı hastalarda daha sık gözlenmektedir (5). Melankolik özellikler gösteren MDB'li bireylerin hastalık öncesi kişilik bozukluklarının ve atağın ortaya çıkmasını tetikleyen belirgin bir etkenin olma olasılığı düşüktür (1). Melankolik hastaların özkıyım riski daha yüksek olup şiddetli intihar girişimlerine en sık bu grupta rastlanmaktadır (6). Melankolik özellikler sergileyen hastaların plasebo ilaç tedavisine yanıt verme olasılıkları da düşüktür. Çalışmalar plasebo cevabının %10-20 arasında olduğunu göstermektedir (7). Melankolik özellikli tip, MDB'nin somatik tedavilere iyi yanıt veren bir türüdür (8).

Depresyonun Biyolojik Etiyolojisi ile İlgili Hipotezler

Depresyonun biyolojik etiolojisi hakkındaki ilk önemli kuram 1970'li yıllarda geliştirilen, depresyonun başta noradrenalin (NA) ve serotonin (5 HT) olmak üzere monoamin kimyasal ileticilerin yetersizliğine bağlı olduğunu ileri süren "Monoamin Hipotezi" ne dayanmaktadır. Bunun kanıtı oldukça basittir. Bu kimyasal ileticileri tüketen belirli ilaçlar depresyona yol açabilmektedir. O dönemde bilinen antidepresanların (trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri) her ikisinin de bu kimyasal ileticileri güçlendiren farmakolojik etkileri vardır. Dolayısıyla, düşünülen monoamin kimyasal ileticilerin "normal" miktarının, belki bilinmeyen bir hastalık süreci, stres veya ilaçlarla bir şekilde tükendiği ve bu şekilde depresyon belirtilerine yol açtığı

yönündedir. MAO inhibitörleri, monoamin kimyasal ileticileri parçalayan MAO enzimini inhibe ederek; trisiklik antidepresanlar da monoamin taşıyıcı pompalarının blokajıyla sinaptik aralıkta monoamin kimyasal ileticileri arttırma yolu ile depresyonun iyileşmesini sağlarlar. Monoamin hipotezi, depresyon için fazlasıyla basitleştirilmiş bir hipotez olsa da dikkatleri noradrenalin, dopamin ve serotonin (5-HT indolamin, noradrenalin ve dopamin katekolamindir) monoamin kimyasal ileticilerine çekmesi ve bilinen antidepresanların bu üç monoamin kimyasal iletilerinden biri veya daha fazlasında nöral taşınmayı arttırıcı yönde etkili olmasını sağlayan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlaması bağlamında çok değerli olmuştur (9). Şu ana kadar söylenenler ve bugün pratikte kullanmakta olduğumuz antidepresan ilaçların önemli bir kısmının etkili olma yolları, monoamin hipotezinin amaca yeterince hizmet ettiğini hissettirmesine rağmen uygulamada karşılaşılan bazı sorunlar teorisinin geliştirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Depresyonda monoamin hipotezinin açıklamada yetersiz kaldığı noktalar şu şekilde özetlenebilir:

- Antidepresan ilaçlar verildikten sonra birkaç saat içinde sinaptik aralıkta ve sinaps öncesi nöron içindeki kimyasal iletiler miktarları artar. Oysa klinik düzelmenin ortaya çıkması için 1-4 hafta süre geçmesi gerekir.
- Mianserin ve iprindol gibi monoaminlerin geri alınmasına etkili olmayan birçok bileşik antidepresan özelliklere sahiptir.
- Monoaminlerin geri alınmasını inhibe eden amfetaminler ve kokain gibi bileşiklerin antidepresan özellikleri yoktur.

Bu veriler antidepresan etkinin mekanizmasının sadece sinaptik aralıktaki monoamin miktarlarının arttırılmasıyla izah edilemeyeceğini açıkça göstermektedir. Bu yüzden teorik düşünceler ve araştırmalar sinaptik aralıktaki monoamin miktarlarından, antidepresanların uzun süreli kullanımı sonrası ortaya çıkan ikincil reseptör (alıcı) değişikliklerine yönelmiştir. “Nörotransmitter Reseptörü Hipotezi” bu çalışmaların sonucunda oluşmuştur (10). Bu hipotez, kilit monoamin kimyasal iletilerinin alıcılarıyla ilişkili bazı süreçlerin yolunda gitmediğini ileri sürer. Buna göre, monoamin kimyasal

ileticilere ait alıcıların anormalliği depresyona yol açar. Kimyasal iletici alıcılarındaki böyle bir bozukluk, monoamin nörotransmitterlerin depleksiyonuna, reseptörlerin kendilerindeki anormalliklere veya kimyasal ileticinin mesajının alıcıdan daha sonraki olaylara iletilmesindeki sinyal iletimi problemlerine bağlı olabilir. Monoaminlerin ve alıcılarının normal düzeyde olmalarına karşın, bu ileti sistemlerinin normal olarak yanıt vermediğine ilişkin artan miktarda kanıtlar bulunmaktadır. Genlerin düzenlenmesini kontrol eden hücre içi transkripsiyon faktörlerinin oluşumuna yol açan ikinci haberci sistemler, monoamin sistemlerinin yetersiz çalışmasını açıklayabilirler. “Gen Ekspresyonunun Monoamin Hipotezi”, monoamin düzeylerinin ve monoamin alıcısı sayılarının normal olmalarına karşın, monoaminlerde ya da alıcıların distalinde moleküler kaynaklı bir yetersizlik olduğunu ileri sürmektedir. Monoamin reseptörlerinden sinyal iletimindeki olası bir bozukluğu açıklamak üzere önerilen bir aday mekanizma, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) hedef genidir (9).

Depresyonu tekrarlayan ve dirençli hastalarda, yineleyici tek uçlu depresyonda ve uzun süre depresyon yaşayan hastalarda yapılmış bazı çalışmalarda hipokampus hacminde azalma gözlenirken; genç, 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 önemli santral bölgelerde yapısal değişiklikler ve dejenerasyonlarla da ilişkili olabileceği gerçeğine işaret etmektedir (11). Bu gözlemlerden hareketle 1990’ların ikinci yarısından itibaren depresyonun oluşma düzeneği nöroplastisitede değişiklik ile açıklamaya çalışılmış ve “Depresyonda Nöroplastisite Hipotezi” ileri sürülmüştür. Bu hipotez depresyonu sinaptik aralığa salıverilen kimyasal ileticilerin miktarı, metabolizması ve sinaps sonrası bölgeyi alıcılar aracılığıyla veya başka yollarla etkilemelerinden daha çok, beyindeki bazı yapısal değişikliklerle ve bu yapısal değişiklikler sonucu hipokampus gibi bazı kritik bölgelerde yeniden şekillenmenin oluşması ile açıklar. Bu yeniden şekillenme beyin nöroplastisitesinde değişimin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Antidepresan tedavinin, depresyon

sırasında bozulan monoaminerjik dengeyi sağlamanın yanı sıra yapısal değişiklikler sonucu oluşan yeniden şekillenmeyi eski konumuna getirdiği de düşünülmektedir (12).

Nöroplastisite

İnsandaki nöronların büyük çoğunluğu prenatal yaşamın altıncı ayının sonlarında oluşur. Nöronal migrasyon gebeliğin ilk haftalarında başlar ve doğum esnasında büyük ölçüde tamamlanmış olur. Doğumu izleyerek 6 yaş civarına kadar sinaps oluşumu oldukça hızlıdır. Ondört yaştan başlayarak sinaps sayılarında giderek bir azalma gözlenir. Bu azalma yavaşlayarak yaşam boyu devam eder. Sinaps sayılarında azalma yaşanırken nöronların kendilerini yenileme veya onarma yeteneği ile yeni nöronların oluşması devam eder. Eskiden sinaps sayılarında azalmanın yanı sıra nöronların kendilerini yenileme yeteneklerinin de kaybolduğuna ve yeni nöronların oluşmadığına inanılırken bugün bu düşüncenin tam aksi kanıtlanmıştır.

Merkezi sinir sistemi içten ve dıştan gelen uyarılara adapte olabilmek özelliğine sahiptir. Bu adaptasyon ile birçok önemli santral fonksiyonların yürütülebilmesi veya yetersiz adaptasyon sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkması söz konusudur. Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyarılara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Oluşan değişiklikler tek bir nöron ile sınırlı kalmayıp sinaps düzeyine ulaşırsa oluşan adaptif yanıt "sinaptik plastisite" olarak da adlandırılabilir. Sinir sisteminin adaptasyonunda sinaptik etkinliğin değişebilmesi rol oynar. Çevresel değişikliklere uyum ancak "öğrenme" yolu ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşir. Öğrenme iç ve dış uyarılara karşı merkezi sinir sisteminin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıttır. Öğrenmenin oluşabilmesi için nöronlarda sinaptik iletimde meydana gelen uzun süreli artış anlamına gelen "uzun dönem potansiyalizasyonu" (long-term potentiation=LTP) oluşması gerekmektedir. LTP'nin oluşması nöroplastisite veya sinaptik plastisite ile ilişkili adaptif bir yanıttır. Süreğen ve şiddetli stres

oluşturan nedenler depresyon gibi olumsuz nöroadaptif değişikliklere neden olurken, kısa süreli ve belli bir düzeyde stres öğrenme için temel oluşturan LTP için gereklidir.

Nöroplastisite ile nöronların dendritler gibi belli bir bölümünde veya bütününde bazı fiziksel değişiklikler ortaya çıkabilir. Ayrıca yeni nöron oluşumu, nöronların süregelen şiddetli stres gibi olumsuz etkenlere karşı dirençlerinde değişiklikler ve sinaptik etkinlikte artış veya azalmalar ortaya çıkabilir. Merkezi sinir sisteminde nöroplastik yanıtlarla ilişkili değişiklikler şöyle sıralanabilir:

- Dendritlerde dallanmanın azalması veya artması
- Dendritlerde kırılma
- Dendrit boylarında uzama
- Yeni sinaps oluşumu veya mevcut sinapsların ortadan kalkması
- Var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi (artması veya azalması)
- Yeni nöron oluşumu (Nörogenez)
- Nöron ölümü (Apoptoz)
- Temel beyin metabolitlerinde değişiklikler
- Mevcut nöronların hayatta kalma sürelerinde değişiklikler
- Mevcut nöronların stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması
- Mevcut nöronların uyarıya karşı sinaps sonrası potansiyellerindeki değişiklikler
- Nörotrofik faktörlerin etkinliklerindeki değişiklikler

Gelen uyarının şiddeti ve süresi ile merkezi sinir sisteminde birincil olarak yanıt verecek bölgenin özelliklerine bağlı olarak bu değişikliklerin biri, birkaçı veya hepsi ortaya çıkabilir. Sonuçta oluşan nöroplastisitenin niteliği ve ortaya çıkaracağı yeniden şekillenme de bu etkenlere bağlıdır. Yeni nöron oluşumu nörogenez olarak adlandırılmaktadır. Nörogenez hipokampusta ve koku merkezinde daha çok gözlenmektedir. Hipokampus nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampal hacimde ve nörogenezde artma görülürken sürekli stres durumları hipokampal hacimde ve hipokampal nörogenezde azalmaya neden olur (13).

Stres ve Depresyon

Depresyonun başlaması ve sürmesinde stresin önemli bir rolünün olduğu bilinmektedir. Ancak çevresel stresörlerin depresyondaki etkisi de genetik yatkınlıktan etkilenir. Çünkü genetik yatkınlık, sadece depresyona eğilimli oluşu değil, aynı zamanda bireyin strese cevabının doğasını ve hatta stresli olaylara maruz kalma ihtimalini bile değiştirebilir. Depresyon ataklarından önce birçok kez şiddetli bir stresörün olduğu ve erken çocukluk döneminde yaşanan olumsuz deneyimlerin erişkin hayatta depresyon riskini arttırdığı bilinmektedir. Genetik ve genetik olmayan faktörlerin birbirlerini tamamlayıcı biçimde, perinatal dönemden peripubertal döneme kadar uzanan bir gelişimsel dönem boyunca etkileşerek, bireyin depresyona yatkınlığını veya çevresel stresörlere karşı kırılganlığını arttırdıkları düşünülmektedir. Hatta annenin gebeliği süresince yaşadığı stres ve anksiyetenin bile hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen hiperaktivitesi vasıtasıyla çocuğun beyin gelişimini etkileyebileceği ve ileride depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklara yatkınlık oluşturabileceği öne sürülmektedir (14).

İnsan beyni 100 milyar nöron ve bunun 10 katı kadar glia hücresi içermektedir. Hücreler fonksiyonel birimler şeklinde organize olmuştur ve her birimin özgül rolleri vardır. Her hücre aynı genetik materyale sahip olmakla beraber, farklılaşma yoluyla genotipin farklı kısımlarını aktif olarak kullanarak değişik işlev ve özellikler sergiler. Nöronların çoğunluğu doğum esnasında bulunmakla beraber doğumu takip eden 3 yıl içinde nöronal göç, aksodendritik projeksiyon, miyelinizasyon, sinaptogenez ve nörokimyasal farklılaşma oluşur. Beyin geliştikçe nöronlar, kimyasal “mikroçevresel” uyarılara cevap olarak göç eder ve farklılaşır. En önemli uyarılar kimyasal iletileridir. Bu yüzden beyin organizasyonunda “stres cevabı” çok önemlidir. Gerçek ya da algılanan tehlikeye verilen adaptif fizyolojik yanıtlar serisi; beyin, otonomik sinir sistemi, HPA ekseni ve immün sistemde karmaşık, interaktif nörofizyolojik reaksiyonları içerir. Stres; belli bir süre, sıklık ve şiddette olduğunda değişim başlar. Stres cevabına aracılık eden nörokimyasal sistemler değişerek gelecekteki stresörlere karşı daha duyarlı hale gelir. Nörokimyasal olaylar zinciri, gen ekspresyonunun değişimi ile

sonuçlanır. Yeni gen ürünleri, duyarlılık, öğrenme, bellek süreçleri ile gelişmekte olan beyindeki farklılaşma ile ilişkili yapısal kalıcı değişikliklere yol açar. Kimyasal ileticilerin gelişmekte olan beyindeki ana nörogelişimsel süreçlerde önemli rolleri vardır. Çocuklukta katekolamin aktivitesinde travma ile ilişkili değişimler beyin gelişimini etkileyerek beyin işlevlerini bozabilmektedir. Prenatal ya da maternal travmatik stresin nörogelişim üzerinde önemli etkisi olduğuna dair deliller de mevcuttur. Genel olarak, travma ne kadar erken oluşmuş ve şiddetliyse, nörogelişim o ölçüde bozulacaktır (15).

Genetik olarak yatkın bireylerde, hipokampustaki stresle indüklenen değişimlerin depresyon gelişiminde ana etken olabileceği söylenmiştir. Hipokampusun deklaratif bellek ve uzamsal öğrenmedeki rolü ortaya konmuş olup MDB hastalarında hipokampus bağımlı bilişsel işlevlerde bozukluk olması, depresyonda hipokampus disfonksiyonunun rolü olduğunu desteklemektedir. Buna ek olarak hipokampusun MDB'de rolleri olduğu bilinen prefrontal korteks ve amigdala ile de bağlantıları bulunmaktadır.

Depresif hastaların yaklaşık %50'sinin HPA eksen bozukluğu gösterdiği ve kortizol seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. HPA eksen aktivasyonu strese verilen primer fizyolojik cevaplardandır. Hipokampus, içerdiği yüksek oranda glukokortikoid alıcılarına bağlı olarak strese duyarlı bir alandır. Hipokampus aynı zamanda HPA eksen aktivitesinde düzenleyici bir role de sahiptir. Dolayısıyla, MDB atakları yüksek glukokortikoid seviyelerine ve hipokampusta stresle indüklenen morfolojik hasara yol açmakta; bu da HPA eksen aktivite artışı ve hipokampal atrofi ile sonuçlanabilmektedir. Son zamanlardaki veriler erişkinde hipokampal nörogenezin HPA ekseninden etkilendiğini; hipokampal hacim, morfoloji ve nörogenezde stresle indüklenen azalmaların glukokortikoid bağımlı olduğunu göstermektedir.

Hipokampal disregülasyonun moleküler ve hücresel temelini araştıran çalışmalar hipokampal nöronal plastisitede rolü olan nörotrofik ve nörojenik mekanizmalara odaklanmıştır. Beyin görüntüleme çalışmaları; MDB'li olgularda hipokampal hacim azalması olduğunu göstermektedir. Bu durum hipokampustaki nörogenez ve nörotrofik faktör ekspresyonunda stresle

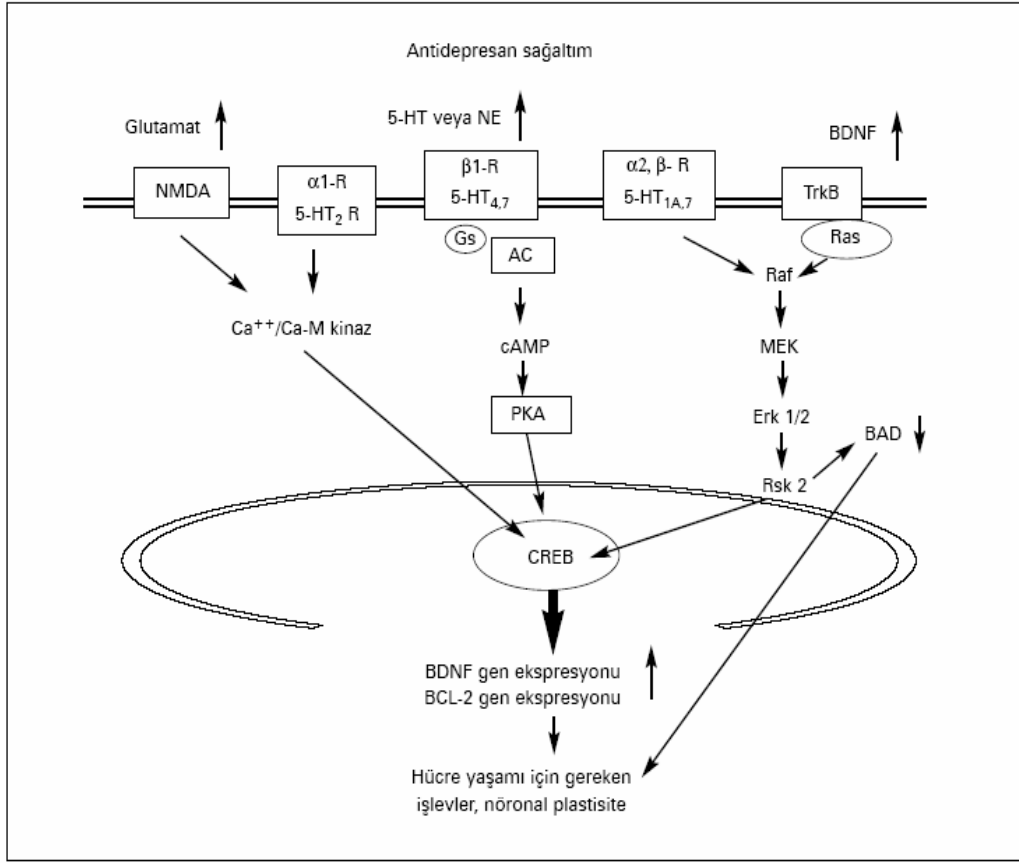
indüklenen değişikliklere bağlı olabilir. Farmakolojik ve somatik antidepresan tedaviler erişkin hipokampal nörogenezi ve nörotrofik faktör ekspresyonunu arttırmakta, dolayısıyla stresin hipokampal atrofi üzerine olan etkisini durdurup geriye döndürebilmektedir (20).

Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörler; nöronların gelişimi ve korunması için büyük öneme sahip olan moleküllerdir. Büyüme için gereken trofik desteği sağlayarak hücrelerin hayatta kalmasını artırmanın yanı sıra hücre ölüm döngüleri üzerine inhibitör etkiler de göstermektedirler. Bu işlevleri hücre zarı alıcılarına bağlanıp hücre içi sinyal ileti döngülerini düzenleyerek gerçekleştirmektedirler (16). İlk tanımlanan nörotrofik faktör olan nöron büyüme faktörü (NGF) Levi-Montalcini, Hamburger ve Cohen tarafından nöronların morfolojik yapılarını korumaları ve büyümelerini araştıran çalışmaların sonucunda bulunmuştur. NGF, hedef organ (nöron) tarafından salgılanmakta ve akson terminallerindeki alıcılarına bağlandıktan sonra retrograd taşıma ile geriye doğru taşınmaktadır. Bu sistem diğer endokrinolojik sistemlerden hedef organın aynı zamanda salgılayıcı organ olması nedeniyle farklılık gösterirken daha çok vücut savunma sisteminde görev alan hücreler ile benzerlik göstermektedir. Bir başka deyişle, nöron yaşamak, farklılaşmak ve nöroplastisite için kendi salgıladığı nörotrofik faktörlere gereksinim duymaktadır (17).

Nörotrofik faktörler arasında en iyi tanımlanmış grup nörotrofinler olarak adlandırılan BDNF, nöron büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 3 (NT-3) ve nörotrofin 4 (NT-4) 'ten oluşan gruptur (16). Nörotrofik faktörler iki değişik alıcı üzerinden etki gösterirler; yüksek bağlanma gösterdikleri tirozin kinaz alıcıları (Trk) ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik alıcı p75'tir. P75 Trk alıcıları ile karmaşık bir yapı oluşturarak sinyal iletimini düzenler. NGF, Trk A alıcısına bağlanırken; BDNF ve NT-4 Trk B alıcısına; NT-3 ise Trk C alıcısına bağlanmaktadır. Nörotrofik faktörler alıcılarına bağlandıktan sonra alıcıları ile beraber hücre içine alınmaktadır (17).

Bugün, nörotrofik faktörlerin çoğunun etkilerini şu yolları etkileyerek gösterdiklerine inanılmaktadır: Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) döngüsü, fosfotidilinositol-3 kinaz (PI3K)–Akt döngüsü ve fosfolipaz C döngüsü. MAPK döngüsünün aktivasyonu, önemli bir proapoptotik protein olan Bad fosforilasyonunun indüklenmesi ve majör antiapoptotik protein olan Bcl-2 ekspresyonunun artması yoluyla apoptozu inhibe etmektedir. Bu etkide cAMP yanıt elemanı bağlayan protein (CREB) önemli role sahiptir (15). CREB, cAMP'nin genetik transkripsiyondaki pozitif etkisini artıran bir proteindir. CREB, bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve bazı proteinlerin genetik transkripsiyonunu hızlandırır. Gen transkripsiyonunun artması ile nöroplastisite için gerekli olan nörotrofinlerin ya da ilgili bazı proteinlerin üretimi artar. Uzun dönem antidepresan tedaviyle hipokampusta CREB düzeylerinin arttığı ve CREB'in indüksiyonu için geçen sürenin antidepresan etkinin ortaya çıkması için gereken 10-21 günlük süreye denk düştüğü gözlenmiştir (Şekil 1). Hipokampusta CREB ve BDNF'nin etkileri aynı grup nöronlarda gözlenmektedir. CREB'in işlevlerinde azalma olmasının BDNF eksikliğine katkı sağlayacağı bildirilmiştir. Antidepresanların hipokampusta CREB ve BDNF'yi aktive ettikleri ve bunun hipokampusu yüksek glukokortikoid seviyesi gibi stres verici uyarılardan koruduğu saptanmıştır (16).



Şekil - 1: Hücre içi sinyal yolları (16)

Beyin Kaynaklı Nörotrofik faktör (BDNF):

Depresyon ile ilgili araştırmalar sonucunda BDNF'nin diğer nörotrofik faktörlere göre daha fazla öne çıktığı görülmektedir. BDNF sinirlerin büyümesinden sorumlu küçük dimerik bir proteindir. Beynin gelişme döneminde immatür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Nöronların yaşamlarını sürdürmesinde rol oynar. Noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişmesini güçlendirip, onları toksik zedelenmelerden korur. Dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler (16). Sıçanlarla yapılan bir çalışmada korteksten elde edilmiş nöron kültürüne BDNF uygulandığında dendrit ve sinapslarda gelişmenin arttığı gözlenmiştir (18). Yine sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada ise striatumdaki hücrelerin bir grubuna BDNF geni implante edildikten sonra tüm hücrelere nörotoksin uygulanmış ve implantasyon

yapılan hücrelerde diğer hücrelerin tersine serotonin ve dopamin kaybı olmadığı gözlenmiştir (19). Elde edilen bu sonuçlar BDNF'nin nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve nöroplastisite ile ilişkisi bulunduğu görüşünü desteklemektedir (16).

BDNF, özellikle hipokampus ve korteksteki nöronlar tarafından üretilmektedir. Sinaptik taşınma ve hücreyel uyarılabilirliği etkileyerek adaptif davranışlar ve öğrenme ile ilgili bir mekanizma olan LTP gibi sinaptik değişiklikleri modüle etmektedir. Hipokampusta BDNF düzeylerini hızlıca artıran iki uyarıcı egzersiz ve öğrenmedir. Nöronal aktivite, BDNF gen transkripsiyonunu, BDNF mRNA'nın dendritlere taşınmasını ve sinaptik aralığa BDNF proteininin salınmasını uyarmaktadır. BDNF, hipokampal ve kortikal nöronların yanı sıra bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların hayatta kalmasına da etkili olmaktadır (20).

Çeşitli hayvan modellerinde hem akut hem süreğen stresin BDNF ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Hayvanlarda süreğen stresin limbik beyin yapılarında atrofiye yol açtığı da bilinmektedir. Bu duruma nöronal aktivite, stres cevabı ve adaptasyonda kritik rolleri olduğu bilinen mineralokortikoid, glukokortikoid ve N-metil-D-aspartat (NMDA) alıcıları aracılık eder. Stres nedeniyle kortizol ve glutamat gibi uyarıcı kimyasal ileticilerin salınması, alıcı sonrası döngülerin aktivasyonuna ve mitokondri aracılığıyla salınan kaspazlar yoluyla nekrotik ya da apoptotik hücre ölümüne yol açar. Mitokondri zarı üzerinde yer alan proapoptotik ve antiapoptotik proteinler arasındaki denge hipokampal nöronların hayatta kalması açısından kritik öneme sahiptir. Bu noktada BDNF'nin antiapoptotik bir protein olan Bcl-2'yi artırıcı etkileri dikkat çekicidir. BDNF, Trk B alıcılarına bağlanarak MAPK/ERK döngüsünü aktive etmekte ve bunun sonucunda artan CREB transkripsiyonu sinaptik plastisite ve nöron hayatta kalımı için gereken Bcl-2 sentezini artırmaktadır.

Depresyonda nöroplastisitenin bozulduğu hipotezi; stres ve depresyonun hipokampal hacim azalmasına ve limbik sistemde hücre kaybına yol açtığını gösteren klinik öncesi ve klinik çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Depresyonda olduğu ileri sürülen hücre ölümüne ait

mekanizmalar; nörotrofik mekanizmaların hasarı, glukokortikoid ve uyarıcı kimyasal iletilci seviyelerinin artışı, glial hücre değışiklikleri ve nörogenizin ikincil olarak baskılanması şeklinde sıralanmaktadır. Depresyonun nörotrofin hipotezine göre, BDNF; plastisiteyi düzenlemesi, hücre ölüm döngülerini baskılaması ve hücrelerin hayatta kalmasını sağlayan proteinleri artırması nedenlerinden dolayı temel öneme sahiptir (21). Hayvan modellerinde oluşturulan depresif durumların beyinde azalmış BDNF seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve merkezi BDNF uygulanmasının depresif durumu düzelttiğini gösteren çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir (22).

BDNF'yi kodlayan gende sık rastlanan bir polimorfizm "Val" ve "Met" allelleri oluşturmaktadır. Bu polimorfizm, BDNF'nin hücre içi iletim ve salınımını etkilemektedir. Met alleleline sahip olanların hipokampuslarının doğumdan itibaren göreceli olarak küçük olduğu; dinlenme durumunda hipokampal hipoaktivite, öğrenme esnasında hipokampal hiperaktivite gözlendiği ve hipokampal bellek fonksiyonlarının azaldığı saptanmıştır. Bu durum hipokampusun strese duyarlılığındaki artışa katkıda bulunabilmektedir (38).

Depresyon ve BDNF arasındaki ilişkiye değinen klinik çalışmalar giderek artmaktadır. Pek çok çalışmada tedavi almayan majör depresyon hastalarının serum BDNF seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (23-28). Literatürde BDNF düzeyleri ile özkıyım davranışı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda özkıyım girişiminde bulunan depresif hastaların bulunmayanlara ve kontrollere kıyasla düşük BDNF düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır (29-31). Çalışmalar düşük BDNF seviyelerinin antidepresan tedavi ya da elektroşok tedavisi sonrası yükseldiğini saptamıştır (32-37). Pek çok araştırma, BDNF'nin farklı antidepresan tedaviler için "son ortak yol" olduğunu ileri sürmekte ve süreğen antidepresan tedavinin (2 haftadan uzun süre) erişkin hipokampusunda nörogenizi hızlandırdığını; plastisite ve hücrelerin hayatta kalmasında rolü olan cAMP ve nörotrofin iletilci yolları düzenlediğini göstermektedir. CREB ve BDNF antidepresanlara verilen tedavi cevabının anahtar öğeleridir (20).

Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF):

VEGF, pek çok dokuda endotel hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve damar geçirgenliğini indüklemeye özelliklerine sahip olan anjiogenik bir sitokindir. VEGF, makrofajlar, keratinositler, T hücreleri, böbrek ve düz kas hücrelerinin yanı sıra çeşitli tümör hücreleri tarafından da üretilir (39). VEGF'nin, erişkin hipokampusunda nörogenezi ve nöron proliferasyonunu kolaylaştırıcı etkileri bulunmaktadır (40). VEGF, apoptozu inhibe ederek ve ilgili vasküler-nöronal ağların gelişimini indükleyerek beyinde nöronlar açısından koruyucu bir faktör olup, öğrenme ve bellek gibi hipokampal süreçlerde rolü olan sinaptik plastisite ve sinaptik transmisyonda da rol alır (41, 42). Stresin hipokampusta VEGF ekspresyonunu azalttığı (43) ve elektroşok tedavisi sonrası VEGF ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (44).

İnsan VEGF geni kromozom 6p21.3'te bulunur. Genin promotor bölgesinde yer alan bazı polimorfizmlerin amyotrofik lateral skleroz, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Iga ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada MDB hastalarında periferik lökositlerde kontrol grubuna kıyasla yüksek seviyede VEGF ekspresyonu olduğunu saptamışlardır. Antidepresan tedavi sonrası artmış olan seviyeler düşmüş ve azalma süresinin klinik iyileşme ile paralellik gösterdiği saptanmıştır (45). Bir başka çalışmada ise tedavi edilmiş depresyon hastaları ve kontrol grubu arasında plazma VEGF seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (46). Yine bir başka çalışmada depresif hastalar ve sağlıklı kontroller arasında serum VEGF seviyelerinde farklılık saptanamamış olmakla birlikte, VEGF'nin duygu durumu bozukluklarının çeşitli alt tiplerinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (47). Kahl ve arkadaşlarının çalışmasında sınır kişilik bozukluğu eş tanıılı MDB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum VEGF seviyelerinin arttığı saptanmış ve bu artışın depresyonda görülen endokrin değişikliklere benzer şekilde koruyucu bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür (48).

Diğer Nörotrofik Faktörler:

NT-3, hipokampusun dentat girusunda yoğun olarak bulunan bir nörotrofik faktördür. MDB'li yaşlı hastaların serebrospinal sıvılarında (49) ve özkıyım kurbanlarının hipokampuslarında (50) artmış olarak bulunmuştur. Preklinik çalışmalar sıçan hipokampusunda tekrarlayan stres sonrası artmış NT-3 ekspresyonu tespit etmiştir ancak zıt veriler de mevcuttur (20).

NGF'nin de erişkin beyninde hücre sel hayatta kalma ve sinaptik plastisite üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak antidepresan etki mekanizmasındaki rolü tam olarak belirlenememiştir (51).

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), santral sinir sisteminde büyümeyi kolaylaştırıcı etkileri olan bir polipeptid hormondur. Primer olarak karaciğerde sentezlenip kan dolaşımına katılmakla beraber, santral sinir sisteminde de üretilmektedir. Kan beyin bariyerini geçtiği için hem dolaşımdaki hem de endojen olarak sentezlenen IGF-1, hipokampustaki nöronal fonksiyonu etkilemekte ve hipokampal nörogenezde de önemli rol almaktadır (20). Kronik antidepresan tedavi hipokampustaki IGF-1 protein ekspresyonunu artırmaktadır ve antidepresanlara verilen hücre sel cevabın en azından kısmen IGF-1 ile regüle edildiği söylenebilir (52).

Fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2), nöronların hayatta kalması ve olgunlaşmasını destekleyen bir progenitör hücre mitojenidir. Astrositler ve hipokampal piramidal hücreler tarafından eksprese edilir. Hipokampustaki tirozin kinaz alıcılarına bağlanır. MDB hastalarında FGF-2 ve alıcılarının ekspresyonunda değişme olduğu ve bu değişmenin antidepresan tedavi ile geri dönebildiği gözlenmiştir (53). Stres ve glukokortikoidlere maruziyet FGF-2 ekspresyonunu değiştirerek MDB hastalarının hipokampusunda morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilmektedir. Bu sonuçlar antidepresanların hipokampal nörogenezi artırmalarının bir yolunun da FGF-2 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Siliyer nörotrofik faktör (CNTF) ve **glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF)** gibi diğer bazı nörotrofik faktörlerin de hipokampusun dentat girusunda nörojenik etkileri olduğu yönünde veriler vardır.

Bu bulgular stres ve antidepresan cevabın oluşumunda birden fazla büyüme faktörünün rol aldığını göstermektedir. Nöronal aktivitenin artması ya da azalması BDNF, VEGF gibi faktörlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu genlerin promotor bölgelerindeki düzenleyici elemanlar (CREB) da bu sürece katkıda bulunmaktadır. Bu faktörlerden birinde eksiklik ya da işlev bozukluğu olduğunda önemli nöronal süreçlerin diğer faktörler tarafından kontrol edilerek kompensasyon sağlandığı düşünülebilir. Bir diğer olasılık da her bir faktörün benzer ve farklı tamamlayıcı etkilerle hücrel ve davranışsal sağlığa katkıda bulunduğudır. Nörotrofik faktörlerin stres ve antidepresan tedavi cevabına olan etkileri ve aralarındaki ilişki tüm bu olasılıkların geniş çaplı araştırmalarla açıklığa kavuşturulması ile anlaşılacaktır (20).

Leptinin Fizyolojik Etkileri

Leptin, ob geninin bir ürünü olan bir adipozit doku hormonu olup, ilk kez Friedman tarafından 1994 yılında yağ dokusundan klonlanmıştır. Aynı yıl, Zhang farelerde obezite (ob) genini ve onun insan homologunun yapısını tanımlamıştır. Bu ob geninin ürününe Yunanca zayıf anlamına gelen “leptos” kelimesinden geliştirilmiş leptin adı verilmiştir. Ob geni insanda 7 – α 31.3 kromozomunda bulunmaktadır. Leptin ilk kez erişkin hayvanlarda primer olarak beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusunda saptanmıştır. Yüz atmış yedi aminoasitten oluşmaktadır. Yirmi bir aminoasitlik kısmı adipozitlerden salındıktan sonra ayrılır, geriye 146 aminoasitten oluşan aktif kısmı kalır. Bu aminoasit yapı memelilerin %80'inde homologdur. Leptin plazmada serbest veya proteinlere bağlı olarak dolaşır (54). Leptin salınımının sirkadyen ve pulsatil bir ritmi vardır. Leptin seviyeleri sabahtan akşama kadar monoton bir şekilde artarak gece uykusunun erken döneminde en yüksek düzeyine ulaşır (55). Leptin, yaşlanmayla birlikte azalır. Bu azalma kadınlarda daha belirgin olup vücut kitle indeksi ve diğer endokrin değişikliklerden bağımsızdır. Leptin alıcıları (obR) vücutta yaygın olarak periferde; karaciğer, kalp, böbrekler, akciğerler, ince barsak, testisler, overler, dalak, pankreas ve yağ dokusunda bulunur. Beyinde ise yoğun olarak

hipotalamusta arkuat, ventromedial, dorsomedial, lateral hipotalamik, paraventriküler çekirdeklerde bulunmaktadır. Leptin alıcıları hipotalamus dışında hipokampus, serebellum, amigdala ve beyin sapı gibi yapılarda da bulunmakta ve çeşitli işlevler görmektedir (54).

Yağ hücreleri sayı ve boyut olarak büyüdükleri zaman ob geni leptin üreterek dolaşıma salıvermeye başlar. Leptin hipotalamusa ulaştığı zaman gıda alımını azaltarak enerji harcanmasını artırır. Bunu hipotalamustaki ventromedial çekirdek yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Leptinin hipotalamustaki bir diğer etkisi de nöropeptid Y'yi (NPY) azaltmasıdır. NPY, hipotalamustaki arkuat ve paraventriküler çekirdeklerden salınır ve en önemli iştah açıcı hormonlardandır. Leptin, NPY sentezini veya NPY'ye duyarlılığı azaltarak yiyecek alımını kısıtlar. Hipotalamik leptin alıcıları termogenez, nöroendokrin fonksiyon ve kemik oluşumunun düzenlenmesinde de rol almaktadır. Leptinin hipotalamustaki diğer hedefleri, melanin stimüle edici hormon (MSH), orexin, kortikotropin salıcı hormon (CRH), proopiomelanocortin (POMC), kokain ve amfetamin düzenleyici hormon (CART) gibi nöropeptidlerdir (56, 57). Komori ve arkadaşları, leptinin ventromedial hipotalamik çekirdeğin dorsomedial bölgesinde BDNF ekspresyonunu indüklediğini ve bu şekilde BDNF'nin ventromedial ve dorsomedial hipotalamik çekirdeklerde tirozin kinaz reseptör B aracılığıyla anoreksijenik etkiler gösterdiğini ileri sürmektedir (58).

Leptin kilo alımıyla artmasına ve kilo kaybıyla azalmasına karşın bir antiobezite hormonu değildir. Leptin seviyesini etkileyen birçok faktör vardır. Bunlardan obezite, aşırı beslenme, bozulmuş böbrek fonksiyonları, insülin, glukoz, glukokortikoidler, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), östrojen, endotoksin, interlökin-1 (IL-1) ve alkol serum leptin seviyesini artırırken; androjenler, açlık, beta adrenerjik alıcı antagonistleri, büyüme hormonu (GH), somatostatin, c-AMP, serbest yağ asitleri, soğuğa maruz kalma, egzersiz ve sigara ise serum leptin düzeyini azaltır (54).

Leptin konsantrasyonu cinsiyetler arası farklılık gösterir. Kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Nedeni tam olarak bilinmese de, bu durumun erken çocukluk döneminden itibaren bu şekilde geliştiği düşünülmektedir. Bu

durumun kadın ve erkek yağ dokusunun farklı yapısı ve kadınlarda vücut yağ oranının daha yüksek olmasıyla ilgili olduğu düşünülmüştür. Ancak vücut kitle indeksi ve mutlak yağ kitlesi değişkenleri sabit tutulduğunda da kadınlarda leptin düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumun diğer bir nedeni androjenlerin leptin salıverilmesini azaltması olabilir (54). Kadınlarda menstrüel döngünün luteal fazında leptin düzeyinin yükselmesi ve menapoz sonrası dönemde azalması, puberte başlangıcında plazma leptin konsantrasyonunun artması ve overlerde, uterus ve testislerde leptin alıcılarının gösterilmiş olması, gebelik döneminde leptin seviyelerinin yükselmesi leptin sekresyonunda cinsiyet hormonlarının önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Östrojenlerin leptin üretimini artırdığını tespit eden çalışmaların yanı sıra etkisiz olduğu sonucuna ulaşan çalışmalar da vardır. Testosteronun ise leptin salıverilmesi üzerine negatif etkisi olduğu belirtilmektedir (59, 60). Leptin, hipotalamustan gonadotropin salan hormon (GnRH); hipofizden ise lüteinizan hormon (LH) ve folikül stimüle eden hormon (FSH) salıverilmesini artırmaktadır. Böylece leptin, üreme fonksiyonunu merkezi (hipotalamik-pitüiter) ve çevresel (gonadlar) düzeydeki etkileriyle düzenlemektedir (57, 61).

Leptinin HPA eksenini üzerinde hem hipotalamik hem de adrenal seviyede baskılayıcı etkisi bulunmaktadır. Leptin, CRH mRNA üretimini azaltmakta ve adrenokortikal dokuda bulunan ob alıcıları aracılığıyla adrenal steroidogenezi direkt olarak baskılamaktadır. Belki de bu durum nedeniyle leptin ve kortizolün sirkadyen ritimleri birbirine terstir. Glukokortikoidlerin leptin salıverilmesi üzerine olan etkileri ise net değildir. Bazı çalışmalarda glukokortikoidlerin suprafizyolojik dozlarının leptin sekresyonunu artırdığı gözlenmiştir. Fizyolojik stres durumunda artan kortizol seviyelerinin ise leptin konsantrasyonunda değişime yol açmadığı, dolayısıyla HPA ekseninin akut olarak leptin salıverilmesini düzenlemediği belirtilmiştir (62).

Yapılan araştırmalar, leptinin vücut metabolizması ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Tiroid hormonlarının in-vitro adipozitlerden leptin salıverilmesini düzenlediği, leptin alıcısı mutasyonu olan hastalarda hipotiroidi ve tiroid salgılatıcı hormona (TRH) tiroid stimüle edici hormon

(TSH) yanıtında gecikme gözleendiği, in-vitro olarak leptinin TRH nöronlarından TRH sentezine yol açtığı belirlenmiştir (63).

Leptin, hipofiz bezinde bulunan alıcıları sayesinde GH salıverilmesini de etkilemektedir. Leptinin hipotalamik somatostatin gen ekspresyonunu etkilediği ve GH sentezi üzerine artırıcı etkisi olduğu bildirilmiştir. GH fazlasının leptin seviyelerinde ve vücut yağında azalmayla ilişkili olduğu bilinmektedir. GH eksikliği ile giden hipopituiterizmi olan erişkinlerin vücut yağ kitlelerinin arttığı ve leptin konsantrasyonlarının yükseldiği gözlenmiştir (56).

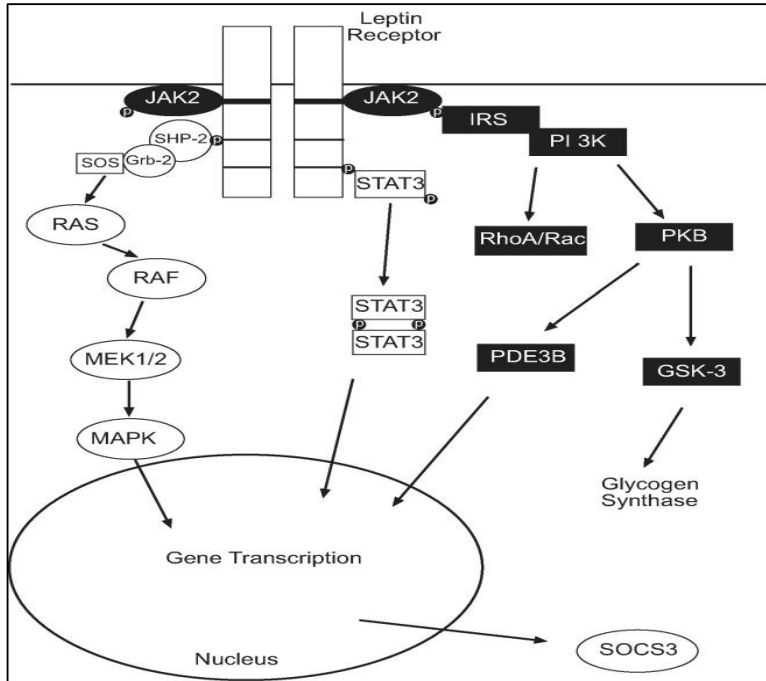
Leptin ve insülin santral ve periferik olarak aynı yolak üzerinden (PI3K) çalışmaktadır. Leptin alıcıları pankreastaki α ve β hücreleri üzerinde bulunmaktadır. Bu durum insülin ve leptin etkileşiminin enerji regülasyonunun sağlanmasında önemli olduğunu düşündürmektedir. İnsülinin in-vitro olarak kobay ve insan çalışmalarında leptin üretimini artırdığı gözlenmiştir. Bunun da insülinin adipozit hücreler üzerine olan trofik etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Leptinin insülinle birlikte veya bağımsız olarak hipotalamusu etkileyerek NPY'yi baskıladığı, anoreksijenik bir faktör olan proopiomelanokortini uyardığı ve iştahı azalttığı düşünülmektedir. Leptinin temel fonksiyonlarından birinin enerji üretimini karbohidratlardan yağlara kaydırmak olduğu düşünüldüğünde, stres durumunda hızlı ATP üretimini sağlayan karbohidrat metabolizmasının kullanıldığı ve leptin düzeylerinin azaldığı varsayılabilir (64).

Leptin ve Hipokampal Sinaptik Plastisite

Merkezi sinir sisteminde hipotalamus, hipokampus, korteks ve serebellum başta olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde yüksek seviyelerde leptin mRNA, ob proteini ve leptin immünoreaktivitesi saptanmıştır. Beynin hipokampus, talamus, beyin sapı, serebellum, olfaktör traktus, substantia nigra ve piriform korteks gibi hipotalamus dışında yer alan ve enerji düzenlenmesiyle ilişkisi olmayan bölgelerinde de leptin alıcısı ekspresyonunun olması bu hormonun enerji homeostazını sağlamanın yanında merkezi sinir sistemi açısından temel bir modülatör rol oynadığını

düşündürmektedir. Leptin, beyin kan bariyerini alıcı aracılı iletim sistemi yoluyla geçerek ya da serebrospinal sıvı aracılığıyla taşınarak beyine ulaşmaktadır. Leptin aynı zamanda merkezi sinir sisteminde lokal olarak da üretilmektedir. Vazopressin ve oksitosin gibi nöropeptidlere benzer şekilde nöronların dendritlerinden salınabilmekte ve nöronal uyarılabilirlik ve sinaptik fonksiyonu düzenlemektedir (65, 66).

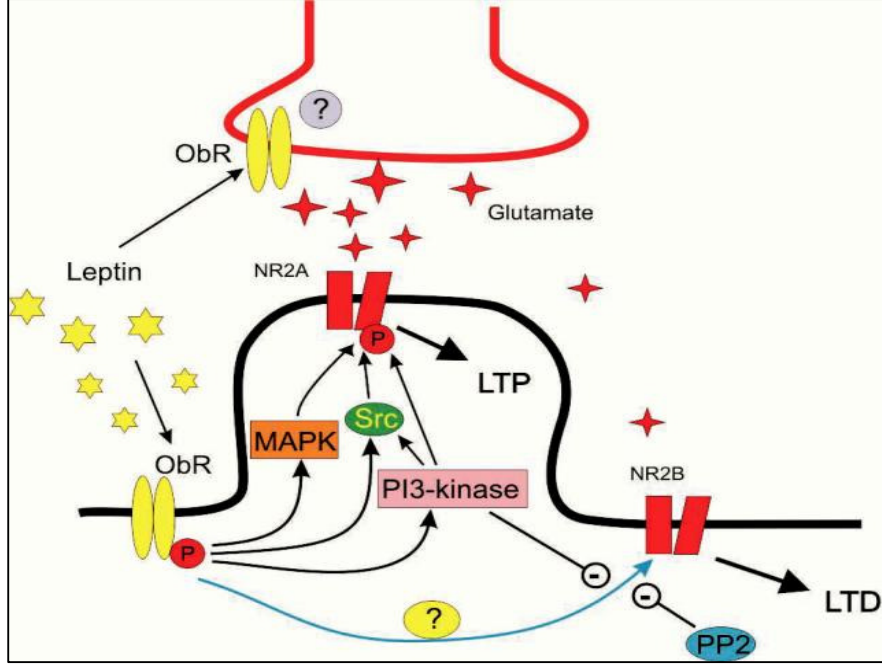
Şimdiye kadar en az altı leptin alıcısı izoformu tanımlanmıştır. Leptin alıcıları, sınıf 1 sitokin alıcı ailesi ile homoloji sergilemektedir. Diğer sitokinlere benzer şekilde leptinin alıcısına bağlanmasıyla janus tirozin kinazlar (JAKs), özellikle JAK2, aktive olmaktadır. JAK2 aktivasyonunu takiben transkripsiyon sinyal iletici ve aktivatörleri (STAT), insülin alıcısı substrat proteinleri (IRS), fosfoinositol 3 kinaz (PI3K) ve Ras-Raf-MAPK ileti zinciri de aktive olmaktadır. Leptin, sitokin sinyal supresör 3 (SOCS3) mRNA ekspresyonunu da indükleyerek leptin alıcısı aktivitesini transkripsiyonel seviyede kontrol etmektedir (Şekil 2).



Şekil - 2: Leptinin aktive ettiği sinyal yolları (66)

Hipokampus, öğrenme ve bellek süreçlerinde kritik role sahip bir beyin bölgesidir. Hipokampus, uyarıcı sinaptik transmisyonda uzun süreli artış anlamına gelen LTP fenomeninin olduğu beyin bölgesidir. Öğrenme ve bellek süreçleri için LTP'nin oluşması gerekmektedir. Hipokampusun CA1 bölgesinde oluşan N-metil-D-aspartat (NMDA) alıcısı bağımlı LTP, uzamsal bellek açısından özellikle önemlidir (66). Fonksiyonel olmayan leptin alıcılarına sahip genetik olarak obez kobaylarda hipokampal LTP oluşumu bozulmuştur. Bu kobaylar uzamsal bellek işlevlerini gerçekleştirmekte de zorluk yaşamaktadırlar (67). Leptinin hipokampal dentat girusa direk olarak verilmesi bu bölgede oluşan LTP'yi güçlendirmektedir (68). Hipokampusun CA1 bölgesine leptin uygulamasının kobayların bellek süreçlerini iyileştirdiği gözlenmiştir. Shanley ve arkadaşları hipokampusa leptin uygulamasının kısa süreli potansiyalizasyonu (STP) LTP'ye çevirdiğini göstermişlerdir. Tüm bu bulgular leptinin hipokampal sinaptik plastisitede rolü olduğunu işaret etmektedir (69).

NMDA alıcıları, LTP'yi düzenleyen hormonların ana hedefidir. Leptin NMDA alıcı fonksiyonunu güçlendirme yoluyla hipokampal LTP oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Leptin NMDA alıcılarının NR2A ve NR2B alt ünitelerini etkilemektedir. NMDA alıcı aktivitesinin güçlendirilmesinde leptinin alıcısına bağlanmasıyla aktive olan PI3K ve Ras-Raf-MAPK yolları ile Src tirozin kinazların aktivasyonu önem taşımaktadır. GABA-A alıcısı aracılı hızlı baskılayıcı sinaptik taşınmanın inhibe olduğu veya hücre dışı magnezyum seviyelerinin azalmasına bağlı olarak nöronal uyarılabilirliğin çok arttığı durumlarda, leptin yine NMDA alıcıları aracılığıyla uzun süreli depresyona (LTD) yol açabilmektedir. Bu durum MAPK aktivasyonundan bağımsız olup PI3K ve kalsinörin (PP2B) tarafından negatif şekilde düzenlenir (Şekil 3).



Şekil - 3: Leptinin hipokampal sinaptik plastisite üzerine etki mekanizmaları (66)

Hafif amneziden demansa kadar uzanan bilişsel bozuklukların diyabet gibi obezite ile ilişkili hastalıklarda görülebildiği bilinmektedir. Obezite, diyabet açısından önemli bir risk faktörü olup obez bireylerde dolaşımdaki yüksek leptin seviyelerine rağmen leptin direnci bulunmakta ve bu durum diyabetle ilişkili bilişsel sorunlara yol açabilmektedir. Hipotalamik yetersizlikle ilgili pek çok belirtinin görüldüğü multisistemik bir hastalık olan Prader-Willi sendromu olan bireyler morbid obez olup, IQ seviyelerine göre beklenenden fazla bilişsel bozukluk göstermektedirler. Düşük bilişsel fonksiyonun obezite ve hipertansiyonla ilişkisi de gösterilmiştir. Son zamanlardaki çalışmalar dolaşımdaki leptin seviyesindeki düşüklük ile Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişkiye de değinmektedir (66).

Leptin ve Depresyon

Leptinin birçok çevresel ve merkezi etkilerinin bulunması ve endokrin sistemle etkileşim halinde olması, yeni araştırmaların yolunu açmıştır.

Yapılan araştırmalarda obezitedeki rolü dışında, diyabet, iştah, termogenez, immün sistem üreme, uyku ve cinsel davranışla ilgili işlevleri saptanmıştır. Bu durum leptinin depresyon, anksiyete, anoreksiya nevroza, bipolar bozukluk, borderline kişilik bozukluğu, alkol kullanım bozuklukları, psikotroplara bağlı kilo değişiklikleri gibi biręok psikiyatrik durumdaki rolü ile ilgili araştırmaların yapılmasına neden olmuştur (54).

Depresyon tedavisinde günümüzde kullanılan antidepresanlar kimi zaman etkililik, etki başlangıcı ve tolerabilite açısından beklentileri karşılayamamaktadır. Depresyon hastalarının bir kısmı mevcut antidepresanlara yanıt vermemekte, yanıt verenlerin ise yarıdan azı tam düzelmeye ulaşabilmektedir. Bu durum farklı mekanizmalar üzerinden etki edebilecek yeni antidepresanların geliştirilmesi ihtiyacını doğurmaktadır. Bir adipozit doku hormonu olan leptin, endokrin sistemle olan ilişkisi, çevresel ve merkezi etkileri nedeniyle depresyon patogenezinde rol alabileceği ve antidepresan özellikleri olduğu düşünölen bir moleküldür.

Süreğen stres, insanlarda depresyonun ortaya çıkmasına yatkınlık sağlayan ve katkıda bulunan bir faktördür. Süreğen strese maruz bırakılan kobayların insanlardaki depresyona benzer şekilde davranışsal bozukluklar ve endokrin anormallikler sergiledikleri gözlenmiştir. Akut (ani) stresin leptin seviyeleri üzerine bir etkisi saptanmazken, süreğen stresle plazma bazal leptin seviyelerinin düştüğü ve bu düşüşün kobayların vücut ağırlığındaki değişmelerden bağımsız ancak davranışsal değişikliklerle paralel olduğu bildirilmiştir. İlginç olarak süreğen strese maruz kalan kobaylarda ani stres sonrasında da plazma leptin seviyelerinde hızlı düşüş olduğu saptanmıştır. Aynı hayvanlarda hiperaktif HPA eksenine bağlı olarak kortizol seviyeleri artmaktadır. Ancak glukokortikoidlerin leptin salıverilmesini artırıcı etkileri düşünöldüğünde leptin seviyelerindeki düşüş bu durum ile tezat oluşturmaktadır. Depresyonun hayvan modellerinde saptanan düşük leptin seviyelerine dayanarak, leptin yetersizliğinin depresyon benzeri davranışsal bozukluklara yol ağabileceği ileri sürölmüştür. Süreğen strese maruz kalmış hayvanlarda gözlenen depresyon benzeri davranışlardan biri anhedoni benzeri olduğu düşünölen sükroz tercihinde azalmaz. Leptinin bu

hayvanlara sistemik olarak uygulanması durumunda sü kroza ilginin arttığı gözlenmiştir. Kobaylar zorunlu yüzme testi ve kuyruktan asma testinde kaçınılmaz olarak stresli bir duruma maruz bırakılmışlar ve davranışsal olarak çaresizliği yansıttığı düşünölen karakteristik bir hareketsiz postür geliştirmişlerdir. Hareketsiz postür çeşitli antidepresanların akut ya da süreğen uygulamaları ile azalmıştır (72, 73). Sistemik leptin uygulaması her iki testte de hareketsizlik süresinde doza bağılı bir azalma sağlamıştır (74). Bu veriler leptinin antidepresan etkisi olduğu hipotezini desteklemektedir. Leptinin depresif davranışlar üzerine etkisinin leptin alıcılarının yoğun olarak bulunduğu limbik yapılar üzerinde olduğu düşünölmektedir. Hipokampustaki leptin alıcılarının leptin mikroenjeksiyonu yoluyla direk aktivasyonu, sistemik uygulama sonrası görölene benzer şekilde antidepresan benzeri davranışsal etkiler oluşturmuştur (71).

Leptinin insan depresyonundaki rolü ile ilgili veriler sınırlı ve çelişkilidir. Farklı çalışmalarda depresyon hastalarında kontrol grubuna göre değışmemiş (75-77), yalnızca kadınlarda artmış (78-81) veya azalmış (82-84) olarak bulunmuştur. Özkıyım girişiminde bulunan depresyon hastalarının serum ve serebrospinal sıvılarında da depresyonu olmayanlara kıyasla leptin seviyeleri düşük olarak saptanmıştır (85, 86). Literatürdeki çelişkilili veriler için olası bir açıklama leptin seviyelerinin yaş, cinsiyet, örneklem boyutu, vücut kitle indeksi ve eşlik eden hastalıklardan etkileniyor olması olabilir. Bir başka olasılık da leptin yetersizliğinin sadece bir grup depresif hastada bulunuyor olmasıdır. Obez bireylerde depresif bozukluk görölme oranı obez olmayanlardan %20 daha yüksektir. Obezitede görölen yüksek leptin seviyelerinin leptin direncine bağılı olduğu düşünölmektedir. Leptin direncinin obez hastalarda depresyon sıklığının artışına katkıda bulunabileceğı ve literatürdeki çelişkilili sonuçların yorumlanmasına yardımcı olabileceğı düşünölmektedir (70).

Cevaplanması gereken önemli bir soru leptinin depresyon patogeneğinde önemli rolü olan monoaminerjik taşınmanın modülasyonunda rol alıp almadığıdır. Rafe çekirdeğindeki 5-HT ve ventral tegmental bölgedeki dopamin nöronlarının çoğunda leptin alıcıları bulunmaktadır (87, 88). Ancak

leptin ve monoaminler arasında fonksiyonel bir etkileşim olup olmadığı net değildir. Leptinin kronik intraserebral infüzyonunun rafe çekirdeğinde değil ama frontal kortekste paroksetinin bağlanma bölgelerini azalttığı gözlenmiştir (89). Bunun aksine, genetik olarak leptinden yoksun (ob/ob) farelerde rafe çekirdeğinde 5-HT taşıyıcısı mRNA ekspresyonunda azalma saptanmıştır (90). Ek olarak leptinle ön beyinde 5-HT içeriği ve metabolizması artmaktadır (91). Bu sonuçlar leptinin serotonin sisteminin düzenlenmesindeki olası rolüne işaret etmekle birlikte, bu maddenin depresyonla ilgili beyin bölgelerinde 5-HT'nin sinaptik miktarını etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Leptinin ventral tegmental alanda STAT3'ü aktive etmesi leptin ile mezolimbik dopaminerjik yolak arasında etkileşim olabileceğine işaret etmektedir. Bir çalışmada leptinden yoksun farelerde dopamin salınması ile dopamin sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan tirozin hidroksilaz konsantrasyonlarında azalma olduğu ve leptin tedavisiyle bu durumun düzeldiği gözlenmiştir. Bu bulgular leptinin mezolimbik dopamin aktivitesini güçlendirdiğine işaret eder (92).

Biriken veriler leptinin HPA fonksiyonunu da modüle ettiğini göstermektedir. Leptin geninde (ob/ob) ya da leptin alıcısı geninde (db/db) mutasyon bulunan fare modelleriyle yapılan çalışmalardan leptin ve HPA eksenine ilişkisine dair önemli veriler elde edilmiştir. Her iki grup farede de hiperkortikosteronemi gözlenmiştir. Uzun süreli leptin uygulaması ob/ob farelerde kilo kaybından bağımsız olarak hiperkortikosteronemiye tersine çevirmiştir (93, 94). Plazma leptini ve glukokortikoidlerin sirkadyen ritmi birbirinin tersidir. Bu verilerle uyumlu olarak leptin tedavisi, strese cevaben oluşan ACTH ve kortikosteron sekresyonunu azaltmaktadır. Leptin paraventricüler çekirdekte CRH mRNA ekspresyonunu ve hipotalamustan CRH salınmasını azaltmakta ve glukokortikoidlerin CRH üzerine olan negatif geri bildirim etkisini de güçlendirmektedir. Leptin uygulaması paraventricüler çekirdek ve hipokampusta glukokortikoid reseptör ekspresyonunu artırmaktadır (95, 96). Leptin alıcıları adrenal bezde de bulunmakta ve leptin tedavisi insanlarda ve kobaylarda adrenal bezden bazal ve ACTH aracılı kortizol sekresyonunu direk olarak baskılamaktadır (97). Tüm bu veriler

leptinin pek çok seviyede HPA eksenini düzenleyebildiğini göstermektedir (70).

Leptinin nörotrofik etkileri olduğuna dair deliller bulunmaktadır. Ob/ob farelerde leptin eksikliği beyin kitlesinde, kortikal hacimde ve nöronal ve glial protein ekspresyonunda azalmaya neden olmakta ve leptin tedavisi ile bu değişimler düzelebilmektedir. Leptin alıcısında sorun olan db/db farelerde de benzer değişimler gözlenmiştir (98). Leptin tedavisi yavru farelerde hipokampustaki büyümeyle ilişkili protein ekspresyonunu artırmaktadır (99). Klinik bir çalışmada leptin eksikliği olan hastalara leptin tedavisi uygulanmasının anterior singulat girusta gri madde konsantrasyonunu artırdığı gözlenmiştir (100). Leptinin hipotalamustaki özgül nöral yolların oluşumunda da gerekli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Leptinin limbik devrenin oluşmasındaki rolü ve nörotrofik etkilerinin antidepresan etkinliğindeki yeri halen tartışılmaktadır (70).

Enerji homeostazının sağlanmasında çok önemli rolü olduğu bilinen leptinin depresyondaki rolü son yılların önemli tartışma konularındandır. Literatürdeki veriler leptin yetersizliği ya da leptin direncinin depresyon gelişmesine katkıda bulunabileceğini ve leptin ile alıcılarının antidepresan ilaçlar için potansiyel hedefler olabileceğini göstermektedir. Leptin hipotezi, depresyon için ileri sürülen monoamin, HPA ve nörotrofin hipotezlerine katkıda bulunabilir (70).

Oldukça karmaşık ve heterojen bir hastalık olan depresyon için ileri sürülen çeşitli teoriler depresyonun farklı alt tiplerinin patogenezi açıklayabilir. BDNF, VEGF ve leptinin depresyonun nöroplastisite hipotezinde rol alabileceği, nöroplastisiteyi artırarak depresyondan koruyucu özelliklerinin olabileceğini düşünmekteyiz. Tüm literatür verisi göz önünde bulundurularak bu üç parametrenin depresyonda düşmesi gerektiği hipotezini kurduk. Bu tez çalışmasında biyolojik faktörlerin majör rol oynadığı bilinen ağır şiddette melankolik depresyon hastaları ele alınarak homojen bir grup oluşturulmuş ve depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla serum BDNF, VEGF ve leptin düzeylerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler, 19.12.2006 – 19.12.2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, “Majör Depresif Bozukluk – Melankolik Özellikler Gösteren” tanısı alan ve çalışma ölçütlerini karşılayan kişiler arasından seçildi. Çalışmaya 40 depresyon hastası alındı. Aynı yaş grubundan 40 sağlıklı gönüllü ile kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma ile ilgili olarak etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya Alma Ölçütleri (Ek 5)

Çalışmaya; 18 – 65 yaşları arasında olan, “Majör Depresif Bozukluk-Melankolik Özellikler Gösteren” tanısı alan, en az üç aydır psikiyatrik tedavi almayan, başka bir psikiyatrik ve sistemik hastalığı olmayan kişiler alındı. Çalışmaya alınmadan önce hasta ve kontrol grubundan araştırmacı tarafından yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmadan Dışlama Ölçütleri (Ek 6)

Son üç hafta içinde psikiyatrik tedavi kullananlar, depresyon dışında eşlik eden başka Eksen-I tanısı olanlar, madde ve alkol bağımlılık veya kötüye kullanım öyküsü olanlar, herhangi bir sistemik ya da endokrinolojik hastalığı olanlar, gebeler, oral kontraseptif kullanan kadınlar ve laboratuvar testlerinde çalışmaya dahil olmasını engelleyecek ciddiyette anormal bir bulgusu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Uygulanan Form ve Ölçekler

Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrollerin sosyodemografik bilgileri alınmış, genel fizik muayeneleri yapılarak vital bulguları değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrollerle araştırmacı tarafından Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı'ya (DSM-IV) göre yarı yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşme yapılmış ve hastalardan major depresif bozukluğun öyküsü alınmıştır. Hastalara depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve anksiyete düzeyini belirlemek için Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) uygulanmıştır. Hasta ve kontrollere uzman psikolog tarafından kognitif performans ölçümü için nörodavranışsal kognitif durum değerlendirme (Cognistat) testi uygulanmıştır.

A- Demografik Bilgiler (Ek 7)

Bu formla çalışmaya alınan hasta ve kontrollerin; doğum tarihi, cinsiyet, öğrenim durumu, çalışma durumu, medeni durumu, sigara ve alkol alışkanlığı ile ilgili bilgiler alınmıştır.

B- Major Depresif Bozukluğun Öyküsü (Ek 8)

Bu formla çalışmaya alınan hastaların; çalışmaya alındığı dönemdeki depresif atağın başlama tarihi, ilk depresif atağın başlama yaşı, depresif atak sayısı, özkıyım girişimi öyküsü ve ailesinin psikiyatrik hastalık öyküsü ile ilgili bilgiler alınmıştır.

C- Fizik Muayene (Ek 9)

Bu formla çalışmaya alınan hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), kan basıncı, nabız, bel ve kalça ölçümlerinin bilgileri alınmıştır.

D- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (Ek 10)

Hamilton ve arkadaşları tarafından klinik araştırma amaçlı olarak her yaştaki kişide depresyon düzeylerinin saptanması için geliştirilmiştir (101). Klinisyen tarafından yapılan yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Dokuz madde 0 – 4, sekiz madde ise 0 – 2 aralığında değerlendirilir. Her bir maddenin puanı toplanarak toplam puana ulaşılır. 10/11 puanlık bir kesme noktasının depresyon tanısı için uygun olduğu kabul edilir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenirlik çalışması, Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (102). Bu çalışmada ölçeğin 17 maddelik versiyonu kullanılmıştır.

E- Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) (Ek 11)

Hamilton ve arkadaşları tarafından anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek amacıyla hazırlanmıştır (103). Deneklerin anksiyete düzeyini ölçmek amacıyla kullanılan 13 maddeli bir ölçektir. Bu ölçek anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesinde ve bilişsel somatik anksiyete belirtilerinin saptanması ve derecelendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yarı yapılandırılmış ve uygulayıcı tarafından sorgulamayla hastanın durumuna en uygun madde seçilerek 0 – 4 arasında değerlendirilen 14 maddeden oluşur. Puan aralığı 0 – 56 arasındadır. Ölçeğin değerlendirilmesinde 0 – 5 puan arası anksiyetenin olmadığını, 6 – 14 puan arası minör anksiyeteyi, 15 puan ve üstü majör anksiyeteyi göstermektedir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (104).

Laboratuar Parametreleri

Hasta ve kontrol grubundan 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00 – 10:00 arasında antekübital venden kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı, geniş rutin, tiroid hormonları, cinsiyet hormonları, kortizol, ACTH, büyüme hormonu, prolaktin ve insülin değerleri çalışıldı. BDNF, VEGF ve leptin parametreleri için alınan kan örneklerinden elde edilen serumlar çalışma zamanına kadar - 80 ° C'de saklandı. BDNF, Enzyme-Linked ImmunoSorbentAssay (ELISA) kiti (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., California, ABD) kullanılarak çalışıldı. VEGF yine ELISA kiti (Invitrogen, Camarillo, ABD) ile çalışıldı. Leptin ise radioimmunassay (RIA) yöntemi (Millipore Corporation, Billerica, ABD) ile çalışıldı. BDNF ve VEGF değerleri pg/ml; leptin değerleri ise ng/ml olarak elde edildi.

İstatistik Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS 13.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler

arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

19.12.2006 – 19.12.2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, “Major Depresif Bozukluk – Melankolik Özellikleri Olan” tanısı alan ve çalışma ölçütlerini karşılayan 40 hasta (Kadın=32, Erkek=8) ile 40 sağlıklı gönüllü (Kadın=32, Erkek=8) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de belirtilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların majör depresif bozukluk öyküleriyle ilgili özellikleri ise Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo-1: MDB Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Özellikleri

	MDB GRUBU		KONTROL GRUBU	
	(n)	(%)	(n)	(%)
CİNSİYET				
Erkek	8	20	8	20
Kadın	32	80	32	80
Toplam	40	100	40	100
YAŞ				
18-30	12	30	16	40
31-45	25	62,5	22	55
46-65	3	7,5	2	5
EĞİTİM				
İlkokul	10	25	6	15
Ortaokul	4	10	2	5
Lise	10	25	7	17,5
Yüksekokul	16	40	25	62,5
ÇALIŞMA DURUMU				
Çalışıyor	20	50	31	77,5
Ev hanımı	14	35	6	15
Öğrenci	1	2,5	3	7,5
Emekli	2	5	-	-
İşsiz	3	7,5	-	-
MEDENİ DURUM				
Evli	25	62,5	27	67,5
Bekar	12	30	12	30
Dul	1	2,5	-	-
Boşanmış	2	5	1	2,5

Tablo-2: MDB Hastalarının Hastalıkla İlgili Özellikleri

Şu anki depresif epizodun süresi (ay)	5,15±4,57 (1-17)
Depresyonun başlangıç yaşı	28,22±7,17 (16-45)
Depresif atak sayısı	1,80±0,69 (1-3)
HAM-D Puanı	31,05±3,15 (28-38)
HAM-A Puanı	26,20±5,93 (12-37)
Özkıyım girişimi	Var Yok
Aile öyküsü	Var Yok
	6 (%15) 34 (%85)
	15 (%37,5) 25 (%62,5)

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamış; ancak kontrol grubunun eğitim süresinin hasta grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Hastalardan 12 (%30)'sinin, kontrollerden ise 15 (%37,5)'inin sigara kullandığı ve sigara kullanma durumu açısından hasta ve kontroller arasında anlamlı fark bulunmadığı tespit edilmiştir. Hasta grubunun vücut kitle indeksi 23,52±4,15; kontrol grubununki ise 25,24±5,26 olarak saptanmış ve aralarında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

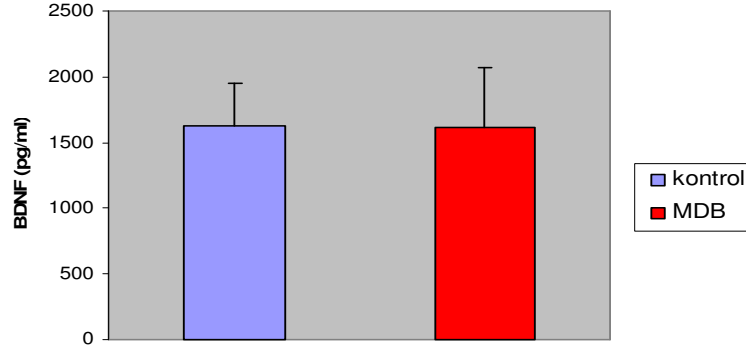
Hasta grubundan 14 kişinin (%35) ilk depresif atağını yaşadığı ve şimdiye kadar hiç antidepresan ilaç kullanmadığı; 20 kişinin (%50) ikinci, 6 kişinin (%15) ise 3. depresif atağını yaşadığı saptanmıştır. Yineleyici atakları olan hastaların ise en az 3 aydır antidepresan tedavi kullanmadığı belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun serum BDNF, VEGF ve leptin düzeylerinin değerleri Tablo 3'te belirtilerek Şekil 1, 2 ve 3'te hasta ve kontrol gruplarının değerleri karşılaştırılmıştır. Her üç düzey açısından da hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Kadın hastalar ile kadın kontroller ve erkek hastalar ile erkek kontroller de her üç parametre

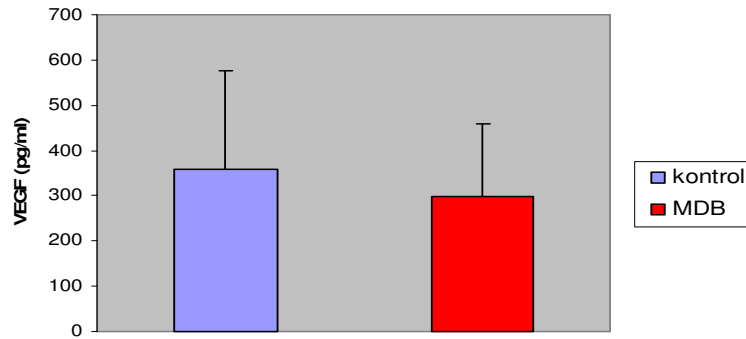
açısından birbirleriyle karşılaştırılmış ancak yine anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Tablo-3: Hasta ve kontrol gruplarında BDNF, VEGF ve Leptin serum değerleri

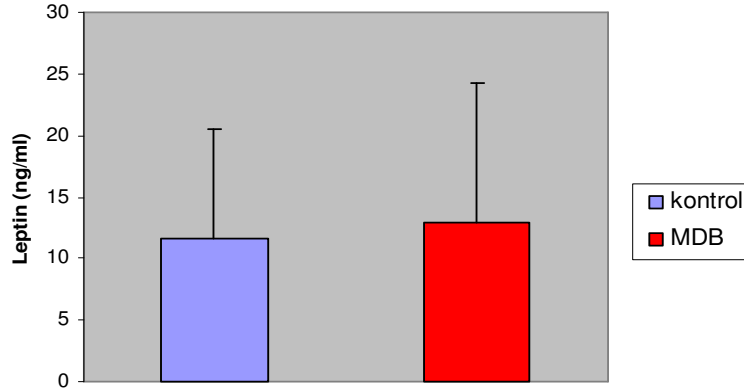
	MDB		KONTROL	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
BDNF (pg/ml)	1525,79±486,29	1645,24±439,91	1515,24±436,42	1650,69±299,11
VEGF (pg/ml)	343,14±174,77	288,53±154,55	414,60±196,49	342,65±222,38
Leptin (ng/ml)	6,18±5,21	14,26±11,71	5,98±2,31	12,84±9,45



Şekil-4: BDNF Düzeylerinin MDB Hastaları ve Sağlıklı Kontroller Arasında Dağılımı

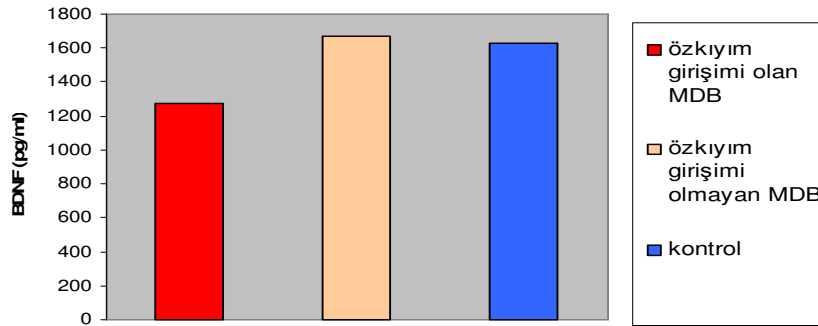


Şekil-5: VEGF Düzeylerinin MDB Hastaları ve Sağlıklı Kontroller Arasında Dağılımı



Şekil-6: Leptin Düzeylerinin MDB Hastaları ve Sağlıklı Kontroller Arasında Dağılımı

Hasta ve kontrol gruplarında yaş ve vücut kitle indeksi açısından BDNF ve VEGF ile korelasyon saptanmamıştır. Hasta grubunda VEGF düzeyleri ile HAM-D değerleri arasında negatif korelasyon ($r = -0,326$, $p = 0,043$) olduğu saptanmış ancak BDNF açısından benzer bir ilişki saptanmamıştır. Özkıyım girişiminde bulunan depresyon hastalarının BDNF düzeylerinin girişimde bulunmayanlara ($p = 0,029$) ve kontrol grubuna ($p = 0,04$) göre anlamlı derecede daha düşük olduğu; özkıyım girişimi olmayan depresyon hastaları ve kontrol grubu arasında ise fark olmadığı saptanmıştır (Şekil 4). Ayrıca depresif atak sayısı ile BDNF düzeyleri arasında da negatif korelasyon ($r = -0,390$, $p = 0,017$) olduğu tespit edilmiştir.



Şekil-7: BDNF Düzeylerinin Özkıyım Girişimi Olan ve Olmayan MDB Hastaları ile Kontrol Grupları Arasındaki Dağılımı

Hasta grubunda sigara içenlerin BDNF düzeylerinin içmeyenlere kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu ($p = 0,036$) ancak kontrol grubunda sigara içenler ve içmeyenler arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. VEGF düzeyleri ile sigara içiciliği arasında ise hasta ve kontrol grubunda korelasyon tespit edilmemiştir.

Serum leptin düzeylerinin hem hasta hem kontrol grubunda vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon ($r = 0,416$, $p = 0,009$) gösterdiği saptanmıştır. Kontrol grubunda leptin düzeylerinin kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksek olduğu ($p = 0,030$) saptanmış; hasta grubunda ise böyle bir fark gözlenmemiştir. Leptin düzeylerinin hasta grubunda trigliserit, VLDL ve insülin değerleri ile pozitif korelasyon ($p < 0,01$) gösterdiği tespit edilmiş; kontrol grubunda ise böyle bir ilişki bulunmamıştır. Hasta grubunda leptin düzeyleri ile HAM-D puanı, depresif atak sayısı ve özkiyım girişimi varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Biyolojik faktörlerin majör rol oynadığı bilinen ağır şiddette melankolik depresyon hastalarını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığımız çalışmamızda, depresyonun biyolojik etiolojisinde yeri olduğu düşünülen BDNF, VEGF ve leptin parametrelerini ele aldık. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda BDNF, VEGF ve leptin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamış olup özkıyım girişimi olan hastalarda BDNF düzeylerinin diğer hastalardan ve kontrol grubundan düşük olduğu; BDNF düzeyleri ile depresif atak sayısı arasında da negatif korelasyon bulunduğu, VEGF düzeylerinin ise depresyon şiddeti arttıkça düştüğü tespit edilmiştir.

Literatürde sadece melankolik özellikler gösteren MDB'de serum BDNF düzeylerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda serum BDNF düzeyleri açısından hasta ($1619,41 \pm 446,07$ pg/ml) ve kontrol ($1623,60 \pm 329,11$ pg/ml) grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde ilk kez Karege ve ark. (23), MDB hastalarının serum BDNF düzeylerinin kontrollere kıyasla düşük olduğunu saptamışlardır. Bunu takip eden diğer bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar gösterilmiştir (25-28, 31). Sen ve ark.(105) yaptıkları bir meta-analizde depresif hastalar ve sağlıklı kontrollerde serum BDNF düzeylerini inceleyen 11 çalışmayı ele almışlar (366 hasta ve 382 kontrol) ve depresif hasta grubunda kontrollere kıyasla serum BDNF seviyelerinin düşük olduğuna işaret etmişlerdir. Kim ve ark. (29) depresif hasta ve kontrol grupları arasında plazma BDNF seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır. Ziegenhorn ve ark. (106) ise depresif olan ve olmayan yaşlıları karşılaştırdıkları çalışmalarında benzer bir sonuç elde etmişlerdir. Lee ve ark. (107) depresif hastalarda plazma BDNF seviyelerinin kontrollerden istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmayacak şekilde düşük olduğunu saptamışlardır.

Çeşitli çalışmalarda kadın hastaların daha depresif olduklarını ve buna bağlı olarak serum BDNF düzeylerinin erkek hastalardan daha düşük olduğu ancak erkek hastalar için böyle bir fark olmadığını belirtilmiştir (23, 34). Bizim

çalışmamızda kadın hastalar ile erkek hastalar, kadın hastalar ile kadın kontroller ve erkek hastalar ile erkek kontroller arasında serum BDNF düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Bu bulgu BDNF düzeyi açısından cinsiyet farkı saptamayan Shimuzu ve arkadaşlarının (25) bulgularıyla uyumludur.

Literatürde depresyon şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (23-25, 33). Bizim çalışmamızda ise tümü ağır şiddette olan melankolik depresyon hastaları, HAM-D (31,05±3,15) ile değerlendirilmiş ve depresyon şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu Lee ve arkadaşlarının (27) çalışması ile uyumludur. Çalışmamızda yine Lee ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu olarak, yineleyici depresyonu olan hastaların tek atak geçirenlere ve sağlıklı kontrollere kıyasla düşük serum BDNF seviyeleri olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızın en önemli bulgularından biri özkıyım girişiminde bulunan depresyon hastalarında özkıyım girişiminde bulunmayan hastalara ve sağlıklı kontrollere kıyasla serum BDNF düzeylerinin düşük olarak saptanmasıdır. Bu bulgu özkıyım kurbanlarının hipokampus ve prefrontal kortekslerinde düşük BDNF seviyeleri olduğunu saptayan Karege ve arkadaşlarının (108) postmortem çalışması ile uyumludur. Kim ve ark. (29) ile Deveci ve ark. (31) da çalışmalarında özkıyım girişiminde bulunan depresyon hastalarında düşük BDNF düzeyleri saptamışlardır. Çalışmamızda Kim ve arkadaşlarının (29) bulgularıyla uyumlu olarak özkıyım girişimi olmayan depresyon hastaları ve sağlıklı kontroller arasında BDNF düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Literatürde depresyon hastalarında düşük serum ya da plazma BDNF seviyeleri olduğunu ileri süren çalışmalar depresif hastaları özkıyım girişimi olan ve olmayan şeklinde sınıflandırmamışlardır. Bu bulgulardan yola çıkarak BDNF seviyelerinin majör depresyonun bir belirteci olmaktan çok özkıyım davranışına yatkınlığı belirleyen biyolojik bir belirteç olabileceği düşünülebilir.

Özkıyım girişimleri ile giden depresyonda azalan serotonin fonksiyonunun BDNF ekspresyonunu azaltıyor olması, saptanan düşük BDNF düzeylerini açıklayabilir. Özkıyım girişiminde bulunan depresyon

hastalarının serebrospinal sıvılarında düşük serotonin metaboliti (5-HIAA) seviyeleri tespit edilmiş ve hatta bu düşük seviyelerin gelecekteki özkıyım girişimlerinin habercisi olduğu belirtilmiştir (109). BDNF ve serotonin birbirleriyle etkileşim halinde sinaptik plastisite ve nörojenezi düzenlemektedir (110). Depresyonda özkıyım girişimi bulunması durumunda düşük BDNF seviyelerinin olmasının bir başka açıklaması da özkıyım girişimi ile ilişkili ciddi stresin girişim sonrası BDNF seviyelerini aniden düşürüyor olması olabilir. Stres, BDNF ekspresyonunu etkilemekte; BDNF de strese karşı savunma mekanizması olarak işlev görmektedir (111). Özkıyım girişimi gibi stresli olaylar HPA sisteminde değişikliğe yol açmakta ve stresle indüklenen glukokortikoid artışı kan ve beyinde BDNF ekspresyonunu azaltmaktadır. HPA sisteminin düzenlenmesi, özkıyım girişimi olan depresyon hastalarında özkıyım girişimi olmayanlardan daha farklı olabilmektedir. Kombine deksametazon supresyon ve CRH stimülasyon testinde CRH'ye olan hormon cevabının özkıyım girişimi olanlarda olmayanlara kıyasla daha fazla azaldığı belirtilmiştir (112). Ancak bizim çalışmamızda BDNF serum örnekleri özkıyım girişimini takiben alınmadığı için bu açıklama bizim sonuçlarımız açısından geçersiz olabilir. Özkıyım girişimi olan hastalar genetik alt yapısı daha farklı olan bir alt grup olabilirler. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları özkıyım davranışı ve depresyona yatkınlık sağlayan genlerin tam olarak örtüşmediğini göstermektedir (113). BDNF geni majör depresyonda özkıyıma yatkınlığı etkiliyor olabilir. Hong ve ark. (114), depresif Çinli hastalarla yaptıkları bir çalışmada BDNF geni Val66Met polimorfizmi ve özkıyım davranışı arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır. Kunugi ve ark. (115) düşük afiniteli nörotrofin reseptörü p75 NTR'yi kodlayan gen ile özkıyım girişimleri arasında bağlantı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu önemli konunun ancak BDNF metabolizması ile ilişkili genleri araştıran geniş çaplı çalışmalar ile açıklanabileceği anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda sigara içen majör depresif hastalarda içmeyenlere oranla BDNF düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. BDNF'deki değişikliklerin bazı bağımlılık davranışlarını düzenlediği gösterilmiştir (116, 117). BDNF, bağımlılık gelişimine katkıda

bulunan nöroadaptasyonla ilişkili olup bağımlılık ile yakından ilgili dopamin ve serotonin düzeylerini de etkileyebilmektedir (118, 119). BDNF'nin nikotin bağımlılığı ile ilişkisine değinen çalışmalar mevcuttur. BDNF gen varyantları, yaşa ve ırka bağlı olarak nikotin bağımlılığında rol oynayabilmektedir (120). Sigara içiciliğinin sonuç olarak yapısal beyin hasarına neden olabildiği bildirilmiştir. Nikotine maruz kalan deney farelerinde serebral korteks, hipokampus, orta beyin ve serebellumda azalmış hücre sayısı, artmış apoptoz belirteçleri ve sinaptik aktivitede değişiklikler gözlenmiştir (121). İnsanlarda sigara içiciler ile yapılan volümetrik MR görüntüleme çalışmalarında, hiç içmeyenlere oranla gri cevher hacminde azalma ve frontal bölgeler, oksipital lob ve temporal lobda yoğunluk azalması bulunmuştur (122). Sigara içenler ile içmeyenlerin plazma BDNF seviyeleri karşılaştırıldığında, seviyeler sigara içenlerde içmeyenlere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sigara içenler içmeye 2 ay ara verdiklerinde bazal seviyelerine göre plazma BDNF seviyelerinin anlamlı olarak arttığı ortaya konmuştur (123). Bizim çalışmamızın bulguları da sigara içiciliğinin BDNF seviyelerini azalttığı verisini desteklemektedir.

VEGF, vasküler sistemde ve tümör anjiogenezinde vasküler geçirgenlik ve nöronların hayatta kalmasıyla ilgili rollerinin yanı sıra beyin limbik yapılarının nörogenez ve sinaptik plastisitesinde de anahtar rol almaktadır. Dolayısıyla depresyon patogenezi ve antidepresanlara verilen cevapta rol oynayabileceği düşünülebilir (124). Literatürde insanlarda depresyon ve VEGF ilişkisini araştıran çok az sayıda araştırma yer almaktadır. Çalışmamızda melankolik özellikli MDB hastaları ($299,73 \pm 158,06$ pg/ml) ile sağlıklı kontroller ($357,79 \pm 216,68$ pg/ml) serum VEGF düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu Dome ve ark. (46) ile Ventrqlia ve arkadaşlarının (47) sonuçları ile uyumludur. Buna karşın Iga ve ark. (45), ilaçsız majör depresyon hastalarının kan lökositlerinde kontrol grubuna kıyasla yüksek VEGF düzeyleri tespit etmişlerdir. Ancak, kan hücrelerindeki düzeyler her zaman protein serum içeriği ile korele değildir (125). Serum ve mRNA düzeyleri sadece farklı hücresel olayları değil aynı zamanda farklı doku

kompartmanlarını ölçmektedir (126). Lökositler, VEGF'nin periferik kaynaklarından sadece biri olup, VEGF'nin trombositlerde depolanarak salıverildiği ve bu salıverilmenin serum VEGF konsantrasyonlarını düzenlediği bilinmektedir (127). Bunun dışında örneklemin özellikleri, sigara içme gibi faktörlerin de serum VEGF seviyelerini etkileyebildiği bilinmektedir (128). Çalışmamızda depresyon ve kontrol grupları arasında VEGF düzeyleri ile anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen VEGF düzeyleri ile HAM-D puanları arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Yani depresyonun şiddeti arttıkça serum VEGF seviyeleri azalmaktadır. Iga ve ark. (45) depresyon hastalarında lökosit VEGF düzeylerinin düşük olduğunu belirtmelerine rağmen depresyon şiddeti ile VEGF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptayamamışlardır. Bu bulgulardan yola çıkarak VEGF'nin belki depresyon için değil ama depresyon hastalarında depresyonun şiddeti açısından belirleyiciliğinin olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda serum BDNF düzeylerinde saptadığımızın aksine özkıyım girişiminde bulunma ve depresyonun yineleyiciliği açısından serum VEGF düzeyleri ile korelasyon saptanmamıştır.

Literatürde leptin ve depresyon ilişkisini araştıran çalışmalardan depresyonda leptin düzeylerinin azaldığına, arttığına ya da değişmediğine dair farklı sonuçlar elde edilmiştir (76,79,83). Çalışmamızda leptin düzeyleri ile ilgili ana bulgu olarak melankolik özellikler gösteren MDB hastaları ($12,95 \pm 11,23$ ng/ml) ile sağlıklı kontrol grubu ($11,58 \pm 8,98$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu Deuschle ve ark.(75), Moosa ve ark.(76), Kauffman ve ark.(77) ile Geçici ve arkadaşlarının (129) sonuçları ile uyumludur. Jow ve ark. (83) ile Yang ve ark. (84), serum leptin düzeylerinin depresif hastalarda azaldığını buldukları çalışmalarında depresyon şiddeti ile leptin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Atmaca ve ark. (85) özkıyım girişiminde bulunan depresyon hastalarının serum leptin seviyelerinin düşük olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda ise depresyon şiddeti, depresyonun yineleyiciliği ve özkıyım davranışı ile leptin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak etiyolojik açıdan biyolojik yönü

baskın homojen bir grubu ele aldığımız çalışmamızın verilerinin depresyon ve leptin arasındaki ilişki açısından daha değerli olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda serum leptin ve vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgumuz Deuschle ve ark. (75) ile Geçici ve arkadaşlarının (129) bulgularıyla uyumludur. Antonijevic ve arkadaşlarının (78) sağlıklı kontrollerden farklı olarak, depresyonlu hastalarda serum leptin ve vücut kitle indeksi arasındaki doğrusal ilişkinin yokluğu ile depresyonda leptin salgılanma düzenlenmesinin değiştiği varsayımını destekleyen çalışmaları ise, bizim bulgularımızla çelişmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunda serum leptin düzeylerinin kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Leptin konsantrasyonu cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Bu durumun kadın ve erkek yağ dokusunun farklı yapısı ve kadınlarda vücut yağ oranının daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Diğer bir sebep de androjenlerin leptin salınımını azaltıyor olması olabilir (54). Östrojenlerin leptin yapımını artırdığını bulan çalışmaların yanı sıra etkisiz olduğu sonucuna ulaşan çalışmalar da vardır (59, 60). Kontrol grubunun bulguları bu verilerle uyumlu olsa da hasta grubunda serum leptin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Bu durumun sebebi bilinmemekle birlikte çalışmamızda kadın hastalarda menstrüel döngünün fazlarının dikkate alınmamış olmasının bu konuda tutarlı veri elde edilmesini engellediği düşünülebilir.

Çalışmamızda leptin düzeyleri ile kortizol değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Leptinin HPA eksenine üzerine olan baskılayıcı etkileri bilinmekle birlikte, glukokortikoidlerin leptin salınımını artırması üzerine olan etkileri net değildir. Glukokortikoidlerin ancak suprafizyolojik dozlarının leptin sekresyonunu artırdığı ancak fizyolojik dozların leptin düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir (62). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu kortizol düzeyleri arasında fark olmaması ve kortizol ile leptin düzeyleri arasında korelasyon saptanmaması bulguları birbiriyle uyumludur.

Leptinin yağ asidi ve trigliserit birleşimini azaltıp lipid oksidasyonunu artırarak intraselüler lipid derişimi üzerinde etkili olduğu ve yine serum leptin

düzeyi ile total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit ve beden yağ oranı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (130). Bizim çalışmamızda bu bulgularla kısmen uyumlu olarak hasta grubunda trigliserit ve VLDL değerleri ile leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, kontrol grubunda böyle bir ilişki bulunmamıştır.

Periferik ve santral olarak aynı yolak üzerinden çalışan insülin ve leptin etkileşiminin enerji regülasyonunun sağlanmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda gruplar arasında serum insülin düzeyleri açısından fark bulunmazken, hasta grubunda insülin değerleri ile leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birincisi sadece serumdaki BDNF, VEGF ve leptin değerlerine bakmış olmamızdır. Plazma ve tam kandaki değerlere bakılması sonuçların güvenilirliği açısından değerli olacaktır. İkinci bir kısıtlılık kadın hastalardan kan örnekleri alınırken menstrüel döngünün hangi fazında olduklarının gözetilmemiş olmasıdır. Özellikle leptin ve BDNF parametrelerinin hormonal değişimlerden etkilenebildiği bilinmektedir. Üçüncü bir kısıtlılık leptin ölçümünün tek seferde yapılmış olması ve depresif hastalarda leptinin diüurnal değişimini ve pulsatilitesini gözleme imkanı bulamamış olmamızdır. Örneklem boyutunun küçüklüğü dördüncü bir kısıtlılık olarak sayılabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda depresyonun nöroplastisite hipotezinde yeri olabileceği düşünülen BDNF, VEGF ve leptin düzeyleri ile endojen faktörlerin majör rol oynadığı bilinen ağır şiddette melankolik özellikli depresyon arasında ilişki bulunamamıştır. Bu veriler bahsedilen üç parametrenin depresyon hastalarında azalmış olarak bulunacağı hipotezimizi çürütmektedir. Literatürde depresyon açısından heterojen gruplarla çalışıldığı ve bizim çalışma grubumuzun tanı açısından homojenliği göz önüne alındığında, bu verinin önemli olduğu kanaatindeyiz. BDNF düzeyinin depresyonun başlangıcında olmasa bile hastalığın seyri boyunca tekrarlayan ataklarla azalması, bu bulgunun depresyonun yinelemeleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Özkıyım girişiminde bulunan depresyon hastalarında daha düşük BDNF düzeylerinin saptanması, BDNF düzeylerinin özkıyıma yatkınlık

açısından belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Depresif durumlarda serum VEGF düzeyinde artışın saptandığı çalışmalar bu artışı depresyonda görülen endokrin değişikliklere benzer şekilde koruyucu bir mekanizma olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmamızda ortaya çıkan HAM-D değerlerinin yükselmesiyle VEGF düzeylerinin azalması ilişkisinin, depresyonun seyrinde hastalığın şiddeti arttıkça varsayılan bu koruyucu mekanizmanın tükenebileceği yönünde yorumlanabileceğini düşünüyoruz. Depresyonda görülen biyolojik değişikliklerin araştırılması bir yandan depresyonun patofizyolojisini daha iyi anlamamıza yardımcı olurken, bir yandan da bazı biyolojik belirteçlerin bulunmasına ve tedavi seçeneklerinin artmasına yol açmaktadır. Henüz elimizde majör depresyonun varlığını gösteren veya yatkınlığı ölçen kesin bir biyolojik belirleyici yoksa da, bu konuda yapılacak çalışmalar depresyonu daha iyi anlamamızı ve risk altındaki bireylere daha fazla yardımcı olabilmemizi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği (Çev. ed. Köroğlu E). Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2001.
2. Yazıcı O, Oral ET, Vahip S. Türkiye Psikiyatri Derneği Duygudurum Bozuklukları Bilimsel Çalışma Birimi Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı. 1.Baskı. Ankara: Tuna Matbaacılık San. Ve Tic. A.Ş.; 2008.
3. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF (Çev. ed. Oral ET). Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. 1. Baskı. İstanbul: Sigma Publishing; 2007.
4. Gold PW, Chrousas GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs. low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 254 – 75.
5. Hildebrandt MG, Stage KB, Kragh-Soerensen P. Gender differences in severity, symptomatology and distribution of melancholia in major depression. *Psychopathology* 2003; 36: 204 – 12.
6. Leventhal AM, Rehm LP. The empirical status of melancholia: Implications for psychology. *Clinical Psychology Review* 2005, 25: 25 – 44.
7. Malhi GS, Parker GB, Greenwood J. Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 94 – 105.
8. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın; 2007.
9. Stahl MS (Çev. Ed. Taneli B, Taneli Y). Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları. 2. Baskı. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 2003.
10. Kırılı S. Depresyon. 1. Baskı. Bursa: Psikiyatri ve Sanat Yayınevi; 2002.
11. Sala M, Perez J, Soloff P, di Nemi SU, Caverzasi E, Soares JC, Brambilla P. Stress and hippocampus abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 393 – 405.
12. Fuchs E, Czeh B, Kole MHP, Michaelis T, Lucassen PL. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 481 – 90.
13. Uzbay T. Nöroplastisite ve Depresyon. 1. Baskı. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi; 2005.
14. Eşel E. Depresyondaki Nöroendokrinolojik Bulgular. *Klinik Psikiyatri* 2002; 4: 35 – 50.
15. Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehlis AC, Müler N, Fallgatter AJ, Riederer P. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2007; 8: 141 – 74.

16. Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve Nöroplastisite. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007; 17: 100 – 10.
17. Gönül AS, Akdeniz F. Depresyon, Nöroplastisite, Nörogenesis ve Nörotrofik Faktörler. Klinik Psikiyatri 2002; 4: 51 –56.
18. Palizvan MR, Sohya K. Brain-derived neurotrophic factor increases inhibitory synapses, revealed in solitary neurons cultured from rat visual cortex. Neuroscience 2004; 126: 955 – 66.
19. Frechilla D, Insausti R. Implanted BDNF-producing fibroblasts prevent neurotoxin-induced serotonergic denervation in the rat striatum. Brain Res Mol Brain Res 2000; 76: 306 – 14.
20. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. Behavioural Pharmacology 2007; 18: 391 – 418.
21. Yulug B, Ozan E, Gonul AS, Kilic E. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: A minireview. Brain Research Bulletin 2009; 78: 267 – 69.
22. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. J. Neurosci 2002; 22: 3251 – 61.
23. Karege F, Perret G, Bandolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressive patients. Psychiatry Res 2002; 109:143 – 48.
24. Karege F, Bandolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. Biol Psychiatry 2005a; 57: 1068 – 72.
25. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N. Alterations of serum levels of Brain-Derived Neurotrophic factor (BDNF) in Depressed Patients with or without Antidepressants. Biol Psychiatry 2003; 54: 70 – 75.
26. Aydemir C, Yalcin ES, Aksaray S, Kisa C, Yildirim SG, Uzbay T, Goka E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006; 30: 1256 – 60.
27. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. Journal of Affective Disorders 2007; 101: 239 – 44.
28. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M (2008) Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. Bipolar Disorders 2008; 10: 95 – 100.
29. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31: 78 – 85.

30. Sarchiapone M, Carli V, Roy A, Iacoviello L, Cuomo C et al. Association of polymorphism (Val66Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients. *Neuropsychobiology* 2008; 57: 139 – 45.
31. Deveci A, Aydemir O, Taksin O, Taneli F, Esen-Danaci A. Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: a comparative study with depression. *Neuropsychobiology* 2007; 56: 93 – 97.
32. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 261 – 65.
33. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Ozlem D, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 381 – 86.
34. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: Effects of antidepressants. *Journal of Psychiatric Research* 2008; 42: 521-25.
35. Piccinni A, Marazziti D, Catena M, Domenici L, Debbio AD, Bianchi C et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorders* 2008; 105: 279 – 83.
36. Piccinni A, Debbio AD, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I et al. Plasma Brain-Derived neurotrophic factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *European Neuropsychopharmacology* 2009; 19: 349 – 55.
37. Yoshimura R, Mitoma M, Atsuko S, Hori H, Okamoto T et al. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1034 – 37.
38. Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 2009; 180(3): 305 – 13.
39. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669 – 76.
40. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 2000; 425: 479 – 94.
41. Raab S, Plate KH. Different networks, common growth factors: shared growth factors and receptors of the vascular and the nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 607 – 26.
42. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D, et al. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet* 2004; 36: 827 – 35.
43. Heine VM, Zareno J, Malsam S, Joels M, Lucassen PJ. Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 1304 – 14.

44. Newton SS, Collier EF, Hunsberger J, Adams D, Terwilliger R, Selvanayagam E, et al. Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors. *J Neurosci* 2003; 23: 10841 – 51.
45. Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya S, Kinouchi S, et al. Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 658 – 63.
46. Dome P, Teleki Z, Rihmer Z, Peter L, Dobos J, Kenessey I, et al. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry* 2008; doi:10.1038/sj.mp.4002138.
47. Ventriglia M, Zanardini R, Pedrini L, Placentino A, et al. VEGF serum levels in depressed patients during SSRI antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 146 – 49.
48. Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Kordon A, Dibbelt L, Schwieger U. Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 353 – 57.
49. Hock C, Heese K, Muller-Spahn F, Huber P, Riesen W, Nitsch RM, Otten U. Increased cerebrospinal fluid levels of neurotrophin 3 (NT-3) in elderly patients with major depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 510 – 13.
50. Dwivedi Y, Mondal AC, Rizavi HS, Conley RR. Suicide brain is associated with decreased expression of neurotrophins. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 315 – 24.
51. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 603 – 14.
52. Khawaja X, Xu J, Liang JJ, Barrett JE. Proteomic analysis of protein changes developing in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment: implications for depressive disorders and future therapies. *J Neurosci Res* 2004; 75: 451 – 60.
53. Gaughran F, Payne J, Sedgwick PM, Cotter D, Berry M. Hippocampal FGF – 2 and FGFR1 mRNA expression in major depression, schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res Bull* 2006; 70: 221 – 27.
54. Şengül CB, Şengül C, Okay T, Dilbaz N. Leptin ve Psikiyatrik Bozukluklar. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004; 5: 37 – 44.
55. Shea SA, Hilton MF, Orlova C, Ayers RT, Mantzoros CS. Independent Circadian and Sleep / Wake Regulation of Adipokines and Glucose in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2537 – 44.
56. Popovic V, Damjanovic S, Dieguez C, Casanueva FF. Leptin and the Pituitary. *Pituitary* 2001; 4: 7 – 14.
57. Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and the Hypothalamic-Pituitary Regulation of the Gonadotropin-Gonadal Axis. *Pituitary* 2001, 4: 87 – 92.

58. Komori T, Morikawa Y, Nanjo K, Senba E. Induction of Brain-Derived Neurotrophic Factor by Leptin in the Ventromedial Hypothalamus. *Neuroscience* 2006; 139: 1107 – 15.
59. Ludwig M, Klein HH, Diedrich K, Ortmann O. Serum leptin concentrations throughout the menstrual cycle. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 263: 99 – 101.
60. Cella F, Giordano G, Cordera R. Serum leptin concentrations during the menstrual cycle in normal-weight women: effects of an oral triphasic estrogen-progestin medication. *European Journal of Endocrinology* 2000; 142: 174 – 78.
61. Casabiell X, Pineiro V, Vega F, De la Cruz LF, Dieguez C, Casanueva FF. Leptin, Reproduction and Sex Steroids. *Pituitary* 2001; 4: 93 – 99.
62. Nye EJ, Bornstein SR, Grice JE, Tauchnitz R et al. Interactions Between the Stimulated Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Leptin in Humans. *Journal of Neuroendocrinology* 2000; 12: 141 – 45.
63. Nillni EA, Vaslet C, Harris M, Hollenberg A, Bjorbak C, Flier JS. Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis: evidence for direct and indirect pathways. *J Biol Chem* 2000; 275: 36124 – 33.
64. Sandoval DA, Davis SN. Leptin: Metabolic control and regulation. *Journal of Diabetes and its Complications* 2003; 17: 108 – 13.
65. Harvey J, Ashford MLJ. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal. *Neuropharmacology* 2003; 44: 845 – 54.
66. Harvey J, Solovyova N, Irving A. Leptin and its role in hippocampal synaptic plasticity. *Progress in Lipid Research* 2006; 45: 369 – 78.
67. Li XL, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin-receptor deficient rodents. *Neuroscience* 2002; 113: 607 – 15.
68. Wayner MJ, Armstrong DL, Phelix CF, Oomura Y. Orexin-A (Hypocretin-1) and leptin enhance LTP in the dentate gyrus of rats in vivo. *Peptides* 2004; 25: 991 – 96.
69. Harvey J, Shanley LJ, O'Malley D, Irving AJ. Leptin: a potential cognitive enhancer? *Biochem Soc Trans* 2005; 33(5): 1029 – 32.
70. Lu XY. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Current Opinion in Pharmacology* 2007; 7: 648 – 52.
71. Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1593 – 98.
72. Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 571 – 625.
73. Cryan JF, Valentino RJ, Lucki I. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 547 – 69.

74. Kim CS, Huang TY, Garza J, Ramos F, Frazer A, Liu F, Lu XY. Leptin induces antidepressant-like behavioral effects and activates specific signal transduction pathways in the hippocampus and amygdala of mice. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 237 – 38.
75. Deuschle M, Blum WF, Englaro P, Schwerger U, Weber B, Pflaum CD, Heuser I. Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. *Horm Metab Res* 1996; 28: 714 – 17.
76. Moosa MYH, Panz VR, Jeenah FY, Joffe BI. African Women with depression. The Effect of Imipramine and Fluoxetine on Body Mass Index and Leptin Secretion. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 549 – 52.
77. Kauffman RP, Castracane VD, White DL, Baldock SD, Owens R. Impact of selective serotonin reuptake inhibitor citalopram on insulin sensitivity, leptin and basal cortisol secretion in depressed and non-depressed euglycemic women of reproductive age. *Gynecological Endocrinology* 2005; 21: 129 – 37.
78. Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Horn R, Brabant G, Steiger A. Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *J Psychiatr Res* 1998; 32(6): 403 – 10.
79. Rubin RT, Rhodes ME, Czambel RK. Sexual diergism of baseline plasma leptin and leptin suppression by arginine vasopressin in major depressives and matched controls. *Psychiatry Research* 2002; 113: 255 – 68.
80. Esel E, Ozsoy S, Tutus A, Sofuoglu S, Kartalci S, Bayram F, Kokbudak Z, Kula M. Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry* 2005; 29: 565 – 70.
81. Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Henry MJ, Nicholson GC, Kotowicz MA, Berk M. Leptin in depressed women: Cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study. *Journal of Affective Disorders* 2008; 107: 221 – 25.
82. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Polmacher T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinol* 2001; 73: 243 - 47.
83. Jow GM, Yang TT, Chen CL. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J Affect Disord* 2006; 90: 21 – 27.
84. Yang K, Xie G, Zhang Z, Wang C, Li W, Zhou W, Tang Y. Levels of serum interleukin (IL)-6, IL-1 β , tumour necrosis factor- α and leptin and their correlation in depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2007; 41: 266 – 73.
85. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B, Gecici O, Firidin B. Serum leptin and cholesterol values in suicide attempters. *Neuropsychobiology* 2002; 45(3): 124 – 27.
86. Westling S, Ahren B, Traskman-Bendz L, Westrin A. Low CSF leptin in female suicide attempters with major depression. *J Affect Disord* 2004; 81(1): 41 – 48.

87. Finn PD, Cunningham MJ, Rickard DG, Clifton DK, Steiner RA. Serotonergic neurons are targets for leptin in the monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 422 – 26.
88. Figlewicz DP, Evans SB, Murphy J, Hoen M, Baskin DG. Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Res* 2003; 964: 107 – 15.
89. Charnay Y, Cusin I, Vallet PG, Muzzin P, Rohner-Jeanrenaud F, Bouras C. Intracerebroventricular infusion of leptin decreases serotonin transporter binding sites in the frontal cortex of the rat. *Neurosci Lett* 2000; 283: 89 – 92.
90. Collin M, Hakansson-Ovesjo ML, Misane I, Ogren SO, Meister B. Decreased 5-HT transporter mRNA in neurons of the dorsal raphe nucleus and behavioral depression in the obese leptin-deficient ob7ob Mouse. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 81: 51 – 61.
91. Hastings JA, Wiesner G, Lambert G, Morris MJ, Head G, Esler M. Influence of leptin on neurotransmitter overflow from the rat brain in vitro. *Regul Pept* 2002; 103: 67 – 74.
92. Fulton S, Pissios P, Manchon RP, Stiles L, Frank L, Pothos EN, Maratos-Flier E, Flier JS. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron* 2006; 51: 811 – 22.
93. Chua SC, Chung WK, Wu-Peng XS, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L, Leibel RL. Phenotypes of Mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science* 1996; 271: 994 – 96.
94. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530 – 32.
95. Arvaniti K, Huang Q, Richard D. Effects of leptin and corticosterone on the expression of corticotropin-releasing hormone, agouti-related protein and proopiomelanocortin in the brain of ob/ob mouse. *Neuroendocrinology* 2001; 73: 227 – 36.
96. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250 – 52.
97. Glasow A, Haidan A, Hilbers U, Breidert M, Gillespie J, Scherbaum WA, Chrousos GP, Bornstein SR. Expression of Ob receptor in normal human adrenals: differential regulation of adrenocortical and adrenomedullary function by leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4459 – 66.
98. Ahima RS, Bjorbaek C, Osei S, Flier JS. Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinology* 1999; 140: 2755 – 62.
99. Proulx K, Clavel S, Nault G, Richard D, Walker CD. High neonatal leptin exposure enhances brain GR expression and feedback efficacy on the adrenocortical axis of developing rats. *Endocrinology* 2001; 142: 4607 – 16.

100. Matochik JA, London ED, Yildiz BO, Ozata M, Caglayan S et al. Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2851 – 54.
101. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960; 23: 56 – 62.
102. Akdemir A, Örsel S, Dağ I, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251 – 59.
103. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50 – 55.
104. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenirlilik ve Geçerlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9: 114 – 20.
105. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression and antidepressant medications: meta-analysis and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 527-32.
106. Ziegenhorn AA, Herbruggen OS, Danker-Hopfe H, Malbranc M, Hartung HD, Anders D et al. Serum neurotrophins – a study on the time course influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1436 – 45.
107. Lee HY, Kim YK. Plasma brain-derived neurotrophic factor as a peripheral marker for the action mechanism of antidepressants. *Neuropsychobiology* 2008; 57: 194 – 99.
108. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res* 2005b; 136: 29 – 37.
109. Asberg M. Neurotransmitters and suicidal behavior. The evidence from cerebrospinal fluid studies. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 836: 158 – 81.
110. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2004; 27: 589 – 94.
111. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 1995; 15: 1768 - 77.
112. Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 1145 – 52.
113. Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 181 – 89.
114. Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Tsai SJ. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients. *Neurosci Lett* 2003; 349: 206 – 8.

115. Kunugi H, Hashimoto R, Yoshida M, Tatsumi M, Kamijima K. A missense polymorphism (S205L) of the low-affinity neurotrophin receptor p75NTR gene is associated with depressive disorder and attempted suicide. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 129: 44 – 46.
116. Hall FS, Drgonova J, Goeb M, Uhl GR. Reduced behavioral effects of cocaine in heterozygous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) knock-out mice. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1485 – 90.
117. Kim DJ, Roh S, Kim Y, Yoon SJ, Lee HK, Han CS, Kim YK. High Concentration of plasma brain-derived neurotrophic factor in methamphetamine users. *Neurosci Lett* 2005; 388: 112 – 15.
118. McGough NN, He DY, Logrip ML, Jeanblanc J, Phamluong K, Luong K, Kharazia V, Janak PH, Ron D. RACK1 and brain-derived neurotrophic factor: a homeostatic pathway that regulates alcohol addiction. *J Neurosci* 2004; 24: 10542 – 52.
119. Matsushita S, Kimura M, Miyakawa T, Yoshino A, Murayama M, Masaki T, Higuchi S. Association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism and alcoholism. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2004; 28: 1609 – 12.
120. Beuten J, Ma JZ, Payne TJ, Dupont RT, Quezada P, Huang W, Crews KM, Li MD. Significant association of BDNF haplotypes in European-American male smokers but not in European-American female or African-American smokers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 139: 73 – 80.
121. Chen WJ, Edwards RB, Romero RD, Parnell SE, Monk RJ. Long-term nicotine exposure reduces Purkinje cell number in the adult rat cerebellar vermis. *Neurotoxicol Teratol* 2003; 25: 329 – 34.
122. Gallinat J, Meisenzahl E, Jacobsen LK, Kalus P, Bierbrauer J, Kienast T, Witthaus H et al. Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 1744 – 50.
123. Kim TS, Kim DJ, Lee H, Kim YK. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in chronic smokers following unaided smoking cessation. *Neuroscience Letters* 2007; 423: 53 – 57.
124. Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF as a potential target for therapeutic intervention in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 14 – 19.
125. Padmos RC, Hillegers MH, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJ et al. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 395 – 407.
126. Mirnicks K, Levitt P, Lewis DA. Critical appraisal of DNA microarrays in psychiatric genomics. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 163 – 76.
127. Maloney JP, Silliman CC, Ambruso DR, Wang J, Tuder RM, Voelkel NF. In vitro release of vascular endothelial growth factor during platelet aggregation. *Am J Physiol* 1998; 275: 1054 – 61.
128. Kimura K, Hashiguchi T, Deguchi T, Horinouchi S, Uto T, Oku H et al. Serum VEGF-as a prognostic factor of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007; 194: 182 – 88.

129. Geçici Ö, Kuloğlu M, Atmaca M, Tezcan AE, Tunçkol H, Üstündağ B. Serum leptin düzeyinin depresif bozukluk alt tipleriyle ilişkisi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2004; 5: 92 – 100.
130. Kaplan LM. Leptin, obesity and liver disease. Gastroenterology 1998; 115: 997 – 1001.

EKLER

EK 1. Majör Depresif Epizod DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama, olması gerekir.

- (1) ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. Kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn. Ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum. Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.
- (2) hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)
- (3) perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. Ayda vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması. Not: Çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması
- (4) hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnianın (aşırı uyku) olması
- (5) hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir)
- (6) hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması

- (7) hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)
- (8) hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir)
- (9) yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması

- B. Bu semptomlar bir Mikst Epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.
- C. Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
- D. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- E. Bu semptomlar Yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

EK 2. Majör Depresif Bozukluk, Tek Epizod DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

- A. Tek bir Majör Depresif Epizodun varlığı
- B. Bu Majör Depresif Epizod Şizoaffektif Bozukluk olarak daha iyi açıklanamaz ve Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Hezeyanlı Bozukluk ya da Başka Türü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk üzerine binmiş değildir.
- C. Daha önce bir Manik Epizod, bir Mikst Epizod ya da bir hipomanik epizod geçirilmemiştir. Not: Bütün manik benzeri, mikst benzeri ya da hipomanik benzeri epizodlar madde kullanımına bağlı ya da tedavi sonucu ortaya çıkmışsa ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı ise bu dışlama ölçütü uygulanmaz.

EK 3. Majör Depresif Bozukluk, Reküran (Yineleyici) DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

- A. İki ya da daha fazla Majör Depresif Epizodun olması. Not: Epizodların ayrı epizodlar olarak kabul edilebilmesi için, Majör Depresif epizod için tanı ölçütlerinin karşılanmadığı en az ardışık iki aylık bir ara dönem bulunmalıdır.
- B. Bu Majör Depresif Epizodlar Şizoaffektif Bozukluk olarak daha iyi açıklanamazlar ve Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Hezeyanlı Bozukluk ya da Başka Türü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk üzerine binmiş değildirler.
- C. Daha önce bir Manik Epizod, bir Mikst Epizod ya da bir hipomanik epizod geçirilmemiştir. Not: Bütün manik benzeri, mikst benzeri ya da hipomanik benzeri epizodlar madde kullanımına bağlı ya da tedavi sonucu ortaya çıkmışsa ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı iseler bu dışlama ölçütü uygulanmaz.

EK 4. Melankolik Özellikler Belirleyicisi DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

Melankolik Özellikler Gösteren (Majör Depresif Bozuklukta o sıradaki ya da en son Majör Depresif Epizoda uygulanır ve Bipolar I ya da II bozukluğunda bir Majör Depresif Epizoda, ancak bu en son duygudurum epizodu tipi ise uygulanabilir)

A. O sıradaki epizodun en ağır dönemi sırasında aşağıdakilerden birinin ortaya çıkması:

- (1) tüm etkinliklerden ya da bu etkinliklerin çoğundan artık hiç zevk alamıyor olma
- (2) genelde hoşta gidecek uyaranlara karşı tepkisiz kalma (iyi bir şey olduğunda geçici olarak bile olsa kendisini çok daha iyi hissetmeme)

B. Aşağıdakilerden üçünün (ya da fazlasının) olması:

- (1) depresif duygudurumun ayrı bir niteliğinin olması (yani depresif duygudurum sevilen birinin ölümünden sonra yaşanan duygudan çok daha değişik olarak yaşanır)
- (2) depresyon düzenli olarak sabahları daha kötüdür
- (3) sabah erken uyanma (olağan uyanma saatinden en az 2 saat önce olmak üzere)
- (4) belirgin psikomotor retardasyon ya da ajitasyon
- (5) belirgin bir iştahsızlık ya da kilo kaybı
- (6) aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları

EK 5. Çalışmaya Alma Ölçütleri

- 18 – 65 yaşları arasında olmak
- “Majör Depresif Bozukluk – Melankolik Özellikler Gösteren” tanısı almak
- En az üç aydır psikiyatrik tedavi almıyor olmak
- Herhangi başka bir psikiyatrik hastalığı olmamak
- Herhangi bir sistemik hastalığı olmamak
- Çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onam vermiş olmak

EK 6. Çalışmadan Dışlama Ölçütleri

- Son üç ay içinde psikiyatrik tedavi kullanmış olma
- Depresyon dışında eşlik eden başka Eksen-I tanısı almak
- Madde ve alkol bağımlılık veya kötüye kullanım öyküsü olmak
- Herhangi bir sistemik ya da endokrinolojik hastalığı bulunmak
- Gebe olmak
- Oral kontraseptif kullanmak
- Laboratuvar testlerinde çalışmaya dahil olmayı engelleyecek ciddiyette anormal bir bulguya sahip olmak

EK 7. Demografik Bilgiler

Doğum tarihi: / /

Cinsiyeti: E K

Medeni durumu: Evli Bekar Dul Boşanmış

Eğitim durumu:

Mesleği:

Sigara kullanma durumu: E H

Yanıt "Evet" ise miktarı (adet/gün/yıl):

Alkol kullanma durumu : E H

Yanıt "Evet" ise bu durum bağımlılık düzeyinde mi: E H

(Yanıt "Evet" ise çalışmaya dahil edilemez)

EK 8. Majör Depresif Bozukluğun Öyküsü

Şu andaki depresif epizodun süresi (ay):

Daha önceki depresif epizodların sayısı:

İlk depresif epizodun başlangıç yaşı:

Özkıyım girişimi var mı:

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü var mı:

EK 9. Fizik Muayene

Boy:

Kilo:

Vücut kitle indeksi:

Bel:

Kalça:

Kan basıncı:

Nabız:

EK 10. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)

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

0. Yok
1. Yalnızca soruları cevaplariken anlaşılıyor
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor

2. Suçluluk duyguları

0. Yok
1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları
4. Kendisini ihbar veya itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halusinasyonlar görüyor

3. İntihar

0. Yok
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor ve benzer düşünceler besliyor
3. İntiharını düşünüyor veya bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor
4. İntihar girişiminde bulunmuş (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir)

4. Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor
1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayetçi

5. Gece yarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın)

6. Sabah erken uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok
1. Sabah erken uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor
2. Sabah erken uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor

7. Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorunu yok
1. Aktiviteleriyle, işiyle veya boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor
2. Aktivitelerine, işine veya boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş, bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor veya başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor)
3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere veya servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir

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

0. Düşünceleri ve konuşmaları normal
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediyor
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
4. Tam stuporda

9. Ajitasyon

0. Yok
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor
2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor

10. Psişik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok
1. Subjektif gerilim ve irritabilite
2. Küçük şeylere üzüleniyor
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor

11. Somatik anksiyete (Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar: Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme. Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.)
0. Yok
 1. Hafif
 2. İlimli
 3. Şiddetli
 4. Çok şiddetli
12. Somatik semptomlar
0. Yok
 1. Ekstremitelerde, sırtta veya başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma
 2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir
13. Gastrointestinal semptomlar
0. Yok
 1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor
 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Bağırsakları veya gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor veya ilaca ihtiyaç duyuyor
14. Genital semptomlar (Libido kaybı, adet bozuklukları vb.)
0. Yok
 1. Hafif
 2. Şiddetli
 3. Anlaşılamadı
15. Hipokondriyaklık
0. Yok
 1. Kuruntulu
 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda
 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor
 4. Hipokondriyaklık delüzyonları

16. Zayıflama (A veya B'yi doldurunuz)
- A. Tedavi öncesi (Anamnez bulguları)
0. Kilo kaybı yok
 1. Önceki hastalığına bağlı kilo kaybı
 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı
- B. Psikiyatrist tarafından yapılan hastanın haftada bir tartıldığı kontrollerinde
0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama
 1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama
17. Durumu hakkında görüşü
0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde
 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor

EK 11. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

0. Yok
1. Hafif (Düzensiz veya kısa sürelerle ortaya çıkan)
2. Orta (Daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)
3. Şiddetli (Sürekli, hastanın yaşamına egemen)
4. Çok şiddetli (Kişiyi inkapasite durumuna getiren)

BİRİNİ İŞARETLEYİN

1. ANKSİYETELİ MİZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş,irritabilite	0	1	2	3	4
2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe	0	1	2	3	4
3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafikten ve kalabalıktan	0	1	2	3	4
4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları	0	1	2	3	4
5. ENTELEKTÜEL (Kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması	0	1	2	3	4
6. DEPRESİF MİZAÇ: İlgı yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar	0	1	2	3	4
7. SOMATİK (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu	0	1	2	3	4
8. KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarlarda titreşme, baygınlık duygusu, ekstrasistoller	0	1	2	3	4
9. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne	0	1	2	3	4
10. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon	0	1	2	3	4
11. GENİTÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, frijite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans	0	1	2	3	4
12. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması	0	1	2	3	4
13. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, ekzoftalmus	0	1	2	3	4

Toplam puan:

Psşik:

Somatik:

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, görgü ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Selçuk Kırılı, Doç. Dr. Aslı Sarandl, Yard. Doç. Dr. E. Yusuf Sivrioğlu, Yard. Doç. Dr. Cengiz Akkaya ve Uzm. Dr. Saygın Eker'e, rotasyonlarım süresince eğitimime katkısı bulunan Nöroloji Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve ocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı ğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezime sağladığı katkıları için Doç. Dr. Emre Sarandl ve Uzm. Psikolog Birgl Aydın'a, Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma ve Psikiyatri kliniği hemşire ve personeline,

Kişisel ve mesleki gelişimime sağladığı katkılardan dolayı Doç. Dr. Celal Odağ ve çalışma arkadaşlarına,

Desteklerini her zaman hissettiğim annem, babam ve kardeşime,

Hayatta ve psikiyatride yol arkadaşım olan biricik eşime,

Varlığı bana neşe ve g veren canım oğlum ömür'e teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Ankara'da doğdum. İlkokulu Salih Alptekin İlkokulu'nda, ortaokul ve lise eğitimimi Gazi Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1997 yılında başladığım Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)'nden 2003 yılında mezun olarak tıp doktoru diplomasını aldım.

Kasım 2003'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Ekim 2005'ten beri Halime Odağ Psikanaliz ve Psikoterapi Vakfı'nda analitik yönelimli psikoterapi eğitimi almaktayım. Evliyim ve bir çocuk annesiyim.