

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**DEPRESİF BOZUKLUK VE ALT TIPLERİNDE GHRELİN, BÜYÜME
HORMONU, TRİGLİSERİD, KOLESTEROL VE ALT TIPLERİNİN
DÜZEYLERİ VE KLİNİK DEĞİŞKENLİKLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehtap (SARIBAŞ) TOPUZ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murad ATMACA

ELAZIĞ-2008

TEŞEKKÜR

Eğitimimde çok büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. A. Ertan TEZCAN, Doç Dr. Murat KULOĞLU, Doç Dr. Murad ATMACA'ya ve fedakarlığı için sevgili eşime şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<i>Sayfa</i>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	V
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3.1. DEPRESİF BOZUKLUKLAR	3
3.1.1. TANIM	3
3.1.2. TARİHÇE	3
3.1.3. EPİDEMİYOLOJİ	5
3.1.3.1. Sıklık	5
3.1.3.2. Cinsiyet	5
3.1.3.3. Yaş	5
3.1.3.4. Irk	6
3.1.3.5. Medeni Durum... ..	6
3.1.3.6. Sosyoekonomik Özellikler	6
3.1.3.7. Diğer Risk Faktörleri	6
3.1.4. ETİYOLOJİ	6
3.1.4.1. Biyolojik Etmenler	7
3.1.4.2. Genetik Etmenler	9
3.1.4.3. Psikososyal Etmenler	9
3.1.5. KLİNİK GÖRÜNÜM	11
3.1.5.1. Belirti ve Bulgular	11
3.1.5.2. Sınıflandırma ve Tanı Ölçütleri	15
3.1.6. KLİNİK SEYİR ve PROGNOZ	18
3.1.7. EŞLİK EDEN BOZUKLUKLAR	19
3.1.8. AYIRICI TANI	20

3.1.9. TEDAVİ	20
3.1.9.1. İlaç Tedavisi.....	20
3.1.9.2. Psikososyal Tedaviler	22
3.2. KOLESTEROL, TRİGLİSERİD, VLDL, LDL, HDL	22
3.3. GHRELİN.....	24
3.3.1. Ghrelin Sekresyon Mekanizması	25
3.3.2. Ghrelin ve Büyüme Hormonu	25
3.3.3. Ghrelin ve enerji dengesi	26
3.3.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	28
3.3.5. Ghrelin ve Ruhsal Rahatsızlıklardaki Önemi	29
4. GEREÇ ve YÖNTEM	30
4.1.Hasta Grupları	30
4.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar	31
4.2.1.Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu	31
4.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders) (SCID-I).....	31
4.3. Biyokimyasal Analiz	31
4.4. Uygulama	32
4.5. İstatistiksel Değerlendirme	32
5. BULGULAR	33
5.1. Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikler	33
5.2. Depresif bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Ghrelin Düzeyleri	34
5.3. Depresif bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Kolesterol Düzeyleri	35
5.4. Depresif bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin HDL Düzeyleri	36
5.5. Depresif bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin LDL Düzeyleri	37
5.6. Depresif bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin VLDL Düzeyleri	37
5.7. Depresif bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Trigliserid Düzeyleri	38
5.8. Ölçek Puanları	39
6. TARTIŞMA	40
7. KAYNAKLAR	47
8. ÖZGEÇMİŞ	62

TABLO LİSTESİ

	Sa yfa No
Tablo 1: Depresyonun belirti ve bulguları	12
Tablo 2: Depresyonda prognostik belirleyiciler	19
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun sosyo-demografik özellikleri	34
Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının Ghrelin düzeyleri	35
Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının Kolesterol düzeyleri	36
Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının HDL düzeyleri	36
Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının LDL düzeyleri.....	37
Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının VLDL düzeyleri	38
Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının Trigliserid düzeyleri	39

KISALTMALAR

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatrik Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)

ICD: International Classification of Diseases (Dünya Sağlık Örgütü Ruh Sağlığı sınıflaması)

ECA: Epidemiological Catchment Area

LC: Locus ceruleus

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

CRF: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör

CCK: Kolesistokinin

SSRI: Seçici Serotonin Reuptake İnhibitörleri

5HT: 5 Hidroksi triptofan

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

MAOI: Monoamino oksidaz inhibitörleri

TAD: Trisiklik Antidepresanlar

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoproteinler

LDL: Orta dansiteli lipoproteinler

HDL: Yüksek dansiteli lipoproteinlerden

TG: Trigliserit

GH: Growth hormon

GHS-R: Growth hormon salgılatıcı reseptör

GGDT: Ghrelin kökenli transkript

GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon

NPY: Nöropeptit Y

MCH: Melanin konsantre edici hormon

AGRP: Agouti-related protein

POMC: Propiomelanokortin

CART: Kokain ve anfetaminle regüle edilen transkript

NE: Norepinefrin

MDB: Majör depresif bozukluk

HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
SCID-I: DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders)
HPA: Hipotalamus-Pituituar- Adrenal Eksen
GHS: Growth hormon salgılatıcı
ARC: Arküat nukleus
VMN: Ventromediyal nukleus
DMN: Dorsomediyal nukleus
PVN: Paraventriküler nukleus
VKİ: Vucut kitle indeksi
5-HIAA: 5-hidroksi indol asetik asit
PLA₂: Fosfolipaz A₂
EKT: Elektrokonzulzif Tedavi

1. ÖZET

Son yıllarda, değişik ruhsal bozuklukların patofizyolojisini açıklamada ghrelin ile ilgili çalışmalar önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Depresif bozukluk (DB) etyopatogenezinde lipit profillerinin ve ghrelinin önemi bilinmemektedir. Bu çalışmada depresif bozukluk alt tiplerinde, serum ghrelin, kolesterol, trigliserit ve alt tiplerinin düzeyleri ve klinik değişkenlerle olan ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören, DSM -IV tanı ölçütlerine göre depresif bozukluk tanısı almış ve çalışma ölçütlerine uyan 50 depresif bozukluklu hasta ile 12 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara sosyodemografik ve klinik bilgi formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve SCID-I uygulanmıştır. Çalışma ölçütlerine uyan hasta ve kontrol gruplarında serum ghrelin, büyüme hormonu, trigliserid, kolesterol ve alt tiplerinin düzeylerine bakılmıştır.

Kontrol grubuyla, depresif bozukluklu hastalar arasında; HDL dışında, Ghrelin, kolesterol, trigliserid, VLDL ve LDL düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar belirlendi. Bu anlamlı farklılıklar major depresif bozukluk, distimik bozukluk ve BTA depresif bozukluk alttiplerinde de devam etmiştir.

Depresif bozukluklu hastalarda ghrelin ve tüm lipit profilleri arasında patofizyolojik bir ilişki olabilir. Bu ilişkinin distimik bozukluklu hastalarda daha belirgin olduğunu, bunun hastalığın süregenleşmesiyle bir ilişkisi olabileceğini ve depresif bozukluklar arasında fenomenolojik ayırmadan öte nörobiyolojik bir ayrımı da içerebileceğini speküle edebiliriz. Bütün bunların ötesinde de depresif bozukluklu hastaları ruhsal yönden takip ederken, lipit profillerini de serebrovasküler ve kardiyovasküler riskleri gözönünde bulundurarak takip etmemiz çok önemli gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: major depresif bozukluk, distimik bozukluk, ghrelin, büyüme hormonu, kolesterol

2. ABSTRACT

THE LEVELS of THE GHRELIN, GROWTH HORMONE, TRIGLICERID, CHOLESTEROL and SUBTYPES in the DEPRESSIVE DISORDER and SUBTYPES RESEARCH THE RELATIONSHIP WITH THE CLINICAL VARIABLE

Recently, the studies regarding ghrelin to examine the pathophysiology of various psychiatric disorders have been focused. It is unknown the importance of the lipid profiles and ghrelin in the depressive disorder (DD). In the present study, the values of serum ghrelin, triglyceride, cholesterol, and subtypes and its relationships with clinical variables in DD subtypes were evaluated.

The study comprised 50 depressive disordered patients who had applied to Firat University Firat Medical Center Department of Psychiatry as out - or in- patients and had been diagnosed with panic disorder according to the criteria of DSM -IV and 12 healthy controls. The patients were administered the sociodemographical data form, Hamilton Depression Rating Scale and SCID. In the patients and controls who were met the study criteria, serum ghrelin, growth hormone, triglyceride, cholesterol, and subtypes levels were obtained.

There were significant differences between VLDL, LDL, TG, total cholesterol and ghrelin levels in the DD with compared to controls but not for HDL levels. These significant differences continued in the subtypes of the DD with major depressive disorder, dysthymic disorder and depressive disorder not otherwise specified (NOS).

There may be a pathophysiological association between ghrelin and total lipid profiles in DD patients. These relationships are more clear in the dysthymic disorder and these are correlated with the chronicity of the disorder. In addition to them it is seen important the check of lipid profiles emphasized cerebrovascular and cardiovascular risks when we followed the depressive patients as psychologically .

Key words: Major depressive disorder ,dysthymic disorder, ghrelin, growth hormone , cholesterol

3. GİRİŞ

3.1. DEPRESİF BOZUKLUKLAR

3.1.1.TANIM

Depresyon sözcüğü; çökme, kendini kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Kelimenin kökeni olan “depress” sözcüğü ise, Latince “depressus” tan gelmektedir. Depressus Latince’de aşağı doğru bastırmak, bitkin, kederli ve donuklaştırmak anlamlarına gelmektedir.

Psikiyatrik açıdan depresyon; derin üzüntülü duygudurum içinde düşünce, konuşma ve hareketlerde yavaşlama; durgunluk, değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile fizyolojik işlevlerde yavaşlama gibi belirtileri içeren bir sendrom olarak tanımlanır. Depresif duygular (depresif duygudurum, “mood”) sağlıklı insanlarda istenmeyen ya da hayal kırıklığına neden olan yaşamsal olaylar karşısında ortaya çıkan, sıkıntı, üzüntü ve keder içeren duygusal tepkiler olup; yaşamın normal bir parçası olarak kabul edilebilir. Ancak klinikte ruhsal bir rahatsızlık olarak kabul edilen depresif bozukluk, duygusal bir tepkiden çok daha şiddetli ve kişinin yaşamını olumsuz olarak etkileyen, hatta onun tüm yaşamsal işlevlerini bozan, belirli belirti kümelerinden oluşan bir sendromdur (1, 2). Depresif bozukluk, klasik anlamda bir hastalık, “disease” olmayıp, birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilen ve etiyolojik olarak heterojen, ancak klinik görünümleri yönünden homojen bir sendromdur (2).

3.1.2.TARİHÇE

Duygudurum bozukluklarına ait gözlemler, değişik çağlarda değişik toplum ve farklı dinlerde yer almıştır. M.Ö. 1400 -1500 yıllarından beri Hindistan’da yaygın olan inanca göre; depresyonun nedeni şeytanlardır. Benzer inançlar eski Mısır ve Sümer mitolojilerinde de yer almıştır. Ancak ruhsal bozuklukların çağına özgü bilimsel yaklaşımla adlandırma ve sınıflandırma çalışmaları Hipokrat’la başlamıştır.

Hipokrat (M.Ö. 460-377) insanın duygudurumu ile beden sıvıları arasında bağlantı kurmuş ve ‘karasafra’ anlamına gelen melankoli terimiyle, karaciğer ve safra yollarındaki bozukluktan kaynaklanan durgunluk, ilgisizlik, isteksizlik, uykusuzluk, kaygı, yetersizlik ve intihar düşüncelerinin bulunduğu bir hastalık tablosu tanımlamıştır. Platon (M.Ö. 424-347) melankolinin nedenini doğa üstü güçlere bağlarken, Aristoteles (M.Ö. 384-322) bedensel, hayvansal ve mantıksal olarak üç

ruh durumundan bahsederek insanın hayvansal ruh durumunun etkisi altında kalmasının melankoliye neden olduğunu belirtmiştir. Celsus (M.S. 100'lü yıllar) ilk defa depresyon ile beyin ve merkezi sinir sistemi arasında yapısal bir yakınlaşmanın varlığını vurgulamıştır. Galenos (M.S. 131-201) melankolinin gelişimini, hastalığa yatkın kişilik yapısına, beynin ve iç salgı bezlerinin işlevsel bozukluklarına bağlamıştır. Orta çağda ruhsal bozuklukların ve hastalıkların tanımı ve sınıflandırılmasında İslam dünyası ağırlık kazanmıştır. Razi (M.S. 864-925), Aristoteles'in düşüncelerini izleyip geliştirirken; İbni Sina (M.S. 980-1037) melankoliyi, beynin bozuk bir işlevinden kaynaklanan ruh hastalığı olarak tanımlamıştır (3).

1621 yılında yazılmış olan "Melankolinin Anatomisi" adlı eserinde Burton, depresif hastaların duygularını, düşüncelerini ve yaşadıkları sıkıntıyı oldukça iyi tanımlamıştır. Falret 1854'de bazı depresyonlu hastaların zaman içinde taşkınlık geliştirdiklerini, sonra tekrar depresif dönemin ortaya çıkabildiğini gözlemlemiş ve bu durumu, dalgalanan delilik (la folie circulaire) olarak tanımlamıştır. Ondokuzuncu yüzyılda Alman psikiyatri ekolü, modern anlamda ruhsal hastalıkları sınıflandırmaya çalışmış ve Kahlbaum 1882'de mani ve melankolinin aynı hastalık sürecinin farklı dönemleri olduğunu tanımlamıştır (2).

Kraepelin 1895'de bugünkü anlamıyla 'depresyon' terimini kullanmıştır. XX. Yüzyılın başında Freud, yas ve melankoliyi ele almış ve depresyonun psikodinamiği üzerinde durmuştur. Freud'dan sonra depresyon bir kavram olarak yerleşmiş, bir bozukluk ya da hastalık olarak ayrıntılı tanımlaması ve sınıflandırılması yapılmıştır (4).

1952 yılında Psikiyatrik Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM - I) sınıflandırma sistemi ABD'de kullanıma girmiş ve o dönemde Adolf Meyer'in etkisinde kalan Amerikan psikiyatrisi bozuklukları reaksiyonlar olarak kabul etme eğiliminde olduğundan, depresyonu da; involusyonel psikotik reaksiyon, affektif reaksiyon tanımları altında ele almıştır. DSM-II sınıflandırması ise 1968'de reaksiyon tanımını kaldırarak 'majör affektif bozukluklar' ve 'depresif nevroz' olarak iki alt başlıkta toplamıştır. DSM-II sınıflandırması ile de 1980'de affektif bozukluklar; 'bipolar bozukluklar' ve 'majör depresif bozukluk' olarak ikiye ayrılmıştır. 1987'de DSM-III-R'da ise affektif bozukluklar terimi yerine 'duygu durumu (mood) bozuklukları' terimi tercih edilmiş ve depresyon; "bipolar bozukluklar", "majör depresyon", "distimi" ve "başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluklar" olarak

dört grupta sınıflandırılmıştır. DSM-IV sınıflandırması ise 1994’de “majör depresif bozukluk” tanımını getirmiştir (2).

Dünya Sağlık Örgütü’nün 1968’de yayınladığı ICD -8, 1979’da ICD-9 ve sonrasında yayınladığı ICD-10’da da benzer bir sınıflandırma sistemi kullanılmıştır.

3.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

3.1.3.1. Sıklık

Depresyon psikiyatrik hastalıklar arasında en sık görülenlerden biridir. Depresyonun yaşam boyu yaygınlığının genel olarak %15 dolayında olduğu, kadınlarda bu oranın %25’e kadar artabileceği bildirilmiştir (7). Yaşam boyu major depresyon prevalansı iki değişik çalışmada %4.4 -%19.6 ve %17 olarak verilmiştir (5, 6). Ülkemizde de depresyon yaygınlığı (%8 -20) diğer ülkelerdekine benzer oranlarda bulunmuştur (8).

3.1.3.2. Cinsiyet

Depresyonun kadınlarda erkeklerden iki kat fazla görülmesi hemen hemen evrensel olan bir gözlemdir. Cinsiyete göre ortaya çıkan bu farklılık genç ve orta yaşta daha belirgindir. Yaş ilerledikçe iki cinsiyet arasındaki fark azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada kadınlarda %20 -24, erkeklerde %10-16 oranında depresif belirti saptanmıştır (9). Hormonal farklılıklar, çocuk doğurmanın etkileri, kadınlar ve erkekler için psikososyal yüklenmelerin farklılığı ve öğrenilmiş çaresizlikle ilgili davranış modelleri bu farklılığın nedenleri olarak varsayılmaktadır (10). Kadınlarda ilk atağın doğum sonrası dönemde olması sıktır. Menapoz ise kadınlar için risk etkeni değildir. Yineleyici depresyonlar kadınlarda daha sıktır (13).

3.1.3.3. Yaş

Depresyon daha çok orta yaş hastalığıdır, orta yaşta ve 45 yaş altında daha sık görülür. Ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 20 -30 yaşlar arasındadır. Depresif bozukluk çocuklukta veya genç yaşta da yaygın olmam asına rağmen görülebilir. Yeni epidemiyolojik veriler 20 yaşın altındaki kişilerde depresyonun artmakta olduğunu öne sürmektedirler. Bu durum bu yaş grubunda alkol ve diğer maddelerin kullanımının artmış olmasıyla ilişkili olabilir (10).

3.1.3.4. Irk

Depresyon dağılımının ırklara ve etnik gruplara göre farklılık göstermediği ve ırklar arasında görülen bazı farklılıkların da; daha çok sosyoekonomik durumun etkisinden kaynaklandığını ileri sürenler yanında, siyah ırkta daha az oranda depresyon izlendiğini ileri sürenlerde vardır (11).

3.1.3.5. Medeni Durum

Depresyon ayrı yaşayan ya da boşanmış eşler arasında daha yüksek oranda izlenmektedir. Özellikle yakın zamanda eşinden ayrılan ya da eşini kaybedenlerde depresyon oranı çok yüksektir. Hiç evlenmemişler ile evlilerde risk daha düşüktür. Medeni durumdaki risk cinsiyetle de değişim göstermektedir. Bekar kadınlar, evlenmiş kadınlara göre daha az depresyon riski yaşarken, bunun tersine evli erkekler bekar erkeklerle göre daha az risk taşımaktadır. Yalnız yaşayan annelerde, evli olanlara göre, depresyon gelişme riski iki kat fazladır (2).

Eş kaybı, depresyonun ilk epizoduyla ilişkili bulunan önemli bir çevresel stres etkenidir (12).

3.1.3.6. Sosyoekonomik Özellikler

Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda depresyon daha sık izlenmekte, belirti süresi de daha uzun bulunmaktadır. Depresyon olgularında son 6 ay içinde işsiz kalma oranı depresyon olmayanlara göre 3 kat daha fazla bulunmaktadır (13).

Kırsal bölgelerdeki sosyal sistemin, kent yaşamındaki destek sisteminden daha iyi olduğu ve stresli yaşam olaylarının da daha az olduğu ileri sürülmektedir. Buna bağlı olarak kentlerde depresyon daha fazla görülebilir (2).

3.1.3.7. Diğer Risk Faktörleri

Aile öyküsünde depresyon olması, stresli yaşam olayları, kronik hastalık, göç, aşırı duygu dışı vurumu, evsiz olma, obsesif, oral -bağımlı, histriyonik kişilik özellikleri, içe dönüklük ve nörotizm depresyon için diğer risk faktörleri olarak sayılmaktadır (7, 14).

3.1.4. ETİYOLOJİ

Neden olabilecek etmenler biyolojik, genetik ve psikososyal olmak üzere üçe bölünebilir. Bu bölünme yapaydır. Çünkü, bu üç etmen de kendi aralarında etkileşmektedirler.

3.1.4.1. Biyolojik Etmenler

Biyojenik aminler: Üç biyojenik aminden (serotonin, norepinefrin, dopa min) birisinin ya da diğerinin eksikliğinin ve dolayısıyla fonksiyonlarında ortaya çıkan azalmanın depresyonun altında yatan biyolojik düzenek olduğu ileri sürülmektedir (15).

Noradrenalin: β adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında azalma olması ile klinikte elde edilen antidepresan yanıtlar arasında karşılıklı bir ilişkinin olması depresyonda noradrenerjik sistemin doğrudan rolünün olduğunu gösteren en önemli kanıttır. Diğer yandan presinaptik α_2 adrenerjik reseptörlerinin de depresyonda yerinin olduğu düşünülmektedir. Çünkü bu reseptörlerin uyarılması salıverilen norepinefrin miktarında azalmaya neden olmaktadır (16).

Serotonin: Serotonine özgü geri alım inhibitörlerinin depresyonun tedavisinde ileri derecede etkili olması depresyonun patofizyolojisinde yeri olan biyojenik amin nörotransmitterler arasında en önde gelenin serotonin olduğunu düşündürmektedir. Serotonin eksikliği depresyona zemin hazırlamaktadır (16). Bazı intihar eden hastalarda beyin-omurilik sıvısında (BOS) serotonin metabolitlerinin düşük bulunması, trombositlerdeki serotonin geri alım yerlerinin de düşük konsantrasyonlarda olduğunun bulunmuş olması depresyonun ortaya çıkmasında serotoninin önemini kanıtlayan diğer verilerdir (10).

Dopamin: Noradrenalin ve serotonin depresyon fizyopatolojisinde en sık anılan biyojenik aminler olmalarına rağmen, dopaminin de depresyonda rolü olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda elde edilen veriler dopamin aktivitesinin depresyonda azalmış, manide artmış olabileceğini göstermektedir. Dopamin konsantrasyonunu azaltan rezerpin gibi ilaçlar, ya da Parkinson hastalığı gibi dopamin konsantrasyonunun azalmasına yol açan hastalıklar depresif belirtilere neden olmaktadır. Dopamin konsantrasyonlarını arttıran tirozin, amfetamin, amineptin ve bupropion gibi ilaçlar da depresif belirtileri azaltırlar (10, 16).

Depresyon olgularında beyinde dopamin metaboliti olan homovanilik asit (HVA) düzeyi düşük bulunmaktadır. Araştırmalarda psikomotor inhibisyon gösteren olguların BOS'larında HVA düşük olarak bulunmaktadır. İntihar davranışı gösteren olgular için de bu bulgu geçerlidir (13).

Nöroendokrin düzenleme: Depresif bozukluklarla ilişkili ana nöroendokrin eksenler adrenal, tiroid ve büyüme hormonu eksenleridir. Tanımlanan diğer nöroendokrin anormallikler nokturnal melatonin salgılanmasının azalması, luteinizan

hormonda azalma, prolaktin salgılanmasında azalma ve erkeklerde testosteron düzeyinde düşüş olarak sayılabilir (16).

Biyolojik ritm hipotezi: Depresyonda uyku uyanıklık ritm değişiklikleri ve beden ısısı regülasyonunun duygudurum üzerine etkileri sirkadiyen ritm bozukluklarına yönelimi arttırmıştır (13). Uykuya dalmakta güçlük, sabah erken uyanma, sık uyanma, çok uyuma gibi uyku problemleri depresyonda sık görülür ve klasik belirtilerdir. Yapılan araştırmalar da depresif hastaların uyku elektroensefalografilerinde (EEG) anormallikler bulunmuştur. Sık görülen anormallikler uykuya geçişte gecikme, REM latansında kısalma, ilk REM döneminin süresinin uzaması ve anormal delta uykusudur (10).

Duyarlılaşma (kindling) görüşü: Bu görüşe göre yineleyen stres ve depresyonda izlenen nörokimyasal veya nöroendokrin değişiklikler limbik yapılarda duyarlılaşmaya neden olur. Bu şekilde her stres etkeni depresyonu kolaylaştırır, ataklar giderek ağırlaşır (13).

Nöroimmün düzenleme: Depresyonda bağışıklık sistemi bozulur. Bir başka görüş de henüz saptanmamış enfeksiyöz nedenlerin affektif hastalıklara neden olması görüşüdür. Bunlar viral enfeksiyonlar olabilir (13). Kortizol eksenindeki düzen bozukluğu bağışıklık durumunu etkileyebilir (10).

Beyin görüntüleme yöntemleri : Manyetik Rezonans (MR) çalışmalarında depresif hastaların kontrollere göre daha küçük kaudat çekirdeklere ve daha küçük frontal loblara sahip olduğu bildirilmektedir (17). Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmaları ile, depresyonda serebral kan akımında ve oksijen metabolizma hızında azalma, frontal kortekste, orbitofrontal kortekste ve kaudat çekirdekte fokal metabolik değişiklikler bildirilmiştir (18).

Adrenerjik-kolinerjik denge hipotezi: Beyinde adrenerjik ve kolinerjik sistemlerin denge içinde olduğu kabul edilmektedir. Bu dengenin bozulması, kolinerjik sistemin ağır basması durumunda depresyon olduğu; tersi durumda ise mani geliştiği ileri sürülmektedir (13).

Gama amino bütirik asit (GABA) sistemi: Depresyon olgularının yaklaşık 1/3'ünde GABA konsantrasyonu önemli ölçüde düşük bulunmaktadır. Bu durum olgular iyileştikten sonra en az 4 yıl daha sürmektedir (13).

N-metil-D-aspartat (NMDA) ve sigma reseptörleri: Birçok araştırmacı NMDA reseptör antagonizminin antidepresan etki için gerekli olduğunu ileri sürmektedir. Santral sinir sistemi (SSS)'nde nitrik oksid (NO) sentezi için başlıca

uyarımı sağlayan NMDA reseptörleridir. Dolayısıyla NO'in de depresyon etyopatogeneğinde rolü olabileceği düşünölmüştür. NMDA reseptör antagonistleri kortikal β adrenoseptör yoğunluğunu azaltırlar. Bu etki trisiklik antidepresanların etkisine benzer. Son zamanlarda yapılan hayvan deneyleri trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü klorgilin, sertrali n ve iprindolon sigma reseptörlerine bağlandığını göstermiştir. Sigma reseptörlerinin NMDA'ya nöronal yanıtı düzenlediği görüşü ileri sürölmektedir (13, 26, 27).

3.1.4.2. Genetik Etmenler

Duygulanım bozuklukları ailesel yatkınlık gösterir. Yakın akrab alarda hem depresyon hem de bipolar bozukluğun görölme sıklığı genel popölasyona göre 2 -5 kat daha fazladır. Depresyonda erken başlama yaşı ve birlikte anksiyete ve alkolizmin bulunması, daha güçlü genetikle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Evlat edinme çalışmaları ve ikiz çalışmaları da genetiği desteklemektedir. Üç evlat edinme çalışmasının ikisinde major depresif bozukluğun kalıtsal yönü ile ilgili güçlü genetik ilişki bulunmuştur (17). İkiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde major depresif bozukluk eşgörölme oranının %50, çift yumurta ikizlerinde eşgörölme oranının %5-25 olarak bulunmuştur. Bağlantı çalışmalarında ise; 11. Kromozomda yer alan tirozin hidroksilaz geni ile bipolar bozukluk arasında zayıf bir bağ bulunmakla birlikte, bu genin U alelinin major depresyonda intihar davranışı ile bağlantısı olduğu ileri sürölmektedir. Genetik olarak depresyona bir yatkınlık olduğu, ancak bu yatkınlığın çevresel nedenlerle etkileşerek depresyonun ortaya çıktığı kabul edilmektedir (7, 13, 17).

3.1.4.3. Psikososyal Etmenler

Psikoanalitik ve psikodinamik etkenler: Analitik yaklaşım depresyonu, hayali ve gerçek olarak kaybedilen objeye yönelik öfke ve saldırganlığın kendi benliğine dönmesi ile açıklamaktadır. Geri dönen öfke, depresyonun dinamik açıklamasında en iyi bilinen formölasyondur. Freud'a göre, yaşamın ilk yıllarında kişiler arası ilişkilerden kaynaklanan düş kırıklıkları, erişkinlik yıllarında ambivalan sevgi ilişkilerinin doğmasına yol açarak depresyona yatkınlık sağlar. Freud'a göre depresyonda bir nesne kaybı da söz konusudur. Bu, yastaki gibi gerçek bir nesne kaybı olabileceği gibi, sevilen bir kişi tarafından terk edilme, aşāılanma, başarısızlık, hatalar vb. durumlar da olabilir. Bunların dışında bir de bilinçdışı hayali

kayıplar söz konusudur. Bunlar daha çok erken anne -çocuk ilişkilerinden başlayıp bütün psikososyal gelişim dönemlerinde süren ve bugüne kadar gelen bazı süreçlerle ilgilidir. Gerçekten depresif kişilerde libidinal bir regresyon söz konusu olup, bu regresyon oral ve anal döneme kadar uzanabilir (13, 19, 20).

Ego psikolojisi kuramcısı Jacobson'a göre çocuklardaki ego biçimlenme sürecinde anne-baba omnipotensiyle ilgili katı-cezlandırıcı-olumsuz algılamalar sonucu, ebeveyn imgesi değerini yitirmekte ve bu durum çocuğun benlik saygısının yıkımına öncülük etmektedir (13, 19).

Ayrıca Karl Abraham, depresyonun oral ve anal sadistik özelliklerdeki çatışmalardan kaynaklandığını öne sürmüştür. Bu kişilerdeki anal özellikler; hostile, kendilik organizasyonu ve dezorganizasyonu ile ilgili zihin meşguliyetine karşı bir savunma olarak kabul edilmektedir. Burada en büyük savunma desteği reaksiyon formasyondur. En çok kullanılan savunma düzenekleri; değersizleştirme, pasif agresyon, yansıtma, güçsüzlük olarak yaşantılama (hipokondriasis), yansıtılma özdeşim ve acting-out (dışavurum)'dur (7, 21).

Melanie Klein ise depresyonun etyolojisinde nesne ilişkileri üzerinde duran ilk analisttir. Normal olarak bebek zaman zaman nefret ettiği annesinin (engelleyen, "kötü" nesne) ve sevdiği annesinin (ödüllendiren, "iyi" nesne) bir ve aynı kişi ("bütün" nesne) olduğunu öğrenir. Çocuk bu iki "parça nesne" yi (iyi ve kötü) bütünleştiremezse, yaşamının daha sonraki evrelerinde depresyon geliştirebilir (16).

Bilişsel model: Beck'e göre ruhsal bozuklukların kökenleri zihinseldir. Beck depresyon modelini özel bilişsel bozukluklar üzerine kurmuştur. Depresyona yatkın kişilerde doğumdan beri giderek güçlenmiş, kendisine, dünyaya, geleceğe karşı çarpıtılmış olumsuz şemalar vardır. Kişide, negatif benlik algısı, çevre ve yaşam olaylarının negatif yorumu, geleceğe ilişkin olumsuz görüşler gibi bilişsel bozukluklar bulunur. Umutsuzluk ve çaresizlik bu bilişsel yapı üzerinde gelişmektedir (13, 22).

Öğrenilmiş çaresizlik modeli: Seligman'a göre depresyondaki kişi çaresizlik içinde olduğunu öğrenmiştir. Bu görüşe göre, çökkünlük çocukluktan beri acılı uyarılarla karşılaşınca bunlardan kaçmayı, kurtulmayı bilememe ve çaresiz kalma durumudur. Uyarandan kaçma yolları kapalı tutularak hoş olmayan bir uyarana tıbbi tutulan fareler, bir süre sonra uyarandan kaçma yolları açıldığında bu uyarandan kaçmamaktadır. Benzer şekilde gerçekten uzun süre kötü koşullarda yaşayan veya çalışan insanların çare olduğu halde çaresizlik içine düştüğü görülmektedir (1, 13).

Davranışçı görüş: Depresyon bir dizi maladaptif davranış yanıtlarıdır. Hasta rolü ile kazanç sağlamak olasıdır ve bu bir uyum şeklidir (23).

Varoluşçu görüş: Yaşamın anlam ve amacının yok olduğunu hisseden bireylerde depresyonun ortaya çıktığını öngörmektedir (23).

Premorbid kişilik yapısı: Kişiyi depresyona yatkın kılan tek bir kişilik özelliği ya da tipi saptanmamıştır. Ancak bazı kişilik özelliklerine ya da kişilik bozukluklarına sahip kişiler depresyona daha çok yatkınlık göstermektedir. Obsesif kompulsif, depresif ve pasif-bağımlı kişilikler, kişiler arası duyarlılık, nevrotiklik, benlik saygısı düşüklüğü, obsesif özellikler, engellenme eşiğinin düşüklüğü, destek ve onay için başkalarına bağımlılık, duygulanımda oynaklık depresyona yatkınlık oluşturabilir (2, 13).

Sosyal etkenler: Depresif bozukluklarda psikososyal etkenlerin rolü önemlidir. Son 6 ay içerisinde olumsuz yaşam olayına maruz kalanlarda depresyon ve intihar riskinin 6-7 kat arttığı bildirilmiştir. Anne ve babanın 11 yaşından önce kaybı, bir kişinin eşini ya da çocuğunu yitirmesi, ileride depresyon gelişebileceğini göstermesi açısından bağlantılı yaşam olayları olarak gösterilmiştir. Ayrıca evlilikteki ayrılma-boşanmalar, çocuk doğurma, ilk defa işe başlama, işsizlik, aileden ayrılma, orta yaş krizi, ekonomik sorunlar ve beden sağlığının yitirilmesi gibi psikososyal stres etmenleri (PSSE) depresif bozukluğu ortaya çıkaran diğer olumsuz yaşam olayları olabilir (7).

3.1.5. KLİNİK GÖRÜNÜM

3.1.5.1. Belirti ve Bulgular

Depresif duygudurum ve ilgi kaybı ya da zevk alınan etkinliklerden zevk alınamıyor olması, depresyonun anahtar semptomlarıdır. Hastalar çoğu kez depresif duygudurumu “ıstırap veren duygusal bir ağrı” olarak tanımlarlar. Hastaların yaklaşık %80’i uyku sorunundan, %97’si enerji ve istek azlığından yakınır. Hastaların birçoğunda iştah azalması ve kilo kaybı vardır. Bazı olgularda önde gelen belirti anksiyete olabilir ve olgular ajitasyon gösterebilirler. Benlik saygısında azalma veya kaybolma değişmez belirtidir (13, 16).

Hastaların yaklaşık %50’si semptomlarının diurnal değişkenlik gösterdiğini tanımlar. Bu hastaların semptomlarında sabahları bir artma ve akşama doğru bir azalma görülür.

Depresyondaki hastaların yaklaşık 2/3'ü intihar etmeyi düşünür ve %10 -15'i intihar girişiminde bulunur. Hastalar genellikle düzelmeye başladıkları ve intiharı tasarlayabilecek ve bunu uygulayabilecek gücü kendilerinde buldukları zaman intihar girişiminde bulunurlar (13).

Depresyonun belirti ve bulguları genel olarak emosyonel, psikolojik, bilişsel, sosyal, nörovegetatif ve psikotik olarak betimlendirilir (13) (Tablo 1).

Tablo 1. Depresyonun belirti ve bulguları

Emosyonel	Sosyal
-Benlik saygısı düşüklüğü, yetersizlik ve güvensizlik -Üzüntü ve hüzn -Anksiyete -İrritabilite -Apati -Anhedonia	-Sosyal geri çekilme, yalnızlık -Sosyal-mesleki işlevlerde bozulma -Evlilik ve iş sorunları -Parasal sorunlar
Psikolojik	Nörovegetatif
-Suçluluk -Umutsuzluk -Çaresizlik, değersizlik -Zevk alma yetisi kaybı	-Enerji azlığı, yorgunluk -Psikomotor ajitasyon, davranışlarda yavaşlama -İnsomnia,hipersomnia -Libido azlığı -İştah ve kilo değişiklikleri -Duygulanımda diurnal değişme -Kabızlık -Baş ağrısı
Bilişsel	Psikotik belirtiler
-Obsesif düşünceler ve ruminasyonlar -Bellek bozukluğu -Konsantrasyon bozukluğu -İntihar düşünceleri	-Sanrılar -Varsanılar

Genel görünüm ve dışa vuran davranış: Çökkün bir hastada genel olarak yüz çizgileri belirgin, alın çizgileri derinleşmiş, omuzlar çökük, yüz üzüntülü ve az bakımlı bir görünüm vardır. Genelde yere bakıyorlardır ve göz hareketlerinde azalma, göz kırpmaya hızları azalmış olabilir. Durgunluk göze çarpar ve ağır hastalarda uzun süre yatakta yatma derecesinde olabilir. Ancak özellikle yaşlı hastalarda psikomotor ajitasyon da görülebilir. Ellerini oğuşturup durma ve saç çekme ajitasyonun en sık görülen semptomlarıdır (1, 16).

Konuşma ve ilişki kurma: Konuşma alçak sesli ve yavaştır. Hastadan yanıt almak güç olabilir. Sorulara tek kelimelik ve gecikerek yanıt verirler. Çok ağır depresyonda mutizm görülebilir ve ilişki kurmak güçtür (1, 10).

Duygulanım bozuklukları: Klinik depresyonun temel niteliği depresif (çökkün) duygudurum, ilgi azlığı, anhedoni ve bunaltı halidir. Depresif duygudurumu depresyonun temel özelliğidir ve hemen her hastada izlenir. Çökkün duygudurumu yaşamaktan zevk alamama, karamsarlık, kendini kederli ve elemli hiss etme, umutsuzluk, mutsuzluk, hü zün ve kötümser düşüncelerle karakterize olup; devamlılık gösteren bir durumdur. Hastaların büyük kısmı özellikle sabahları kendilerini çok karamsar, sıkıntılı ve çökkün hiss ederler. Depresyon ilerledikçe kendilerini tüm gün boyunca kötü hissetmeye başlarlar. Melankolik ve psikotik özellikli depresyonlarda çökkün duygudurum daha ağır izlenir. Hastada depresif duygudurum ile birlikte değişik etkinlik ve sorumluluklara karşı ilgi kaybı izlenir. Olağan etkinlikler, iş, özel zevkler, bireysel ilişkiler, cinsel aktivitede dahil olmak üzere hiçbir şeyden zevk alamazlar. Olguların %70-80'inde depresyona anksiyete eşlik eder. Anksiyete klinik pratikte depresif duygudurum ve anhedoniden sonra üçüncü sıklıkla izlenir. Anksiyeteli hastalar sıkıntı ve bunaltı içinde olup; kendilerini gergin hiss ederler ve rahatlayamazlar. Anksiyete endojen depresyonlarda depresif duygudurumla birlikte ve genellikle sabah saatlerinde yoğun olarak izlenirken; atipik depresyonlarda akşam saatlerinde artış gösterir (1, 2, 13, 16).

Düşünce bozuklukları: Düşünce sürecinde; hastaların konuşmaları yavaşlamıştır, konuşma sanki büyük bir çaba gerektiriyor gibidir, ses tonları alçalmıştır. Hastaların yaklaşık %10'unda, düşünce sürecinin durması (blok), ağır düşünce içeriği yoksulluğu, konuşma azlığı ve ağır teğetsel konuşma ile belirli belirgin düşünce süreci bozukluğu semptomları görülebilir (16).

Düşünce içeriğinde; suçluluk ve değersizlik, olumsuz düşünceler, kararsızlık, hipokondriyak uğraşlar, obsesif uğraşlar ve fobiler, intihar düşünceleri gibi çeşitli düşünce örnekleri izlenebilir. Depresyondaki hastaların kendileri ve dünya hakkında genelde olumsuz düşünceleri vardır. Kayıp, pişmanlık, suçluluk düşünceleri genellikle hezeyan düzeyinde değildir. Depresyondaki hastanın hissettiği umutsuzluğun derecesi depresyonun şiddetinin önemli bir ölçüsüdür ve intihar olasılığının da bir göstergesidir. Depresyondaki hastalar kendilerine olan güvenlerini yitirmişlerdir. Benlik saygısında azalma depresif hastaların çoğunda görülen önemli bir belirtidir. Depresyonlu hastaların %75'inde ölme isteği ve intihar düşüncesi izlenir. Özellikle melankolik özellik gösteren depresyonda intihar daha fazla görülür (2, 16).

Bilişsel bozukluklar: Depresyondaki hastaların bilinçleri açıktır. Çok ağır,

durgun, uyuşuk çökkünlüklerde bazen bilinç bulanıklığı izlenimi olabilir. Hastalar sıklıkla unutkanlıktan yakınrlar. Fakat gerçek bir bellek bozukluğu yoktur. Unutkanlık yakınması ağır üzüntü, sıkıntı ve dikkat azalmasına bağlıdır. Zaman, yer ve kişilere karşı yönelim bozukluğu yoktur. Zaman çok zor geçer, hiç bitmeyecekmiş gibi uzar. Ağır seyreden depresyonlarda ve yaşlılarda izlenen depresyonlardaki bilişsel bozukluklar, demans belirtileri ile karıştırılabilir. Buna yalancı demans (psödodemans) adı verilir (1, 2).

Algı bozuklukları: Depresif hastalarda nadiren sanrı ve varsanılar görülebilir. Sanrıları ve varsanıları olan depresif hastalara psikotik özellikli depresif bozukluk tanısı konur. Bu algısal bozuklukların içeriği genellikle duygudu rumla uyumludur. Depresif bir hastada duygudurumla uyumlu sanrılar, suçluluk, günahkarlık, değersizlik, güçsüzlük, başarısızlık, kötülük görme ve son dönem bedensel bir hastalığa sahip olduğuna inanma şeklinde olabilir. Varsanılar da psikotik özellikli depresif ataklarda görülür. Ancak daha nadirdir (2, 10).

Davranış bozuklukları: Depresyonun ortaya çıkmasıyla birlikte psikomotor retardasyon adı verilen çoğu kez fizik etkinlikte azalma ve toplumdan uzaklaşma görülür. Psikotik ve melankolik tip depresyonlarla, bipolar hastalığın depresif döneminde bu yavaşlama daha çok dikkati çeker. Ağır depresif hastalarda bunların yerine belirgin bir psikomotor ajitasyon görülebilir. Ajite depresyonlarda anksiyete önde gelen özelliktir ve durmaksızın gezinme, sıkıntıyla ellerini oğuşturma ve inleyip durma gibi belirtilerle kendini gösteren bir huzursuzluk hali vardır. Daha çok artmış motor etkinlik olarak gözlenen ajitasyonda hasta huzursuz ve gergin olduğunu bildirir (2, 16).

Fizyolojik belirtiler: Enerji azalması, iştah azalması ve kilo kaybı, cinsel istek kaybı ve uyku düzensizlikleri depresyonun karakteristik özellikleri olan bazı bedensel belirtilerdir. Enerjide azalma, yorgunluk ve bitkinlik kadınlarda daha çok izlenir. Kişi gündelik işlerini yerine getirmek için ge rekli gücü kendinde bulamaz, en basit işler bile büyük çabayı gerektirir hale gelir. Depresyondaki hastalarda iştah genellikle azalmıştır ve belirgin kilo kaybı ile sonuçlanır. Cinsel istek kaybı da depresyondaki hastalarda görülen hemen hemen evrensel bir belirtidir ve tedaviyle geç düzelmektedir. Depresyondaki erkek hastalarda cinsel ilgide azalma, ereksiyon zorluğu, ejakülasyonun gerçekleşmemesi ya da empotans gelişebilir. Kadınlarda da cinsel ilgi azalır, bunu fazla dile getirmezler ve herhangi bir ist ek olmaksızın cinsel etkinlik sürdürülüyor olabilir. Uyku bozuklukları hastaların %90'ında görülmektedir

ve genellikle bildirilen ilk belirtiler arasındadır. Çoğunlukla uykuya dalma bozulmuştur. Yaş ilerledikçe uyku düzensizliklerinin de daha fazla arttığı izlenir. Hastaların küçük bir kısmında aşırı uyuma (hipersomnia) görülür ve iştahtaki artışla birlikte atipik özellik gösteren depresyonlu hastalarda gözlenir (2, 16).

3.1.5.2. Sınıflandırma ve Tanı Ölçütleri

Psikiyatrik hastalıkların uluslar arası sınıflandırılması amacıyla, Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından DSM-IV ve Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması (ICD -10) kullanılmaktadır.

DSM-IV tanı ölçütlerine göre depresif bozukluklar (24) ;

Major depresif bozukluk (MDB): Bir ya da birden fazla major depresif epizodla belirlidir. En az iki hafta süren depresif duygudurum ya da ilgi kaybının yanı sıra diğer depresyon semptomlarından en az dördünün bulunması gerekir.

Distimik bozukluk: En az iki yıl boyunca hemen her gün depresif duygudurumun bulunmasının yanı sıra bir major depresif epizodun tanı ölçütlerini karşılamayan diğer depresif semptomların bulunması ile belirlidir.

Başka türlü adlandırılmayan (BTA) depresif bozukluk : MDB, distimik bozukluk, depresif duygudurum ile giden uyum bozukluğu ya da karışık anksiyete ve depresif duygudurum ile giden uyum bozukluğu için tanı ölçütlerini karşılamayan, depresif özellikler gösteren bozuklukları (ya da yetersiz ve çelişkili bilgilerin olduğu depresif semptomları) kapsamaktadır. Bu grupta; premenstrüel disforik bozukluk, minor depresif bozukluk, rekürren kısa depresif bozukluk, şizofreninin postpsikotik depresif bozukluğu mevcuttur.

DSM-IV'de tanısız özgüllüğü artırmak için; 'hafif, orta derecede, psikotik özellikleri olmayan ağır, psikotik özellikleri olan ağır, kısmi remisyonunda, tam remisyonunda, kronik, katatonik özellikler gösteren, melankolik özellikler gösteren, atipik özellikler gösteren, postpartum başlangıçlı' belirleyicileri kullanılabilir. Epizodların yapısı ve MDB için ise uzunlamasına gidiş belirleyicileri (epizodlar arasında tam düzelme olan ya da olmayan), mevsimsel yapı gösteren belirleyicileri kullanılabilir. Distimik bozuklukta kullanılan belirleyiciler ise erken başlangıçlı (21 yaşından önce başlamışsa), geç başlangıçlı (21 yaşından sonra başlamışsa) ve atipik özellik belirleyicileridir.

DSM-IV'e göre MDB tanı ölçütleri

- A. İki haftalık dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması, semptomlardan en az birinin depresif duygudurum veya ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.
1. Hastanın kendisinin bildirmesi (kendisini üzgün ya da boşlukta hissetme) ya da başkalarının gözlemesi (ağlamaklı bir görünümün varlığı) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum (çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir).
 2. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma, artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarının gözleniyor olması gerekir).
 3. Diyetle bağlı olmayan önemli derecede kilo kaybı veya kilo alımının olması (ayda vücut kilosunun % 5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış veya artmış olması (çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması).
 4. Hemen her gün insomnia ya da hipersomninin olması.
 5. Hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retarda syonun olması.
 6. Hemen her gün yorgunluk, bitkinlik ya da enerji kaybının olması.
 7. Hemen her gün değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (sanrısallabilir) olması.
 8. Hemen her gün düşünme ya da düşüncelerini belli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma veya kararsızlık olması.
 9. Yineleyen ölüm düşünceleri, 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, toplumsal ve mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

- D. Bu semptomlar bir madde kullanımının (kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- E. Bu semptomlar yasla 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 veya psikomotor retardasyonla belirlidir (24).

DSM-IV'e göre Distimik Bozukluk tanı ölçütleri

- A. Hastanın ya kendisinin bildirmesi ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, en az iki yıl ve hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum (çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir ve süresi en az bir yıl olmalıdır).
- B. Depresyondayken aşağıdakilerden en az ikisi (ya da daha fazlası) bulunur:
1. İştahsızlık ya da aşırı yemek yeme
 2. Uykusuzluk ya da aşırı uyku
 3. Düşük enerji düzeyi ya da yorgunluk
 4. Düşük benlik saygısı
 5. Düşüncelerini yo ğunlaştırma güçlüğü ya da karar vermede güçlük
 6. Umutsuzluk duyguları
- C. Bu bozukluğun iki yıllık bir dönemi sırasında (çocuklar ve ergenler için bir yıl) kişide, bir seferde iki aydan daha uzun süren, A ve B maddelerindeki belirtilerin olmadığı bir dönem hiç olmamıştır.
- D. Bu bozukluğun ilk iki yılı (çocuklar ve ergenlerde ilk bir yılı) boyunca majör depresif atak geçirilmemiştir; yani bu bozukluk kronik majör depresif bozukluk ya da kısmi remisyonunda majör depresif bozukluk olarak daha iyi açıklanamaz.
- E. Daha önce bir manik atak, bir mikst atak ya da bir hipomanik atak geçirilmemiştir ve siklotimik bozukluk için tanı ölçütleri hiçbir zaman karşılanmamıştır.
- F. Bu bozukluk sadece şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi kronik psikotik bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamıştır.

- G. Bu belirtiler bir madde kullanımının (kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- H. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya, toplumsal ve mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur (24).

3.1.6. KLİNİK SEYİR ve PROGNOZ

Depresif bozukluğun doğal seyri, olumlu ya da nötr hayat olayları, destekleyici sosyal çevre gibi özgül olmayan etkenlerle iyileşmeyi ya da kendiliğinden düzelmeyi içerir. Majör depresyon düzelme ve nüks dönemleri ile seyreden, ömür boyu sürebilen bir hastalıktır. Yaklaşık 20 yıllık bir dönemde ortalama atak sayısı 5-6'dır. Erkeklerde kadınlardan daha fazla süregenleşme eğilimi görülür.

Depresyon herhangi bir yaşta başlayabilir. Ortalama başlangıç yaşı 20'li yaşların ortalarıdır. Tam bir majör depresif epizod başlamadan önce anksiyete semptomları ve hafif depresif semptomlardan oluşan bir prodromal dönem haftalar ya da aylarca sürebilir. Tedavi edilmemiş bir depresif atak yaklaşık 6-13 ay, tedavi edilen çoğu atak ise yaklaşık 3 ay kadar sürer. Hastalığın seyri ilerledikçe hastalar daha sık ve daha uzun süren ataklar geçirmeye başlarlar. Majör depresyonlu bireylerin yaklaşık %50-60'ının ikinci nöbeti geçirmesi, ikinci nöbeti geçirenlerin %70'inin üçüncü nöbeti geçirmesi, üçüncü nöbeti geçirenlerin %90'ının dördüncü nöbeti geçirmesi beklenir. En yüksek nüks riski, düzelmeden sonraki ilk birkaç ay içindedir. Bir kez majör depresyon nöbeti geçiren bireylerin %5-10 kadarı da ileride manik nöbet geçirme riski taşırlar (2, 16, 25).

MDB epizodları, çoğu zaman sevilen birinin ölümü ya da boşanma gibi ağır bir stres etmeni sonrası ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar, psikososyal olayların birinci ya da ikinci epizodların tetiklenmesinde daha sonraki epizodlara göre daha önemli rolleri olduğunu göstermiştir (16).

Depresyonun seyrinde iyi ve kötü prognostik göstergeleri tanımlamaya çalışan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Tablo 2'de depresyondaki iyi ve kötü prognostik belirleyicileri özetlenmiştir (2,10).

Tablo 2. Depresyonda prognostik belirleyiciler

İyi prognoz belirleyicileri	Kötü prognoz belirleyicileri
İleri yaşta başlaması	Erken yaşta başlaması
Psikotik özelliklerin bulunmaması	Psikotik özelliklerin varlığı
Tedaviye erken başlanması	Tedaviye geç başlanması
Hastaneye yatış sayısı ve süresinin az olması	Sık hastaneye yatma
Olumlu aile, iş ve uğraşı koşulları	PSS etkenlerinin fazlalığı
Ailede affektif hastalık öyküsü olmaması	Ailede affektif hastalık
İşlevselliğin iyi düzeyde olması	İşlevselliğin düşük olması
Komorbid psikiyatrik bozukluk olmaması	Komorbid psikiyatrik bozukluk
Kişilik bozukluğu olmaması	Kişilik bozukluğu bulunması

3.1.7. EŞLİK EDEN BOZUKLUKLAR

Anksiyete

Önemli anksiyete belirtileri sıklıkla önemli depresyon belirtileri ile birarada bulunabilir. Hem anksiyete, hem de depresyon belirtileri gösteren hastalarda iki ayrı hastalık sürecinin mi bir arada bulunduğu ya da bu iki belirti grubuna tek bir hastalık grubunun mu neden olduğu tartışmalıdır. Her iki grup hasta karışık anksiyete - depresif bozukluğu olan hasta grubunu oluşturabilirler.

Alkol-madde bağımlılığı

Alkol bağımlılığı sıklıkla duygudurum bozukluklarıyla bir arada bulunur. Yapılan çalışmalar kadınlarda alkol bağımlılığının erkeklerdeki alkol bağımlılığından daha fazla depresyonla birlikte olduğunu göstermektedir. Alkol bağımlılığının dışında diğer madde kullanımına bağlı bozukluklar da depresyonla sıklıkla birliktelik gösterir. Depresyondaki hastalar depresyonlarından kurtulmak için kokain, amfetamin gibi uyarıcıları sıklıkla kullanırlar.

Tıbbi durumlar

Depresyon özellikle yaşlılarda tıbbi durumlarla sıklıkla bir aradadır. Çoğu çalışma eşlik eden majör depresif bozukluğun tedavi edilme sinin, kanser dahil olmak üzere altta yatan tıbbi bozukluğun seyrini düzelttiğini göstermektedir (10).

3.1.8. AYIRICI TANI

Depresif bozukluklar çok yaygın hastalıklardan biridir. 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. Bir çok nörolojik ve tıbbi bozukluklar ve farmakolojik ajanlar depresyon belirtilerine yol açabilirler. Depresif belirtileri en sıklıkla ortaya çıkaran nörolojik hastalıklar Parkinson hastalığı, demanslar, epilepsi, serebrovasküler hastalıklar ve tümörlerdir. Depresif belirti gösteren hastalar da psikiyatrik ayırıcı tanıda siklotimi, kişilik bozukluğu, yas, depresif duygudurumla birlikte giden uyum bozukluğu, anksiyete bozuklukları, somatoform bozukluğa bağlı depresyon, yeme bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, sanrılı bozukluklar, negatif bulguların ön planda olduğu şizofreni, demans, diğer organik beyin sendromları, şizoaffektif bozukluk akla gelmelidir (10, 13).

3.1.9. TEDAVİ

3.1.9.1. İlaç Tedavisi

Günümüzde çok sayıda etkin klinik müdahalelerin varlığına rağmen, ilaç tedavisi etkin depresyon tedavisi için köşe taşıdır. İlaç tedavisi özellikle şiddetli depresif hastalarda ilk tedavi seçeneğidir (28). Depresyon tedavisinde etkin ve özgül ilaç tedavileri 40 yıldır mevcuttur. Özgül farmakoterapinin kullanımı depresif hastanın bir ay içinde iyileşme şansını yaklaşık iki katına çıkarmıştır. Depresif bozuklukta antidepresanlar kullanılmaktadır. Tüm antidepresanların tedavi edici etkilerinin ortaya çıkması üç-dört hafta alır. Düzelme sıklıkla ilk olarak uyku ve iştahla görülür. Konsantrasyon yetisi ve kişilerarası temas yetisi daha sonra artar. İlaç tedavisi 12-18 ay sürdürülmelidir. Doz belirtilerin tekrarlamamasını sağlayacak düzeyde tutulmalıdır. MDB'nin hayat boyu seyri açısından erken relapsların kritik önemi vardır. Antidepresan ilaçların uzun süre kullanımları ilk atağın yinelemesini ve daha sonraki atakların ortaya çıkışını önleyebilmektedir (10, 13).

Depresyon tedavisinde tüm antidepresanlar eşit etkinliktedir. İlaç seçiminde yan etkiler, komorbid diğer tıbbi durumlar, daha önce has tanın ilaçlara verdiği yanıt ve daha önce ailede ilaçlara verilen yanıtlar göz önüne alınması gereken etmenlerdir (2).

Atipik belirtiler gösteren olgularda MAO inhibitörlerinin daha etkin olduğuna ilişkin kanıtlar vardır. MAO inhibitörleri distimide de etk indir. Psikotik özellikli depresyonlarda antidepresanlar tek başına yetersizdir, tedaviye antipsikotik eklemek gerekir (2, 13).

Tüm antidepresanların mani-hipomani oluşturma riski vardır. Bupropion ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), venla faksin ve irreversibl MAO inhibitörleri ile mani oluşma riskinin daha az olduğu öne sürülmektedir (2).

Dirençli depresyonlarda tedaviye lityum, tiroid hormonları, uyarıcılar ve öncü maddeler (L-triptofan gibi) eklenmesi terapötik etkiyi artırır (13).

Antidepresanların etki mekanizması ve sınıflandırılması: Antidepresan ilaçlar, nörotransmitterlerin geri alımını bloke edebilir ve belli reseptörleri antagonize edebilir. Bazı antidepresanlar ise katekolaminler, serotonin ve diğer biyogenik aminlerin yıkımında önemli etkinliği olan MAO enzim etkinliğini engeller ve böylece sinir aralığına salınım için bulundurulmuş nörotransmitterlerin yoğunluğunu artırırlar (13).

Bütün antidepresanların kronik olarak uygulanması, farklı yollarla da olsa sinaptaki serotonin etkinliğini artırır. SSGİ'ler 5-HT 1A ve 1B otoresptörlerinin işlevsel etkinliğini azaltarak serotonerjik iletiyi artırırlar. Trisiklikler, postsinaptik 5-HT reseptörlerinin yanıtılığını artırarak 5-HT nörotransmisyonunu artırırlar. MAO inhibitörleri ve 5-HT 1A agonistleri somatodentritik otoresptörleri desensitize ederek serotonerjik işlevi artırırken, terminal 5-HT otoresptörlerini etkilemezler (29).

Ülkemizde depresyon tedavisinde en çok kullanılan ilaç grupları şu şekilde gruplandırılmaktadır (1):

1. Trisiklik antidepresanlar
2. Trisiklik olmayan antidepresanlar:
 - a. Tetrasiklikler ve başka yeni kuşak antidepresanlar
 - b. SSGİ'ler
 - c. MAO inhibitörleri

3.1.9.2. Psikososyal Tedaviler

Akut dönem kısmen düzeldikten sonra psikoterapinin gerekliliği ve yararlılığı değerlendirilmelidir. Hastanın enerji düzeyi arttıkça psikoterapötik sürece odaklaşması daha kolay olur. Psikoterapi ve ilaç kombinasyonunda terapötik etkinlik artar. Psikoterapi, ilacı reddeden, ilaca tahammül edemeyen veya gebelik, ağır cerrahi işlem, yaşlılık vb. durumlardan dolayı ilaç alması sakıncalı hastalarda temel tedavi aracı olabilir (13, 48).

3.2. KOLESTEROL, TRİGLİSERİD, VLDL, LDL, HDL

Günümüzün önemli bir sorunu, kolesterol yüksekliğinin bazı dolaşım sistemi hastalıklarına yol açmasıdır (51). Koroner arter hastalığı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ve Batı Avrupa ülkelerinde önemli bir sağlık sorunu ve ölüm nedenidir. 1989 yılında ABD'de kalp hastalıklarına bağlı yaklaşık bir milyona yakın ölüm meydana gelmiştir (52). Koroner arter hastalığı Türkiye'de de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hızlı kentleşme süreci ve sanayileşmenin getirdiği stresin etkisi ile kalp hastalığı riski artmaktadır. Kalp hastalığını ortaya çıkaran en önemli etkenlerden biri de hiperlipidemidir. Yaşamın devamlılığı için gerekli olup, protein ve karbonhidratlarla birlikte organizmanın üç temel yapı taşından birini oluşturan lipitler yapı ve işlev bakımından büyük farklar gösterirler. Lipitler, yağ asitleri ve kompleks lipitlerden oluşur. Kompleks lipitler ise trigliseritler, fosfolipitler ve kolesterol olarak üç grupta toplanır. Trigliseritler, depo lipidi görevi yapar. Karaciğer ve yağ dokusu hücrelerinde sentezlenir. Kolesterol çekirdekli tüm hücrelerin, sitozol ve mikrozomlarında sentezlenir. Başlıca üretim sırasıyla karaciğer, deri ve ince barsaktır (53). Diyetle alınan kolesterol esterleri barsakta serbest kolesterole dönüşür. Serbest kolesterol ve enterohepatik dolaşım ile gelen kolesterol barsak mukoza hücrelerine alınır. Sentezlenen ve diyetle alınan kolesterolün yaklaşık yarısı safra tuzlarına dönüştürüldükten sonra feçesle atılır; bir kısmı da enterohepatik dolaşım ile karaciğere döner (53). İnsanda plazma total kolesterolü 200 mg/dl dolayında olup; bu oran yaş, beslenme, vücut ağırlığı gibi değişkenlerden etkilenmektedir. Kompleks lipidler, kanda lipoprotein olarak taşınır. Bu grup yağlardan ön önemlileri şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (LDL), yüksek dansiteli lipoproteinlerden (HDL) oluşur (54). Araştırmalar doymuş yağ tüketiminin ortalama serum kolesterol düzeyleri ile ilişkili olduğunu ortaya koyarken; diğer taraftan bazı psikiyatrik bozukluklar ile yüksek kan kolesterol düzeyi arasında bir ilişkinin

bulunabileceği konusu son yıllarda önem kazanmıştır (55,56). Kolesterol hücre yapı ve fonksiyonunda önemli rol oynar ve serum düzeylerindeki değişiklikler santral sinir sistemi nörotransmisyonunu etkiler. 1990-1995 yılları arasında İngiltere’de yapılan bir çalışmada depresyon, anksiyete bozukluğu, şizofreni ve intihar girişimi olanlarda kolesterol düzeyleri incelenmiş ve bir kaç mekanizmadan bahsedilmiştir (57). Bunlardan birincisi, 5HT (serotonin) aktivitesindeki azalmanın, agresyon ve intihar davranışlarına yol açabileceğinden bahsedilmiş ve düşük kolesterol düzeylerinin 5HT aktivitesini azalttığı böylece bu tür davranışlarda artışa yol açabileceği söylenmiştir. Bir diğeri, interlökin-2 (IL-2), T hücrelerini etkilerken serum kolesterolü ve özellikle HDL’de azalmaya, TG’de artmaya yol açar. Agresyon ve intihar davranışlarında bu sitokinin etkilendiği vurgulanmıştır.

Psikiyatrik bozukluklarda lipid değerlerini araştıran bir çok çalışmada, emosyonel uyarılma durumlarında kanda serbest yağ asitlerinin ve kolesterol düzeyinin arttığı bulunmuştur (58, 59). Kolesterol düzeyinin özkıyımın biyolojik belirleyicisi olma olasılığı yanında depresyonun belirleyicisi olma olasılığı da birçok araştırmaya konu olmuştur. Yaşlı erkeklerle yapılan bir çalışmada 70 yaşın üzerindeki kişilerde kolesterol seviyesi düşük olanların 3 kat fazla depresif belirti gösterdikleri bulunmuştur (60). Depresyon, bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluk dahil olmak üzere duygulanım bozuklukları olan 203 hastanın herhangi bir psikiyatrik tanı konulmamış yaklaşık 13000 kişi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise duygulanım bozukluğu olanların kan kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (61). Major depresyonda kolesterol düzeylerinde bir farklılık saptamayıp manide kolesterol düzeyinin düştüğünü ya da kolesterol ya da triglis erid düzeyini düşürmenin depresyonda azalmaya neden olacağını bulgulayan yayınlarda vardır (62). Ayrıca depresyonda saptanan kolesterol düşüklüğünün depresyonun bir sonucu olabileceğini ileri sürenler de bulunmaktadır (63). Maes ve ark. depresyonu olanlarda ve onların birinci derece akrabalarında kanda kolesterol düzeyi yanısıra esterleşmiş kolesterol oranlarını normal gruba göre daha düşük olarak bulmuşlar ve kolesterolün daha az esterleşmesinin hücre zarı akışkanlığında artışa yol açarak depresyona yatkınlık oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir (64). Kolesterolün esterleşmesini sağlayan lesitinkolesterol açıltransferaz enzimi (LCAT) nin etkinliği olduğu hatırlandığında, LCAT’ın etkinliğinde azalmanın bu bulgulara yol açması olasıdır. Maes ve ark. LCAT’nin 16. kromozomda haptoglobulin geninin komşuluğunda yer aldığını belirterek,

bütün bu ilişkilerin araştırılması gerektiğini vurgulamaktadırlar (64). Serum total kolesterol ve depresif bozukluklar arasındaki ilişkiler araştırılmasına rağmen diğer lipidler ve depresif bozukluklarla olan ilişkileri nadiren tartışılmıştır. Serum HDL düzeyinin total kolesterole oranı major depresyonlularda normal kontrollere göre önemli ölçüde düşük olduğu gözlenmiştir (65). Serum HDL seviyelerinin, zaman içinde ciddi intihar girişimlerinde bulunmuş olan depresif erkek hastalarda ciddi intihar girişimlerinde bulunmamış olanlara göre oldukça düşük olduğu ileri sürülmüş fakat diğer çalışmalar böyle bir ilişkiyi ortaya koymamıştır (61,65 -67). Tam tersine serum LDL düzeyinin major depresif bozukluğu olan hastalarda kontrol grubundaki hastalara göre büyük ölçüde düşük olduğu görülmüştür (68). Major depresif bozukluğu olan hastalar da TG ölçüleri bazı çalışmalarda yüksek bulunurken (61,66) Özçankaya ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada ise depresyon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (69).

3.3. GHRELİN

Ghrelın, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir peptit hormondur. Başlangıta vücutta, büyüme hormonu salınımını arttırıcı bir hormon olarak görülse de, son yıllarda iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmektedir.

Ghrelın, ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları (70) tarafından fare midesinde tanımlanmıştır; midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmekte ve 28 amino asit içermektedir (71,72). Daha az oranda barsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta ve hipotalamus tarafından da üretilip dolaşıma verilmektedir (73,74). Enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsız olup santral sinir sisteminde hipotalamus düzeyinde ortaya çıkmaktadır.

Ghrelın öncülü (preproghrelın) 117 aminoasit'den oluşur. Salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer, üçüncü pozisyonundaki serin'e n -octanoyl eklenir ki bu da ghrelın'ın GH salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu değişimle ghrelın beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçebilmektedir. Açıl grubu taşımayan ghrelın formu olan desoctanoyl - ghrelın'ın hipotalamik ve hipofizer reseptörlere bağlanamadığının görülmesi, noctanoyl grubunun moleküle kazandırdığı

hidrofobik özelliğın, ghrelin'in GHS-R ile bağlanmasında da çok önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (75). 14. pozisyonadaki glutaminin olmadığı bir analog peptid daha vardır ve des-Gln(14)-ghrelin adını alır (76). Burada CAG kodonunda bir delesyon söz konusudur. Bu arada testise spesifik bir ghrelin kökenli transkript (GGDT) tanımlanmıştır (77).

3.3.1. Ghrelin Sekresyon Mekanizması

Ghrelin pozitif hücreler kapillerlere yakın yerleşimlidir ve oksintik bez lümeni ile irtibatı yoktur. Bu da salınımın gastrointestinal kanala değil, gastrik damarlara olduğunu göstermektedir. Böylelikle de tüm vücudu dolaşır (76). Gastrik ghrelin sekresyonu lokal veya merkezi uyarım ile düzenlenebilir. Bu da mekanik uyarı, mide lümenindeki sindirim ürünlerinin hareketi, sistemik dolaşımdaki maddeler ve merkezi sinir sisteminden gelen uyarıları kapsar. Ghrelin hipotalamusda lateral, arkuat (besin alınımının düzenlendiği merkez), ventromedial, dorsomedial ve paraventriküler hipotalamik çekirdekler arasında bulunan bir takım nöronlardan da salgılanır. Hipotalamusdaki bu bölge, suprakiazmatik nukleusdan gelen uzantılarla içiçe girer (78). Liflerin bu şekilde karışmasının ghrelinin sirkadiyen ritminden sorumlu olduğu düşünülür. Ghrelinin yarı ömrü 60 dakikadan kısadır (79), çünkü plazma esterazı tarafından kolayca yıkılır ve des-octanoyl-ghreline dönüşür ki bu molekül inaktiftir (80). Plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L'dir fakat %80'i deamide ghrelindir, yani biyolojik aktiviteden yoksundur

3.3.2. Ghrelin ve Büyüme Hormonu

Büyüme hormonu organizmanın büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (81,82). Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını artırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Farelere periferik veya intraventriküler olarak verildikten sonra büyüme hormonu düzeyleri 15-20 dakika içinde zirveye çıkmakta, 60 dakika içinde normale dönmektedir. 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 etkisini

göstermesi için gereklidir. Ghrelin ve GHRH'nın birlikte verilmesi s inerjistik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmakta, GHRH antiserumu ile beraber ghrelin verildiğinde ise büyüme hormonu düzeylerinde artış gözlenmemektedir (83).

3.3.3. Ghrelin ve enerji dengesi

Ekzojen ghrelin farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (84). İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (85, 86). Buradan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşek siyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir (87). Farelerde açlığın ghrelin salınımını uyardığı, karbonhidrat alımının ise bunu azalttığı gösterilmiştir (88). Vücudun metabolik dengesi nin düzenlenmesinde görev alan santral sinir sistemindeki bölgelerin belirlenmesi, fare beyinlerinde bazı bölgelere zarar verilerek ortaya çıkan sonuçların gözlemi ile sağlanmıştır. Hipotalamusta ventromediyal çekirdek ile beraber paraventriküler ve dorsomediyal çekirdeklere zarar verilmesi sonucunda hiperfaji ortaya çıkmadığı gösterilmiştir (89). Lateral çekirdeğe zarar verilmesi ise besin alımını azaltmaktadır (90). Nöropeptit Y (NPY), santral sinir sisteminde besin alımını uyaran başlıca peptittir (91). Besin alımını uyaran diğer peptitler melanin konsantre edici hormon (MCH) ve oreksinler olup, lateral hipotalamusun perifornikal bölgesinde üretilmektedir (92,93). Son yıllarda bu aileye katılan diğer bir hormon ise NPY ile birlikte arkuat nukleusta üretilen “agouti-related protein” (AGRP) dir. Besin alımını baskılayan nöropeptitler ise arkuat nukleusun perikarya bölümünde üretilen propiomelanokortin (POMC) kökenli hormonlar ve alfa-melanosit uyarıcı hormondur (94). Ghrelin midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşp büyüme hormonu salınımını uyarmakta ve enerji homeostazını düzenlenmektedir. Beyinde hipotalamik nukleusta, hipokampusta, substansia nigra, ventral tegmental bölgede, dorsal ve median rafe çekirdeğinde ghrelin reseptörleri bulunmaktadır (95). Son yıllarda santral enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ghrelinin de, leptin gibi yukarıda sözedilen hipotalamik peptiderjik sistemler içinde yer aldığı gösterilmiştir. Ghrelinin santral

olarak verilmesi sonrasında hücrel aktiviteyi gösteren ve erken bir proto-onkogen olan c-fos'un NPY ve AGRP hücrelerinin bulunduğu mediyal arkuat çekirdekte aktivitesinin arttığı izlenmiştir (96). Ghrelinin santral sinir sisteminde iştah arttırıcı etkilerini esas olarak bu iki sistem üzerinden yaptığı düşünülmektedir (96). Nöropeptit Y, Y1 reseptör antagonistleri ile birlikte verilen ghrelinin iştahı arttırmaması bu görüşü desteklemektedir. Ancak son yıllarda NPY'den yoksun farelerde ghrelinin iştah üzerinde düzenleyici etkilerinin devam etmesi, ghrelinin enerji dengeleri üzerine etkilerinin düzenlenmesinde AGRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir (84). İnsanlarda enerji alımı ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir (97). Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller (98). Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir. Wren ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 21 -32 arasında değişen dokuz sağlıklı bireye verilen ghrelin infüzyonunun arttırılması ile beraber büyüme hormonu salınımının da doz a bağımlı olarak arttığı gözlenmiştir (99). Serum fizyolojik infüzyonu yapılan kontrol grubuna göre ghrelin infüzyonu yapılan vakalarda enerji alımı %28 oranında artmıştır. Ghrelin infüzyonu yapılan bireylerde kalori alımı kontrol grubuna göre %9-40 oranında artmıştır. Karbonhidrat, yağ ve proteinden alınan kalori dağılımında ise fark saptanmamıştır. Ayrıca bu bireylerde, günün ilerleyen saatlerinde kompensatuvar olarak kalori alımında azalma gözlenmemiştir (99). Vakalar tek başına değerlendirildiğinde ise hepsinde, özellikle sabah kahvaltısı ve öğle yemeği öncesinde ghrelin infüzyonu sonrası açlık hissi skorları serum fizyolojik verilen gruba göre fazla bulunmuştur. Erişkinlerde besin alımı ve glukoz infüzyonu ile ghrelin düzeyleri baskılanmasına rağmen, ço cukluk çağında bu etki gözlenmemiştir. Büyüme hormonu tedavisi sırasında enerji alımının uzun süreli artışı, artan metabolik ihtiyaçlara cevap olarak ortaya çıkmakla birlikte ani olarak besin alımında artış bildirilmemiştir (100, 101). Ghrelin ile uyarılmış kilo alımı, büyüme hormonu eksik olan farelerle normal fareler arasında fark göstermemektedir (98). Bütün bunlar göz önüne alındığında ghrelinin iştahı uyarıcı etkisinin büyüme hormonundan bağımsız olduğu açıktır.

Leptin, obez fare (ob) geninin pozisyonel klonlanmasıyla keşfedilmiş, adiposit kökenli anoreksijenik bir hormondur. Leptinin periferik veya merkezi yolla uygulanımı sonucu enerji harcanımı artırır ve iştah azalır. Ghrelin, leptinin bu anoreksijenik etkisini hipotalamik nöropeptid Y/Y1 reseptör yoluyla antagonize eder (102). Dolayısıyla ghrelin ve leptin arasında, vücuttaki işlevleri açısından metabolik bir antagonizma bulunmaktadır. Doğumda leptin düzeyleri ne kadar düşükse kilo alımı da o kadar fazladır (103). Leptin direnci kilo alımı arttıkça ve yaş ilerledikçe ortaya çıkmaktadır (104). Yine obes bireylerde ghrelin düzeylerinin düşük olması, bu bireylerdeki kilo alımının ghrelinden bağımsız olduğunu göstermektedir. Genç yaşlarda tokluk ve açlığı düzenleyen peptitlere karşı duyarlılık ileri yaşlara göre daha fazladır. Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghrelinin öğün öncesi iştahı artırarak, öğün sonrası açlığı daha fazla etkilediği gösterilmiştir (105). Son yıllarda yağ dokusundan kaynaklanan leptin hormonunun tanımlanması ile vücudun enerji homeostazının sürdürülmesinde karmaşık düzenleyici bir nöroendokrin ağın varlığı dikkati çekmiş ve araştırmalar bu yönde ivme kazanmıştır. Mideden beyne önemli bilgiler sağlayan, geniş bir spektrumda biyolojik aktivitesi olan ghrelin bu konuda yeni keşfedilmiş dönüm noktası niteliğinde nöroendokrin bir sinyal olup halen bilinmeyen, araştırmaya açık birçok yönü bulunmaktadır.

3.3.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Ghrelin kardiyak kan atım miktarını arttırmaktadır ve bu etkisi sistemik vasküler direnci azaltmasına bağlı olduğu saptanmıştır (106). Ghrelinin endotel hücreleri ve kardiyomyositlerde apoptozisi inhibe ettiği, bunu da ERK1/2 ve PI 3-kinaz yoluyla yaptığı ve bu etkisi sistemik vasküler direnci azaltmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (106,107). Wiley ve Davenport'a göre ghrelin, endotelden bağımsız bir direkt vazodilatatör ajandır (108). Ghrelin infüzyonu idrar hacmi, idrar Na⁺ atılımı ve kreatinin klirensini değiştirmez. Yani ghrelin kalp yetmezliği olan hastalarda böbrekler üzerinde etki oluşturmaksızın, hemodinamik bozukluğu düzeltebilmektedir.

3.3.5. Ghrelin ve Ruhsal Bozukluklardaki Önemi

Beslenmenin kontrolünde aminojik nörotransmitterlerin hipotalamik düzeydeki etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir (109). Bunlar leptin, TRH, kokain ve amfetaminle regüle edilen transkript (CART) peptid, oreksin A ve oreksin B gibi peptid yapılı ya da nöropeptid hormonlardır. Bu hormonlar iştah düzenleyici aktiviteyi kısmen açıklayabilecek şekilde hipotalamik dopamin, NE ve serotonin salınımını değişik düzeylerde etkilerler (110).

Aminojik sistemin hipotalamik seviyedeki beslenme davranışını düzenleyici rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bir diğer taraftan hipotalamusa dopamin uygulanması gıda alımını baskılar (111). Amfetaminlerin iyi bilinen anorektik etkileri lateral hipotalamustaki dopamin geri alımının inhibe edilmesi ile açıklanabilir (112). Lateral hipotalamusa dopamin enjeksiyonu gıda alımını uyarır ve obes kemirgenler yüksek hipotalamik dopamin düzeylerine sahiptirler ve gıda alımındaki etkisi leptindeki azalmaya ihtiyaç göstermektedir (113). Oreksin A ve oreksin B gibi iştah uyarıcı peptitlerin hipotalamik sinaptozomlarda serotonin salgılanmasının baskılanmasında fizyolojik bir role sahiptir. Bu etki peptitlerin beslenmenin uyarılmasındaki rolünde katkı sağlar. Şu andaki sonuçlar depolarizasyonla uyarılan serotonin salınımının ghrelinle baskılandığını fakat amilin tarafından etkilenmediğini göstermektedir. Bu etki iştah uyarıcı peptidlerin akut hipotalamik etkilerinde serotonerjik uyarımın azalmasının bir rolü olduğunu ortaya koyar (114).

NE'nin alfa 2 adreno reseptörler aracılığıyla gıda alımını uyardığı bulunmuştur ve hipotalamik sinaptozomlarda NE salınımını leptinin akut bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etki leptinin anorektik özelliklerinden kısmen sorumlu olabilir (110,115). Şuanki bulgular NE salınımına ghrelin ve amilinin etki etmediğini gösterirken bu peptidler hipotalamusta noradrenerjik düzenlemede rol oynarlar. Ghrelinin iştah uyarıcı etkisi serotonin salınımının baskılanması ve aynı zamanda amilince etkilenen hipotalamustaki dopamin salınımının baskılanması ile düzenleniyor olabilir (114).

Yeme bozukluklarında tıkanırcasına yeme ve kusma davranışlarının artmış ghrelin konsantrasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (116). MDB'lu hastalarda leptin düzeylerindeki değişkenlik kaybolmuştur ve ghrelin artmıştır (117,118).

4. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniğine başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören DSM-IV tanı ölçütlerine göre depresif bozukluk tanısı konmuş hastalardan, çalışma ölçütlerine uyanlar araştırmaya alındı. Yine çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

4.1. Hasta Grupları

Hastalar için çalışmaya alma ölçütleri:

- 1- DSM-IV tanı ölçütlerine göre
 - a-Majör depresif bozukluk
 - b-Distimik bozukluk
 - c-Başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk tanısı konulmuş olması
- 2- 18 yaşından büyük olma
- 3- Görüşmeyi engelleyecek sosyokültürel ve eğitim seviyesinin bulunmaması.

Hastalar için çalışmadan dışlama ölçütleri:

- 1- Hastada varolan psikiyatrik belirtilerin dağılımını etkileyecek bir bedensel patolojinin varlığı
- 2- Tanısal amaçlı görüşmeyi engelleyecek düzeyde eğitim ve dil problemi olması
- 3- Ağır bir fiziksel hastalığın varlığı
- 4- Alkol ve madde kötüye kullanımı ve bağımlılığın varlığı
- 5- Komorbid psikiyatrik tanı almış olma.

Kontrol grubu, Fırat Tıp Merkezinde sağlık personeli olarak çalışan, çalışma ölçütlerini karşılayan 12 sağlıklı kadın ve erkek bireylerden oluşturuldu.

Kontrol grubu için çalışmadan dışlama ölçütleri:

- 1-Bireysel ve ailesel psikiyatrik hastalık hikayesi.
- 2- Son bir ay içerisinde tıbbi tedavi hikayesi olması.

4.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar

4.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları gözönünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir sosyodemografik ve klinik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanan yer, ekonomik durum, aile yapısı gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalık başlangıcında psikososyal stres etmeni gibi klinik verileri içeren yapılandırılmış bir formdur.

4.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders) (SCID-I)

SCID-I, 1997 yılında DSM-IV'e yönelik olarak hazırlanan Spitzer ve ark. tarafından tanıtılan birinci eksen tanısı koymaya yönelik bir yapılandırılmış görüşme formudur (119). SCID-I, Çorapçıoğlu ve ark. (120) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, ülkemizdeki güvenilirlik araştırması tamamlanmıştır (121).

4.3. Biyokimyasal Analiz

Ghrelin düzeylerinin saptanması için, çalışma kriterlerine uyan hasta ve kontrol gruplarından kan örnekleri sabah 08.00-11.00 saatleri arasında alındı. Alınan kan örneklerinde rutin biyokimyasal parametrelerden Total kolesterol, trigliserid, LDL -K-kolesterol (LDL-K), HDL-K-kolesterol (HDL-K) düzeyleri olympus AU 600 otanalizörde olympus ticari kitleri ile ölçüldü.(Olympus AU 600, Olympus Corp, TOKYO -JAPAN)

Ghrelin düzeyleri ölçümü: Kan ghrelin düzeyleri RIA metoduna dayalı olarak çalışan ve I-125 ile işaretlenmiş bioaktif ghrelin ve tam uzunlukta oktanoile insan ghrelinine karşı oluşturulmuş tavşan poliklonal antikorların kullanıldığı ticari kit (Human Ghrelin Kiti (RIA) Phoenix Europe GmbH - GERMANY) ile çalışılarak, bir gama sayıcı (LKB-Wallac, Multigama 1261, FINLAND) ile Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü.

4.4. Uygulama

Çalışmaya başlamak için lokal etik kurul onayı alındı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm bireylerden, çalışmanın şekli ve amacı ayrıntılı şekilde anlatılarak imzalı onay alındı.

Çalışmaya alınan tüm bireylerle psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubunda SCID -I uygulanarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre, klinik görüşme ve aile anamnezi sonucunda tanısal değerlendirme yapıldı. Hasta grubuna HDDÖ uygulandı. Uzman bir psikiyatr tarafından hastalar ikinci defa değerlendirilerek tanılar pekiştirildi. Hasta gruplarında ilaç dozları çalışmadan bir ay önce stabilize edildi. Kontrol grubu ve hasta grubundan geceden en az 12 saatlik bir açlık sonrası sabah 08.00-11.00 saatleri arası kan örnekleri alındı.

4.5. İstatistiksel Değerlendirme

Gruplarda elde edilen veriler ortalama ($\pm$ SD) olarak gösterildi. Gruplar arasındaki parametrelerin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post ANOVA testler olarak da Tukey B ve Scheefe testleri kullanıldı. Gruplardaki cinsiyetler arasındaki farkların değerlendirilmesinde ise student t testi kullanıldı. Gruplardaki ghrelin düzeylerinin yaş ve hastalık süreleriyle olan ilişkilerinin değerlendirmesinde korelasyon testleri Pearson spearman testleri kullanıldı. İstatistiki değerlendirme SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

5. BULGULAR

5.1. Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya 13'ü erkek ve 37'si kadın olmak üzere toplam 50 hasta alındı. Hastaların yaşları 17-70 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 31.16 ± 7.48 yıl idi. Yaş ortalamaları major depresif bozukluklu grup, distimik bozukluklu grup ve BTA depresif bozukluk gruplarında sırasıyla 39.90 ± 12.68 , 35.50 ± 9.85 ve 32.50 ± 14.20 yıl olarak belirlendi. Kontrol grubu da 5'i erkek 7'si kadın toplam 12 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Kontrollerin yaş ortalaması 31.16 ± 7.48 yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında ve hasta alt grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Sosyodemografik özellikler ele alındığında; kadın, evli, şehir yerleşimli, ortaöğrenim-lise mezunu, ev hanımı ve orta ekonomik düzeyde olma önde gelen özelliklerdi. Hastaların sosyodemografik verileri Tab lo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Hasta grupları ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri*

	Kontrol (n=12)	Depresyon (n=50)		
		MDB (n=32)	Distimi (n=10)	BTA (n=8)
Yaş	31.16±7.48	39.90±12.68	35.50±9.85	32.50±14.20
Cins (E/K)	5/7	10/22	2/8	1/7
Hastalık süresi				
0- 1 Yıl		12	1	12
1-3 yıl		6	6	6
4-7 Yıl		11	2	11
8 yıl ve üzeri		3	1	3
Eğitim Durumu				
Okur yazar değil	-	7	1	3
İlkokul	2	6	2	1
Ortaöğrenim-Lise	7	14	4	4
Üniversite	3	5	3	-
Medeni Durum				
Evli	9	21	7	4
Bekar	3	6	2	4
Dul	-	5	1	-
Sosyoekonomik düzey				
İyi	8	5	2	1
Orta	4	23	8	7
Kötü	-	4	-	-
İkamet	9			
İl	3	27	10	6
İlçe	-	5	-	2
Köy veyaKasaba		-	-	-

*p>0.05, Tüm değişkenlerde hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

5.2. Depresif Bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Ghrelin Düzeyleri

MDB, distimik bozukluk ve BTA depresif bozukluk alttiplerinde belirlenen serum ghrelin düzeyleri sırasıyla 122.44±24.02, 88.05±8.70 ve 117.40±17.65 pg/mL idi. Kontrol grubunun ghrelin düzeyi ise 99.75±9.25 pg/mL olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla MDB'li hastalar arasında (p<0.001); kontrol grubuyla distimik bozukluklu hastalar arasında (p<0.05); kontrol grubuyla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında (p<0.001); MDB'li hastalarla distimik bozukluklu hastalar arasında (p<0.001) ve distimik bozukluklu hastalarla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında (p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar

belirlendi. MDB’li hastalarla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ise anlamlı olmayan bir farklılık gözlemlendi ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol gruplarının ghrelin düzeylerine ait veriler Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının Ghrelin düzeyleri

	GRUPLAR			
	Kontrol (n=12)	Depresyon (n=50)		
		MDB (n=32)	Distimi (n=10)	BTA (n=8)
Serum ghrelin(pg/mL)	99.75±9.25 ^{a,b}	122.44±24.0 ^b	88.05±8.70 ^{a,b}	117.40±17.6 ^b

^a $p<0.05$ Distimi-Kontrol ile karşılaştırıldığında

^b $p<0.001$ Kontrol-MDB, Kontrol-BTA, MDB-Distimi, Distimi-BTA ile karşılaştırıldığında

5.3. Depresif Bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Kolesterol Düzeyleri

MDB, distimik bozukluk ve BTA depresif bozukluk alttiplerinde belirlenen serum kolesterol düzeyleri sırasıyla 215.21±60.6, 231.10±36.33 ve 208.00±35.7 mg/dl idi. Kontrol grubunun kolesterol düzeyi ise 177.00±12.1 mg/dl olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla MDB’li hastalar arasında ($p<0.001$); kontrol grubuyla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p<0.001$); kontrol grubuyla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ($p<0.05$); MDB’li hastalarla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p<0.05$) ve distimik bozukluklu hastalarla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi.

Hasta ve kontrol gruplarının kolesterol düzeylerine ait veriler Tablo 5 ‘da verilmiştir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının Kolesterol düzeyleri

	GRUPLAR			
	Kontrol (n=12)	Depresyon (n=50)		
		MDB (n=32)	Distimi (n=10)	BTA (n=8)
Serum kolesterol (mg/dl)	177.00±12.1 ^{a,b}	215.21±60.6 ^{a,b}	231.10±36.33 ^{a,b}	208.00±35.7 ^a

^ap<0.05 Distimi-BTA, MDB-Distimi, Kontrol-BTA ile karşılaştırıldığında

^bp<0.001 Kontrol-MDB, Kontrol-Distimi ile karşılaştırıldığında

5.4. Depresif Bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin HDL Düzeyleri

MDB, distimik bozukluk ve BTA depresif bozukluk alttiplerinde belirlenen serum HDL düzeyleri sırasıyla 46.87±10.33, 49.20±8.50 ve 44.12±8.52 mg/dl idi. Kontrol grubunun kolesterol düzeyi ise 46.75±6.19 mg/dl olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla genel hasta grubu arasında (p>0.05) ve hasta gruplarının kendi içerisinde (p>0.05) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmedi.

Hasta ve kontrol gruplarının HDL düzeylerine ait veriler Tablo 6 'da verilmiştir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının HDL düzeyleri

	GRUPLAR				p
	Kontrol (n=12)	Depresyon (n=50)			
		MDB (n=32)	Distimi (n=10)	BTA (n=8)	
Serum HDL (mg/dl)	46.75±6.19	46.87±10.33	49.20±8.50	44.12±8.52	p>0.05

5.5. Depresif Bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin LDL Düzeyleri

MDB, distimik bozukluk ve BTA depresif bozukluk alttıple rinde belirlenen serum LDL düzeyleri sırasıyla 135.00 ± 52.7 , 157.00 ± 31.61 ve 134.62 ± 30.2 mg/dl idi. Kontrol grubunun LDL düzeyi ise 87.08 ± 17.93 mg/dl olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla MDB'li hastalar arasında ($p < 0.01$); kontrol grubuyla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.01$); kontrol grubuyla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.001$); MDB'li hastalarla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.05$) ve BTA depresif bozukluklu hastalarla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi. MDB'li hastalarla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ise anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Hasta ve kontrol gruplarının LDL düzeylerine ait veriler Tablo 7 'de verilmiştir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının LDL düzeyleri

	GRUPLAR			
	Kontrol (n=12)	Depresyon (n=50)		
		MDB (n=32)	Distimi (n=10)	BTA (n=8)
Serum LDL (mg/dl)	87.08±17.93 ^{b,c}	135.00±52.7 ^{a,b}	157.00±31.61 ^{a,c}	134.62±30.2 ^{a,b}

^a $p < 0.05$ Distimi-BTA, Distimi-MDB ile karşılaştırıldığında

^b $p < 0.01$ MDB-Kontrol, BTA-Kontrol ile karşılaştırıldığında

^c $p < 0.001$ Distimi-Kontrol ile karşılaştırıldığında

5.6. Depresif Bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin VLDL Düzeyleri

MDB, distimik bozukluk ve BTA depresif bozukluk alttıplerinde belirlenen serum VLDL düzeyleri sırasıyla 31.88 ± 24.25 , 48.10 ± 19.86 ve 27.00 ± 10.15 mg/dl idi. Kontrol grubunun VLDL düzeyi ise 25.58 ± 4.03 mg/dl olarak belirlendi. Grup içi

karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla MDB'li hastalar arasında ($p<0.05$); kontrol grubuyla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p<0.001$); MDB'li hastalarla distimik bozukluklu ($p<0.01$) ve BTA depresif bozukluklu hastalarla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi. MDB'li hastalarla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ise anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol gruplarının VLDL düzeylerine ait veriler Tablo 8 'de ve rilmiştir.

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının VLDL düzeyleri

	GRUPLAR			
	Kontrol (n=12)	Depresyon (n=50)		
		MDB (n=32)	Distimi (n=10)	BTA (n=8)
SerumVLDL (mg/dl)	25.58±4.03 ^{a,c}	31.88±24.25 ^{a,b}	48.10±19.86 ^{b,c}	27.00±10.15 ^c

^a $p<0.05$ MDB-Kontrol ile karşılaştırıldığında

^b $p<0.01$ Distimi-MDB ile karşılaştırıldığında

^c $p<0.001$ Distimi-BTA, Distimi-Kontrol ile karşılaştırıldığında

5.7. Depresif Bozukluk Alt Grupları ve Kontrollerin Triglicerid Düz eyleri

MDB, distimik bozukluk ve BTA depresif bozukluk alttiplerinde belirlenen serum trigliserid düzeyleri sırasıyla 151.34±43.5, 182.30±45.83ve 144.25±33.6 mg/dl idi. Kontrol grubunun trigliserid düzeyi ise 140.75±29.2 mg/dl olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla MDB'li hastalar arasında ($p<0.05$); kontrol grubuyla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p<0.001$); distimik bozukluklu hastalarla MDB'li hastalar arasında ($p<0.001$) ve distimik bozukluklu hastalarla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi.

Hasta ve kontrol gruplarının Trigliserid düzeylerine ait veriler Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının trigliserid düzeyleri

	GRUPLAR			
	Kontrol (n=12)	Depresyon (n=50)		
		MDB (n=32)	Distimi (n=10)	BTA (n=8)
Serum Trigliserid (mg/dl)	140.75±29.2 ^{a,b}	151.34±43.5 ^{a,b}	182.30±45.83 ^b	144.25±33.6 ^b

^ap<0.05 MDB-Kontrol ile karşılaştırıldığında

^bp<0.001 Distimi-Kontrol, Distimi-MDB, Distimi-BTA ile karşılaştırıldığında

5.8. Ölçek Puanları

MDB, distimik bozukluk ve BTA depresif bozukluk alttiplerinde belirlenen HDDÖ puanları sırasıyla 19.3±6.3, 13.2±4.7 ve 11.3±4.9 idi. Kontrol grubunun HDDÖ düzeyi ise 5.9±2.4 olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla MDB’li hastalar arasında (p<0.001); kontrol grubuyla distimik bozukluklu hastalar arasında (p<0.01); kontrol grubuyla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında (p<0.01); MDB’li hastalarla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında (p<0.01) ve MDB’li hastalarla distimik bozukluklu hastalar (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi.

6. TARTIŞMA

Tez çalışmamız, depresif bozukluk alttiplerinde ghrelin, triglise rit, kolesterol ve alt tiplerinin düzeyleri açısından önemli bulgular ortaya koymuştur. Tartışmaya geçmeden önce bu bulgulardan en barizlerinin sunulmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz:

- Çalışmaya 13'ü erkek ve 37'si kadın olmak üzere toplam 50 hasta alındı. Hastaların yaşları 17-70 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 31.16 ± 7.48 yıl idi. Denekler arasında kadın ağırlığı ve gözlenen yaş ortalaması hastalığın evrensel doğasıyla oldukça uyumluluk göstermektedir. Sosyodemografik özellikler ele alındığında; kadın, evli, şehir yerleşimli, ortaöğrenim -lise mezunu, ev hanımı ve orta ekonomik düzeyde olma önde gelen özelliklerdi.

- MDB, distimik bozukluk ve BTA depresif bozukluk alttiplerinde belirlenen serum ghrelin düzeyleri sırasıyla 122.44 ± 24.02 , 88.05 ± 8.70 ve 117.40 ± 17.65 pg/mL iken kontrol grubunun ortalama ghrelin düzeyi ise 99.75 ± 9.25 pg/mL olarak belirlendi. Kontrol grubuyla MDB'li hastalar arasında ($p < 0.001$); kontrol grubuyla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.05$); kontrol grubuyla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.001$); MDB'li hastalarla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.001$) ve distimik bozukluklu hastalarla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi. MDB'li hastalarla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ise anlamlı olmayan bir farklılık gözlemlendi ($p > 0.05$).

- Total kolesterol düzeyleri açısından bakıldığında; MDB, distimik bozukluk ve BTA depresif bozukluk alttiplerinde belirlenen serum kolesterol düzeyleri sırasıyla 215.21 ± 60.6 , 231.10 ± 36.33 ve 208.00 ± 35.7 mg/dl bulunurken, kontrol grubunun kolesterol düzeyi ise 177.00 ± 12.1 mg/dl olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla MDB'li hastalar arasında ($p < 0.001$); kontrol grubuyla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.001$); kontrol grubuyla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.05$); MDB'li hastalarla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.05$) ve distimik bozukluklu hastalarla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi.

- MDB, distimik bozukluk ve BTA depresif bozukluk alttiplerinde belirlenen serum HDL düzeyleri sırasıyla 46.87 ± 10.33 , 49.20 ± 8.50 ve 44.12 ± 8.52

mg/dl idi. Kontrol grubunun düzeyi ise 46.75 ± 6.19 mg/dl olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla genel hasta grubu arasında ($p > 0.05$) ve hasta gruplarının kendi içerisinde ($p > 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmedi.

- MDB, distimik bozukluk ve BTA depresif bozukluk alttiplerinde belirlenen serum LDL düzeyleri sırasıyla 135.00 ± 52.7 , 157.00 ± 31.61 ve 134.62 ± 30.2 mg/dl idi. Kontrol grubunun LDL düzeyi ise 87.08 ± 17.93 mg/dl olarak belirlendi. HDL'nin aksine, LDL'de anlamlı grup içi ve gruplar arası farklılıklar gözlemlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla MDB'li hastalar arasında ($p < 0.01$); kontrol grubuyla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.01$); kontrol grubuyla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.001$); MDB'li hastalarla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.05$) ve BTA depresif bozukluklu hastalarla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi.

- LDL'ye benzer şekilde VLDL düzeyleri açısından da anlamlı gruplar arası farklılıklar gözlemlendi. Kontrol grubuyla MDB'li hastalar arasında ($p < 0.05$); kontrol grubuyla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.001$); MDB'li hastalarla distimik bozukluklu ($p < 0.01$) ve BTA depresif bozukluklu hastalarla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi.

- MDB, distimik bozukluk ve BTA depresif bozukluk alttiplerinde belirlenen serum trigliserid düzeyleri sırasıyla 151.34 ± 43.5 , 182.30 ± 45.83 ve 144.25 ± 33.6 mg/dl idi. Kontrol grubunun trigliserid düzeyi ise 140.75 ± 29.2 mg/dl olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla MDB'li hastalar arasında ($p < 0.05$); kontrol grubuyla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.001$); distimik bozukluklu hastalarla MDB'li hastalar arasında ($p < 0.001$) ve distimik bozukluklu hastalarla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ($p < 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi.

Bowers ve ark. in vitro şartlarda tirozin D-triptofan-glisin-fenilalanin-methionin-NH₂ yapısında, growth hormon (GH) salgılatıcı hormon (GHS) olarak nitelendirdikleri aynı zamanda met-enkefalin opiyatı olan bir sentetik peptid analogunu çeyrek asır önce buldular (122,123). Daha sonra midede ve az miktarda da hipotalamusta beyin-bağırsak peptidlerinin yeni bir üyesi olan ghrelin keşfedilmiştir

(124). Açlık durumunda seviyesi artmakta ve gıda alımı sonrasında azalmaktadır ve bu etkisiyle uzun vadede vücut ağırlığı üzerine düzenleyici etkisinin olduğu gözlenmiştir (125). Ghrelinin lateral hipotalamus, arküat nukleus (ARC), ventromediyal nukleus (VMN), dorsomediyal nukleus (DMN), paraventriküler nukleus (PVN) ve 3. ventrikülün endodimal tabakasındaki çekirdekler arası boşlukta eksprese olduğu gösterilmiştir (126). Açlık ghrelin düzeylerinin en çok insülin düzeyleri ve kolesterol düzeyleriyle korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (127).

Psikiyatrik bozukluklarda ghrelin son 3-4 yıldır dikkat çekmiş ve çalışılmaya başlanmıştır. Anksiyete bozukluklarında oldukça sınırlı çalışma vardır. Bir çalışmada, Emül ve ark. OKB ve MDB komorbiditesinde saf OKB grubuyla karşılaştırıldığında, yüksek ghrelin seviyeleri fakat düşük leptin seviyeleri saptamışlar ve bu eğilimin saf OKB'den çok depresif komorbiditeyle ilişkili olduğu yorumunu yapmışlardır (128). Serotonin salınımı, ghrelin düzeylerinden etkilenmekte ve salınımı azalmaktadır ve bu durum MSS'de ghrelin ve serotonerjik sistemlerin etkileşim içerisinde olduğunun bir göstergesidir (129). Diğer taraftan, hayvan çalışmaları da serotonin ve anksiyetenin birbiriyle ilişkili olduğunu göstermektedir (136). Serotonerjik aktivitede azalma, antisosyal kişilik bozukluğu olanlar ve dürtü kontrol bozukluklarında gösterildiği gibi, impulsivite ve suicidal davranışta rol oynamaktadır (130). Ghrelinin anksiyeteye bu ilişkisi dışında hipotalamo-hipofizer düzeyde, CRH ve ACTH üzerinden de anksiyeteye ilişkisi vardır. Kavite içi CRH enjeksiyonu hayvan deneylerinde gıda alımını baskılamakta ve anksiyete davranışına yol açmaktadır. CRH, stres etmenlerine karşı verilen nöroendokrin ve davranışsal yanıtları düzenlediği düşünülen bir nörohormondur. Akut ve kronik strese maruz bırakılmış sıçanlarda LC bölgesinde CRF konsantrasyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Buradan hareketle LC noradrenerjik sistemin aktivasyonu ile seyreden depresif bozuklukta CRH salınımındaki bir bozukluk ile ilişkili olduğu düşünülebilir (137). Ghrelin doğrudan bir etkiyle CRH'yı uyarak ACTH salınımını etkilemektedir (131). Ghrelinin ACTH salınımı üzerine ve dolayısıyla stres hormonu olarak da bilinen normal bireylere göre daha güçlü stimüle edici etkisi bulunmaktadır (132,133). Serbest hareket eden farelere, 3 ile 12 nmol/kg ghrelinin intravenöz verilmesi doza-bağımlı olarak GH salınımını artırmaktadır (134). Kaldı ki ghrelinin GH üzerine olan etkil eri gönüllü sağlıklı insanlarda da çalışılmış ve doza bağımlı olarak stimüle ettiği belirlenmiştir (135). Özellikle ağır depresyonlularda uyku GH salıverilmesini uyarmamaktadır. Yine

bu hastalarda klonidin uygulanmasının ardından GH sekresyonunda beklenen artmanın olmadığı gösterilmiştir (16). Depresif ve bipolar bozukluklardaki leptin ve ghrelin seviyeleri hakkında sadece birkaç çalışma vardır. Major depresif epizoddaki hastalarda leptin seviyelerinin değişmediği bulunurken, ghrelinin arttığı görülmüştür (118). Diğer yandan, Brunetti ve arkadaşları depolarizasyonun sitimüle ettiği serotonin salınımının, ghrelin tarafından inhibe edildiğini göstermiştir (138). Yapılan bir çalışmada EKT tedavisi, BMI ve leptin seviyesini değiştirmemiş, sabah ghrelin seviyesini düşürmüş, total kolesterol seviyesini arttırmıştır. Ghrelin ve total kolesterol seviyelerindeki değişiklik, major depresif epizot ve bipolar bozukluğun manik epizotun semptomlarının (gıda alımı, uyku regülasyonu) ilerlemesinden kaynaklanabileceği speküle edilmiş, ancak kilo alımı ile ilişkisi bulunamamıştır (139). HPA eksen ve GH'nın depresyonla olan ilişkisi eskiden beri bilinmektedir. Özellikle, ağır depresyon belirtileri gösteren hastalarda bu ilişki daha ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızda da bu ilişki desteklenmiştir. MDB'li hastalarla distimik bozukluklu hastalar arasında ($p<0.001$) ve distimik bozukluklu hastalarla BTA depresif bozukluklu hastalar arasında ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi. Distimik bozukluk, klinik seyir açısından bakıldığında, daha hafif belirtilerin daha süregelen bir şekilde seyrettiği bir depresif bozukluk alttipidir. Diğer taraftan major depresif bozukluk klinik yönden en ağır tipi oluşturmaktadır. Ancak bu ilişkiye sadece lineer bir ilişki gözüyle bakmaktan öte ghrelin, HPA sistemi ve serotonin arasındaki karmaşık ilişkileri gözönünde bulunduran daha detaylı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Psikiyatrik bozukluklarla ilgili lipid anormallikleri 1935 yılından günümüze gelinceye kadar bir çok kez araştırılmıştır. En fazla üzerinde durulan konular: depresyon, hostilite, anksiyete, şizofreni ve suisid ile ilgili lipid araştırmalarıdır. Depresyonda kolesterol düzeyleri başta olmak üzere birçok lipid araştırması da yapılmıştır. Morgan ve arkadaşlarının bir çalışmada rastlantısal olarak düşük kolesterol düzeyi saptanan yaşlı erkeklerde depresyonun 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür (140). Benzer olarak kolesterol düşürücü tedavi alan hastalarda da depresyon daha sık olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada TG düzeyleride incelenmiş ve TG düzeyleri yüksek olan kişilerde depresif semptomların daha fazla olduğu bildirilmiştir (141). Yapılan bir başka çalışmada ise depresyon, bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluk gibi affektif bozukluklardan dolayı hospitali ze edilen 203

hastada kolesterol düzeyi incelenmiş ve bu çalışmada aynı yaş ve cinsiyetteki kontrollere göre affektif bozukluğu olanlarda daha düşük serum total kolesterol, LDL ve daha yüksek TG konsantrasyonları tesbit edilmiştir (142). Serum kolesterol düzeyinin beyin kolesterol düzeyini etkilediği, beyin kolesterol düzeyinin ise; nörolojik işlevleri etkilediği düşünülmektedir. Sinir hücrelerindeki kolesterol konsantrasyonu, hücrenin bulunduğu ortamdaki kolesterol içeriğinden büyük ölçüde etkilenebilir. Sinir hücresi membran kolesterolündeki artış ve azalışlar , nörotransmitter reseptör bağlanması da dahil hücre membranlarının birçok işlevini bozmaktadır. Hayvanlarda sinaptosomal membran kolesterolünün azalması serotonin reseptörlerinin sayısında azalma ile ilişkili bulunmuştur. Düşük kolesterol düzeyleri ve hem şiddet davranışı hem de depresyon arasındaki ilişkide; serotonerjik aktivitenin etkilenmiş olma ihtimali yüksek gibi durmaktadır. Serotonerjik aktivitenin hostilite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Kolesterolün düşmesinin serotoninde azalmaya neden olacağı ve bunun da şiddet davranışı ile sonuçlanacağı vurgulanmaktadır (143). Birçok çalışma düşük kolesterol düzeyleri ile şiddet davranışı arasında bir ilişkinin olduğunu belirtmektedir. Kolesterol düzeylerinin düşmesi ile kişilerde impuls kontrolünün azaldığı ve buna bağlı olarak genel mortalitenin arttığı bildirilmektedir (144). Yapılan çalışmalarda düşük kolesterol düzeyleri ile suç işleme ,şiddet ya da agresif davranım bozuklukları , şiddete bağlı homosid, alkolle ilgili suicidal girişim, sosyal rolleri kabullenmede zayıflık ve düşük self kontrol arasında ilişki tanımlanmıştır (145). Bir başka araştırmada ise; lipid düşürücü ilaç kullananlarda şiddet olaylarında artış olduğu belirtilmektedir (146). Pekkanen ve arkadaşları, Finlandiyada yaptıkları çalışmada; kan kolesterol düzeyi düşüklüğü ile şiddete bağlı ölümleri ilişkili bulmuşlardır (147). Kaplan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; 30 erişkin cynomolgus maymununda diyetle değişiklikler yapılarak, kan kolesterolünün düşürülmesi ile şiddet içeren agresif davranışların arttığını tesbit etmişlerdir (148). Bir başka araştırmada da hostil davranışlar nedeni ile göz altına alınanlarda kolesterol düzeyi düşüklüğü ile suçun şiddeti veya sıklığı arasında bağlantı olduğu bildirilmektedir (149). Yine bir başka çalışma; kan kolesterol düzeylerinin ilaçlarla düşürülmesinin, şiddete ve kazalara bağlı ölümlerde artmaya neden olduğunu bildirmektedir (150). Serotonerjik disfonksiyon diğer taraftan depresyonla da ilişkilidir (151). Depresyonda kolesterol düzeyini yüksek bulan ya da ilişkisiz bulan (152, 153) çalışmalar vardır. Yapılan çalışmalarda total kolesterol değişkenlerinin, özellikle HDL -C'nin major depresyondaki deneklerde normal kontrol grubuna göre be lirin olarak düşük olduğu,

ve klinik düzelmedeki hastalara serum total kolesterolündeki belirgin artışın eşlik ettiği gösterilmiştir (154,156). Erkekler arasında yapılan büyük ölçekli takip çalışmasında (n=29), düşük total kolesterol düşük duygu durum ile ilişkilendirilmiş ve sonrasında ciddi depresyona bağlı artan riskteki hastane tedavisi ve intihar sonrası ölüm ile ilişkilendirilmiştir (157, 158). Çalışmamızda intihar girişimini ayrıca değerlendirmeye alınmadığından bu konuda ayrıntılı bir yorum yapma yacağımız, ancak serotonerjik sistemle doğrudan ilişkili olduğu düşünülen bir bozukluk olan depresif bozukluklarda bu konuda yapılacak detaylı çalışmalar önemli bulgulara ulaşmamızı sağlayacaktır.

TC'ün intihara yatkın ve daha agresif depresyonlu kişilerde, intihara yatkın olmayan ve daha az agresif metotlar kullanılan kişilere göre belirgin olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bir kısım araştırmacılar TC'ün intihar riskini tespit etmek için yararlı bir biyolojik marker olarak kullanılabileceğini ve depresyonlu kişilerde ise prognostik bir değeri olabileceğini öne sürmüşlerdir. (159, 160).

Bunun aksine, diğer yazarlar generalize anksiyete bozukluğu ve major depresif bozukluğu olan hastalarda artmış Triglisericid ve LDL -C, azalmış HDL-C seviyelerinin olduğunu rapor etmişlerdir. (161). Sonuç olarak, yazarlar anksiyeteli depresyonlu kişilerin koroner arter hastalığından ölüm risklerinin depresyon ya da anksiyetenin yalnız görüldüğü kişilere göre daha yüksek olabileceği konusunda fikir birliğine varmışlardır. Yazarlar sadece depresyonu olan veya jeneralize anksietesi olan hastalarda belirgin artmış yüksek kolesterol seviyelerinin görülmediğini göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada, yazarlar lipid konsantrasyonu ve depresyon ve anksiyetenin şiddet seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelememişlerdir. Ayrıca intihar davranışı veya fikri ile daha yüksek kolesterol seviyeleri arasındaki ilişki için raporlar mevcuttur. (162, 163). Bununla birlikte, intihara teşebbüs eden ve etmeyen hastalar arasında serum kolesterol, HDL, LDL ve triglisericid seviyeleri arasında belirgin farklılıklar olduğunu göstermeyi başaramamışlardır (164). Buna mukabil en yeni bir depresyonlu yatan hasta (n=92) takip çalışmasında, tedavinin 1. ve 4. haftalarında serum kolesterol seviyelerinde belirgin bir değişiklik olmadığı gibi kolesterol seviyeleri ile klinik gelişim arasında da bir ilişki yoktu. Buna ilaveten, intihara teşebbüs hikayesi olan veya olmayan hastaların lipid seviyelerinde de belirgin bir değişiklik yoktu (165). Çalışmamız, TG ve HDL dışındaki kolesterol düzeylerinde artışı vurgulayan çalışma sonuçlarıyla daha uyumlu gözükmektedir. Ancak, burada

vurgulanması gereken en önemli ayrıntı, distimideki farkın çok daha anlamlı olmasıdır. Klinik özellikler açısından bakıldığında distimik bozukluk MDB'den de BTA depresif bozukluklardan da çok önemli farklılıklar içermektedir. Öncelikle belirtiler daha hafif ancak çok daha süregenleşmiştir. Bu nedenle belirtiler ile parametreler arasında bir ilişki kurulabilir; ancak belirtiler derecesi ile biyokimyasal parametreler arasında bir korelasyona bakmadığımız için bunu net olarak ifade etmemiz güçtür ve bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Tartışmak istediğimiz önemli bir konu da BTA depresif bozukluk alttipinin, distimik bozukluklu hastalarla karşılaştırıldığında hemen tüm parametrelerde MDB'li hastalardaki sonuçlara benzer sonuçlara sahip olmasıydı. Bu durum hala tartışılmakta olan BTA depresif bozukluğun özgün ve güvenilir bir tanı olup olmadığı konusundaki kuşkuları destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, depresif bozukluklu hastalarda birbiriyle zaten etkileşim içerisinde olan ghrelin ve tüm lipit profilleri arasında patofizyolojik bir ilişki olabilir. Bu ilişkinin hem bulgular hem de tartışma bölümünde ayrıntılarıyla bahsedildiği üzere distimik bozukluklu hastalarda daha belirgin olduğunu, bunun hastalığın süregenleşmesiyle bir ilişkisi olabileceğini ve depresif bozukluklar arasında fenomenolojik ayırmadan öte nörobiyolojik bir ayrımı da içerebileceğini speküle edebiliriz. Ancak bu konuda çok fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Bütün bunların ötesinde de depresif bozukluklu hastaları ruhsal yönden takip ederken, lipit profillerini de serebrovasküler ve kardiyovasküler riskleri gözönünde bulundurarak takip etmemiz çok önemli gibi görünmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 5. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1994: 175-210.
2. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. 1. Baskı, Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003: 258-333.
3. Köknel Ö. Duygudurum bozukluklarının tarihçesi. Duygudurum Bozuklukları 2000; 1:5-11.
4. Çifter İ. Depresyon Monografıları Serisi 1. Köroğlu E (ed). Depresyon kavramının gelişimi. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1993: 5 -19.
5. Angst J. Epidemiology of depression. Psychopharmacol 1992; 106: 1 -4.
6. Kessler RC, Mc Gonagle KA, Zhao S . Life time and 12 month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the US; result from the national comorbidity survey. Arch Gen Psychiatry 1994 ;51: 8 -19.
7. Kaplan HI, Saddock BJ, Grebb JA. Synopsis of Psychiatry. 8. Bask ı, Giza: Mass Publishing CO, 1998 : 122-137.
8. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C. Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi. Sivas: Dilek Matbaası, 1995: 15-20.
9. Goldberg D, Benjamin S, Creed F. Psychiatry in Medical Practice. 2. Baskı, London: Rotledge, 1994 : 210-218.
10. Kaplan HI. Saddock BJ Klinik Psikiyatri. Abay E (çeviri editörü), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri ,2004 : 159-183.
11. Loosen PT, Beyer JL, Sells SR. Mood disorders. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B (ed). Current Diagnosis and Treatment in Psychiatry. London: Lange Medical, 2000 : 134-148.
12. Brown GW, Moran PM .Single mothers, poverty and depression. Psychol Med 1997; 27: 21-33.
13. Yüksel N. Duygudurum Bozuklukları. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2001: 208 - 256.

14. Doğan O. Depresyonun epidemiyolojisi. Duygudurum Bozuklukları Dizisi 2000; 1: 29-38.
15. Kırılı S. Depresyonun Biyolojik Oluşumu ve Farmakolojik Tedavisi. Bursa: Özhan Matbaacılık, 2000 ; 74-92.
16. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997 ; 389-423.
17. Aşkın R. Depresyon El Kitabı. 2. Baskı. Konya: 1999: 148-176.
18. Tamminga CA, Dannals RF, Frost JJ. Neuroreceptor and neurochemistry studies with positron-emission tomography in psychiatric illness: Promise and progress. Review of Psychiatry, Vol.12. Oldman JM, Riba MB, Tasman A (eds) . Washington DC: American Psychiatric Association, 1993.
19. Çevik A, Volkan V. Depresyonun psikodinamik etyolojisi. Depresyon Monografileri Serisi . Köroğlu E (ed). Ankara: Hekimler Yayın Birliği , 1993;3: 109-123.
20. Freud S. Mourning and Melancholia. London : Hogart Press , 1957: 237-258.
21. Abraham K Notes on the psycho-analytical investigation and treatment of manic - depressive insanity and allied conditions. Bryan DS, Strachey A (eds). New York: Basic Books ,1960: 137-156.
22. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G .Cognitive Therapy of Depression. New York: Guilford Press, 1979: 28-36.
23. Tüzün Ü. Çocukluk çağı depresyonunda etyolojik varsayımlar. Depresyon. III. Anadolu Psikiyatri Günleri Kitabı. Bekaroğlu M (ed). Trabzon: Karadeniz Ruh Sağlığı Derneği Yayınları ,1995: 315-319.
24. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV). Washington DC: APA ,1994
25. APA Practice Guideline for Major Depressive Disorder in Adults. Washington: American Psychiatric Association , 1993; 212-215.
26. Garthwaite J, Boulton C. Nitric oxide signaling in the central nervous system. Annu Rev Physiol , 1995; 57: 683-706.

27. Hanbauer I, Wink D, Osawa Y. Role of nitric oxide in NMDA evoked release from-[H]-dopamine striatal slices. *Neuroreport* 1992 ; 409-412.
28. Mourihe P, Stokes PE. Risks and benefits of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression. *Drug Saf* 1998; 57 -82.
29. Owens MJ. Molecular and cellular mechanisms of antidepressant drugs. *Depress Anxiety* 1997; 153-159.
30. Blackwell B. Adverse effects of antidepressant drugs. Part 1: monoamine oxidase inhibitors and tricyclics. *Drugs* 1981; 21:201 -219.
31. Shami M, Elliott HL, Kelman AW, Whiting B. The pharmacokinetics of mianserin. *Br J Clin Pharmacol* 1983 ; 2: 313-322.
32. Pinder RM. Adrenoreceptor interactions of the enantiomers and metabolites of mianserin: are they responsible for the antidepressant effect? *Acta Psychiatr* 1985; 320: 1-9.
33. American Psychiatric Association *The Psychiatric Therapies*. APA Commission on Psychiatric Therapies .Karasu TB (ed). Washington DC: APA , 1984; 15 -18.
34. Isenberg KE, Zorumski CF. *Electroconvulsive Therapy*. Sadock BJ, Sadock VA (eds). Baltimore: Lippincott/Williams and Wilkins, 2000: 25 -27.
35. Lishman WA. *Organic Psychiatry*. 3. Baski, Oxford: Blackwell , 1998 : 35-38.
36. Weiner R. *Electroconvulsive Therapy*. *Comprehensive Textbook of Psychiatry* . Kaplan HI, Sadock BJ (eds). Baltimore: Williams and Wilkins, 1989.
37. Youngren MA, Lewinsohn PM. The functional relation between depression and problematic interpersonal behavior. *J Abnorm Psychol* 1980; 333 -341.
38. Weiner RD, Coffey CE. Indications for use of electroconvulsive therapy. Review of Psychiatry. Vol 7, Frances AJ, Hales RE (eds). New York: American Psychiatric Association , 1988; 145-146.
39. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, Lefkifker E. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of non-delusional major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 314-324.

40. Pascual-Leone A, Catala MD. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 1996 ; 499-502.
41. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 233-237.
42. Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OT. Transcranial magnetic stimulation is effective in the treatment of relapse of depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000 ; 223-226.
43. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z . Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000; 276-286.
44. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J, Treig T, Stefan H . Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995 ; 20: 221-227.
45. Bonnet MH, Arand DL. Level of arousal and the ability to maintain wakefulness. *J Sleep Res* 1999; 247-254.
46. Holsboer F. Psychiatric implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989; 238: 302-322.
47. Strupp HH. Short-term dynamic therapies for depression. *Treatment of Psychiatric Disorders*. Vol 3. Karasu BT (ed). Washington DC: American Psychiatric Association , 1989; 24-28.
48. Clarkin JF, Pilkonis PA, Magruder KM. Psychotherapy of depression. Implications for reform of the health care system. *Arch Gen Psychiatry* 1996 ; 53: 717-723.
49. Kathol RG, Jeckle RS, Lopez JF, Meller WH . Pathophysiology of HPA axis abnormalities in patients with major depression: an update. *Am J Psychiatry* 1989 ;146: 311-317.
50. Schea MT, Eklin I, Hirschfeld RMA . Psychotherapeutic treatment of depression. *Review of Psychiatry*. vol 7. Frances AL, Hales RE (eds). Washington DC: American Psychiatric Association , 1988: 56-58

51. Müderrisoğlu H, Korkmaz ME. Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Bir Risk Faktörü Olarak Hiperlipidemi . Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 1997;4: 206-210
52. Mahley RW. Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması . Gökdemir O (çeviren) .İstanbul : MSD, 1993; 3 - 11.
53. Adam B. Lipidlerin Biyosentezi. Müderrisoğlu H,Korkmaz ME (çeviren). Ankara: Knoll , 1997; 23-37.
54. Adam B. Lipid, lipoprotein ve apolipoproteinlerin yapı ve işlevleri. Müderrisoğlu H, Korkmaz ME (çeviren).Ankara : 1997; 9 -21.
55. Ağargün MY, Kara H, Şekeroğlu R . Panik bozukluğu olan hastalarda plazma lipid düzeyleri. Türk Psikiyatri Dergisi 1996; 7: 19 8-200.
56. Sletten IW, Nilsen JA, Young RC . Blood lipids and behavior in mental hospital patients. Psychosom Med 1964; 26: 26 1 -266.
57. Boston PF, Dursun SM, Reveley MA. Cholesterol and mental disorder. Br J of Psychiatry 1996; 682-689.
58. Boston PF, Dursun SM, Zafar R, Reveley MA. Serum cholesterol and treatment-resistance in schizophrenia. Biol Psychiatry 1996 ; 7: 542-543
59. Hayward C, Taylor B, Roth W T. Plazma lipid levei s in patients with panic disorder or agoraphobia. Am J Psychiatry 1989; 146 -147
60. Dimsdale JE, Herd JA. Variability of plasma lipids in response to emotional arousal. Psychosom Med 1982; 44: 413 -430.
61. Ergun UGÖ, Bozdemir N ,Saatçi E ,Akpınar E. The relatio nship between cholesterol levels and depression in the elderly. Int J Geriatr Psychiatry 2004 ; 19: 291-296.
62. Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R, Tracy T, Speirs J. Hypocholesterolemia and affective disorders.Am J Med Sci 1994 ; 308 : 218 -225.
63. Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R, Tracy T, Speirs J,Streicher P, Illig E .Improvement in symptoms of depression and in an index of life stressors

- accompany treatment of severe hypertriglyceridemia. *Biol Psychiatry* 1993 ; 34:240-252.
64. Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994 ; 308 :373-379.
65. Maes M, Delanghe J, Meltzer HY, Scharpe S, Hondt PD, Cosyns P .Lower degree of esterification of serum cholesterol in depression: relevance for depression and suicide research. *Acta Psychiatr Scand* 1994 ; 90: 252-258.
66. Maes M, Smith R, Christophe A .Lower serum high -density lipoprotein cholesterol in depressed men with serious suicidal attempts: Relationship with immune - inflammatory markers. *Acta Psychiatr* 1997; 95:212-221.
67. Hillbrand M, Spitz RT, Vandenbos GR . Investigating the role of lipids on mood, aggression, and schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1997; 33:679 -703.
68. Kırpınar İ, Çayköylü A, Çoşkun İ .Depresyonda plazma kolesterol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998 ; 9: 23-27.
69. Özcanakaya R, Delibaş N. Psikiyatrik belirtiler ve serum lipid düzeyleri arasındaki ilişki. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2001 ; 3: 241 -248.
70. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656 -660.
71. Bowers CY. Unnatural growth hormone -releasing peptide begets natural ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1464 -1469.
72. Date Y, Kojima M, Hosoda H. 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* 2000; 141: 4255 -4261.
73. Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine* 2001; 14: 101-104.
74. Gualillo O, Caminos J, Blanco M . Ghrelin, a novel placental -derived hormone. *Endocrinology* 2001; 142: 788-794.
75. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin; The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Reviews in Endocrine Disorders* 2002;3:325-338.

76. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000; 29:1995 -2000.
77. Tanaka M, Hayashida Y, Nakao N, Nakai N, Nakashima K. Testis -specific and developmentally induced expression of a ghrelin gene -derived transcript that encodes a novel polypeptide in the mouse. *Biochem Biophys Acta* 2001;1522: 62 - 65.
78. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Ts chop M. Ghrelin and the regulation of energy balance- a hypothalamic perspective (Review). *Endocrinology* 2001;142: 4163- 4169.
79. Tolle V, Bassant MH, Zizzari P. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation GH, feeding behaviour and sleep -wake patterns in rats. *Endocrinology* 2002; 143:1353 -1361.
80. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T. Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin -like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753- 4758.
81. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, Bluett -Pajot MT. In vivo and in vitro effects of ghrelin/ motilin -related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001; 73: 54 -61.
82. Wren AM, Small CJ, Ward HL . The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325 -4328.
83. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-4911.
84. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
85. Nakazato M, Murakami N, Date Y. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409:194-198.
86. Tschöp M, Weyer C, Tataranni A. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707 -709.

87. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperati on. *J Pediatr* 2004;144: 36-42.
88. Cummings E, Purnell JQ, Frayo SR. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50: 1714 -1719.
89. Tokunaga K, Fukushima M, Kemnitz JW, Bray GA. Comparision of ventromed ial and paraventricular lesions in rats that become obese. *Am J Physiol* 1986; 251:1121-1227.
90. Van den Pol AN. Lateral hypothalamic damage and body weight regulation: a role of gender, diet and lesion placement. *Am J Physiol* 1982; 243: 265 -274.
91. Clark JT, Karla PS, Crowley WR, Karla SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviour in rats. *Endocrinology* 1984; 115: 427 - 429.
92. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92:573-585.
93. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S. A role for melanin -concentrating hormone in the central regulation feeding behavior. *Nature* 1996; 380:243 -247.
94. Lu D, Willard D, Patel IR . Agouti protein is an antagonist of the melanocyte -stimulating-hormone receptor. *Nature* 1994; 371:799 -802.
95. De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptydil hormone. *Med Sci Monit* 2003; 9: 217 -224.
96. Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr -1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 1047-1049.
97. Schwartz MW, Woods SC, Porte D. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671.
98. Aneckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res* 2001; 50: 443-459.

- 99.** Wren AM, Seal LJ, Cohen MA . Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5995.
- 100.** Gregory JW, Greene SA, Jung RT. Metabolic effects of growth hormone treatment: an early predictor of growth hormone response. *Arch Dis Child* 1993; 68: 205-209.
- 101.** Clark RG, Jansson JO, Isaksson O, Robinson IC. Intravenous growth hormone: growth responses to patterned infusions in hypophysectomized rats. *J Endocrinol* 1985; 104: 53-61.
- 102.** Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001; 50:227-232.
- 103.** Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1145-1148.
- 104.** Wang J, Obici S, Morgan K. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 2786-2791.
- 105.** Iniguez G, Ong K, Pena V. Fasting and postglucose ghrelin levels in small for gestational age infants: relationships with size and weight gain at one year of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5830-5833.
- 106.** Nagaya N, Kojima M, Uematsu M. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280:1483- 1487.
- 107.** Ghigo E, Arvat E, Giordano R. Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. *Endocrine* 2001; 14:87-93.
- 108.** Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery; ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2002; 136:1146-1147.

109. Kalra S, Dube M , Pu S, Xu B, Horvath T. Interacting appetite -regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999; 68-100.
110. Brunetti L, Michelotto B, Orlando G , Vacca M. Leptin inhibits norepinephrine and dopamine release from rat hypothalamic neuronal endings. *Eur J Pharmacol* 1999; 372 : 237-240.
111. Gillard E, Dang D , Stanley B . Evidence that neuropeptide Y and dopamine in the perifornical hypothalamus interact antagonistically in the control of food intake. *Brain Res* 1993; 628: 128-136.
112. Samanin R, Garattini S . Neurochemical mechanisms of action of anorectic drugs. *Pharmacol Toxicol* 1993; 73: 63-68.
113. Yang Z, Meguid M . LHA dopamine activity in obese and Zucker rats. *NeuroReport* 1995;1191-1194.
114. Brunetti L, Recinella L, Orlando G, Michelotto B .Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 2002; 454:189-192.
115. Wellman P, Davies B, Morien A, McMahon L. Modulation of feeding by hypothalamic paraventricular nucleus α_1 - and α_2 -adrenergic receptors. *Life Sci* 1993; 669-679.
116. Tanaka M, Nakahara T, Kojima S, Nakano T, Muranaga T , Nagai N .Effect of nutritional rehabilitation on circulating ghrelin and growth hormone levels in patients with anorexia nervosa. *Regul Pept* 2004; 122: 163-168.
117. Gecici O, Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan AE, Tunckol H .High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;734-736.
118. Gecici O, Serteser M, Emül M, Demirel R. Serum ghrelin and leptin levels in major depressive disorders. *Neurol Psychiatry Brain Res* 2005; 47-52.
119. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW . Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). Washington DC: American Psychiatric Press, 1997.

120. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM -IV Eksen-I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1999.
121. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uygulanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve Tedavisi Dergisi 1999 ;12: 233 -236.
122. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K. Structure - activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. Endocrinology 1980;106:663 -667.
123. Momany FA, Bowers CY, Reynolds GA, Chang D , Hong A, Newlander K. Design, synthesis, and biological activity of peptides which release growth hormone in vitro. Endocrinology 1981;108:31 -39.
124. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402:656 -660.
125. Tschoop M, Wawarta R, Riepl RL. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. J Endocrinol Invest 2001;24:19 -21.
126. Cowley MA, Smith RG, Diano S . The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. Neuron 2003;37:649 -661.
127. Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. 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 2003;88:5747 -5752.
128. Atmaca M, Tezcan AE, Kuloglu M, Ustundag B. Serum leptin levels in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Clin Neurosci 2005;59:189-193.
129. Brunetti L, Recinella L, Orlando G, Michelotto B, Di Nisio C, Vacca M . Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus. Eur J Pharmacol 2002;454:189 -192.

130. Roy A, Linnoila M. Suicidal behavior, impulsiveness and serotonin. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:529- 535.
131. Wren AM, Small CJ, Fribbens CV, Neary NM, Ward HI, Seal LJ. The hypothalamic mechanisms of the hypophysiotropic action of ghrelin. *Neuroendocrinology* 2002;76:316–324.
132. Kordon M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:27 -68.
133. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev* 2005;85:495-522.
134. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, Bluet -Pajot MT. In vivo and in vitro effects of Ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001;73:54 -61.
135. Akamizu T, Takaya K, Irako T. Pharmacokinetics, safety and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 2004;150:447-455.
136. Abby JF, Salvatore M, Jeremy DC. Anxiety Disorders. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA (eds.). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6. baskı, Baltimore: Williams Wilkins ,1995: 1191-1204.
137. Nemeroff CB, Weiss JM, Bissette G. Evidence for a role for corticotropin-releasing factor in the pathogenesis of anxiety disorders and in the action of triazolobenzodiazepines. *J Psychiatry Res* 1990; 24: 90 -91.
138. Brunetti L, Recinella L, Orlando G, Michelotto B, Di Nisio C, Vacca M . Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 2002;454:189 -192.
139. Kurt E, Guler O, Serteser M, Cansel N, Ozbulut O, Altınbaş K . The effects of electroconvulsive therapy on ghrelin, leptin and cholesterol levels in patients with mood disorders. *Neurosci Lett* 2007;426:49-53.

140. Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard DL. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lanset* 1993 ;341:75-79.
141. Hillbrand M, Waite BM, Miller DS, Spitz RT, Lingswiler VM. Serum cholesterol concentrations and mood states in violent psychiatric patients: an experience sampling study. *J Behav Med* 2000 ;23:519-529.
142. Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R, Hamer T, Tracy T, Speirs J. Hypocholesterolemia and affective disorders . *Am J Med Sci* 1994 ; 218–225.
143. Muldoon MF , Aelizabeth A, Bachen EA , Manuck SB, Waldstein SR. Acute cholesterol response to mental stress and change in posture. *Arch Int Med* 1992 ; 152.
144. Santiago JM, Dalen JE . Cholesterol and violent behavior . *Arch Intern Med* 1994 ;154:1317-1321.
145. M.Virkkunen. Serumcholesterol in antisocial personality. *Neuropsychophysiology* 1979; 5: 27–30.
146. Wysowski DK, Gross TP. Deaths due to accidents and violence in two recent trials of cholesterol-lowering drugs. *Arch Intern Med* 1990 ;150:2169-2172.
147. Pekkanen J, Nissinen A, Punsar S, Karvonen MJ. Serum cholesterol and risk of accidental or violent death in a 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 1989 ;149:1589-1591.
148. Kaplan JR, Manuck SB, Schwenke DC, Hansson GK, Shively CA, Clarkson TB. Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. *Circ Res* 1991 ; 68:1270-1272.
149. Boston PF, Dursun SM, Reveley MA. Cholesterol and mental disorder. *Br J Psychiatry* 1996 ;169:682-689.
150. Davey Smith G, Pekkanen J. Should there be a moratorium on the use of cholesterol lowering drugs. *BMJ* 1992 ; 304 :431 -434.
151. Davidson KW, Reddy S, McGrath P, Zitner D, MacKeen W. Increases in depression after cholesterol-lowering drug treatment. *Behav Med* 1996 ; 22:82-84.
152. Kırpınar İ, Çayköylü A, Çoşkun İ . Depresyonda plazma kolesterol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998 ; 9: 23 -27.

153. Sayar K, Acar B, Arınc N. Major Depresyonda kolesterol düzeyleri :Kontrollü bir çalışma .Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8:104 -108.
154. Olusi SO, Fido AA. Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. Biol Psychiatry 1996 ; 11: 1128–1131.
155. Jablonska J, Poprawska I. Levels of serum total cholesterol and LDL - cholesterol in patients with major depression in acute period and remission. Med Sci 2000 ; 539–547.
156. Maes M, Smith R, Christophe A, Vandoolaeghe E , Van Gastel A . Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune - inflammatory markers. Acta Psychiatr Scand 1997 ; 3 : 212–221.
157. Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Taylor PR , J Lonnqvist J. Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. Br J Psychiatry 1999; 175:259–262.
158. Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R, Hamer T, Tracy T, Speirs J. Hypocholesterolemia and affective disorders. Am J Med Sci 1994; 308:218–225.
159. Kim YK , Myint AM. Clinical application of low serum cholesterol as an indicator for suicide risk in major depression. J Affect Disord 2004 ; 161–166.
160. Repo-Tiihonen J, Halonen P, Virkkunen M. Total serum cholesterol level, violent criminal offences, suicidal behavior, mortality and the appearance of conduct disorder in Finnish male criminal offenders with antisocial personality disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2002; 522: 8–11 .
161. L. Sevincok , Buyukozturk A , Dereboy F. Serum lipid concentrations in patients with comorbid generalized anxiety disorder and major depressive disorder. Can J Psychiatry 2001;46 : 68–71.
162. Apter A, Laufer N, Bar-Sever M, Har-Even D, Ofek H , Weizman A. Serum cholesterol, suicidal tendencies, impulsivity, aggression, and depression in adolescent psychiatric inpatients. Biol Psychiatry 1999;46: 532–541.
163. Tanskanen A, Vartiainen E, Tuomilehto J, Viinamäki H, Lehtonen J , Puska P. High serum cholesterol and risk of suicide. Am J Psychiatry 2000;157: 648–650.

- 164.** Almeida-Montes LG, Valles-Sanchez V, Moreno-Aguilar J, RA Chavez-Balderas RA, Garcia-Marin JA , Cortes Sotres JF. Relation of serum cholesterol, lipid, serotonin and tryptophan levels to severity of depression and to suicide attempts. J Psychiatry Neurosci 2000; 25: 371–377 .
- 165.** Deisenhammer EA, Kramer K, Liensberger D, Kemmler G, Hinterhuber H .No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. Psychiatry Res 2000; 4253–4261 .

8. ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Malatya’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Malatya’da tamamladım. 1995 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nden mezun oldum.2002 Eylül TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD’da ihtisas eğitimime başladım.