T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

UNİPOLAR DEPRESYONLU HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA GLUTAMAT AKTİVİTESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat AYDIN

KAYSERİ–2010

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

UNİPOLAR DEPRESYONLU HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA GLUTAMAT AKTİVİTESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat AYDIN

Danışman
Prof. Dr. Aslan OĞUZ

KAYSERİ–2010

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince psikiyatri bilgilerimin ve becerilerimin olgunlaşmasında engin tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim. Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım bütün arkadaşlarıma, özveriyle ve ekip ruhuyla çalışan psikiyatri hemşireleri ve personeline, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme, kıymetli eşime ve çocuklarıma sonsuz teşekkürler.

Dr. Murat AYDIN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I

KISALTMALAR III

TABLO LİSTESİ VI

ŞEKİL LİSTESİ VII

ÖZET VIII

ABSTRACT X

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1. DEPRESYON 4

2.2. GLUTAMATERJİK SİSTEM 15

2.3. NÖROENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLERİN PSİKİYATRİK HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ 28

3. DENEKLER ve YÖNTEM 34

4. BULGULAR 38

5. TARTIŞMA 46

6. SONUÇLAR 54

7. KAYNAKLAR 56

EKLER 69

KISALTMALAR

5-HT	: 5 Hidroksitriptamin (Serotonin)
A.B.D.	: Amerika Birleşik Devletleri
ABP	: AMPA reseptör bağlayıcı protein
ACTH	: Adreno-kortiko-tropin hormon
ALT	: Alanin amino transferaz
AMPA	: Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ark.	: arkadaşları
AST	: Aspartat amino transferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
BAB	: Bipolar affektif bozukluk
BK	: Kan biokimya değerleri
CAMK	: Kalsiyum/kalmodulin-bağımlı protein kinaz
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CBC	: Tam kan sayımı
CRH	: Kortiko-tropin salıtıcı hormon
DSM-IV-TR	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-Text Revision
EAA	: Eğri altında kalan alan
EAAT	: Plazma membran glutamat taşıyıcısı
EDTA	: Etilen-diamino-tetra asetik asit
EEG	: Elektroensefalografi
EKT	: Elektro-konvulsif terapi
EPSP	: Eksitatör postsinaptik potansiyeller
FSH	: Follikül uyarıcı hormon

GABA : Gama-amino butirik asit

GH : Büyüme hormonu

GHRH : Büyüme hormonu salıtıcı hormon

GPCR : G-protein-eşleşmiş reseptörler

GRİP : Glutamat reseptör etkileyici protein

HAM-D : Hamilton depresyon skalası

HHA : Hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseni

HHT : Hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseni

HPLC : High pressure liquid chromotography

ICD-10 : International Classification of Disorders

IGF-1 : Insulin-like growth factor (somatomedin C)

iGluR : İyonotropik glutamat reseptörleri

KA : Kainat reseptörleri

LH : Lüteinizan hormon

LTD : Long-term depression

LTC : Limbik-talamik-kortikal devreler

LTP : Long-term potentiation

M.A.D.R.S. : Montgomery ve Asberg depresyon ölçeği

MAPK : Ras/mitojen-aktive protein kinaz

MAO : Monoamin oksidaz

MDB : Major depresif bozukluk

mGluR : Metabotropik glutamat reseptörleri

MR : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAA : N-asetilaspartat

NAAG : N-asetilaspartil-glutamat

NADH : Nikotinamid adenin dinükleotid

NE : Norepinefrin

NMDA : N-metil-D-aspartik asit

NOS : Nitrik oksit sentaz

NR 1-3 : N-metil-D-aspartik asit reseptör altbirimleri

PCP : Fensiklidin

PFK : Prefrontal korteks

PICK-1 : C-kinazla etkileşen protein

PKA : Protein kinaz A

PKC : Protein kinaz C

PLC : Fosfolipaz C

RNA : Ribonükleik asit

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

SSS : Santral sinir sistemi

SSRI : Selective serotonine reuptake inhibitor

sT3 : Serbest tri-iyodo tironin

sT4 : Serbest tiroksin

TRH : Tirotropin salıtıcı hormon

TSH : Tiroid stimülan hormon

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Glutamat reseptör sınıflarının her biri için temsili agonist ve antagonistler 18

Tablo 2. Değişik glutamaterjik yollar, nöron tipleri ve davranışsal rolleri 25

Tablo 3. Tedavi öncesinde hastaların ve kontrollerin sosyodemografik ve klinik verilerinin karşılaştırması 38

Tablo 4. Hasta grubunun tedavi öncesi hormon ve plazma glutamat değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması 39

Tablo 5. Hasta grubunun tedavi sonrası hormon ve plazma glutamat değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması 40

Tablo 6. Hasta grubuna ait tedavi öncesi ve sonrası MADRS puanlarının ortalamaları 40

Tablo 7. Tedaviyi tamamlayabilen hastalarda hormonal değerlerin ve plazma glutamat değerlerinin karşılaştırılması 41

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Glia-nöron iletişiminde glutamin-glutamat döngüsü 16

Şekil 2. Glutamaterjik nöronlar ve reseptörleri 17

Şekil 3. NMDA reseptör kompleksi 20

Şekil 4. mGlu reseptörlerinin yapısı 22

Şekil 5. Grup I mGluR'lerin lokalizasyonu 23

Şekil 6. Grup II/III mGluR'lerin lokalizasyonu 23

Şekil 7. Beyin döngülerinin oluşmasında glutamaterjik sistemin yeri 25

Şekil 8. MDD için potansiyel hedef reseptörler 30

Şekil 9. Memantin uyarımına growth hormon yanıtları 42

Şekil 10. Memantin uyarımına prolaktin yanıtları 43

Şekil 11. Memantin uyarımına kortizol yanıtları 43

UNİPOLAR DEPRESYONLU HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA GLUTAMAT AKTİVİTESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, unipolar depresyonlu hastalarda beyin glutamaterjik aktivitesinin rol oynayabileceği ve muhtemelen bozulmuş olan bu aktivitenin antidepresan tedavi ile düzelebileceği hipotezini test etme amacıyla yapılmıştır. Çalışmanın ikincil bir amacı da unipolar depresyonda glutamat metabolizmasının da bozulmuş olabileceği ve tedaviyle bu bozukluğun normale dönebileceği hipotezini test etmekti. Beyin glutamaterjik aktivitesinde ve glutamat metabolizmasında eşzamanlı olarak bulunabilecek bu bozukluklar, bunlara yol açabilecek ortak bir patofizyolojik nedenin olabileceği yönünde bilgiler verebileceğinden araştırmamızın ek bir amacıydı.

Materyal ve metod: Depresyon dışında komorbid psikiyatrik hastalığı ve nörolojik ya da endokrin bozukluğu olmayan ve herhangi bir psikotrop ilaç kullanmayan 23 depresyon hastası (11 kadın, 12 erkek) ile yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi bakımından benzer 20 sağlıklı kontrol (6 kadın, 14 erkek) çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların imzalı bilgilendirilmiş onamı alındı. Çalışmanın 1. gününde DSM-4-TR kriterlerine göre depresyon tanısını alan hastalara, hastalık şiddetinin belirlenmesi ve antidepresan tedaviye cevabın takibi amacıyla MADRS (Montgomery ve Asberg depresyon ölçeği) testi uygulandı. 2. gün total IGF-1 ve plazma glutamat düzeyleri, bazal GH, PRL ve kortizol düzeyleri ve memantin uyarım testine bu hormonların cevabını ölçmek için kan örnekleri alındı. Başlangıç değerlendirmelerinden sonra hastalara 6 hafta süre ile antidepresan tedavi olarak s-citalopram (10-30 mg/gün dozlarında) tedavisi verildi. Tedavi sonunda 19 hastanın (11 kadın, 8 erkek) verileri elde edildi. Kortizol ve IGF-1 düzeyleri RIA yöntemiyle, GH ve PRL düzeyleri IRMA yöntemiyle, plazma glutamat düzeyleri ise HPLC (High pressure liquid chromotography) ile ölçülerek değerlendirildi. Hasta grubunda tedavi sonrasında MADRS testi tekrarlandı ve bu ölçeğe göre skorlarda en az %50 azalma olması tedaviye yanıt olarak kabul edildi. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Bulgular: Plazma glutamat düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında tedavi öncesi hastalarda istatistiksel olarak yüksek bulunurken, tedavi sonrasında ise tersine

kontrollere göre istatistiksel anlam gösterecek şekilde daha düşük düzeylere indiği görüldü.

Tedavi öncesi hastalarda bazal kortizol değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu, tedavi sonrasında ise azalma göstererek istatistiksel farkın kaybolduğu bulundu. Bazal PRL düzeylerinin tedavi öncesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu, tedavi sonrasında yükseldiği ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark kalmadığı izlendi.

Sonuç: Çalışmamızdan elde edilen depresyonlu hastalarda plazma glutamat seviyelerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu ve depresyonun tedavisiyle bu düzeylerin kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşük düzeylere indiğine dair bulgular, unipolar depresyonda glutamat metabolizmasında bozulma olabileceği ve tedaviyle bu durumun düzelebileceği yönündeki hipotezimizi doğrulamıştır.

Araştırmamızdan elde edilen ikinci bir sonuçta unipolar depresyonlu hastalarda santral glutamaterjik aktivitede kayda değer bir değişiklik olmadığı idi.

Anahtar kelimeler: Depresyon, santral glutamaterjik aktivite, NMDA, memantin, plazma glutamat düzeyleri

GLUTAMATERGIC ACTIVITY IN UNIPOLAR DEPRESSED PATIENTS BEFORE AND AFTER TREATMENT

ABSTRACT

Aim: This study has been done in order to test the hypothesis that the brain glutamatergic activity may play a role in the unipolar depressed patients and the antidepressant treatment can improve this activity which has been probably disregulated because of depression. The secondary aim of the study was to test the hypothesis that the glutamate metabolism in unipolar depression may also be disregulated and this disregulation can be turned out to its normal state with the treatment. The fact that brain glutamatergic activity and glutamate metabolism may possibly go along with these in a syncronic way, is the additional purpose of the study. If found, they may give us some information that there may be a common pathophysiologic reason which causes them.

Material and Method: As a study group 23 patients (11 female, 12 male) with unipolar depression who have not comorbid any other psychiatric, neurological or endocrine disorders and as a control group 20 healthy people (6 females, 14 males) with the similar age, gender and body mass index were included in the study and compared to each other. The informed consent of the participants was taken. In the first day of the study MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) was applied to the patients diagnosed as depression according to the DSM-4-TR criteria in order to establish the severity of disorder and responses to the antidepressant treatment. In the second day of the study, blood samples were taken to assess of the total IGF-1 and plasma glutamate levels and basal values of the GH, PRL, cortisole levels and the response of the GH, PRL and cortisole hormones to the memantine stimulation test. After the initial evaluations, 6 weeks of s-citalopram (10-30 mg/day dose) was administered as antidepressant treatment. In the end of the therapy, the parameters of the 19 patients (11 female, 8 male) were obtained. The cortisole and IGF-1 levels were measured and tested with RIA method, GH and PRL levels were measured and tested with IRMA method and plasma glutamate levels were measured and tested with HPLC. The MADRS test was repeated for the patient group in the end of the therapy and the diminution of the scores at least 50 % according to this scale were accepted as response

to the treatment. The obtained data were analysed with the assistance of appropriate statistical methods.

Findings: Plasma glutamate levels of the patients have been found statistically high before the treatment when it was compared to the control group and on the contrary it was statistically significant decrease to the lower levels than the controls after the treatment.

It was found that the basal cortisole values of the patients were statistically higher than the control group before the treatment but this situation disappeared after the treatment.

Basal PRL levels of the patients were statistically lower than the control group before the treatment but it has been observed that this levels increased after the therapy and there was no difference compared to the control group.

Results: Plasma glutamate levels of the patients were higher than the controls before treatment and these levels show significant decrease after antidepressant treatment, so this findings verified our hypothesis that there is a disregulation of glutamate metabolism in the unipolar depression and this status improved with treatment.

As a secondary result of the study, there was not any significant change of central glutamatergic activity in the unipolar depressed patients.

Key Words: Unipolar depression, central glutamatergic activity, NMDA, memantine, plasma glutamate levels

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Majör depresyon en sık görülen psikiyatrik hastalıklardan biridir. Etiyolojisindeki bilinmeyen noktalar aydınlatıldıkça biyolojik sebepler ön plana çıkmış ve bu biyolojik sebeplerin depresyonda görülen semptomatik değişikliklerle ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Depresyonun ve tedavisinin serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerin yanı sıra beyin glutamat sistemi ile de ilişkili olduğu son yıllarda bildirilmektedir (1). Beyinde glutamat aktivitesinin artışı depresyonda oluşan nörobiyolojik değişikliklerden birisidir (2). Glutamat metabolizmasındaki ve N-metil-D-aspartik asit (NMDA) ve diğer reseptörlerindeki bozuklukların depresyon ve intihara eğilimde rol oynadığını düşündüren bilgiler mevcuttur (3-5).

Depresyonda eksitatör aminoasitlerin plazma konsantrasyonlarında da değişiklikler tanımlanmıştır (6). Bu konuda yapılan az sayıdaki bazı çalışmalarda glutamat düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur (7). Plazma glutamat düzeyinin depresyonun şiddetiyle bağlantısı bulunmamakla birlikte, eksitatör aminoasitler ve inhibitör aminoasitler arasında bir dengesizliğin tespit edildiği de bildirilmiştir (8).

Beyin nörotransmitterlerinin aktivitelerinin insanlarda ölçülmesi birkaç farklı yolla mümkündür. Serumda, beyin omurilik sıvısında ya da idrarda nörotransmitterlerin doğrudan kendilerinin ya da metabolitlerinin ölçülmesi bu yollardan biridir. Bir başka yöntem o nörotransmitterin reseptörünü uyaran ya da bloke eden ajanların dışardan verilmesi sonrasında, o nörotransmitter tarafından uyarılan ya da baskılanan hormonların plazmada ölçülmesi şeklinde yapılan dinamik çalışmalardır (9-10). Bunlar

psikiyatride genellikle ilk yöntemdeki ölçümlerden daha güvenilir kabul edilmektedir (9-10).

Halen insanlarda glutamat reseptör aktivitesini ölçmek için oturmuş bir "challenge" yöntemi yoktur; ancak kortizol, growth hormon (GH) ve prolaktin (PRL) hormonları kısmen glutamat tarafından module edildiği için, demans tedavisinde kullanılan ve bir glutamat NMDA reseptör antagonisti olan memantin ilacı verilerek bu hormonların sağlıklı insanlarda ve hasta gruplarında nasıl değişim gösterdiklerini incelemek, bir glutamat aktivitesi belirleyicisi olarak kullanılabilir. Glutamat antagonistlerini vererek bu hormonların cevaplarına bakılmış olan çok az sayıda çalışma vardır (11). Geçmiş çalışmalarda beyin glutamaterjik aktivitesinin, NMDA antagonistleri kullanılarak yapılan uyarım testlerine GH, PRL ve kortizol gibi hormonların verdiği yanıtlara bakılarak değerlendirilmesinin mümkün olduğu bildirilmiştir (12-13). Bu çalışmalarda NMDA antagonizması sonrası GH ve PRL'de azalma, kortizol'de ise yükselme yanıtı alınmıştır. Yaptığımız çalışmada da bazal GH, PRL ve kortizol düzeylerinin ölçümünü takiben, uyarım testi için bir glutamat NMDA reseptör antagonisti olan memantin ilacı kullanılmıştır. Bazal GH düzeylerinin Insulin-like growth factor (IGF-1) düzeyleriyle birlikte değerlendirilmesinin daha tutarlı olduğu bildirildiği için (14) çalışmaya katılanlarda bazal GH ile birlikte IGF-1 değerleri de ölçülmüştür. Daha önce "challenge" yöntemiyle santral glutamaterjik aktivite değerlendirilirken, eş zamanlı olarak plazma glutamat düzeyinin ölçülerek, arada bağlantı bulunup bulunmadığını değerlendiren bir çalışma yoktur.

Antidepresan ilaçlar yıllardır kullanılmakla birlikte etkilerindeki nörobiyolojik mekanizma tümüyle anlaşılmış değildir. Bu ilaçların monoaminler üzerine olan etkileri iyi saptanmış olsa da, sunulmakta olan yeni kanıtlar antidepresanların diğer nörotransmitter sistemler üzerine de etkileri olduğunu ortaya çıkarmıştır (5). Halihazırda kullanılmakta olan antidepresanlar depresyonda tedavi başlangıcı, yanıt ve remisyon oranları ve yan etkiler açısından optimal değildirler (15). Glutamat nöronal transmisyonunu hedefleyen ilaçlar bu konularda avantajlar sunan yeni tedavi yaklaşımı fırsatını verebilecektir (16-17). Son yıllarda yapılan çalışmalarda Glutamat NMDA reseptör antagonistleri ya da alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazole propiyonik asit (AMPA) reseptör agonistlerinin antidepresan etkinliklerinin olabileceği bildirilmiştir (3,18-20). Yine grup 1 metabotropik glutamat reseptör (mGluR1 ve mGluR5)

antagonistlerinin de antidepresan benzeri etkilere sahip olduğuna işaret edilmiştir (3-4,17).

Antidepresan tedaviyle glutamat plazma düzeyinde azalma ortaya çıktığı bildirilmiştir (21). Uzun süreli antidepresan ilaç uygulaması sonucu, muhtemelen eksitatör aminoasit konsantrasyonlarındaki selektif değişikliklere bağlı olarak NMDA reseptör kompleksinde farklılaşmalar görülmüştür (22). Beyindeki glutamat düzeyinin Manyetik Rezonans (MR) spektroskopi yöntemiyle ve kan glutamat düzeyinin "high pressure liquid chromotography" (HPLC) ile ölçülerek araştırıldığı bir çalışmada arada bir bağlantı bulunmamıştır (23). MR spektroskopi ile oksipital ve frontal korteks glutamat düzeyinin ölçüldüğü farklı çalışmalarda ise major depresif bozukluğu olanlarda glutamat düzeyi yüksek bulunmuştur (24,25).

Bu çalışma, unipolar depresyonlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında bir glutamat NMDA reseptör antagonisti olan memantin ile uyarım testinin yapılarak PRL, GH ve kortizol hormonlarının yanıtlarının değerlendirilmesi, yine tedavi öncesi ve sonrasında plazma glutamat düzeylerinin HPLC yöntemiyle ölçülerek elde edilen verilerin kontrollerle kıyaslanması ve böylece unipolar depresyonda beyin glutamaterjik aktivitesinin rol oynadığı ve antidepresan tedavi ile muhtemelen artmış olan bu aktivitenin düzelebileceği hipotezini test etme amacıyla yapılmıştır. Çalışmanın ikincil bir amacı da unipolar depresyonda santral glutamaterjik aktiviteyle glutamat metabolizmasının aynı anda bozulup bozulmadığının tesbit edilmesi ve böylece bunlara yol açabilecek ortak bir patofizyolojik nedenin olabileceği hipotezinin araştırılmasıdır.

Bu değişiklikler yeterince aydınlatılabilirse, bu bulgulardan depresyon gelişimini önlemede, tedavide glutamaterjik sistem üzerinden daha güçlü ve hızlı etki başlangıcına sahip yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde ve risk populasyonunu belirlemede yararlanılabilir (3).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEPRESYON

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Depresyon, dünya nüfusunun yaklaşık %21' ini etkileyen yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. Dünya Sağlık Örgütü, 2020 yılında depresyonun, stres ve kardiyovasküler sistem ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle, ölüme yol açan hastalıkların arasında ikinci sırada olacağını öngörmektedir. Depresyonun pek çok alt tipi olmakla beraber, majör depresif bozukluk en sık tanı konulan tiptir (26). Major depresif bozukluk (MDB), psikolojik, davranışsal ve fizyolojik belirtiler sergileyen heterojen bir bozukluktur. MDB patofizyolojisinin altında yatan nörobiyolojik değişiklikler hakkında halen çok az şey bilinmektedir (27).

Majör depresif bozukluk DSM-IV-TR sınıflandırmasında duygu durum bozuklukları başlığı altında yer alan bir tanıdır. En yaygın duygu durum bozukluğudur, tek ya da tekrarlayan epizodlarla seyreder. Majör depresif bozukluk günümüzde kronik yeti yitimine neden olan ve yaşam işlevselliğini etkileyen bir durum olarak ele alınır (28-30).

Duygu durum bozuklukları, patolojik duygu durum ve bununla ilgili vejetatif ve psikomotor bozuklukların klinik tabloya egemen olduğu geniş bir hastalık grubunu kapsamaktadır. Tek bir nöbet ya da yineleyici nöbetler şeklinde görülebilir (31).

Depresyon sözcüğü; çökme, kendini kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Kelimenin kökeni olan "depress" sözcüğü

ise Latince "depressus" tan gelmektedir. Yazılı kaynaklarda 17. yüzyıldan beri bu sözcüğün kullanıldığına rastlanmaktaysa da, ruhsal bir rahatsızlığın tanımlanması için kullanımı geçen yüzyılın sonunda Kraepelin tarafından yapılmıştır.

Depresif duygular 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 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 (32).

2.1.2. Sıklık ve Yaygınlık

Duygu durum bozuklukları, öncelikle ruhsal çökkünlükler, bütün hastalıklar arasında en sık görülen bozukluklardandır. Araştırma yöntemlerindeki farklılıklara bağlı olarak değişik sayılar bildirilmişse de sıklığın ve yaygınlığın yüksek oluşunu kimse tartışmamaktadır. Türkiye'nin de bulunduğu 14 ülke için depresyon yaygınlık oranı %10.4 bulunmuştur (33-35). Majör depresyon için yaşam boyu yaygınlık oranı erkeklerde ve kadınlarda A.B.D.'nde % 2.6 ve % 7.0; Kanada'da %5.9 ve %11.4, Kore'de 2.4 ve 4.1 olarak verilmektedir (36). Depresyonda sıklık (yılda görülen yeni olgu) erkeklerde 80-200/100.000 kadınlarda 250-600/100.000 olarak bildirilmiştir. Yaşam boyu hastalanma riski erkekler için % 8-12, kadınlar için % 20-26 olarak bulunmuştur. Araştırmalar genellikle, ağır depresyonların kadınlarda erkeklerden iki kat fazla görüldüğünü doğrulamaktadır. Son 30-40 yıl içinde yapılan araştırmalardan elde edilen verilere göre depresif bozukluklarda kadın erkek arasındaki farkın giderek azaldığı sanılmaktadır. Bu gelişmiş toplumlarda kadının sosyoekonomik konumundaki ve kadın rolündeki değişmeye bağlı olabilir. Depresyon kadınlarda en çok 35-45 yaşlar arasında, erkeklerde 55 yaşlarından sonra görülmekteyse de bozuklukların genç yaşlarda sanıldığından daha fazla görüldüğüne dair veriler artmaktadır (37).

Başka bir kaynakta en yüksek görülme oranları kadınlarda ve erkeklerde 25-44 yaş grupları arasıdır. Majör depresif bozukluğun, toplum örneklemlerinde, yaşam boyu gelişme olasılığı kadınlar için % 10'la % 25 arasında, erkekler içinse % 5'le % 12 arasında değişmektedir. Erişkinlerde majör depresif bozukluğun toplum

örneklemlerindeki nokta prevalansı kadınlar için % 5'le % 9 arasında, erkekler içinse % 2'yle % 3 arasında değişmektedir (38).

Ülkemizde ruhsal bozukluklarla ilgili epidemiyolojik çalışmalar gözden geçirildiğinde, Türk toplumunda tedavi gerektirecek düzeyde bir ruhsal bozukluğu olanların oranı %20 olarak bulunmuştur (29-30). Bu gerçeklere karşın temel sağlık hizmetlerinde hekimlerin büyük çoğunluğu bu hastalığa tanı koyamamakta ve hastaların önemli bir kesimi tedavi olanağı bulamamaktadır (39-40).

2.1.3. Etiyoloji

Depresif bozukluklarda biyolojik ve psikososyal etkenler, etiyolojide rol oynar.

1. Biyojenik Aminler

Depresyonun ortaya çıkışında, merkezi sinir sistemindeki bazı biyojenik aminlerin azalmasının veya inaktivasyonunun etkili olabileceği düşünülmüştür. Özellikle noradrenalin, dopamin ve serotonin, depresyonu biyolojik temelde açıklamaya yönelik hipotezlerde merkezi rol oynayan nörotransmitterlerdir.

a. Noradrenalin

Depresyonda, adrenerjik reseptörlerde bir aktivasyon sonucu sinaptik aralığa noradrenalin salınımının azaldığı düşünülmektedir (32). Noradrenalin sistemi prefrontal korteks (PFK) işlevlerini düzenler. Noradrenalin sistemi bozukluğu, dikkati yöneltme ve sürdürme, çalışma belleği gibi birçok PFK işlevinin bozulmasına neden olur. Depresyonu olan veya intihar etmiş bireylerde yapılan postmortem çalışmalarda frontal kortekste ve lokus seroleusda α2 reseptör yoğunluğu ve affinitesinde artış bulunmuştur (41).

b. Serotonin

Serotoninin işlevleri; uykunun, iştahın, belleğin, nöroendokrin işlevlerin, diürnal ritmin, duygu durumunun düzenlenmesi ve impulsivitenin azaltılmasıdır. Depresyon oluşumunda en çok sözü edilen nörotransmitterdir. Depresyonda genel olarak serotonin yapımı ve metabolizmasıyla ilgili olarak ortaya çıkan serotonerjik işlevlerin yetersizliğinden ve özellikle de limbik alanda serotonin azalmasından söz edilmektedir. Çalışmalarda, intihara eğilimli hastaların beyin-omurilik sıvısındaki serotonin

metabolitleri miktarı ve trombositlerindeki serotonin taşıyıcısı sayısının düşük olduğu gösterilmiştir (32,41-42).

c. Dopamin

Depresyonda dopaminin rolü iyi bilinmemekle beraber çalışmalardan elde edilmiş veriler depresyonda dopamin aktivitesinin azaldığını düşündürmektedir. Dopamin ve depresyon hakkında iki yeni kuram depresyonda mezolimbik dopamin yolağının disfonksiyonel olabileceği ve dopamin D1 reseptörünün depresyonda hipoaktif olabileceğidir (42).

d. Diğer nörokimyasal faktörler

Veriler henüz sonuç çıkarılabilecek noktada olmasa da aminoasit nörotransmitterlerin (özellikle gama-aminobuturik asit, glutamat) ve nöroaktif peptidlerin (özellikle vazopressin ve endojen opiatlar) duygu durum bozukluklarının patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir (42).

2. Nöroendokrin düzenleme

Depresyonda en çok araştırılan iki endokrin sistem hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) ekseni ile hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) eksenidir. Kortizol hipersekresyonu ve depresyon arasındaki ilişki biyolojik psikiyatrideki en eski gözlemlerden biridir. Depresyondaki hastaların yaklaşık %50'si yükselmiş kortizol düzeylerine sahiptir. Depresyonda noradrenerjik iletimin azalmasına bağlı olarak kortikotropin salıtıcı hormon (CRH) inhibe edilemez. CRH artışı sonucu HHA ekseni daha fazla çalışır ve kortizol düzeyi artar. Depresyonlu hastalarda CRH uyarımına adreno-kortiko-tropin hormon (ACTH) ve beta-endorfin yanıtında azalma görülmekte ve deksametazon supresyon testinde bu hastaların %50'sinde kortizol düzeyinde beklenen baskılanma oluşmamaktadır. HHT ekseniyle ilişkili olarak ise; tirotropin salıtıcı hormon (TRH) düzeyinde artış ve TRH infüzyonuna karşı gelişen tiroid stimülan hormon (TSH) yanıtında azalma izlenmektedir. Depresyonda noradrenalinin neden olduğu GH salınımı azalmıştır ve hastalara GH salınımını uyarmak amacıyla klonidin, insülün, L-Dopa, amfetamin, büyüme hormonu salıtıcı hormon (GHRH) verildiğinde beklenen yanıt alınamaz. Ayrıca uyku sırasında GH düzeyi beklenen oranda artmamaktadır. Duygu durum bozukluğu olan hastalarda sözü geçen diğer nöroendokrin anormallikler, azalmış

noktürnal melatonin sekresyonu, azalmış bazal follikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve erkeklerde azalmış testosteron düzeyleridir (32,42).

3. Nöroanatomik Açıklamalar

Depresyon genelde sol frontotemporal ve sağ parieto-oksipital bölge lezyonlarıyla ilişkili görülmektedir (43). Depresif bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı aktivasyon çalışmalarından elde edilen sonuçlar, depresyon ile subgenual singulat ve dorsolateral prefrontal korteks arasında bağlantı olduğunu öne sürmektedir (44). Unipolar ve bipolar affektif bozukluğu olan hastalarda beyinde yapısal değişikliklerin oluştuğunu destekleyen çok sayıda araştırma vardır. Ortak sonuçları ventrikül /beyin oranının arttığı yönündedir (32).

Limbik-talamik-kortikal devrelerin (LTC: amigdala, medial talamus, orbital ve medial frontal korteksler dahil) ve limbik-kortikal-striatal-pallidal-talamik devrelerin (LTC'nin bazı komponentleriyle striatumun ve pallidumun bazı kısımları) duygu durum bozukluklarının patofizyolojisinde yer aldığı bilinmektedir (45).

Depresyonlu hastalardaki SPECT çalışmalarında istirahat halinde özellikle solda prefrontal korteks aktivitesinde azalmayla ilgili bulgular saptanmıştır. Depresyonun şiddeti sıklıkla frontal hipometabolizmanın derecesi ile ilişkilendirilmektedir. Bazı çalışmalarda tedavi sonrasında hastanın duygu durumu düzeldikten sonra bu hipometabolizmanın düzeldiği gösterilmektedir. Araştırmacılar aynı zamanda depresyonda limbik sistem (talamus, amigdala, singulat girus ve derin temporal yapılar) aktivitesinde artıştan söz etmektedirler. Limbik neokortikal bağlantı üzerinde önemle durulan bir durumdur (46-47).

Prefrontal korteks aktivitesinde azalma ile birlikte derin limbik sistem aktivitesinde artış gözlenen olgularda motivasyon azlığı, psikomotor yavaşlama, uyku ve iştah sorunları, konsantrasyon ve bellekte bozulma gibi belirtilerin yoğunlaştığı, dopaminerjik ve noradrenerjik yolakların yoğun bulunduğu bölgeler olması nedeniyle de antidepresan tedavide buna dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Özellikle limbik sistemin bir parçası olan amigdala aktivitesindeki artıştan söz edilmektedir. Bu aktivite artışının ailevi bir yatkınlık belirtisi olduğunu bildirenler çalışmalar bulunmaktadır (47-48).

Yoğun olarak serotonerjik sinir lifleriyle inerve edilen anterior singulat bölge, talamus ve basal ganglia aktivitesinde azalma görülen olgularda üzüntü, keder, negatiftik, irritabilite, endişe, bilişsel katılık, olumsuz düşünce örüntüsü gibi belirtilerin yoğunlaştığı ve bunların genellikle serotonerjik antidepresanlara yanıt verdiği bildirilmektedir (47,49).

Prefrontal korteks aktivitesinde (özellikle solda) azalma ile birlikte temporal lop aktivitesinde artışın gözlendiği durumlarda üzüntü, irritabilite, ölüm düşünceleri, suisid girişimleri, paranoid düşünceler, atipik ağrılar ve uykusuzluk gibi belirtilerin sıklıkla görüldüğü ve bu grup olguların daha çok antikonvülsanlardan (valproat ya da gabapentin) yarar gördükleri düşünülmektedir (47,49-54).

4. Genetik Faktörler

Evlat edinme, ikiz ve aile çalışmalarından elde edilen sonuçlar depresyonun ailesel geçiş gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ancak bu ailesel geçiş bipolar bozukluk kadar belirgin değildir. Depresyonun birinci derece akrabalarda görülme oranı %25 ile %50 arasında bildirilmektedir (32).

2.1.4. Risk Etkenleri

Hastalığın ortaya çıkmasında tek bir risk etkeni sorumlu tutulmamakta, genetik yapının, çevreyle olumsuz etkileşimi ve bunun zamanlaması önemli bulunmaktadır. Ailesel yüklülük, depresif kişilik özellikleri, kadın olmak, eğitim düzeyi düşüklüğü, olumsuz yaşam olayları, yakın ilişki azlığı, bedensel hastalıklar ve bunların tedavisi, yeti yitimine yol açan psikiyatrik bozukluklar depresyon için temel risk etkenleri gibi görünmektedir (55-57). 18-44 yaşlar arasında olmak, işsiz ve bekar olmak, düşük sosyoekonomik durum da depresyon için diğer risk etkenleridir (58). Kadın olmanın depresyonda temel bir risk etkeni olduğu birçok çalışmada ortaya çıkmıştır (59-60). Majör depresyon, kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülmektedir ve bu fark genç ve orta yaşta daha belirgindir. Ayrıca majör depresyon boşanmış eşler ya da yalnız yaşayan annelerde daha çok saptanırken, yalnız yaşayanlarda diğer kişilerden iki kat daha fazla görülür (32).

Olumsuz yaşam olayları ile depresyon arasında ilişki olduğunu ve depresyonun başlamasından önce yaşam olaylarının sık görüldüğünü bildiren çok sayıda çalışma

yapılmıştır (32,59). Psikolojik mekanizmalar duyarlı kişilerde, özellikle de çocukluğun şekillendirici yıllarında orta beyin kimyasını daha kolay bozabilmektedir. Örseleyici deneyimler bu açıdan özellikle önem taşımaktadır. Çevresel olumsuzluklarla karşılaşan pek çok bireyde klinik depresyon gelişmemektedir. Olumsuz yaşam olayları öncelikle duygulanımsal yatkınlığı olanlarda patojenik bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Son veriler depresyonun başlamasında sosyal stres etkenlerinin oynadığı rolün hastalığın özellikle ilk birkaç atakta daha önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Sosyal stresin nedeni ne olursa olsun ortak klinik deneyimlere göre, depresyonda kayıplar önemli, hatta merkezi bir temadır. Erişkin dönemde yaşanan nesne kayıplarının etkisini düzenleyen değişkenler, aynı anda yaşanan diğer yaşam olayları, yaşam biçiminde meydana gelen değişiklikler, kişiler arası desteğin olmaması, sosyal becerilerdeki yetersizlikler, yaşanan kaybın sembolik anlamıdır (61). Özetle, kısa sürede üst üste gelen ya da kronik stres etkeni olan yaşam olayları depresyon için bir risk etkeni olup, özellikle ilk ataklarda %70-90 oranında hazırlayıcı rol oynamaktadır (32).

Ailede duygulanım bozukluğu öyküsünün varlığı da önemli bir risk etkeni oluşturmaktadır. Andreasen ve ark. (62) ise aile görüşmelerinden aldıkları veriler doğrultusunda tek uçlu depresyon için birinci dereceden akrabaların hastalanma riskini % 14.3-% 28.4 olarak saptamıştır.

Bireyin yaşamı boyunca stresle başa çıkmasında ve kişilerarası ilişkilerinde güçlük yaratan nevrotik, histrionik, pasif ve bağımlı, obsesif, sınır kişilik özellikleri yapısına sahip kişilerde depresyonun daha çok gelişmekte olduğu bildirilmektedir (32,37).

a. Yaşam olayları ve çevresel zorlanmalar

Duygu durum bozukluklarının özellikle başlangıç dönemlerine travmatik yaşam olaylarının öncülük ettiğine yönelik klinik gözlemler vardır. Bu gözlemi açıklamak için öne sürülen kuram ilk döneme eşlik eden stresin beyin biyolojisinde uzun süreli değişikliklere yol açtığıdır. Bu uzun süreli değişiklikler çeşitli nörotransmitterlerin ve intranöronal sinyal sistemlerinin işlevsel durumlarında değişiklikler yaratabilmektedir. Hatta bu değişiklikler nöron kaybı ve sinaptik temaslarda aşırı azalmayı bile içerebilmektedir. Sonuç olarak, bu bireyler daha sonraki dönemlerde dışsal bir stresör olmasa bile duygu durum bozulduğu için daha yüksek risk sahibidir. Erken yaşta ebeveyn kaybı, bir bireyin sonradan depresyon geliştirmesine en sık eşlik eden yaşam

olayıdır. Depresyonun başlamasına en sık eşlik eden çevresel stresör ise eş kaybıdır. Bir diğer önemli faktör ise işsizliktir (42).

b. Kişilik Faktörleri

Bazı kişilik özelliklerine ya da kişilik bozukluklarına sahip olanlar depresyona daha çok yatkınlık göstermektedirler. Obsesif-kompulsif, histriyonik, pasif-bağımlı ve borderline kişilik özelliklerine sahip olanlarda depresyon daha çok izlenirken antisosyal ve paranoid kişilik yapısına sahip bireylerde daha az izlenmektedir (32).

c. Hastalık öncesi kişilik

Tek-uçlu (unipolar) depresyon nöbetleri geçirenlerde bazı ortak kişilik özellikleri tanımlanmışsa da özgül bir kişilik yapısının varlığı henüz tartışmalı bir konudur. Klasik yayınlarda en sık tanımlanan kişilik özellikleri şunlardır: Aşırı sorumluluk duyma eğilimi, bağımlılık, özseverlik (narsisizm), titizlik, güvensizlik, kolayca suçlanma eğilimi. Bu kişiler genellikle kimseyi incitmemeye, herkesi hoşnut etmeye, iyiliksever olmaya eğilimli, aşırı duyarlı, titiz, sorumluluk duygusu güçlü, yakınlarına bağlı ve bağımlı, kendisinden ve yakınlarından yüksek beklentisi olan, mükemmeli arayan, onurlarına düşkün, öfke duygularını dışa vurmayan, çabuk etkilenen ve üzülen meraklı kişilerdir (37).

2.1.5. Psikanalitik ve Psikodinamik Modeller

Freud narsisistik obje seçiminin (ki bireyin bu objeye sevgisi gerçekte kendi benliğine sevgi anlamına gelir) gerçek ya da hayali olarak kaybı ya da kayıp tehdidi sonucu libidonun ambivalan olarak bağlandığı nesneden geri çekilerek introjeksiyon yoluyla kendi benliği üzerine yatırıldığını savundu. Bunun sonucu olarak kişi sanki kaybedilen objenin hatalarının yerine kendi kendine saldırıda bulunur (43). Melanie Klein'a göre depresif hastalar kendi yıkıcılıkları ve açgözlülükleri nedeniyle seven objelere zarar verme kaygılarından yakınırlar. Bu fantezideki yıkım nedeniyle, geride kalan nefret edilen objelerden kötülük göreceklerini düşünürler. Depresif hasta için temel olan değersizlik duygusu, hastanın yıkıcı fantezileri ve dürtüleri nedeniyle iyi içsel ebeveynin kötülük edenlere dönüştürülmesi durumunda gelişir (31). Bibring depresyonu içe yönelen saldırganlıkla çok az ilişkisi olan birincil affektif durum olarak ele alır. Temelde depresyon egonun özsaygısının kısmi ya da tam çökmesi olarak özetlenebilir

(31). Heinz Kohut depresyonu kendilik psikolojisi açısından yeniden tanımladı; ayna tutma, yüceleştirme için kendilik- nesnesi gereksinimleri önemli kimselerden gelmediğinde, özlenen yanıtı almadığı için depresif kişi tamamlanmamışlık ve umutsuzluk hisseder (31).

a. Bilişsel model:

A. T. Beck'e göre depresyon kişinin yaşadığı herhangi bir yaşam olayının, onda daha önceden mevcut, ancak işlevsel olmayan olumsuz şemaları harekete geçirmesiyle oluşmaktadır (32). Bilişsel yanlılıklar, kayıp veya engellenmenin abartılmış, kişiselleştirilmiş ve olumsuz bir tarzda yorumlanmasıyla olumsuz yaşam olaylarına karşı duyarlılığı artırır. Beck'in bilişsel modeli, bilişsel değerlendirmenin birçok düzeyi olduğunu ileri sürer. En yüzeyde olan düzey; kendiliğinden ortaya çıkan, kişiye doğru gelen, sorunlu davranış veya rahatsız edici duygularla ilişkili olan otomatik düşüncelerdir. Bu düşünceye karşı oluşan duygusal hassasiyet altta yatan önyargılardan veya kurallardan kaynaklanabilir. Bu uyum bozucu önyargılar ve kurallar tipik olarak katı, aşırı kapsayıcı, erişilemezdirler ve gelecekteki depresif dönemler için yatkınlığa neden olurlar (63).

b. Davranışçı model

Martin Seligman depresyon oluşumuna ilişkin bir hayvan modelini araştırırken "öğrenilmiş çaresizlik" kavramını oluşturdu. Laboratuar hayvanlarına rastgele şok verilerek herhangi bir uyarandan kaçamayacakları düzeyde apati ortaya çıkarıldı. Bu gözlem insanlara da genişletilerek Seligman'ın kuramında depresyonun, bireyin negatif yaşam olaylarından kaynaklanan kayıpları sonucu gerçek ya da hayali anlamda kontrolü yitirmesiyle oluştuğu ileri sürülmüştür (43).

2.1.6. Major Depresyonun Alt Tipleri

a. Melankolik özellik gösteren

Melankolik özellikleri olan Major depresif bozukluk, genellikle şiddetli klinik belirtiler gösterir. Melankolinin ayırt edici özelliği reaktif olmayan depresif duygu durumu ve anhedonidir. Sadece alışılmış aktivitelerine ilgilerini kaybetmekle kalmaz, haz duygusunu yaşayamaz hale gelirler. Melankoliyi tanımlayan diğer depresif özellikler depresif duygu durumunun bir kayıp sonrası yaşanandan farklı olması, duygu durumun

sabah kötüleşmesi, sabah çok erken uyanma, belirgin psikomotor retardasyon veya ajitasyon, belirgin iştah azalması veya kilo kaybı ve uygun olmayan şiddet ve içerikte suçluluk düşünceleridir. Hastanelere yatırılan MDB'li hastaların yaklaşık %70'i melankolik özellik göstermektedir (42,64-66).

b. Atipik özellik gösteren

Atipik özellik gösteren depresyon, melankolinin tersine reaktif duygu durumu ile karakterizedir. Atipik depresyon melankolik depresyona kıyasla daha erken yaşlarda başlar. Hastalar melankolik tipin tersine iyi yaşam olayları ile kendilerini iyi hissedebilirler. Bu duruma ek olarak uyku ve iştahlarındaki değişiklikler, melankolik depresyonda olanlarla ters yöndedir. Ters nörovejetatif belirtiler olarak adlandırılan belirtiler, uyku, iştah ve libido artışı şeklindedir. Bu hastalarda özellikle akşam kendini kötü hissetmekle birlikte ağır letarji görülebilir. Kimi hastalar reddedilme ve eleştiriye aşırı duyarlılıktan (histeroid disfori) yakınabilirler (64-66).

c. Psikotik özellik gösteren

Hastaneye yatırılmış, şiddetli depresyonlu hastaların % 10-25'i psikotik özellikli olup, hezeyan, halüsinasyon, düşünce bozukluğu ve ciddi ölçüde uygunsuz davranışlar göstermektedirler. Hezeyanlar, depresyonda aynı zamanda güçlü intihar göstergesi olarak düşünülür. Psikotik depresyondaki hezeyanlar, hipokondriyak ya da nihilistik, suçluluk, günahkarlık, değersizlik ile ilişkili abartılı referans fikirler; halüsinasyonlarsa, adlarının çağrıldığını, kendilerini çeşitli kötülüklerle suçlayan, ölüme mahkum eden sesler işitme veya ölmüş yakınlarının görüntülerini görme biçiminde olabilir. Psikotik depresyonda intihar riski, psikotik olmayanlara göre daha fazladır. Psikotik düşünce biçimi, özellikle daha öldürücü metodların kullanımına yol açar. Hastalar intihar riskine karşı yatırılarak izlenmeli ve medikal tedavide antidepresan ve antipsikotikler birlikte uygulanmalıdır (42,64-66).

d. Katatonik özellik gösteren

Katatonik özellikle giden depresyon nadirdir. Balmumu esnekliği ile motor hareketsizlik veya amaçsız artmış motor aktivite, aşırı negativizm veya stereotipik hareketlerin eşlik ettiği tuhaf görünümlü istemli hareketler veya grimas ve ekolali ekopraksi ile giden bir klinik tablodur (66).

e. Mevsimsel özellik gösteren

Bazen hastalar yılın belli dönemlerinde depresif episodlar gösterir. Sıklıkla mevsimsel duygulanım bozukluğu epizodları sonbahar ya da kışın başlayıp ilkbaharda düzelir. Ara sıra yazın da görülebilen, fakat kış aylarında daha sık görülen bu bozukluk, soğuk iklimlerde yaşayan genç kadınlar arasında (tüm hastaların %60-90'ı) daha yaygındır. Mevsimsel duygulanım bozukluğu klinik olarak hipersomni, anerji ve tatlılara aşırı düşkünlük ile karakterizedir. Tedavide özellikle ışık tedavisi ve SSRI grubu antidepresanlar etkilidir (64,67).

2.1.7. Sınıflandırma

Depresyon, derin üzüntülü, bazen de hem üzüntülü, hem bunaltılı bir duygudurumla birlikte düşünce, konuşma, devinim ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, durgunlaşma ve bunların yanısıra değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile belirli bir sendromdur. Bu sendrom birçok ruhsal ya da ruhsal olmayan hastalıkta görülebilir. Bu nedenle birincil (primer) ve ikincil (sekonder) olmak üzere iki ana kümede ele alınması yaygınlaşmıştır.

a. Birincil çökkünlükler: Bedensel ya da başka bir ruhsal hastalığa bağlı olmaksızın ortaya çıkan ruhsal çökkünlüklerdir.

b. İkincil çökkünlükler: Bedensel ya da başka bir ruhsal hastalığa ikincil olarak ortaya çıkan çökkünlük durumlarıdır.

DSM-IV-TR' ye göre (68) major depresif episod tanı ölçütleri ve sınıflandırma:

İki haftalık bir dönem sonrasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte belirtilen (EK 1A) semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; semptomlardan birinin ya depresif duygudurum ya da ilgi kaybı ya da artık zevk alamama, olması gerekir. Açıkça genel tıbbi bir duruma bağlı olan ya da duygudurumla uygun olmayan hezeyan ya da halüsinasyon semptomlarını katılmaz. Sınıflandırma dört başlık altında yapılmıştır (EK 1B).

ICD-10'a (69) göre depresyon tanılarının sınıflandırılması

ICD-10 Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastalıkların tanı ve sınıflamasında evrensel bir eşgüdüm oluşturulması amacıyla oluşturulmuş ve birincisi 1992 tarihinde yayınlanmış olan hastalıkların tanı ve sınıflandırma kılavuzudur (EK 2).

Montgomery ve Asberg depresyon ölçeği (M.A.D.R.S.)(70)

Değerlendirme, belirtilere ilişkin daha açık uçlu sorulardan başlayarak, ayrıntılı olanlara doğru ilerleyen şiddetin kesin bir şekilde derecelendirilmesini sağlayan soruların sorulduğu bir klinik görüşmeye dayanmalıdır. Ölçümü yapan, ölçümün tanımlanan ölçek basamaklarında mı (0-2-4-6), yoksa bu basamakların arasında mı (1-3-5) derecelendirileceğine karar vermelidir.

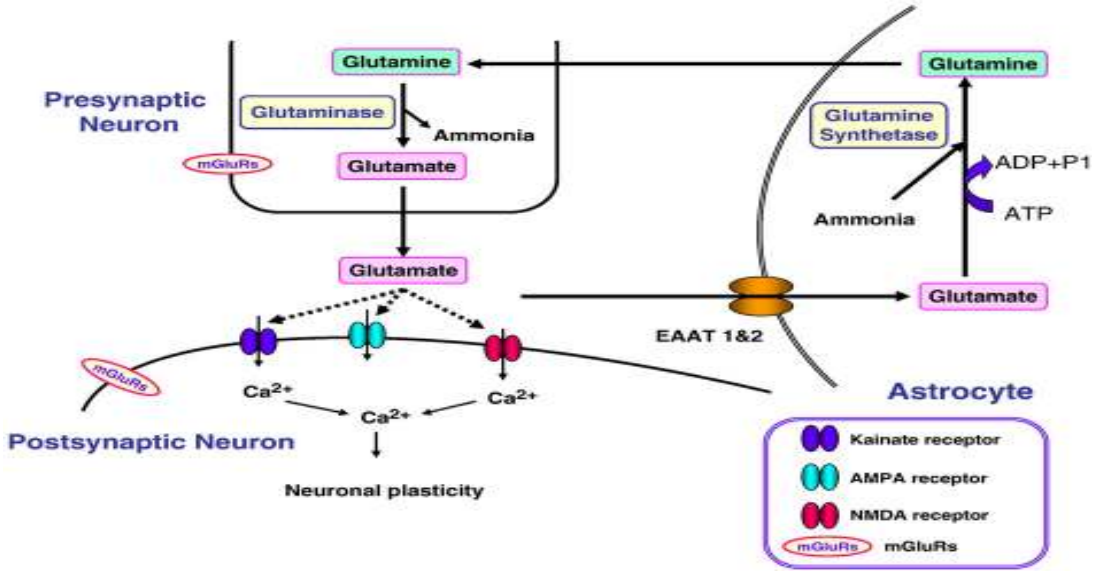
Ölçekteki maddelere göre derecelendirilemeyen bir depresif hastayla karşılaşmanın çok seyrek olabileceğini hatırda tutmak önemlidir. Eğer hastadan kesin yanıtlar alınamıyorsa, değerlendirme alışılagelen klinik uygulamalardaki gibi, tüm ilgili ipuçları ve diğer kaynaklardan edinilen bilgiler temel alınarak yapılmalıdır. Ölçek, ölçümler arasındaki herhangi bir zaman aralığı için kullanılabilir; değerlendirme haftada bir ya da farklı süreler için yapılabilir, ancak bu süre mutlaka kaydedilmelidir (EK 3).

2.2. GLUTAMATERJİK SİSTEM

2.2.1. Glutamat

Eksitatör aminoasitler beyinde bol miktarlarda bulunmaktadırlar. Memeli beynindeki nöronların %50'si nörotransmitter olarak glutamatı kullanmaktadır. Glutamat, beyindeki eksitatör sinapsların yaklaşık % 90'ında bulunur ve beyinde en bol bulunan temel uyarıcı (eksitatör) nörotransmitterdir (71-74). Esansiyel olmayan aminoasit olup glutaminden sentezlenir. Glutamat diğer nörotransmitterlere benzer şekilde sinaptik veziküllerde depolanır. Glutaminin kaynağı ise nöron çevresindeki glial gücrelerdir. Glutamat kan beyin engelini geçemez, nöronlarda hücre metabolizmasının bir parçası olarak mitokondride glutaminaz aracılığı ile glukozdan sentezlenir. Sinaptik aralığa salıverilmesinin ardından daha çok astrositler tarafında geri alınır ve glutamine çevrilir. Glutamin aktif bir taşınma süreciyle nöronlara aktarılır. Orada glutaminaz enzim tarafından tekrar glutamata çevrilerek keseciklerde depolanır (şekil 1). Glutamat

postsinaptik nöron ve daha az olarak presinaptik nöron tarafından da alınır. Bir kısmı da sinaps aralığından difüzyonla uzaklaşır (73).

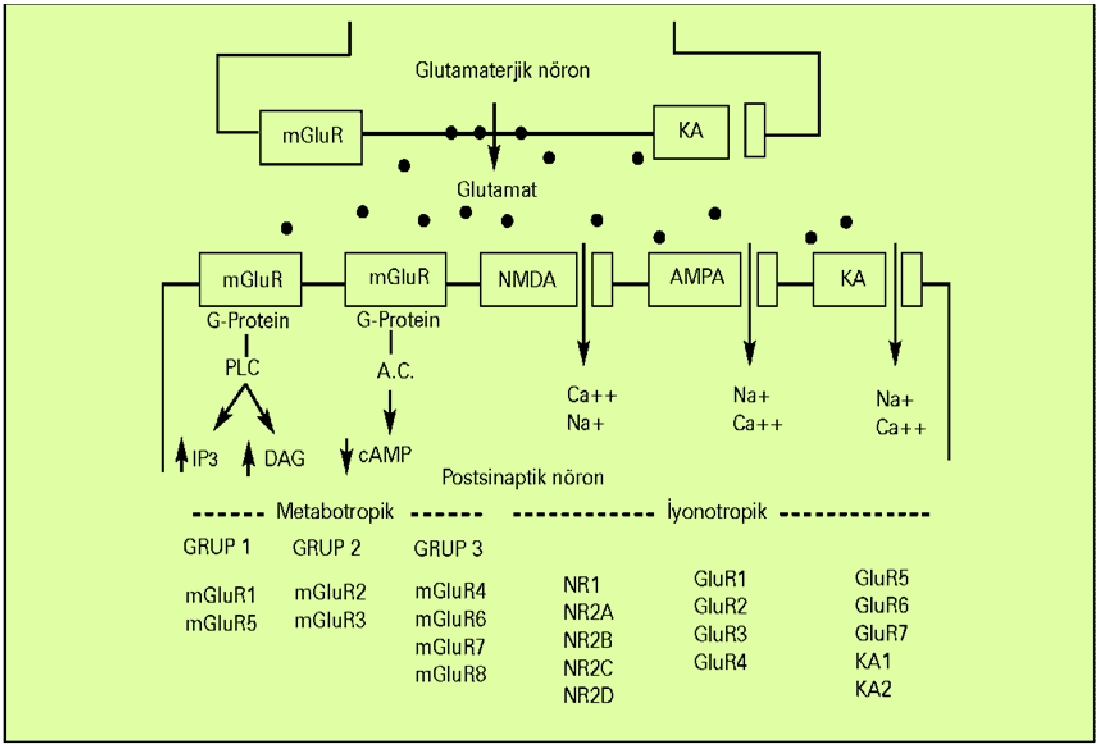


Şekil 1.[75] Glia-nöron iletişiminde glutamin-glutamat döngüsü

2.2.2. Glutamat Reseptörleri

Glutamat reseptörleri SSS'de nöronal membranın sinaptik ve nonsinaptik alanlarında mevcuttur. Bazı glutamat reseptörleri aynı zamanda astrosit ve oligodendrositlerin membranında da bulunur. İki genel sınıfı vardır. En sık olanı katyonlara seçici olarak geçirgen olan glutamat-kapılı iyon kanallarıdır ve sıklıkla iyonotropik glutamat reseptörleri (iGluR) olarak adlandırılır (42). İyon kanalları ile eşleşmeli İGluR reseptörleri NMDA, AMPA ve kainat (KA) reseptörleri olarak sınıflandırılırlar (76). AMPA ve KA reseptörleri birlikte bazen non-NMDA reseptörler veya AMPA/KA reseptörleri olarak adlandırılır.

İkincisi G-protein-eşleşmiş reseptörler (GPCRler) süper ailesinin bir üyesidir ve sıklıkla metabotropik reseptörler olarak adlandırılır. Metabotropik glutamat reseptörleri göreceli olarak daha yeni glutamat reseptörleridir (mGlu) ve 8 farklı alt tipi tanımlanmıştır (şekil 2).



Şekil 2.[77] Glutamaterjik nöronlar ve reseptörleri. PLC: fosfolipaz C, A.C: adenil siklaz, IP3: inozitol trifosfat, DAG: diaçilgliserol.

Sekiz adet olan bu metabotropik glutamat reseptörü aminoasit dizilişleri, reseptöre bağlanmaları, etkileri ve farmakolojik özellikleri göz önüne alınarak üç grupta incelenmektedir (42,78).

AMPA ve NMDA reseptörleri genellikle aynı sinapsta yerleşmişlerdir. Bu nedenle glutamat aynı anda her iki reseptör aracılığıyla iletiyi sağlamış olur (79). Bir sinapstaki AMPA/NMDA'ya bağlı iletimin oranı sinapsın cinsine ve gelişimsel düzeyine bağlı olarak değişir (80). Yaşamın ilk haftalarında NMDA aktivitesi baskın iken, beyin gelişimi ile birlikte zaman içerisinde NMDA aktivitesi azalır ve erişkin yaşamda özellikle AMPA aktivitesi belirgin hale gelir (81). Glutamaterjik sinir uçları erken postnatal dönemde gereğinden fazla miktarda bulunmaktadırlar. Bunun daha sonra budanmanın gerçekleşeceği sinapsları yansıttığı ileri sürülmektedir (82). NMDA ve kainate reseptörleri nöritlerin oluşmasına ve dallanmasına neden olurlar (83-84).

Glutamat reseptör sınıflarının her biri için temsili agonist ve antagonistler tablo 1'de gösterilmiştir:

Tablo 1.[42] Glutamat reseptör sınıflarının her biri için temsili agonist ve antagonistler

	Glutamat Alanı	Glisin Alanı	AMPA	KA	Grpl	Grpll	Grplll
Reseptör-selektif agonist	NMDA	Glisin D-Serin	AMPA Aniracetam BTD Ampakines	KA DA SYM2081ATP A 5-IVV LY339624	Quis DHPG CHPG	DCG-IV APOC	L-AP4 L-SOP
Reseptör-selektif antagonist	AP-3 CGP39653 CGS19755	KNA 7-CKN CNQX MNQX HA966 GV150526 L701324 L689560	GYK1 52466 NBQX GYK153655	LY382884 LY377770	AiDA LY367385 CPCCOEt MPEP	MCCG LY341495 EGLU	MeSOP MAP4 CPPG
Kanal blokörü	PCP MK801 Ketamine Budipine Amantadine Memantine			CP101606 Ifenprodil Eliprodil Conatokin-Gconatokin-T			

NMDA reseptör kompleksi kalsiyum kanalı içerir. İyon kanalı çevresinde çok sayıda reseptör bulundurur. Bu reseptörlere bağlanan ligandlar GABA sistemine benzer şekilde allosterik modülasyon işlevi yaparlar. Metabotropik glutamat reseptörleri öğrenme ve bellekte birincil rolü olan uzun süreli güçlendirme (LTP) işlevinin mediyasyonu işlevini yapar (73). Glutamatın NMDA üzerinden de uzun süreli güçlendirme ve AMPA üzerinden uzun süreli söndürme (long-term depression) etkisi ile sinaps gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (85).

PCP, ketamin ve MK801 NMDA reseptör kompleksinde kendine özgü bölgelere bağlanarak non-kompetitif olarak NMDA nöral iletimini inhibe ederler. Bu şekilde piramidal nöronları tahrip ederek talamokortikal devrelerde disinhibisyona neden olurlar. NMDA antagonizmi ile GABA sisteminin işlevinin azalması glutamat eksitotoksisitesini arttırır. Hücre içine kalsiyum girişi ile dopaminerjik aktivite artar. Bu şekilde psikotik belirtiler ortaya çıkar. GABA agonistleri ve antipsikotik ilaçlar bu tahribatları önlemektedir. NMDA antagonistleri prefrontal korteks, talamus ve singulat kortekste kan akımı değişikliklerine neden olmaktadır. Bu alanlar şizofreni için önemli alanlardır. Hücre içine aşırı kalsiyum girişi ile oluşan nörotoksisite mani ya da panik belirtilerine neden olabileceği gibi daha ağır nöronal hasarlar, nöronal dejenerasyon, epilepsi ve inme gibi daha ağır durumlara da neden olabilirler (73).

a. NMDA reseptörleri

NMDA reseptörleri Mg^{2+} ile voltaj-bağımlı blok, Ca^{2+}'a yüksek geçirgenlik ve yavaş giden kinetik ile karakterizedir. NMDA reseptörleri üç farklı alt birimden (NR1, NR2, NR3) oluşan ligand-geçişli iyon kanalıdır. NR1, beyinde gelişimsel ve bölgesel olarak eksprese edilen sekiz bağlantı varyantına sahiptir. Dört farklı gen NR2 varyantlarını (2A, 2B, 2C, 2D) kodlamaktadır. NR2 alt üniteleri beyinde heterojen dağılmıştır ve dağılımları NMDA reseptör heterojenitesini tanımlayan fonksiyonel özellikteki varyasyonlarla koreledir. NR3 alt ünitesi gelişen beyinde ve yetişkin beyninde özellikle oksipital ve entorinal korteksler, talamus ve serebellumda eksprese edilir. Reseptörün hetero-pentamerik olduğu düşünülmesine rağmen her bir fonksiyonel NMDA reseptöründe kaç tane NR1, NR2, NR3 alt ünitelerinin mevcut olduğu veya ek alt ünitelerinin olup olmadığı halen bilinmemektedir. Bununla birlikte, NRl'in fonksiyonel NMDA reseptörünün çekirdek alt ünitesi olarak işlev gördüğü, NR2 ve NR3'ün ise reseptörün düzenleyici parçaları olarak rol aldığı bilinmektedir (42).

NMDA reseptörlerinin endojen ve ekzojen ligandlar için ayrı birçok tanıma alanları vardır ve her biri farklı bağlantı alanlarına sahiptir. Halen, maddelerin bu reseptörlerin aktivitesini değiştirdiği en az 7 tane farmakolojik ayrı alan bulunur.

NMDA reseptör fonksiyonunu etkileyen ilaçlar 4 gruba ayrılır;

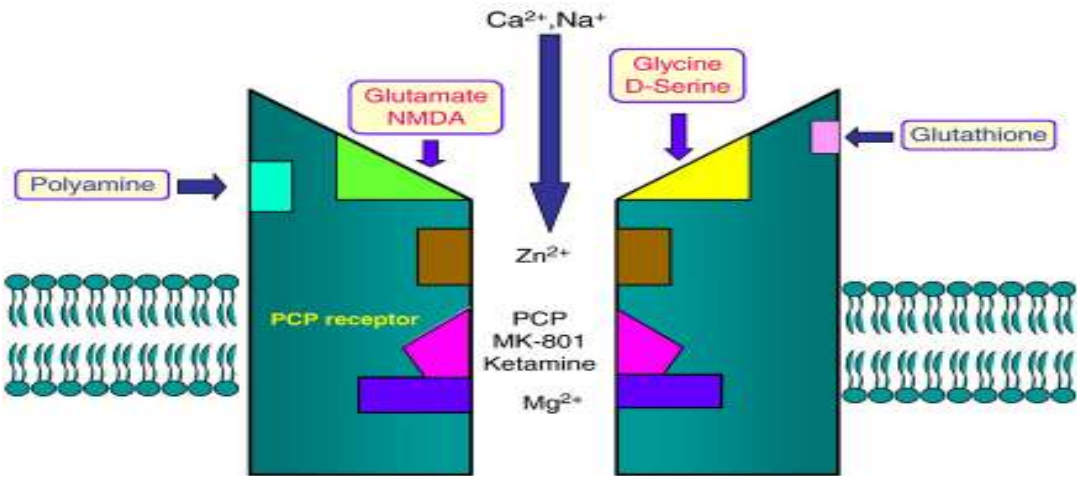
1. NR2 alt birimlerinde yüksek oranda bulunan glutamat/NMDA tanıma bölgesinde

2. Kanal açılması için koagonist olarak glisine ihtiyaç duyan striknin-duyarsız glisin bağlanma bölgesinde (özellikle NR1 alt biriminde)

3. İstirahat potansiyellerinde reseptörde iyonik akımların bloğunda Mg^{2+}'un rol aldığı, intra-iyon kanal bağlanma bölgesinde

4. Redoks düzenleyici alan, protein duyarlı alan, Zn^{2+} alanı ve poliamin alanı gibi düzenleyici bölgelerde etkili olanlar şeklindedir (şekil 3).

NMDA reseptörlerinin pozitif endojen modülatörü olan D-serin gliadan salınır, NMDA reseptörünün koagonist alanında glisine göre üç kat daha potenttir. Ekstraselüler D-serin konsantrasyonu beyinde glisine benzer ve hatta daha yüksektir ve NMDA reseptör aracılı spontan sinaptik akımları güçlendirmede glisinden 100 kat daha etkilidir (42).



Şekil 3.[75] NMDA reseptör kompleksi. Glutamat ve NMDA, NMDA reseptörünün agonist bölgesine bağlanır. Fensiklidin (PCP), dizosilpin, ketamin, ve memantin NMDA reseptörünün iç kısmındaki PCP bölgesine bağlanır. Glisin ve D-serin ko-agonist bölgeye (glisin modulatuar bölge), polyaminler (ör. spermine, spermidine) polyamin bölgesine, glutatyon ise redoks bölgesine bağlanır.

NMDA reseptörlerinin üç karakteristik özelliği vardır: (a) istirahat potansiyelinde Mg^{2+} ile bloke haldedir. Reseptördeki iyonik akımlar sadece nöronal membran kısmi depolarize olduğunda meydana gelir. (b) reseptörün aktivasyonu esnasında önemli miktarda ekstraselüler Ca^{2+} hücre içine girer ve (c) NMDA reseptörleri aracılı nörotransmisyon yavaş meydana gelir ve uzun sürede sonlanır. Bu özellikleri nedeniyle NMDA reseptörleri sinaps gelişimi ve plastisitede, LTP ve LTD fenomenleri de dahil olmak üzere kritik bir rol oynar (42).

b. AMPA reseptörleri

Nöronal membranda sıklıkla çok yakın olmalarına ve ikili aktive olmalarına rağmen NMDA reseptörleri SSS'de eksitatör nörotransmisyona AMPA ve KA reseptörlerine göre farklı yollarla aracılık eder. Aynı agonistlerle aktive olabilmelerine rağmen son klonlama çalışmaları AMPA ve KA reseptörlerinin farklı reseptör kompleksleri olduğunu göstermiştir. AMPA reseptörlerini kodlayan dört gen vardır (GluR1'den GluR4'e kadar veya GluRA'dan GluR-D'ye kadar) ve KA reseptörlerini kodlayan beş gen vardır (GluR-5'ten GluR-7'ye kadar ve KA1 ile KA2). Dört AMPA reseptör alt ünitesi benzer büyüklüktedir, % 70 amino asit zincir homolojisini paylaşırlar ve tetra veya pentameriktir. Reseptör alt üniteleri dört hidrofobik membran ilişkili alana

sahiptir, bunlardan M1, M3 ve M4 membrana yayılırken, M2 alanı iyon kanalının girişini oluşturan yeniden giren bir düğüm yapar. Hem N-terminal alanı hem de M3 ve M4 alanları arasındaki düğüm ekstraselülerdir ve glikozilasyon zincirleri anlaşmalıdır. Bu iki alan reseptörün agonist bağlanma bölgesini oluşturur ve allosterik modülatörler M3-M4 düğümündeki bir alanda rol alırlar. C terminal alanı intraselülerdir ve PDZ alanları aracılığıyla birçok sitozolik proteinle karşılıklı etkileşir (42).

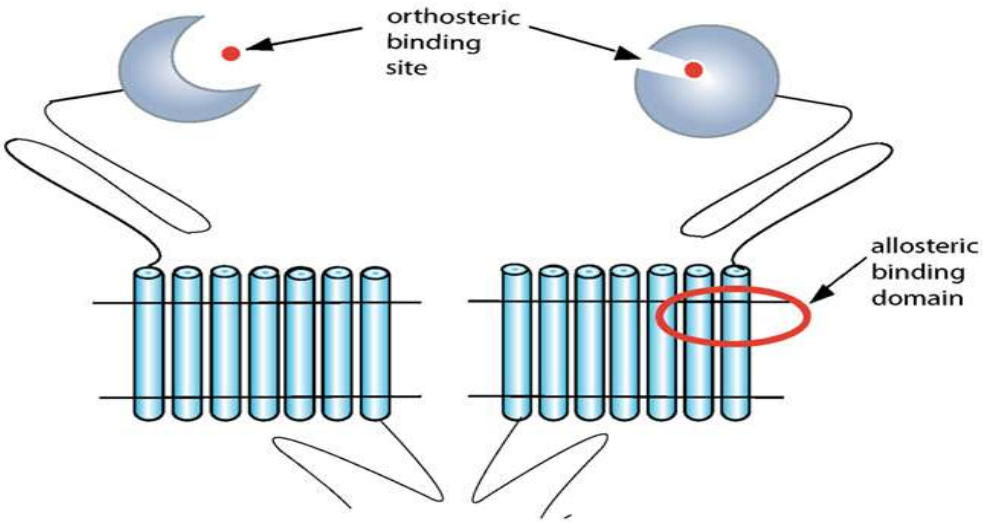
c. Kainate reseptörleri

KA, AMPA reseptörlerinin etkili bir agonisti olmasına rağmen, aynı zamanda kendi farklı iyonotropik reseptör sınıflarını (KA-tercih eden reseptörleri) da aktive eder. Beş alt ünitesi iki gruba ayrılır: GluR5 ile GluR7 arasındakiler düşük afiniteli (K_d=50 nmol/L) kainat bağlanma bölgesini oluştururken KA1 ve KA2 yüksek afiniteli (K_d=5 nmol/L) kainat bağlanma bölgesine karşılık gelir. KA reseptör fonksiyonu değişik protein kinazlar tarafından sıkı kontrol edilir. SSS' deki geniş dağılımlarına rağmen KA reseptörlerinin fizyolojik önemi halen büyük ölçüde bilinmemektedir ancak hipokampal nöronlarda hızlı glutamaterjik transmisyonda rol aldıkları gösterilmiştir. Postsinaptik fonksiyonlarına ek olarak KA reseptörlerinin hipokampus içerisindeki CA3 piramidal nöronlardaki mossy lif terminallerinde de presinaptik olarak rol aldıkları gösterilmiştir. Presinaptik KA reseptörlerinin eşsiz bir özelliği aktivasyonlarının transmitter salgılanmasını iki yönlü modüle etmesidir; zayıf aktivasyon glutamat salgılanmasını artırırken güçlü aktivasyon inhibisyona neden olur (GluR6 aracılı). Presinaptik KA reseptörlerinin mossy lif-CA3 sinapslarda kısa süreli plastisiteye katılması bu elverişli otoreseptörlerin LTD ve LTP'nin indüksiyonu için önemli olabileceğini düşündürmektedir çünkü uzun süreli plastisitenin bu formları mossy lif terminallerindeki Ca^{2+} birikmesine bağlıdır. Böylece KA otoreseptörleri tarafından transmitter salgılanmasının iki yönlü ve aktivasyon bağımlı düzenlenmesi iyi bilinen patolojik aktivitesi epileptogenezise katkıda bulunmasının yanı sıra hipokampus ve diğer SSS bölgelerinde bilgi işlenmesinde önemli fizyolojik role sahip olabilir (42).

d. Metabotropik reseptörler

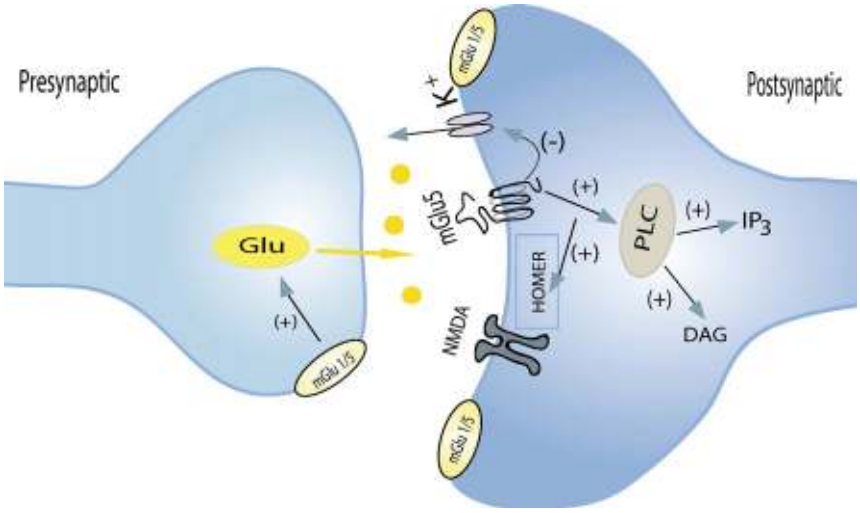
Metabotropik reseptör (mGluR) proteinleri, tamamı yedi transmembran alanından oluşan GPCRler süper ailesine aittirler. Çok önceden mGluR gen ailesinin sekiz üyesi olduğu gösterilmiştir. Bunlar primer yapı olarak yakın ilişkilidir ve dizilişlerindeki

aminoasit homolojisinin büyüklüğüne, agonist sensitivitesine ve ilişkili sinyal transdüksiyon mekanizmasına göre 3 gruba ayrılabilirler. Grup I reseptörleri (mGlul, mGlu5) G aracılığıyla inozitol-l,4,5-trifosfat-Ca^{2+} kaskatı ile eşleşirken, Grup II (mGlu2, mGlu3) ve Grup III (mGlu4, mGlu6'dan mGlu8'e kadar) reseptörleri G_i ile eşleşerek adenilat siklazın inhibisyonuna neden olur. Bununla birlikte, son deliller mGluR7 reseptörlerinin aktive edilmesinin siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerini azaltmasına ek olarak fosfolipaz C'yi (PLC) de stimüle ettiğini düşündürmektedir (42). Aşağıda şekil 4'te mGlu reseptörlerinin yapısı şematize edilmiştir.



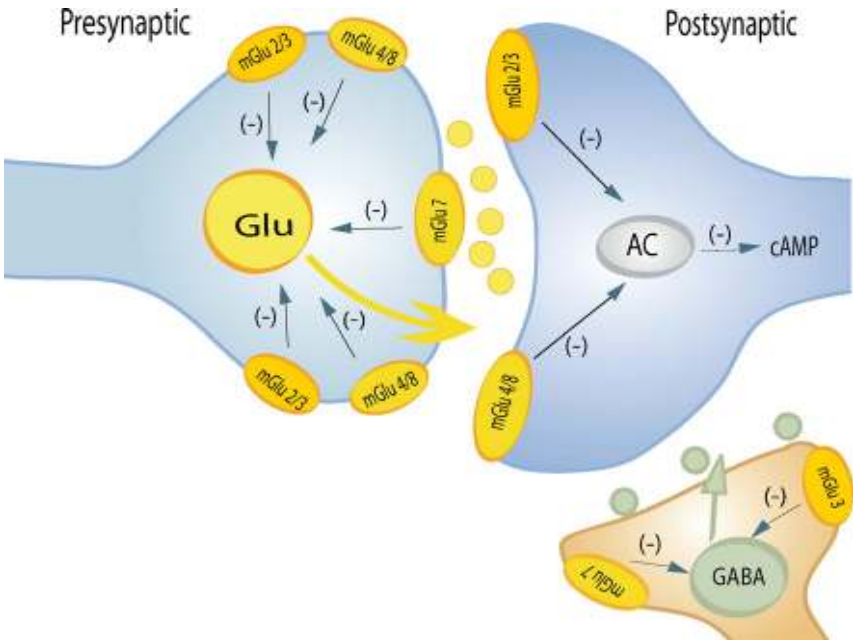
Şekil 4.[86] mGlu reseptörlerinin yapısı.

Grup I mGluR'ler esasen postsinaptik dansitenin periferinde lokalizedirler (şekil 5) ve burada iGluR kanallarındaki akımları düzenlerler.



Şekil 5.[86] Grup I mGluR'lerin lokalizasyonu.

Zıt olarak, grup II ve grup III mGluRlar tipik olarak glutamat veya diğer nörotransmitterlerin salgılanmasının düzenlenmesine katılan presinaptik reseptör olarak fonksiyon görmektedir (şekil 6).



Şekil 6.[86] Grup II/III mGluR'lerin lokalizasyonu.

mGluR'ların sinaptik dağılım ve fonksiyonel özelliklerinin, değişik proteinlerin mGluR'ların C-terminal alanı ile karşılıklı etkileşimleri ile düzenlendiği düşünülmektedir (42).

Çoğu mGluR, öğrenme ve bellekte rol alan sinaptik plastisiteye katılmaktadır. Grup 1 mGluR'ların işlevini kaybetmesi uzaysal ve motor öğrenmenin kazanılması ve akılda tutulmasında defisitlerle sonuçlanır. Grup 2 ve 3 mGluR'larla yapılan benzer çalışmalar öğrenme ve bellek defisitleri göstermemiştir, bunun yerine defisitler görsel işlemleme ve artmış epileptogenezis ile ilişkili bulunmuştur (42).

2.2.3. Nörotransmitter Olarak Glutamat

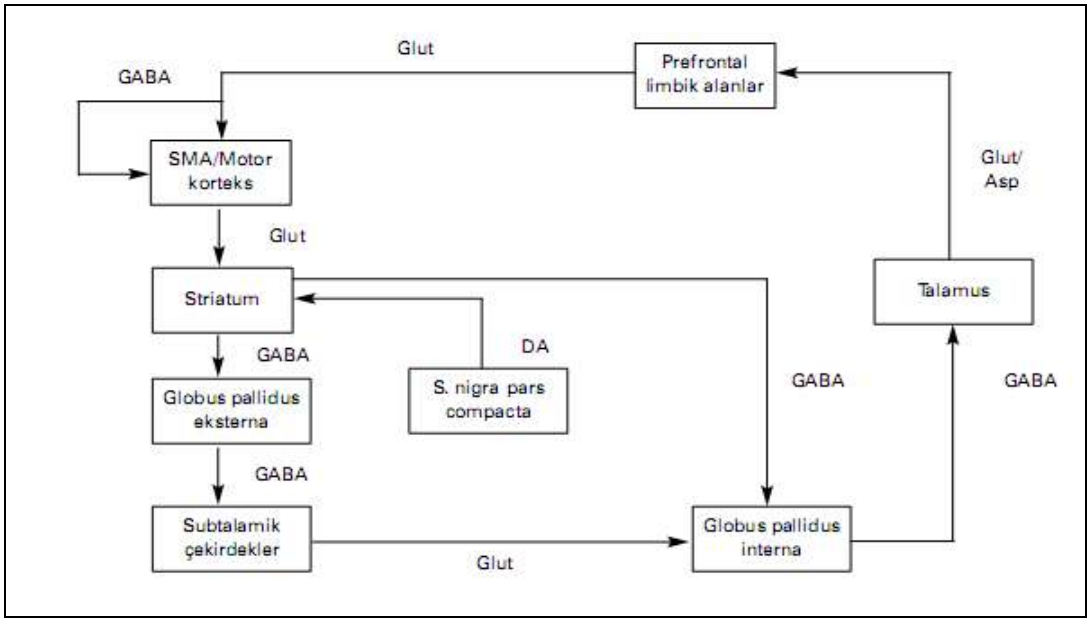
Glutamat memeli SSS'de temel eksitatör nörotransmitterdir. Nörotransmitter olarak glutamatı kullanan çoğu nöron (glutamaterjik veya glutaminerjik denir) projeksiyon nöronlarıdır. Bunlar, serebral korteksten kaynaklanan ve farklı subkortikal alanlar ve diğer kortikal alanlara projekte olan piramidal nöronları, somatik primer afferent sensoryal nöronları ve lateral genikülata projekte olan retinal ganglion nöronlarını içerir (tablo 2).

Glutamaterjik inter-nöronlar serebellar granül hücrelerini, retinadaki iki uçlu hücreleri ve hipokampustaki granül hücrelerini içerir. Glutamaterjik nöronlar, hafıza oluşumunda önemli rol oynadıkları hipokampusta yoğun olarak bulunurlar. Glutamaterjik nöronlar genellikle hedef nöronların dendritik alanlarında sinaps yaparlar. Sıklıkla, tek bir postsinaptik nöron birçok değişik glutamaterjik nöronlardan girdi alarak toplamda binlerce sinaptik bağlantı yapabilir. Her bir sinapsta üretilen eksitatör postsinaptik potansiyeller (EPSP'ler) entegre edilir ve depolarizasyon, hücre gövdesi boyunca dendrite doğru yer değiştirir. Eğer depolarizasyon voltaj-kapılı Na^+ kanallarını aktive edecek kadar yeterliyse akson tepesinde bir aksiyon potansiyeli başlar. Bazı nöronlarda aksiyon potansiyelleri dendritlerde başlayabilir ve hücre gövdesi boyunca membran depolarizasyonunun transferini kolaylaştırır. Çok sayıdaki glutamaterjik sinaptik bağlantıların getirdiği avantajla, postsinaptik nörondaki eksitatör etki tam olarak kontrol edilebilir.

Tablo 2.[42] Değişik glutamaterjik yollar, nöron tipleri ve davranışsal rolleri.

Anatomik Yol	Nöron Tipi	Davranışsal Rolü
Kortikoamigdala	Piramidal	Emosyon
Kortikokortikal	Piramidal	Asosiasyon, algılama
Kortikonükieus tr.solitarius	Piramidal	Nefes, kalp hızı, koklama,tat düzenlenmesi
Kortikospinal	Betz	Hareket, ağrı hissi
Kortikostriatol	Piramidal	Motor
Kortikotalamik	Piramidal	İletişim, entegrasyon
Primer sensoryal afferentler	Ağama, C lifleri	Sensoryal girdi
interserebellar	Granül hücreleri	Motor
Entorinal-hipokampal	Perforan yol	Öğrenme, hafıza,emosyon
İntrahipokampal	CA3 piramidal hücreler	Öğrenme, hafıza (Schaffer kollateralleri)
Dentatohipokampal	Granül hüc. (mossy hc.)	Öğrenme, hafıza, asosiasyon
Hipokampal/subüküloseptal/mam iller	CA1 piramidal	Öğrenme, hafıza, emosyon
İntraretinal	Fotoreseptörler, iki uçlu	Primer görsel girdi
Retinotektal	Ganglion hücreleri	Görme-duyusal
Görsel genikülokortiko	Optik radyasyo	Görme-entegrasyon
Olfaktor bulbus-olfaktor korteks	Mitral hüc,kümelenmiş hc	Koklama-entegrasyon
Kohlea	Saçlı hüc,spiral hüc.	Duyma- duyusal

Merkezi sinir sisteminin değişik bölgeleri arasındaki iletişimde ve döngülerde glutamaterjik yollar önemli yer tutmaktadır (şekil 7). Beyindeki sinapsların toplam sayısının %80 kadarının glutamaterjik olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, glutamerjik nöronların rölatif sayısı %80'den azdır (42).



Şekil 7.[77] Beyin döngülerinin oluşmasında glutamaterjik sistemin yeri. Glut: glutamat, GABA: gama amino bütirik asit, Asp: aspartat, DA: dopamin, SMA: suplementer motor alan.

a. Nörogenezisde glutamatın işlevi

Glutamaterjik nöronlar SSS gelişimi esnasında oldukça geç oluşurlar ve gelişim evresine bağlı olarak glutamat ikili bir rol oynayabilir. Glutamat erken evrede bazı nöronların eksitabilitesini baskılayabilirken, geç evrelerde nöroeksitatör aktivite ortaya çıkar. Bu eksitatör aktivite nöronal farklılaşma ve mig-rasyonu ilerletir ve kısmen nöronlar içerisine Ca^{2+} akışının artması ile düzenlenir. Paradoksal olarak, prenatal periyotta glutamat reseptörlerinin NMDA alt tipinin blokajı hassas nöronlarda apoptozisi indükleyebilir (hassaslığın seçiciliği gelişimsel yaşa bağımlıdır) (42).

b. Glutamatın nörotransmitter işlevleri

Bu aminoasit nörotransmitter olarak rolü ile ilişkisiz şekilde nöral dokularda birçok işlev görür. N-asetilaspartil-glutamat (NAAG) içeren proteinlerde ve birçok peptitte temel yapılardandır. Glutamat aynı zamanda enerji metabolizmasında da rol alır; aerobik glikolizisin sonucu olarak oluşan sitozolik nikotinamid adenin dinükleotidi (NADH) yeniden oksitleyen ve adenozin trifosfat (ATP) oluşumu için enerjiyi mitokondri içerisinde tutan metabolik yol olan malat-aspartat mekiğinde aracılık ederler. Nöral dokularda glukoz aerobik metabolizma yoluyla hızla kullanıldığı için bu yol oldukça aktiftir. Glutamatın diğer bir fonksiyonu nöral dokularda sentezlenen GABA'nın hemen hemen tamamının acil metabolik öncülü rolüdür. Glutamat aynı zamanda amonyağın detoksifikasyonunda da aracılık yapabilir (42).

c. Glutamat'ın nörotransmitter havuzunun sentez ve düzenlenmesi

Glutamat, sinaptik terminalleri içeren nöral dokularda hızla glukozdan sentezlenir fakat bu glutamatın enerji metabolizmasındaki rolünü yansıtmaktadır. Nörotransmitter havuzunun yeniden doldurulmasında kullanılan biyokimyasal süreç ise astrositlerde salgılanan ve sonra tekrar glutamaterjik sinaptik terminallere alınan ve glutamata çevrilen glutamat prekürsörlerinin sentezini içerir gibi görünmektedir. Bu fonksiyonu gösterdiği en kesin gösterilmiş prekürsör glutamin'dir fakat α-ketoglutarat ve malat da bu amaçla kullanılabilir. Glutamatın transmitter havuzu sinaptik veziküllerde depolanan moleküller olarak tanımlanabilir. Glutamat veziküller içerisinde glutamata spesifik ATP bağımlı bir taşıyıcı ile tutulur ve sadece glutamaterjik terminallerde veziküllerin membranında mevcuttur. Spesifik taşıyıcı tipleri nöronların hücre membranında ve

glutamaterjik sinaptik terminallerin yakınındaki astrositlerde boldurlar. Bu taşıyıcılar sinapslar çevresinde düşük ekstraselüler konsantrasyonları sürdürerek nörotransmitter inaktivasyonuna yardımcı olurken, nonsinaptik alanlardaki nöronal taşıyıcılar nöronlar içerisinde intraselüler ve ekstraselüler oranını kontrol ederek nöronların eksitabilitesinin düzenlenmesine yardımcı olurlar. Bu konuda taşıyıcılar genellikle alım sistemleri olarak fonksiyon göstermelerine rağmen aynı zamanda membran depolarizasyonu esnasında dışarı verme fonksiyonu da gösterebilirler (42).

d. Sinaptik terminallerden transmitter moleküllerin salınması

Aminoasit nörotransmitterler sinaptik terminallerden asetilkolin ve monoamin nörotransmitterler için olan sürece benzer bir şekilde salınırlar. Glutamat, GABA ve glisinin her biri kendi spesifik tip sinaptik vezikülünde Na^+-bağımsız ATP-bağımlı taşıyıcı (pompa) ile toplanırlar. Nörotransmitter molekülleri sinaptik vezikülde sitoplazmik konsantrasyonun yaklaşık 10 katı konsantrasyonda bulunur (42).

Transmitter salgılanması presinaptik membranın bir aksiyon potansiyeli ile depolarize olmasıyla tetiklenir. Bu olay voltaj bağımlı Ca^{2+} kanallarının N- veya P/Q- tiplerinin açılmasına neden olarak Ca^{2+}'un presinaptik terminaller içerisine akmasına ve veziküllerin presinaptik membranın iç yüzeyine bağlandığı kaynaşma alanlarının çok yakınlarında konsantrasyonun geçici artışına izin verir. Ca^{2+} artışı veziküllerin membranla kaynaştığı ve içeriklerini sinaptik aralığa boşaltan en az sekiz proteinin (çoğunluğu protein kinazlar) katıldığı olayları başlatır. Nörotransmitter moleküllerinin salıverilmesi kısmen presinaptik terminallerin yüzeyindeki nörotransmitter veya hormon reseptörlerinin varlığı ile düzenlenir. Bunlar grup II ve grup III metabotropik glutamat reseptörleri, kolinerjik (nikotinik ve muskarinik) reseptörler, adenozin (Al), kappa opiyat, $GABA_B$, CCQ ve NPY (Y2) reseptörlerini içerir. Bu reseptörler yakın nöronlardan salınan transmitter molekülleri ile aktive olur. Bu reseptörlerin aktivasyonu Ca^{2+} kanallarının aktivasyonunu veya veziküllerin kaynaşmasını etkileyebilir. Postsinaptik nöronlardan salınan nitrik oksit de nörotransmitter salgılanmasını etkileyebilir (42).

e. Sinaptik aralıktan transmitter moleküllerinin alınması

Aralıktaki transmitter molekülleri, sinapsa komşu ve transmitter molekül konsantrasyonunun 1000 kat daha az olduğu ekstraselüler sıvı içerisine kolayca diffüze olabilir (42).

2.3. NÖROENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLERİN PSİKİYATRİK HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Nöroendokrin anormalliklerin bazı psikiyatrik hastalıklardaki santral sinir sistemi işlev bozukluğunun patofizyolojisini anlamada önemli ipuçları verdiği düşünülmektedir. Nöropsikiyatrik hastalıklarla nöroendokrin değişiklikler arasındaki bağlantıyı anlamak, sadece endokrin değişikliklerin bazı psikiyatrik hastalıklar için belirleyici (marker) olabilmesi bakımından değil, aynı zamanda bu endokrin anormalliklerin hastalıkların patofizyolojisinde direkt olarak rol oynayabilmesi bakımından da önemlidir. Nöroendokrin sistemler beyin nörotransmitterleri tarafından kontrol edildiği için, bu sistemlerdeki anormallikler psikiyatrik hastalıkların altında yatan nörotransmitter değişikliklerini anlamada yardımcı olabilir (87).

Hormonal eksenler psikiyatri için üç açıdan önemlidir: Birincisi, bazı peptid hormonlar klasik nörotransmitterler gibi işlev görürler. İkincisi, nöroendokrin eksenlerin hormonları kan yoluyla beyne taşınarak geribildirim (feedback) oluşturur ve nöronal fonksiyonu etkileyebilir. Üçüncü olarak da, bazı psikiyatrik hastalıklar klasik nöroendokrin eksenlerin hipoaktivitesi veya hiperaktivitesi ile seyrederler (88).

Psikiyatride nöroendokrin test araştırmaları, bazal hormon düzeyleri ölçümleri ve nöroendokrin dinamik (challenge) testlerden ibarettir. Bazal endokrin değerlendirmeleri kanda belli hormonların düzeylerinin ölçümü şeklinde yapılır. Kesin endokrinolojik işlev bozukluğunun değişik organik mental bozukluklara yol açtığı bilinir, ancak, bazı psikiyatrik hastalıklarda bazal hormonal ölçümlerde hafif düzeyde değişiklikler olduğu da bildirilmiştir. Dinamik nöroendokrinolojik testler ise, belli nörotransmitterlerin aktivitesini arttıran veya azaltan ajanlar verilerek, hormonların bu ajanlara verdikleri cevabın ölçülmesiyle yapılır (89).

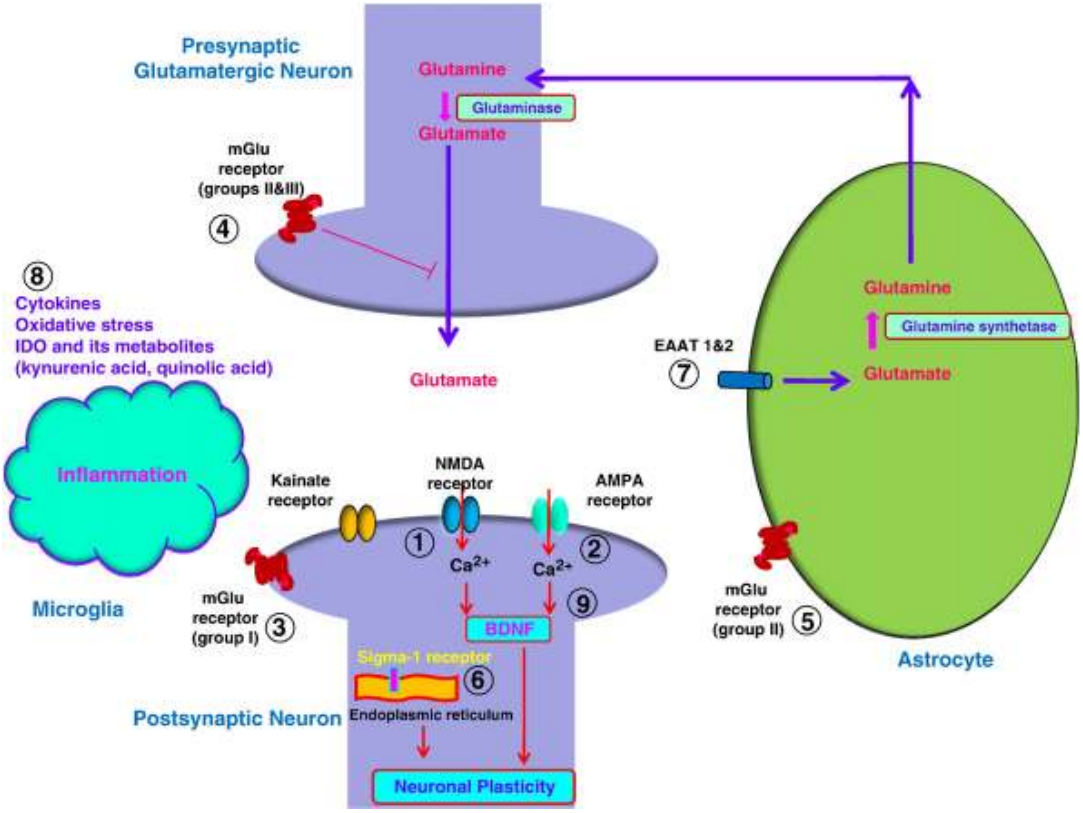
2.3.1. Glutamaterjik Sistem ve Depresyon İlişkisi

Monoamin hipotezi (serotonin ve noradrenalin) depresyon patofizyolojisini açıklamada kısıtlamalara sahiptir (90). Son yıllarda giderek artan veriler, glutamat ve reseptörlerinin depresyon ve antidepresan aktivitedeki rolünü desteklemektedir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalar major depresyonda glutamat homeostazisi ve nörotransmisyonunun değişiklikler gösterdiğine işaret etmiştir, fakat bozukluğun mekanizması ve depresyona katkısı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (18,91).

Glutamatın merkezi sinir sisteminin hem fizyolojisinde hem de patofizyolojisinde önemli roller üstlendiği düşünülmektedir. Glutamat depresyonla ilişkili limbik yolakları da kapsayan çoğu beyin bölgelerinde temel uyarıcı nörotransmitterdir. Merkezi sinir sisteminin değişik bölgeleri arasındaki iletişimde ve döngülerde glutamaterjik yollar önemli yer tutmaktadır. Eldeki bilgiler iyonotrofik glutamat reseptör sisteminin bir grup nöropsikiyatrik hastalıklarda yer aldığını göstermektedir (92-93). Ayrıca glutamaterjik sistemin anksiyolitik (94) ve antidepresan (95) ilaçların etki düzeneklerinde yer aldığı düşünülmektedir. Glutamaterjik sistemin şizofrenide obsesif kompulsif bozuklukta, alkol bağımlılığında ve nörodejeneratif hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir (74,96-97). Glutamatın mizaç bozukluklarındaki rolünü destekleyen bilgiler hayvan deneylerinde glutamaterjik sistemde stresle ilişkili değişiklikler gözlenmesinden ve bunun nöron kaybı (eksitotoksisite) ile olası ilişkisinden, depresyonlu hastalarda glutamaterjik sistem bozukluklarının gösterilmesinden, antidepresan ve mizaç düzenleyici ilaçların glutamaterjik etkilerinden ve depresyon tedavisinde glutamatı etkileyen ajanların etkinliğinden gelmektedir (77).

Araştırmalar NMDA antagonisti olan ketaminin dirençli major depresyonlu hastalarda SSRI'lara göre daha hızlı ve güçlü antidepresan etkisi olduğu ortaya koyarken (98,99), başka bir çalışmada ise riluzole ve lamotrigine gibi antiglutamaterjik ajanların potansiyel antidepresan etkileri de kanıtlanmıştır (90,100). AMPA reseptörlerinin major depresyonda ve antidepresan ilaçların etkisinde rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmakta olup mood bozukluklarının düzenlenmesinde bu reseptörlerin anahtar rol oynayabileceği ve AMPA reseptörlerini hedefleyen bileşiklerin depresyonun klinik tedavisinde faydalı olabileceği bildirilmiştir (19). Fluoksetin gibi konvansiyonel antidepresanlar AMPA reseptörlerini pozitif modüle etmektedir. Buna dayanarak

AMPA reseptörlerin uyarılmasının antidepresan etkinin oluşumunda genel bir mekanizma olabileceği bildirilmiştir (101). Major depresif bozukluk için potansiyel hedef reseptörler şekil 8'de şematize edilmiştir.



Şekil 8.[75] MDD için potansiyel hedef reseptörler: NMDA reseptör antagonistleri (ör., ketamine, NR2B subunit antagonisti CP- 101,606), AMPA reseptör potensiyasyonu yapanlar, Grup I mGlu R antagonistleri, Grup II mGlu R antagonistleri, Grup III mGlu R agonistleri, Sigma-1 reseptör agonistleri (ör., fluvoksamin, SA4503), Glutamat transporter EAAT1/2 artıranlar (ör., sefriakson), Anti-inflamatuar ilaçlar (ör., minosiklin) ve antioksidanlar (ör., N-asetil-L-sistein (NAC), BDNF.

Major depresyon ve komorbid alkol bağımlılığı olan hastalarda yapılmış bir çalışmada NMDA antagonisti olan memantin, anksiyete ve depresyonu azaltmada etkili bulunmuştur (102). mGluR5 ve grup 2 mGlu reseptör antagonistleri potansiyel antidepresan etki açısından en ümit verici olanlar gibi görünmektedir (17). Glutamat metabolizması, NMDA ve mGluR1,5 reseptörlerindeki karışıklıkların suisidalitede de rolü olduğuna dair kanıtlar artmaktadır.

Tek doz paranteral uygulanan bir NMDA reseptör antagonisti, depresif semptomları düzeltmede etkili bulunmuştur. Bulgular depresif semptomatolojiyi anlamada ve daha etkili antidepresanların geliştirilmesinde ümit vaad edici görünmektedir (3-4,15).

Halihazırdaki antidepresanlar depresyonda tedavi başlangıcı, yanıt ve remisyon oranları ve yan etkiler açısından optimal değildirler. Depresyonun psikopatolojisiyle ilgili pek çok çalışmada, glutamat ve GABA gibi nörotransmitterlerin rolü ve bu konuda yapılacak yeni araştırmaların daha çabuk ve daha az yan etkili antidepresanların geliştirilmesindeki önemi vurgulanmıştır (1,90,103). Glutamat nöronal transmisyonunu hedefleyen ilaçlar depresyonda yeni tedavi yaklaşımı fırsatını verebilir (16,74,101).

2.3.2. Antidepresan İlaçlar ve EKT'nin Glutamaterjik Sisteme Etkisi

Depresyon oluşumunun emosyonel bir öğrenme süreci olarak ele alınabileceği de ileri sürülmektedir. Bu görüşe göre yineleyen psikososyal stres etkenleri depresif atakları tetikler, sonunda "kindling, duyarlılaşma" sürecine benzer biçimde kendiliğinden oluşur. Bu duyarlılaşmada glutamat reseptörlerinin rol üstlendiği bilinmektedir (73).

Kortikal glutamat metabolizması major depresif bozuklukta etkilenmiş görünmektedir. Başarılı EKT tedavisi sonrası, hastaların anterior singulat bölgedeki glutamat seviyelerinin MR spektro tayini ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastaların sol singulatda glutamat düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin düşme gösterdiği görülmüş, ayrıca EKT'ye cevap verenlerdeki glutamat düzeyleri, cevap vermeyenlere zıt şekilde normale dönmüştür (104).

Birçok araştırmacı NMDA reseptör antagonizminin antidepresan etki için gerekli olduğunu ileri sürmektedirler. NMDA reseptör antagonistleri kortikal β adrenoseptör yoğunluğunu da azaltırlar. Bu etki trisiklik antidepresanlarm etkilerine benzer. Trisiklik antidepresanlar ve EKT, glutamat ve glisinin NMDA reseptör kompleksinde özel bölgelere bağlanmasını da değiştirir. Uzun süreli kullanımda glisin bağlanması dört kata dek azalabilmektedir. Antidepresan etkisi olmayan diğer ilaçlarda bu etki izlenmemektedir. Antidepresan ilaçlar glisinin striknine duyarsız glisin reseptörlerine diğer bazı ligandların bağlanmasını da azaltırlar. Bu reseptörlerin agonisti olan D-sikloserin antidepresan etki yapmaktadır. NMDA antagonistleri olan amantadin ve ketamin antidepresan etki yapmaktadır. Ketaminin etkisi kısa süre içinde çıkmaktadır.

NMDA reseptörlerindeki adaptif değişiklikler antidepresan etkiden sorumlu olmalıdır. Bu adaptif değişiklikler olasılıkla norepinefrin ile bağlantılıdır (73).

Son zamanlarda yapılan hayvan deneyleri trisiklik antidepresanlar, MAO-A inhibitörü klorgilin, özgül serotonin geri alım engelleyicisi sertralin ve iprindolun σ(sigma) reseptörlerine bağlandığını göstermiştir. σ_1 reseptörü için özgül bir ligand olan pentazosinin bağlanması birçok antidepresan ilaç tarafından engellenmektedir. Örneğin trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri SSRI, bupropion, trazodon, mianserin ve nomifensin gibi ilaçlar özgül ligandlarm bu reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. σ reseptörlerinin NMDA'ya nöronal yanıtı düzenlediği görüşü ileri sürülmektedir. Akut uygulamadan sonra birçok antidepresan σ_1 reseptör yoğunluğunu azaltmaktadır. Ancak uzun süreli uygulamada ise reseptör yoğunluğu özellikle kortikal ve hipokampal alanlarda artmaktadır. Buradan NMDA reseptör kompleksindeki değişikliklerin σ reseptörleri aracılığı ile olduğu ileri sürülebilir. Desipramin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralin gibi birçok ilaç σ reseptör yoğunluğunda azalmaya neden olmaktadır (73).

Glutamat ve aspartat gibi uyarıcı aminoasitler NMDA ve NMDA dışı reseptörleri aracılığı ile etki eder. Dopamin ve NE dahil monoamin nöral iletimini etkiler. Yakın zamanlarda glutamat sisteminin noradrenerjik nöronlar üzerinde uyarıcı bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu iki sistem arasındaki etkileşme depresyon etiyolojisinde önemli bir araştırma alanıdır. NMDA antagonistleri hayvan modellerinde antidepresan etki yapmaktadır, antidepresan ilaçların bazı NMDA işlevlerini inhibe ettiği de gözlenmektedir. Glutamaterjik etkinin baskılanması glisin aktivitesinin azalması ile olmaktadır. NMDA ile oluşan asetil kolin salgısını antidepresan ilaçlar azaltırlar. Antidepresan ilaçlar NMDA reseptörlerinin bağlama özelliklerini değiştirerek glutamaterjik eksitotoksisiteyi azaltmaktadırlar. Bu özelliği ile nöral koruyucu işlevleri vardır. Antidepresan ilaçların NMDA sistemi üzerindeki etkileri daha çok gen ifadelerindeki değişikliklerle olmaktadır. Uzun süreli antidepresan tedavi ile NMDA reseptör işlevinin değiştiği konusunda gözlemler vardır (73).

EKT ve imipramin, NMDA reseptör kompleksinde glisin ve glutamat bağlama bölgelerinde ligandların bağlanma afinitelerini değiştirir. NMDA reseptörü hücre içine Ca^{++} girişini ve sonuçta nitrik oksit sentezini regüle eder. Ca^{++} antagonistleri NMDA

reseptörü glisin bölgesinde antidepresan ilaçlara benzer değişikliklere yol açar. Nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörleri NMDA antagonistlerine benzer şekilde antidepresan etki yaparlar. EKT de NOS aktivitesini arttırır. NMDA antagonistleri β reseptör sayısında azalmaya neden olur. Antidepresan ilaçlarla NMDA antagonistlerinin kombine kullanımında antidepresan etki artma ve azalma şeklinde değişebilmektedir (73). Tedaviye dirençli hastalarda riluzol eklenmesiyle depresif hastaların HAM-D skorlarında kayda değer düşme olduğu ve birinci haftada etkinliğin başladığı tespit edilmiş, sonuç olarak geleneksel antidepresanlarla kombinasyonun faydalı olabileceği bildirilmiştir (105-106).

2.3.3. Kan ve Beyin Glutamat Düzeyleri İle Depresyon İlişkisi

Geçmiş araştırmalar major depresyona, glutamat ve aspartat gibi eksitatuar aminoasitlerin serum düzeylerindeki değişikliklerin eşlik ettiğini ortaya koymuştur. Tedaviye dirençli depresyonu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, beş haftalık antidepresan tedavi sonrası serum glutamat düzeylerinde kayda değer azalma olduğu bildirilmiştir (2,21). Başka bir çalışmada, tedavi edilmemiş depresyon hastalarıyla sağlıklı kontrollerin plazma aminoasit seviyeleri karşılaştırılmış ve sonuçta depresyon şiddeti ile aminoasit düzeyleri arasında bağlantı bulunmamış ancak eksitatuar ve inhibitör aminoasitler arasında dengesizlik olabileceği düşünülmüştür (8). Benzer bazı çalışmalarda ise major depresyon hastalarının plazma aminoasitleri kontrollerle karşılaştırıldığında özellikle glutamat, taurin ve lizin düzeyleri daha yüksek bulunurken, major depresyonlu hastaların fluvoksamin ile tedavisi sonrası aminoasitlerin plazma veya platelet düzeylerinin değişmediği izlenmiştir. Sonuçlar plazma glutamat düzeyinin, glutamin, glisin ve taurine göre depresyon şiddetini daha iyi yansıttığını göstermiş ve kullanılan antidepresan dozuyla plazma glutamat düzeyleri arasında dikkate değer ilişki görülmemiştir (7). Yapılan bir MR-spektro çalışmasında, depresyonlu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla oksipital kortekste ortalama glutamat düzeylerinde anlamlı yükseklik tespit edilmiştir (25). Beyindeki glutamat düzeyinin MR spektroskopi yöntemiyle ve kan glutamat düzeyinin HPLC ile ölçülerek araştırıldığı bir çalışmada arada bir bağlantı bulunmamıştır (23). Postmortem çalışmalarda depresyon ve BAB hastalarının frontal korteklerinde glutamat seviyesi yüksek bulunmuş, bu hastalıkların patofizyolojisinde glutamatın rol oynadığı düşünülmüştür (24).

3. DENEKLER ve YÖNTEM

3.1. Denekler

Bu çalışmaya 18-65 yaş arası, üniversite hastanesi polikliniğine başvuran veya psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören, DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) teşhis kriterlerine göre (68) unipolar depresif bozukluk tanısı alan hastalar ve kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan sağlıklı kişiler dahil edildi. Tanı, birbirinden bağımsız olarak bir kıdemli psikiyatri asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından konuldu.

Fizik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tiroid fonksiyon testleri, beyin MRI, EKG ve EEG incelemesinde patoloji tespit edilenler çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol gurubu bilinen herhangi bir psikiyatrik, nörolojik, metabolik, endokrin hastalığı (Diabetes Mellitus, Cushing Sendromu, Addison Hastalığı, tiroid hormon bozuklukları, endokrin hormon düzeylerinde bozulmaya yol açan hipotalamo-pituiter ve adrenal hastalıklar vb.) olmayan kişilerden seçildi. Hastaların sigara kullanma durumları sorgulandı ve kaydedildi.

Organik beyin bozukluğu olması, alkol ve madde bağımlılığı, majör sistemik hastalık, son altı ay içinde EKT uygulanmış olması dışlama kriterleri olarak alındı. Hiçbir denek glutamaterjik sistem fonksiyonunu etkileyecek herhangi bir ilaç almıyordu. Belirtilen kriterlere uyan 23 hasta (yaş ort±SS: 39,30±8,39) ve 20 sağlıklı gönüllü (yaş ort±SS: 35,95±7,71) çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması, yıl olarak aldıkları eğitim sürelerinin ortalaması ve diğer sosyodemografik verileri ve karşılaştırması tablo 3'de sunulmuştur.

Çalışmaya alınan hastalardan 19'u tedaviyi tamamlayabildi. Tedaviye yanıt vermeme ve kendi isteğiyle çalışmadan ayrılma gibi nedenlerle 4 hastanın tedavi sonrası verileri elde edilemedi.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışma "Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesine–2001 versiyonu" ve "İyi Klinik Uygulamalar" prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Aranan şartlara uyan hastalara ve kontrollere planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onamları alındı. Hastalar biyopsikososyal tıbbî yaklaşıma riayet edilerek takip edildi.

3.2. Yöntem

Çalışmanın 1. gününde hastalar ve kontroller standardize klinik değerlendirmeye tâbi tutuldu. Hastalar çalışmaya alınmadan önce varsa kullanmakta oldukları ilaçlar kesilerek bir haftalık ilaçtan arındırma süresi sonunda çalışmaya dahil edildiler. Hastalar, tedavi öncesi ve tedavi sonrasında, depresyon şiddetinin ölçülmesi için 10 başlıklı Montgomery ve Asberg depresyon ölçeği (70) ile değerlendirildi (Ek 3). Çalışmada bir NMDA antagonisti olan memantin ile "challenge" yapılarak glutamaterjik aktivite ile modüle edildiği daha önceki çalışmalarda belirtilmiş olan GH, PRL ve kortizol hormonlarının yanıtlarına bakılması ve alınan yanıtların depresyonla ilişkisinin araştırılması planlandı. Bu amaçla çalışmanın 2. gününde, 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08.00'de deneklerin ön kol venine kateter yerleştirildi. GH, PRL, kortizol ve IGF-1 hormon bazal düzeyleri için biokimya tüpüne ve plazma glutamat seviyesi ölçümü için EDTA'lı tüpe kan örneği alınıp arkasından 20 mg memantin oral yolla verildi. Takiben 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda memantin uyarımına GH, PRL ve kortizol cevaplarını ölçmek için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra iki saat içinde santrifüje edilip ayrılan plazmaları –70 ^{o}C'de saklandı.

Hastalara antidepresan tedavi olarak seçici serotonin gerialım inhibitörü olan s-citalopram tedavisi başlandı. Hastalar çalışma bitene dek antidepresan tedavi dışında bir ilaç almadılar. 6 haftalık tedavi uygulaması sonrasında işlemler aynı şekilde tekrarlandı. MADRS tekrarı sonrası testin skorundaki %50 ya da daha fazla düşüş olması tedaviye cevap olarak değerlendirildi.

Çalışma sonunda, tedaviye olumlu cevap vermeyen 3 hasta tedavi sonrası değerlendirmeye alınmadı. Hastalardan 1'i ise çalışma devam ettiği sırada kendi isteği ile çalışmadan ayrıldı.

Kortizol düzeyleri Radio Immuno Assay (RIA) yöntemiyle, GH ve PRL düzeyleri Immuno Radio Metric Assay (IRMA) yöntemiyle (DIAsource ImmunoAssays S.A.-Rue de l'Industrie, 8-B-1400 Nivelles-Belgium) ölçüldü. Kortizol tayini için KIPI28000 kiti (sensitivite: 0.9 μg/l, ölçüm içi varyasyon ortalaması: 3.7 μg/l ve varyasyon katsayısı: %5.2, ölçümler arası varyasyon ortalaması: 5.48 μg/l ve varyasyon katsayısı: %11.5), GH için KIP1081 kiti (sensitivite: 0.04 μIU/ml, ölçüm içi varyasyon ortalaması ve standart sapma: 6.7±0.3 μIU/ml ve varyasyon katsayısı: %4.4, ölçümler arası varyasyon ortalaması ve standart sapma: 3.8±0.3 μIU/ml ve varyasyon katsayısı: %8.1) ve PRL için KIP1441 kiti (sensitivite: 0.35 ng/ml, ölçüm içi varyasyon ortalaması ve standart sapma: 7.5±0.2 ng/ml ve varyasyon katsayısı: %3.3, ölçümler arası varyasyon ortalaması ve standart sapma: 7.4±0.7 ng/ml ve varyasyon katsayısı: %9.2) kullanıldı.

Plazma glutamik asit tayini için bütün gece açlıktan sonra alınan ve EDTA'lı tüplere toplanan kan numuneleri 20 dakika 3000 g'de santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Analize kadar - 70°C'de saklanan plazma örneklerinde glutamik asit ölçümü fluoresans dedektör ile izokratik reversed-faz HPLC yöntemi kullanılarak yapıldı (107-108). Plazmaya eklenen 2-merkaptoetanol ile disülfit bağlarının redüksiyonunu takiben, metanol ilavesi ile 5 dk 6000 g'de santrifüj etmek suretiyle plazma proteinlerinin presipitasyonu sağlandı. Elde edilen süpernatant, iyodoasetik asit ile serbest sülfidril gruplarının alkalizasyonunu takiben 2-merkaptoetanol varlığında o-phytaldehid ile derivatize edildi. 3 dk sonra reaksiyon karışımından 10μl HPLC sistemine enjekte edildi. o-phytaldehid-2-merkaptoetanol işaretli glutamik asit; 250x4.0 mm, 5μm çaplı C18-reversed faz HPLC kolonu üzerinde mobil faz olarak %17 metanol, 0.04M pH: 7.0 sodyum fosfat tampon ve 0.002M sodyum EDTA'yı kullanan izokratik elüsyon ile 340 nm eksitasyon, 450 nm emisyonda fluorometrik olarak tayin edildi. Akış hızı 0.7 ml/dk idi. Glutamik asit pikleri için retansiyon zamanı 6 dk olarak belirlendi.

1mM/L konsantrasyonda distile su içerisinde hazırlanan stok glutamik asit standart çözeltisinden yine distile su ile dilüsyonlar yapılarak 5, 10, 30, 50, 100, 200, 250 nmol/ml konsantrasyonlarda çalışma solüsyonları standart seri olarak hazırlandı.

Standartlar da numuneler gibi aynı işlemlerden geçirildikten sonra HPLC sistemine enjekte edilerek, standart konsantrasyonlarına karşılık gelen pik alanı değerlerine göre standart eğriler HPLC sistemindeki bilgisayar ünitesi tarafından belirlenerek hesaplarda kullanıldı. Elde edilen standart pikleri ve standart eğrisi üzerinden numunelerdeki piklerin alanlarına göre, numunelerdeki glutamik asit konsantrasyonlarının hesabı HPLC sistemindeki bilgisayar ünitesi tarafından yapıldı.

İstatistiksel analiz

Memantin uyarım testinde hormon cevaplarını değerlendirmek için memantin sonrası maksimum hormon değişimi (Δ değeri) ve eğri altı alan (EAA) hesaplanmıştır.

ΔGH: (Bazal GH değeri)-(memantin sonrası en küçük GH değeri)

ΔPRL: (Bazal PRL değeri)-(memantin sonrası en küçük PRL değeri)

ΔKortizol: (memantin sonrası en büyük Kortizol değeri)-(Bazal Kortizol değeri)

Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Hastaların ve kontrollerin demografik, klinik ve biokimyasal değerlerinin karşılaştırılmasında: dağılımın normal olduğu veriler için bağımsız örnekler t testi, dağılımın anormal olduğu veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanılmıştır. Hastaların ve kontrollerin hormonal değerleri (bazal düzey, Δ ve EAA değerleri): BKİ ve yaş eş değişken alınarak MANOVA yöntemiyle karşılaştırılmıştır.

Memantin uyarım testine hormon cevaplarının anlamlı olup olmadığını araştırmak için tekrarlayan ölçümler ANOVA testi uygulanmıştır. Hastaların ve kontrollerin memantine hormonal cevapları arasında fark olup olmadığı yine tekrarlayan ölçümler ANOVA testiyle (hastalık durumu, denekler arası faktör alınarak) karşılaştırılmıştır.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırmasında dağılımın normal olduğu veriler için eşleştirilmiş t testi, dağılımın anormal olduğu veriler için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Korelasyonlar Pearson korelasyon testi kullanılarak hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, BKİ, HAM-D skorları, sigara kullanım süresi ve miktarı gibi sosyodemografik ve klinik veriler açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gruplar arasında kontrol grubunun eğitim düzeyinin istatistiksel olarak daha yüksek ($p<0.002$) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Tedavi öncesinde hastaların ve kontrollerin sosyodemografik ve klinik verilerinin karşılaştırması

	Hasta n=23 (ortalama±SS)	**Kontrol n=20 (ortalama±SS)**	**Karşılaştırma**
Yaş	39.30 ± 8.39	35.95 ± 7.71	t = 1.357 p = 0.182
Cinsiyet (K/E)	11/12	6/14	$\chi 2$ = 1.422 p = 0.379
BKİ (kg/m^2)	27.40 ± 5.31	25.26 ± 3.06	t = 1.588 p = 0.120
Hastalık süresi (ay)	3.93 ± 2.42	_	_
Eğitim düzeyi (yıl)	9 ± 3,88	12,90 ± 4,20	Z = 3.050 p = 0.002
Sigara kullanma süresi (yıl)	5,04±7,39	6,95±9,85	Z = 0.768 p = 0.443
Sigara miktarı (adet/gün)	5,65±8,44	11,25±14,67	Z = 1.249 p = 0.212

n: Denek sayısı, SS: Standart sapma, K: Kadın, E: Erkek, BKİ: Beden kitle indeksi. ($p< 0.05$)

3.2. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası hormonal değerleriyle kontrol grubu değerlerinin karşılaştırması

Bazal IGF-1 değerleri tedavi öncesi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek iken tedavi sonrasında ise daha düşük değerlere inmiş olmakla birlikte her iki durumda da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bazal GH seviyeleri hem tedavi öncesi hem de

tedavi sonrası hastalarda kontrollere göre daha yüksek bulunmakla birlikte istatiksel fark ortaya çıkmamıştır. EAA GH ve Δ GH değerlerinde de istatiksel fark ortaya çıkmamıştır.

Hastalara ait bazal kortizol değerleri tedavi öncesinde kontrollere göre istatistiksel olarak yüksek bulunurken ($p<0.031$), tedavi sonrası bu fark kaybolmuştur. Bazal PRL düzeylerinin ise tedavi öncesi hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu ($p<0.020$) ve tedavi sonrasında bu farkın kaybolduğu tespit edilmiştir. EAA PRL değerleri de tedavi öncesinde kontrollere göre istatistiki olarak düşük bulunmuş ($p= 0.043$), tedavi sonrası bu fark kaybolmuştur.

Plazma glutamat düzeyleri kontrol grubuna göre tedavi öncesi hastalarda istatistiksel olarak yüksek ($p<0.025$) bulunurken, tedavi sonrasında ise tersine kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşük ($p<0.012$) düzeylere indiği görülmüştür. Hastaların tedavi öncesi değerleriyle kontrollerin karşılaştırılması Tablo 4'te, tedavi sonrası değerlerin kontrollerle karşılaştırılması ise Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Hasta grubunun tedavi öncesi hormon ve plazma glutamat değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Tedavi öncesi hastalar n=23 (ortalama±SS)	**Kontrol n=20 (ortalama±SS)**	**Karşılaştırma**		
			F	***df***	***p***
IGF-1 (ng/mL)	295.73 ± 159.21	239 ± 109.25	3.802	1, 39	0.058
Bazal GH (µIU/ml)	0.83 ± 1.28	0.47 ± 0.52	0.944	1, 39	0.337
EAA GH	74.29 ± 75.87	52.47 ± 66.75	0.995	1, 39	0.325
Δ GH	0.56 ± 1.25	0.23 ± 0.27	0.808	1, 39	0.374
Bazal Kortizol (ug/dL)	16.43 ± 9.08	10.99 ± 5.02	4.994	1, 39	**0.031**
EAA Kortizol	1751.66 ± 612.93	1422.07 ± 509.80	3.800	1, 39	0.058
Δ Kortizol	2.50 ± 8.03	3.76 ± 3.74	0.323	1, 39	0.573
Bazal PRL (ng/mL)	4.45 ± 2.31	6.99 ± 3.44	5.934	1, 39	**0.020**
EAA PRL	499.51 ± 246.00	746.14 ± 427.49	4.374	1, 39	**0.043**
Δ PRL	1.16 ± 1.21	2.14 ± 2.69	1.459	1, 39	0.234
Plazma glutamat (nmol/ml)	146.68 ± 89.46	84.96 ± 70.51	t=2.343	1, 36	**0.025**

n: Denek sayısı, EAA: Eğri altı alan, **Δ**: Delta değeri, $p< 0.05$

Tablo 5. Hasta grubunun tedavi sonrası hormon ve plazma glutamat değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Tedavi sonrası hastalar n=19 (ortalama±SS)	**Kontrol n=20 (ortalama±SS)**	**Karşılaştırma**		
			F	***df***	***p***
IGF-1 (ng/mL)	204.05 ± 76.82	239 ± 109.25	1.129	1, 35	0.722
Bazal GH (µIU/ml)	0.68 ± 0.83	0.47 ± 0.52	1.192	1, 35	0.282
EAA GH	51.37 ± 28.93	52.47 ± 66.75	0.181	1, 35	0.673
Δ GH	0.68 ± 0.83	0.23 ± 0.27	1.580	1, 35	0.217
Bazal Kortizol (ug/dL)	13.05 ± 3.73	10.99 ± 5.02	0.955	1, 35	0.335
EAA Kortizol	1504.90 ± 446.79	1422.07 ± 509.80	0.286	1, 35	0.596
Δ Kortizol	2.30 ± 5.27	3.76 ± 3.74	0.115	1, 35	0.736
Bazal PRL (ng/mL)	5.05 ± 1.07	6.99 ± 3.44	1.494	1, 35	0.230
EAA PRL	525.95 ± 161.05	746.14 ± 427.49	1.985	1, 35	0.168
Δ PRL	1.59 ± 1.23	2.14 ± 2.69	0.037	1, 35	0.849
Plazma glutamat (nmol/ml)	55.05 ± 64.62	84.96 ± 70.51	Z=2.508	---	**0.012**

n: Denek sayısı, EAA: Eğri altı alan, **Δ**: Delta değeri, $p < 0.05$

4.3. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırması

Bu çalışmada MADRS skorlarının %50 veya daha fazla azalması tedaviye cevap olarak kabul edilmiş olup hastaların çoğunda tedavi öncesi MADRS skorları ile tedavi sonrası MADRS skorları arasında belirgin düşme görülmüş, tedaviye yeterli cevabın alınmadığı hastalar değerlendirmeye alınmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubuna ait tedavi öncesi ve sonrası MADRS puanlarının ortalamaları

	MADRS skoru n=23 (ortalama±SS)	**Karşılaştırma**
Tedavi öncesi	35.78 ± 8.00	Z = 0.667 p = 0.766
Tedavi sonrası	13.79 ± 4.91	Z = 0.525 p = 0.946

n: Denek sayısı, $p < 0.05$

Tedaviyi tamamlayabilen hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası hormonal değerlerin karşılaştırılması sonucu bazal IGF-1 değerlerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşme bulunmuştur. Tedavi öncesi bazal GH ve bazal kortizol değerleri tedavi sonrası düşme göstermiş ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlam ifade etmemiştir. Bazal PRL düzeylerinin ise tedavi sonrası artış gösterdiği ama bu yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Plazma glutamat düzeylerinde tedavi sonrasında belirgin düşme kaydedilmiş ancak yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Tedaviyi tamamlayabilen hastalarda hormonal değerlerin ve plazma glutamat değerlerinin karşılaştırılması

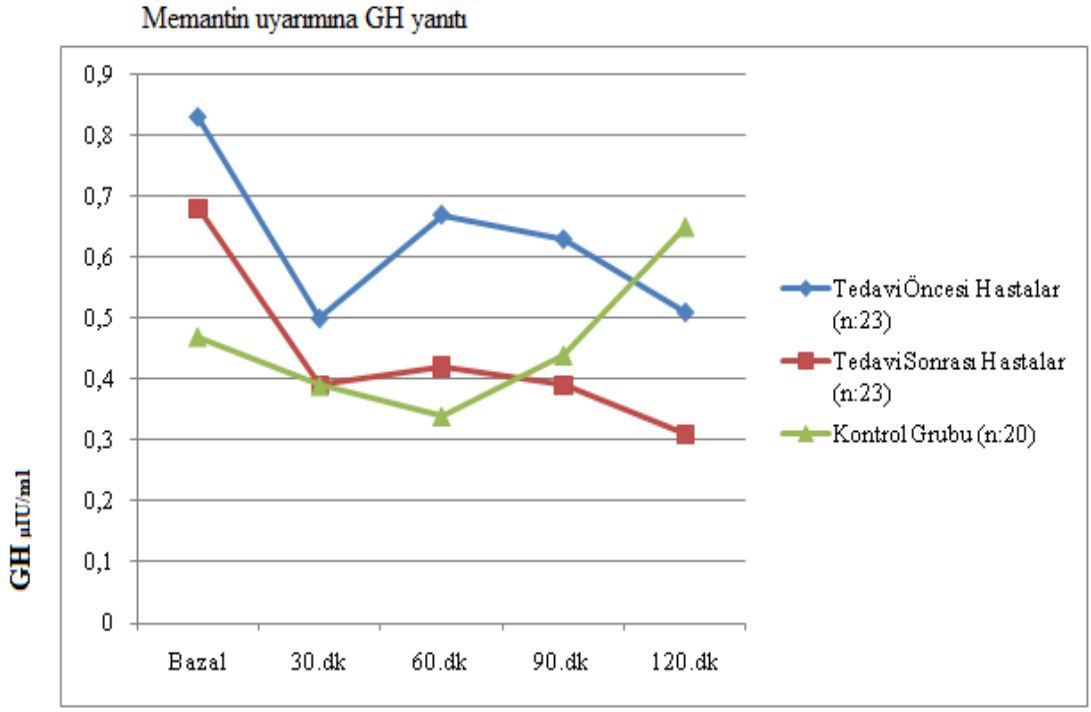
	Hasta		**Karşılaştırma**		
	Tedavi öncesi n=19 (ortalama±SS)	**Tedavi sonrası n=19 (ortalama±SS)**			
IGF-1 (ng/mL)	299.68 ± 166.4021	204.05 ± 76.82	t = 3.426	df =18	**p = 0.003**
Bazal GH (µIU/ml)	0.92 ± 1.40	0.68 ± 0.83	Z = 0.362	---	p = 0.712
EAA GH	74.85 ± 78.19	51.37 ± 28.93	t = 1.815	df =18	p = 0.086
Δ GH	0.65 ± 1.36	0.42 ± 0.75	t = 0.626	df =18	p = 0.539
Bazal Kortizol (ug/dL)	16.43 ± 9.08	13.05 ± 3.73	t = 1.183	df =18	p = 0.252
EAA Kortizol	1751.66 ± 612.93	1504.90 ± 446.79	t = 0.888	df =18	p = 0.386
Δ Kortizol	2.82 ± 6.88	2.30 ± 5.27	t = 0.329	df =18	p = 0.746
Bazal PRL (ng/mL)	4.45 ± 2.31	5.05 ± 1.07	t = 0.885	df =18	p = 0.388
EAA PRL	499.51 ± 246.00	525.95 ± 161.05	t = 0.070	df =18	p = 0.945
Δ PRL	1.23 ± 0.98	1.59 ± 1.23	t = 0.908	df =18	p = 0.376
Plazma glutamat (nmol/ml)	139.18 ± 93.00	61.60 ± 69.83	Z = 1.789	---	p = 0.074

n: Denek sayısı, $p<0.05$

4.4. Memantin uyarımına hormonal yanıtların değerlendirilmesi

a. GH yanıtları

Hem hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında hem de kontrol grubunda memantin uyarımına anlamlı GH cevabı alınmamıştır (şekil 9). Tedavi öncesi hastalarla kontroller arasında istatistiksel fark görülmemiş ($F = 0.999$, $p = 0.382$, $df = 4, 164$) ve tedavi sonrasında da benzer sonuç bulunmuştur ($F = 1.825$, $p = 0.184$, $df = 4, 148$).



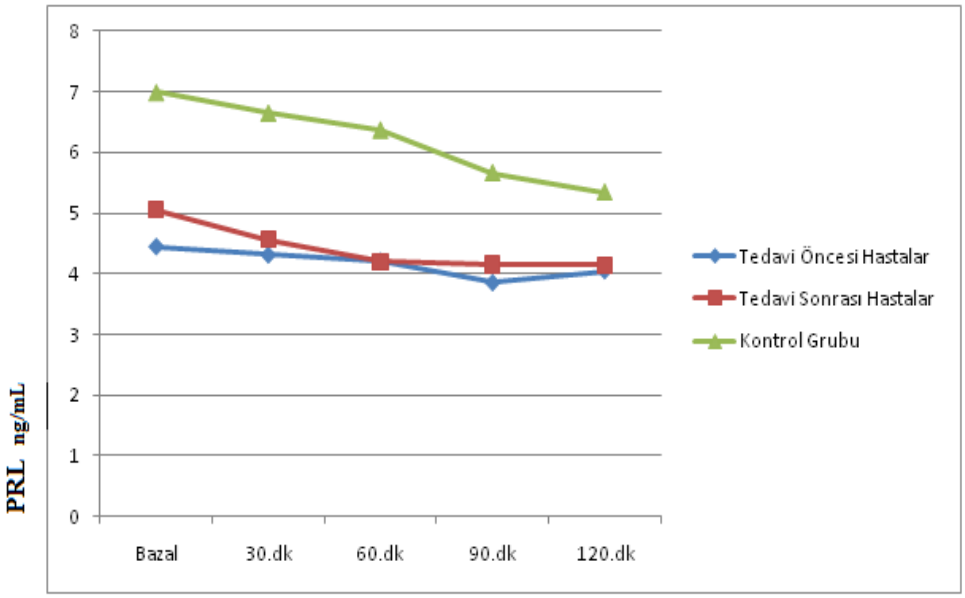
Şekil 9. Hasta ve kontrol grubunda memantin uyarımına growth hormon yanıtları.

b. PRL yanıtları

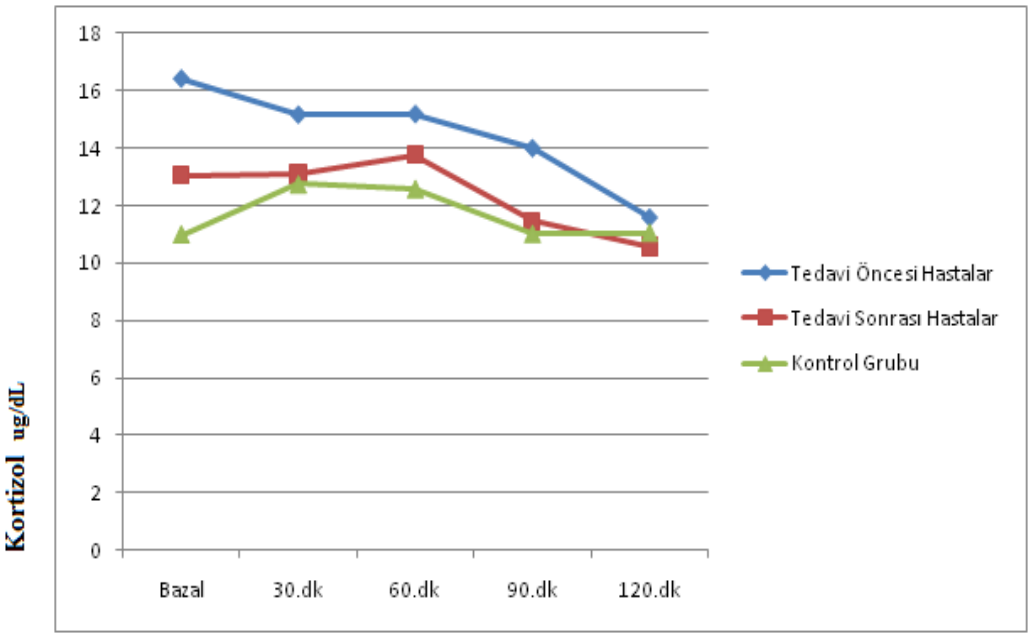
Tedavi öncesi ve sonrası hastalar ve kontrollerde memantin uyarımına anlamlı PRL cevabı alınmamıştır (şekil 10). Tedavi öncesi hastalarla kontroller kıyaslandığında arada istatistiksel fark görülmemiş ($F = 1.616$, $p = 0.196$, $df = 4, 164$) ve tedavi sonrasında da benzer sonuç bulunmuştur ($F = 0.975$, $p = 0.393$, $df = 4, 148$).

c. Kortizol yanıtları

Hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında memantin uyarımına istatiksel olarak kayda değer bir kortizol cevabı alınmamış, kontrollerde de anlamlı yanıt ortaya çıkmamıştır (şekil 11). Tedavi öncesi hastalarla kontroller arasında istatistiksel fark görülmemiş ($F = 1.847$, $p = 0.152$, $df = 4, 164$) ve tedavi sonrasında da fark bulunmamıştır ($F = 1.019$, $p = 0.390$, $df = 4, 148$).



Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunda memantin uyarımına prolaktin yanıtları



Şekil 11. Hasta ve kontrol grubunda memantin uyarımına kortizol yanıtları.

Hasta grubunda korelasyon incelemeleri

Depresif epizodların sayısı ile BKİ'leri arasında (r = 0,471; p = 0,023) pozitif bir ilişki görülmüştür.

Tedavi öncesi plazma glutamat düzeyleriyle BKİ (r = -0,552; p = 0,012), hastalık süresi (r = -0,528; p = 0,017) ve geçirdikleri depresif epizodların sayısı (r = -0,512; p = 0,021) arasında negatif korelasyon görülmüştür. Tedavi sonrası hastalarda yaş ve IGF-1 düzeyleri arasında (r = -0,478; p = 0,038) ters orantı bulunurken yine IGF-1 düzeylerinin hem tedavi öncesi (r = -0,435; p = 0,038) hem de tedavi sonrası (r = -0,541; p = 0,017) hastalarda BKI ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

Tedavi sonrası plazma glutamat düzeyleriyle, tedavi sonrası bazal PRL (r = -0,519; p = 0,033) ve Δ PRL (r = -0,504; p = 0,039) değerleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Bulguların Özeti

1. Hastalarla kontroller arasında yaş, cinsiyet dağılımı, BKİ, sigara verileri gibi sosyodemografik ve klinik veriler açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak yine de istatistiki değerlendirmelerle bunlar korele edilmiştir.

2. Tedavi öncesi hastalarda bazal kortizol değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrasında bu hormonun düzeyinde düşme görülmüş ve istatistiksel fark kaybolmuştur.

3. Bazal PRL düzeylerinin tedavi öncesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu, tedavi sonrasında yükseldiği ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark kalmadığı izlenmiştir.

4. Plazma glutamat düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında tedavi öncesi hastalarda istatistiksel olarak yüksek bulunurken, tedavi sonrasında ise tersine kontrollere göre istatistiksel anlam gösterecek şekilde daha düşük düzeylere indiği görülmüştür.

5. Tedaviyi tamamlayabilen hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası hormonal değerlerin karşılaştırılması sonucu; bazal IGF-1 düzeylerinde tedavi sonrasında

tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşme bulunmuştur. Tedavi sonrasında bazal GH ve bazal kortizol değerlerinde düşme, bazal PRL düzeylerinde ise artış görülmüş ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlam ifade etmemiştir.

6. Tedaviyi tamamlayabilen hastaların plazma glutamat düzeylerinde tedavi sonrası tedavi öncesine göre belirgin düşme olmakla birlikte istatistiksel anlam bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

5.1. Hormonal Bulguların Değerlendirmesi

a. Bazal IGF-1, GH, PRL ve kortizol düzeylerinin değerlendirmesi

Çalışma sonrası elde edilen verilere göre hormonların bazal seviyeleri değerlendirildiğinde; bazal IGF-1, bazal GH ve bazal kortizol değerleri tedavi öncesi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde bulunmuş ancak sadece kortizol için istatistiksel olarak anlam göstermiştir. Tedavi sonrasında bu hormonların hepsinin düzeyinde düşme görülmüş ve kortizol değerlerindeki fark da kaybolmuştur.

Bazal PRL düzeylerinin tedavi öncesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu, tedavi sonrasında yükseldiği ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark kalmadığı izlenmiştir. Bu çalışmada tedavi öncesi hastalarda bazal PRL düzeyleri düşük bulunmuştur. PRL hormonunun depresyonlu hastalardaki düzeyleriyle ilgili araştırmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalarda bazal PRL değerlerinin değişmediği (109) bazı çalışmalarda ise depresyonlularda sağlıklı kişilere göre bu hormonun diurnal salınımıyla ilgili saatlerde erkene kayma olduğu ve gece boyunca azalma eğiliminde olduğu (110) bildirilmiştir. Çalışmamızda tedavi öncesi hastalarda PRL düzeylerinin kontrollere göre düşük bulunma sebebi diurnal salınımdaki bu değişmelerden kaynaklanmış olabilir.

Bazal kortizol düzeylerinin tedavi öncesi hastalarda yüksek olması depresyon için beklenen bir durumdur. Depresyon gibi organizmanın stresle karşılaştığı durumlarda

HPA eksenin aktive olduğu ve bir stres hormonu olan kortizolün salınımının arttığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (111).

Yaptığımız bu çalışmada bazal GH ve IGF-1 değerlerinde hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark bulunmamış ancak her iki hormonun seviyelerinin hastalarda kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek seviyelerde olduğu dikkat çekmiştir. Depresyonda bazal GH ölçümlerinin yapıldığı geçmiş çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaların çoğunda depresyonda 24 saatlik GH sekresyonunun arttığı ve bu artışın uyku süresindeki azalmanın neden olacağı uykudaki salgılanmanın düşmesine karşın gündüz salgılanmasının artmasıyla gerçekleştiği bildirilse de (112-113) bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (114). GH düzeyindeki artışın depresyona bağlı hiperkortizolizmde olduğu gibi hipofizin üzerindeki merkezlerle ilgili olabileceği düşünülmüştür. GH'nin karaciğerde IGF-1 yapımını uyararak somatik büyümeyi sağladığı bilinmektedir. GH düzeylerinin tek başına değerlendirilmesi yerine IGF-1 değerleri ile birlikte değerlendirilmesinin daha uygun olması nedeniyle (115) çalışmaya katılanlarda bazal IGF-1 düzeyleri de ölçülmüştür. Çalışmamızda IGF-1 düzeylerinde depresyonun tedavisinden sonra tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde belirgin düşme bulunmuştur. Bu bulgu depresyonda IGF-1 düzeyinin arttığını bildiren daha önce yapılmış çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (112). GH ve IGF-1 düzeylerinin depresyonda yüksek olması hiperkortizolizmle açıklanmıştır. Glukokortikoidlerin IGF-1'in hedef dokudaki etkisini azaltmaları ve GH ve IGF-1 düzeyinin artmasının, depresyonun neden olduğu GH ve IGF-1 direncinin bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (112). Bu araştırmada da tedavi öncesinde hastaların bazal kortizol seviyelerinin yüksek olduğu göz önüne alınırsa IGF-1 düzeylerinin yüksek olması bu durumla açıklanabilir. Depresyonun tedavi edilmesiyle bazal kortizol düzeylerinin düzelmesi ile birlikte IGF-1 seviyelerinin de normale dönmesi beklenebilecek bir sonuçtur.

IGF-1 düzeyleri ile ilgili dikkati çeken diğer bir bulgu da tedavi öncesi ve sonrası IGF-1 değerlerinin BKI ile gösterdiği negatif ilişki olmuştur. Vücut kilo ağırlığı ile GH arasında zıt ilişki olduğu geçmiş çalışmalardan bilinmektedir (116). Yine BKI oranı yüksek olan kişilerde GH'nin azalmasıyla birlikte, normalde karaciğerde GH uyarımı ile salınımı artan IGF-1 düzeylerinin de azaldığı bilinen bir durumdur. Geniş bir populasyonu kapsayan bir çalışma, IGF-1 ile BKI arasında çan eğrisi şeklinde bir

bağlantı bulunduğunu ve BKI değeri 30-35 arasında olanlarda maksimum seviyelerin olduğunu göstermiştir. IGF-1 insülin salınımı, pankreasta beta hücre sayısının düzenlenmesi ve insülin duyarlılığında rol oynamaktadır (117) ve bundan dolayı bu mekanizmalar üzerinden BKI ile doğrudan ilişkilidir.

Tedavi sonrası IGF-1 değerleri aynı zamanda yaş ile de ters orantılı bulunmuştur. Yaşlanma ile birlikte GH sekresyonunda azalmayı yansıtacak şekilde IGF-1 salınımının da progressif olarak azaldığı önceki çalışmalarla (118) ortaya konmuştur. Yaptığımız araştırmada tedavi öncesinde IGF-1 düzeylerinde yaş ile beklenenin tersine yüksek değerler görülmesinin depresyona bağlı olarak yukarda bahsedilen glukokortikoidlerin yol açtığı IGF-1 artışı nedeniyle olabileceği ve tedavi sonrasında da kortizol seviyelerinin normale dönmesiyle IGF-1 seviyelerinin de beklenen değerlere düşmüş olabileceği düşünülebilir.

b. Memantin uyarımına hormonların yanıtı

Bu çalışmada temel amaçlardan biri olan beyin glutamaterjik aktivitesinin depresyonla ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan memantin uyarım testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir yanıt alınamamıştır. Bununla birlikte önceki çalışmalardan elde edilen veriler elde ettiğimiz verilerle genel olarak çelişmemektedir. Araştırmamızda istatiksel fark bulunmamakla birlikte memantin uyarımı sonucu; hastalarda tedavi öncesi ve sonrası GH ve PRL hormonlarında azalma, kontrollerde PRL'de azalma, GH'da ise önce azalma ve sonrasında yeniden yükselme yanıtı alınmıştır. Δ Kortizol, ΔGH ve ΔPRL değerlerinde ise anlamlı sonuç bulunmamıştır.

Kortizol düzeyleri önceki çalışmalarda NMDA antagonizmasıyla elde edilen bulgulara (119) uygun şekilde kontrol grubunda yükselme cevabı gösterirken, hasta grubunda tedavi öncesinde beklenenin aksine azalma göstermiş, tedavi sonrasında ise beklenti ile uygun olarak hafif düzeyde olsa da yükselme göstermiştir. Kortizol düzeylerinin tedavi öncesi hastalarda memantin uyarımına beklenen yükselme yanıtını vermemesi, tedavi öncesinde bazal kortizol düzeylerinin kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olmasıyla ilgili olabilir. Yine bu yanıtın alınamaması depresyonda glutamat NMDA reseptör duyarlılığının azalmış olabileceğinin bir göstergesi de olabilir. Başka bir açıklama da depresyonda azalmış GABA aktivitesinin CRH'yi uyarmasıyla yükseldiği bildirilmiş olan kortizol düzeylerinin (120), NMDA antagonizması sonucu glutamaterjik

aktivitenin azalması ve göreceli olarak GABA aktivitesinin artmasıyla CRH'nin ve dolayısıyla kortizolün azalma şeklinde yanıt vermesi olabilir. Nitekim bazal kortizol düzeyleri normal olan tedavi sonrası hastalarda memantin ile NMDA antagonizması sonucu normalde beklenen yükselme yanıtı elde edilmiştir.

Daha önce yapılmış olan ve sağlıklı gönüllü erkeklerde PRL ve kortizol salınımı üzerine NMDA antagonistlerinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada memantin ile plaseboya benzer şekilde anlamlı bir değişiklik görülmemiş (11) ancak uygulanan memantin dozunun düşük olmasına bağlı olarak yanıt alınamamış olabileceği ve daha yüksek dozlarda en azından kortizol düzeylerinde artış görüldüğünü bildiren çalışmaların mevcut olduğu belirtilmiştir (119). Memantinin PRL ve kortizol üzerine olan etkilerini araştıran ve deney hayvanları üzerinde yapılmış diğer çalışmalarda, memantin uygulanması ile PRL düzeylerinde düşme, kortizol düzeylerinde ise artış cevapları elde edilmiştir (13,119). Bu çalışmalarda bildirilen sonuçlara benzer şekilde yaptığımız araştırmada da PRL düzeyleri kontrollerde ve tedavi sonrasında azalma göstermiş ancak bu azalma istatistiksel anlam bulmamıştır. Tedavi öncesi hastalarda ise belirgin bir yanıt alınmamakla beraber hafif bir düşme eğilimi tespit edilmiştir. Bu durum tedavi öncesinde bazal PRL düzeylerinin kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşük düzeylerde olmasından kaynaklanmış olabilir. Yine bu durum depresyonda glutamat NMDA reseptör duyarlılığının azalmış olabileceğini de gösterebilir. Benzer şekilde daha önce depresyonda dinamik ajanlara PRL cevabının değişmemiş olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (121-122), serotonerjik ajanlara kör PRL cevabı bulunduğunu ve bunun 5-HT1A veya 5-HT1C/5-HT2 reseptör duyarlılığındaki azalmaya bağlı olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır (123-125). Bir çalışmada depresyonlu hastaların klomipramine kör prolaktin cevabı verdikleri halde, TRH'ye PRL cevaplarının güçlü olduğu bulunmuş, dolayısıyla serotonerjik ajanlara kör PRL cevabının ön hipofizin laktotrop hücrelerinin hormonal üretim kapasitesinin azalmasından kaynaklanmadığı, santral serotonerjik sistemdeki disregülasyonu yansıttığı öne sürülmüştür (126). Depresyonlulardaki bu kör PRL cevaplarının intihar eğilimi ve agresyonu olan depresyon alt grubundaki hastalarda gözlendiğini iddia edenler de vardır (121,127-128). Fenfluramin veya klomipramine kör PRL cevaplarının depresyonun antidepresanla tedavisinden sonra çoğunlukla düzeldiği, dolayısıyla bu nöroendokrinolojik anormalliğin bir durum belirleyicisi olduğu ileri sürülmektedir (129-130).

Çalışmamızda depresyonun tedavisiyle memantin uyarımına daha belirgin PRL yanıtı alınması, NMDA reseptörlerinde tedavi öncesinde olması muhtemel duyarsızlığın düzeldiğinin göstergesi olabilir ve dolayısıyla glutamaterjik sistemin depresyonda rol oynadığı düşünülebilir.

Bu araştırmada ortaya çıkan hem hasta hem de kontrol grubunda memantin uyarımı ile GH düzeylerinde görülen düşme yanıtı, geçmiş çalışmalardan elde edilen sonuçları destekler niteliktedir. NMDA antagonistlerinin uygulanmasının GH seviyelerinde azalmayla sonuçlandığını veya glutamaterjik uyarımın GH düzeylerinde artmaya yol açtığını bildiren çok sayıda araştırma bulunmaktadır (131-133). NMDA reseptörlerinin GHRH'a bağlı olmaksızın hipotalamik mekanizmalarla GH sekresyonunun uyarımında fizyolojik bir rol oynadığına dair bilgiler de mevcuttur (132). GH ile ilgili olarak yapılan farmakolojik dinamik test (challenge) çalışmalarında hipogliseminin, dopaminerjik ajanların, desipramin, klonidin, baklofen, buspiron ve GHRH gibi ajanların uygulanmasıyla depresyonlu hastalarda bu ajanlara GH cevabının azalmış olduğu bulunmuştur (134). Ancak genel olarak değerlendirildiğinde dinamik GH çalışmalarının sonuçları çok tutarlı değildir ve GH cevapları yaş, cinsiyet ve kadınlarda menstruel siklus gibi faktörlerden belirgin biçimde etkilenmektedir (135). Ayrıca GH muhtemelen GHRH ve somatostatinin salgılanmasını kontrol eden norepinefrin, serotonin, dopamin, asetilkolin ve γ-aminobütirik asid gibi birçok nörotransmitterin etkisi altındadır (113).

Bazı çalışmalarda depresyonlu hastaların L-dopaya azalmış GH cevabı verdikleri, bu kör cevabın distimik ve anksiyete bozukluğu olan hastalarda olmadığı bulunmuş, azalmış GH cevabının depresyondaki dopaminerjik hipoaktiviteye bağlı olabileceği sonucu çıkarılmıştır (136-137).

2. Plazma glutamat düzeylerinin değerlendirilmesi

Araştırmadan ortaya çıkan sonuçlar, daha önce yapılmış olan çalışmaların verilerinden elde edilen bilgileri destekler görünmektedir.

Plazma glutamat düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında tedavi öncesi hastalarda istatistiksel olarak yüksek bulunurken, tedavi sonrasında ise tersine kontrollere göre istatistiksel anlam gösterecek şekilde daha düşük düzeylere indiği görülmüştür. Geçmiş

araştırmalar major depresyona, glutamat ve aspartat gibi eksitatuar aminoasitlerin serum düzeylerindeki değişikliklerin eşlik ettiğini ortaya koymuştur (2,7,21). Bazı çalışmalarda ise major depresyon hastalarının plazma aminoasit seviyeleri kontrollerle karşılaştırılmış ve özellikle glutamat, taurin ve lizin düzeyleri daha yüksek bulunmuş ayrıca major depresyonlu hastaların fluvoksamin ile tedavisi sonrası aminoasitlerin plazma veya platelet düzeylerinin değişmediği izlenmiştir (7). Aynı çalışmada sonuçlar plazma glutamat düzeyinin, glutamin, glisin ve taurine göre depresyon şiddetini daha iyi yansıttığını göstermiş ve kullanılan antidepresan dozuyla plazma glutamat düzeyleri arasında dikkate değer ilişki görülmemiştir (7). Başka bir çalışmada, tedavi edilmemiş depresyon hastalarıyla sağlıklı kontrollerin plazma aminoasit seviyeleri karşılaştırılmış ve sonuçta depresyon şiddeti ile aminoasit düzeyleri arasında bağlantı bulunmamış ancak eksitatuar ve inhibitör aminoasitler arasında dengesizlik olabileceği düşünülmüştür (8).

Çalışmamızda tedavi öncesi plazma glutamat düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında bağlantı bulunmamış ancak hastalığın süresi ve geçirilen epizod sayısıyla ters orantılı olarak glutamat seviyesinin düşük olduğu bulunmuştur. Bu durum depresyon süresi uzadıkça veya yineleyen atakların olmasıyla adaptif mekanizmaların devreye girerek glutamat seviyelerini yeniden dengeye soktuğunun göstergesi olabilir. Araştırmamızda hastaların tedavi öncesi glutamat düzeylerinin beden kitle indeksleri ile de ters orantılı olduğu yani kilo arttıkça kan glutamat düzeyinin azaldığı dikkati çekmiştir. Sağlıklı insanlarda yaş ile birlikte beden hücre kitlesi (BCM: Body cell mass)/ beden yağ kitlesi oranına plazma glutamat seviyesinin de etkisinin incelendiği bir araştırmada kan glutamat düzeylerinin arttığı dönemlerde bu oranın da arttığı, fiziksel egzersiz programı sonrasında da kan glutamat düzeylerinin kayda değer artış gösterdiği bulunmuştur (138). Bu sonuçlara göre plazma glutamat seviyelerinin fiziksel egzersiz ile kilo verenlerde veya vücut yağ oranı düşük olanlarda daha yüksek olduğu dolayısıyla BKI ile arasında zıt bir ilişki olduğu düşünülebilir ve çalışmamızdan elde edilen bulgular da bunu doğrular niteliktedir.

Tedaviyi tamamlayabilen hastalarda plazma glutamat düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel fark bulunmamakla beraber belirgin düşme olmuştur. Bu bulgu depresyonun tedavisiyle, artmış glutamaterjik aktivitenin yeniden normale dönmesiyle plazma glutamat düzeylerinin de azaldığını ve dolayısıyla depresyon patofizyolojisinde

glutamat metabolizmasının da rol oynadığını gösterebilir. Daha önce yapılmış az sayıdaki çalışmalarda da benzer sonuçların bildirilmiş olması (2,21) yani depresyonda plazma glutamat düzeylerinin arttığına dair veriler bu hipotezimizi destekler görünmektedir.

3. Santral glutamaterjik aktivite ve Plazma glutamat düzeylerinin ilişkisi

Bu çalışmanın diğer bir temel amacı da depresyonda beyin glutamaterjik aktivitesinin rolü ve tedavinin bu aktiviteye olan etkisinin araştırılmasının yanı sıra bu olası değişikliklerin eşzamanlı olarak kan glutamat düzeyleriyle ilişkisinin var olup olmadığının ortaya konmasıydı. Araştırmada ortaya çıkan memantin uyarımına hormonların yanıtları ve plazma glutamat seviyeleri ilgili bulgular birlikte değerlendirildiğinde böyle bir ilişkinin varlığından söz edilebilir. Daha önce beyindeki glutamat düzeyinin MR spektroskopi yöntemiyle ve kan glutamat düzeyinin HPLC ile eşzamanlı ölçülerek araştırıldığı bir çalışmada arada bir bağlantı bulunmamıştır (23).

4. Depresyon tedavisinin ve tedavide kullanılan S-Citalopramın tedavi sonrası hormonlar üzerine etkileri

Yaptığımız araştırmada tedavi sonrası depresyonun düzelmesiyle bazal kortizolde azalma olması depresyonun tedavisi ve böylece HPA akstaki hiperaktivitenin düzelmesinin etkisiyle azalan kortizol üzerine serotonerjik ilaç etkisinin göreceli olarak düşük kalmasıyla açıklanabilir. Tedavi öncesinde bazal kortizol düzeylerinin yüksek olmasına bağlı olarak serotonin reseptörlerinde duyarsızlık olması ihtimali de söz konusu olabilir.

Araştırmamızda tedavi için kullanılmış olan s-citalopram'ın depresyonda endokrin hormonlar üzerine olan etkilerine bakıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanılmamış olmakla birlikte citalopram ile ilgili bazı yayınlar mevcuttur. Bilindiği üzere s-citalopram, citalopram molekülünün s-enantiyomeri olup etkileri oldukça birbirine benzerdir. Dolayısıyla hormonlar üzerine olan etkilerinin de aşağı yukarı benzer olabileceği düşünülebilir. İnsanlarda serotonerjik agonistlerin PRL, ACTH ve kortizolü arttırıcı etkisi olduğu, GH üzerine olan etkilerinin ise halen tartışmalı olduğu bildirilmiştir (139). Aynı çalışmada nöroendokrin hormonların stimulasyonu için citalopram kulanılmış ve GH ve PRL üzerine etkisi olmadığı, kortizol düzeylerinde ise

plaseboya kıyasla artış olduğu bildirilmiştir (139). Başka bir çalışmada ise citalopram uyarımı ile yine GH ve PRL için değişme gözlenmezken, kortizol yanıtının yaşa bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir (140). Panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda s-citaloprama kortizol, DHEA-S ve prolaktin yanıtlarının ölçülmesi suretiyle serotonerjik sistem etkinliğini incelemek için yapılmış bir çalışmada, hastalarda ve kontrol grubunda tek doz s-citalopram uygulamasına kortizol ve PRL için anlamlı yanıt bulunmamıştır (141).

Araştırmamızda bir glutamat NMDA antagonisti olan memantin uyarımı ile elde edilen cevaplara göre unipolar depresyonlu hastalarda santral glutamaterjik aktivitede kayda değer bir değişiklik olmadığı bulunmuştur. Ancak bulgular geçmiş çalışmalardan ortaya çıkan depresyonda glutamaterjik aktivitenin rolü olduğu yönündeki verileri kısmen desteklemiştir.

Çalışmamızda depresyonlu hastalarda plazma glutamat seviyelerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu ve depresyonun tedavisiyle bu düzeylerin kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşük düzeylere indiğine dair bulgular, unipolar depresyonda glutamat metabolizmasında bozulma olduğunu ve tedaviyle bu durumun düzeldiği yönündeki hipotezimizi doğrulamıştır.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada, depresyonlu hastalarda santral glutamaterjik aktivitenin değerlendirilmesi amacıyla yapılan memantin uyarım testi ile ortaya çıkan bulguların çoğu kontrollere kıyasla istatistiksel anlama ulaşmamış ancak genel olarak değerlendirildiğinde depresyonda beyin glutamaterjik aktivitesinin rol oynayabileceğini düşündüren sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçların santral glutamaterjik nörotransmisyon üzerine etkisi olan moleküllerin gelecekte depresyonun tedavisinde kulanımının söz konusu olabileceği yönünde umut vaad eden çok sayıdaki geçmiş araştırmalara destek sağladığı söylenebilir. Glutamaterjik reseptörler üzerinden etkili ilaçların geliştirilmesi, depresyonun çok daha kısa sürede tedavisinin sağlanması yönünde çığır açıcı olacaktır.

2. Çalışmamızda ölçülen plazma glutamat düzeylerinin depresyonla ilişkisine bakıldığında; elde ettiğimiz verilerin az sayıdaki geçmiş çalışmaların sonucunda ortaya atılan bulguları destekleyici nitelikte olduğu söylenebilir. Buna göre depresyonda tedavi edilmemiş hastalarda kan glutamat düzeylerinin yüksek olduğu ve tedaviyle bu durumun düzeldiği dikkate alınırsa, glutamat metabolizmasındaki bozulmanın da depresyonun patofizyolojisinde etkisi olabileceği ileri sürülebilir. Bu verilerin doğrultusunda glutamat metabolizması üzerinden depresyon gelişmesine katkıda bulunması olası ilaç ya da başka faktörlerin olabileceği düşünülebilir; ancak bu bulguların yeni çalışmalarla desteklenmesi ve glutamat düzeylerindeki değişmenin depresyona katkıda bulunan primer bir sebep mi yoksa depresyona sekonder gelişen bir tablo mu olduğunun net olarak aydınlatılması gerekmektedir.

3. Bu araştırmada ortaya çıkan bir başka sonuç ise çalışmanın primer amaçları arasında olmamakla birlikte, tedavi öncesi hastalarda kortizol düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek bulunmasıdır ki, bu da önceki çalışmalarda bildirilen depresyonda HPA aksta aşırı aktivite ve bozulmuş geri bildirim mekanizmalarının artmış kortizol düzeyleri ile seyrettiğine dair bilgileri pekiştirmiştir.

4. Depresyonlu hastalarda tedavi öncesi IGF-1 değerlerinin yüksek bulunması geçmiş çalışmalarda aynı yönde elde edilmiş bilgilere destek sağlamıştır. Tedavi ile bu düzeylerin anlamlı şekilde düşmesi, IGF-1 seviyelerindeki azalmanın depresyonda tedaviye yanıtın olumlu bir göstergesi olabileceğini akla getirebilir ama bu varsayımın yeni araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Tedavi öncesi ve sonrası IGF-1 değerlerinin BKI ile negatif ilişki göstermiş olması da bu konuda önceden bilinen bulguları teyit etmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Leonard BE. Psychopathology of depression. Drugs Today (Barc). 2007 Oct;43(10):705-16.

2. A. Palucha, A. Pilc. Metabotropic glutamate receptor ligands as possible anxiolytic and antidepressant drugs / Pharmacology & Therapeutics 115 (2007) 116–147

3. Ian A. Paul and Phil Skolnick. Glutamate and Depression- Clinical and preclinical studies. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1003:250-272 (2003)

4. Pilc A, Chaki S, Nowak G, Witkin JM. Mood disorders: Regulation by metabotropic glutamate receptors. Biochem Pharmacol. 2008 Mar 1;75(5):997-1006

5. Rachel X. A. Petrie, Ian C. Reid, Caroline A. Stewart. The N-methyl-D-aspartate receptor, synaptic plasticity, and depressive disorder. A critical review. Pharmacology&Therapeutics 87 (2000) 11-25

6. Michael Berk, Helene Plein, and Dulce Ferreira. Platelet Glutamate Receptor Supersensitivity in Major Depressive Disorder Clinical Neuropharmacology Vol. 24, No. 3, pp. 129–132

7. Mauri MC, Ferrara A. et al. Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. Neuropsychobiology. 1998;37(3):124-9

8. Altamura C, Maes M, Dai J, Meltzer HY. Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. Eur Neuropsychopharmacol. 1995;5 Suppl:71-5

9. Morihisa JM, Rosse RB, Cross CD et al. Laboratory and Other Diagnostic Tests in Psychiatry. Textbook of Psychiatry, 3. baskı, Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA (Eds), Washington DC, American Psychiatric Press, 1999; 298-299

10. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2002; Ek 4: 35-50

11. Hergovich N, Singer E. et al. Comparison of the effects of ketamine and memantine on prolactin and cortisol release in men: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neuropsychopharmacology. 2001; 24:590-593

12. Zhou Y, Yuferov VP,et al. Effects of memantine alone and with acute 'binge' cocaine on hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the rat. Eur J Pharmacol. 1998 Jul 3;352(1):65-71

13. Aguilar E, Tena-Sempere M et al. Interactions between *N*-methyl-D-aspartate, nitric oxide and serotonin in the control of prolactin secretion in prepubertal male rats. European Journal of Endocrinology (1997) 137 99–106

14. E. Ghigo, G. Aimaretti, G. Corneli. Review diagnosis of adult GH deficiency. Growth Hormone & IGF Research 18 (2008) 1–16

15. Chaki S, Okubo T, Sekiguchi Y. Non-monoamine-based approach for the treatment of depression and anxiety disorders. Recent Patents CNS Drug Discov. 2006 Jan:1(1):1-27

16. Witkin JM, Marek GJ, Johnson BG, Schoepp DD. Metabotropic glutamate receptors in the control of mood disorders. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2007 Apr;6(2):87-100

17. Palucha A. Are compounds acting at metabotropic glutamate receptors the answer to treating depression? Expert Opin Investig Drugs. 2006 Dec;15(12): 1545-53

18. S. Chourbaji, M. A. Vogt, F. Fumagalli et al. AMPA receptor subunit 1 (GluR-A) knockout mice model the glutamate hypothesis of depression. The FASEB Journal. 2008; 22: 3129-3134

19. Bleakman D, Alt A, Witkin JM. AMPA receptors in the therapeutic management of depression. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2007 Apr;6(2):117-26

20. Uzbay T. Anksiyete ve Depresyonun Nörobiyolojisi. Klinik Psikiyatri 2004; Ek 4: 3-11

21. Maes M, Verkerk R, Vandoolaeghe E, et al. Serum levels of excitatory amino acids, serine glycine, histidine, threonine, taurine, ala nine and arginine in

treatment resistant depression: modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsivity. Acta Psychiatr Scand 1998; 97: 302–8

22. Nowak G, Li Y, Paul IA. Adaptation of cortical but not hippocampal NMDA receptors after chronic citalopram treatment. Eur J Pharmacol 1996; 295:75–85

23. Shulman Y, Grant S, et al. The relation between peripheral and central glutamate and glutamine in healthy male volunteers. J Psychiatry Neurosci 2006;31(6):406-10

24. Hashimoto K, Sawa A, and Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. Biol Psychiatry 2007; 62:1310–1316

25. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN et al. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. Arch Gen Psychiatry. 2004 Jul;61(7):705-13

26. Schechter LE, Ring RH, Beyer CE et al. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: Current and future strategies. NeuroTherapeutics 2005; 2: 590-611

27. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. Brain Res Rev 2004; 45: 104-114

28. Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? British Medical Journal. 2001; 322: 419- 421

29. Keller MB, Hanks DL. The natural history and heterogeneity of depressive disorders: implications for rational antidepressant therapy. Journal of Clinical Psychiatry. 1994; 55: 25-31 (Suppl A)

30. Judd LL. The clinical course of unipolar majör depressive disorders. Arcbives of General Psychiatry. 1997;54: 989-991

31. Akiskal HS. Duygudurum Bozuklukları Tarihsel Gelişimi ve Tanıtımı. lç: Sadock BJ, Sadock VA. Editörler. Comprehensive Textbook of Psychiatry cilt 2 8th ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007. s.1559-1574

32. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık; 2003

33. Sayıl I. Review of suicide studies in Turkey. Crisis 1997, 18: 124-127

34. Sayıl I., Devrimci Özgüven H: Suicide and Suicide Attempts in Turkey. Results of the WHO/Euro Multicentre Study of Suicidal Behavior, 2001

35. Vahip S: Koruyucu sağaltımda yanıtın belirlenebilirliği üzerine. 3 P Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 2000, 8: 2, 19- 22

36. Horwath E, Weissman M: Epidemiology of Depression and Anxiety Disorders. Texbook in Psychiatric Epidemiology. Editörler: Tsuang MT, Tohen M, Zahner GEP, New York, 1995

37. Öztürk O. Ruh sağlığı ve bozuklukları. 9. basım, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, 2002, 293

38. Fossatia P, Coyettec F, Ergis AM, Allilairea JF. Influence of age and executive fuıactioning on verbal memory of inpatients with depression. Journal of Affective Disorders 2002;68: 261-271

39. King DA, Cox C, Lyness JM, Cain ED. Quantitative and qualitative differences in the verbal learning performance of elderly depressives and healthy controls. J. Int. Neuropsychol. Soc. 1998;4: 115-126

40. Danion JM, Kaufman-Muller F. Depression and Memory. Medicografia. 1994;16(1): 22-24

41. Pedro L, Delgador MD, Francisco A. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. İstanbul: Sigma Publishing; 2007**. S.** 101-116

42. Kaplan&Sadock's comphrehensive textbook of pyschiatry. Türkçe 8. Baskı. Cilt 1 sf: 60-71

43. Lusen PT, Beyer JL, Selis SR, Gwirtsman HE, Shelton RC, Bird RP, Nash JL. Duygudurum Bozuklukları. Güneş Kitabevi; 2003.S.290-327

44. Golinkoff M, Sweeney A. Cognitive impairments in depression. J. Affect. Disord. 1989. 17, 105-112

45. Gönül AS. Cortico-striato-cerebellar circuit dysfunction inpsychotic (delusional) depression. Yeni Symposium. 2002; 40(2):76-77

46. Drevets WC. Functional Neuroimaging Studies Of Depression: The Anatomy of Melancholia. AnnuRevMed. 1998; 49: 341-361

47. Özpoyraz N. Depresyonda Nöroanatomik Bağlantılar. Klinik psikiyatri 2002; Ek 4: 68-72

48. Vastag B. Decade of work shows depression in physical. JAMA. 2002;287(14): 1787-1788

49. Baxter LR, Phelps MC, Mazziotta JC. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders studied with positron emission tomography (PET) and (F-18)-fluoro-2- deoxy-glucose (FDG). Arch Gen Psychiatry. l985; 42: 441-447

50. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG. The anatomy of melancholia: focal abnormalities of cerebral blood flow in majör depression. Psychol Med.1992; 22: 607-615

51. Galynker II, Cai J, Ongseng F. Hypofrontality and negative symptoms in majör depressive disorder. J Nucl Med.l998; 39(4):608-612

52. Thomas P, Vaiva G, Samaille E. Cerebral blood flow in majör depression and dysthymia. J Affect Disord.l993; 29(4):235-242

53. Hurwitz TA, Clark C, Murphy E. Regional cerebral glucose metabolism in majör depressive disorder. Can J Psychiatry. 1990; 35: 684-688

54. Martinot JL, Hardy P, Feline A. Left prefrontal glucose metabolism in the depressed state: A confirmation. Am J Psychiatry. l990;147:1313-1317

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

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

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

58. Hamilton M.A raiting scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry.1960; 23:56-62

59. Bruce ML, Takeuchi DT, Leaf PJ. Poverty and psychiatric status. Arch Gen Psychiatry.1991;48(5):470-4

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

61. Akiskal HS. Duygudurum bozuklukları: Tarihsel gelişim ve kavramın tanımı. İç: Saddock BJ, Saddock VA, editör. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. baskı. Ankara-İstanbul: Güneş Kitabevi; 2007.s.1559-1575

62. Andreasen NC, Rice J, Endicott J, Coryell W, Grove WM, Reich T. Familial rates of affective disorder. A report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study. Arch Gen Psychiatry. 1987; 44: 461-9

63. Lealiy RL (2003). Bilişsel Terapi Yöntemleri (Türkçapar H, Köroğlu E. çeviri editörleri). Ankara: HYB Yayıncılık; 2007

64. Aşkın Rüstem. Depresyon El Kitabı, 2. Baskı. Konya 1999: 100-122

65. Sheldon H. Preskorn Depresyonun Ayaktan Tedavisi 2. baskı Kırlı S. (çeviren) Bursa 1999: 3-20

66. Nierenberg A.A, Susman N, Trivedi M. Depresyonda Depreşmenin Yönetimi, Kırlı S. Sivrioglu Y.(çevirenler) 2. Baskı Bursa 2003: 1-12

67. Elbert M, Loosen P.T, Nurcombe B. Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi Birsöz S, Karaman T (çevirenler) Ankara Güneş Kitapevi 2003: 467-484, 290-298

68. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2000

69. WHO, The ICD-10 Classification Of Mental and Behavioural Disorders. World Health Organization, Geneva, 1992

70. Montgomery SA, Asberg M (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry, 134: 382-389

71. Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1997 37: 205-237

72. Sanacora G. Evidence for GABAergic and glutamatergic involvement in the pathophysiology and treatment of depressive disorders. Biological Psychiatry. 2002: s.739-749

73. Yüksel N. Psikofarmakoloji. Yenilenmiş 2. baskı, Çizgi Tıp Yayınevi, 2003 Ankara, Sf: 51-53

74. Uzbay T, Işık E. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. 2009 Sf: 40-43

75. Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. Brain research reviews. 61 (2009); 105–123

76. Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW. The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 29 (1989): 365-402

77. Tural Ü, Önder E. Glutamaterjik sistem, N-metil-D-aspartik asit reseptörleri ve depresyon. Klinik Psikiyatri 2002; Ek 4: 30-34

78. Pin JP, Duvoisin R. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. Neuropharmacology, 1995 34: 1-26

79. Nicoll RA, Malenka RC, Kauer JA. Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. Physiol Rev 1990; 70, 513-565

80. Liao D, Hessler NA, Malinow R. Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. Nature 1995; 375: 400-404

81. Greenough WT, Black JE, Wallace CS. Experience and brain development. Child Devel. 1987; 58: 539-559

82. Bethea TC, Sikich L. Early pharmacological treatment of autism: A rationale for developmental treatment. Biol Psychiatry. 2007; 61: 521-537

83. Monnerie H, Le Roux PD. Glutamate receptor agonist kainate enhances primary dendrite number and length from immature mouse cortical neurons in vitro. J Neurosci Res. 2006; 83: 944-956

84. Nguyen L, Rigo JM, Rocher V, et al. Neurotransmitters as early signals for central nervous system development. Cell Tissue Res. 2001; 305:187-202

85. Perdahlı N, Berkem M. Nörotransmitter sistemlerinin gelişimi ve psikopatolojiye yansımaları. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2009;19:312-321

86. Palucha A, Pilc A. Metabotropic glutamate receptor ligands as possible anxiolytic and antidepressant drugs. Pharmacology & Therapeutics 115 (2007) 116–147

87. Hansen-Grant SM, Pariante CM, Kalin NH et al. (1998) Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), 2. Baskı, Washington DC, American Psychiatric Press, s.171-194

88. Kaplan HI, Sadock BJ (1998). Synopsis of Psychiatry, 8. Baskı, Baltimore, Williams & Wilkins, s.118-119

89. Michael-Titus AT, S. Bains J. Jeetle and R. Whelpton. Imipramine and Phenelzine decrease glutamate overflow in the prefrontal cortex-A Possible mechanism of neuroprotection in major depression Neuroscience Vol. 100, No. 4, pp. 681–684 (2000)

90. Kugaya A, Sanacora G. Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. CNS Spectr. 2005 Oct;10(10):808-19

91. Pittenger C, Sanacora G, Krystal JH. The NMDA receptor as a therapeutic target in major depressive disorder. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2007 Apr;6(2):101-15

92. Wroblewski JT, Danysz W (1989) Modulation of glutamate receptors: Molecular mechanisms and functional implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 29:441-474

93. Danysz W, Parsons CG, Bresnik I ve ark. (1996) Glutamate in CNS Disorders. Drugs News Perspectives, 8:261-277

94. Wiley JL, Cristello AF, Balster RL (1995) Effects of site-selective NMDA receptor antagonists in an elevated plus-maze model of anxiety in mice. Eur J Pharmacol, 294:101-107

95. Skolnick P, Layer RT, Popik P ve ark. (1996) Adaptation of Nmethyl-d-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: Implications for the pharmacotherapy of depression. Pharmacopsychiatry. 29: 23-26

96. Carlsson ML (2001). On the role of prefrontal cortex glutamate for the antithetical phenomenology of obsessive compulsive disorder and attention deficit hyperactivity disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 25:5-26

97. Danbolt NC (2001). Glutamate uptake. Prog Neurobiol. 65: 1-105

98. Maeng S, Carlos A. Zarate et al. Cellular Mechanisms Underlying the Antidepressant Effects of Ketamine: Role of AMPA receptors. Biol. Psychiatry 2008; 63:349–352

99. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients. Biol. Psychiatry 2000; 47:351–354

100. Maeng S, Zarate CA Jr. The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects. Curr Psychiatry Rep. 2007 Dec;9(6):467-74

101. Alt A, Nisenbaum ES, Bleakman D, Witkin JM. A role for AMPA receptors in mood disorders. Biochemical Pharmacology. 71 (2006) 1273-1288

102. Muhonen LH, Lönnqvist J, Juva K, Alho H. Double-blind, randomized comparison of memantine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence. J Clin Psychiatry. 2008 Mar;69(3):392-9

103. Choudary PV, M. Molnar, et al. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. PNAS October 25, 2005 vol. 102 no. 43: 15653–15658

104. Bettina P, Nikolaus M, Andreas E, et al. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. Psychiatry Research: Neuroimaging 122 (2003) 185-192

105. Carlos A. Zarate, Jr. Jennifer L. Payne et al. An Open-Label Trial of Riluzole in Patients With Treatment-Resistant Major Depression. Am J Psychiatry 2004; 161:171–174

106. Gerard S, Steven FK, Yael L et al. Preliminary Evidence of riluzole Efficacy in Antidepressant-Treated Patients with Residual Depressive Symptoms. Biol Psychiatry 2007; 61:822-825

107. Tcherkasa YV, L.A. Kartsovab, I.N. Krasnovac. Analysis of amino acids in human serum by isocratic reversedphase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. Journal of Chromatography A, 913 (2001) 303–308

108. Tcherkas YV, Denisenko AD. Simultaneous determination of several amino acids, including homocysteine, cysteine and glutamic acid, in human plasma by isocratic reversed-phase high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection. Journal of Chromatography A, 913 (2001) 309–313

109. Baumgartner A, Graf KJ, Kürten I. Prolactin in patients with major depressive disorder and in healthy subjects. Cross-sectional study of basal and post-TRH and postdexamethasone prolactin levels. Biol Psychiatry. 1988 Jul; 24(3): 249-67

110. Linkowski P, Van Cauter E et al. The 24-hour profile of plasma prolactin in men with major endogenous depressive illness. Arch Gen Psychiatry. 1989 Sep; 46(9): 813-9

111. Musselman DL, Nemeroff CB. (1996) Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. Br J Psychiatry, 168 (Suppl 30): 123-128

112. Joffe RT. The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication. J Clin Psychiatry 1998; 5(26):26-31

113. Mendlewicz J, Linkowski P, Kerkohfs M et al. (1985) Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. J Clin Endocrinol Meta. 60: 505-512

114. Rubin TR, Poland RE, Lesser IM .(1990) Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression X: serum growth hormone measures in patients and matched control subjects. Biol Psychiatry. 27: 1065-1082

115. E. Ghigo, G. Aimaretti, G. Corneli. Review Diagnosis of adult GH deficiency Growth Hormone & IGF Research. 18 (2008) 1–16

116. Andermahr KI, Suarez P, Jennings R et al. GH/IGF-I Regulation in Obesity – Mechanisms and Practical Consequences in Children and Adults. Hormone Research in Pediatrics 2010; 73: 153–160

117. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 73: 1081–1088

118. A.A. Toogood, P.A. O'Neill, S.M. Shalet. Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. J. Clin. Endocrinol. Metab. 81 (1996) 460–465

119. Zhou Y, Yuferov VP, Spangler R et al. Effects of memantine alone and with acute 'binge' cocaine on hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the rat. Eur J Pharmacol. 1998 Jul 3;352(1):65-71

120. D S Jessop. Central non-glucocorticoid inhibitors of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis. Journal of Endocrinology (1999) 160, 169–180

121. Kavoussi RJ, Kramer J, Hauger RL et al. (1998). Prolactin response to D-fenfluramine in out-patients with major depression. Psychiatry Res. 79: 199-205

122. Kavoussi RJ, Hauger RL, Coccaro EF (1999). Prolactin response to d-fenfluramine in major depression before and after treatment with serotonin reuptake inhibitors. Biol Psychiatry. 45: 295-299

123. Moeller FG, Steinberg JL, Fulton M et al. (1994). A preliminary neuroendocrine study with buspirone in major depression. Neuropsychopharmacology. 10: 75-83

124. O'Keane V, Dinan TG (1991). Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: evidence for diminished responsivity of central serotonergic function. Am J Psychiatry. 148: 1009-1015

125. Kapitany T, Schindl M, Schindle SD ve ark. (1999). The citalopram challenge test in patients with major depression and in healthy controls. Psychiatry Res. 88: 75-88

126. Golden RN, Ruegg R, Brown TM et al. (1990). Abnormal neuroendocrine responsivity to clomipramine in depression. Psychopharmacol Bull, 26: 317-320

127. Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM et al. (1989) Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Arch Gen Psychiatry, 46: 587-599

128. Malone K, Corbitt EM, Li S et al. (1996). Prolactin response to fenfluramine and suicide attempt lethality in major depression. Br J Psychiatry, 168: 324-329

129. Leatherman ME, Ekstrom RD, Corrigan M et al. (1993). Central serotonergic changes following antidepressant treatment: a neuroendocrine assessment. Psychopharmacol Bull, 29: 149-154

130. O'Keane V, McLoughhin D, Dinan TG (1992). D-fenfluramineinduced prolactin and cortisol release in major depression: response to treatment. J Affect Disord. 26: 143-150

131. Lindström P, Ohlsson L. Effect of N-methyl-D,L-aspartate on isolated rat somatotrophs. Endocrinology. 1992 Oct;131(4):1903-7

132. Pinilla L, Gonzalez L, Tena-Semperea M, Dieguez C, Aguilara E. Gonadal and Age-Related Influences on NMDA-Induced Growth Hormone Secretion in Male Rats. Neuroendocrinology 1999; 69: 11–19

133. M. Tena-Sempere, L. Pinilla, L. C. Gonzalez and E. Aguilar. Regulation of Growth Hormone (GH) secretion by different glutamate receptor subtypes in the rat. Amino Acids (2000) 18: 1-16

134. Skare SS, Dysken MW, Billington CJ (1994) A review of GHRH stimulation test in psychiatry. Biol Psychiatry, 36: 249-26

135. Schittecatte M, Charles G, Machowski R et al. (1994). Effects of gender and diagnosis on growth hormone response to clonidine for major depression: a large-scale multicenter study. Am J Psychiatry. 151: 216-220

136. Sofuoğlu S, Besim T, Keleştimur F ve ark. (1992). Growth hormone response to L-dopa in depression and anxiety disorders. Clin Neuropharmacol. 15 (Suppl 1): 34B

137. Sofuoğlu S, Besim T, Doğan P ve ark. (1993). The relationship between blunted growth hormone responsiveness and platelet MAO-B activity in major depression. Neuroendocrinology Letters. 15: 273

138. Kinscherf R, Hack V, Fischbach T et al. Low plasma glutamine in combination with high glutamate levels indicate risk for loss of body cell mass in healthy individuals: the effect of N-acetyl-cysteine. J Mol Med. 1996 Jul;74(7):393-400

139. Berardelli R, Margarito E, Ghiggia F et al. Neuroendocrine effects of citalopram, a selective serotonin re-uptake inhibitor, during lifespan in humans. J Endocrinol Invest. 2010 Apr 22.

140. Henning J, Netter P. Oral application of citalopram (20 mg) and its usefulness for neuroendocrine challenge tests. Int J Neuropsychopharmacol. 2002 Mar;5(1):67-71

141. Hacımusalar Y, Eşel E. Panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda tek doz essitalopram uygulamasına hormonal yanıt. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2008; 18: 266-273

EKLER

Ek 1A.

DSM-IV-TR'YE GÖRE MAJOR DEPRESİF EPİSOD TANI ÖLÇÜTLERİ:

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

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

1. Ya hastanın kendisinin bildirmesi (Örn. kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (Örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum. Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.
2. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi kadar zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere).
3. Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (Örn. ayda, vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması. Not: Çocuklarda, beklenen kilo alımının olmaması.
4. Hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnianın (aşırı uyku) olması.
5. Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir).
6. Hemen her gün, yorgunluk, bitkinlik ya da enerji kaybının olması.
7. Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

8. Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir).
9. Yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması.

B. Bu semptomlar bir mikst epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

C. Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

Ek 1B.

DSM-IV-TR'A [68] GÖRE DEPRESİF BOZUKLUKLAR:

296.2x Major depresif bozukluk, tek epizod

296.3x Major depresif bozukluk, tekrarlayan

300.4 Distimik bozukluk

311 Başka türlü adlandırılamayan depresif bozukluk

Ek 2.

ICD-10'A[(69)] GÖRE DEPRESYON TANILARININ SINIFLANDIRILMASI:

F32. Depresif nöbet

F32.0. Hafif depresif nöbet

F32.1.Orta şiddetli depresif nöbet

F32.2. Ağır depresif nöbet, psikotik belirtisiz

F32.3. Ağır depresif nöbet, psikotik belirtili

F32.8. Başka depresif nöbetler

F32.9. Depresif nöbet belirlenmemiş

F33.Yineleyici depresif bozukluk

F33.0.Yineleyici depresif bozukluk, şimdiki nöbet hafif depresyon

F33.1.Yineleyici depresif bozukluk, şimdiki nöbet orta şiddetli depresyon

F33.2.Yineleyici depresif bozukluk, şimdiki nöbet psikotik belirtisiz ağır depresyon

F33.3.Yineleyici depresif bozukluk, şimdiki nöbet psikotik belirtili ağır depresyon

F33.4. Yineleyici depresif bozukluk, iyilik dönemi

F33.8. Başka yineleyici depresif bozukluklar

F33.9. Yineleyici depresif bozukluk belirlenmemiş

F34. İnatçı duygulanım bozuklukları

F34.0. Siklotimi

F34.1. Distimi

F34.8. Başka inatçı duygulanım bozuklukları

F34.9. İnatçı duygulanım bozuklukları, belirlenmemiş

Ek 3.

MONTGOMERY VE ASBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (M.A.D.R.S.)[70]

I. GÖRÜNEN KEDER

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

Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

❑ 0 Kederli değil

❑ 1

❑ 2 Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.

❑ 3

❑ 4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.

❑ 5

❑ 6 Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizdir.

II. İFADE EDİLEN KEDER

Görünüşe yansısın veya yansımasın, ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir. Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

❑ 0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.

❑ 1

❑ 2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.

❑ 3

❑4 Yaygın keder ve hüzün. Duygu durumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.

❑ 5

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

III. İÇSEL GERGİNLİK

İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telaştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik. Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

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

❑ 1

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

❑ 3

❑ 4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.

❑ 5

❑ 6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. UYKUDA AZALMA

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

❑ 0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.

❑ 1

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

❑ 3

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

❑ 5

❑ 6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İŞTAH AZALMASI

İyi olduğu zamana göre iştah azalması. Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

❑ 0 Normal ya da artmış iştah.

❑ 1

❑ 2 İştah biraz azalmıştır.

❑ 3

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

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

❑ 0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.

❑ 1

❑ 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.

❑ 3

❑ 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.

❑ 5

❑ 6 Büyük güçlükle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

❑0 Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.

❑ 1

❑ 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.

❑ 3

❑ 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.

❑ 5

❑ 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yardımsız yapamaz.

VIII. HİSSEDEMEME

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması. Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

❑ 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.

❑ 1

❑ 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.

❑ 3

❑ 4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.

❑ 5

❑ 6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

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

❑ 0 Kötümser düşünceler yoktur.

❑ 1

❑ 2 Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.

❑ 3

❑ 4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.

❑ 5

❑ 6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkarlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

Hayatın yaşanmaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma. İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

❑ 0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.

❑ 1

❑ 2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.

❑ 3

❑ 4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri sıktır ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.

❑ 5

❑ 6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.

Toplam | | | **puan:**

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Arş. Gör. Dr. Murat Aydın'a ait Unipolar Depresyonlu Hastalarda Tedavi Öncesi V
Sonrasında Glutamat Aktivitesi Adlı Çalışma, jürimiz tarafından Psikiyatri Anabili
Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 16.08.2

Başkan ..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza