

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MAJÖR DEPRESİF HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ ve
SONRASI NESFATİN-1, NİTRİK OKSİT ve GHRELİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Sermin ALGÜL
Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Orhan ERMAN

Bu tez çalışması FÜBAP tarafından desteklenmiştir.
Proje No:1878

Elazığ-2010

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MAJÖR DEPRESİF HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ ve SONRASI NESFATİN-1, NİTRİK
OKSİT ve GHRELİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sermin ALGÜL

07210106

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 27 Ağustos 2010
Tezin Savunulduğu Tarih : 01 Ekim 2010**

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Orhan ERMAN

Diğer Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Sait ÇELİK

Doç. Dr. Ökkeş YILMAZ

AĞUSTOS-2010

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MAJÖR DEPRESİF HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ ve SONRASI NESFATİN-1, NİTRİK
OKSİT ve GHRELİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sermin ALGÜL

07210106

**Anabilim Dalı: Biyoloji
Programı: Zooloji**

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Orhan ERMAN

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 27 Ağustos 2010

AĞUSTOS- 2010

ÖNSÖZ

Bu tez konusunu bana veren, tezin yürütülmesinde ve çalışmalarım süresince yardım, destek ve ilgisini esirgemeyen bilgi, tecrübe ve hoşgörülerinden yararlandığım Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Orhan ERMAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince hasta grubumun oluşturulması ve takibinde yardımlarını gördüğüm Harput Devlet Hastanesi'nde görevli psikiyatrist Uzm. Dr. Bilge KARA'ya teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteklerini gördüğüm, aileme, Yrd. Doç. Dr. Fazilet ERMAN'a, Doç. Dr. Engin ŞAHNA'ya, Uzm. Dr. Selçuk İLHAN'a, Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a, Uzm. Dr. Murat KARA'ya çok teşekkür ederim.

Bu çalışmaya 1878 nolu projesiyle maddi destek sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Koordinatörlüğü'ne katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Sermin ALGÜL

ELAZIĞ-2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET	VI
SUMMARY	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
TABLolar LİSTESİ.....	XI
SEMBOLLER LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ	1
1. 1. Majör Depresyon	1
1. 1. 1. Depresyonun Tarihçesi	1
1. 1. 2. Sıklık.....	2
1. 1. 3. Depresyonun Nedenleri	4
1. 1. 3. 1. Nöroanatomik Bağlantılar ve Amin Nörotransmitterler	4
1. 1. 3. 2. Serebrovasküler Nedenler	4
1. 1. 3. 3. Genetik Hipotezler.....	4
1. 1. 3. 4. Diğer Biyokimyasal Nedenler.....	5
1. 1. 3. 4. 1. Serotonin	5
1. 1. 3. 4. 1. 1. Reseptörleri	7
1. 1. 3. 4. 1. 2. Serotoninin Etki Yerleri	8
1. 1. 3. 4. 1. 3. Majör Depresyonda Serotonin	9
1. 1. 3. 4. 2. Norepinefrin	9
1. 1. 3. 4. 3. Dopamin	10
1. 1. 3. 4. 4. Depresyonun Diğer Nedenleri.....	10
1. 1. 4. Kişilik Yapısı.....	11
1.1. 5. Belirti ve Bulgular	11
1. 1. 6. Depresif Olguların Değerlendirilmesi	13
1. 1. 6. 1. Ayırıcı Tanı.....	14
1. 1. 7. Seyir ve Sonlanımı.....	15
1. 1. 8. Major Depresyonun Alt Grupları.....	17
1. 2. Selektif Serotonin Geri-Alım (Re-Uptake) İnhibitörleri (SSRI'lar) ve Benzeri İlaçlar	17

1. 2. 1. Venlafaksin.....	18
1. 2. 2. Farmakokinetik	20
1. 2. 3. Klinik Kullanımı	20
1. 3. Ghrelin	21
1. 3. 1. Tarihçesi	22
1. 3. 2. Ghrelinin Yapısı.....	22
1. 3. 3. Ghrelin Reseptör Etkileşimleri.....	23
1. 3. 4. GHS'lar ve Ghrelininin Sinyal İletisi	24
1. 3. 5. Ghrelinin Doku Dağılımı	24
1. 3. 6. Ghrelinin Etkileri	26
1. 3. 6. 1. Yemek Yeme ve Uyku Üzerine Etkisi	26
1. 3. 6. 2. Hücre Proliferasyonu	27
1. 3. 6. 3. Kardiovasküler Etkiler	27
1. 3. 6. 4. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri	28
1. 3. 6. 5. Yağ Dokusuna Etkileri	28
1. 3. 6. 6. Gastrointestinal Etkiler	28
1. 3. 6. 7. Pankreatik Ekzokrin ve Endokrin Fonksiyonu Üzerine Etkisi	29
1. 3. 6. 8. Ghrelinin Antienflamatuar Etkisi.....	29
1. 3. 6. 9. Büyüme Hormonu Salınımı	29
1. 3. 6. 10. Kemik ve Kas Doku	30
1. 3. 6. 11. Otonomik Sinir Sistemi	30
1. 3. 6. 12. Vagus	30
1. 3. 6. 13. Diğer Endokrin Etkiler.....	31
1. 3. 7. Fizyolojik ve Patolojik Koşullarda Ghrelin Düzeyleri	31
1. 3. 7. 1. Cinsiyet	31
1. 3. 7. 2. Yaş	32
1. 3. 7. 3. Diabetes Mellitus ve İnsülin Direnci	32
1. 3. 7. 4. Negatif Enerji Dengesi	32

1. 3. 7. 5. Obezite	33
1. 3. 7. 6. Prader-Willi Sendromu.....	33
1. 3. 7. 7. Polikistik Over Sendromu.....	33
1. 3. 7. 8. Hipertansiyon	33
1. 3. 7. 9. Karaciğer Hastalığı	34
1. 3. 7. 10. Büyüme Hormonu Eksikliği	34
1. 3. 7. 11. Akromegali	34
1. 3. 7. 12. Hipertiroidizm ve Hipotirodizm	34
1. 3. 7. 13. Diğer Hastalıklar	34
1. 4. Nesfatin-1	35
1. 5. Nitrik Oksit	39
2. MATERYAL VE METOD.....	41
2. 1. Materyal	41
2. 2. Metod	42
2. 2. 1. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Aletler	42
2. 2. 2. Hormon Analizleri	43
2. 2. 2. 1. ELISA Yönteminin İlkesi	43
2. 2. 2. 2. Açile Ghrelin Analizi	43
2. 2. 2. 2. 1. Açile Ghrelin Standardı	43
2. 2. 2. 2. 2. Plate Hazırlama	44
2. 2. 2. 2. 3. Deneyin Yapılışı	44
2. 2. 2. 2. 4. Sonuçların Hesaplanması.....	45
2. 2. 2. 3. Des-açile Ghrelin Analizi.....	45
2. 2. 2. 4. Nesfatin-1 Analizi.....	45
2. 2. 2. 4. 1. Standardın Hazırlanması	45
2. 2. 2. 4. 2. Deneyin Yapılışı	45
2. 2. 2. 4. 3. Sonuçların Hesaplanması	46
2. 2. 3. Nitrik Oksit Analizi	46
2. 2. 3. 1. Spektrofotometrik Yöntemin İlkesi	46
2. 2. 3. 2. Çözeltilerin Hazırlanması	47
2. 2. 3. 3. Standartların Hazırlanması	47
2. 2. 3. 4. 1×10^{-4} M Sodyum Nitrit Stok Çözeltisi	47
2. 2. 3. 5. Deneyin Yapılışı	48

2. 3. İstatistiksel Analiz	48
3. BULGULAR	49
3. 1. Korelasyon Analizleri	52
3. 1. 1. Kontrol Grubunda Belirlenen Korelasyonlar.....	52
3. 1. 2. Tedavi Öncesi Hasta Grubunda Belirlenen Korelasyonlar	52
3. 1. 3. Tedavi Sonrası Hasta Grubunda Belirlenen Korelasyonlar.....	53
4. TARTIŞMA	59
5. KAYNAKLAR	66

ÖZET

Bu çalışmada; Efexor alan majör depresif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol gruplarında kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, glukoz gibi biyokimyasal parametreler ile total, açile ve desaçile ghrelin, nesfatin-1 ve nitrik oksitin serum konsantrasyonları ölçülmüş, ghrelin ve nesfatin-1'in kilo alımı korelasyonları ve nitrik oksitin bu parametrelerle olan ilişkisi belirlenmiştir.

Efexor verilen majör depresif 20 hastadan, 2 ay süren tedavileri boyunca tedavi öncesinde ve sonrasında ve bu hastaların BMI'larıyla eşleştirilmiş 40 sağlıklı kontrolden açlık kan örnekleri alındı. Majör depresif hastalara 2 ay boyunca günde bir kez 225 mg Efexor verildi. Kan açile ve desaçile ghrelin ile nesfatin-1 konsantrasyonları ELISA, nitrik oksit ise Griss reaksiyonu ile spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Açile ghrelin ve desaçile ghrelin düzeyleri; tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunda, kontrol grubuna göre düşük ve anlamlı; tedavi sonrası hasta grubunda, tedavi öncesine göre düşük fakat anlamsız bulundu.

Nesfatin-1 majör depresif hastalarda ilk defa ölçülmüştür. Tedavi öncesinde en yüksek, tedaviyle azalmakla birlikte kontrol grubundan belirgin derecede yüksek olduğu tespit edildi. Nesfatin-1 düzeyi, tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek ve anlamlı; tedavi sonrası hasta grubunda da, tedavi öncesine göre düşük ve anlamlı bulundu.

Nitrik oksit düzeyi, tedavi öncesinde en düşük, tedaviyle artış göstermesine rağmen, kontrolden önemli derecede düşük bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunda, kontrole göre, düşük ve anlamlı; tedavi sonrası hasta grubunda da, tedavi öncesine göre, yüksek, fakat anlamsız bulundu.

Kolesterol, LDL, trigliserit ve glukoz düzeyleri tedavi sonrası hasta grubunda en yüksek, kontrol grubunda en düşük olarak ölçülmüştür. HDL en yüksek kontrol grubunda, en düşük tedavi öncesi hasta grubunda ölçülmüştür.

Bu veriler, azalmış ghrelin ve artmış nesfatin-1 düzeylerinin majör depresif hastalarda kilo alımıyla ilgili olabileceğini ve bu hastalığın teşhisinde etkili iki parametre olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak da bu hasta grubu için en uygun ilaç tedavisi seçilirken; nesfatin-1 ve ghrelin düzeylerini düşüren, nitrik oksit düzeyini yükselten ilaçlar seçildiği takdirde, iyileşme oranının yüksek olacağı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, Nesfatin-1, Nitrik Oksit, Ghrelin, Efexor, Venlafaksin.

SUMMARY

THE INVESTIGATION OF NESFATIN-1, NITRIC OXIDE AND GHRELIN LEVELS IN MAJOR DEPRESSIVE PATIENTS BEFORE AND AFTER TREATMENT

In this study, some biochemical parameters such as cholesterol, LDL, HDL, tryglyseride, glucose; serum concentrations of acyle and desacyle ghrelin, nesfatin-1 and nitric oxide have been measured in major depressive patients, taking Efexor, before and after treatment and with control groups, and its relation with ghrelin and nesfatin-1's correlation of weight gain and relationship of nitric oxide are determined.

Hunger blood samples were taken from twenty major depressive patients before and after their treatments that lasted two months and also blood samples were taken from 40 healthy subjects whose BMI were matched with these patients'. 225 mg Efexor were given to major depressive patients once a day for two months.

Blood ghrelin, acyle and desacyle, and nesfatin-1 concentration were measured using ELISA method. Nitric oxide levels were determined spectrophotometrically using by the Griss reaction. There was a low but significant change in acyle ghrelin and desacyle ghrelin levels; before and after treatment group compared to the control group. However, there was a low but a non-significant change in the group after treatment compared to before treatment.

Nesfatin-1 was measured for the first time in patients with major depressive. Despite nesfatin-1 level was determined to be highest before treatment, but it declined with treatment and it was still remarkably higher than the healthy subjects. There was high and significant change in nesfatin-1 level, before and after treatment group, compared with control group; and low but significant change found in after treatment patient group compared before treatment.

Nitric oxide level was found to be lowest before treatment, and despite increase after treatment it was found significantly lower than the healthy subjects. While there was significantly low value in before and after treatment patient group compared to the control, it was found high but not significantly change in after treatment patient group compared before treatment patient group.

Cholesterol, LDL, tryglyseride and glucoz levels were found to be highest in after treatment patient group and were found lowest in control group. The highest HDL level was found in control group, lowest in before treatment patient group.

These data shows that decreased ghrelin and increased nesfatin-1 level can be related to gaining weight in major depressive patients and can be used as two efficient parameters in the diagnosis of this illness.

As a result, when choosing an appropriate drug therapy for these patient groups, it is extremely important to lead a decrease in ghrelin and nesfatin-1 and increase in nitric oxide levels, which can cause a markedly high level of recovery.

Key words: Depression, Nesfatin-1, Nitric Oxide, Ghrelin, Efexor, Venlafaksin.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 3. 1. Total ghrelin; kontrol, tedavi öncesi ve tedavi konsantrasyonları.....	54
Şekil 3. 2. Açile ghrelin; kontrol, tedavi öncesi ve sonrası konsantrasyonları.....	55
Şekil 3. 3. Des-açile ghrelin; kontrol, tedavi öncesi ve sonrası konsantrasyonları.....	56
Şekil 3. 4. Nesfatin-1; kontrol, tedavi öncesi ve sonrası konsantrasyonları.....	57
Şekil 3. 5. Nitrik oksit; kontrol, tedavi öncesi ve sonrası konsantrasyonları.....	58

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. 1. DSM-IV depresyon tanıma kriterlerine göre depresyonun alt grupları.....	2
Tablo 1. 2. Depresyon modellerinin tarihsel gelişimi	3
Tablo 1. 3. SSS’de serotonerjik sinapslarda impuls aşırımını etkileyen ilaçlar.....	6
Tablo 1. 4. Depresyonun sık görülen belirti ve bulguları.....	13
Tablo 1. 5. Depresyon için tetkik kılavuzu.....	14
Tablo 1. 6. DSM-IV’ye göre majör depresif epizod tanı ölçütleri.....	16
Tablo 2. 1. Ghrelin ölçüm prosedür tablosu	44
Tablo 3. 1. Tedavi öncesi ve sonrasının demografik özellikleri.....	49
Tablo 3. 2. Tedavi öncesi ve sonrası rutin biyokimyasal bulgular.....	50
Tablo 3. 3. Tedavi öncesi ve sonrası ELISA ve spektrofotometrik bulgular.....	50

KISALTMALAR LİSTESİ

aa	: Amino Asit
ACTH	: Adreno Kortiko Tropik Hormon
AGRP	: Agouti-Related Peptide
ARC	: Arküat Nükleus
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BDNF	: Beyinden Kaynaklanan Nörotrofik Faktör
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CAG	: Sitozin Adenin Guanin
D	: Delta
DA	: Dopamin
DBH	: Dopamin Beta Hidroksilaz
DAG	: Diaçil Gliserol
DLPHC	: Dorsolateral Periaquaduktal Gri Alan
DSM-IV	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Kılavuzu
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
EC	: Enterokromafin
ECL	: Enterokromafin Benzeri
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GH	: Büyüme Hormonu
GHRH	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GHRHP-6	: Büyüme Hormonu Açığa Çıkarıcı Peptid-6
GHS	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı
GHS-R	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör
GPCR	: G protein Bağlayıcı Reseptör
GRK	: G Protein Reseptör Kinaz
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HPA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
HPT	: Hipotalamo-Hipofiz-Tiroid Eksen
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
ICV	: Intracerebroventriküler
IL	: İnterlökin

IP3	: İnozitoltrifosfat
LC	: Lokus Seruleus
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Lütenize Edici Hormon
L-NAME	: N-nitro-L-Arginine-methyl-ester
MAO	: Mono Amin Oksidaz
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MDMA	: Metilendioksimetamfetamin
MDMT	: N-dimetiltriptamin
MHPG	: 3-Metoksi 4-Hidroksi Fenil Glikol
MRI	: Magnetic Rezonans Image
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NE	: Norepinefrin
NPY	: Nöropeptid Y
NK	: Nörokinin
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
PFC	: Prefrontal Korteks
PFKA	: p-klorfenilalanin
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
POMC	: Propiomelanokortin
PWS	: Prader-Will Sendromu
PVN	: Paraventriküler Çekirdek
RIA	: Radio Immuno Assay
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TPH	: Triptofan Hidroksilaz
TSH	: Tiroid Stimule Edici Hormon
VLDL	: Çok Küçük Dansiteli Lipoprotein
VMN	: Ventromediyal Nükleus
5-HIAA	: 5-Hidroksi Indol Asetik Asit
5-HT	: Serotonin

1. GİRİŞ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olan majör depresyon kadınlarda % 10, erkeklerde % 5'ten fazla prevalansı ile oldukça sık görülen psikiyatrik bir hastalıktır. Majör depresyon hastalarının iştah ve yemek yeme davranışları değişkenlik gösterir. Vücut kilosunun düzenlenmesinde birçok hormon rol oynamaktadır. Ghrelin ve nesfatin-1 de bu hormonlar arasındadır. Nitrik oksit metabolitleri de majör depresyonla ilişkilidir. Ayrıca majör depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanların çoğu hastalara kilo aldırır. Bunun içinde bu tezdeki hasta grubuna, 2 aylık bir tedavi boyunca kilo aldırıcı bir antidepresan olan Efexor verilmiştir. Bu çalışma, majör depresif hastalar da ghrelin, nesfatin-1 ve nitrik oksit düzeylerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır. Nesfatin-1 majör depresif hastalarda ilk defa ölçülmüştür.

1. 1. Majör Depresyon

Depresyon, derin üzüntülü bir duygudurum içinde, düşünce, konuşma ve hareketlerde yavaşlama ve durgunluk, güçsüzlük, isteksizlik, bilişsel alanda suçluluk, karamsarlık, pişmanlık, değersizlik, psikofizyolojik olarak uyku, iştah, gibi işlevlerde bozulma ve cinsel isteksizlik gibi belirtileri içeren bir sendrom [1, 2], bir psikomotor inhibisyon hali [3], uzun süreli atakları olan, yüksek süregenleşme, depreşme ve yineleme oranları gösteren, ciddi fiziksel ve psikososyal yeti kaybına neden olan son derece yıkıcı bir bozukluktur [4].

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin tanı sınıflandırma sistemi olan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition (DSM-IV) kriterlerine göre depresyonun alt grupları; Tablo 1. 1'de gösterilmiştir [5].

1. 1. 1. Depresyonun Tarihçesi

Depresyonun geçmişi 2500 yıl öncesine dayanmaktadır. Affektif hastalık tanımlamaları Hipokrat ile başlar. Melankoli deyimini O'na aittir.

Hipokrat'tan yaklaşık 500 yıl sonra Arateus melankoli ve depresyon arasındaki ilişkiye değinmiş, bu bozukluğun epizodik niteliğini fark etmiştir [6].

Depresyon modellerinin tarihsel gelişimi; Tablo 1. 2'de verilmiştir [6, 7].

Tablo 1. 1. DSM-IV depresyon tanıma kriterlerine göre depresyonun alt grupları

I. Depresif Bozukluklar
- Majör Depresyon
- Tek Epizod
- Yineleyici
- Distimik Bozukluk
- Başka Türlü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk
II. Bipolar Bozukluklar
- Bipolar I Bozukluklar
- Siklotimik Bozukluk
- Başka Türlü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluklar
III. Genel Tıbbi Duruma ve Madde Kullanımına Bağlı Duygudurum Bozuklukları
IV. Başka Türlü Adlandırılmayan Duygudurum Bozukluğu

1. 1. 2. Sıklık

ABD’de majör depresyon yaygınlığı %3-5,8 kadardır. Bir yıllık prevalans %2,6-6,2 olarak verilmektedir. Hayat boyu risk erkekler için % 3-12, kadınlar için % 10-26’dır. Türkiye ruh sağlığı profili çalışmasında 12 aylık depresif nöbet yaygınlığı kadınlarda % 5,4, erkeklerde % 2,3, tüm nüfusta % 4 olarak verilmektedir. Kadınlarda 2 kat daha fazla olan bu fark, yardım arama davranışlarındaki farklılıklarından kaynaklanmamaktadır. Depresyon kadınlarda 18-44 yaşları arasında, özellikle de 25 yaştan sonra daha fazladır. 45-65 yaşları arasında cinsiyet farklılığı azalmaktadır. 65 yaştan sonra kadınlar aleyhine olasılık yeniden artmaktadır. Hastaneye başvurular 40-60 yaşları arasında daha fazladır.

Duygudurum bozuklukları için insidans (bir yıl içinde izlenen yeni olgu sayısı) % 0,01-0,02 olarak verilmektedir. Bu olguların % 10-20 kadarı mani, kalanlarını da depresyon oluşturur. Depresyon konusunda yapılan çok merkezli çalışmalara göre depresyon hızında artış görülmektedir. Buna ek olarak başlangıç yaşı daha erken olmakta, kadın-erkek oranı da giderek azalmaktadır.

Tablo 1. 2. Depresyon modellerinin tarihsel gelişimi

Düzenek	Model	Referans
Saldırgan içgüdülerin depresif duygudurumuna dönüşmesi	İçe dönük saldırganlık	K. Abraham (1911)
Bağılılık zincirinin kopması		S. Freud (1917); J. Bowlby (1960)
Benlik ülküsüne ulaşmada çaresizlik	Kendilik değeri	E. Bibring (1953)
Uzak ve yakın nedenler arasında arabulucu olarak negatif şemaların kullanılması	Bilişsel	A. Beck (1967)
İstenmeyen olaylara tepki vermenin rahatlama getirmeyeceği inancı	Öğrenilmiş çaresizlik	M. Seligman (1975)
Destek azlığı ya da yokluğu	Destek	P. Lewinsohn (1974)
Aminlerin taşınmasında düzensizlik ya da hasar	Biyojenik aminler (nörokimyasal)	J. Schildkraut (1965); W. Bunney ve J. Davis (1965); A. Coppen (1968); I. P. Lapin ve G. F. Oxenkrug (1969); D. Janowsky ve ark. (1972); A. Prange ve ark. (1974); L. Siever ve K. Davis (1985)
Glukokortikoid ve mineralokortikoid alıcılarında hasar		B. Carroll ve ark. (1981)
Elektrofizyolojik bozukluklar nöronların aşırı uyarılmasına ya da tutuşmaya neden olur	Nörofizyolojik	A. Coppen ve D. M. Shaw (1963); P. Whybrow ve J. Mendels (1968); R. Post (1990)
Stres-diyatez etkileşimleri orta beyin ödül düzenekleri ve biyolojik ritimleri etkiler	Ortak son yol	H. Akiskal ve W. Mckinney (1973); F. Goodwin ve K. Jamison (1990)

Bipolar depresyonlar ile unipolar olgular bazı yönlerden farklılık göstermektedirler. Bipolar depresyonlar her iki eşeyde de eşit oranda görülmektedir.

Bipolar depresyonlar yüksek sosyoekonomik düzeyde daha fazladır. Evli veya bekar olmakla bağlantı göstermez. Evlilik sorunları, bipolar olgularda daha fazladır.

Bipolar depresyonlar, olmayanlara göre yaklaşık 10 yıl erken başlar. Yaşam olayları iki tür depresyona da yatkınlık yaratır. Depresyona yatkınlık yaratan kişilik sorunları bipolar olgularda daha azdır.

Bipolar depresyonlarda hipersomnia, motor retardasyon, duygudurumda labilite, erken başlangıç ve aile öyküsü daha fazladır. Bipolar depresyonların, ilk muayenede % 40 oranında, unipolar olarak değerlendirildiği tespit edilmiştir [8].

1. 1. 3. Depresyonun Nedenleri

1. 1. 3. 1. Nöroanatomik Bağlantılar ve Amin Nörotransmitterler

Depresyonun etiyolojisi konusunda klasik teori “monoamin görüşü”dür. Özellikle de serotonin ve norepinefrin yetersizliğinin depresyona neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu görüş noradrenerjik ve serotonerjik iletiyi arttıran kokain ve amfetamin gibi maddelerin antidepressan etki yapmamalarını, tianeptinin etkili bir antidepressan olmasını açıklamaktan uzaktır [8].

1. 1. 3. 2. Serebrovasküler Nedenler

Hipokampal formasyonun bellek işlevi yanında, motivasyon ve emosyonların regülasyonunda kritik bir rolü vardır. Bilindiği gibi hipokampus limbik sistemin temel yapısı olup PFC, anterior talamik çekirdekler, amigdala, bazal gangliyonlar bulundurur.

Duygudurum bozukluklarında lateral ventrikül hacmi önemli ölçüde artmıştır. İskemik lezyon olanlarda, ventriküllerin genişleme olasılığı daha yüksektir [8].

1. 1. 3. 3. Genetik Hipotezler

Hem depresyon, hem de bipolar bozukluk ailesel yatkınlık gösterir. Yakın akrabalarda

bu iki hastalığın görülme sıklığı genel topluma göre 2-5 kat daha fazladır. İkiz çalışmaları da genetiği desteklemektedir. Bipolar olguların birinci derece akrabalarında, hem bipolar hem de unipolar bozukluk daha sık izlenmektedir. Oysa unipolarların ailelerinde unipolar bozukluk sıkken, bipolar bozukluk sık olarak izlenmemektedir [8].

1. 1. 3. 4. Diğer Biyokimyasal Nedenler

1. 1. 3. 4. 1. Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), beyindeki nörotransmitter ve nöromodülatör görevi olan bir monoamindir.

Beyindeki serotonerjik sinir uçlarında serotonin, birbirini izleyen iki olayla sentez edilir. L-triptofanın, triptofan hidroksilazla hidroksillenmesi ve oluşan 5-hidroksitriptofanın aromatik L-aminoasit dekarboksilaz tarafından dekarboksillenmesi.

Serotonin yıkımı monoaminoksidaz (MAO) aracılığıyla amino grubunun oksidasyonu ile olur. Metaboliti ise 5-Hidroksi Indol Asetik Asittir (5-HIAA).

Serotonerjik sinaps aralığına salıverilen serotoninin inaktivasyonu, esas olarak geri-alım (re-uptake) suretiyle olur. Sinir ucu membranında, bu olaya özgü bir serotonin pompası veya serotonin transportörü mekanizması bulunur. Sinir ucundaki otoresptörler serotonin salıverilmesini düzenler [9].

SSS'deki serotonerjik sinapslarda impuls aşırımını etkileyen ilaçlar; Tablo 1. 3'de verilmiştir.

Serotonin nöronlarının ana işlevi uyku ve uyanıklık döngüsünün kontrolüdür. Ayrıca ağrı algısı ve duygudurumda da önem taşır. Serotonin düzeyi değişiklikleri duygudurum değişikliklerine de neden olur. Beslenme, motor aktivite ve ısı kontrolü ile seksüel davranışta da önemlidir. Serotonerjik sistemin beslenme davranışının düzenlenmesine katkısı vardır. Medyal hipotalamusta bulunan doyumluk merkezi (satiety center), stimüle edici nitelikte serotonerjik innervasyona sahiptir. Serotonerjik uçlardan serotonin salıverilmesini arttıran ve onun salıverildiği sinir ucuna geri alımını azaltan fenfluramin ile onun aktif izomeri olan deksfenfluramin, iştah kesici etki yapar. Sinir ucundan salıverilen serotoninin geri alımını önlemek suretiyle serotonerjik sinaptik etkinliği arttıran fluoksetinde iştahı azaltır. PFKA'nın erkek sıçanların, dişi sıçanlara 'atlaması'nı arttırdığı

Tablo 1. 3. SSS’de serotonerjik sinapslarda impuls aşırımını etkileyen ilaçlar [9].

Serotonin agonistleri (direkt agonistler) (serotonomimetikler): Kuizapin (parsiyel agonist), bufotenin, psilosin, maskalin, dimetiltryptamin, 5-metoksi-N, N-dimetiltryptamin (MDMT), 1-(m-Trifluorometil-fenil) piperazin. Serotonin düzeyini yükseltenler (prekürsörler): L-Triptofan, 5-hidroksitriptofan (5-HTF) Serotonin salıvericiler: (indirekt agonistler) a) Spesifik: Fenfluramin, p-kloramfetamin, metilendioksimetamfetamin (MDMA), alfa-etiltryptamin (ETA) b) Nonspesifik: Rezerpin, tetrabenazin Nörotoksinler 5,6-Dihidroksitriptamin, 5,7-dihidroksitriptamin (daha selektif), p-kloroamfetamin, metilendioksimetamfetamin (MDMA)	Re-uptake-inhibitörleri: a) Spesifik: Amtriptilin, klomipramin, fluoksetin, paroksetin, zimelidin, fluvoksamin, trazodon, sertralin, sitalopram b)Nonspesifik: Bazı trisiklik antidepressanlar Reseptöer blokörleri Sentez inhibitörleri: p-Klorfenilalanin (PKFA) Yıkımını azaltanlar: a) Spesifik Selektif MAO inhibitörleri: Klorjilin, moklobemid, selejilin b) Selektif olmayan MAO inhibitörleri: Fenelzin, nialamid, pargilin, harmalin ve diğerleri
--	--

gözlenmiş ve buna dayanarak serotoninin seksüel dürtünün baskı altında tutulmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür; fakat bu tartışmalı bir konudur. İnsanda seksüel dürtünün serotonerjik sistemden ziyade, özellikle dopaminerjik sistemle ilişkili olması sınırlıdır. Serotonerjik sinir uçlarını tahrip eden PFKA verilmesi; deney hayvanlarının duyuşsal uyarı şekillerine abartılmış nitelikte yanıt vermesine yol açar. Bu durumda hayvan kolayca irkilir ve daha önce yanıt vermediği uyarılara yanıt verir. Serotonerjik hipoaktiviteye bağılı olarak gelişen abartılı yanıt verme durumuna ‘duyuşsal artma’ (sensory enhancement) adı verilir. İnsanda serotonin etkisini azaltabilen maddelerin yaptığı

halüsinasyonlar, sözü edilen durumun aşırı bir şekli olarak kabul edilebilir. Prolaktin, kortizol, büyüme hormonu ve olasılıkla da beta endorfin nöroendokrin sistemini de etkiler. Raphe nükleuslarından hipotalamusa uzanan serotonerjik yollar, endokrin fonksiyonun düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Serotonerjik etkinliğin artması, hipotalamik hormon salgılayan nöronları etkileyerek (olasılıkla PRH salgılatarak) ön hipofizden prolaktin ve ACTH salgılanmasını belirgin şekilde artırır. Kan basıncı kontrolü, kalp hızı, solunum, termoregülasyon ve iştahı da kontrol eder. Serotoninin N-asetil türevi olan melatonin, pineal bezden salgılanır. Sirkadiyan ritm ve uykuda rolü olabileceği düşünülmektedir. Serotonerjik sistemin ‘uyanıklık-NREM uyku-REM uyku’ siklusunun düzenlenmesinde de katkısı vardır; bu nedenle uyku fizyolojisinde rol oynar. 2-N-metil ve N-formilat türevleri de beyinde oluşabilir. Psikoza neden olmaları ile dikkat çekmektedirler. Deney hayvanlarında serotonerjik etkinliğin ilaçla artırılmasının parenteral verilen morfinin yaptığı analjeziyi arttırdığı, etkinliğin azalması ise analjezik etkiyi azalttığı da gösterilmiştir [9, 10].

Amfetamin ve kokain gibi mezokortikolimbik sistemde, dopaminerjik etkinliği artırarak lokomotor hiperaktivite ve pozitif pekiştiri (keyif artması) yapan ilaçlar, n. accumbens ve striatumda serotonin salıverilmesini artırır [8].

Selektif serotonin geri-alım inhibitörü ilaçların veya serotonin öncülü triptofanın, MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte deney hayvanlarına verilmesi, beyin sinapslarında serotonin düzeyinde akut bir aşırı yükselme yapar ve bunun sonucu serotonin sendromu gelişir. Bunun belirtileri tremor (titreme), rijidite, hipertoniye, işitsel uyarılara karşı hiperreaktivite, myoklonus (ani kas kasılması), jeneralize tutarıklar ve değişik otonomik reaksiyonlardır. Aynı gelişme insanlarda da meydana gelir [8].

1. 1. 3. 4. 1. 1. Serotonin Reseptörleri

Yedi tip serotonerjik reseptör olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bunların alt tipleri de bulunmaktadır [10].

5-HT1

5-HT1a

5-HT1b

5-HT1c

5-HT1e

5-HT2

2a

2b

2c

5-HT3

5-HT4

5-HT5

5-HT6

5-HT7

1. 1. 3. 4. 1. 2. Serotoninin Etki Yerleri

Serotonin enterokromafin hücreler, trombositler, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi üzerinde etkilidir.

Santral Sinir Sistemi: Uyku, bilinç, duyuşsal algılama, motor aktivite, ısı düzenlemesi, ağrı, duyudurum, iştah, seksüel davranışlar ve hormon sekresyonu gibi birçok beyin fonksiyonu 5-HT'den etkilenir. Bütün klonlanmış 5-HT reseptörleri beyinde sıklıkla örtüşen alanlarda eksprese edilirler. Tek bir nörondaki 5-HT reseptör ekspresyonu şekli tanımlanmamış olsa da, benzer ya da zıt etkiler gösteren birçok 5-HT reseptörünün tek bir nöronda eksprese edilebilmesi olasıdır.

Şizofren ve diğer psikiyatrik rahatsızlıklarda da serotoninin önemli bir nörotransmitter olduğu kabul edilmektedir. Serotonin antagonistleri şizofreni tedavisinde denenmektedir. Dopamin blokuna ek olarak bu ilaçların verilmesi klinik yanıtı arttırmakta, hem pozitif hem de negatif belirtilerin düzelmesine neden olmaktadır. Klozapin, risperidon ve ritanserin gibi yeni antipsikotikler bu şekilde etki yapan maddelerdir. Bu gözlemler serotoninin, dopamin metabolizması üzerinde inhibitör etkisi olduğunu göstermektedir. Diğer bir ifadeyle, beyinde bu iki nörotransmitter arasında bir denge vardır. Elektrofizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal kanıtlar serotoninin dopaminerjik sistemi modüle ettiğini desteklemektedir. Bu modülasyon dopaminerjik sistem aktive olduğunda daha da belirginleşmektedir.

Memeli beyinde serotonerjik sistem primer ve sekonder motor alanları öncelikli olarak etkiler. Serebelluma da uzantılar gönderir. Bu devrenin özgül serotonin geri alım

engelleyicileri ile aktivasyonu, bu ilaçlara bağlı yan etkiden sorumludur. Motor çekirdekler yanında hipokampus ve dorsal boynuz çekirdeklerine de projeksiyonlar gider. Bu bağlantı motor ve duyuşsal bilgi işleme ile otonomik nöroendokrin düzenleme arasındaki bağlantıya işaret eder. Serotonin sendromundaki myoklonus, tremor, çiğneme, bruksizm ve üşüme hissi gibi motor hareketler bu ilişkinin diğerk bir kanıtıdır.

Uyanıklık halinde iken serotonerjik nöronlar yavaş ve ritmik biçimde –bir pacemaker gibi- (doğal uyarıcı) motor sistem aktivitesini modüle eden uyarılar sağlar. Serotoninin memeli beyinde birtakım işlevleri bağımsız olarak kontrol etmekten çok, bütünleştirici bir rol oynaması akla daha yakın görünmektedir [9, 10].

1. 1. 3. 4. 1. 3. Majör Depresyonda Serotonin

Beyindeki serotonerjik sistemin, normal davranış şeklinin sürdürülmesine katkısı vardır. İlaçlarla serotonerjik etkinliğin değiştirilmesi suretiyle insanda elde edilen sonuçlar, kısmen tartışmalı olmakla beraber, bu konuda bazı somut bilgilerin elde edilmesine olanak sağlamıştır. Majör depresyon olgularının bir alt grubunda, bu klinik durumun SSS’de serotonerjik sistemin hipoaktivitesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu alt gruptaki olgularda, serebrospinal sıvıda ve postmortem alınıp incelenen beyin numunelerinde serotonin ve 5-HIAA düzeyi düşük bulunmuştur. Ayrıca beyin serotonin düzeyini düşüren PKFA ile depresyon belirtileri artırılır, antidepresan ilaçların terapötik etkinliği azaltılır ve iyileşmiş hastalarda depresyon nöbeti oluşturmak mümkün olmuştur. İntihar ederek ölen depresyonlularda beyinde serotonin ve 5–HIAA düzeyinin, normal kontrollardakinden düşük olduğu saptanmıştır. Söz konusu varsayımı destekleyen, fakat ters yönde elde edilen bir bulgu imipramin ve bir MAO inhibitörü olan tranilsiprominin antidepresan etkisinin serotonin sentez inhibitörleri ile antagonize edilmesidir. Serotonin prekürsörü triptofanın (günde 8-10 g dozunda) ve selektif olarak serotonin geri-alımını inhibe eden fluoksetin, paroksetin, setralin, fluvoksamin ve benzeri ilaçların insanda güçlü antidepresan etki yaptığı bilinmektedir [9].

1. 1. 3. 4. 2. Norepinefrin

Depresyon belirtilerini oluşturan en önemli değişikliğin, sinaps öncesi norepinefrinin (NE) terminali üzerindeki alfa 2-adrenerjik otoresptörün inhibitör potansiyelinde artış

olduğu şeklindeki kanının genel olarak kabul görmesidir. Bu reseptör sinaptik aralığa salınan norepinefrin miktarını ayarlar ve inhibitör potansiyelinin artması, norepinefrin miktarının azalması ile sonuçlanır.

Çeşitli çalışmalar depresyonda, beyin-omurilik sıvısında (BOS), NE'in başlıca metaboliti olan 3-metoksi 4-hidroksifenilglukol (MHPG)'ün idrarda çok düşük veya çok yüksek olduğunu göstermiştir. NE depolarını boşaltan ve düzeyini düşüren rezerpin, tetrabenzin, metildopa gibi ilaçların depresyona yol açtığı bulunmuştur [8].

1. 1. 3. 4. 3. Dopamin

Özellikle psikotik ve bipolar depresyon ile mevsimsel depresyonda dopamin işlev bozukluğu tespit edilmiştir. D2 ve D3 reseptörlerinin duyarlılığı antidepresanlarla artırılması ile hareket azlığının ve anhedoninin düzelmesi, depresyonun patofizyolojisinde dopaminin önemli olduğunu göstermektedir [8].

1. 1. 3. 4. 4. Depresyonun Diğer Nedenleri

- Kolesistokin
- P Maddesi
- Adrenerjik-Kolinerjik Denge Hipotezi
- NMDA ve Glutamat
- GABA Sistemi
- Nöropeptid Y
- İkincil Bilgi Taşıyıcıları Dengesizliği Hipotezi
- Biyolojik Ritim Hipotezi
- Nöroendokrin Görüşler
- Nörotrofik Faktörler
- İmmünolojik Hipotezler
- Dinamik Nedenler
- Beck Modeli (Bilişsel Modeli)
- Öğrenilmiş Çaresizlik Modeli [8].

1. 1. 4. Kişilik Yapısı

Benlik saygısı düşüklüğü, obsesif özellikler, bağımlılık, nevrotiklik, engellenme eşiğinin düşüklüğü, destek ve onay için başkalarına bağımlılık, duygulanımda oynaklık gibi kişilik özelliklerinin depresyona yatkınlık yarattığı kabul edilir [8].

1.1. 5. Belirti ve Bulgular

Normal günlük yaşantıda, duygusal yaşamımızda önemli değişiklikler izlenir. Mutsuzluk, hüznün, engellenme, cesaretin kırılması normal insan duygularının bir bölümüdür.

Klinik depresyonun temel özelliği hoş olmayan duygudurum, umutsuzluk, karamsarlık ve bunaltı halidir. Derin bir üzüntü yaşarlar. Karamsardırlar. Gelecekleri, yaşadıkları ile ilgili olarak hep kötümser düşünürler. Hastada depresif duygudurum ile birlikte değişik etkinlik ve sorumluluklara karşı ilgi kaybı izlenir. Olağan etkinlikler, iş, özel zevkler, bireysel ilişkiler, cinsel aktivite de dahil olmak üzere hiçbir şeyden zevk almazlar.

Umutsuzluk, kötümserlik, benlik saygısında düşme ve suçluluk duyguları, intihar düşünce ve eylemlerini uyarır. Sevilenle yeniden birleşme düşünceleri ortaya çıkabilir. Düşünce içeriğinde geçmiş olaylar önemli bir yer tutar. İntihar düşünceleri ve girişimleri depresyonun önemli belirtilerindendir. Duygudurum bozukluğu gösterenlerde intihar düşünce ve eylemleri % 20-40 kadardır.

Depresif olguların çoğunda duygudurum değişiklikleri ile birlikte iştah ve kilo kaybı bulunur. Bu belirtilerin sıklıkla fiziksel nedenlere bağlanarak depresyonun gözden kaçması güçlü bir olasılıktır. Sıklıkla iştah azlığı ve kilo kaybı görülmekle birlikte, iştah artışı ve kilo alma ile uykuda artma belirtileri gösteren bir alt grup da vardır. Bu grup atipik olarak adlandırılmaktadır.

Uyku bozukluğu, depresyonun çok sık karşılaşılan bir belirtisidir. Uyku bozukluğu uykuya dalmada güçlük, uykuyu sürdürmede güçlük, sabahları erken uyanma (başlangıç, orta ve son dönem uykusuzluğu) şeklinde olabilir. Toplam uyku süresi de azalır. Olguların önemli bir bölümünde psikomotor etkinlikte azalma görülür. Buna psikomotor yavaşlama adı verilir. Bu hastalar tipik olarak letarji ve yorgunluktan yakınır. Enerji düzeyi azalır. Bıkkınlık ve isteksizlik gösterirler.

Anksiyete sık olarak depresyona eşlik eder. Depresyon olgularında anksiyete varlığı depresyonu karmaşıklaştıran ve tedaviyi zorlaştıran bir durumdur. Bu olgular ilaç yan etkilerine daha duyarlıdırlar. Antidepresan ilaçlara daha az yanıt verirler.

İrritabilite de önemli depresyon belirtilerindendir. Olgular küçük uyaranlara her zamankine göre daha fazla tepki vermeye başlarlar. Bunu sıklıkla tahammülsüzlükle ya da sinirlilikle açıklarlar. Birçok olguda bu belirti temel yakınma olabilmektedir.

Depresyonda bilişsel değişiklikler önemli belirtilerdendir. Düşünce yavaşlamıştır, kararsızlık izlenir. Bir konu üzerine odaklaşma yetisi azalır.

Hastaların önemli bir bölümünde somatik yakınmalar olur. Gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, sırt ağrısı, idrar güçlükleri siktir. Önceden tıbbi bir sorunu olan olgularda fiziksel belirtilerde alevlenme olur. Fiziksel hastalığa yakalanma olasılığı ve mortalite olasılığı artar.

Psikotik belirtiler arasında paranoid düşünceler siktir. Bunlar genellikle değersizlik düşünceleri, suçluluk, fakirlik, hastalık, ölüm ve cezalandırılma ile ilgilidir.

Tedavi edilmeyen olgularda depresyon 6-24 ay devam eder. Major depresyon olgularının yaklaşık yarısı tek ataklıdır. Düzelmenin ardından ilk altı aylık dönemde olgular yinelemeler yönünden daha duyarlıdır. Yinelemeler süregenleşme olasılığını artırır.

Ortaya çıkarıcı bir olayın bulunması zorunlu değildir. Bazen olgular bu olayları her zaman anımsayabilirler. Kadınlarda ortaya çıkarıcı olay, sık olarak gebelik ve doğumdur. İlk atağın gebelik ve postpartum dönemde olması bipolar bozuklukta % 37, unipolarlarda ise % 17'dir. Depresyon her yaşta olabilir. Ancak belirtileri yaşla değişkenlik gösterebilir.

Major depresyon tanısı koyabilmek için anlatılan belirtilerin tamamının bulunması gerekmez. DSM-IV'e göre deprese duygudurum veya ilgi ve zevk almanın kaybı yanında, belirtilen dokuz belirtiden beş tanesinin olması gereklidir. Bu koşul yanında bildirilen "mikst atak" ölçütlerine uymaması, işlevselliği bozuyor olması, belirtilerin madde kullanımı ve genel tıbbi duruma bağlı olmaması gereklidir [8].

Depresyonun sık görülen belirti ve bulguları; Tablo 1. 4'de verilmiştir.

Tablo 1. 4. Depresyonun sık görülen belirti ve bulguları [8].

Benlik saygısı düşüklüğü,	Sosyal
Yetersizlik ve güvensizlik	Sosyal geri çekilme,
Üzüntü, hüznün	Yalnızlık
Anksiyete	Sosyal-mesleki işlevlerde bozulma
Apati	Evlilik ve iş sorunları
Anhedoni	Parasal sorunlar
Psikolojik	Nörovejetatif
Suçluluk	Enerji azlığı, yorgunluk
Umutsuzluk	Psikomotor ajitasyon,
Çaresizlik, değersizlik	Davranışlarda yavaşlama
Zevk alma yetisi kaybı	İnsomnia, hipersomnia
Bilişsel	Libido azlığı
Obsesif düşünce,	İştah bozukluğu, kilo değişiklikleri
Ruminasyonlar	Duygudurumda diurnal değişme
Bellek bozukluğu	Kabızlık
Konsantrasyon bozukluğu	Baş ağrısı
İntihar düşünceleri	Psikotik belirtiler
	Sanrılar
	Varsanılar

1. 1. 6. Depresif Olguların Değerlendirilmesi

Depresyonun değerlendirilmesinde birçok araç ve biyolojik ölçümler ortaya çıkmış olmasına karşın, ayrıntılı bir öykü alınması, iyi bir tanısal değerlendirme için en iyi yoldur. Tanı için özgül bir test bulunmamaktadır. Bazı ilaçlara hormon yanıtlarında değişiklikler olmakla birlikte bu tüm olgularda izlenmez. Ayrıca hormonal değişiklikler alkol kullanımı ve doğum kontrol ilaçlarından da etkilenmektedir. Kendine bakım ve genel fiziksel görünümde bozulma olması durumunda, demans veya diğer organik durumlar akla gelmelidir. Depresyona neden olan birçok tıbbi durum vardır. Bu nedenle fiziki muayene zorunludur. Koşullar elveriyorsa rutin tetkikler yapılmalıdır.

DST, depresyonda önemli bir biyolojik belirleyicidir [8].

Depresyon için tetkik kılavuzu; Tablo 1. 5’de verilmiştir.

Tablo 1. 5. Depresyon için tetkik kılavuzu [8].

Başlangıçta önerilen tetkikler	Özel tetkikler
Tam kan sayımı	Antinükleer antikor
Elektrolitler	BBT
BUN	SPECT
Sedimentasyon	PET
EKG	MRI
Glukoz	Seruloplazmin
Kreatinin	PPD
KCFT	LP
Kalsiyum	DST
Fosfor	Serum ve idrarda toksik tarama
Tiroid işlevleri	Koryonik gonadotropin
B12	TRH uyarım testi
Folat	EEG
VDRL	Polisomnografi
İdrar tetkiki	Gerekli diğer tetkikler
Akciğer filmi	

Ayrıca TRH uyarım testi, uyku çalışmaları, psikolojik değerlendirme ve sosyal açıdan değerlendirmeler de yapılmalıdır.

1. 1. 6. 1. Ayırıcı Tanı

Depresyon, farklı nedenleri olabilen bir sendrom olarak ele alınmaktadır. Birçok belirti gösterebilmesi, değişik sistemleri etkileyen fiziksel hastalıkları taklit edebilmesi nedeni ile tanı ve ayırıcı tanı sorunları yaşanabilir.

Psikiyatrik ayırıcı tanıda ayrıntılı psikiyatrik öykü esastır. Hastalarda geçmiş tıbbi öykü alınmalı ve sistemler gözden geçirilmelidir. Alınan ilaçlar özellikle önem taşır. İlaçların ve

diğer tıbbi nedenlerin klinik tabloyu değiştirebileceği ve depresyonu taklit edebileceği göz ardı edilmemelidir.

Depresif belirti gösteren hastalarda psikiyatrik ayırıcı tanıda aşağıdaki durumlar akla gelmelidir:

Major depresyon, bipolar bozukluk depresif dönem, distimi, siklotimi, kişilik bozukluğu, sınır kişilik, normal yas, çözümlenmemiş yas, kayba karşı reaksiyonlar, deprese duygudurumla birlikte uyum bozukluğu, şizofreni, post psikotik depresyon, negatif belirtiler, anksiyete bozuklukları, somatoform bozukluğa bağlı depresyon, yeme bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, sanrılı bozukluklar, demans, diğer organik beyin sendromları, şizoaffektif bozukluk [8].

Majör depresyonun DSM-IV göre tanı kriterleri; Tablo 1. 6'da verilmiştir.

1. 1. 7. Seyir ve Sonlanımı

Unipolar depresif olguların % 85 ya da daha fazlası bilinen olağan tedavi yöntemlerinden yararlanır. Tedavi edilmeyen olgular ise 6-24 ayda remisyona girerler. % 5-10 kadar olguda ise iki yıldan fazla sürer. Tedavi ile bu süre birkaç hafta ile birkaç aya indirilebilmektedir. Tedaviye erken başlamak yanıt alma süresini kısaltır. Yanıt alma süresi ağır ve süregelen olgularda daha uzundur. Depresyon yaşam boyu ataklar ve yinelemelerle sürer. Olguların % 30-50 kadarı yinelememektedir.

Yineleme olasılığı düzelmenin hemen ardından en yüksektir. % 25 olgu 12 hafta içinde, % 12 olgu ise 4 hafta içinde yineler. Ardından yineleme olasılığı düzenli bir biçimde azalır. Toplam yineleme oranı ilk ataktan sonra % 50, 2. ataktan sonra % 70, 3. ataktan sonra % 90 kadardır. Antidepresan ilaç tedavisinin erken kesilmesi ile yinelemeler arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Örneğin bir yıldan önce ilaç kesilmesi ile bir yıl içinde yineleme olasılığı % 50 iken, antidepresan tedavinin remisyondan sonra bir yıl sürdürülmesi ile yineleme olasılığı % 10-15'e kadar düşmektedir.

Yinelemelerde tanı da değişebilmektedir. Yineleyenlerin, % 3 kadarı şizoaffektif bozukluk, % 6'sı mani, % 13'ü hipomani, % 78'i ise major depresif bozukluk tanısı almışlardır. İlk 5 yıl yinelememiş olma, 15 yıldaki toplam yineleme olasılığını azaltmaktadır.

Tablo 1. 6. DSM-IV’ye göre majör depresif epizod tanı ölçütleri [11].

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 depresif duygudurum ya da ilgi kaybı ya da artık zevk alamama, olması gerekir.

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

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.

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.

4) Hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomninin (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 gözlenmiştir).

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. hipotirodizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

E. Bu semptomlar, yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar iki 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.

Birincil affektif bozukluk olgularında ara dönem işlevselliği genellikle iyidir. Kalıntı belirtiler olasıdır. Prognoz her zaman iyi olmayabilir. Ancak şizofreni ve şizoaffektif bozukluklardan daha iyidir [8].

1. 1. 8. Major Depresyonun Alt Grupları

Major depresyon klinik belirtilerin şiddeti, psikotik belirtiler ve remisyon düzeyine göre hafif, orta, psikotik özellikleri olan ve olmayan ağır, kısmi remisyon ve tam remisyon olmak üzere gruplandırılır [8, 11].

Majör depresyonun alt grupları;

- Psikotik özellikleri olan ağır majör depresif bozukluk
- Katatonik özellikler gösteren majör depresif bozukluk
- Melankolik özellikler gösteren majör depresif bozukluk
- Atipik özellikler gösteren majör depresif bozukluk
- Postpartum başlangıçlı majör depresif bozukluk
- Mevsimsel yapı gösteren rekürren majör depresif bozukluk olarak sıralanabilir.

1. 2. Selektif Serotonin Geri-Alım (Re-Uptake) İnhibitörleri (SSRI'lar) ve Benzeri İlaçlar

Antidepresan olarak 1950'lerden beri kullanılan trisiklik antidepresanların ortak yan etkileri olan konvülsiyon eşiğini düşürme (prokonvülsif etkinlik), antikolinergik etkiler

gösterme, yüksek dozda daha belirgin direkt kardiyotoksosite ve hipotansiyon gibi sakıncalarını çok az veya hiç göstermeyen ilaçlar bulmak amacıyla yapılan sistemli araştırmalar sonucu trisiklik olmayan yeni antidepresanlar geliştirilmiştir. Ancak bunların hepsi değil, sadece bazıları yukarıda sayılan hedeflere ulaşmıştır.

Daha sonra selektif geri-alım inhibitörü ilaçlar (SSRI'lar) tıbbi kullanıma girmiştir; bunlar yukarıdaki hedeflere genellikle en yaklaşmış ilaçlardır. Ancak antidepresan etkilikleri, trisiklik antidepresanlarınkinden fazla değildir ve tedaviye başladıktan sonra depresyonun düzelmeye başlaması daha çabuk (2-3 haftadan önce) olmaz; ancak onlardan daha güvenlidirler.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri, tedavi dozlarında beyinde diğer nörotransmitter (örneğin noradrenalin ve dopamin) sistemlerine dokunmadan serotonin geri-alımını çok güçlü bir şekilde bloke ederler.

Depresyon tedavisinden başka, bazıları obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğu, jeneralize anksiyete bozukluğu ve sosyal fobi gibi 'anksiyete bozuklukları grubu' psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de kullanılırlar. Farmakolojik etki profilleri, serotonerjik aşırımı selektif olarak etkilemeleri ve yan tesirleri dışında, trisiklik antidepresanlarınkine benzer.

Uzun süre uygulamadan sonra, doz yavaş olarak azaltılmak suretiyle kesilmelidir; aksi takdirde orofasiyal distoniler gibi ekstrapiramidal bozuklukları da kapsayan ciddi kesilme sendromu ortaya çıkabilir. MAO inhibitörleriyle etkileşirler; trisiklik ilaçların aksine iştahı azaltabilirler [12]. Bu ilaçlar: Fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram, essitalopram, mirtazapin, reboksetin, atomoksetin, milnasipran, duloksetin, venlafaksin'dir [12].

1. 2. 1. Venlafaksin

Günümüzde halen, birçok antidepresanın etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Depresyon tedavisinde kullanılan ajanların, etkililikleri arasındaki fark da tartışmalıdır. Trisiklik, monoamin oksidaz inhibitörleri gibi [13].

Depresyonlu hastalara en iyi ilaç tedavisini seçerken, bazı kriterleri göz önünde bulundurmak gerekir [14]:

1. Farmakokinetik özellikleri, örneğin yarılanma ömrü, kararlı duruma ulaşma zamanı, proteinlere bağlanma oranları

2. İlaç-ilaç etkileşimlerinin farmakodinamiği ve ilaçların metabolizmaları

Bu parametreler göz önünde bulundurularak, çalışmada yer alan majör depresif hasta grubu için venlafaksin etken maddeli Efexor kullanılmıştır. Venlafaksin kimyasal yapı olarak diğer antidepresanlardan farklı, etkili bir ilaçtır. Venlafaksin, phenylethylamine kimyasal yapısı ve 1981'de 'Wyeth-Ayerst Araştırma' tarafından sentezlendiğinde etki mekanizmasının farklılığı ile diğer antidepresanlardan ayrılan, etkili ve bu grubun tek antidepresanıydı. Aynı zamanda etkisinin daha kısa sürede ortaya çıkışı ve ağır depresyon hastalığı olan melankolik hastalarda etkin oluşu, başka bir ayrıcalığını oluşturmaktadır. Venlafaksin son zamanlarda yaygınlaşan serotonin geri alım inhibitörü etkisinden başka, noradrenalin ve az miktarda dopamin geri alım inhibitörü etkisinin olması nedeniyle 'serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri' denen gruba mensup bir antidepresandır. Venlafaksin muskarinik, nikotinik, histaminerjik veya adrenerjik reseptörler üzerine etkili değildir. ABD'de 1993'te FDA'nın onayı alındıktan sonra kullanılmaya başlanan venlafaksin ülkemizde 1996'da piyasaya sürülmüştür. Venlafaksin gastrointestinal kanaldan emilir ve yarı ömrü beş saat kadardır. Bu yüzden günde en az iki kez verilmelidir. Başlıca karaciğer ve böbreklerden atılır [14], Venlafaksin depresyon tedavisinde seçilebilir bir ajandır. Çünkü sitokrom P₄₅₀ enzim sisteminde ilaçlar arası etkileşimi düşüktür. Hem ilaç etkileşimleri, hem de bireysel farklılıkları azdır. Ayrıca yan etki sıklığı da azdır. Hastalarda başarılı tedavi oranı yüksektir ve dozu kolay takip edilir. Aynı zamanda bu etken maddenin yarılanma ömrü ve kararlı duruma ulaşma süresi de kısadır. Dolayısıyla da töropotik etkisine ilk dozlarda ulaşılır ve devam eder [15].

Venlafaksin bisiklik yapıda bir fenil etilamin türevidir. Serotonin üzerindeki etkisi noradrenaline göre 5,4 kat daha fazladır. Monoamin oksidaz etkisini *in vitro* olarak etkilemez [10].

Venlafaksin molekülü asimetric bir karbon atomu içerdiğinden, buna bağlı olarak stereoizomerizm gösterir. (-) venlafaksin, noradrenalin, serotonin geri emilimini inhibe ederken, (+) enantiomeri birincil olarak serotonin geri emilimini inhibe eder. Her iki enantiomer de imipramin bağlanmasını inhibe eder.

Venlafaksin diğer birçok antidepresan ilaca benzer şekilde rezerpine bağlı hipotermiyi düzeltir. Sıçanlarda histamine bağlı kortikotropin salınımını, lokus seruleusta noradrenerjik nöronal ateşlemeyi, Dorsal Raphe çekirdeğinde ise serotonerjik nöronal aktiviteyi ve beta adrenerjik reseptörlerin sayı ve duyarlılığını da azaltır.

EEG’de delta/teta ve alfa aktivitesini arttırmaktadır. Bu etkileri uyanıklık düzeyindeki değişikliklere bağlı olup imipraminin etkilerine benzerlik göstermektedir. Psikomotor testlerde dozla ilişkili olarak dikkat, konsantrasyon, bellek, ince motor etkinlik, reaksiyon zamanı ve uyanıklık gibi parametrelerde düzelme yapmaktadır. Tek doz uygulamalarda alkol ve benzodiazepinlerle merkezi sinir sistemi depresyonunu artırmamaktadır.

Kalp üzerinde olumsuz etkisi yoktur. Hafif olarak kan basıncını artırmaktadır. Kan basıncı üzerindeki etkisi dozla ilişkilidir. Aynı anda kalp hızını da artırmaktadır [10].

1. 2. 2. Farmakokinetik

Venlafaksin, emiliminin ardından, ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Tek doz uygulamanın ardından plazmada en yüksek düzeyine iki saatte ulaşır. Gıdaların farmakokinetiği üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Plazma proteinlerine % 30 oranında bağlanır. Dokulara bağlanma oranı da yüksektir. İzomerlerinin dağılımı da farklılık göstermez.

Karaciğerde metabolize olur. Ağırlıklı olarak CYP2D6 ve kısmen CYP3A4 enzimleri tarafından metabolize edilirler. İnsanda üç metaboliti saptanmıştır. Major metaboliti O-demetil venlafaksin olup farmakolojik olarak etkindir. Farmakolojik özellikleri ana moleküle benzer. Ancak dopamin üzerindeki etkisi daha azdır. N-demetil venlafaksin ve N, O-didemetil venlafaksin minor metabolitleri olup serotonin, noradrenalin ve dopamin üzerindeki etkileri hafiftir. Metabolitlerinin hiçbirinin muskarinik kolinerjik, alfa-adrenerjik ve H1 reseptörlerine afinitesi yoktur.

In vitro çalışmalarda sitokrom izoenzim P₄₅₀ venlafaksin metabolizmasını katalize ettiği gösterilmiştir. Venlafaksin bu enzimi inhibe eder. Ancak bu etkisi diğer serotonin geri alım engelleyicilerine göre daha azdır [10].

1. 2. 3. Klinik Kullanımı

Venlafaksinın diğer antidepresanlardan önemli bir farkı dirençli depresyonlarda etkili oluşu ile ilgili gözlemlerdir. Bazı araştırmalarda klinik etkilerinin fluoksetinden daha üstün olduğu ileri sürülmektedir. Hastalarda ciddi bir tolerans sorunu izlenmez.

Tedaviye 75 mg ile başlanır. Depresyonun ağırlığına ve alınan yanıtı göre 375 mg’a dek çıkılabilir. Yüksek dozlarda kan basıncı kontrol edilmelidir. Hafif böbrek ve karaciğer

yetmezliği olanlarda doz % 50 oranında azaltılmalıdır. CYP2D6 enzimi ile metabolize olan ilaçlarla önemli ölçüde etkileşir [10].

Yan etkilerinin çoğu hafif veya orta düzeydedir. Plasebo kontrollü çalışmalarda en sık rastlanan yan etkileri ve yüzdeleri şöyledir: bulantı (tedavi edilen tüm hastaların % 37'sinde), somnolans yani sürekli uyku durumu (% 23), ağız kuruluğu (% 22), baş dönmesi (% 19), sinirlilik (% 13), kabızlık (% 15), asteni (%12), anksiyete (6), iştahsızlık (% 11), görme bulanıklığı (% 6), anormal ejakülasyon veya orgazm (% 12), impotans (% 6). Bulantı, kusma, insomnia, ilacı bırakan hastalarda en sık rastlanan yan etkilerdir. Aşırı tansiyon yüksekliği tıbbi açıdan araştırmayı gerektirir. Venlafaksin ile ilgili en potansiyel sorunu yaratan etki 300 mg'ın üzerindeki dozlarda tedavi edilen hastalarda görülen kan basıncı yükselmesidir. FDA bu nedenle yüksek tansiyonlu hastalarda ilacın kullanımında dikkatli olunmasını önermiştir [13].

En fazla major depresyon tedavisinde kullanılır. Anksiyete ve şizofreni tedavilerinde de kullanılabilir. İlaç, depresyon tedavisi dışında çocukluk ve yetişkin dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, obsessif-kompulsif bozukluk, panik bozukluğu ve sosyal fobi tedavisinde de kullanılabilmektedir [12].

1. 3. Ghrelin

Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı etkisi olan, enerji dengesi ve besin alınınının düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur. Ghrelin, 1999 yılında Japon araştırmacı Masayasu Kojima tarafından keşfedilen ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüne (GHS-R1a) bağlanmış endojen bir ligand olarak tanımlanan 28 aminoasitten oluşmuş bir polipeptiddir [16]. Ghrelin adı, “ghre” modern İngilizcede “grow” yani büyüme anlamında, “relın” ise büyüme hormonu salgılatıcı aktivite anlamında kullanılmaktadır [17]. Ghrelin temel olarak mide fundusunda bulunmuştur [16, 18]. Mideden başka hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta, epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde ghrelinin varlığı gösterilmiştir. Ghrelin mRNA'sı vücudun neredeyse bütün dokularında gösterilmiştir, ama yoğunluk bakımından en fazla mide fundusunda bulunur. Bunu sırasıyla jejunum, duodenum, midenin antrumu, akciğer, pankreas, venöz sistem, safra kesesi, lenf nodu, yemek borusu, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, böbrek, ovaryum, prostat, sağ kolon, ileum, karaciğer, dalak, fallopian tüp,

lenfositler, testis, yağ dokusu, plasenta, adrenal bez, kas, mesane, kalbin atriyumu, tiroid, miyokardiyum ve deri takip eder [19].

1. 3. 1. Tarihçesi

Davis 1954 yılında [20], midede X/A benzeri hücreler (Ghrelin hücreleri) keşfetmiştir. Bowers ve vd., 1976 yılında [21], *in vitro* şartlarda met-enkefalin opiyatı olan bir sentetik peptid analogu bulmuşlardır. Büyüme hormonu salınımına neden olduğu içinde bu maddeyi Growth Hormone Secretory (GHS) olarak adlandırmışlardır. Metenkefalin opiyatı olan bu sentetik peptid analogunun yapısı, tirozin-D-triptofan-glisin-fenilalanin-methionin-NH₂'den oluşmakta olup hipofizi direkt olarak etkilemiştir [22]. Bower vd., 1984'te [23], güçlü bir GHS olan büyüme faktörü salıcı peptid-6 (GHRP-6) sentezlenmişler, hem *in vivo* hem de *in vitro* yaptıkları çalışmalarda, GHRP-6'nın aktifliğini göstermişlerdir. Smith vd., 1993'te [24], peptid yapısında olmayan GHS; L-692, 492 sentezlemişler. Hem bu non-peptid GHS, hem de bir diğer non-peptid olan L-163,191 (MK-0677) ağızdan ya da sindirim dışı bir yolla alındığında büyüme hormonu (GH) salınımını arttırdığı bulunduğundan, bu iki peptid kliniklerde yer bulmuş ve etki mekanizmaları (özellikle GHS) uzun yıllar araştırılmıştır. İlk zamanlarda ekzojen GHS'lerin GH salınımının, büyüme hormonu salıcı hormon (GHRH)'dan farklı olduğunu düşünmüşler, fakat daha sonra ayrıntılı olarak yaptıkları çalışmalarla hipotalamik GHRH tarafından uyarılan hipofiz bezinin GH salınımını arttırdığını göstermişlerdir. 1996'da ise Howard vd., [25] GHS'lerin fosfolipaz C'yi uyarması sonucu inozitol-trifosfat (IP₃) ve intraselüler kalsiyum seviyelerinin artışıyla sonuçlanmasını kullanarak yaptıkları çalışmalar sonucu GHS-R geni klonlanmıştır, 1999 yılında sıçanların midesinden büyüme hormonu salgılatıcı özelliğe sahip bir molekül keşfedilmiştir [17]. Bu molekülün 1954 yılında Davis [20], tarafından tanımlanan X/A (ghrelin hücreleri) benzeri hücrelerin içlerindeki granüller olduğu anlaşılmış ve bu molekülün adı ghrelin olarak kabul edilmiştir.

1. 3. 2. Ghrelinin Yapısı

Ghrelin biyolojik sıvılarda iki formda bulunur. Ghrelin öncülü (preproghrelin) 117 aminoasitten oluşur. Salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer, üçüncü pozisyondaki serine n-octanoyl (kaprilik asit) eklenir ki bu da ghrelin'in GH salgılatıcı

etkinliği için gereklidir. Bu post translasyonel değişimin, ghrelin molekülüne kazandırdığı hidroforik özelliğiyle, ghrelin molekülü beyin dokusuna özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçebilir. Bu olayla da hücre biyolojisinde ilk defa, salınan bir proteine açıl bağlanması işlemi gözlenmiştir. Bu orijinal sentezin sonunda açile ghrelin oluşur. Açıl grubu taşımayan ghrelin formu olan desoctanoyl-ghrelinin hipotalamik ve hipofizer reseptörlere bağlanamadığının görülmesi, n-octanoyl grubunun moleküle kazandırdığı hidroforik özelliğin, ghrelinin GHS-R ile bağlanmasında da çok önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir [26, 27]. Des-açile ghrelin hem kanda, hem de mide de önemli miktarda bulunmaktadır. Kanda bulunan des-açile ghrelin, oktanilli ghrelinden daha fazladır. Peptid hormonlarının aktif olmayan formlarının vücudumuzda var olduğu gösterilmiştir. Ghrelin plazmada, bir plazma esteraz, paraoksanaz ve klusterin içeren yüksek dansiteli lipoproteinlere (HDL) bağlıdır. Des-açile ghrelin hipotalamus ve hipofizde açillenmiş ghrelinin bağlayıcı yanlarındaki radyoaktif işaretli ghrelinle yer değiştirmez ve farelerde GH salınımı ve diğer endokrin aktiviteleri göstermez. Aynı zamanda insanlarda da endokrin aktivitelere sahip değildir. Çok yüksek düzeylerde des-açile ghrelinin, açile ghrelinin bazı fonksiyonlarını inhibe ettiği, insanlarda ve farelerde yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Des-açile ghrelin adipogenezde, lipolizde, glukoz homeostazisinde, hücre proliferasyonunda, apoptoziste ve kardiyovasküler fonksiyonlarda etkili olduğu belirtilmektedir. Des-açile ghrelin, açile ghrelin reseptörüne bağlanmaz ve bu şekilde aktive olmaz [25]. Des-açile ghrelinin etkilerini alternatif bir reseptörle yaptığı varsayılır. Des-Gln14-grelın adı verilen bir ghrelin peptidi daha vardır. Bu ghrelinde aynı şekilde 3. serin kalıntısından açillenmiştir, ancak diğer ghrelinden farkı, 14. aminoasit olan glutaminin olmaması ve dolayısıyla 27 aminoasitten oluşmasıdır. Ghrelinle aynı biyolojik aktiviteyi gösterir. Burada CAG kodonunda bir delesyon söz konusudur. İnsan midesinden izole edile ghrelin ise dört tiptir [28]: Açillenmemiş, oktanoillenmiş (C8:0), dekanooillenmiş (C10:0) ve büyük olasılıkla dekanooillenmemiş (C10:1) ghrelin.

1. 3. 3. Ghrelin Reseptör Etkileşimleri

Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör ghrelin reseptörü, 3q26.2'de kodlanmış gendedir [17]. GHS-R 1a ve 1b olarak adlandırılan iki izoformu vardır.

a. Fonksiyonel tip 1 a

b. Non fonksiyonel tip 1 b

GHS-R 1a (Gen Bankası No: U60179) 336 aa'den ve 7 transmembran bölgeden oluşur. Ghrelin, GHS-R 1a tipi reseptöre bağlanır. GHS-R 1b (Gen Bankası No: U60181) 289 aa'den, 5 transmembran bölgeden oluşur. Tip 1 a 3 adet, tip 2 a 2 adet intraselüler ve ekstra selüler bağ taşır.

Tip 1a, başlıca hipofizden, daha düşük oranlarda da tiroid bezi, pankreas, dalak, myokardium, testis, ovaryum ve adrenal bezlerden salınır. Tip 1 b mide, özofagus, bağırsak, akciğer, karaciğer, dalak, testis gibi dokulardan salınır [17, 19].

1. 3. 4. GHS'ler ve Ghrelinin Sinyal İletisi Yolları

GHS'lar, GH salınımını stimüle eden sentetik bileşiklerdir. Bunlar G protein ailesinden reseptöre (GPCR) ve GHS reseptörüne (GHS-R) bağlanarak etki gösterir [29, 30].

GHS-R aktivasyonu ve ghrelinin sinyal iletisi, protein kinaz C sistemiyle ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarının artışı ile olur.

GH salgılayıcı peptid 6 (GHRP-6) hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını iki mekanizma ile artırır.

1. GHS-R 1a'ya bağlanan ghrelin, fosfolipaz C'u aktifler; plazma membranında depolanmış olan fosfatidil inozitol 4,5 bifosfat hidroliz olur, diaçilgliserol (DAG) ve inozitol trifosfat (IP3) ayrılır. IP3, endoplazmik retikulumdaki IP3 reseptörüne bağlanır ve kalsiyum depolarından salınır. IP3, GH salınımını kolaylaştırır [31].

2. Diğer yolda plazma membranındaki protein kinaz C'u aktifler. Protein kinaz C, tirozin fosforilasyonu yoluyla potasyum kanallarını inhibe eder ve depolarizasyona neden olur, böylece voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanalları açılır. GHRP-6'nın Na⁺'a duyarlı iyon kanallarının açılımını kolaylaştırdığı ve depolarizasyona neden olduğu, insanda sinyal iletisi yolunun PI-PKC/kalsiyum yolu ile olduğu gösterilmiştir [31, 32].

1. 3. 5. Ghrelinin Doku Dağılımı

Ghrelin, öncelikle midede fundusta oksintik bezde (midenin asit salgılayan parçası) bulunmuştur. Midede, ghrelin içeren hücreler, fundusta pilordan daha yüksek miktarda

bulunur [33]. Ghrelin salgılayan hücreler midede mukozal epitelyumda bulunan ayrı bir endokrin hücre tipidir [34]. Ghrelin asıl olarak farelerde midenin fundus kısmındaki X/A benzeri hücrelerde sentezlenmekte iken, insanlarda P/D1 hücrelerinde sentezlenmektedir.

Dört tip endokrin hücre oksintik mukozada gösterilmiştir: Bunlar X/A tipi hücreler, enterokromafin benzeri (ECL) hücreler, delta (D) hücreler ve enterokromafin hücrelerdir [34]. Bu 4 tip hücrenin dokuda bulunma yüzdeleri farklıdır.

Dolaşımda bulunan ghrelinin büyük miktarı mideden salgılanır. % 30 kadarı gastrointestinal kaynağıdır [35]. Barsakta duodenumdan kolona indikçe ghrelin konsantrasyonu azalır. İnsanlarda yapılan bir çalışmada midenin asit salgılayan kısmının cerrahi mücadele ile çıkarılması sonucunda dolaşımdaki ghrelinin salgısının % 65 azaldığı tespit edilmiştir [35, 36].

Ghrelin mide dışında, % 30 oranında ince bağırsak ve tükürük bezi gibi değişik organlardan salınmaktadır [37]. Ghrelin immunoreaktif hücreler duodenum, jejunum, ileum ve kolonda bulunur [38]. N-oktanil ghrelin ve des-açil ghrelin formları, midede olduğu gibi bağırsakta da bulunmaktadır [34]. Ghrelinin ana sentez yerinin mide olduğu düşünülmese de, farklı dokularda toplam ghrelin düzeyi karşılaştırılmış ve mideden daha çok böbreklerde ghrelinin sentezlendiği bulunmuştur [40]. HPLC ile ghrelinin her iki formunun biyolojik sıvılarda ölçüm yöntemi geliştirilmiş, des-açile ghrelin, idrarda yaklaşık 10 kat daha yüksek olarak bulunmuştur. Daha sonra böbrek doku seviyeleri ile mide doku seviyeleri karşılaştırılmış, böbrek doku ghrelin seviyesinin de mideden daha yüksek olduğu bulunmuştur [39].

Ratlarda, HPLC ve RIA ile yapılan analizler, n-oktanil ghrelin ve des-açile ghrelinin her ikisinin de pankreasda olduğu gösterilmiştir. Araştırmacıların bir kısmı pankreasın alfa, bir kısmı beta, bir kısmı epsilo, diğer bir kısmı ise yeni bir adacık grubunda ghrelinin üretildiğini iddia etmektedirler [40, 41, 42].

Hipotalamusun immun boyaması ile yapılan çalışmalarda, ghrelinin lateral hipotalamus, arküat nükleus (ARC), ventromediyal nükleus (VMN), dorsomediyal nükleus (DMN), paraventriküler nükleus (PVN) ve üçüncü ventrikülün endodimal tabakasındaki çekirdekler arası boşlukta salgılandığı gösterilmiştir [43]. Ghrelin, beyinde akson terminallerinde ve aksonlarla uyarılan ARC, VMN, PVN, DMN, lateral hipotalamusta ve hipotalamusun dışında yer alan stria terminalis, amygdala talamus ve habenulanın nükleusunda da tespit edilmiştir [44, 45].

Ghrelinin kan-beyin bariyerini geçtiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. İnsan ghrelini kan-beyin bariyerini her iki yönde de geçebilirken, farelerde oktanoyllenmemiş ghrelinin sadece kandan beyine geçebildiği, oktanoyllenmiş fare ghrelininin, beyinden kana geçebildiği, ancak kandan beyine ise çok az geçebildiği gözlenmiştir. Bunun nedeni ise insan ghrelininin iki aminoasidi fare ghrelininden farklıdır. Böbrek glomerulusunda ghrelin mRNA'sı, kondrositlerde [46, 47, 48] ve tükürük bezinde ise ghrelin bulunur [37]. Gnanapavan vd., [19], yaptıkları çalışmada insan testislerinde ghrelin mRNA'sını fazla bulmuşlardır. Ratlarda yapılan başka bir çalışmada ise aynı sonuçlar elde edilmiştir Ghrelinin testislerde leydig hücrelerinde, ratlarda ovaryumun luteal kısmında var olduğu ve ovaryumun corpus luteumunda yoğunluğunun fazla olduğu tespit edilmiştir [19].

Santral sinir sisteminde, ghrelin mRNA ve immunoreaktif peptid düzeyleri çok düşüktür. Hipotalamusta ghrelin peptidi ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Hipotalamik arkuat nükleus (ARC)'ta sentezlenir, ancak ghrelin-pozitif nöronların sayısı düşüktür [16, 49]. Kalp ventriküllerinde bulunan GHS-R reseptörü ghrelinin kardiovasküler etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Nöroendokrin tümörler tiroid ve medüller tiroid karsinomaları [50] ve akciğer tümörleri [51] gibi değişik tümör dokularında da ghrelin saptanmıştır. Normal ve tümöral dokularda ghrelin ekspresyonu mideden daha azdır ve bu dokularda ghrelinin fizyolojik rolü otokrin/parakrin faktör düzeyindedir ve henüz anlaşılmamıştır.

1. 3. 6. Ghrelinin Etkileri

1. 3. 6. 1. Yemek Yeme ve Uyku Üzerine Etkisi

Ghrelinin yemek yeme üzerine etkisi GH'dan bağımsızdır [52]. GHS'ların (MK-0677, pamorelin, hekzarelin ve farmakolojik HS analogları) yemek yeme üzerine pozitif etkili olduğu sıçanlar üzerinde gösterilmiştir. Ghrelinin oreksijenik etkisi, ob/ob leptin eksikliği olan farelerde gözlenmiş ve ghrelin antagonisti olan D-Lys3- GHRP-6 ile inhibe edilmiştir [53].

Ghrelin üreten nöronlar hipotalamusta ARC bölgesinde bulunur. Bu bölge leptinin de etki ettiği bölgedir. Nöropeptid Y (NPY) ve iştah etkili protein (AGRP) adlı oreksijenik peptidler, ARC'de aynı nöronlarla leptin reseptörü üzerinden etkisini gösterir [54].

İntraserebroventriküler ghrelin uygulamasının ARC'de NPY ve AGRP mRNA düzeylerini arttırdığı, periferik ghrelin uygulanmasının ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimüle ettiği gösterilmiştir [55]. Genellikle, periferik olarak enjekte edilen peptidler kan-beyin bariyerini geçemezler. Periferik ghrelinin bariyeri geçme hızı son derece yavaştır. İndirekt etki yoluyla hipotalamik bölgeyi etkilediği düşünülmektedir. Uykuyu arttırdığı belirtilmişse de bu tanı kesin değildir. İnsanlarda hafif uyku getirdiği daha önceki bazı çalışmalarda ileri sürülmüştür [56].

1. 3. 6. 2. Hücre Proliferasyonu

Birçok tümör dokusunda ghrelin ve ghrelin reseptörlerinin eksprese edildiği gösterilmiştir. Ghrelinin neoplastik oluşumda otokrin/parakrin etkileri olduğu düşünülmektedir [57, 58]. GHS reseptörleri, meme dokusu gibi normal fizyolojik koşullarda bu reseptörleri eksprese etmeyen organların tümoral dokularında bulunmuştur [59].

Hipofiz düzeyinde birçok endokrin tümörün, gastro-entero-pankreatik ve akciğer karsinoidlerinin ve tiroid tümörlerinin ghrelin içerdiği, hem immunohistokimyasal, hem de mRNA analizleriyle saptanmıştır [59, 60, 61].

Meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, açillenmiş ve açillenmemiş ghrelinin GHS-R1a reseptörü yoluyla değil, farklı GHS reseptör alt grubu aracılığı ile hücre proliferasyonunu azalttığı, yani inhibe ettiği belirtilmiştir [62].

1. 3. 6. 3. Kardiovasküler Etkiler

Kalp ve aortda ghrelin ve reseptörünün ekspresyonu olduğu gösterilmiştir [35, 63]. İntravenöz ghrelin enjeksiyonu yapılan gönüllü deneklerde, ghrelinin kan basıncını azalttığı, kardiyak indeksi ve hacmi arttırdığı belirtilmiştir [19, 64]. Ghrelinin primer yetişkin ve H9c2 kardiomyositlerin ve endotelial hücrelerin *in vitro* olarak apoptozunu inhibe ettiği belirtilmiştir [65, 66].

1. 3. 6. 4. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri

Ghrelinin GH salınımını arttırması sonucu insülin direnci ve glikoneogenez artar ve dolaşımdaki glukoz düzeyleri yükselir [67].

Ghrelinin sıçan pankreas adacık α hücrelerinde glukagonla birlikte yerleşik olduğu gösterilmiştir. Sitozolik serbest Ca^{+2} konsantrasyonunu arttırır ve insulin sekresyonunu stimüle eder [38].

Ghrelinin akut olarak intravenöz enjeksiyonu, insanlarda insülin sekresyonunu inhibe eder (normal kilolu ve obez kişilerde) [68]. Benzer sonuçlar, hayvanlarla yapılan çalışmalarda da bulunmuştur.

1. 3. 6. 5. Yağ dokusuna Etkileri

Kemirgenlerde kronik ghrelin alımı, vücut yağ düzeylerini arttırır [69]. Ghrelin veya GHS'lar dolaşımdaki leptin düzeylerini ve mRNA ekspresyonunu arttırır ve resistin mRNA ekspresyonunu ise inhibe eder [54]. İnsülin direncinde ve obezitede patogenezi bildirilen adiponektin kahverengi yağ dokusu, *in vitro* ghrelin uygulanmasından sonra inhibe olur [70]. Bu veriler, ghrelinin adipogenezde ve enerji depolanmasında önemli rol oynadığını gösterir.

1. 3. 6. 6. Gastrointestinal Etkiler

Yapılan çalışmalarda, intravenöz ghrelin uygulanmasının, doza bağımlı gastrik asit salgılanmasını ve gastrik hareketliliği arttırdığı gösterilmiştir [71] .

Ghrelina maksimum yanıtın, özellikle gastrik asit salgılanması yönünde deri altı histamin (3 mg/kg) enjeksiyonu sonucu olduğu gösterilmiştir. Bu yanıt daha öncesinde uygulanan atropin veya bilateral servikal vagotomi sonucu engellenebilir, ancak histamin H2-reseptör antagonisti bu yanıtı engellemez. Ghrelinin intraserebroventriküler uygulanması da gastrik asit salgılanmasını arttırır [72].

1. 3. 6. 7. Pankreatik Ekzokrin ve Endokrin Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Pankreas, ghrelin üreten bir organdır. Ghrelinin pankreasda yeni tanımlanan e adacık hücrelerinde sentezlendiği gösterilmiştir [33, 61, 73]. Pankreatik ghrelin profili fetal oluşumdan itibaren değişim gösterir; pankreatik ghrelin eksprese eden hücreler erken postnatal dönemde fazla sayıdadır (yaklaşık tüm endokrin hücrelerin % 10'u kadar) ve doğumdan sonra bu sayıda azalma görülür [74].

1. 3. 6. 8. Ghrelinin Antienflamatuar Etkisi

İnsan çalışmalarında leptinin interlekin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör (TNF-a)'ü arttırdığı gösterilmiştir. Ghrelin ve leptinin, hipotalamusta iştah üzerine antagonist etkisi gibi zıt düzenleyici etkilerinin, immun sistemde sitokin ekspresyonu üzerinde de olduğu düşünülmektedir. İnsan T hücrelerinden ghrelin salgılandığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak immun sistemde ghrelinin anti-inflamatuar etkisi olabileceği belirtilmiştir [75].

1. 3. 6. 9. Büyüme Hormonu Salınımı

Ghrelinin, büyüme hormonu salgılatıcı etkileri, hem *in vitro*, hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda *in vivo* olarak gösterilmiştir [76, 77]. Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını artırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır [78]. Farelere periferik veya intraventriküler olarak verildikten sonra, büyüme hormonu düzeyleri 15-20 dakika içinde zirveye çıkmakta, 60 dakika içinde normale dönmektedir [25]. İnsanlara sentetik ghrelin verilmesi sonrasında ise büyüme hormonu düzeyleri 30. dakikada zirveye çıkmakta, 180. dakikada normal düzeylerine inmektedir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon, ghrelinin büyüme hormonu üzerine etkilerini göstermesi için gereklidir. Ghrelin ve GHRH'nin birlikte verilmesi, sinerjistik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmakta, GHRH antiserumu ile beraber ghrelin verildiğinde ise büyüme hormonu düzeylerinde artış gözlenmemektedir [78].

1. 3. 6. 10. Kemik ve Kas Dokusu

GHS'lerin kemikler üzerindeki olumlu etkisini gösteren birçok araştırma vardır, fakat bu etkinin GHS'ler tarafından mı, yoksa GH salınımından mı kaynaklandığına dair bilgi yoktur. Heksarelinin, gastrektomi yapılmış fareler üzerinde durdurucu kemik kaybına neden olduğu gösterilmiştir [79]. Ratlarda ghrelin, osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını stimüle etmektedir. 12 hafta boyunca dişi ratlar GHRP-6 veya peptid analogu olan ipamorelin verilmesi sonrası *in vivo* kemik mineralizasyonunun arttığı, kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir [25].

1. 3. 6. 11. Otonomik Sinir Sistemi

Ghrelin sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona sebep olarak, kan basıncını düşürür. ICV olarak ghrelinin enjeksiyonu, nükleus traktus solitarius ve kan basıncı ve otonom sinir sisteminin düzenlenmesinde görevli vagusun dorsomotor nükleusunda c-fos ekspresyonuna sebep olmaktadır. 1 nmol ghrelinin üçüncü ventriküle intraserebroventriküler enjeksiyonu, kahverengi yağ dokusunda ve ısı düzenlenmesinde etkili sempatik aktiviteyi azaltmaktadır [25].

Ghrelinin sempatik aktivitedeki kardiyovaskülerde durdurucu etki, gastrointestinal parasempatik aktiviteyi hızlandırıcı etkisi, vagal boşalma üzerinde de durdurucu etki yaptığı ileri sürülmüştür [80].

1. 3. 6. 12. Vagus

Ghrelinin etkisini anlamada vagus siniri önemlidir. Abdominal vagus afferent, dorsal beyin sapının nükleus traktus solitariusunda sonlanır. Bilgi buradan otonomik motor çekirdeğine, hipotalamus, amygdala ve korteks dahil olmak üzere beynin değişik bölgelerine dağılır. Ghrelin reseptörlerinin vagal afferent nöronlarında sentezlendiği ve afferent uçlara gönderildiği kanıtlanmıştır [80]. Vagal afferentin blokajı, periferel ghrelinin indüklediği beslenme etkisini kesmekte, NPY nöronlarının aktivasyonu ile oluşan GH

salınımı vagatomi ile inhibe edilmektedir. Ghrelin kendiliğinden, vagal afferent sıklığını düşürmekte, bombesin, kolesistokinin gibi anorektik peptidler ve leptin ise vagal afferent aktivitesini arttırmaktadır [81]. Böylece, ghrelinin vagal sinir aktivitesi ile beslenme üzerine olan etkileri zıt olup, beslenmeyi inhibe eden moleküler vagal iletimin oreksijenik aktivitesine katkıda bulunmaktadır [82].

1. 3. 6. 13. Diğer Endokrin Etkiler

İntravenöz ghrelin uygulanmasının, sağlıklı kişilerde GH salınımını, dolayısıyla adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve prolaktin düzeylerini hafifçe artırdığı gösterilmiştir [78].

Ghrelin, GHS-R üzerine IP3 yolu ile etki ederek hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunu artırır ve böylece GH düzeyi yükselir. İntravenöz ghrelin enjeksiyonu, sıçanlarda ve insanlarda GH salınımını arttırır. Anestezi altındaki sıçanlara intravenöz ghrelin enjekte edildikten sonra, plazma GH konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir (bazal değer: 12.0 ± 5.4 ng/mL; ghrelin enjeksiyonu sonrası: 129.7 ± 11.3 ng/mL) [16].

Ghrelin ve GHRH, GH salınımı üzerine sinerjik etki gösterir; bu ikili uygulama sadece GHRH veya ghrelin etkisinden daha fazla GH salgılanmasına neden olur [83]. Sinerjik etki, GHRH, sentetik ghrelin agonistleri ve GHS'nin birlikte verilmesi ile de gözlemlenebilir [84].

1. 3. 7. Fizyolojik ve Patolojik Koşullarda Ghrelin Düzeyleri

1. 3. 7. 1. Cinsiyet

Yapılan çalışmaların çoğunda, dolaşımdaki ghrelin düzeyleri arasında cinsiyete bağlı bir farklılık tespit edilememiştir [85]. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, kadınlarda ghrelin düzeylerinin daha yüksek olduğu [86] ve menopozal durumun ghrelin düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir [85].

1. 3. 7. 2. Yaş

İnsanlarda ve farelerde ghrelin ile yaş arasında negatif korelasyon bulunmuştur [87]. Hamilelik sırasında ilk dönemde ghrelin düzeyleri yüksek, ikinci dönemde ise düşük tespit edilmiştir [88].

1. 3. 7. 3. Diabetes Mellitus ve İnsülin Direnci

Tip 2 diyabetli veya insülin direnci olan kişilerde düşük ghrelin düzeyleri gözlenmiştir. Düşük ghrelin düzeyleri olan bu kişilerde yapılan çalışmada yüksek insülin direnci, yüksek açlık insülin düzeyleri ve tip 2 diyabet prevalansı bulunmuştur [89]. Obez çocuklarda ve yetişkinlerde ghrelin düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında negatif korelasyon bulunmuştur [90]. Bununla birlikte zayıf ancak tip 2 diyabeti olan kişilerde ghrelin düzeyleri düşük bulunmamıştır [91].

Streptozotosinle indüklenmiş diabetes mellitusu (tip 1 diyabet) olan sıçanlarda dolaşımdaki ghrelin düzeyleri, negatif enerji dengesine bağlı olarak yüksek bulunmuş ve insülin uygulanmasından sonra ghrelin düzeyleri normale dönmüştür [92].

1. 3. 7. 4. Negatif Enerji Dengesi

Ghrelin kilo ile negatif uyumludur. Düşük kalori diyetiyle beslenen kişilerde, yüksek ghrelin düzeyleri bulunmuştur [93]. İnsanlarda yapılan düşük kalorili çalışmalarda görülen kilo kaybında ghrelin seviyesi değişmezken, leptin seviyesi düşmüştür. Bu da leptinle kilo kaybı arasındaki duyarlılığı göstermektedir. Ayrıca kansere bağlı anoreksialı [94] kardiyak hastalığı olan [66] ve anoreksia nervozalı kişilerde [95] ghrelin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bulimia nervozalı hastalarında vücut kitle indeksi ile ilişkili yüksek ghrelin düzeyleri tespit edilmiştir. Ratlarda açlık, dolaşımdaki ghrelin, mide ghrelin mRNA'sı ve protein seviyesini artırır. Sıçanlarda 48 saatlik açlık sonrasında, dolaşımdaki ghrelin düzeylerinin arttığı, mide ghrelin mRNA, protein ve hipotalamik GHS-R mRNA ekspresyonunun ise 8 kat arttığı gösterilmiştir [96].

1. 3. 7. 5. Obezite

Obez kişilerde zayıf kişilere göre ghrelin düzeyleri düşüktür [97]. Ghrelinin düşük olmasının nedeni leptin ve insülin salınımlarının artması ve pozitif enerji dengesi adaptasyonu nedeniyledir. Obez kişilerde fazla beslenme sonucu ghrelin sirkülasyonunun düşmesinin, insülin sekresyonu ve vücut ağırlığında artışa neden olduğu belirtilmektedir. Diyetle bağlı kilo kaybı dolaşımdaki ghrelin düzeylerini arttırır [93]. Ghrelinin vücut ağırlığı üzerindeki rolünün, büyük olasılıkla insülin düzenlemesi sonucu olduğu, yağ kütlesi veya yağ dağılımı ile değişmediği gösterilmiştir [85]. Obezite, düşük GH düzeyleri ve düşük ghrelin düzeyleri ile karakterizedir, ancak birçok çalışmada bu iki parametre arasında belirleyici bir ilişki bulunamamıştır [98].

1. 3. 7. 6. Prader-Willi Sendromu

Prader-Willi sendromu (PWS) en sık rastlanan genetik obezite sendromudur. Bu kişilerde ghrelin düzeyleri yüksek bulunmuştur. PWS'deki hiperghrelineminin nedeni anlaşılamamış, ancak PWS'deki sempatik ile parasempatik otonom sinir sistemi dengesine bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Diğer bir görüş ise PWS'li kişilerde karakteristik olan GH eksikliğinin, kronik hipergrelineminin neden olduğu reseptör duyarsızlığına bağlı olabileceğidir [25].

1. 3. 7. 7. Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromlu (PCOS) kişilerde, düşük ghrelin düzeyleri ile birlikte insülin direnci bulunmuştur. PCOS'li obez kişilerde ghrelin düzeyleri, vücut kitle indeksi (BMI'i) normal sınırlarda olan kontrollere göre düşük bulunmuştur [99].

1. 3. 7. 8. Hipertansiyon

Hamile kadınlarda yapılan bir çalışmada, BMI'inden bağımsız yüksek kan basıncı ile birlikte düşük ghrelin düzeyleri bulunmuştur [100]. Bu çalışmaya paralel olarak insanlarda yapılan pek çok çalışmada ghrelin enjeksiyonundan sonra, kan basıncının azaldığı

gözlenmiştir. *In vivo* ve *in vitro* çalışmalar ghrelinin vazodilatör etkisi olduğunu göstermiştir [101].

1. 3. 7. 9. Karaciğer Hastalığı

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğerde, obeziteden bağımsız insulin direncine bağlı düşük ghrelin düzeyleri bulunmuştur [65].

1. 3. 7. 10. Büyüme Hormonu Eksikliği

GH uygulanması, GH eksikliği olan kişilerde akut olarak ghrelin düzeylerini düşürür (102). Buna rağmen uzun-sürelili GH alımı ghrelin düzeyleri üzerinde inhibitör [103] veya etkisiz [104] kalmıştır.

1. 3. 7. 11. Akromegali

Akromegalik kişilerde ghrelin düzeyleri düşük bulunmuştur [105]. Ancak ameliyat sonrasında artış göstermektedir. Bu artış GH, IGF-I ve insülin düzeyleri ile negatif uyumludur. Aktif akromegalide bu hormonlardan birinin veya hepsinin ghrelin düzeylerini baskıladığı düşünülmektedir [105, 106].

1. 3. 7. 12. Hipertiroidizm ve Hipotiroidizm

Hipertiroidizmde ghrelin düzeyleri düşüktür ve antitiroid uygulaması sonucu oluşan ötiroidi durumunda ise ghrelin düzeyleri normale gelir [107].

1. 3. 7. 13. Diğer Hastalıklar

Tıkalıcı uyku apneli hastalarla, vücut kitle indeksi eşleştirilmiş kontroller karşılaştırıldığında, hasta grubunda ghrelin seviyesi yüksektir [108]. İnsanlara ghrelin verildiğinde, gece uykuları düzenlenmiştir. Bu da ghrelinin ACTH, GH, kortizol ve leptin seviyelerini düzenleyerek uykuyu düzenlediğini göstermektedir. İleri dereceli siroz

hastalarında ghrelin düzeyi, kliniksel çalışmalarla ilişkili olarak yüksek bulunmuştur [109]. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalardaki ghrelin düzeyi, hasta olmayanlara göre daha yüksektir. Bu durumun ghrelinin metabolizmasındaki azalmaya bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda ghrelin düzeyi düşüktür. Yine ghrelin bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörlerinde de bulunmuştur [25]. AIDS hastalarında ghrelin seviyesi düşüktür [16]. Alkol kullanımı serum ghrelin düzeyini yükseltir [110].

1. 4. Nesfatin-1

Nesfatin-1, 82 aminoasitten oluşmaktadır. Rat serebral ventrikülüne uygulanan nesfatin-1'in, serbest olarak beslenen ratların kilo almasını ve gece yemek yemelerini baskıladığı bulunmuştur [111, 112]. Immünoboyama çalışmalarında; ratların NUCB2/nesfatin-1 içeren proteinleri, hipotalamusun paraventriküler ve arkuat çekirdeklerinde gösterilmiştir. Bu merkezler yiyecek alımının düzenlenmesinde önemli yerlerdir. Nesfatin-1, PVN nöronları subpopülasyonlarının membran potansiyellerini değiştirir. 24 saatlik bir açlık sonunda ratların PVN'sindeki NUCB2 mRNA miktarı azalır. Ratlar yeniden beslenince; PVN'de aktive edilmiş nesfatin-1 immunoreaktif nöronlarının sayısı önemli miktarda artar. Bu sonuç, yiyecek alımında hipotalamik nesfatin-1'in fizyolojik rolünün olduğunu göstergesidir. Hipotalamik protein örnekleri saf nesfatin-1 göstermemesine rağmen, rat serebrospinal sıvısı gösterir. Nesfatin-1 kan-beyin bariyerini geçebilir [113].

Nesfatin-1 hipotalamustaki tokluk molekülüdür. Beyin hipotalamusundaki bu salgılar, yeme alışkanlığının düzenlenmesinde önemlidir. Farelerin hipotalamik çekirdeğindeki NEFA/nücleonindin2 (NUCB2) iştahın kontrolünde görev alır. Rat cerebrospinal sıvısı NUCB2'den türeyen bir amino terminal fragmenti olan nesfatin-1'i içerir ve bunun miktarı açlık koşulları altında hipotalamik çekirdekte azalır. Nesfatin-1'in I.C.V.'ye enjeksiyonu yiyecek alımını azaltır, aksine nesfatin-1'in nötralize edici antikorunun enjeksiyonu iştahı uyarır. NUCB2'den kaynaklanan diğer olası fragmentlerin I.C.V.'ye enjeksiyonu tokluğu artırmaz ve NUCB2'nin nesfatin-1'e dönüşümü yiyecek alımının baskılanmasında gereklidir. Nesfatin-1'in kronik I.C.V. enjeksiyonu sonunda ratların ağırlığı azalır. Aksine NUCB2'nin şifrelediği gene karşı olan, antisense morfolin oligonükleotidinin kronik I.C.V. enjeksiyonu ise ratlara kilo aldırır. Leptin mutasyonlu Zucker ratlarında nesfatin-1 indüklü anoreksiya oluşur ve bir anti-nesfatin-1 antikor, bu anoreksiyayı bloklayamaz. Halbuki, alfa-melanosit uyarıcı hormonun merkezi enjeksiyonu, paraventriküler

çekirdekdeki NUCB2 gen ekspresyonunu artırır. Aynı zamanda hipotalamustaki melanokortin sinyali ile ilişkili bir tokluk molekülü olarak da nesfatin-1'i tanımlayabiliriz [114].

NUCB2 396 aminoasitten oluşan bir proteindir ve 24 aminoasitlik bir sinyal peptidini oluşturur. NUCB2'nin aminoasit diziliminin homolojisi insanlarda, farelerde ve ratlarda yüksek ölçüde korunmuştur (insanların homolojisi % 87,4 ve farelerin % 95,7). NUCB2, nücleobindin 1'li bir homolog gen ailesine ait olduğu için bu iki gen tek bir EF-hand ancestorundan oluşmuştur [115]. Bu proteinler kemik mineralizasyonuna ve antikor üretimine katkı sağlarlar. NUCB1 ve NUCB2 salgı [116, 117] proteinleridir, fakat fonksiyonları hala tam olarak bilinmemektedir [118, 119].

Troglitazonelar, yeme davranışını [120] değiştirmek için kan-beyin bariyerini geçemezler ve bunu sonucunda da kemiricilerin vücut ağırlığını değiştiremezler. Bu bilgilerin ışığında, araştırmacılar bu proteinin hipotalamusta bulunan bu genden oluşup oluşmadığını anlamak için daha ileri araştırmalar yapma girişimlerinde bulunmuşlardır. Bu amaçla, bir anti-NUCB2 antikorunu ratlarda immunohistokimyasal analizler yapmak için kullandılar. Bu antikor, NUCB2'nin yapısında tamamen fark edilebilir. NUCB2'nin hipotalamik alanda yemeyi düzenleyen arcuate, paraventriküler ve supraoptik nükleus ile tract solitarius çekirdekte bulunduğu tespit edilmiştir.

NUCB2'den türeyen olası fragmentlerin her birinin I.C.V. enjeksiyonu sonrasında ratların yiyecek alımını belirlenmiştir. Nesfatin-1'le aynı sentetik bir peptidin enjeksiyonu ratların yiyecek alımını azalttığı ve bunun etkisinin enjeksiyondan 6 hafta sonra devam ettiği bulunmuştur. Aksine nesfatin-2, nesfatin-3 ve nesfatin-2/3'ün yerini tutan diğer fragmentlerin iştahı etkilemediği tespit edilmiştir. Araştırmacılar daha sonra IgG'den türeyen nesfatin Ab24'ün enjeksiyonu sonrasında, iştahın önemli derecede uyarıldığını, IgG'den türeyen nesfatin Ab301'in enjeksiyonu sonrasında ise iştahın uyarılmadığını bulmuşlardır [121].

Daha sonra, ratlara I.C.V. enjeksiyonu yapılmış, sürekli nesfatin-1 I.C.V. enjeksiyonunu alan ratlarda yiyecek alımının azaldığı ve kilo alımlarının baskılandığı belirlenmiştir. Nesfatin-1 enjeksiyonu subcutaneous epididymal ve mesenterik yağların ağırlığını önemli derecede azaltmasına rağmen, gastrocnemiusu değiştirmedeği belirlenmiştir. Aksine NUCB2 antisense morfolin oligonükleotidinin sürekli I.C.V. enjeksiyonu, hipotalamik NUCB2 içeriğinde azalma ve iştahta artma ile sonuçlanmıştır. Kilo alımının enjeksiyondan

sonraki beş güne kadar değişmediği, fakat altıncı günden sonra önemli bir artış olduğu tespit edilmiştir [122].

Alfa-melanositin merkezi enjeksiyonu, NUCB2'yi kodlayan PVN geninin ekspresyonunu uyarır. SHU119'un enjeksiyonu ise melanokortin $\frac{3}{4}$ reseptörü [123] için spesifik bir antagonist olan nesfatin-1 indüklü tokluğu ortadan kaldırır. Fakat nesfatin-1'in enjeksiyonu POMC, agouti-related peptide, nöropeptid Y ya da arcuate nükleustaki kortikotropin releasing hormonu kodlayan genin ekspresyonunu etkilemez. Nesfatin-1 ne cAMP oluşumunu, ne de melanokortin-3 ya da -4 reseptörlerinin expressin hücrelerindeki kalsiyum akışını uyarır. Nesfatin-1'in obez insanların tedavisinde ilaç terapisinin gelişmesi için yararlı bir hedef olabileceği gösterilmiştir [124, 125]. Ratların merkezi sinir sisteminde nesfatin-1'in yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir [126, 127].

Kemiricilerin duodenal Brunner's keseleri, gastrik endokrin hücreleri ve pankreatik keselerindeki nesfatin-1/NUCB2 IR hücrelerinin yaygın olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Bu araştırmalarda, nesfatin-1/NUCB2 IR hücrelerinin ratlarda, daha önceden rapor edilmeyen, duodenumun submukozal Brunner's keselerinde yerleştikleri gösterilmiştir. Brunner's keselerinin sayısı, duodenumun küçük bir bölgesiyle sınırlıdır. Brunner keseleri öncelikle duodenal bulbusla sınırlıdır ve onların dereceli olarak sayıları, duodenojejunal flexure'da azalır [128]. Brunner keselerinin ana fonksiyonu mukus ve bikarbonat içeren alkali bir salgı üretmektir. Bunlar:

1. Mideden duodenumun içine giren kimüsün asidik içeriğinden duodenumu korur.
2. İntestinal enzimlerin aktif olması için alkali bir ortam sağlamak amacıyla, absorpsiyonu artıracak alan sağlar.
3. İntestinal duvarları kayganlaştırır [129].

İmmunohistokimyasal analizlerde, nesfatin-1/NUCB2'nin aynı zamanda pankreatik keselerinin merkezinde fazla bulunduğu, fakat pankreatik ekzokrin hücrelerinde bulunmadığı gösterilmiştir. Pankreastaki Langerhans adacıkları kan glukoz düzeyini düzenler. Salgı hücrelerinin 4 tipini içeren adacıklar: pankreatik polipeptid içeren glukagon üreten alfa hücreleri, insülin üreten beta hücreleri, somatostatin üreten gama hücreleri ve PP hücreleridir. Bu kese içinde farklı hücre tiplerinin rastgele dağıtılmamış olması ilginçtir. Beta hücreleri kesenin merkez kısmını işgal eder ve alfa ve gama hücrelerinin bir tabakası etrafında çevrelenir [130]. Nesfatin-1/NUCB2 IR hücreleri kesenin merkez bölgesinde yoğun bir şekilde bulunur. Araştırmacılar yerleşimden dolayı bu hücrelerin,

beta hücreleri olabileceği tahmininde bulunmuşlardır. Bu bulgular karbohidrat metabolizmasında nesfatin-1/NUCB2'nin rolünün olabileceğini göstermektedir [131].

Yapılan çalışmalarda 50- kDa NUCB2 proteini, tüm sindirim organlarında bulunurken, Western blotlama yöntemiyle sadece pankreas, mide ve duodenumda önemli miktarda bulunmuştur. Nesfatin-1 9,7 kDa moleküler ağırlığa sahiptir [132]. Western blottingde kullanılan antikör nesfatin-1'dir ve bu metod tüm dokulardaki NUCB2 nin yaklaşık 50k Da'luk tek bir bağıı belirlemiştir. Fakat 9,7 kDa'daki bir bağıı göstermek için başarısız olunmuştur. Bu nedenle, Stengel vd., [133] tarafından tanımlanan bu protein nesfatin-1/NUCB2 olarak adlandırılmıştır. Bununla birlikte bu çalışmada, pankreas, mide ve duodenumda nesfatin-1/NUCB2 IR hücrelerinin varlığı gösterilirken, SD ratları ve ICR farelerinin özofagus, karaciğer, ince bağırsak ve kolonda nesfatin-1/NUCB2'ye rastlanılmamıştır. Sindirim sistemindeki nesfatin-1/NUCB2'nin yaygın dağılımı, karbohidrat metabolizması, gastrointestinal fonksiyon ve besin absorpsiyonunda periferik düzenleyici bir rolünün olduğunu göstermektedir [133].

Omurgalı merkezi sinir sisteminde stres cevabının düzenlenmesi, çeşitli nöropeptidlerle sağlanmaktadır. CRF ve urocortin peptidleri, periferik stres cevapları ve merkez aracılarında önemlidir. Urocortin nöropeptidi en fazla Edinger-Westphal çekirdeğinde bulunur. Bu çekirdek, okulomotor fonksiyonu kontrol eden bir kolinerjik merkez olarak bilinir. Son zamanlarda EW'nin iki farklı nöron popülasyonundan oluştuğu açığa çıkarılmıştır. Çünkü npEW –Ucn1 nöronları çeşitli stres paradigmlarına güçlü ve seçici yanıt verir. Bu nedenle, onlar stres adaptasyonuna bulaşmış görünürler. npEW çekirdeği ek olarak Ucn1, yüksek miktarda kokain ve amfetamin düzenleyici transkript peptid içerir. Farelerde, bu peptidler, akut streste tekrar görev alan npEW nöronlarında beraber bulunmuştur.

Ucn1 ve CART'a ek olarak nesfatin-1, rat npEW'lerinde de gösterilmiştir. Nesfatin-1 NEFA/nükleobindin2 geninin bir ürünüdür. Stres adaptasyon cevabında, nesfatin-1'in rolünü göstermek için ratlara intracerebroventriküler olarak uyguladıkları nesfatin-1'in, güçlü bir anxiolytic reaksiyon sağladığını tespit etmişlerdir.

Farenin npEW'sinde, nesfatin-1, CART ve Ucn1 üreten nöronların akut stresin aktivitesini etkilediği ortaya konmuştur [140]. Bunu destekleyen bulguları:

1. npEW Ucn1, CART ve nesfatin-1'le birlikte eksprese edilmiştir
2. Sınırlanmış akut stres npEW nöronlarında tekrar görev almıştır.
3. Sınırlanmış streste Ucn1, CART ve NUCB2 mRNA'sı büyük ölçüde artmıştır.

Ratlarda npEW nöronlarında nesfatin-1 ve CART'ın beraber bulunduğu gösterilmiştir. Sınırlandırılmış stres, içeren çevresel değişikliklere maruz kalan farelerle, strese duyarlı olmayan fare npEW'leri karşılaştırılmış ve bunun önceki genlerle aktive olmadıkları rapor edilmiştir. Onlar sınırlandırılmış stresin, Fos ekspresyonunu artırmasının yanı sıra, fare npEW'sinde Ucn1, CART ve NUCB2 mRNA'sının depolandığını göstermişlerdir. Bu nedenle, şu anda var olan bilgilerle bu bilgiler çelişmektedir. Bu veriler, farelerin farklı suşlarının kullanımıyla ilgili olabilir. Suş farklılıkları davranışsal özelliklere neden olur ve bu moleküler sonuçlar kendi içinde melezlenmiş fare suşlarının genetik geçmişine güçlü bağlılıktan kaynaklanabilir [134].

1. 5. Nitrik Oksit

Nitrik oksit gaz formundadır ve insan vücudunda yaygın olarak bulunmaktadır. Merkez sinir sisteminde nöronal işlevleri modüle eden bir ikincil mesajcı olarak işlev görür. Geleneksel olmayan nörotransmitter ailesine giren ilk nörotransmitterdir.

Retrograd haberci molekülü olduğu düşünülen nitrik oksit (NO-), serbest ve diffüzyona uğrayabilir. NO-, beyinde mitokondri iç membranında nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin etkinliği ile L-Arginine'den oluşur [135]. NOS enzimi, sitokrom P₄₅₀ protein ailesindendir ve L-NAME gibi bazı arginin analogları ile inhibe olur.

Nitrik oksit, kardiyovasküler, nörolojik, immunolojik ve diğer pek çok sistemde farklı rolleri olan biyolojik bir düzenleyicidir. Damar düz kası üzerinde gevşetici etkisi yanında, endotel ve sinir hücrelerinde haberci, aktiflenmiş immün hücrelerde ise öldürücü bir molekül olarak görev yapar. Nitrik oksitin, agonist ve antagonistlerinin imoans, septik şok, idrar inkontinansı, tip 1 diyabet gibi hastalıklarda kullanımı söz konusudur, fakat bunlardan en detaylı araştırılmış olanı, inhale nitrik oksidin spesifik pulmoner vazodilatör olarak kullanımıdır. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde, ventilasyon-perfüzyon dengesizliğinin düzenlenmesinde oldukça yararlıdır.

Persistan pulmoner hipertansiyonlu yeni doğanlar, konjenital kalp hastalıklı çocuklar, pulmoner hipertansiyonlu yetişkinlerde, yetişkin respiratuar distress sendromunda, selektif pulmoner vazodilatör olarak kullanılmaktadır.

NO'in aynı zamanda nörotoksisite ile de ilişkisi vardır. Bu etkinin oksidatif stresle ilişkili olduğu düşünülmektedir. NO'in beyin bozukluklarındaki rolü, NO vericileri ya da NOS inhibitörleri kullanılarak araştırılmaktadır. Deneysel olarak oluşturulan epileptik

nöbetlerde, bu maddelerin bazılarının nöbetleri şiddetlendirdiği, bazılarının ise azalttığı bildirilmiştir. NO'nun epilepsinin patofizyolojisindeki rolü hala tam olarak bilinmemektedir [136, 137, 138].

NO'nun besin alımının önemli bir düzenleyicisi olduğu bilinmektedir. İntraserebroventriküler ghrelin uygulaması, hipotalamustaki NOS seviyelerini artırır. Ghrelinin gıda alımını artırıcı etkisinin N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) uygulanımı ile inhibe olduğu gözlenmiştir [139]. Bu durum, ghrelinin en azından bir kısım etkilerini NO üzerinden gerçekleştirdiğini düşündürmektedir.

Bu yüzden bu çalışmanın amacı:

1. Majör depresif hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası aktif ve inaktif ghrelin düzeyleri ile nesfatin-1 ve nitrik oksit düzeylerini tespit etmek,
2. Nesfatin-1 ve nitrik oksitin ghrelinle aralarında bir ilişki olduğundan, majör depresif hastalarda bu peptidlerin nörolojik etkileri arasında bir ilişkinin olup olmadığını belirlemektir.

2. MATERYAL ve METOD

2. 1. Materyal

Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan izin alınarak (08.06.2009 tarihli 09 toplantı sayılı 1 nolu karar) yapılan bu çalışma, Aralık 2009- Mayıs 2010 tarihleri arasında Harput Devlet Hastanesi'nde psikiyatrist Dr. Bilge Kara'ya muayene olan ve uygun ilaç tedavisine başlanacak hastalarla gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil olunan tüm hasta ve hasta yakınlarından bilgilendirilmiş katılımcı onay formu alınmıştır.

Çalışma, tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere 20 kişiden oluşan (12 kadın, 8 erkek) bir hasta grubu ile tedavi öncesi (n=20) ve sonrası (n=20) hasta grubunun vücut kitle indeksiyle eşleştirilmiş toplam 40 (18 erkek, 22 kadın) kişiden oluşan çift kontrol grubuyla gerçekleştirilmiştir. Hasta grubu, tedavi amaçlı Efexor kullanmaya yeni başlayacak olan bireylerden seçilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun ayrıntılı anemnezleri alınarak, boy, kilo ve bel çevreleri ölçülmüştür. Hasta grubunun yaş ortalaması 36,64, tedavi öncesi ortalama vücut ağırlığı 65,05 kg vücut kitle indeksi 24,45 ve ortalama bel çevresi uzunluğu 88,22 cm hasta grubunun tedavi sonrası ortalama vücut ağırlığı 68,41 kg vücut kitle indeksi 25,77 ve ortalama bel çevresi uzunluğu 92,95 cm olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun yaş ortalaması 39,86, ortalama vücut ağırlığı 71,76 kg vücut kitle indeksi 27,07 ve ortalama bel çevresi uzunluğu 90,40 cm olarak ölçülmüştür. Çalışılan hastalardan bir gecelik açlıkları sonrasında, hem tedavilerinin başlangıçlarında hem de tedavilerinin bitiminde 8 mL kan alınmıştır. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası, vücut kitle indeksine göre seçilen çift kontrol grubundan ise sadece bir kere 8 mL kan alınmıştır. Alınan kanlar 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Ayrılan serumun yarısı biyokimyasal parametrelerin ölçümleri için kullanıldı, geri kalanı ise aprotinin içeren tüplere alındı ve ghrelin, nesfatin-1 ve nitrik oksit ölçümleri yapılabilecek kadar -20 derecede saklandı.

Kontrol grubunu belirlerken hasta grubuyla, vücut kitle indeksinin aynı olması dışında, sigara ya da alkol kullanmamasına, kendisinin veya ailesinin herhangi bir üyesinde

gastrointestinal sistem rahatsızlığının, gastrointestinal sistem ameliyatı geçirmiş ve son bir ay içerisinde herhangi bir sağlık şikayetinin, özellikle herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığının olmamasına dikkat edildi.

Hasta grubunun biyokimyasal parametre ölçümleri, Harput Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında OLYMPUS marka cihazla ölçülmüştür. Kontrol grubumuzun bir kısmının biyokimyasal parametreleri aynı marka cihazla, Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında, diğer kısmı ise Harput Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında ölçülmüştür.

2. 2. Metod

2. 2. 1. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Aletler

ELISA yıkama cihazı: Bio Tek ELX50

ELISA okuma cihazı: Bio Tek ELX800

Santrifüj: Nüve CN 180

Spektrofotometre: Boeco

Açile Ghrelin: SPI BIO CATT NO: A05119

Desaçile Ghrelin: SPI BIO CATT NO: A05119

Nesfatin: RAY BIO CATT NO: EIA-NES-1

pH metre: Thermo

Fenilefrin : L-NNA

Asetilkolin: L-NNA

n-(-1naphthyl)-etilendiamin dihidroklorid: SİGMA ALDRİCH INC. ST. LOUIS, MO.

Hidroklorik asit, bakırsülfat pentahidrat, sodyum nitrit, sodyum hidroksit, süfanilamid:

MERK. KGAA, ALMANYA

Granül kadmiyum: FLUKA CHEMİE, STEINHEİM, DSVİÜE

Glisin hidroklorid: SİGMA ALDRİCH INC.ST. LOUIS, MO. A.B.D.

Çinko süfat heptahidrat: CARLO ERBA

2. 2. 2. Hormon Analizleri

Çalışmadaki açile ve desaçile ghrelin ve nesfatin hormonlarının değerleri ELISA yöntemi ile hazır ticari kit kullanılarak belirlenmiştir.

2. 2. 2. 1. ELISA Yönteminin İlkesi

Antikor veya antijen aranmasında kullanılan serolojik (serumda antikor aranmasına dayalı deneyler) yöntemlerden biri olan ELISA yöntemi, antijen-antikor bağlanmasını göstermek amacıyla, enzimle işaretli konjugant ve enzim substratı kullanılarak renk oluşumu esasına dayanan bir testtir.

Enzimle işaretli antikorlar kullanılarak, klinik örneklerde antijen olup olmadığı araştırılır. Antikorla kaplı mikropalak kuyucukları içerisine antijen araştırılacak inceleme örneği konulup, bir süre inkübe edildikten sonra yıkanır. Kaplı antikora uygun antijen bulunması durumunda, bu antijenler yıkama ile ortamdan uzaklaştırılmaz. Daha sonra antijene uygun enzimle işaretli antikorlar ilave edilerek bir süre inkübe edilir. İnkübasyon sonunda tekrar yıkandıktan sonra ortamda antijen varsa, enzimle işaretli antikor da buna bağlanacağı için yıkama ile ortamdan uzaklaştırılmaz. Bu durumda ortamda bir miktar enzim tutulmuş olur. Enzim aktivitesini ortaya koymak için ise, ortama enzime uygun substrat eklenir.

Ortamda enzim bulunması durumunda, substratı parçalayarak renkli görünüm oluşturur. Renk oluşumu pozitif sonucu gösterirken, renk oluşmaması ortamda enzim olmadığını, yani sonucun negatif olduğunu gösterir [140].

2. 2. 2. 2. Açile Ghrelin Analizi

2. 2. 2. 2. 1. Açile Ghrelin Standardı

Distile ya da deiyonize su ile ampül sulandırıldı. Tamamı çözülünceye kadar 5 dakika bekletildi ve daha sonra hafifçe karıştırıldı.

Birinci standardın konsantrasyonu 250 pg/ml'dir. Propylenli yedi tüp hazırlandı ve her bir tüpün içine 500 mikrolitre EIA (Enzyme Immunometric Assay) tamponu eklendi. Birinci tüpün 500 mikrolitresi, ikinci tüpe eklendi (birinci standardı içeren). Bu işlem diğer

tüpler için de yapıldı ve sırasıyla şu konsantrasyonlar hazırlanmış oldu: 250 (S1), 125 (S2), 62,5 (S3), 31,3 (S4), 15,6 (S5), 7,81 (S6), 3,91 (S7) ve 1,96 (S8) pg/mL.

2. 2. 2. 2. 2. Plate Hazırlama

Yıkama tamponu hazırlandı. Plate, yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı. Ters çevrilerek kuyucuklardan tampon uzaklaştırıldı ve absorban kağıtlarıyla kurutuldu.

2. 2. 2. 2. 3. Deneyin Yapılışı

Tüm örnekler ve reaktifler oda ısısına getirildikten sonra aşağıdaki tabloda verilen pipetlemeler yapıldı.

Tablo 2. 1. Ghrelin ölçüm prosedür tablosu

ELISA				
	Kör	Non spesifik Bağlanma	Standart	Örnek
Tampon (µl)	-	100	-	-
Standart (µl)	-	-	100	-
Örnek (µl)	-	-	-	100
Tracer (µl)	-	100	100	100
Plate kapatıldı ve +4 °C de 20 saat inkübe edildi.				
Stripler 5 kez yıkandı, 5 dakika hafifçe sallandı, sonra 5 kez tekrar yıkandı ve kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldı.				
Ellman's reaktifi (µl)	200	200	200	200
Oda ısısında karanlıkta bir orbital shaker ile 30 dk bekletildi.				
Plate 405 ve 414 nm arasında okutuldu.				

2. 2. 2. 2. 4. Sonuçların Hesaplanması

Plate okuyucu tarafından tüm okunan absorbanslardan görün absorbansı (Ellman's reaktifi) çıkartıldı. Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile grafik çizildi. Okutulan örneklerin absorbanslarına karşılık gelen konsantrasyon değerleri de bu grafikten belirlendi.

2. 2. 2. 3. Des-açile Ghrelin Analizi

Des-açile ghrelin ile açile ghrelin ölçümleri birbirlerinin aynı olduğundan yukarıdaki uygulamalar des-açile ghrelin için de yapılmıştır.

Total ghrelin düzeyi; açile ghrelin ve des-açile ghrelin değerlerinin matematiksel olarak toplanması formülü ile belirlendi.

2. 2. 2. 4. Nesfatin-1 Analizi

2. 2. 2. 4. 1. Standartın Hazırlanması

Standart nesfatin ampülü kısa bir süre santrifüj edildi. Ayrı bir tüp içinde 1000 ng/ml standardı hazırlamak için 990 µl biotinylated nesfatin solüsyonuna 10 µl standart nesfatin peptidi pipetlendi. Karışım pipetle hafifçe alt üst edildi. 450 µl biotinylated nesfatin solüsyonunun içine 1000 ng/ml nesfatin standardından 50 µl pipetlendi. Bu stok standardın konsantrasyonu 100 ng/ml oldu ve aşağıdaki dilasyonlar yapılarak bir seri konsantrasyon oluşturuldu.

10 ng/ml standart: 450 µl stok biotinylated nesfatin + 50 µl stok standart.

1 ng/ml standart: 450 µl stok biotinylated nesfatin + 10 ng/ml'den 50 µl.

100 pg/ml standart: 450 µl stok biotinylated nesfatin + 1 ng/ml'den 50 µl.

10 pg/ml standart: 450 µl stok biotinylated nesfatin + 100 pg/ml'den 50 µl.

0 pg/ml standart: 450 µl stok biotinylated nesfatin + 10 pg/ml'den 50 µl.

2. 2. 2. 4. 2. Deneyin Yapılışı

1. Kullanmadan önce tüm reaktifler ve örnekler oda ısısına getirildi.

2. Her bir kuyucuğa 100 µl anti-nesfatin antikoru eklendi ve bir buçuk saat inkübe edildi.
3. Kuyucuklardaki sıvılar boşaltıldı ve 1X yıkama solüsyonuyla (her birine 200 µl) kuyucuklar 5 kez yıkandı.
4. Standart ve örnekler 100 µl pipetlendi.
5. Kuyucuklardaki sıvılar boşaltıldı ve 1X yıkama solüsyonuyla 4 kez yıkandı.
6. Her bir kuyucuğa hazır HRP-Streptavidin solüsyonundan 100 µl eklendi. Oda ısısında 45 dakika inkübe edildi.
7. Kuyucuklardaki sıvılar tekrar boşaltıldı ve 1X yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkandı.
8. Her bir kuyucuğa TMB birinci basamak substrat reaktifinden 100 µl eklendi. Karanlıkta ve oda ısısında 30 dakika inkübe edildi.
9. Her bir kuyucuğa durdurucu solüsyondan 50 µl eklendi. Hemen 450 nm’de okundu.

2. 2. 2. 4. 3. Sonuçların Hesaplanması

Körün absorbansı, standart ve numunelerin absorbanslarından çıkartıldı. ELISA okuyucusu tarafından absorbanslara karşılık standartların konsantrasyonlarını gösteren grafik çizildi ve okutulan örneklerin absorbanslarına karşılık gelen konsantrasyon değerleri de bu grafikten bulundu.

2. 2. 3. Nitrik Oksit Analizi

Nitrik oksit ise Griss reaksiyonu ile spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

2. 2. 3. 1. Spektrofotometrik Yöntemin İlkesi

Çözeltideki bir maddenin konsantrasyonunu belirlemek için çözeltiden geçirilen miktarı ölçülür. Spektrofotometrik cihazlarla yapılan bu ölçüm tekniğinde, ışığın dalga boyu genellikle nanometre olarak belirlenir. Dalga boyu 180-380 nm arasında olan ışık ultraviyole (UV), 380-750 nm arasında olanlar görünür ışık, 750-2000 nm arasında olanlar ise infraruj (kızıl ötesi) olarak adlandırılır. Spektrofotometrik olarak analiz edilecek maddenin hangi dalga boyunda maksimum absorbsiyon gösterdiğinin belirlenmesi gerekir.

Bir maddenin spektrofotometrik olarak analiz edilebilmesi için, Lambert-Beer kanununa uyması gereklidir. Bu kanuna göre; absorbans (A) değerleri ile analiz edilen

maddenin konsantrasyonu arasında doğrusal bir orantı vardır. Çözeltiden geçen ışığın şiddeti, çözeltinin konsantrasyonu (C), ekstinksiyon katsayısı (Ec) ve ışığın geçtiği mesafeye (ışık yolu, L:cm) bağlı olarak azalır. Buna göre absorbans aşağıdaki formüle göre hesaplanır [141];

$$A = C \times E_c \times L$$

2. 2. 3. 2. Çözeltilerin Hazırlanması

Deneyler sırasında 0,1 M sülfirik asit, 5 mmol/lit bakır sülfat, N-naftiletilendiamin, sülfanilamid, glisin-NaOH tamponu, çinko sülfat ve kör çözeltileri kullanıldı.

0.1 M Sülfirik Asit Çözeltisi: 2,8 ml derişik sülfirik asit alınıp 500 ml'ye seyreltildi.

5 mmol/lit Bakır Sülfat Çözeltisi: 1,234 gr bakır sülfat alınıp distile suda çözüldü. Sonra 1 litreye tamamlandı.

N-naftiletilen Diamin Çözeltisi: 50 mg N-naftiletilen diamin alınıp bir miktar distile suda çözüldü ve son hacim 250 mL'ye tamamlandı.

Sülfanilamid Çözeltisi: 5 gr sülfanil amid 500 mL 3 M HCl'de çözüldü.

Glisin-NaOH tamponu: 1,5 gr glisin hidroklorür bir miktar suda çözüldü. Sonra üzerine 2 M NaOH ilave edilerek pH'ı 9,7'ye ayarlandı ve çözelti 1 L'ye seyreltildi.

Çinko Sülfat Çözeltisi: 2,156 gr çinko sülfat alınarak bir miktar distile suda çözüldü. Sonra hacim 100 mL'ye tamamlandı.

Kör Çözelti: 2,5 mL distile su üzerine 1 mL sülfanil amid çözeltisi ve 1 mL naftiletilendiamin hidroklorür çözeltisi ilave edildi.

2. 2. 3. 3. Standartların Hazırlanması:

2. 2. 3. 4. 1×10^{-4} M Sodyum Nitrit Stok Çözeltisi:

0,0138 mg sodyum nitrit alınıp 2 mL distile suda çözüldü. Hazırlanan bu çözeltiden şu konsantrasyonlarda seyreltmeler yapıldı: 8×10^{-5} M, 6×10^{-5} M, 4×10^{-5} M, 2×10^{-5} M ve 1×10^{-5} M.

2. 2. 3. 5. Deneyin Yapılışı:

Plazmalardan 250 µL alınarak üzerine 1 mL çinkosülfat çözeltisi ilave edildi. Vortekslendikten sonra 1250 µl (55 mmol/l) sodyum hidroksit çözeltisi pipetlendi. 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Kadmiyum taşları tüplere alındı ve üzerlerine bakır sülfat çözeltisi ilave edildi. 3 dakika bekletildi ve kadmiyum taşları glisin çözeltisi ile yıkandı. Santrifüj sonrası elde edilen süpernatant kısmı, 2 mL distile su, 1 mL glisin tamponu, yıkanmış kadmiyum granüllerinin üzerine eklendi. 90 dakika boyunca karanlıkta inkübe edildi. 2 mL indirgenmiş numune alınarak üzerine 1 mL sülfanilamid, 1 mL naftiletilendiamin çözeltisi ve 0,5 mL distile su ilave edildi. 20-60 dakika bekledikten sonra 545 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Numunelerin konsantrasyon değerleri, elde edilen kalibrasyon eğrisinden bulundu.

2. 3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 10.0 programı ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede independent T-testi, paired T-testi ve Pearson korelasyon analizi yöntemleri kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 12'si kadın, 8'i erkek olmak üzere, 20 hasta ve hastaların BMI'ları ile eşleştirilmiş 22'si kadın, 18'i erkek olmak üzere 40 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

Tablo 3. 1. Tedavi öncesi ve sonrasının demografik özellikleri

	Kontrol (n=40)	Hasta grubu (n=20)	
		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
BMI	27,07±1,134	24,45±0,90	25,77±0,88
YAŞ	39,86±2,01	36,64±3,34	36,64±3,34
KİLO (kg)	71,77±2,54	65,04±2,92	68,40±2,94
BEL ÇEVRESİ (cm)	90,40±2,59	88,22±2,54	92,95±2,50

Total, açile ve des-açile ghrelin düzeyleri; tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tedavi öncesi ve sonrası hasta grubu karşılaştırıldığında, total, açile ve desaçile ghrelin düzeyleri arasında anlamlı derecede bir azalma bulundu. Tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı derecede azalma görüldü (Tablo 3. 3)

Nesfatin-1 düzeyi; tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda önemli derecede yüksek olduğu görüldü. Tedavi öncesi hasta grubu ile tedavi sonrası hasta grubunun nesfatin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında, tedavi sonrasında önemli derecede azalma bulundu. Tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, tedavi sonrasında da kontrollere göre daha yüksek olduğu ölçüldü (Tablo 3. 3).

Nitrik oksit seviyesi, tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda önemli derecede azalma görüldü. Tedavi öncesi hasta grubu ile tedavi sonrası hasta grubu karşılaştırıldığında, tedavi sonrasında çok az bir artma oldu. Tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubunun nitrik oksit düzeyleri karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda önemli derecede yüksek bulundu (Tablo 3. 3).

Tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunun diğer biyokimyasal parametreleri Tablo 3. 2'de verilmiştir (Ortalama değerler).

Tablo 3. 2. Tedavi öncesi ve sonrası rutin biyokimyasal bulgular

	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	Trigliserit (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	Glukoz (mg/dL)
Kontrol (n=40)	64,22±3,40	120,60±4,74	123,45±10,38	189,00±5,67	91,00±4,00
Tedavi Öncesi (n=20)	55,00±2,48	127,00±8,23	98,35±9,01	204,10±10,71	100,70±11,20
Tedavi Sonrası (n=20)	60,00±2,80 b	148,00±11,04 ab	150,55±13,33 b	228,25±13,60 ab	118,50±18,93 b

Tablo 3. 3. Tedavi öncesi ve sonrası ELISA ve spektrofotometrik bulgular

	Total Ghrelin (pg/ml)	Açile Ghrelin (pg/ml)	Desaçile Ghrelin (pg/ml)	Nesfatin-1 (ng/ml)	Nitrik Oksit (nmol/L)
Kontrol (n=40)	316,94±49,78	40,30±5,90	276,65±49,63	11,40±4,72	6,24±0,34
Tedavi Öncesi (n=20)	40,63±7,72 a	3,56±0,661 a	37,10±7,77 a	82,25±2,10 a	2,26±0,58 a
Tedavi Sonrası (n=20)	31,80±4,12 bc	3,20±0,67 c	28,61±4,02 c	34,79±6,51 bc	3,34±0,52 c

a Tedavi öncesi ve kontrol arasındaki fark önemli (p<0,05)

b Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark önemli (p<0,05)

c Tedavi sonrası ve kontrol arasındaki fark önemli (p<0,05)

Tedavi öncesi hasta grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında; NO (tedavi öncesi $2,26 \pm 0,58$; kontrol $6,24 \pm 0,34$; $p=0,0001$, $p<0,001$), total ghrelin (tedavi öncesi $40,63 \pm 7,72$; kontrol $316,94 \pm 49,78$), açile ghrelin (tedavi öncesi $3,56 \pm 0,66$; kontrol $40,30 \pm 5,90$; $p=0,0001$, $p<0,001$), desaçile ghrelin (tedavi öncesi $37,10 \pm 7,77$; kontrol $276,65 \pm 49,63$; $p=0,001$, $p<0,05$) anlamlı derecede düşük bulundu. Nesfatin-1 (tedavi öncesi $82,25 \pm 2,10$; kontrol $11,40 \pm 4,72$; $p=0,001$ $p<0,0001$, $p<0,001$) anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 3. 3). Diğer biyokimyasal parametreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 3. 2).

Tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; NO (tedavi sonrası $3,34 \pm 0,52$; kontrol $6,24 \pm 0,34$; $p=0,001$, $p<0,05$), total ghrelin (tedavi sonrası $31,80 \pm 4,12$; kontrol $316,94 \pm 49,78$), açile ghrelin (tedavi sonrası $3,20 \pm 0,67$; kontrol $40,30 \pm 5,90$; $p=0,0001$, $p<0,001$), desaçile ghrelin (tedavi sonrası $28,61 \pm 4,02$; kontrol $276,65 \pm 49,63$; $p=0,0001$, $p<0,001$) anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 3. 3). Kolesterol (tedavi sonrası $228,25 \pm 13,60$; kontrol $189,00 \pm 5,67$; $p=0,007$, $p<0,05$), LDL (tedavi sonrası $148,00 \pm 11,04$; kontrol $120,60 \pm 4,74$; $p=0,026$, $p<0,05$) (Tablo 3. 2), nesfatin-1 (tedavi sonrası $34,79 \pm 6,51$; kontrol $11,40 \pm 4,72$; $p=0,006$, $p<0,05$) (Tablo 3. 3) anlamlı derecede yüksek bulundu.

Tedavi öncesi hasta grubu tedavi sonrası hasta grubu ile karşılaştırıldığında ise, BMI (tedavi öncesi $24,45 \pm 0,90$; tedavi sonrası $25,77 \pm 0,88$; $p=0,0001$, $p<0,001$), kilo (tedavi öncesi $65,04 \pm 2,92$; tedavi sonrası $68,40 \pm 2,94$; $p=0,0001$, $p<0,001$) (Tablo 3. 1), kolesterol (tedavi öncesi $204,10 \pm 10,71$; kontrol $228,25 \pm 13,60$; $p=0,0001$, $p<0,001$), LDL (tedavi öncesi $127,00 \pm 8,23$; tedavi sonrası $148,00 \pm 11,04$; $p=0,002$, $p<0,05$), HDL (tedavi öncesi $55,00 \pm 2,48$; tedavi sonrası $60,00 \pm 2,80$; $p=0,0001$, $p<0,001$), glukoz (tedavi öncesi $100,70 \pm 11,20$; tedavi sonrası $118,50 \pm 18,93$; $p=0,039$, $p<0,05$), trigliserit (tedavi öncesi $98,35 \pm 9,01$; tedavi sonrası $150,55 \pm 13,33$; $p=0,0001$, $p<0,001$) (Tablo 3. 2), bel çevreleri (tedavi öncesi $88,22 \pm 2,54$; tedavi sonrası $92,95 \pm 2,50$; $p=0,0001$, $p<0,001$) anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 3. 1). Nesfatin-1 düzeyi ise (tedavi öncesi $82,25 \pm 2,10$; tedavi sonrası $34,79 \pm 6,51$; $p=0,0001$, $p<0,001$), total ghrelin (tedavi öncesi $40,63 \pm 7,72$; tedavi sonrası $31,80 \pm 4,12$) (Tablo 3. 3) anlamlı derecede yüksek bulundu.

3. 1. Korelasyon Analizleri

3. 1. 1. Kontrol Grubunda Belirlenen Korelasyonlar:

BMI; yaş (r: 0,346, p: 0,025), kilo (r: 0,317, p: 0,044), bel çevresi (r: 0,383, p: 0,012) arasında pozitif korelasyon görüldü.

Yaş; kilo (r: 0,483, p: 0,001), kolesterol (r: 0,306, p: 0,044), LDL (r: 0,459, p: 0,002), trigliserit (r: 0,337, p:0,025), bel çevresi (r: 0,606, p: 0,000) arasında pozitif korelasyon görüldü.

Kilo; LDL (r: 0,385, p: 0,011), trigliserit (r: 0,355, p: 0,019), bel çevresi (r: 0,918, p: 0,0001) arasında pozitif korelasyon görüldü. Kilo; HDL (r: -0,420, p: 0,033) arasında negatif korelasyon görüldü.

Kolesterol (r: 0,884, p: 0,0001), trigliserit (r: 0,513, p: 0,0001), bel çevresi (r: 0,358, p: 0,017) arasında pozitif korelasyon görüldü.

LDL; trigliserit (r: 0,573, p:0,0001), bel çevresi (r: 0,451, p: 0,002) arasında pozitif korelasyon görüldü.

HDL; glukoz (r: -0,558, p: 0,003), bel çevresi (r: -0,383, p: 0,049) arasında negatif korelasyon görüldü.

Bel çevresi; nesfatin-1 (r: 0,300, p: 0,048) arasında pozitif korelasyon görüldü.

3. 1. 2. Tedavi Öncesi Hasta Grubunda Belirlenen Korelasyonlar

BMI; yaş (r: 0,666, p: 0,001), kilo (r: 0,747, p: 0,000), kolesterol (r: 0,462, p: 0,040), LDL (r: 0,515, p: 0,020), trigliserit (r: 0,663, p: 0,001), bel çevresi (r: 0,851, p: 0,0001) arasında pozitif korelasyon görüldü.

Yaş; kilo (r: 0,581, p: 0,005), LDL (r: 0,529, p: 0,016), trigliserit (r: 0,499, p: 0,025), bel çevresi (r: 0,705, p: 0,0001) arasında pozitif korelasyon görüldü.

Kilo; bel çevresi (r: 0,869, p: 0,0001), desaçile ghrelin (r: 0,477, p: 0,025) arasında pozitif korelasyon görüldü. HDL (r: -0,449, p: 0,047) arasında negatif korelasyon görüldü.

Kolesterol; LDL (r: 0,966, p: 0,0001), trigliserit (r: 0,732, p: 0,0001) arasında pozitif korelasyon görüldü.

LDL; trigliserit (r :0,720, p: 0,0001), açile ghrelin (r: 0,487, p: 0,029) arasında pozitif korelasyon görüldü.

Glukoz; nesfatin-1 (r: -0,559, p: 0,010) arasında negatif korelasyon görüldü.

3. 1. 3. Tedavi Sonrası Hasta Grubunda Belirlenen Korelasyonlar

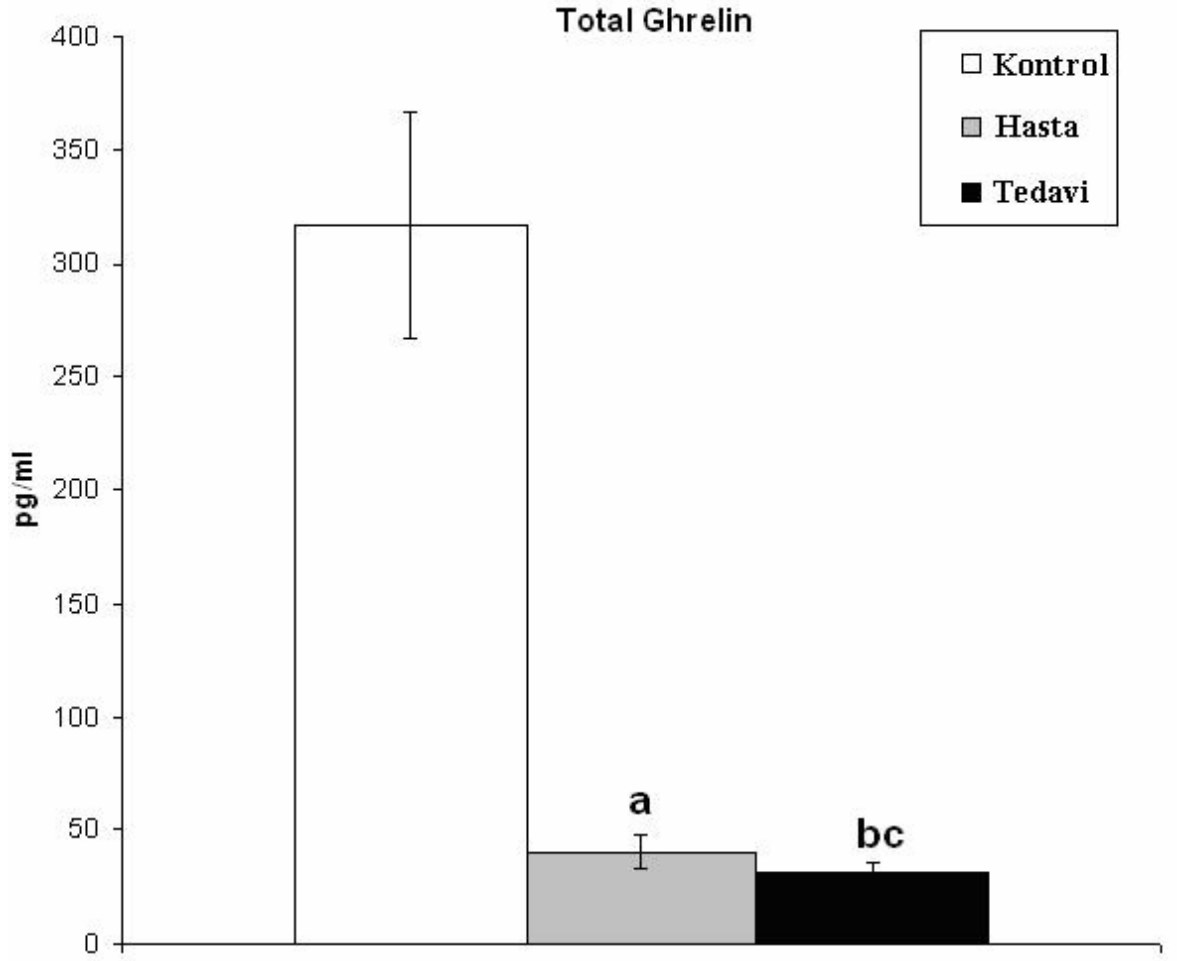
BMI; kilo (r: 0,702, p: 0,0001), kolesterol (r: 0,501, p: 0,024), LDL (r: 0,476, p: 0,034), trigliserit (r: 0,720, p: 0,0001), bel çevresi (r: 0,856, p: 0,0001) arasında pozitif korelasyon görüldü.

Kilo; bel çevresi (r: 0,863, p: 0,0001) arasında pozitif korelasyon görüldü.

Kolesterol; LDL (r: 0,961, p: 0,0001), glukoz (r: 0,477, p: 0,033), trigliserit (r: 0,663, p: 0,001) arasında pozitif korelasyon görüldü.

LDL; glukoz (r: 0,521, p: 0,019), trigliserit (r: 0,666, p: 0,001) arasında pozitif korelasyon görüldü.

Trigliserit; bel çevresi (r: 0,491, p: 0,028) arasında pozitif korelasyon görüldü.

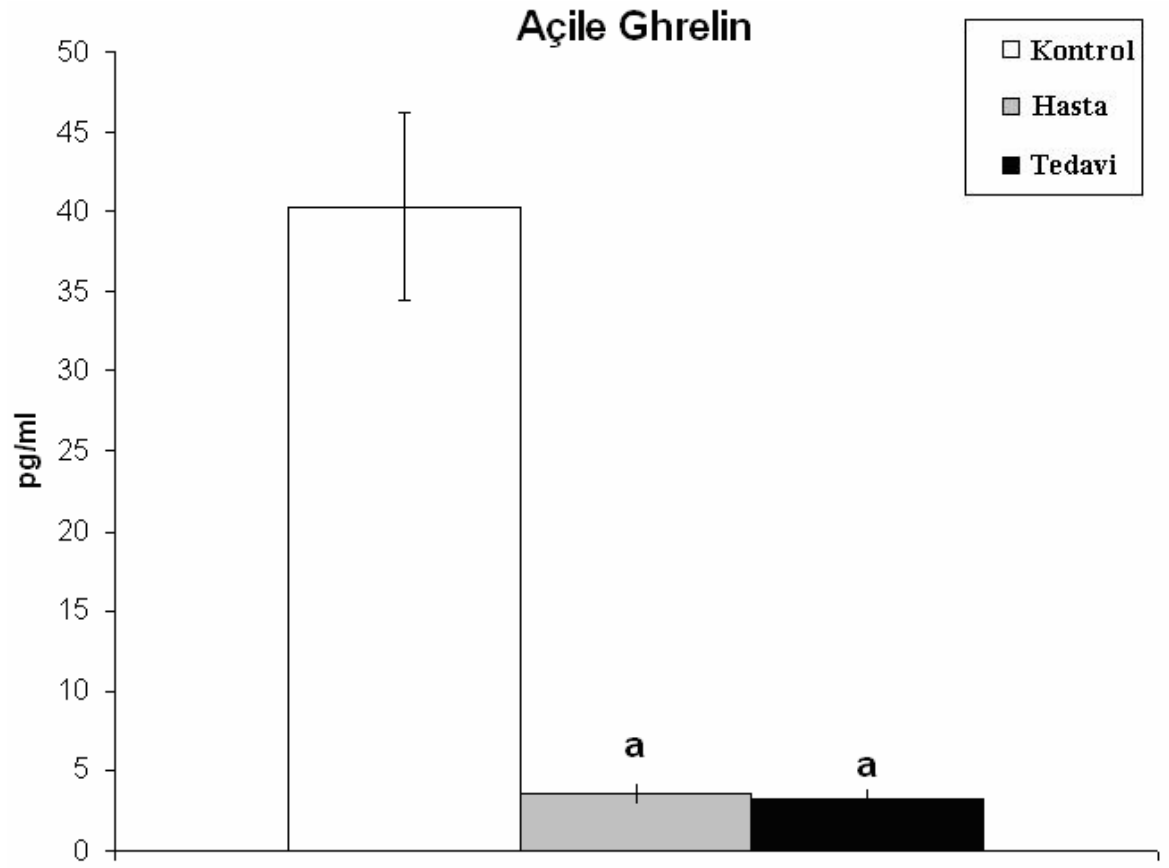


Şekil 3. 1. Total ghrelin; kontrol, tedavi öncesi ve sonrası konsantrasyonları

a Tedavi öncesi ve kontrol arasındaki fark önemli ($p < 0,05$)

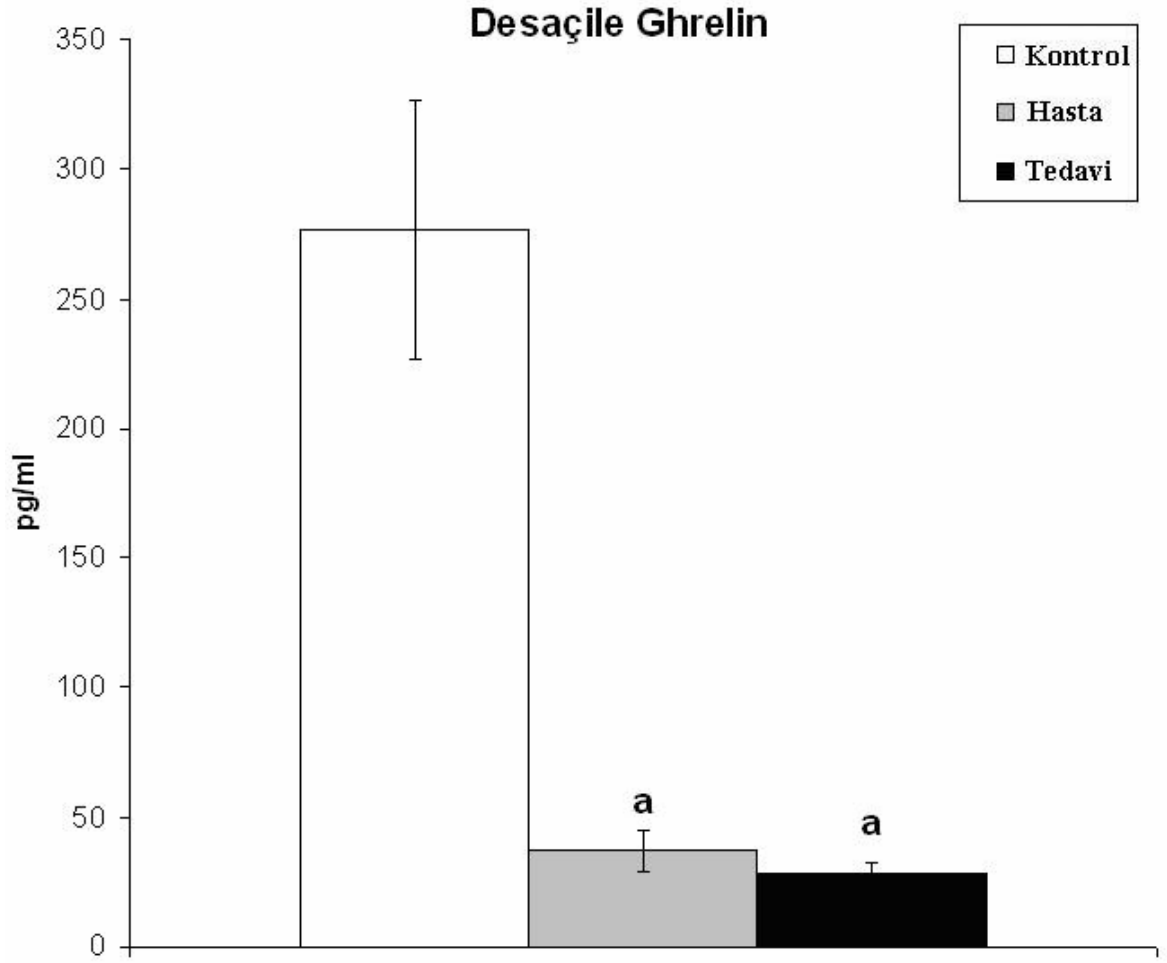
b Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark önemli ($p < 0,05$)

c Tedavi sonrası ve kontrol arasındaki fark önemli ($p < 0,05$)



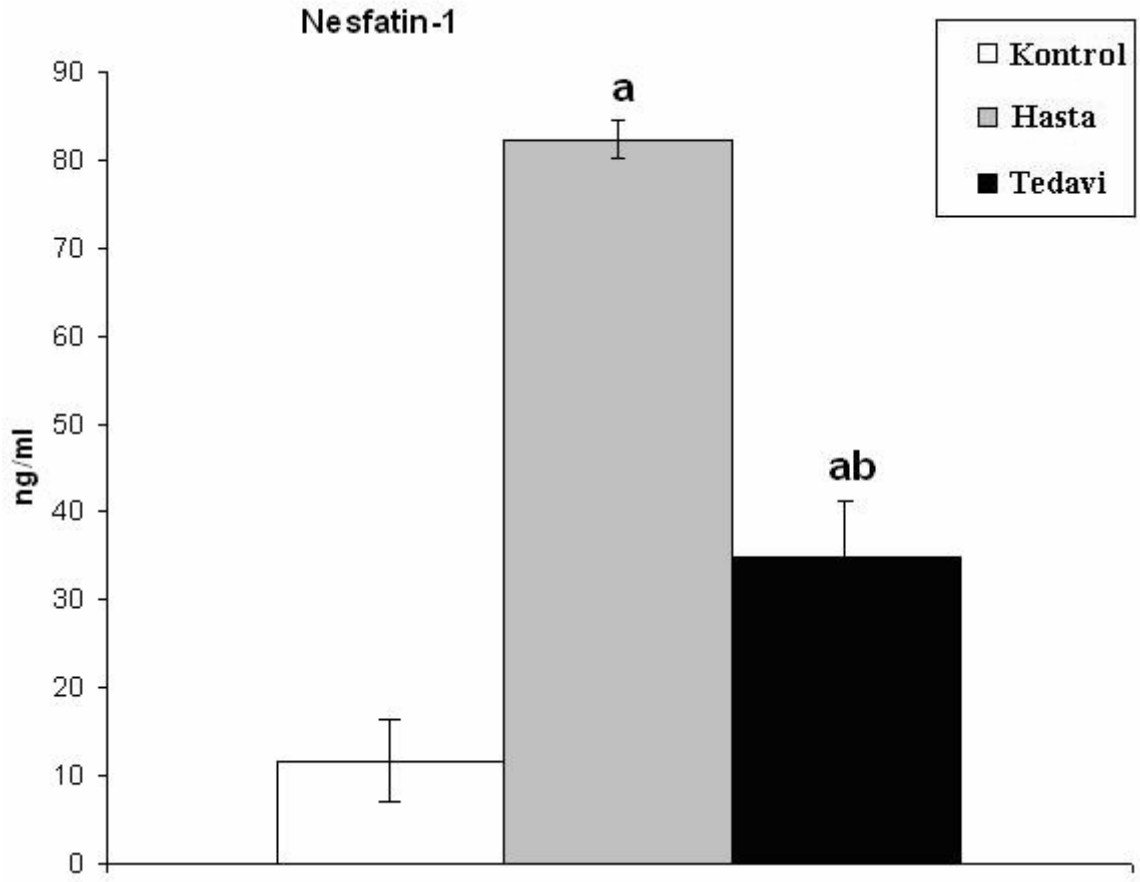
Şekil 3.2. Açile ghrelin; kontrol, tedavi öncesi ve sonrası konsantrasyonları

- a Tedavi öncesi ve kontrol arasındaki fark önemli ($p<0,05$)
b Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark önemli ($p<0,05$)
c Tedavi sonrası ve kontrol arasındaki fark önemli ($p<0,05$)



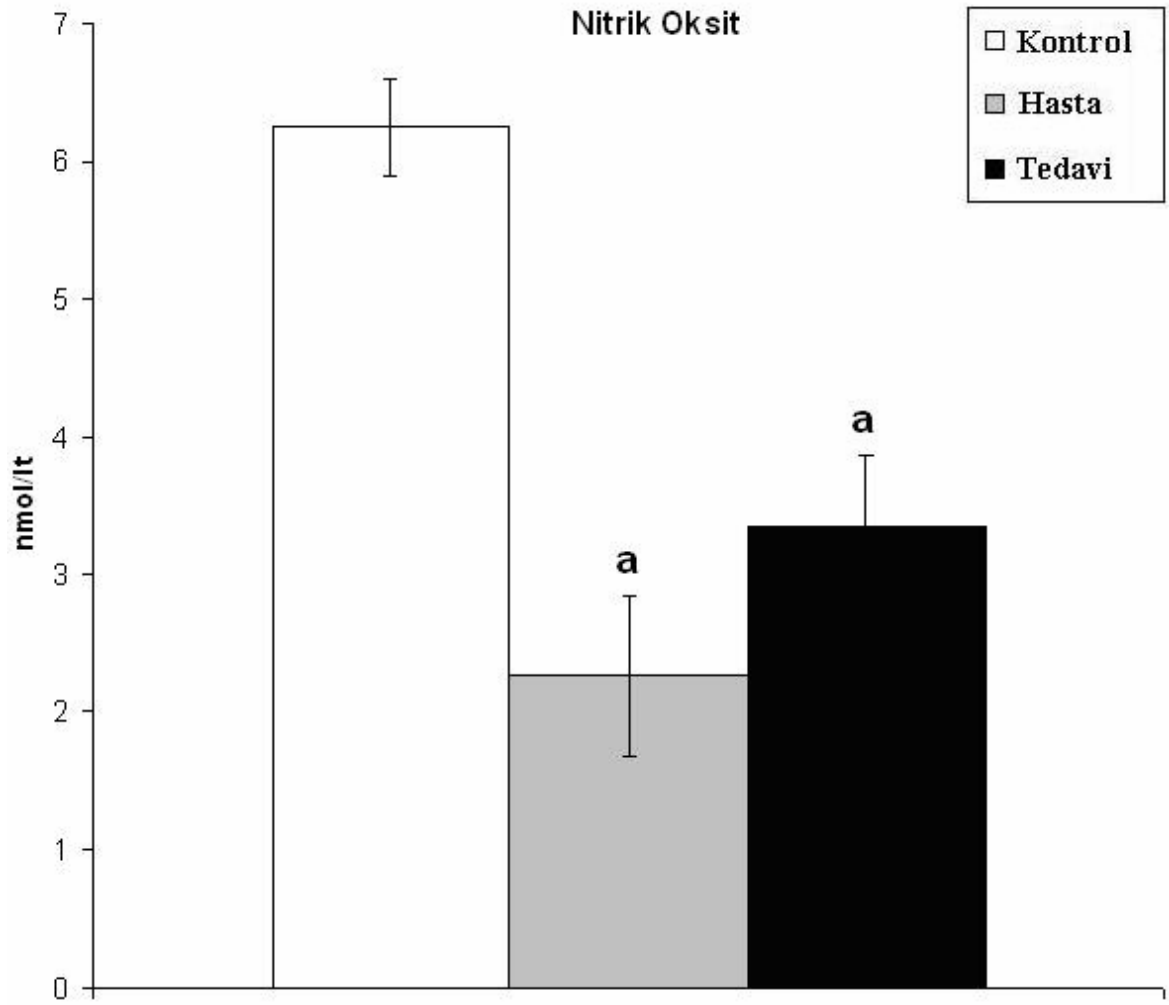
Şekil 3. 3. Des-aile ghrelin; kontrol, tedavi öncesi ve sonrası konsantrasyonları

- a Tedavi ncesi ve kontrol arasındaki fark önemli ($p < 0,05$)
b Tedavi ncesi ve sonrası arasındaki fark önemli ($p < 0,05$)
c Tedavi sonrası ve kontrol arasındaki fark önemli ($p < 0,05$)



Şekil 3. 4. Nesfatin-1; kontrol, tedavi öncesi ve sonrası konsantrasyonları

- a Tedavi öncesi ve kontrol arasındaki fark önemli ($p<0,05$)
- b Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark önemli ($p<0,05$)
- c Tedavi sonrası ve kontrol arasındaki fark önemli ($p<0,05$)



Şekil 3. 5. Nitrik oksit; kontrol, tedavi öncesi ve tedavi konsantrasyonları

- a Tedavi öncesi ve kontrol arasındaki fark önemli ($p<0,05$)
b Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark önemli ($p<0,05$)
c Tedavi sonrası ve kontrol arasındaki fark önemli ($p<0,05$)

4. TARTIŞMA

Bu çalışma, majör depresif hastaların nörobiyolojik olarak incelenmesinde; nesfatin-1, nitrik oksit ve ghrelin ile bazı biyokimyasal parametrelerin, hastalığın etiopatolojisinin açıklanmasında önemli olabileceği düşünülmüş ve yapılmıştır.

Antidepresan ilaçlar 40 yıldan daha uzun süredir kullanılmalarına rağmen etki mekanizmaları hala çok az bilinmektedir. Şu anda antidepresanların temel biyokimyasal etkilerini serotonin ve noradrenalinin intrasınaptik konsantrasyonlarını etkileyerek gösterdiğine inanılmaktadır. Son zamanlarda depresyon hastalarında hipokampus başta olmak üzere, beyin yapılarında görülen yapısal anormallikler ve bu anormalliklerin tedavi ile düzelmesi, majör depresif bozukluğun yapısal plastisitede ve hücrel esneklikteki azalmayla ilgili olabileceğini ve antidepresan tedavilerinin bu bozuklukları düzelterek işe yarayabileceğini göstermektedir. Venlafaksin ile tedavi edilen hastalarda, tedavi edilmeyenlere göre, depresyon tedavisinde iyileşme oranının önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur [142]. Hasta grubumuzda venlafaksin etken maddeli Eflexor kullanılmıştır. Venlafaksin majör depresif hastaların beyinlerinde oluşturduğu değişiklikler daha önce çalışılmış olduğundan [143], bu etken maddenin aynı hasta grubunun serum değerlerini nasıl değiştirdiği araştırılmıştır.

Ana belirtileri; depresif ruh hali, belirgin bir şekilde ilgi ya da zevk azalması, kilo kaybı, uykusuzluk, karamsarlık, pişmanlık, kendine saygıda düşüş, cinsel istekte eksiklik olan [144] “majör depresyon”, hormon seviyelerini etkileyen farklı endokrin rahatsızlıklar ile ilişkilidir [145]. Majör depresyondan şikayet eden hastalarda, iştah ve yemek yeme davranışları çok değişkenlik gösterir [146]. Depresyonun tipik bir semptomu olarak kilo kaybını tanımlayan ilk kişi 1901 yılında Emil Kraepelin’dir [147]. 20. yüzyılın ortalarında yapılan ilk çalışmalarda depresif hastaların yaklaşık % 80’inin kilo kaybettikleri [148, 149], daha sonra yapılan çalışmalarda ise bu hasta grubunun % 40’ından fazlasının kilo aldığı kaydedilmiştir [150]. Ayrıca depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar da, endokrin sistem üzerinden kiloyu değiştirmektedirler. Çünkü hormonların çoğu, kilonun düzenlenmesinde etkilidir. Bu hormonlardan biri de ghrelindir [71]. Ghrelin, nöropeptid Y ve agouti-related peptid sistem yolu ile adipozite ve yiyecek alımını uyaran hipotalamusa, periferik sinyal göndermektedir [151, 22]. Ghrelinin açlık ve anoreksiya

nevroza gibi negatif enerji koşullarında yükseldiği, böylece obezite ve yeme davranışının arttığı, pozitif enerji koşullarında ise düştüğü rapor edilmiştir [35].

Ghrelinin kemiricilerde antidepresan ve depressojenik etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür [152, 153]. Ayrıca ghrelinin gen polimorfizminde, depresyonla ilişkili olduğu bulunmuştur [154]. Majör depresyondaki psikopatolojik ilerlemenin, ghrelin düzeyindeki azalmayla ilişkili olduğu belirlenmiştir [155]. Son çalışmalarda ghrelinin serotonin salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir [156]. Serotonin geri alım inhibitörleri, major depresyon tedavisinde çok yaygın kullanılmaktadır. Efexorda bunlardan biridir. Major depresyonda, serotoninin ana metaboliti olan 5-HIAA'nın düzeyi, serebrospinal sıvıda oldukça düşüktür. [157, 158]. Efexorda seçici bir serotonin geri alım inhibitörü olduğu için, serotoninin geri alımını inhibe eder ve bu yüzden sinaptik boşluktaki serotoninin artışı indüklenir [159]. Depresyonda ghrelin düzeyinin azalması, serotonin düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Bu durum, bize ghrelinin serotonin salınımını inhibe ettiğini göstermektedir. Bütün bu bilgilerin ışığında, depresyonla, ghrelin düzeyi arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüştür. Bunun için de 20 tane majör depresif hastanın tedavi öncesi ve sonrası ghrelin düzeyleri ile 40 tane sağlıklı kontrolün ghrelin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Verilerimizden; açile ve desaçile ghrelin konsantrasyonları, tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük ve anlamlı; tedavi sonrası hasta grubunda ise tedavi öncesine göre düşük fakat anlamsız bulundu. Ghrelinin her iki formunda, hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında, aynı BMI'ya sahip kontrol grubundan, daha düşük olduğu bulundu. Yine ghrelinin iki formu da tedavi öncesinde, tedavi sonrasında daha yüksek bulundu (Tablo 3. 3). Tedavi öncesi hasta grubunda açile ghrelin ile LDL kolesterolü arasında pozitif bir korelasyon görüldü. Yapılan tedavi, ghrelinin iki formunun konsantrasyonunu düşürdü ve Efexor kullanan hasta grubumuzun BMI'sı arttı (Tablo 3. 1).

Çalışmamızda da BMI'nın arttığı, fakat ghrelin düzeyinin azaldığı belirlenmiştir (Tablo 3. 1, Tablo 3. 3). Bu durumun, depresyon hastalığıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ghrelin ile BMI zıt özelliklere sahiptir, yani biri artarken diğeri azalmaktadır [164]. Bulgularımız daha önceki verilerle uyum göstermektedir. Aynı BMI'ya sahip kontrollerle karşılaştırıldığında, hasta grubumuzun tedavi öncesi ghrelin düzeyi, daha düşük bulunmuştur (Tablo 3. 3). Hem tedavi öncesi, hem de tedavi sonrası ghrelin düzeyinin, kontrollerden düşük olması, antioksidan kapasiteyle ilişkili olabilir. Çünkü depresyonda antioksidan kapasite azalmaktadır [160].

Açile ghrelin, biyolojik sıvılarda, des-açile ghrelinlerden daha az bulunmaktadır. Açile ghrelin bir yağ asidi ile bağlanmaktadır. Ghrelin, çok yüksek dansiteli lipoprotein (VHDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile bağlanabilir. Aynı zamanda HDL işaretli ghrelin antioksidan kapasiteye sahiptir. [161]. Bu bilgilerden, depresyonda ghrelin ile lipit profilleri arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmüştür. Bunun içinde tedavi grubumuzun rutin tahlillerinden lipit profilleri elde edilmiştir.

Kolesterol düzeyi; tedavi öncesi hasta grubunda, kontrole göre yüksek fakat anlamsız; tedavi sonrası hasta grubunda, kontrole göre yüksek ve anlamlı; tedavi sonrası hasta grubunda, tedavi öncesine göre yüksek ve anlamlı bulunmuştur (Tablo 3. 2).

HDL düzeyi; tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunda, kontrole göre düşük fakat anlamsız; tedavi sonrası hasta grubunda, tedavi öncesine göre yüksek ve anlamlı bulunmuştur (Tablo 3. 2).

LDL düzeyi; tedavi öncesi hasta grubunda, kontrole göre yüksek fakat anlamsız; tedavi sonrası hasta grubunda, kontrole göre yüksek ve anlamlı; tedavi sonrası hasta grubunda, tedavi öncesine göre yüksek ve anlamlı bulunmuştur (Tablo 3. 2).

Trigliserit düzeyi; tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunda, kontrole göre yüksek ve anlamsız; tedavi sonrası hasta grubunda, tedavi öncesine göre yüksek ve anlamlı bulunmuştur (Tablo 3. 2).

Glukoz düzeyi; tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunda, kontrole göre yüksek ve anlamsız; tedavi sonrası hasta grubunda, tedavi öncesine göre yüksek ve anlamlı bulunmuştur (Tablo 3. 2).

Kontrol grubunda; yaş ile kolesterol, LDL, trigliserit; kilo ile LDL, trigliserit; kolesterol ile trigliserit; LDL ile trigliserit; HDL ile glukoz arasında pozitif korelasyon görüldü. Kilo ile HDL kolesterol arasında ise negatif korelasyon görüldü. Tedavi öncesi hasta grubunda; BMI ile kolesterol, trigliserit, LDL; yaş ile LDL, trigliserit; kolesterol ile LDL, trigliserit; LDL ile trigliserit arasında pozitif korelasyon görüldü. Tedavi sonrası hasta grubunda; BMI ile LDL, trigliserit, kolesterol; kolesterol ile trigliserit, LDL; LDL ile trigliserit ve trigliserit ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon görüldü.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin, majör depresif hastalarda, kontrol grubundan daha düşük olduğu, bunun klinikte bir öneminin olmadığı, serum LDL düzeyindeki farklılığın ise istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirtilmiştir [162, 163]. Tedavi öncesi ve sonrası hasta grubumuzda, kolesterol ve trigliserit düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Daha önce farklı

gruplarda yapılan çalışmalarda, düşük serum kolesterol düzeyi ile depresyon arasında bir ilişki bulunmuştur [160, 161]. Doğum sonrası depresyonlu kadınların serum kolesterol ve LDL düzeylerinin, depresyonsuz kadınlardan daha düşük olduğu kaydedilmiştir [164]. Bu alanda çalışan araştırmacılar da, depresyon ile biyokimyasal parametreler arasında bir ilişki olabileceğini düşündükleri için bu parametreler üzerinde yoğunlaşmışlardır. Düşük kolesterol düzeyi ile saldırganlık, intihar düşüncesi ve depresyon arasında iyi tanımlanmış bir ilişki vardır. Düşük kolesterol seviyesinin, saldırgan davranışların azalmasına yol açan beyin serotonin düzeyindeki bir azalmaya neden olduğu varsayılmaktadır [165, 166]. Bu konudaki bir diğer görüş, düşük kolesterolün depresyonla sonuçlandığını ima eder. Bu görüşe göre; beyin zarlarındaki akışkanlığı sağlayan kolesterol, düşük döngü düzeyi yüzünden azalmaktadır [167]. Beyin hücrelerindeki azalmış kolesterol de akışkanlığı azalttığından kana giren serotonin azalmaktadır. Bu da membranlardaki serotonin reseptörlerinin, daha az serotonine maruz kalmasına neden olmaktadır. Bütün bu bilgiler sonucunda şu yargıya varılabilir: depresif hastaların kolesterolü düşüktür; düşük kolesterol serotoninin azalmasına neden olur; serotoninin azalması ghrelin seviyesini artırırken, saldırı ve intihar düşüncesini de tetiklemektedir [168]. Hasta grubumuzda söz konusu parametrelerden herhangi bir tanesi bilindiği takdirde, bu bağlantı ile diğer parametreler de tahmin edilebilir. Daha önceki çalışmalarda düşük kolesterolle intihar arasındaki ilişki bize de kolesterolle majör depresyon arasında bir ilişki olabileceğini düşündürdü. Bunun içinde majör depresif hasta grubumuzun ve kontrol grubumuzun kolesterol seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmamızda hasta grubunun kolesterol seviyesi, kontrol grubundan daha yüksek bulundu ve tedaviyle hastaların kolesterol seviyesi arttı. Bu bulgu, daha önceki verilerle uyumlu değildir.

Yapılan çalışmalarda ghrelinin HDL ile ilişkili bir hormon olduğu kaydedilmiştir. Hastalarımızın rutin tahlillerinde HDL kolesterolü, kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Depresyon hastalarımızda, hem HDL'nin, hem de ghrelin düzeyinin azalması daha önceki bulgularla uyum içerisindedir [169].

Çalışmamızda, serum açile ve desaçile ghrelin ile BMI arasında negatif bir ilişki, serum nesfatin-1 ile BMI arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Tablo 3. 1, Tablo 3.3). Bu da BMI artarken, ghrelinin azaldığını, nesfatinin ise yükseldiğini göstermektedir. Hastalar kullandıkları ilaçla, kilo aldıklarından, BMI'ları artmakta, ghrelin düzeyleri düşmektedir. Ghrelinin açken yükseldiği, tokken düştüğü; nesfatinin ise tam tersi özellikli olduğu tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da bunu destekler şekilde, obezlerin zayıf

kişilerden daha düşük ghrelin düzeyine sahip oldukları rapor edilmiştir [50]. Sonuçlarımız daha önceki bulguları doğrular niteliktedir.

Hastaların kan glukoz düzeyleri de belirlenmiş ve hasta grubunun glukoz düzeylerinin, kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Tedavi ile hastaların glukoz düzeyleri daha da yükselmiştir. Bu da bize alınan ilacın diyabet riskini artırabileceğini göstermektedir. Bunun kanıtlanması için daha fazla çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Nesfatin-1'in kronik I.C.V. enjeksiyonu vücut ağırlığını azaltır, bu durum bize nesfatinle ghrelin arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir ve bu hormonlar arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak içinde nesfatin-1 değerleri tespit edilmiştir. Elde edilen verilere göre; nesfatin-1 değerleri, tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek ve anlamlı; tedavi sonrası hasta grubunda, tedavi öncesine göre düşük, fakat anlamlı bulunmuştur (Tablo 3. 3). Kontrol grubunda bel çevresi ile nesfatin-1 arasında pozitif korelasyon görüldü. Tedavi öncesi hasta grubunda glukoz ile nesfatin-1 arasında negatif korelasyon görüldü.

Nesfatin-1 majör depresif hastalarda ilk defa ölçülmüştür. Tedavi öncesi hasta grubunun nesfatin-1 düzeyi yüksek bulunmuştur. Tedavi ile nesfatin-1 düzeyi düşmüş, ama kontrol grubundan önemli derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 3. 3). Aydın vd., [170]'nin, epileptik hastalarda yaptıkları çalışmada tedavi öncesi hasta grubunun nesfatin-1 düzeyi, hem tedavi sonrasında hem de kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Bunun için de, tedavi öncesi nesfatin-1 düzeyinin, hem epilepsi hastalarında, hem de majör depresif hastalarında yüksek olması, nesfatin-1'in psikiyatrik hastalıklarla olan ilişkisini doğrulamaktadır. Başka çalışmalarla, nesfatin-1'in psikiyatrik hastalıklarda belirleyici bir etken olup olmayacağı araştırılmalıdır. Örneğin şizofreni ile çinko arasındaki bağıntı, nesfatin-1 ile majör depresif ya da epilepsi arasında kurulabilir mi diye düşünülebilir.

Ghrelin ve nesfatin zıt özellikli iki hormondur. Açlık anında ghrelin düşerken, nesfatin-1 yükselir ve yine ghrelinin artmış konsantrasyonu, kilo alımını azaltırken, nesfatinin artmış konsantrasyonu kilo alımını artırır. Ghrelinle kilo alımının ters, nesfatin ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Ghrelin ve nesfatin hem kilo değişikliklerinde etkilidir, hem de psikiyatrik hastalıkların etiyopatolojisiyle ilgilidir [171]. Çalışmamızda nesfatin-1 ve ghrelinde birisi artarken diğərinin azaldığı tespit edilmiştir (Tablo 3. 3). Bu nedenle majör depresif hastalarda yüksek olan nesfatin-1 düzeyinin düşürölmesi, bu hastalığın tedavisinde umut ışığı olabilir.

Son yıllarda psikobiyolojide sıkça adı geöen NO ile ilgili olarak birçok deneysel ve

linik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, NO'nin ruhsal bozuklukların patofizyolojilerinde önemli yer tuttuğu belirtilmektedir. 1988 yılından bu yana MSS'de varlığı bilinen NO'nin işlevlerinin yeni yeni tanımlanıyor olması, psikiyatri ile ilişkili klinik ve deneysel çalışmalarda popülerliğini arttırmasına ve güncelliğini korumasına neden olmaktadır. Gaz halinde ve çok hızlı bir şekilde metabolize olması nedeniyle NO prekürsörleri, donörleri ya da enzim inhibitörleri kullanılarak yapılacak klinik ve deneysel çalışmaların, ruhsal bozuklukların psikobiyojisini anlamayı ve tedavilerine önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir [172].

NO'nin MSS'de nöromodülatör olarak emosyonel, davranışsal ve bilişsel süreçlerde işlev gösteriyor olması, psikiyatrik bozukluklarda önemli roller üstleniyor olabileceğine işaret etmektedir. Suzuki vd., [173], depresyonlu hastaların plazmalarında NO metabolizmasının son ürünü olan nitritin, yüksek seviyelerde bulunduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada, depresyonu olduğu belirlenen hastaların hipotalamuslarında NOS enzimini içeren hücre sayısının da azaldığı belirlenmiştir. NO metabolizmasının stabil son ürünü olan nitrit plazma seviyesinin ve eritrosit NO düzeyinin şizofreni hastalarında, sağlıklı kontollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [174]. Das vd., [175], ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında, trombosit NOS enzim aktivitesinin, kontrol grubunda, ilaç kullanan şizofreni ve panik bozukluğu bulunan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmada, prefrontal korteks bölgesinde nNOS ekspresyonunun kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur [176]. Diğer bir postmortem çalışmada, karşılaştırma nNOS aktivitesi açısından yapıldığında; bipolar hastaların beyinlerindeki NOS aktivitesinin, kontrol grubuna göre biraz daha düşük, şizofreni ve depresyon hastalarında ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir [177]. Depresif hastaların NOx seviyesi sağlıklı kontrollerden önemli derecede düşük bulunmuştur. Artmış serum NOx seviyesi, duygudurum bozukluğu olan hastalarda, ya da şizofrenlerde intihar girişimi ile ilişkili bulunmuştur [178]. Depresif hastalarda NOx seviyeleri ile ilgili konular günümüze kadar tartışmalı olarak gelmiştir.

Depresif hastalarda nitrik oksit düzeyinin ölçülmesi ile ilgili yapılan çalışmalar, daha çok hastaların beyinlerinde, nitrik oksit metabolitlerinin ölçümlerine yönelik olmuştur. Bu çalışmada farklı olarak, aynı hasta grubunun serum nitrik oksit düzeyleri ölçülmüştür. Nitrik oksit düzeyleri, tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunda, kontrole göre düşük ve anlamlı; tedavi sonrası hasta grubunda, tedavi öncesine göre yüksek ve anlamsız

bulunmuştur. Depresif hastaların NOx seviyesi, kontrolden önemli derecede daha düşük olarak ölçülmüştür (Tablo 3. 3). Nitrik oksit ile çalıştığımız parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. Bütün bu bilgiler, nitrik oksitin bu hasta grubunda önemli bir değişken olduğunu göstermektedir. Nitrik oksit düzeyleri belirlenerek hastalığa tanı konabilir veya nitrik oksit düzeyleri değiştirilerek hastalık tedavi edilebilir.

NOx'nun besin alımının önemli bir düzenleyicisi olduğu bilinmektedir. Intraserebroventriküler ghrelin uygulaması, hipotalamustaki NOx seviyelerini artırır. Beyinde ghrelinin artması, NOx seviyelerini de artırmaktadır. Bu durumda beyinde ghrelin ile NOx seviyelerinin doğru orantılı olduğu söylenebilir. Çalışmamızda ghrelin, nesfatin-1 ve NOx konsantrasyonları serumda ölçülmüş, nitrik oksit ve ghrelinin ikisinin de kontrolden daha düşük, nesfatin-1'in ise yüksek olduğu bulunmuştur. Farklı olarak ghrelinin tedavi öncesinde yüksek olduğu, tedaviyle düştüğü; nitrik oksitin ise tedavi öncesinde düşük, tedaviyle çok az yükseldiği; nesfatinin ise tedavi öncesinde en yüksek, tedaviyle düştüğü tespit edilmiştir (Tablo 3. 3). Ayrıca ghrelinin gıda alımını artırıcı etkisinin N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) uygulanması ile inhibe olduğu gözlenmiştir [142]. Bu durum da, ghrelinin en azından bir kısım etkilerini NO üzerinden gerçekleştirdiğini akla getirmektedir.

Bu durum da, bu hasta grubu için en uygun ilaç tedavisi seçilirken; nesfatin-1 ve ghrelin düzeylerini düşüren, nitrik oksit düzeyini yükselten ilaçlar seçildiği takdirde, iyileşme oranının yüksek olacağı söylenebilir.

5. KAYNAKLAR

1. **Küey, L.**, 1998. Birinci Basamakta Depresyon: Tanıma, Ele Alma, Yönlendirme, *Psikiyatri Dünyası*, **2**, 1, 5-12.
2. **Yüksel, N.**, 2000. Birinci Basamakta Depresyon Tanı ve Tedavi, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 25s.
3. **Uğur, M.**, 2008. Duygudurum Bozuklukları, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri , Sempozyum Dizisi, **62**, 59-84.
4. **Preskorn, S.H.**, 2007. Clinical relevance of relative receptor binding affinity: quetiapine and ziprasidone as examples., *J Pyschiatr Pract.*, **13**, 393-398.
5. **Bandelow, B.**, 2003. Epidemiology of depression and anxiety, In: Kasper S, Boer JA, and Sisten JM, Handbook of Depression and Anxiety, Newyork, 51s.
6. American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM IV-TM., 4th edition, Washington D.C., R,R. Donnelly and Sons Company, 317-393.
7. **Işık, E., Taner, E. ve Işık, U.**, 2008. Güncel Klinik Psikiyatri, Golden Print Matbaası, Ankara, 132s.
8. **Sadock, B. and Sadock, V.**, 2005. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, eight edition, Mood disorders, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA., 108s.
9. **Yüksel, N.**, 2006. Ruhsal Hastalıklar, MN Medikal Nobel, Ankara, 678s.
10. **Kayaalp, O.**, 2009. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji I, Pelikan Yayıncılık, Ankara, 704s.
11. **Yüksel, N.**, 2005. Psikofarmakoloji, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 175s.
12. **Köroğlu, E. ve Güleç, C.**, 2007. Psikiyatri Temel Kitabı, HYB Basım Yayın, Ankara, 1600s.
13. **Kayaalp, O.**, 2009. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji II, Pelikan Yayıncılık, Ankara, 1500s.
14. <http://googleads.g.doubleclick.net/pagead/ads?client=ca-pub-7613052208461549&output=html&h=280&slotname=3836248810&w=336&mt=1280741665&ea=0&flash=10.1.53.64&url=mhtml%3Afile%3A%2F%2FC>

%3A%5CDocuments%20and%20Settings%5CSermin%5CDesktop%5Cmasa%
C3%BCst%C3%BCm%5Cvenlafaksin%20kimyasal.mht&dt=1280741665937
&shv=r20100625&prev_slotnames=8969050126%2C8895218155&correlator=
1280741664093&frm=0&adk=2606224567&ga_vid=1475938351.1280741665
&ga_sid=1280741665&ga_hid=2109388322&ga_fc=0&u_tz=180&u_his=0&u
_java=1&u_h=800&u_w=1280&u_ah=770&u_aw=1280&u_cd=32&u_nplug=
0&u_nmime=0&biw=1206&bih=535&fu=0&ifi=3&dtd=125

15. **Eckert, A.**, 2009. Clinical relevant drug interactions with new generation antidepressants and antipsychotics, *Therapeutische Umschau*, **66**, 6, 485-492.
16. **Ereshefsky, L. and Dugan, D.**, 2000. Review of the pharmacokinetics, pharmacogenetics, and drug interaction potential of antidepressants: focus on venlafaxine, *Depress. Anxiety*, **12**, Suppl., 1, 30-44.
17. **Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H. and Kangawa, K.**, 1999. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach, *Nature*, **402**, 656-660.
18. **McKee, K.K., Tan, C.P., Palyha, O.C., Liu, J., Feighner, S.D., Hreniuk, D.L., Smith, R.G., Howard, A.D. and Van der Ploeg, L.H.**, 1997. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors, *Genomics*, **46**, 426-434.
19. **Aydin, S., Ozkan, Y., Caylak, E. and Aydin, S.**, 2006. Ghrelin and it's biochemical functions, *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.*, **26**, 272-283.
20. **Gnanapavan, S., Kola, B., Bustin, S.A, Morris, D.G., McGee, P., Fairclough, P., Bhattacharya, S., Carpenter, R., Grossman, A.B. and Korbonits, M.**, 2002. The tissue distribution of the mRNA of grelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans, *Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 2988-2991.
21. **Davis, J.C.**, 1954. The relation between the pancreatic alpha cells and certain cells in the gastric mucosa, *J. Pathol. Bacteriol.*, **67**, 1, 237-240.
22. **Bowers, C.Y., Momany, F., Reynolds, G.A., Chang, D., Hong, A. and Chang, K.**, 1976. Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro, *Endocrinology*, **106**, 3, 663-667.
23. **Kojima, M. and Kangawa, K.**, 2005. Ghrelin: structure and function, *Physiol. Rev.*,

85, 495-522.

24. **Bowers, C.Y., Momany, F.A., Reynolds, G.A. and Hong, A.,** 1984. On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone, *Endocrinology*, **114**, 5, 1537-1545.
25. **Smith, R.G., Cheng, K., Schoen, W.R., Pong, S.S., Hickey, G., Jacks, T., Butler, B., Chan, W.W., Chaung, L.Y. and Judith, F.,** 1993. A nonpeptidyl growth hormone secretagogue, *Science*, **260**, 5114, 1640-1643.
26. **Howard, A.D., Feighner, S.D., Cully, D.F., Arena, J.P., Liberatore, P.A., Rosenblum, C.I., Hamelin, M., Hreniuk, D.L., Palyha, O.C., Anderson, J., Paress, P.S., Diaz, C., Chou, M., Liu, K.K., McKee, K.K., Pong, S.S., Chaung, L.Y., Elbrecht, A., Dashkevich, M., Heavens, R., Rigby, M., Sirinathsinghji, D.J., Dean, D.C., Melillo, D.G., Patchett, A.A., Nargund, R., Griffin, P.R., DeMartino, J.A., Gupta, S.K., Schaeffer, J.M., Smith, R.G. and Van der Ploeg, L.H.,** 1996. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release, *Science*, **273**, 5277, 974-977.
27. **Casanueva, F.F. and Dieguez, C.,** 2002. Ghrelin: The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis, *Reviews in Endocrine Disorders*, **3**, 325-398.
28. **Hosoda, H., Kojima, M., Matsuo, H. and Kangawa, K.,** 2000. Purification and characterization of rat des-Gln14- ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor, *J. Biol. Chem.*, **275**, 1995-2000.
29. **Hosoda, H., Kojima, M., Mizushima, T., Shimizu, S. and Kangawa, K.,** 2003. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by posttranslational processing, *J. Biol. Chem.*, **278**, 64-70.
30. **Korbonits, M., Ciccarelli, E., Ghigo, E. and Grossman, A.B.,** 1999. The growth hormone secretagogue receptor, *Growth Horm.*, **9**, 93-99.
31. **Pong, S.S., Chaung, L.Y., Dean, D.C., Nargund, R.P., Patchett, A.A. and Smith, R.G.,** 1996. Identification of a new G-protein-linked receptor for growth hormone secretagogues, *Mol. Endocrinol.*, **10**, 57-61.
32. **Smith, R.G., Van der Ploeg, L.H.T., Cheng, K., Hickey, G.J., Wyvratt, M.J., Fisher, M.H., Nargund, R.P. and Patchett, A.A.,** 1997. Peptidomimetic

regulation of growth hormone secretion, *Endocr. Rev.*, **18**, 621-645.

33. **Kato, M. and Sakuma, Y.**, 1999. The effect of GHRP-6 on the intracellular Na⁺ concentration of rat pituitary cells in primary culture, *J. Neuroendocrinol.*, **11**, 795-800.
34. **Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M.S., Suganuma, T., Matsukura, S., Kangawa, K. and Nakazato, M.**, 2000. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans, *Endocrinology*, **141**, 4255-4261.
35. **Grube, D. and Forssmann W.G.**, 1979. Morphology and function of the entero-endocrine cells, *Horm. Metab. Res.*, **11**, 589-606.
36. **Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Suda, M., Koh, T., Natsui, K., Toyooka, S., Shirakami, G., Usui, T., Shimatsu, A., Doi, K., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K. and Nakao, K.**, 2001. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 4753-4758.
37. **Krsek, M., Rosicka, M., Papezova, H., Krizova, J., Kotrlikova, E., Haluzik, M., Justova, V., Lacinova, Z. and Jarkovska, Z.**, 2003. Plasma ghrelin levels and malnutrition: a comparison of two etiologies, *Eat Weight Disord.*, **8**, 3, 207-211.
38. **Aydin, S., Halifeoglu I., Ozercan, I.H., Erman, F., Kilic, N., Aydin, S., İlhan, N., Ozkan, Y., Akpolat, N., Sert, L. and Caylak, E.**, 2005. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects, *Peptides*, **26**, 4, 647-652.
39. **Date, Y., Nakazato, M., Hashiguchi, S., Dezaki, K., Mondal, M.S., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Arima, T., Matsuo, H., Yada, T., Matsukura, S.**, 2000. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion, *Diabetes*, **51**, 1, 124-129.
40. **Aydin, S., Karatas, F. and Geckil, H.**, 2008. Simultaneous quantification of acylated and desacylated ghrelin in biological fluids, *Biomed. Chromatogr.*, **22**, 12, 1354-1359.

41. **Doyle, M.J., Loomis, Z.L. and Sussel, L.,** 2007. Nkx2.2-repressor activity is sufficient to specify {alpha}-cells and a small number of {beta}-cells in the pancreatic islet, *Development*, **134**, 3, 5123- 5150.
42. **Heler, R.S., Jenny, M., Collombat, P., Mansouri, A., Tomasetto, C., Madsen, O.D., Mellitzer, G., Gradwohl, G. and Serup, P.,** 2005. Genetic determinants of pancreatic epsilon-cell development, *Dev. Biol.*, **286**, 1, 217-224.
43. **Doi, A., Shono, T., Nishi, M., Furuta, H., Sasaki, H. and Nanjo, K.,** 2006. IA-2beta, but not IA-2, is induced by ghrelin and inhibits glucos estimated insulin secretion, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **103**, 4, 885-890.
44. **Mitchell, S.E., Nogueiras, R., Rance, K., Rayner, D.V., Wood, S., Dieguez, C. and Williams, L.M.,** 2006. Circulating hormones and hypothalamic energy balance: regulatory gene expression in the Lou/C and Wistar rats, *J. Endocrinol.*, **190**, 3, 571-579.
45. **Carlini, V.P., Varas, M.M., Cragnolini, A.B., Schioth, H.B., Scimonelli, T.N. and de Barioglio, S.R.,** 2004. Differential role of the amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **313**, 3, 635-641.
46. **Olszewski, P.K., Li, D., Grace, M.K., Billington, C.J., Kotz, C.M. and Levine, A.S.,** 2003. Neural basis of orexigenic effects of ghrelin acting within lateral hypothalamus, *Peptides*, **24**, 4, 597-602.
47. **Banks, W.A ., Tschöp, M., Robinson, S.M. and Heiman, M.L.,** 2002, Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **302**, 2, 822-827.
48. **Mori, K., Yoshimoto, A., Takaya, K., Hosoda, K., Ariyasu, H., Yahata, K. Mukoyama, M., Sugawara, A., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K. and Nakao, K.,** 2000. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin, *FEBS Lett.*, **486**, 3, 213-216.
49. **Caminos, J.E., Nogueiras, R., Blanco, M., Seoane, L.M., Bravo, S., Alvarez, C.V., Garcia-Caballero, T., Casanueva and F.F., Dieguez, C.,** 2003. Cellular distrubition and regulation of ghrelin mRNA in the rat pituitary gland, *Endocrinology*, **144**, 11, 5089-5097.
50. **Aydin, S.,** 2007. Ghrelin Hormonunun Keşfi: Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları,

Türk Biyokimya Dergisi, **32**, 2, 76-89.

51. **Hosoda, H., Kojima, M., Matsuo, H. and Kangawa, K.**, 2000. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **279**, 909-913.
52. **Druce, M. and Bloom, SR.**, 2003. Central regulators of food intake, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*, **6**, 361-367.
53. **Asakawa, A., Inui, A., Kaga, T., Katsuura, G., Fujimiya, M., Fujino, M.A. and Kasuga, M.**, 2003. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice, *Gut.*, **52**, 947-952.
54. **Morton, G.J. and Schwartz, M.W.**, 2001. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis, *Int. J. Obesity. Relat. Metab. Disord.*, **25**, 56-62.
55. **Ruter, J., Kobelt, P., Tebbe, J.J., Avsar, Y., Veh, R., Wang, L., Klapp, B.F., Wiedenmann, B., Tache, Y. and Monnikes, H.**, 2003. Intraperitoneal injection of ghrelin induces Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats, *Brain Res.*, **991**, 26-33.
56. **Weikel, J.C., Wichniak, A., Ising, M., Brunner, H., Friess, E., Held, K., Mathias, S., Schmid, D.A., Uhr, M. and Steiger, A.**, 2002. Ghrelin promotes slow-wave sleep in man, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **284**, 407-415.
57. **Muccioli, G., Pons, N., Ghe, C., Catapano, F., Granata, R. and Ghigo, E.**, 2004. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor, *Eur. J. Pharmacol.*, **498**, 27-35.
58. **Papotti, M., Ghe, C., Volante, M. and Muccioli, G.**, 2004. Ghrelin and tumors. In: Ghrelin (More Than Simply a Natural GH Secretagogue and/or on Orexigenic Factor) (ed. E. Ghigo), Kluwer Academic, Boston, 550s.
59. **Cassoni, P., Papotti, M., Ghe, C., Catapano, F., Sapino, A., Graziani, A., Deghenghi, R., Reissmann, T., Ghigo, E. and Muccioli, G.**, 2001. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 1738-1745.
60. **Shimizu, Y., Nagaya, N., Isobe, T., Imazu, M., Okumura, H., Hosoda, H., Kojima,**

- M., Kangawa, K. and Kohno, N.**, 2003. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia, *Clin. Cancer Res.*, **9**, 2, 774-778.
61. **Morpurgo, P.S., Cappiello, V., Verga U., Vicentini, L., Vaghi, I., Lauri, E., Nebuloni, M., Beck-Peccoz, P. and Spada, A.**, 2005. Ghrelin in medullary thyroid carcinomas, *Clin. Endocrinol.*, **63**, 4, 437-441.
 62. **Korbonits, M., Bustin, S.A., Kojima, M., Jordan, S., Adams, E.F., Lowe, D.G., Kangawa, K. and Grossman, A.B.**, 2001. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 881-887.
 63. **Volante, M., Allia, E., Gugliotta, P., Funaro, A., Broglio, F., Deghenghi, R., Muccioli, G., Ghigo, E. and Papotti, M.**, 2002. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 1300-1308.
 64. **Cassoni, P., Ghe, C., Marrocco, T., Tarabra, E., Allia, E., Catapano, F., Deghenghi, R., Ghigo, E., Papotti, M. and Muccioli, G.**, 2004. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines, *Eur. J. Endocrinol.*, **150**, 173-184.
 65. **Pagotto, U., Gambineri, A., Vicennati, V., Heiman, M.L., Tschöp, M. and Pasquali, R.**, 2002. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 5625-5629.
 66. **Nagaya, N., Uematsu, M., Kojima, M., Date, Y., Nakazato, M., Okumura, H., Hosoda, H., Shimizu, W., Yamagishi, M., Oya, H., Koh, H., Yutani, C. and Kangawa, K.**, 2001. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors, *Circulation*, **104**, 2034-2038.
 67. **Baldanzi, G., Filigheddu, N., Cutrupi, S., Catapano, F., Bonisconi, S., Fubini, A., Malan, D., Baj, G., Granata, R., Broglio, F., Papotti, M., Surico, N., Bussolino, F., Isgaard, J., Deghenghi, R., Sinigaglia, F., Prat, M., Muccioli, G., Ghigo, E. and Graziani, A.**, 2002. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell

- death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT, *J. Cell. Biol.*, **159**, 1029-1037.
68. **Pettersson, I., Muccioli, G., Granata, R., Deghenghi, R., Ghigo, E., Ohlsson, C. and Isgaard, J.**, 2002. Natural (ghrelin) and synthetic (hexarelin) GH secretagogues stimulate H9c2 cardiomyocyte cell proliferation, *J. Endocrinol.*, **175**, 201-209.
 69. **Tschop, M., Smiley, D.L. and Heiman, M.L.**, 2000. Ghrelin induces adiposity in rodents, *Nature*, **407**, 908-913.
 70. **Date, Y., Nakazato, M., Hashiguchi, S., Dezaki, K., Mondal, M.S., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Arima, T., Matsuo, H. and Yada, T.**, 2002. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion, *Diabetes*, **51**, 124-129.
 71. **Dornonville, De La Cour, C., Lindstrom, E., Norlen, P. and Hakanson, R.**, 2004. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells, *Regul. Pept.*, **120**, 23-32.
 72. **Broglia, F., Arvat, E., Benso, A., Gottero, C., Muccioli, G., Papotti, M., Lely, A.J., Deghenghi, R. and Ghigo, E.**, 2001. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 5083–5086.
 73. **Muller, A.F., Janssen, J.A., Hofland, L.J., Lamberts, S.W., Bidlingmaier, M., Strasburger, C.J. and Der Lely, A.J.A.**, 2001. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 590-593.
 74. **Ott, V., Fasshauer, M., Dalski, A., Meier, B., Perwitz, N., Klein, H.H., Tschop, M. and Klein, J.**, 2002. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression, *Horm. Metab. Res.*, **34**, 640-645.
 75. **Date, Y., Nakazato, M., Murakami, N., Kojima, M., Kangawa, K. and Matsukura, S.**, 2001. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **280**, 904-907.
 76. **Wierup, N., Svensson, H., Mulder, H. and Sundler, F.**, 2002. The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas, *Regul. Pept.*, **107**, 63-69.

77. **Chanoine, J.P. and Wongi A.C.**, 2004. Ghrelin gene expression is markedly higher in fetal pancreas compared with fetal stomach: effect of maternal fasting, *Endocrinology*, **145**, 3813- 3820.
78. **Dixit, V.D., Schaffer, E.M., Pyle, R.S., Collins, G.D., Sakthivel, S.K., Palaniappan, R., Lillard, J.W. and Taub, D.D.**, 2004. Ghrelin inhibits leptinand activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells, *J. Clin. Invest.*, **114**, 1, 57-66.
79. **Tolle, V., Zizzari, P., Tomasetto, C., Rio, M.C., Epelbaum, J. and Bluet-Pajot, M.T.**, 2001. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat, *Neuroendocrinology*, **73**, 1, 54-61.
80. **Wren, A.M., Small, C.J., Ward, H.L., Murphy, K.G., Dakin, C.L., Taheri, S., Kennedy, A.R., Roberts, G.H., Morgan, D.G., Ghaeti, M.A. and Bloom, S.R.**, 2000. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion, *Endocrinology*, **141**, 11, 4325-4328.
81. **Takaya, K., Ariyasu, H., Kanamoto, N., Iwakura, H., Yoshimoto, A., Harada, M., Mori, K., Komatsu, Y., Usui, T., Shimatsu, A., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Kojima, M., Kangawa, K. and Nakao, K.**, 2000. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 12, 4908-4911.
82. **Sibilia, V., Cocchi, D., Pagani, F., Lattuda, N., Moro, G.L., Pecile, A., Rubinacci, A., Muller, E.E. and Netti, C.**, 1999. Hexarelin, a growth hormone-releasing peptide, counteracts bone loss in gonadectomized male rats, *Growth Horm. IGF. Res.*, **9**, 4, 219-227.
83. **Date, Y., Murakami, N., Toshinai, K., Matsukura, S., Nijima, A., Matsuo, H., Kangawa, K. and Nakazato, M.**, 2002. The role of the gastric afferent vagal nevre in ghrelin induced feding and growth hormone secretion in rats, *Gastroent.*, **123**, 4, 1120-1128.
84. **Smith, R.G., Jiang, H. and Sun, Y.**, 2005. Developments in ghrelin biology and potential clinical relevance, *Trends Endocrinol Metab.*, **16**, 9, 436-442.
85. **Bagnasco, M., Dube, M.G., Karlai P.S. and Karla, S.P.**, 2002. Evidence for the existence of distinct central appetite, energy expenditure and ghrelin stimulation pathways as revealed by hypothalamic site specific gene therapy,

Endocrinology, **143**, 11, 4409-4421.

86. **Hataya, Y., Akamizu, T., Takaya, K., Kanamoto, N., Ariyasu, H., Saijo, M., Moriyama, K., Shimatsu, A., Kojima, M., Kangawa, K. and Nakao, K.,** 2001. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 9, 4552.
87. **Cheng, K., Chan, W.W., Barreto, A.Jr., Convey, E.M. and Smith, R.G.,** 1989. The synergistic effects of His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys- NH₂ on growth hormone (GH)-releasing factor-stimulated GH release and intracellular adenosine 3',5'-monophosphate accumulation in rat primary pituitary cell culture, *Endocrinology*, **124**, 2791–2798.
88. **Purnell, J.Q., Weigle, D.S., Breen, P.A. and Cummings, D.E.,** 2003. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 5747-5752.
89. **Barkan, A.L., Dimaraki, E.V., Jessup, S.K., Symons, K.V., Ermolenko, M. and Jaffe, C.A.,** 2003. Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 2180–2184.
90. **Bellone, S., Rapa, A., Vivenza, D., Castellino, N., Petri, A., Bellone, J., Me, E., Broglio, F., Prodam, F., Ghigo, E. and Bona, G.,** 2002. Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood, *J. Endocrinol. Invest.*, **25**, 13-15.
91. **Gualillo, O., Caminos, J.E., Kojima, M., Kangawa, K., Arvat, E., Ghigo, E., Casanueva, F.F. and Dieguez, C.,** 2001. Gender and gonadal influences on ghrelin mRNA levels in rat stomach, *Eur. J. Endocrinol.*, **144**, 687-690.
92. **Pöykkö, S.M., Kellokoski, E., Horkko, S., Kauma, H., Kesaniemi, Y.A. and Ukkola, O.,** 2003. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type II diabetes, *Diabetes*, **52**, 2546-2553.
93. **Ikezaki, A., Hosoda, H., Ito, K., Iwama, S., Miura, N., Matsuoka, H., Kondo, C., Kojima, M., Kangawa, K. and Sugihara, S.,** 2002. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with

- leptin, in obese children and adolescents, *Diabetes*, **51**, 3408-3411.
94. **Shiia, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M.S., Tanaka, M., Nozoe, S., Hosoda, H., Kangawa, K. and Matsukura, S.**, 2002. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 240-244.
 95. **Masaoka, T., Suzuki, H., Hosoda, H., Ota, T., Minegishi, Y., Nagata, H., Kangawa, K. and Ishii, H.**, 2003. Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes, *FEBS Lett.*, **541**, 64-68.
 96. **Cummings, D.E., Weigle, D.S., Frayo, R.S., Breen, P.A., Ma, M.K., Dellinger, E.P. and Purnell, J.Q.**, 2002. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric by pass surgery, *N. Engl. J. Med.*, **346**, 1623–1630.
 97. **Wisse, B.E., Frayo, R.S., Schwartz, M.W. and Cummings, D.E.**, 2001. Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats, *Endocrinology*, **142**, 3292-3301.
 98. **Otto, B., Cuntz, U., Fruehauf, E., Wawarta, R., Folwaczny, C., Riepl, R.L., Heiman, M.L., Lehnert, P., Fichter, M. and Tschop, M.**, 2001. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa, *Eur. J. Endocrinol.*, **145**, 669-673.
 99. **Kim, M.S., Yoon, C.Y., Park, K.H., Shin, C.S., Park, K.S., Kim, S.Y., Cho, B.Y. and Lee, H.K.**, 2003. Changes in ghrelin and ghrelin receptor expression according to feeding status, *NeuroReport.*, **14**, 1317-1320.
 100. **Tschop, M., Weyer, C., Tataranni, P.A., Devanarayan, V., Ravussin, E. and Heiman, M.L.**, 2001. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity, *Diabetes*, **50**, 707–709.
 101. **Murdolo, G., Lucidi, P., Di, Loreto, C., Parlanti, N., De Cicco, A., Fanelli, C., Perriello, G., Mughetti, D., Pippi, R., Brozzetti, A., Santeusano, F. and De Feo, P.**, 2003. Circulating ghrelin levels of visceral obese men are not modified by a short-term treatment with very low doses of GH replacement, *J. Endocrinol. Invest.*, **26**, 244-249.
 102. **Makino, Y., Hosoda, H., Shibata, K., Makino, I., Kojima, M., Kangawa, K. and Kawarabayashi, T.**, 2002. Alteration of plasma ghrelin levels associated with the blood pressure in pregnancy, *Hypertension*, **39**, 781-784.

103. **Katugampola, S.D., Kuc, R.E., Maguire, J.J. and Davenport, A.P., 2002.** G protein- coupled receptors in human atherosclerosis: comparison of vasoconstrictors (endothelin and thromboxane) with recently de-orphanized (urotensin-II, apelin and ghrelin) receptors, *Clin. Sci.*, **103**, 171-175.
104. **Marchesini, G., Pagotto, U., Bugianesi, E., De Iasio, R., Manini, R., Vanni, E., Pasquali, R., Melchionda, N. and Rizzetto, M., 2003.** Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 5674-5679.
105. **Dall, R., Kanaley, J., Hansen, T.K., Moller, N., Christiansen, J.S., Hosoda, H., Kangawa, K. and Jorgensen, J.O., 2002.** Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone deficient patients, *Eur. J. Endocrinol.*, **147**, 65-70.
106. **Eden-Engstrom, B., Burman, P., Holdstock, C. and Karlsson, F.A., 2003.** Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 5193-5198.
107. **Janssen, J.A., Der Toor, F.M., Hofland, L.J., Van Koetsveld, P., Broglio, F., Ghigo, E., Lamberts, S.W. and Jan, V.D.L., 2001.** Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy, *Eur. J. Endocrinol.*, **145**, 711-716.
108. **Cappiello, V., Ronchi, C., Morpurgo, P.S., Epaminonda, P., Arosio, M., Beck-Peccoz, P. and Spada, A., 2002.** Circulating ghrelin levels in basal conditions and during glucose tolerance test in acromegalic patients, *Eur. J. Endocrinol.*, **147**, 189–194.
109. **Freda, P.U., Reyes, C.M., Conwell, I.M., Sundeen, R.E. and Wardlaw, S.L., 2003.** Serum ghrelin levels in acromegaly: effects of surgical and long-acting octreotide therapy, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 2037-2044.
110. **Riis, A.L., Hansen, T.K., Moller, N., Weeke, J. and Jorgensen, J.O., 2003.** Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 853-857.
111. **Oh, I.S., Shimizu, H., Satoh, T., Okada, S., Adachi, S., Inoue, K., Eguchi, H., Yamamoto, M., Imaki, T., Hashimoto, K., Tsuchiya, T., Monden, T.,**

- Horiguchi, K., Yamada, M. and Mori, M., 2006.** Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus, *Nature*, **443**, 709-712.
112. **Kim, D.J., Yoon, S.J., Choi, B., Kim, T.S., Woo, Y.S., Kim, W., Myrick, H., Peterson, B.S., Choi, Y.B., Kim, Y.K. and Jeong, J., 2005.** Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence, *Alcohol Alcohol*, **40**, 1, 76-79.
113. **Friedman, J.M. and Halaas, J.L., 1998.** Leptin and the regulation of body weight in Mammals, *Nature*, **395**, 763–770.
114. **Stanley, S., Wynne, K., McGowan, B. and Bloom, S., 2005.** Hormonal regulation of food intake, *Physiol. Rev.*, **85**, 1131–1158.
115. **Schwartz, M., Woods, S.C., Porte, D. and Seeley, R.J., 2000.** Central nervous system control of food intake, *Nature*, **404**, 661–671.
116. **Shimizu, H. and Mori, M., 2005.** The brain adipose axis: a review of involvement of molecules, *Nutr. Neurosci.*, **8**, 7–20.
117. **Miura, K., Titani, K., Kurisawa, Y. and Kanai, Y., 1992.** Molecular cloning of nucleobindin a novel DNA-binding protein that contains both a signal peptide and a leucine zipper structure, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **187**, 375–380.
118. **Barnikol-Watanabe, S., Gross, N.A., Götz, H., Henkel, T., Karabinos, A., Kratzin, H., Barnikol, H.U. and Hilschmann, N., 1994.** Human protein NEFA, a novel DNA binding/EF-hand/leucine zipper protein. Molecular cloning and sequence analysis of the cDNA, isolation and characterization of the protein, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, **375**, 497–512.
119. **Lavoie, C., Meerloo, T., Lin, P. and Farquhar, M.G., 2002.** Calnuc an EF-hand Ca^{+2} binding-protein, is stored and processed in the golgi and secreted by the constitutive-like pathway in AtT20 cells, *Mol. Endocrinol.*, **16**, 2462–2474.
120. **Jia, D. and Outsuki, M., 2000.** Troglitazone prevents and reverses dyslipidemia, insulin secretory defects, and histologic abnormalities in a rat model of natural occurring obese diabetes, *Metabolism*, **49**, 1167–1175.
121. **Kanai, Y., Miura, K. and Uehara, T., 1993.** Natural occurrence of Nuc in the sera of autoimmune-prone MRL/lpr mice, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **196**, 729–736.
122. **Petersson, U., Somogyi, E., Reinholdt, F.P., Karlsson, T., Sugarsa, R.V. and Wendel, M., 2004.** Nucleobindin is produced by bone cells and secreted

into the osteoid, with a potential role as a modulator of matrix maturation, *Bone*, **34**, 949–960.

123. **Pritchard, L.E., Tumbull, A.V. and White, A.**, 2002, Pro-opiomelanocortin processing in the hypothalamus: impact on melanocortin signaling and obesity, *J. Endocrinol.*, **172**, 411–421.
124. **Phillips, M.S., Kolaczynski, J., Nyce, M., Ohannesian, J., Opentanova, I., Goldman, W., Lynn, R., Zhang, P., Sinha, M. and Considine, R.**, 1996. Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat, *Nature Genet.*, **13**, 18–19.
125. **Fan, W., Bruce, A., Robert, A., Victor, J. and D. Cone.**, 1997. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome, *Nature*, **385**, 165–168.
126. **Mountjoy, K.G., Mortrud, M.T., Low, M.J., Simerly, R.B., and R.D. Cone.**, 1994. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain, *Mol. Endocrinol.*, **8**, 1298–1308.
127. **Liu, H., Kishi, T., Roseberry, A.G., Cai, X., Lee, C.E., Montez, J.M., Friedman, J.M., and Elmquist, J.K.**, 2003. Transgenic mice expressing green fluorescent protein under the control of the melanocortin-4 receptor promoter, *J. Neurosci.*, **23**, 7143–7154.
128. **Foo, K.S., Brismar, H. and Broberger, C.**, 2008. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS, *Neuroscience*, **156**, 563–579.
129. **Gao, Y.P., Zhu, J.S. and Zheng, W.J.**, 2004. Brunner's gland adenoma of duodenum: a case report and literature review, *World. J. Gastroenterol.*, **10**, 2616–2617.
130. **Krause, W.J.**, 2000. Brunner's glands: a structural, histochemical and pathological profile, *Prog. Histochem. Cytochem.*, **35**, 259–367.
131. **Cabrera, O., Berman, D.M., Kenyon, N.S., Ricordi, C., Berggren, P.O. and Caicedo, A.**, 2006. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **103**, 2334–2339.

132. **Gonzalez, R., Tiwari, A. and Unniappan, S.,** 2009. Pancreatic beta cells colocalize insulin and pronesfatin immunoreactivity in rodents, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **381**, 643-648
133. **Stengel, A., Goebel, M., Yakubov, I., Wang, L., Witcher, D., Coskun, T., Taché, Y., Sachs, G. and Lambrecht, N.W.,** 2009. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa, *Endocrinology*, **150**, 232-238.
134. **Bernard, O., Lu, X., Eric, W., Roubosb, B., Dario, S. and Tamás, K.,** 2010. Restraint stress alters the secretory activity of neurons co-expressing urocortin-1, cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide and nesfatin-1 in the mouse Edinger–Westphal nucleus, *Brain Research*, **1317**, 92–99,
135. **Mancada, S., Palmer, R.M. and Higgs, E.A.,** 1991. Nitric oxide physiology, pathophysiology and pharmacology, *Pharmacol. Rev.*, **43**, 109-142.
136. **Boda, B. and Szente, M.,** 1996. Nitric oxide synthase inhibitor facilitates focal seizures induced by aminopyridine in rat, *Neurosci. Lett.*, **209**, 37-40.
137. **Del-Bel, E.A., Oliveira, P.R., Oliveira, J.A.C., Mishira, P.K., Jobe, P.C. and Garcia-Cairasco, N.,** 1997. Anticonvulsant and proconvulsant roles of nitric oxide in experimental epilepsy models, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **30**, 971-9.
138. **Özkaya, O., Buyan, N., Bideci, A., Gonen, S., Ortaç, E., Fidan, K., Cinaz, P., and Söylemezoğlu, O.,** 2007. Osteoprotegerin and RANKL Serum Levels and Their Relationship with Serum Ghrelin in Children with Chronic Renal Failure and on Dialysis, *Nephron Clin. Pract.*, **105**, 4, 153-158.
139. **Gaskin, F.S., Farr, S.A., Banks, W.A., Kumar, V.B. and Morley, J.E.,** 2004. Ghrelin-induced feeding is dependent on nitric oxide. *Peptides*, **24**, 913-918.
140. **Okay, G.E.,** 2006. HIV/AIDS hastalarında ELISA yöntemi ile *Cryptosporidium* türlerinin sıklığının araştırılması, *Uzmanlık Tezi*, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.
141. **Eckerson, H.W., Wyte, C.M. and La Du, B.N.,** 1983. The human serum paraoxanase/arylesterase polymorphism, *Am. J. Hum. Genet.*, **35**, 6, 1126-1138.
142. **Demirdaş, A.,** 2006. Ratlarda Oluşturulan Depresyonda Venlafaksin Tedavisinin Hipokampus Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü Üzerine Etkisi, *Yüksek Lisans Tezi*, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta.

143. **Eker, E.**, 1999. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller, *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu*, **17**, 157-168.
144. **De Kloet, E.R., Joels, M. and Holsboer, F.**, 2005. Stress and the brain: from adaptation to disease, *Nat. Rev. Neurosci.*, **6**, 463–475.
145. **Zimmermann, U., Kraus, T., Himmerich, H., Schuld, A. and Pollmächer, T.**, 2003. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients, *J. Psychiatr. Res.*, **37**, 193–220.
146. **Cassidy, W.L., Flanagan, M.B., Spellman, M. and Cohen, M.E.**, 1997. Clinical observations in manic-depressive disease: a quantitative study of 100 manic-depressive patients and 50 medically sick controls, *JAMA*, **47**, 423, 618–622.
147. **Kraepelin, E.**, 1990. Einführung in die Psychiatrische Klinik, Dreissig Vorlesungen, Leipzig, Barth-Verlag, 1901.
148. **Woodruff, R.A.J., Murphy, G.E. and Herjanic, M.**, 1967. The natural history of affective disorders. 1. Symptoms of 72 patients at the time of index hospital admission, *J. Psychiatr. Res.*, **5**, 255–263.
149. **Weissenburger, J., Rush, A.J., Giles, D.E. and Stunkard, A.J.**, 1986. Weight change in depression, *Psychiatry Research*, **17**, 4, 5, 41, 275-283.
150. **Kraus, T., Haack, M., Schuld, A., Hinze-Selch, D. and Pollmächer. T.**, 2001. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia, *Neuroendocrinology*, **73**, 243–247.
151. **Wren, A.M., Small, C.J., Fribbens, C.V., Neary, N.M., Ward, H.L. and Seal, L.J.**, 2002. The hypothalamic mechanisms of the hypophysiotropic action of ghrelin, *Neuroendocrinology*, **76**, 316–324.
152. **Kanehisa, M., Akiyoshi, J., Kitaichi, T., Matsushita, H., Tanaka, E. and Kodama, K.**, 2006. Administration of antisense DNA for ghrelin causes an antidepressant and anxiolytic response in rats, *Prog. Neuropsychopharmacol, Biol, Psychiatry*, **30**, 1403–1407.
153. **Lutter, M., Sakata, I., Osborne-Lawrence, S., Rovinsky, S.A., Anderson, J.G., Jung, S., Birnbaum, S., Yanagisawa, M., Elmquist, J.W., Nestler E.J. and Zigman J.M.**, 2008. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress, *Nat. Neurosci.*, **11**, 752–753.

154. **Kluge, M., Schüssler, P., Schmid, D., Uhr, M., Kleyer, S., Yassouridis, A. and Steiger, A.,** 2008. Ghrelin gene polymorphism is associated with depression, but not panic disorder, *Psychiatr. Genet.*, **18**, 257.
155. **Schmid, D.A., Wichniak, A., Uhr, M., Ising, M., Brunner, H., Held, K., Weikel, J., Sonntag, A. and Steiger, A.,** 2006. Changes of sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine, *Neuropsychopharmacology*, **31**, 832–844.
156. **Brunetti, L., Recinella, L., Orlando, G., Michelotto, B., Di Nisio, C. and Vacca, M.,** 2002. Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus, *Eur. J. Pharmacol.*, **454**, 189–192.
157. **Träskman-Bendz, L., Asberg, M., Bertilsson, L. and Thorén, P.,** 1984. CSF monoamine metabolites of depressed patients during illness and after recovery, *Acta Psychiatr Scand.*, **69**, 333–342.
158. **Sullivan, G.M., Mann, J.J., Oquendo, M.A., Lo, E.S., Cooper, T.B. and Gorman, J.M.,** 2006. Low cerebrospinal fluid transthyretin levels in depression: correlations with suicidal ideation and low serotonin function, *Biol. Psychiatry*, **60**, 500–506.
159. **Vaswani, M., Linda, F.K. and Ramesh, S.,** 2003. Role of SSRI in psychiatric disorder, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psy.*, **27**, 85–102.
160. **Gur, M., Yildiz, A., Demirbag, R., Yilmaz, R., Aslan, M., Ozdogru, I. and Erel, O.,** 2007. Paraoxonase and arylesterase activities in patients with cardiac syndrome X, and their relationship with oxidative stress markers, *Coron. Artery. Dis.*, **18**, 89–95.
161. **De Vriese, C., Hacquebard, M., Gregoire, F., Carpentier, Y. and Delporte, C.,** 2007. Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins, *Endocrinology*, **14**, 355–362.
162. **Horsten, M., Wamala, S.P., Vingerhoets, A. and Orth-Gomer, K.,** 1997. Depressive symptoms, social support, and lipid profile in healthy middleaged women, *Psychosom. Med.*, **59**, 521–528.

163. **Maes, M., Christophe, A., Delanghe, J., Altamura, C., Neels, H. and Meltzer, H.Y.,** 1999. Lowered omega 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesterol esters of depressed patients, *Psychiatry Res.*, **8**, 275–291.
164. **Selvi, Y., İnci, R., Kiran, U.K., Agargun, M.Y., Ozer, O.A. and Eryonucu, B.,** 2004. Postpartum depression and serum cholesterol level, *Clinical Psychiatry*, **7**, 48–50.
165. **Agargun, M.Y.,** 2002. Serum cholesterol concentration, depression, and anxiety, *Acta Psychiatr Scand.*, **105**, 81–83.
166. **Agargun, M.Y., Sekeroglu, M.R., Kara, H., Oezer, O.A., Tombul, T., Kiran, U. and Selvi, Y.,** 2002. Sleep-related violence and low serum cholesterol: a preliminary study, *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **56**, 195–198.
167. **Engelberg, H.,** 1992. Low serum cholesterol and suicide, *Lancet.*, **339**, 727–729.
168. **Buydens-Branchey, L., Branchey, M., Hudson, J. and Fergusson, P.,** 2000. Low HDL cholesterol, aggression and altered central serotonergic activity, *Psychiatry Res.*, **93**, 93–102.
169. **Beaumont, G.S., Skinner, V.O., Tan, T.M., Ramesh, B.S., Byrne, D.J., MacColl, G.S., Keen, J.N., Bouloux, P.M., Mikhailidis, D.P., Bruckdorfer, K.R., Vanderpump, M.P. and Srai, K.S.,** 2003. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase, *J. Biol. Chem.*, **278**, 8877- 8880.
170. **Aydin, S., Dag, E., Ozkan, Y., Erman, F., Dagli, A.F., Kilic, N., Sahin, İ., Karatas, F., Yoldas, T., Barim A.O. and Kendir, Y.,** 2009. Nesfatin-1 and ghrelin levels in serum and saliva of epileptic patients: hormonal changes can have a major effect on seizure disorders, *Mol. Cell Biochem.*, **328**, 1-2, 49-56.
171. **Barim, A.O., Aydin, S., Colak, R., Dag, E., Deniz, O. and Sahin, I.,** 2009. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment, *Clinical Biochemistry*, **42**, 2009, 1076–1081.
172. **Essizoglu, A. ve Yıldırım, E.A.,** 2009. Ruhsal bozuklukların psikobiolojisinde nitrik oksit, *Dicle Tıp Dergisi*, **36**, 1, 67-74.
173. **Zhang, J. and Snyder, S.H.,** 1995. Nitric oxide in nervous system, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **35**, 213-233.

174. **Yanik, M., Vural, H., Koctigit, A. and Tutkun, H.,** 2003. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia, *Neuropsychobiology*, **47**, 2, 61-65.
175. **Das, I., Khan, N.S., Puri, B.K., Obaydi, H., Eva, F.J. and Puri B.K.,** 1995. Elevated plasma calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **212**, 375-380.
176. **Herken, H., Uz, E., Özyurt, H., and Akyol, Ö.,** 2001, Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia, *Schizophr. Res.*, **52**, 289-290.
177. **Baba, H., Suzuki, T., Arai, H. and Emson, P.C.,** 2004, Expression of nNOS and soluble guanylate cyclase in schizophrenic brain, *Neuro. Repor.*, **15**, 4, 677-680.
178. **Atsuko, I.S., Reiji, Y., Hikaru, H., Wakako, U.N., Nobuhisa, U. and Jun, N.,** 2009. Effects of antidepressants on plasma metabolites of nitric oxide in major depressive disorder: Comparison between milnacipran and paroxetine, *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, **33**, 1451-1453.

ÖZGEÇMİŞ

10.08.1983 yılında Elazığ'ın Maden ilçesinde dünyaya geldim. İlk, orta ve lise öğrenimimi Maden'de tamamladım. 1999 yılında Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde okumaya başladım. 2003 yılında üniversiteden mezun oldum. 2003 yılında İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Öğretmenliği Bölümü'nde tezsiz yüksek lisans yapmaya başladım. 2005 yılında mezun oldum. 20.03.2007'de Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde biyolog olarak çalışmaya başladım. 2007-2008 Eğitim Öğretim Yılı Bahar Dönemi'nde Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Ana Bilim Dalı'nda tezli yüksek lisans yapmaya başladım. Halen Fırat Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'nda biyolog olarak çalışmaktayım.