

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**ANTİDEPRESAN KULLANIMININ OREKSİN A,
NÖROPEPTİD Y, KOLESİSTOKİNİN VE İNSÜLİN
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE BU PEPTİDLERİN
DEPRESYON, ANKSİYETE BELİRTİLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Proje No: TTU-2012-4185

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SONUÇ RAPORU

**Proje Yürütücüsü:
Doç. Dr. Saliha DEMİREL ÖZSOY
PSİKIYATRI ANABİLİMDALI**

**Araştırma Gör. Dr. Özlem OLGUNER EKER
PSİKIYATRI ANABİLİMDALI
Yard. Doç. Dr. Ümmühan ABDULREZZAK
NÜKLEER TIP ANABİLİMDALI**

ŞUBAT 2014
KAYSERİ

Bu alışma ERU BAP birimi tarafında TTU-2012-4185 numaralı proje ile desteklenmiştir.



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

**ANTİDEPRESAN KULLANIMININ OREKSİN A,
NÖROPEPTİD Y, KOLESİSTOKİNİN VE İNSÜLİN
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE BU PEPTİDLERİN
DEPRESYON, ANKSİYETE BELİRTİLERİ İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem OLGUNER EKER

KAYSERİ 2014



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

**ANTİDEPRESAN KULLANIMININ OREKSİN A,
NÖROPEPTİD Y, KOLESİSTOKİNİN VE İNSÜLİN
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE BU PEPTİDLERİN
DEPRESYON, ANKSİYETE BELİRTİLERİ İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem OLGUNER EKER

Danışman

Doç. Dr. Saliha DEMİREL ÖZSOY

KAYSERİ 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen, tez konusu seçimimde ve çalışma süresinin her anında sabrı ve güleryüzüyle beni yüreklendiren tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Saliha Demirel ÖZSOY'a;

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa BAŞTÜRK, Prof. Dr. Ertuğrul EŞEL, Prof. Dr. M. Tayfun TURAN ve Öğr. Grv. Dr. Akif ASDEMİR'e;

Rotasyonum sırasında eğitimime sağladığı katkılarından dolayı Doç. Dr. Didem Behice ÖZTOP'a;

Asistanlığım boyunca her zaman yanımda olan, varlığıyla güç aldığım candostum Uzm. Dr. Hatice DOĞAN'a;

Tez hastaları alım ve takip süresince yardımlarını esirgemeyen psikolog Gülistan EŞEL, Dr. Behiye BÜYÜKGÖNCÜ ve Dr. Seda ŞAŞMAZ'a;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım eski-yeni bütün asistan arkadaşlarıma, özveriyle çalışan ve yardımları ile yanımda olan psikiyatri hemşirelerimize, psikologlarımıza ve diğer yardımcı personellerimize;

Hayatımın her aşamasında verdiğim kararlara saygıduyan, destekleyen, emeklerini esirgemeyen canım aileme;

Bu sıkıntılı süreçte yanımda olan; emeği ve manevi desteğiyle katkıda bulunan sevgili eşim Dr. Baki EKER'e ve varlığıyla hayatıma anlam katan biricik kızım Neva'ya, projeyi destekleyen ERÜ BAP birimine teşekkür ederim...

Dr. Özlem OLGUNER EKER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	47
6. KAYNAKLAR	60
EKLER.....	80
TEZ ONAY SAYFASI	

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AD	: Antidepresan
AGRP	: Agouti-gen ilişkili protein
ARC	: Arcuat nükleus
BKI	: Beden Kitle İndeksi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CART	: Kokain-amfetamin regulated transcript
CCK	: Kolesistokinin
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CTQ	: Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği
DDD	: Duygudurumu Düzenleyici
DM	: Diabetes Mellitus
DSM-4-TR	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı
EEG	: Elektroensefalografi
EKT	: Elektrokonzulzif tedavi
EMG	: Elektromiyografi
GİS	: Gastrointestinal sistem

GLP-1	: Glukagon benzeri peptit 1
HADÖ	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA	: Homeostaz Modeli Değerlendirme Formülü
HPA	: Hipotalamo-pitüiter-adrenal
IRMA	: İmmünoradyometrik assay
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MCH	: Melanin konsantre edici hormon
Mcpp	: Klorofenilpiperazin
MDD	: Major Depresif Bozukluk
MONCOVA	: Çok değişkenli kovaryans analiz
mRNA	: Messenger Ribo Nükleik Asit
MS	: Metabolik Sendrom
MSH	: Melanosit uyarıcı hormon
NPY	: Nöropeptid Y
NTS	: Nükleus Traktus Solitarius
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
ORX1	: Oreksin reseptör 1
ORX2	: Oreksin reseptör 2
POMC	: Proopiomelanokortin
PP	: Pankreatik Polipeptid
PPO	: Preprooreksin
RIA	: Radyoimmuno assay
SIGH-SAD	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu

SNRI	: Serotonin ve Noradrenalin Gerilim inhibitörleri
SSRI	: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri
TNF α	: Tümör Nekroz Faktör
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSA	: Trisiklik Antidepresan
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Besin alımı ve vücut ağırlığını düzenleyen peptidler	16
Tablo 2. Hastaların ve kontrollerin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması	33
Tablo 3. Tedavi öncesi ve sonrası klinik özelliklerin karşılaştırması	34
Tablo 4. Tedavi öncesi hasta ve kontrollerin vücut ölçümlerinin karşılaştırması.....	35
Tablo 5. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası vücut ölçümlerinin karşılaştırması.....	35
Tablo 6. Tedavi öncesi ve sonrası hasta ve kontrollerin biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması	36
Tablo 7. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması.....	37
Tablo 8. Tedavi öncesi hasta ve kontrollerin hormon düzeylerinin karşılaştırması.....	37
Tablo 9. : Hasta ve kontrollerin hormon düzeylerinin, BKİ'nin etkisi kontrol edilerek yapılan karşılaştırması	38
Tablo 10. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası hormon düzeylerinin karşılaştırması.....	38
Tablo 11. Sertralin kullanan hastalarda hormon düzeyleri	39
Tablo 12. Essitalopram kullanan hastalarda biyokimyasal ve hormonal değerler	39
Tablo 13. Fluoksetin kullanan hastalarda biyokimyasal ve hormonal değerler	40
Tablo 14. Venlafaksin kullanan hastalarda hormon düzeyleri.....	40
Tablo 15. Kadın ve erkeklerin tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal ve hormonal değerlerinin karşılaştırması	41

ANTİDEPRESAN KULLANIMININ OREKSİN A, NÖROPEPTİD Y, KOLESİSTOKİNİN VE İNSÜLİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE BU PEPTİDLERİN DEPRESYON, ANKSİYETE BELİRTİLERİ İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Psikiyatrik hastalığı olan bireylerde kardiyometabolik risk faktörlerinde artış nedeniyle morbidite ve mortalite oranı artmaktadır. Bunun nedeni hastalığın kendisi ile ilişkili ve/veya psikotrop ilaç kullanımı ile ilişkili faktörler olabilir. Antidepresanların dislipidemi, diyabet, obezite gibi metabolik risk faktörleriyle ilişkisi ve bunun altında yatan mekanizmalar yeterince netliğe kavuşmamıştır. Bu mekanizmaları anlayabilmek amacıyla; anksiyete ve depresif belirtileri olan hastalarda iştah ve vücut ağırlığını düzenleyen nöropeptidlerin düzeyleri ve antidepresanların bu nöropeptidler üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Depresif ve anksiyete belirtileriyle başvuran ve ayaktan antidepresan tedavi ile takip edilen 20-49 yaşları arasında 40 hasta (5 erkek, 35 kadın) ve 32 sağlıklı kontrol (27 kadın, 5 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalara tedavi başlanmadan önce klinik görüşme ve tarafımızdan geliştirilen ve bazı sosyodemografik bilgileri içeren kişisel bilgi formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HADÖ), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu (SIGH-SAD), Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (CTQ-28) uygulanmıştır. Vücut ağırlığı ile ilgili ölçümler yapılmış ve serum oreksin A, Nöropeptid Y (NPY), kolesistokinin ve insülin düzeyleri ölçülmüştür. Rutin biyokimyasal incelemeler yapılmış ve HOMA indeksi hesaplanmıştır. Tedaviye başladıktan 8 hafta sonra ölçümler tekrarlanmıştır. Kontrollerde ölçümler bir kez uygulanmıştır.

Bulgular: Hastaların ağırlığı ve beden kitle indeksi kontrollerden yüksek bulunmuştur, ancak tedavi ile değişim olmamıştır. Yağsız beden kütlesi ve metabolizma hızı tedavi öncesi kontrollerinkinden farksız iken tedavi sonrası kontrollerden yüksek bulunmuştur. Hastalarda kolesterol ve HDL düzeyleri antidepresan tedaviyle yükselmiştir. Hastaların NPY düzeyi kontrollerinkinden düşük bulunmuştur, tedavi ile yükselip kontrollerinkine yaklaşmıştır. İnsülin düzeyi ve HOMA indeksi, tedaviyle düşme eğiliminde olup, tedavi öncesi kontrollerinkinden farksız iken tedavi sonrası kontrollerinkinden düşük hale gelmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve

sonrası oreksin, kolesistokinin düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Ancak tedavi öncesinde oreksin düzeyinin yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüştür. Fluoksetin ve sertralin kullanan hastalarda vücut ölçümlerinde, biyokimyasal ve hormonal değerlerde değişim olmamıştır. Essitalopram kullanan hastalarda bel çevresi, kolesterol, HDL, NPY düzeylerinde yükselme, açlık kan şekeri ise tedaviyle düşme görülmüştür. Venlafaksin kullanan hastalarda da NPY düzeyinde yükselme bulunmuştur. Depresyon tanısı olan hastalarda tedavi ile ağırlık, yağ kütlesi, beden kitle indeksi, bel çevresi ve NPY düzeylerinde yükselme görülmüştür. Anksiyete belirtilerinin ön planda olduğu hastalarda ise tedavi ile vücut ölçümleri, biyokimyasal ve hormonal değerlerde değişim olmamıştır.

Sonuç: Bu çalışma anksiyete ve depresif bozukluklarda tedaviden bağımsız kilo artışının olduğunu göstermektedir. Çalışmada kullanılan antidepresanlar vücut ölçümleri üzerine 8 haftalık tedavi süresinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etki etmiyor gibi görünmektedir. Tedavi öncesinde hastalarda NPY düzeyinin düşük olması ve oreksin düzeyinin yüksek olma eğilimi anksiyete ve depresif bozukluklarda, kilo alımı üzerine bu nöropeptidlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kilo artışından bağımsız olarak NPY'nin depresyon patofizyolojisiyle de ilişkisi olabileceği görünmektedir. Antidepresan tedavi ile NPY düzeyinde yükselme, insülin düzeyinde ve HOMA indeksinde düşme olması da antidepresanların iştah sisteminde rol alan nöropeptidleri etkilediğini göstermektedir. Sonuç olarak anksiyete ve depresif belirtilerle giden hastalıklarda hem ilaçtan bağımsız metabolik değişiklikler hem de antidepresan ilaçların metabolik etkileri olmaktadır. Bu konuya dair daha geniş örneklemlili ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Antidepresan, SSRI, oreksin, kolesistokinin, NPY, insülin

THE EFFECTS OF ANTIDEPRESSANT USE ON OREXIN A, NEUROPEPTIDE Y, CHOLECYSTOKININ AND INSULIN LEVELS AND RELATIONSHIP BETWEEN THESE PEPTIDES AND DEPRESSION AND ANXIETY SYMPTOMS

ABSTRACT

Objective: In patients with psychiatric disorder, rising cardiometabolic risk factors lead to increase in mortality and morbidity rates, which may be associated with the disorder itself and/or psychotropic drug use. The association between antidepressant drugs and risk factors such as dyslipidemia, diabetes and obesity and underlying mechanisms have not been fully established yet. To explore these mechanisms, we studied the neuropeptide levels which regulate appetite and body weight in patients with anxiety and depressive symptoms and also the effects of antidepressant drugs on these neuropeptides.

Material and method: The study included 40 outpatients aged 20-49 years (5 men, 35 women) who were presented with depressive and anxiety symptoms and treated with antidepressants and 32 healthy controls. Before the treatment, all patients underwent a clinical interview and completed a data sheet including sociodemographic information that was developed by us. The Hamilton Depression Rating Scale (HRDS), Hamilton Evaluation Scale for Anxiety (HAM-A), Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale (SIGH-SAD) and Childhood Trauma Questionnaire (CTQ-28) were applied to all patients before the treatment. Body weight measurements were performed and levels of serum orexin A, neuropeptide Y, cholecystokinin and insulin were measured. Routine biochemical analyses were performed and HOMA index was calculated. All measurements were repeated after 8 weeks' treatment. All measurements were performed once in the controls.

Results: Body weight and body mass index were found to be higher in patients than controls; however, there was no change by treatment. Lean mass and metabolism rate of the patients were found to be similar to controls before the treatment, but higher than controls after the treatment. In patients, cholesterol and HDL levels were increased by antidepressant treatment. Neuropeptide Y level was found to be lower in patients when compared to controls. It increased after the treatment and reached up to NPY levels in controls. Insulin level and HOMA index had a tendency to decrease by treatment in the patients; they were similar to those of the controls before the treatment, but they became lower than those of the controls after the treatment. No significant difference was found between pre- and post-treatment orexin A and cholecystokinin

levels. Orexin levels were had a tendency to be high in the patients before the treatment. There was no change in body measurements, and biochemical and hormonal values in the patients using fluoxetine and sertraline. However, it was found that there was an increase in waist circumference, cholesterol, HDL and NPY levels, while a decrease in fasting blood glucose in patients using escitalopram. An increase was found in NPY level in patients using venlafaxine. In the patients with depression, there was an increase in weight, fat mass, body mass index, waist circumference and NPY levels by treatment. In the patients with anxiety symptoms, there was no change in bodily measurements, and biochemical and hormonal values by treatment.

Conclusion: This study demonstrates that there is a weight gain in anxiety and depressive disorders independent from treatment. It seems that antidepressants used in this study have no significant effect on body measurements during 8 week treatment period. Increased NPY value and the tendency to be high in orexin A levels before the treatment suggest that these neuropeptides may be involved in weight gain in anxiety and depressive disorders. Furthermore, NPY might be related to pathophysiology in depression as independent of weight gain. The findings that NPY levels were increased and insulin levels and HOMA index were decreased by antidepressant treatment suggest that antidepressants affect appetite and body weight regulation system related neuropeptides. In conclusion, in psychiatric disorders ongoing with anxiety and depressive symptoms, either metabolic changes independent of drugs or metabolic effects of drugs are present. There is a need for further comprehensive studies with a larger sample size and longer follow-up.

Keywords: Antidepressant, orexin, cholecystokinin, neuropeptide Y, insulin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyon gibi ciddi ruhsal hastalığı olan hastalarda morbidite ve mortalite, genel popülasyona göre yüksektir (1). Ciddi ruhsal rahatsızlığı olan hastaların daha erken öldükleri bilinmektedir (2). Yaşam beklentisindeki bu azalmanın nedenlerinden biri, bu hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin artmasıdır. Bu da; diyabet, sigara kullanımı, dislipidemi, obezite gibi kardiometabolik risk faktörlerindeki artışla ilişkilendirilmiştir (3). Bu hastalarda aktivitede azalma, düzensiz beslenme ve bunların sonucu olarak obezite en önemli risk faktörleridir. Psikiyatrik hastalarda genel popülasyona oranla obezite sık görülmektedir (4). Kilo alımının diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı gibi önemli sağlık problemlerinin gelişmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (5, 6).

Psikiyatrik hastalardaki obezite hastalığının kendisi ile ilişkili faktörlerden kaynaklanabileceği gibi psikotrop ilaç kullanımı ile ilişkili de olabilir. Antipsikotikler ve duygudurum düzenleyiciler başta olmak üzere psikotrop ilaçların pek çoğunun kilo alımına neden olduğu bilinmektedir. Kilo alımı hastanın psikotrop tedavi rejimlerine olan uyumunu bozan ve semptomatik relapsa ve medikal komorbiditeye neden olan majör bir problemdir. Antidepresanlar bu açıdan antipsikotikler ve duygudurum düzenleyicilere göre daha az ilgi görmüştür. Ancak antidepresanlar daha yaygın kullanıldıkları için bu ilaçlara bağlı kilo alımı daha kronik ve daha yaygın bir sorundur. Antidepresanlara bağlı kilo alımı yeteri kadar araştırılmamıştır. Antidepresan kaynaklı kilo alımı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Depresyon ve anksiyete, tanısal ve

epidemiyolojik olarak psikotik bozukluklardan daha sık ve yaygın olduğu için, bu sınıf ilaçlarla ilişkili iyatrojenik kilo alımı konusunda daha büyük risk bulunmaktadır (7).

Antidepresanlar günümüzde birçok psikiyatrik hastalıkta yaygın olarak kullanılmaktadır. Depresif bozuklukların ilaçlarla tedavisindeki gelişmelere rağmen, bu başarının klinik pratiğe aynı oranda yansıdığını söylemek güçtür. Bunun önde gelen nedenlerinden birisi hastanın önerilen tedaviye uyumsuzluğudur (8). Antidepresanların kullanımını sınırlayan önemli faktörlerden birinin kilo alımı ve sedasyon gibi yan etkiler olduğu düşünülmektedir. Antidepresanların hangi mekanizmalar ile kilo alımına neden olduğu konusu henüz netliğe kavuşmamıştır.

Vücut ağırlığı pek çok faktör tarafından çok farklı yollarla etkilenmektedir. Bu günkü bilgilerimiz ışığında, iştah ve enerji dengesini düzenleyen biyolojik sistemler ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda vücut ağırlığının belirlendiği söylenebilir. Çevresel bir faktör gibi görünen psikotrop ilaç kullanımı iştah mekanizması ve enerji dengesini sağlayan nörobiyolojik sistemleri etkiliyor gibi görünmektedir. Dolaşımdaki leptin ve ghrelin düzeylerinin olanzapinin metabolik etkileriyle bağlantılı olduğu (9, 10) olanzapinin ghrelin sekresyonunu etkileyerek iştahı artırdığı, bunun da kilo alımı ile sonuçlandığı (11) şeklindeki bulgular bu etkileşimin kanıtlarındandır.

İştah ve enerji dengesinin düzenlenmesi oldukça karmaşık bir konu gibi görünmektedir. Biyolojik düzenleyiciler açlık veya tokluk hissini ya da doğrudan yiyecek alımını etkilemektedir. İştah sistemini düzenleyen biyolojik faktörler beyin dışındaki organlardan kaynaklanan periferik faktörler ve santral (beyinden kaynaklanan) faktörlerden oluşmaktadır. Yiyecek alımının periferik kontrolü başta vagal uyarı olmak üzere nöral ve hormonal sinyallerle düzenlenmektedir. İntestinal sistem, pankreas ve yağ dokusundan kaynaklanan kolesistokinin, insülin, leptin, ghrelin gibi hormonlar iştahı düzenleyen hormonal sinyallerden bazılarıdır (12). Bu periferik sinyaller merkezi sinir sistemindeki nörotransmitterleri ve peptidleri etkileyerek yiyecek alımını düzenlerler (13). Enerji dengesi ve yiyecek alımını düzenleyen bu santral düzenleyiciler yiyecek alımını artıran (oreksijenik; nöropeptid Y, oreksinler, galanin, melanin konsantre edici hormon (MCH), agouti-related protein, endojen kannabinoidler gibi) ve yiyecek alımını azaltan (anoreksijenik; oksitosin, serotonin, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), tirotropin salgılatıcı hormon, melanosit uyarıcı hormon (MSH) gibi) peptidlerden oluşmaktadır (14).

Psikiyatrik hastalığı olan kişilerde hem psikolojik hem biyolojik faktörler nedeniyle ilaç kullanımından bağımsız olarak da uyku, iştah, aktivite, dolayısıyla vücut ağırlığı etkilenmektedir. Anksiyete ve depresyon gibi sık görülen psikiyatrik tabloların ortak belirtisi olarak da bu işlevler bozulmaktadır. İştah ve uykunun düzenlenmesinde rol oynayan nöropeptidlerin anksiyete ve depresyon ile ilişkisi de halen ilgiyle araştırılmakta olan konulardandır.

Sonuç olarak, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik tabloların kendisinin veya antidepresan kullanımının iştah ve vücut ağırlığını düzenleyen nöropeptidleri etkiliyor olabileceği hipotezinden yola çıkarak, anksiyete ve depresif bozukluklar nedeniyle antidepresan kullanan hastalarda, antidepresan kullanımının bazı nöropeptidlerin düzeyleri üzerine etkisini araştırmak planlanmıştır. Bir etkilenme varsa bunun santral mi yoksa periferik düzeyde mi olduğunu anlayabilmek amacıyla santral kaynaklı oreksin ve NPY ve periferik kaynaklı kolesistokinin ve insülin seçilmiştir.

Bu çalışmada günümüzde yaygın kullanılan SSRI ve SNRI grubu antidepresanların kilo alımına neden olup olmadığı ve bu antidepresanların metabolik risk faktörlerinden olan BKİ, karın çevresi, yağ oranı, metabolizma hızı gibi vücut ölçümleri, lipid profili ve glukoz-insülin sistemi üzerine etkileri araştırılmıştır. Başta kilo değişimi olmak üzere bu metabolik yan etkilerin altında yatan mekanizmayı araştırmak amacıyla iştah sisteminde rol oynayan santral ve periferik etkili nöropeptidlerden bazılarının düzeyleri ölçülerek, bu metabolik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSİKİYATRİK POPULASYONDA OBEZİTE

Şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyon gibi kronik ruhsal hastalığı olan hastalarda morbidite ve mortalite, genel popülasyona göre yüksektir (1). Şizofreni gibi ciddi ruhsal rahatsızlığı olan hastalarda beklenen ömür %20 kısalmakta, prematür ölüm oranları artmaktadır (2, 15). Yaşam beklentisindeki bu azalmanın nedeni, bu hastalarda intihar riskindeki artışın yanı sıra kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin de artmasıdır (15). Bu da sigara kullanımı, dislipidemi, diyabet, obezite gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin bu hastalarda artması ile ilişkilendirilmiştir (2, 3, 15).

Şizofreni hastalarında koroner arter hastalığı riski anlamlı olarak artmıştır. Erkeklerde sağlıklı kontrollere göre %34, kadınlarda ise %50 oranında bir risk artışı söz konusudur (16). Unipolar depresyon ve bipolar bozukluğu olan hastalarda da özellikle de kadınlarda kalp hastalığına bağlı ölüm riski artmıştır (17) ve depresyon, artmış kalp hastalığı ve miyokard infarktüsü riski ile ilişkili bulunmuştur (18). Ciddi ruhsal hastalığı olanlarda artmış KVH riskinin etyolojisi multifaktöryeldir. Genetik, yaşam tarzı ile ilişkili faktörler, kaliteli fiziksel bakıma ulaşmadaki zorluklar, hastalığın ve psikotrop tedavinin etkileri etyolojide rol oynamaktadır (1).

Sigara kullanımı, hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite gibi değiştirilebilir KVH risk faktörleri, ciddi ruhsal rahatsızlığı olan hastalarda daha sıktır. Ancak hala bu hastalardaki risk faktörlerine yeteri kadar tanı konulamamakta veya yeteri kadar önem verilmemektedir (19). Dickerson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ciddi ruhsal

rahatsızlığı olanların %41-50'sinin obez olduğu, sağlıklı kontrol grubunda bu oranın %27'den az olduğu bulunmuştur (20). Başka bir çalışmada bipolar bozukluğu olan hastalarda obezite oranı %41 iken sağlıklı kontrollerde %27 bulunmuştur (21).

Obezite, metabolik sendromun (MS) temel ölçütüdür ve genel popülasyonda özellikle de ruhsal hastalığı olanlarda KVH'ların önemli nedenlerinden biridir. MS prevalansı şizofreni hastalarında %40'ın üzerindedir ve bu oran genel popülasyonun 2 veya 3 katıdır (22). Kliniğimizde yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında %29,1 (23), bipolar hastalarda %29,5 (24) oranında metabolik sendrom tespit edilmiştir. MS tanısında bel çevresi ölçümü ile belirlenen santral (abdominal) obezite temel ölçüttür. Ek olarak trigliserit yüksekliği, azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), yüksek kan basıncı veya yüksek açlık kan şekeri ölçütlerinden de herhangi ikisinin bulunması durumunda MS tanısı konulur (25).

Ciddi ruhsal hastalığı olanlarda artmış obezitenin pek çok nedeni vardır (26). Ruhsal bir hastalıkla alakalı yaşam tarzı değişiklikleri, besin alımında artış ve enerji harcamada azalmaya, dolayısıyla artmış yağ depolanmasına neden olabilmektedir (27). Öte yandan ruhsal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların da bu hastalardaki obezitenin etyolojisinde önemli bir rolü vardır (28).

Özellikle bazı ikinci kuşak antipsikotikler klinik olarak anlamlı kilo alımına neden olabilmektedir. Ortalama kilo alımı en çok klozapin ve olanzapinle, en az kilo alımı da ziprasidon ve aripiprazol ile ilişkili bulunmuştur (29). Kilo alım süreci de antipsikotikler arasında değişiklik göstermektedir. Genel olarak hızlı kilo alımı tedavinin ilk birkaç ayında olup, tedavinin ilk yılında devam etmektedir (30). Adölesanlar ve ilk epizod psikoz hastaları ikinci kuşak antipsikotiklerle kilo alımına daha yatkındırlar (31).

İkinci kuşak antipsikotiklere bağlı kilo artışının mekanizması tam anlaşılamamakla beraber şizofreni tanısı almış hastalarda bu ajanlarla uzun süreli tedavinin insülin direncini ve glukoz etkinliğini azaltabileceği görüşü öne çıkmıştır (29). Bir çalışmada, ikinci kuşak antipsikotiklere bağlı kilo artışından önce glukoz metabolizmasında ani değişiklikler olduğu bildirilmiştir (32).

İkinci kuşak antipsikotiklere bağlı kilo artışında, bu ilaçların iştahı artıran hipotalamik histamin 1 (H1) ve serotonin 2c (5-HT2c) reseptörlerine bağlanmasının rolü olduğu bilinmektedir. İkinci kuşak antipsikotikler, pankreatik beta hücrelerde muskarinik 3 reseptörleri bloke ederek insülin salınımını azaltır ve mekanizması bilinmeyen bir yol ile insülin direncini arttırarak glukoz metabolizmasını etkiler (29, 32). İkinci kuşak antipsikotik ilaçların hipotalamik iştah merkezine direkt etkisi, tokluk sinyallerini baskılamak veya tokluk kontrolüne hormonal direnç geliştirerek olmaktadır. Bu antipsikotiklerden özellikle olanzapin ve klopapinin, 5HT2c ve H1 reseptörlerine antagonistik etkisiyle iştahı ve yiyecek tüketimini artırması sonucu kilo artışına neden olduğu öne sürölmektedir (33).

Antipsikotikler kadar duygudurum düzenleyiciler de kilo alımıyla ilişkilidir (34). Genç hastalarda duygudurum düzenleyiciler ikinci kuşak antipsikotiklerle kombine edildiğinde duygudurum düzenleyici monoterapisine göre çok daha fazla kilo alımı oluşmaktadır (35).

Duygudurum düzenleyiciler antipsikotiklere benzer düzeyde kilo alımına neden olurlar. Lityum ve valproik asit ile kilo alımı sık görölen bir yan etkidir. Lityum kullanan bir grup hastada yapılan çalışmada 6,3-10 kg arasında kilo alımı olduğu tespit edilmiştir (36). Karbamazepin ile yapılmış çalışmalarda da kilo aldırıcı görölmüştür. Bazı çalışmalarda ortalama 15 kg kadar kilo alımı izlenmiştir (37, 38). Lamotrijin'in kilo üzerine belirgin etkisi tespit edilmemiştir (7).

Kilo alımı hastanın psikotrop tedavi rejimlerine olan uyumunu bozan ve semptomatik relapsa ve medikal komorbiditeye neden olan majör bir problemidir. Mevcut psikotropolar tedavi süreci boyunca 2-17 kg kilo alımına neden olabilmektedir. Antidepresanlar bu açıdan antipsikotikler ve duygudurum düzenleyicilere göre daha az ilgi görmüştür. Ancak antidepresanlara bağlı kilo alımı daha kronik ve daha yaygın bir sorundur çünkü bu ilaçlar daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Antidepresanlara bağlı kilo alımı yeteri kadar tanınmamaktadır. Antidepresan kaynaklı kilo alımı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Depresyon ve anksiyete, tanısal ve epidemiyolojik olarak psikotik bozukluklardan daha sık ve yaygın olduğu için, bu sınıf ilaçlarla ilişkili

iyatrojenik kilo alımı konusunda daha büyük risk bulunmaktadır ve bu konu üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (7).

2.2. ANTİDEPRESANLAR

Antidepresanlar, başta depresyon ve anksiyete bozuklukları olmak üzere pek çok psikiyatrik bozukluğun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Antidepresan kullanımı yaygınlığı her geçen gün artmaktadır. Ülkemizde bu konuda geniş çalışmalar olmamakla birlikte, Amerika'da yaklaşık 35 bin kişilik bir genel populasyonun incelenmesi sonucunda 1999-2000'de %6,5 olan antidepresan kullanımı prevelansının, 2009-2010'da %10,4'e çıktığı bildirilmiştir (39).

2.2.1. Sınıflandırma

I. Trisiklik ilaçlar

Tersiyer aminli trisiklikler: İmipramin, klomipramin, amitriptilin, doksepin, trimipramin

Sekonder aminli trisiklikler: Desipramin, nortriptilin, protriptilin, opipramol

Dibenzoksapin derivesi trisiklikler: Amoksapin

II.Tetrasiklik ilaçlar

Mianserin, mirtazapin, maprotilin

III.Serotonin geri alım engelleyicileri (SSRI)

Fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram, fluvoksamin

IV.Serotonin-noradrenalin geri alım engelleyicileri (SNRI)

Venlafaksin, duloksetin, milnasipran

V. Serotonin modülatörü antidepresanlar

Nefazodon, trazodon, tianeptin

VI. Dopamin-noradrenalin geri alım engelleyicileri

Bupropion

VII.Seçici noradrenalin geri alım engelleyicisi antidepresanlar

Reboksetin, maprotilin

VIII.Monoaminoksidaz inhibitörü (MAOI) antidepresanlar

Geri dönüşsüz: Fenelzin, tranilsipromin, iproniazid, nialamid, isokarboksazid

Geri dönüşlü olanlar: Moklobemid

IX. Melatonin agonistleri

Agomelatin (40)

2.2.2. Yan Etkiler

Antidepresan reçetelenmesi ve kullanımı giderek artıyor gibi görünmekle birlikte, uygun endikasyonda, yeterli süre ve dozda kullanımı konusunda ilerleme olduğunu söylemek mümkün değildir. Ciddi düzeyde depresyonu olan hastaların bile yarısından fazlasının antidepresan tedaviyi bıraktığı ve bu durumun remisyonun sağlanamamasına katkıda bulunduğu bildirilmektedir (41). Yan etki nedeniyle ilaç bırakma, antidepresan tedavinin sürdürülmemesinin en önemli nedenlerindendir. SSRI'lar ve diğer yeni kuşak antidepresanlarda tedaviyi bırakma oranları benzer oranda bulunmuştur (42).

Antidepresanların önceden öngörülebilir yan etkileri yanında beklenmeyen yan etkileri de ortaya çıkabilir. Beklenebilecek yan etkiler genellikle reseptör bağlanmaları ile ilişkilidir.

Reseptör bağlanmaları ile ilişkili beklenen yan etkiler:

Muskarinik asetilkolin reseptörünün tutulumu tükürük salgısında ve barsak hareketlerinde azalma, idrar retansiyonu, akomodasyon felci, bulanık görme, pupil genişlemesi, taşikardi, bellek bozulmasına neden olur. Trisiklik antidepresanların (TSA) muskarinik reseptörlere bağlanması yüksektir.

H1 reseptörünün blokajı sedasyon, ortostatik hipotansiyon ve kilo artışına, midede asit üretiminde azalmaya, yaşlılarda motor koordinasyon ve bilişsel işlev bozulmasına yol açar. TSA'lar ve mirtazapinin histamin reseptörlerine bağlanması yüksektir.

Norepinefrin, sinaptik aralıktan geri-alımın engellenmesi ya da Monoamin oksidaz (MAO) yıkımının azalması sonucu artar ve anksiyete, tremor, terleme, taşikardi ortaya çıkar. Noradrenerjik alfa-1 reseptörlerinin blokajı postural hipotansiyon, ejakülasyon gecikmesine neden olur. En fazla alfa-1 reseptör blokajı yapan antidepresanlar amitriptilin, klomipramin, trazodondur.

Serotoninin geri-alımının engellenmesi sonucu sinaptik aralıkta artışı, sedasyon, uykusuzluk, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, huzursuzluk, akatizi ve anksiyete, anorgazmi ya da spontan orgazm, ejakülasyon güçlüğü ve esnemeye neden olur. Paroksetin, klomipramin ve sertralinin geri-alımı engelleyici etkileri yüksektir. 5-HT2 reseptörlerinin blokajı ise hipotansiyon, ejakülasyon sorunu ve karbonhidrata yönelme sonucu kilo alımına yol açar. Nefazodon ve trazodon 5-HT2 reseptörlerini daha yüksek oranda bloke eder.

Dopaminin sinaptik aralıktan geri-alımının engellenmesi antiparkinsoniyen etkiye, psikomotor aktivite artışına ve psikozun alevlenmesine neden olabilir. En fazla dopamin gerialımını engelleyen antidepresan sertralin, dopamin reseptörlerini bloke eden antidepresan amoksapindir (43).

2.2.3. Antidepresanların Vücut Ağırlığı Üzerine Olan Etkileri

2.2.3.1. Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar kilo alımına sebep olurlar. Presinaptik terminaldeki dopamin, noradrenalin ve serotoninin inhibisyonu, muskarinik, kolinerjik, alfa 1 adrenerjik ve histaminerjik etkileşimler trisikliklerin kilo aldırıcı etkisinden sorumludur. Antikolinerjik aktivitenin kilo alımına sebep olan temel mekanizma olduğu düşünülmüştür, çünkü bu aktivite ağız kuruluğu yaparak yüksek kalorili içeceklerin tüketimine olan eğilimi artırır. Kilo alımı

olasılığı ve kilo alımı miktarı TSA'ların her biri için değişmektedir (44). MAOI'lar, trisikliklerden daha az oranda kilo alımına sebep olurlar (45). Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) hastalarında kullanılan klomipramin, fluoksetin, sertralin, sitalopram, fluvoksamin ve paroksetin karşılaştırıldığında en fazla kilo alımı klomipramin kullanıldığında görülmüş en az kilo alımı ise fluoksetin ve sertralin ile tedavi sırasında gözlenmiştir (46).

2.2.3.2. Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) ve serotonin ve noradrenalin reuptake inhibitörleri (SNRI)

SSRI'ların kilo alımı üzerine olan etkileri henüz sistematik olarak açıklanmamıştır. TSA'ların tersine SSRI'ların kilo alımından daha ziyade kilo kaybına sebep oldukları ileri sürülmektedir. Serotonini artırdıkları için karbonhidrat alımını azaltmaları mümkündür (47). SSRI kullanımı sırasında başlangıçta minimal kilo kaybı ve iştahda azalma belirtileri gözlenir, bir yılın sonunda ise genellikle kilo alımı izlenir (48).

a)Fluoksetin;

Fluoksetinin, psikiyatrik hastalığı olmayan ve aşırı obezite nedeniyle tedavi olan hastalarda vücut ağırlığını azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Fluoksetin obezite tedavisinde kullanılmaktadır (49, 50). Sigara bırakma döneminde fluoksetin kullanan hastalarda rebound kilo alımının daha düşük oranda olduğu bulunmuştur (51, 52). Gebelik ve laktasyon boyunca fluoksetin alan annelerin ilk 6 ayda çocuklarında doğum ağırlığının düşüş gösterdiği tespit edilmiştir (53). Uzun dönem fluoksetin kullanımı sonrasında akut dönemde kilo verildiği uzun vadede ise kilo alımı olmadığı gözlenmiştir (54). Fluoksetin ve paroksetinin antidepresan etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada, fluoksetin kullanan grupta (% 12) paroksetin kullanan gruba (% 3) oranla daha fazla kilo kaybı olduğu görülmüştür (55). Daha yeni çalışmalara göre kilo kaybının tedavinin ilk birkaç haftasında ortaya çıktığı, sonraki dönemde kilo artışının olabileceği görülmüştür (48). Aynı zamanda fluoksetin (56), sitalopram ve sertralin ile yapılan çalışmalarda fluoksetin ile başlangıçta kilo kaybı ve ilerleyen dönemde de fluoksetin, sitalopram ve sertralin ile kilo alımı olduğu gösterilmiştir (57, 58).

Fluoksetin hariç SSRI'ların kilo üzerine olan etkileri ile ilgili olan veriler çok azdır.

b) Sertralin;

Yaşlı hastalarda fluoksetin ve sertralinin antidepresan etkisini karşılaştıran bir çalışmada fluoksetinin sertralinden daha fazla kilo kaybına sebep olduğu gözlenmiştir (59). Bir çalışmada sertralin ile 6 ay tedavi edilen hasta grubunun, kontrol grubundan daha fazla kilo kaybettikleri gözlenmiştir (60).

c) Paroksetin;

Paroksetin kullanan kişilerdeki kilo değişikliklerine yönelik çok az çalışma olmasına rağmen bazı vaka bildirimleri paroksetinin kilo alımına sebep olduğunu göstermektedir (61). Paroksetin, sertralin ve fluoksetinin karşılaştırıldığı çalışmada paroksetin kullanan hastalarda tedavinin başlangıcına göre % 3.6'lık bir kilo artışı gözlenmiştir. Ancak sertralin (+1%) ya da fluoksetin (-0,2%) ile anlamlı bir kilo değişikliği gözlenmemiştir (58). Diğer bir çalışmada 6 haftalık paroksetin tedavisinden sonra istatistiksel olarak anlamsız düzeyde kilo alındığı (1 kg) bildirilmiştir (62).

d) Sitalopram;

Sitalopramın vücut ağırlığı üzerine anlamlı bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (63). Plasebo kontrollü kısa dönemli 1000'den fazla hasta içeren bir çalışmada plasebo grubu ortalama 2 kg alırken sitalopram grubunun ortalama 5 kg kaybettikleri bulunmuştur. 6 aylık sitalopram tedavisinden sonra en fazla 1 kg, bir yılda ise en fazla 1.5 kg aldıkları tespit edilmiştir (64).

e) Essitalopram;

Essitalopramın kilo üzerine olan etkisi net değildir. Tıkınırcasına yeme bozukluğunda essitalopramın kiloyu ve tıkinma ataklarını azalttığı bulunmuştur (65). Major depresif bozukluğu olan yaşlı hastalarda ise uzun dönemde kilo artışı yapmıştır (66).

f) Fluvoksamin;

Fluvoksamin ile yapılan iki çalışmada kilo üzerinde herhangi bir değişiklik yapmadığı görülmüştür (48, 58).

g) Venlafaksin;

Venlafaksin kilo değişikliklerine yol açmaz gibi görünmektedir. Venlafaksinin yapısal olarak sibutramine benzediği bilinmektedir. Sibutramin etkili bir şekilde vücut ağırlığını azaltır ve çeşitli ülkelerde obezite tedavisi için onay almıştır. Çok az çalışmada venlafaksin ile kilo kaybı bulunmuştur (67). 12 haftalık randomize, plasebo kontrollü ayaktan takipli 122 hastalık çalışmada 75 mg uzatılmış salınımlı venlafaksin formunun kilo değişikliğine sebep olmadığı bulunmuştur (68).

Diğerleri;

Mirtazapin SSRI'lerden daha fazla, TSA'lerden daha az kilo alımına neden olur. Yeni kuşak antidepresanlardan en fazla kilo alımına neden olan mirtazapindir. Mirtazapin, fluoksetin, paroksetin ve sitlopram ile karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada en fazla mirtazapin ile kilo alımı olduğu görülmüştür (58, 69).

Bupropion genel olarak kilo kaybıyla ilişkili bulunmuştur (58).

2.2.4. Antidepresanlara bağlı kilo alımının mekanizmaları

2.2.4.1. Monoaminerjik transmitterler

İlaça bağlı kilo almada sorumlu tutulan mekanizmalardan biri, iştah kontrolünü de sağlayan santral spesifik monoaminerjik nörotransmitter sistemidir. TSA'lara bağlı kilo alımı dopamin, norepinefrin, serotonin ve histamin reseptörlerinin fonksiyonel antagonizması vasıtasıyla olur. Genel olarak, B-adrenerjik, histaminerjik, dopaminerjik ve serotoninерjik sinyal iletimi tokluk verirken alfa adrenerjik nörotransmisyon iştahı artırır (44).

Adipoz dokuda bulunan beta-3 adrenerjik reseptörleri, norepinefrine cevap olarak yağ dokusunu enerjiye çevirip kilo kontrolünde önemli bir rol oynarlar (70). Klinik olarak alfa adrenerjik

reseptör antagonistlerinin kilo alımı üzerine olan etkileriyle alakalı bir veri yoktur. Ancak bu reseptörlere yüksek afinitesi olan psikotropoların (örn. TSA) kilo alımı ile ilişkili olduğu, düşük afiniteli olanların ise (örn. SSRI) kilo alımı ile ilişkili olmadığı vurgulanmaktadır (71). H1 reseptörlerinin iştah kontrolündeki rolü tam bilinmemektedir. Bununla beraber H1 reseptörlerini bloke etme gücü yüksek olan psikotropolar genelde daha fazla kilo aldırma potansiyeli taşımaktadır. Bunu muhtemelen beyindeki doyma merkezini inhibe ederek ve iştahı artırarak yapmaktadır (72).

Serotonerjik sistemin bazı reseptör alt tiplerinin tokluğu sağladığı ve kilo kaybını indüklediği bilinmektedir. 5HT iştahı ve besin alımını düzenler ve bunu muhtemelen doymayı sağlayarak yapar. Bu etkinin büyük kısmı hipotalamustaki 5HT_{2C} reseptörlerinin aktivasyonu ile olmaktadır. 5 HT_{2C} reseptörlerinden yoksun farelerde aşırı besin alımı gözlenmiştir. Bu reseptörü antagonize eden ilaçlar kullanan insanlarda kilo alımı olduğu tespit edilmiştir. İki hafta boyunca 5-HT_{2C} agonisti olan m-klorofenilpiperazin (mCPP) obez bireylerde kullanıldığında 0.75 kg kaybettikleri görülmüştür (73). SSRI tedavisinin ilk haftalarındaki kilo kaybı bu serotonerjik etki ışığında açıklanabilir ancak uzun vadede kilo alımı bununla açıklanamamaktadır. 5-HT_{2C} reseptör bloğu ise kilo alımı etkisi ile uyum göstermemektedir (74).

Hayvan modellerinde lateral hipotalamik bölgelere dopamin enjeksiyonu gıda alımında azalmaya yol açmıştır. Fakat farklı reseptör alt tiplerinin etkinliğine bağlı olarak farklı etkiler gösterebildiği düşünülmektedir. D1 reseptörü beslenmeyi ve tüketilen besin miktarını artırırken, D2 reseptörü anoreksiye neden olmaktadır (75).

2.2.4.2. Sitokinler

İştah ve beslenme; nörotransmitterlerin yanısıra sitokinler vasıtasıyla da düzenlenir.

İnterleukin-1 ve tümör nekroz faktör (TNF- α) kaşektin olarak bilinir ve hayvanlarda kilo kaybına sebep olur (76). Psikotrop tedavi sırasında TNF- α sistemi tedavinin ilk birkaç haftasında artmaya başladığı için aktivasyonu kilo alımının bir göstergesi olabilir. Son dönemdeki çalışmalar TNF- α sisteminin obezite ile ilgili olduğunu göstermiştir. TNF- α yağ

hücrelerince sentezlenir ve obez kişilerde TNF- α ve çözünebilir TNF reseptör düzeyleri (sTNF-R p75) kısmen artmıştır ve kilo kaybı ile beraber düzeyleri düşer. Ayrıca TNF, insülin direncine sebep olarak glukoz metabolizmasında bozukluğa yol açabilir (77). Tüm bu bulgulara rağmen obezitede TNF- α sitokin sisteminin rolü halen bulunamamıştır. Kilo alımına sebep olan psikotrop ilaçlarda TNF- α sistem aktivasyonu özellikle dikkat çekicidir (62, 67).

2.2.4.3. Hormonlar, nöropeptidler

Psikotrop ilaçlara bağlı kilo artışında nörohormonal mekanizmalar önemli bir rol oynamaktadır. Beslenmenin ve vücut ağırlığının nöroendokrin kontrolü konusundaki bilgilerimiz her geçen gün artmakla birlikte, psikiyatrik hastalıkların ve psikotrop ilaçların bu sistem üzerine etkileri hâlâ aydınlatılamamıştır. Özellikle antidepresanların bu sistem üzerine etkilerini aydınlatmaya yönelik çalışmalar az sayıdadır. Bu etkileri inceleyebilmek için öncelikle beslenmenin, vücut ağırlığının nöral ve hormonal kontrolünü açıklamakta yarar vardır.

2.3. BESLENMENİN VE VÜCUT AĞIRLIĞININ NÖRAL VE HORMONAL KONTROLÜ

Beslenme ve kilo kontrolünü sağlayan primer beyin bölgesi hipotalamustur. Hipotalamik nöronlardan salınan nöropeptidler hem santral nöral sistemi hem de periferik düzenleyicileri etkileyerek beslenmeyi kontrol ederler. Beslenme kontrolünde rol oynayan hipotalamik nöropeptidlerden başlıcaları; nöropeptid Y (NPY), agouti-gen ilişkili protein (AGRP), oreksinler, oksitosin, α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH), melanin konsantre edici hormon (MCH) ve kokain-amfetamin regulated transcript (CART) gibi peptitlerdir (78).

Beslenme, enerji dengesini sağlayarak vücut ağırlığını kontrol eden periferik sinyaller ise yağ doku ve gastrointestinal sistemden (GİS) kaynaklanır. GİS'den kaynaklananlar; peptit YY, oksintomodülün, grelin, pankreatik polipeptit (PP), glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) ve kolesistokinindir. Yağ dokusundan kaynaklananlar; leptin, insülin ve adiponektindir. GİS ve yağ

dokusundan kaynaklanan bu periferik sinyaller hipotalamus ve beyin sapı üzerine negatif veya pozitif etki ile beslenme-enerji dengesini düzenlerler (79).

GIS'den kaynaklanan bu sinyaller, tokluk sinyalleri olarak da adlandırılır. Bir yemek sonrasında tokluk hissinin oluşmasında çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Mide duvarında bulunan gerilim reseptörlerinin tespit ettiği gastrik distansiyondan kaynaklanan tokluk sinyalleri vagus siniri aracılığı ile beyine ulaşır. Beslenme esnasında salgılanan kolesistokinin (CCK) de gastrik vagal sinyalleri kuvvetlendirerek abartılmış bir tokluk yanıtının oluşmasına yardımcı olur. Bu sinyaller mide içindeki besinin hacmini yansıtır.

Karaciğerde ve muhtemelen ince barsaklarda alınan kaloringin miktarına bağlı olarak vagus sinirinin bir başka dalı ile ortaya çıkan bir diğer tokluk sinyali ise beslenme sonrası pankreastan salgılanan insülinin varlığında ortaya çıkmaktadır. İnsülinin tokluk sinyallerini beyin üzerindeki direkt etkisi ile ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Bu nedenle mide boşalmasını takiben hemen tokluk hissi yok olmaz, bunun yerine alınan besin miktarına bağlı olarak gastrik distansiyonun oluşturduğu tokluk hissi postgastrik sinyaller ile yer değiştirir (80).

Beslenme ile vücut kitlesi de yakın ilişki içinde gibi görünmektedir. Vücut kitlesinde ortaya çıkan değişiklikler adipoz dokudaki kalori depolarında ortaya çıkan değişikliklerin bir göstergesidir. Bu depolar besin yoksunluğu döneminde kullanılarak hücre fonksiyonlarının devamı için gerekli olan enerjiyi sağlamaktadır. Adipoz dokudan adiposit hücrelerinin boyutları ile doğru orantılı olarak salgılanan bir protein olan leptin, direkt olarak beyine inhibitör sinyaller göndererek tokluk hissinin ortaya çıkarmaktadır. Bir insanda yağ dokusu ne kadar fazla ise o kadar fazla leptin salgılanmaktadır ve beslenme o derecede inhibe edilmektedir. Leptin reseptörleri hipotalamusta bulunur ve uyarıldıkları zaman beslenmeyi azaltırlar (81).

Sonuç olarak kolesistokinin, leptin ve insülin gibi periferik peptitler tokluk hissinin sağlayarak besin alımını azaltırlar ve anoreksijenik ajanlardır. Ghrelin ise GIS'den izole edilen oreksijenik bir peptittir. Açlık hissinin artırarak yiyecek alımını artırır. Ghrelin düzeyi anorektik hastalarda yüksek, obez bireylerde düşük bulunmuştur (82).

Tablo 1: Besin alımı ve vücut ağırlığını düzenleyen peptidler (83, 84)

	Periferik	Santral
Oreksijenik	Ghrelin	Nöropeptid Y AgRP

		Oreksinler MCH Galanin Endojen opioidler Endokannabinoidler
Anoreksijenik	Kolesistokinin Leptin İnsülin GLP-1 Peptit YY Pankreatik polipeptit Obestatin	CART Melanokortinler Serotonin CRF

Yemek sırasında GIS’den kaynaklanan kolesistokinin, GLP-1 ve peptit YY gibi tokluk sinyalleri vagus siniri aracılığıyla nükleus traktus solitarius (NTS) ulaşır. NTS’den afferent lifler, leptin ve insülin gibi yağ dokudan kaynaklanan sinyaller arkuat nükleusa (ARC) ulaşır. ARC nöronlarından nöropeptid Y ve AGRP gibi oreksijenik ve pro-opiomelanokortin (POMC) ve CART gibi anoreksijenik peptitler salgılanır. Beslenme kontrolünde rol alan diğer beyin bölgelerinden paraventriküler nükleus; TRH, CRH ve oksitosin gibi anoreksijenik peptitleri üretir, lateral hipotalamus, oreksijenik maddeler olan oreksin-A ve MCH salgılar (82). (Tablo 1)

2.3.1. Beslenmenin düzenlenmesinde rol oynayan peptidler ve bunların psikiyatrik hastalıklar ve tedavilerle ilişkisi

2.3.1.1. OREKSİNLER

İnkretin ailesine ait olan sekretin benzeri iki tane peptid olan hipokretinler, rat sırtının nöral hücre gövdelerinde ve lateral hipotalamik bölgelerde keşfedilmiştir ve Lecea ve arkadaşları tarafından 1998 yılında tanımlanmıştır (85). Oreksinlerin ratlarda yiyecek alımını uyardığı bilinmektedir. Oreksin mRNA’nın açlıkla düzenlendiği ve aç bırakılan hayvanlarda pre-prooreksin (PPO) mRNA düzeyinin yükselmesiyle orantılı olarak yiyecek tüketiminin arttığı gözlenmiştir. Tüm bunlar çerçevesinde bu peptidlere Yunanca’da “iştah” anlamına gelen

“orexis” kelimesinden dolayı oreksin ismi verilmiştir (86, 87). Oreksinler beslenme, uyku ve uyanıklık gibi birçok kompleks davranışın düzenlenmesinde rol alan hipotalamik peptidlerdir (88). Oreksin-A ve Oreksin B, 130 aminoasid içeren PPO’ın proteolitik yıkımı sonucu oluşurlar. Oreksin A ve Oreksin B %46 oranında homologdur. Preprooreksin çoğunlukla santral sinir sisteminde, daha az oranda da testis, kalp gibi periferik dokularda tanımlanmıştır. Santral sinir sisteminde preprooreksin mRNA’sı özellikle lateral ve posterior hipotalamusta bulunur. Oreksin sinirleri hipotalamik yapılar dışında, serebral korteks, talamus, sirkumventral organlar, limbik sistem ve özellikle locus ceruleusta ve rafe nükleusta yerleşmiştir (89). Oreksin A en fazla arkuat nükleus, paraventriküler nükleus ve dorsomedial hipotalamik nükleusta eksprese edilirken oreksin B hipotalamusta daha az eksprese edilmiştir (90). Oreksin A, yüksek lipofilik özelliğinden dolayı beyne hızlı bir şekilde pasif difüzyonla girerken, oreksin B nisbeten düşük lipofilik özelliği nedeniyle beyne giremeyip kanda hızla metabolize olmaktadır (91). Oreksin A, spesifik radyoimmünassay ile insan plazması ve BOS’nda tespit edilebilmektedir (90). ORX1 (oreksin 1) ve ORX2 (oreksin 2), Gq proteini ile eşleşen reseptörlerdir ve % 64 homologturlar. Oreksin A, ORX1 ve ORX2 reseptörlerine eş düzeyde, Oreksin B, ORX2 reseptörlerine ORX1’e göre 10 kat daha fazla affinite gösterir (92).

Oreksinlerin enerji dengesi üzerine olan etkilerine aracılık eden reseptörlerin ORX1 olduğu görüşü genel olarak kabul edilmektedir. Nitekim ORX1 reseptör antikoru ve antagonistleri, oreksinlerin beslenme ve vücut ağırlığı üzerine olan etkilerini ortadan kaldırırlar. Benzer şekilde ORX2 reseptörü de uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinde ORX1’den daha fazla rol oynamaktadır (93). Oreksinerjik sinirler kan glukozu düştüğünde ve mide boşaldığında uyarılmaktadır. İnsüline veya besin kısıtlamasına bağlı gelişen hipoglisemide, hipotalamik preprooreksin mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (94). Oreksinlerin ventrikül içine uygulanmalarının özellikle aydınlık fazdaki beslenmeyi uyardığı gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar oreksinlerin uyanıklığa yol açan ve uykuyu azaltıcı etkileri sonucu olarak beslenmeyi uyardıklarını savunurlar. Ancak bu görüşün tersine, Oreksin B, Oreksin A’dan daha fazla uyanıklığı sağlarken besin alınması üzerine daha az etkindir. Oreksinlerin, beslenme davranışı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan leptin gibi anoreksijenik ve NPY gibi oreksijenik peptidlerle karşılıklı etkileşimi olduğu gösterilmiştir (89).

Espana ve arkadaşları ile Huang ve arkadaşları, ratların lateral ventrikülüne kısa süreli oreksin infüzyonu yaparak elektroensefalografik (EEG) ve elektromiyografik (EMG) değişikliklerle uyanıklığın arttığını saptamış, çalışma sonucu olarak da oreksinlerin beyinde bulundukları yer itibarıyla psikiyatrik ve nörolojik hastalıklardan etkilenebileceğini belirtmişlerdir (95, 96). Fare ve köpekler üzerinde yapılan moleküler genetik çalışmalarda ve insanlarda yapılan

histopatolojik analizler sonucunda narkolepsili hastaların plazma ve beyin omurilik sıvısı (BOS) oreksin A düzeyinin düşük olduğu, oreksin ve/veya oreksin reseptörleri yetersizliğiyle narkolepsi oluşabileceği belirtilmektedir (97, 98).

Oreksinler ve psikiyatrik hastalıklarla ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Son kanıtlar oreksinlerin mezokortikolimbik dopamin yolağını düzenleyebildiğini göstermiştir ve dolayısıyla şizofreni, depresyon ve bağımlılık gibi pek çok psikiyatrik hastalığın patogenezi ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Preklinik veriler, kilo alımı ile ilişkili olan nöroleptik ilaçların oreksin nöronlarını aktive edebileceğini göstermiştir. Ayrıca nöroleptik ilaçlarla tedavi edilen şizofrenili hastaların BOS’unda oreksin A düzeylerinin de düşük olduğu bulunmuştur. Bu da oreksin sisteminin, nöroleptik ilaçların yan etki mekanizmalarında potansiyel bir hedef olabileceğini akla getirmektedir ve şizofreninin farmakolojik tedavisinde umut verici gibi görünmektedir (99).

Oreksinin madde ödül ve bağımlılığında santral rolü olduğunu gösteren pek çok kanıt vardır. Preklinik çalışmalarda, oreksin sinyallerinin bloke edilmesinin bağımlılığı tanımlayan iki major davranışı belirgin şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu davranışlar; sürekli artan madde arama ve relapstır (100).

Son zamanlarda yapılan hayvan çalışmalarında oreksinlerin duygudurum bozuklukları patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bir hayvan depresyon modelinde oreksin-immunreaktivitesini ifade eden hipotalamik hücrelerin sayısının azaldığı görülmüştür (101). Ratlara neonatal dönemde klomipramin verilmesi bu hayvanların pek çok beyin bölgesindeki oreksin konsantrasyonlarında anlamlı değişikliklere neden olmuştur (102). Son olarak ventrikül içine hipokretin-1 verilmesi hipokampal hücre proliferasyonu yoluyla benzer bir etkiye neden olmuştur (103).

İnsanlarda depresyonda oreksinin rolünü araştıran az sayıda çalışma vardır. Depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre 24 saatlik BOS oreksin-A düzeyleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur (104). İntihar girişiminde bulunmuş olan hastalardan oluşan bir örnekte majör depresif bozukluk hastalarında distimi ve uyum bozukluğu hastalarına göre belirgin olarak azalmış oreksin A düzeyleri bulmuşlardır (105). Bir yıl sonra farklı psikiyatrik tanıli intihar girişimi olan hastalarda oreksin A düzeyleri takipte yükselmiştir (106). Salamon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada depresyon tanısıyla sertralin ve bupropion kullanan hastaların BOS oreksin A düzeylerine bakılmış, beş haftalık sertralin kullanımı sonrası BOS oreksin A düzeylerinde anlamlı bir düşüş görülmüş ancak bupropion kullanımı sonrası bir

değişiklik saptanmamıştır (104). Bir çalışmada depresif bozukluğu olan hastaların hastaneye başvuru anında, antidepresan tedavinin 14. ve 28. gününde oreksin-A mRNA ekspresyonuna bakılmıştır. Ancak farklı zaman noktalarında, oreksin A ekspresyonunda anlamlı bir değişiklik tespit edilememiştir (107). Yapılan çalışmalarda farmakolojik olarak tedavi edilmiş depresyon hastalarıyla, sağlıklı bireyler arasında BOS Oreksin-A düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık ortaya konulamamıştır (108, 109)

Oreksin salgılayan nöronlar uyarılma ve uyanıklıkta kritik rol oynamaktadır (110). Bazı gelişmemiş hayvan modellerinde oreksin A anksiyojenik bulunmuştur (111, 112). Oreksin nöronlarının aktivasyonu hayvan modelinde panik durum oluşturma konusunda çok önemli bulunmuştur ve hipotalamik oreksin reseptör gen ürününün RNA interferans yoluyla susturulması veya sistemik ORX1 antagonistlerinin verilmesi panik cevapları bloke etmiştir. Panik bozukluğu olan bireylerde BOS oreksin düzeylerinin hasta olmayanlara göre yüksek olduğu bulunmuştur (113). Başka bir çalışmada ilginç olarak posttravmatik stres bozukluğu olan bireylerde BOS ve plazma oreksin A düzeyleri düşük bulunmuştur (114).

2.3.1.2. NÖROPEPTİD Y

NPY ilk olarak 1982 yılında izole edilmiştir. Otuz altı aminoasitten oluşan ve memeli sinir sisteminde yüksek oranda bulunan bir polipeptid ailesindendir. Yaygın olarak merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunur. Hem santral hem de periferik olarak strese cevap olarak salgılanır (115). Merkezi sinir sisteminde özellikle serebral korteks, hipokampus, talamus, hipotalamus ve beyin sapında yer alır (116). NPY içeren sinir hücrelerinin gövdeleri arkuat nükleus, lokus ceruleus, traktus solitariüs yoğun olarak saptanır. Bu sinirlerin terminal bölgeleri ise hipotalamus, beyin sapı ve diğer limbik alanlara uzanmaktadır. NPY hücrelerinin merkezi sinir sisteminde yaygın dağılım göstermesi nörobilişsel, affektif ve somatosensorial alanlarda işlev gösterdiğini düşündürmektedir (117).

NPY'nin memelilerde beş reseptörü vardır. Dördü insanlarda işlevsel haldedir. NPY2 ve NPY4'ün iştahın baskılanmasında, NPY1 ve NPY5 alt tiplerinin beslenme uyarılmasında rol aldıkları bilinmektedir (118). NPY'nin hipotalamus paraventriküler nükleusa ve intrakranial ventriküllere direkt enjeksiyonu oreksijeniktir (119, 120). Hayvan çalışmalarında geliştirilmiş EEG senkronizasyonu yoluyla NPY'nin, uyku indükleyici ve uyku devamlılığını arttırıcı etkileri de bildirilmiştir (121, 122). Periferik veya merkezi sinir sistemi yoluyla NPY verilmesinin hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) ekseninin aşırı uyarılmasını tersine çevirebileceği gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda NPY'nin merkezi olarak uygulanmasının, artmış

CRH'nin anksiyojenik etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir (123). Depresyonda HPA ekseninde aşırı uyarılma görülür ve bununla uyumlu olarak depresif hastalarda NPY'nin azalmış olduğu bildirilmiştir. Bunu destekler nitelikte bir bulgu; antidepresan ilaçların insan ve hayvan modellerinde NPY'yi artırmasıdır (124). Antidepresanların kilo alımı üzerine olan etkilerinin NPY düzeyleri ile ilişkisi araştırılmaya değer bir konudur.

NPY'nin pro-stres transmitterlerini baskılayarak merkezi sinir sistemi aktivitesinde azalmaya neden olduğu ve bu sayede stres ve anksiyeteye yanıtı kontrol ettiği bildirilmiştir (125). NPY'nin insanlarda anksiyolitik etkisini araştıran çalışmalarda, depresyon hastalarında anksiyete ve BOS NPY düzeyleri arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir (126). Duygudurum ve anksiyete bozuklukları strese karşı uyumsal olmayan yanıtla ilişkilendirilmektedir. Bu bağlamda, merkezi NPY iletiminin anormal işlevselliği bu grup bozuklukların patofizyolojisinden de sorumlu tutulmaya adaydır.

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) hastalarında, sağlıklı kontrollere göre NPY plazma düzeyleri daha düşüktür (127). Ayrıca savaşmış eski askerlerde, TSSB'si olmayanların plazma NPY düzeyleri TSSB'li eski askerlere göre daha yüksek bulunmuştur, bu da NPY'nin stresin yan etkileriyle baş etmede ve iyileşmede etkili olduğunu göstermiştir (128).

Yakın zamanda ketiyapin ile tedavi edilen şizofreni hastalarında yapılmış bir çalışmada, pozitif ve negatif semptom skalasındaki depresyon ve anksiyete puanlarındaki azalma, artmış BOS NPY düzeyleri ile kuvvetli olarak ilişkili bulunmuştur (129).

İlaç tedavisi almayan ve tedaviye yanıtız unipolar depresif hasta ve normal deneklerde yapılan bir çalışmada NPY düzeylerinin depresif hastalarda BOS'da baskılanmış olduğu gösterilmiştir. Tedaviye dirençli depresyon hastalarının BOS'unda NPY düzeylerinin azalmış olduğu gösterilmiş ve bu durumdan genetik mekanizmaların sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (130).

2.3.1.3. KOLESİSTOKİNİN

CCK, 33 aminoasitten oluşan, sindirim sistemi-beyin peptitleri ailesine dâhil olan bir peptittir. İlk olarak sindirim sisteminde keşfedilmiştir (131). CCK, yemekten hemen sonra duodenum ve jejunum endokrin 1 hücrelerinden salgılanır ve doyunluğun oluşmasına ve gastrik boşalmanın inhibisyonuna yol açar. Safra kesesinin kontraksiyonunda, gastrointestinal motilitede ve pankreatik sekresyonda rol oynar.

Sindirim sistemi peptitlerinin beslenmenin kontrolünde oynadıkları rol ilk kez Gibbs ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir (132). Ekzojen CCK uygulanması sonucunda farelerde kısa süreli beslenmede doza bağımlı bir azalma tespit etmişlerdir. Ekzojen CCK uygulanması ve gastrik distansiyon arasındaki etkileşimin sonucunda besin ve kalori alımının inhibisyonu insanlarda ilk olarak Muurahainen ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir (133). Dışarıdan verilen CCK alınan yemek miktarını azaltır dolayısıyla doyumluğu etkiler ancak açlığı azaltmaz. CCK ile indüklenen yemek miktarındaki azalma yemek yeme sıklığını artırır (134). İntradoudenal yağ, insanlarda doyumluğun ortaya çıkmasında absorpsiyon öncesi sinyal olarak görev yapmaktadır. Yeterli yağ hidrolizi sonucunda uzun zincirli yağ asitleri ortaya çıkmaktadır. Uzun zincirli yağ asitleri, endojen CCK salınımını uyarmaktadır. Daha sonra salgılanan CCK abdominal vagus üzerindeki CCK-1 reseptörlerine etki ederek doyumluk sinyallerini beyine iletmektedir (135). 1975'te Vanderhaegen ve arkadaşları CCK'yı beyin dokusunda göstermişlerdir. CCK başta serebral korteks, striatum, amigdala, hipotalamus, hipokampus ve beyin sapında olmak üzere tüm beyinde yaygın olarak bulunan bir nöropeptiddir (136). CCK'in 2 tip reseptörü bulunmaktadır: CCK-1 ve CCK-2 olarak adlandırılmışlardır (137). CCK, merkezi sinir sisteminden daha ziyade CCK-2 reseptörlerine bağlanırken, pankreatik dokuda CCK-1 reseptörleri üzerinden etkisini göstermektedir. Bu iki reseptör genetik olarak birbirinden tamamen farklıdır ve 1992 yılında klonlanmıştır (138). En yaygın olan reseptörlerden CCK-1 esas olarak periferik dokularda yerleşmiş olmakla birlikte beyinde belirgin nükleuslarda bulunurken, CCK-2 reseptörleri beyinde ve özellikle de dopaminden yoğun bölgelerde yaygın dağılım göstermektedirler. CCK'in bellekten doyumluğa ve anksiyeteden ağrı hissine kadar çok yaygın bir spektrumdaki beyin işlevlerine aracılık etmesi de bu yaygın dağılım sayesinde (139). CCK'nın tokluk duygusunda, ağrıda, şizofreni'de ve anksiyete bozukluklarında rolünün olduğu gösterilmiştir (136).

Çalışmaların çoğunun kemirgenler üzerinde yürütülmesine rağmen, birçok çalışma da insan olmayan primatlarda bu bulguları doğrulamıştır. Birçok çalışma; CCK ve CCK1R'nin insanlarda intestinal besinlere tepki olarak doyumluğun, gıda alımının ve gastrik fonksiyonun engellenmesine aracılık ettiğini göstermiştir (140, 141). Bulimia hastalarında yemeye karşı CCK cevabında bir azalma olduğu ve bu nedenle yemek sonrasında doyumluk hissini ortaya çıkmadığı ve daha büyük miktarlarda besin tüketildiği belirtilmiştir (142). Aynı zamanda, artmış besin boyutlarının, bulimik hastalardaki tıkanırcasına yeme ataklarının oluşumu ile de ilgili olduğu belirtilmiştir. Çeşitli çalışmalarda da anoreksi hastalarında postprandiyal CCK sekresyonunda azalma olduğu belirtilmiştir (143).

Kolesistokininin panik bozukluğun olası bir nöromediyatörü olduğu ileri sürülmüştür (144). CCK-4 ve pentagastrin gibi CCK-B reseptör agonistlerinin insanlarda panik atak ortaya çıkardığını, buna karşın CCK-B reseptör antagonistlerinin anksiyolitik etkiler oluşturduğunu gösteren çalışmalar vardır (145). CCK'nın etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında CCK ve serotonin sistemleri arasında bir ilişki olduğu ve CCK'nın etkisini muhtemelen 5 HT3 reseptörü üzerinden gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar elde edilmiştir (136).

CCK-1 in aktivasyonu, kaudat nükleus ve accumbens bölgelerinde dopamin salgılanmasını uyarmaktadır. Bu gendeki polimorfizmlerin özellikle paranoid tipte şizofreniye neden olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (146). Bir çalışmada da CCK-1 A-1 allelinin kalıcı işitsel halüsinasyonu bulunan hastalarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir (147).

Kolesistokininin ve depresyon ilişkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar daha çok CCK-B reseptörleri üzerinden opioidlerin antidepresan benzeri aktivitelerinin düzenlenmesi ile ilişkilidir. CCK-B reseptörlerinin bloke edilmesinin opioidlerin antidepresan aktivitelerini arttırdığı gösterilmiştir. Benzer etki CCK-A reseptörlerinin blokajı ile gösterilmemiştir (148, 149).

2.3.1.4. İNSÜLİN

Beynin birçok bölgesinde insülin reseptörleri olmakla birlikte, bu hormonun iştah baskılayıcı etkisinin arkuat nükleustaki reseptörler yolu ile olduğunu gösteren çalışmalar vardır (150, 151). Özel bir transport sistemiyle insülinin kan-beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir (150). Arkuat nükleus yakınlarına yapılan insülin infüzyonlarının iştah stimüle edici NPY yapımını inhibe ettiği, ayrıca arkuat nükleustaki insülin reseptörlerinin bloke edilmesi ile farenin hızla yemek yemeyi artırdığı gösterilmiştir. Beynin normal insülin duyarlılığı olduğu sürece, insülin daha az yemeyi ve kilo kaybedilmesini sağlamaktadır.

Enerji dengesinde primer düzenleyici hormon olarak anabolik etki ile kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini, enerji substratlarının depolanmasını ve protein sentezini sağlar. İnsülin'in iştah mekanizması üzerine olan etkisi leptine benzer. İnsülin leptin salınımını artırır. İnsülin direncinin gelişmesi sonucunda bu etkinin olmaması obezite ile sonuçlanabilir (152). Depresyon ile insülin rezistansı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (153). Bununla birlikte insülin rezistansının depresyonla ilişkili olmadığını hatta insülin rezistansının depresyondan koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (154, 155). İnsülin rezistansının hangi

mekanizmayla depresyonla ilişkili olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak multifaktöryel olduğu ileri sürülmektedir (156).

İnsülin direnci; homeostaz modeli değerlendirme formülü (HOMA testi) ile değerlendirilir. HOMA testi, Matthews ve arkadaşları tarafından 1985'te tanımlanmış, uygulaması kolay bir yöntemdir (157). Bu yöntemde diyabeti olan veya olmayan kişiler için, açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak insülin direnci hesaplanabilir. Normal bireylerde HOMA değeri 2,7'den düşük bulunur, 2,7'nin üzeri insülin direncini yansıtır (158).

Antidepresanların, kilo artışı ve tip II diyabet gelişimi riskini artırdığı gösterilmiştir (159). SSRI kullanımının da tip II diyabet riskini artırdığı saptanmıştır (160). Antidepresanların insülin düzeyi üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Depresif bozukluğu olan hastalarda maprotiline bağlı kilo alımının nedeninin, insülin duyarlılığının bir majör regülatörü olan adiponektinin azalmış kan düzeylerinin yanı sıra artmış insülin düzeyleri ve HOMA indeksleri yoluyla da açıkça görülen insülin duyarlılığında bozulma ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (161). Altı haftalık fluoksetin ve venlafaksin kullanımının insülin düzeyini değiştirmedeği, HOMA düzeyini sınırda anlamlı düzeyde artırdığı bildirilmiştir (162).

2.4. Antidepresanların lipit profili üzerine etkisi

Depresif semptomlar ve lipit profilindeki değişiklikler ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalarda depresif semptomların düşük HDL düzeyleri (163, 164) ve yüksek trigliserit düzeyleri (165) ile ilişkisi gösterilmiştir. Raeder ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmada SSRI kullanımı ile artmış total kolesterol, düşük HDL, yüksek trigliserit ve artmış diyabet riski anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (166).

Bir çalışmada da majör depresyon hastalarında 4 haftalık SSRI tedavisi sonrası serum total kolesterol düzeyinde anlamlı bir artış gösterilmiştir (167). Yosmaoğlu ve arkadaşların yaptığı çalışmada, total kolesterol düzeyinde artış bulunmuştur (168). Major depresyon hastalarında kontrollere göre HDL düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu ve klinik olarak tedaviyle iyileşen major depresyon hastalarında tedavi sonrası serum total kolesterol düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (164, 169).

Bazı çalışmalarda da antidepresan tedavi ile HDL, kolesterol ve trigliserit düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır (170). Doksaniki depresif yatan hastada yapılan bir çalışmada tedavinin 1. ve 4.

haftasında serum kolesterol düzeylerine bakılmış, bu çalışmada kolesterol düzeyinde ve kolesterol düzeyi ile iyileşme arasında bir korelasyon gösterilememiştir (171).

Başka bir çalışmada da hastanede yatan 65 yetişkin majör depresyon tanılı hasta ile 33 kontrol arasında yapılmıştır. Hastalara rastgele venlafaksin ve mirtazapin tedavisi verilip, tedavi öncesi ve tedaviden 4 hafta sonra serum kolesterol bileşenlerine bakılmıştır. Tedavi öncesi hastalarda total kolesterol kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Yine tedavi öncesi düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve HDL değerleri de kontrollere göre anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada tedavi ile total kolesterol düzeyinde bir değişiklik olmamıştır (172). Yine 71809 postmenopozal kadınla yapılan çalışmada multivariate analizlerde ne antidepresan kullanımı ne de depresif semptomların trigliserit ve HDL ile ilişkisi gösterilememiştir (170).

3. DENEKLER VE YÖNTEM

3.1. DENEKLER

Bu çalışmaya, Ağustos 2012- Haziran 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne depresyon ve anksiyete belirtileriyle başvuran ve ayaktan antidepresan tedavi ile takip edilen 20-49 yaşları arasında, 40 hasta (5 erkek, 35 kadın) dahil edilmiştir.

Hastalar klinik görüşme ile değerlendirilmiştir. DSM IV TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) tanı kriterlerine göre hastaların 8'i majör depresif bozukluk, 8'i yaygın anksiyete bozukluğu, 24'ü uyum bozukluğu tanısı almıştır.

Hastalar için dışlama kriterleri:

- Bilinen, metabolik, endokrin (hiperlipidemi, diabet, tiroid bozukluğu vb.) hastalığı olan veya bunlara yönelik herhangi bir tedavi (antidiabetik, antihiperlipidemik, hormonal tedavi vb.) almakta olanlar
- Psikotik belirtileri olan ve antipsikotik kullanan hastalar
- Bipolar bozukluğu olan mizaç düzenleyici kullanan hastalar
- Antidepresan dışında başka psikotrop ilaç kullanması gereken hastalar
- Son 6 ayda herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olan hastalar
- Son 6 ay içinde EKT yapılmış hastalar
- Sigara dışında madde veya alkol kullanımı olan hastalar
- Anoreksiya nervosa vb. yeme bozukluğu olan veya diyet yapmakta olan hastalar olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan, aynı yaş aralığında, bilinen herhangi bir psikiyatrik, endokrin ve metabolik hastalığı olmayan, 32 (5 erkek, 27 kadın) sağlıklı kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta ve kontroller; fizik ve psikiyatrik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri yapılarak seçilmiştir.

Araştırma protokolü (Proje kodu: TTU-2012-4185) Erciyes Üniversitesi etik kurulu tarafından 05.06.2012 tarih ve 2012/402 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışma “Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesi-2001 versiyonu” ve “İyi Klinik Uygulamalar” prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Aranılan şartlara uyan hastalara ve kontrollere planlanan araştırmanın amaçları ve yapılaş biçimi anlatılarak yazılı onamları alınmıştır.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Uygulama

Çalışmaya alınan tüm hastalara tedavi başlanmadan önce klinik görüşme ve psikometrik değerlendirme yapılmıştır. Vücut ağırlığı ile ilgili ölçümler yapılmış, biyokimyasal ve hormonal ölçümler için kan alınmıştır. Hastaya uygun olan antidepresan tedavi (sertralin, essitalopram, fluoksetin ve venlafaksin) seçeneklerinden biri başlanmıştır. Tedaviye başladıktan 8 hafta sonra ölçümler tekrarlanmıştır. Sekiz hastanın, tedaviye yanıt vermeme ve kendi isteğiyle çalışmadan ayrılma gibi nedenlerle, tedavi sonrası verileri elde edilememiştir. Kontrollerde ölçümler bir kez uygulanmıştır.

3.2.1.1. Psikometrik Değerlendirme

3.2.1.1.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

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

3.2.1.1.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Ölçek, Hamilton (1960) tarafından geliştirilmiştir. Bu test 17 soru içerir. Hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. Tanı koydurmaz. En yüksek puan 53'tür. Türkçe formunun güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (173).

3.2.1.1.3. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ)

Hamilton (1959) tarafından geliştirilen bu ölçek bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. Hem ruhsal hem bedensel belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşur. Ölçekte maddelerin varlığı ve şiddeti görüşmeci tarafından değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır (174).

3.2.1.1.4. Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (CTQ-28)

Çocukluk ve ergenlikteki örselenme ve ihmal yaşantılarını geriye dönük olarak taramaya yönelik Bernstein tarafından geliştirilen bir öz bildirim ölçeğidir. Ölçeğin Türkçeye uyarlaması Şar tarafından yapılmıştır. Ölçeğin 28 ve 53 soruluk iki versiyonu bulunmaktadır. Bu çalışmada 28 soruluk form kullanılmıştır. CTQ-28, 28 maddeden oluşan 5' li likert tipi bir ölçektir. 5 alt boyut: duygusal ihmal, fiziksel ihmal, cinsel istismar, duygusal istismar ve fiziksel istismar şeklindedir (175).

3.2.1.1.5. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu (SIGH-SAD)

Hem depresyonda ya da depresif belirtilerin araştırıldığı çalışmalarda HDDÖ'nin kullanılmasını standardize etmek, hem de depresyonun tüm belirtilerini kapsamak amacıyla Williams ve arkadaşları (2000) tarafından HDDÖ için yapılandırılmış görüşme kılavuzu (SIGH-SAD) hazırlanmıştır. Bu görüşme kılavuzu HDDÖ'nin 21 maddeli formuna Rosenthal tarafından atipik depresyon için hazırlanmış 8 maddenin eklenmesi için oluşturulmuştur. Toplam 29 maddeden oluşan SIGH-SAD dördümlü Likert tipi değerlendirme sağlamaktadır. Her maddede görüşmecinin sorması gereken sorular bulunmakla beraber, daha iyi anlamaya olanak verecek biçimde görüşmeci ek soru sormakta özgür kılınmaktadır. Ayrıca görüşme yönergesinde yer alan ve bu çerçevede kodlanan ek belirtiler bulunmaktadır ancak bunlar toplam puana katılmamaktadır (176).

3.2.1.2. Vücut ağırlığı ile ilgili ölçümler

Hastaların ve kontrollerin normal nefes verme sonrasında, iliak tepenin ilk sınır seviyesinden karın çevresi ölçümü yapılmıştır. Boy uzunlukları ölçülmüştür. Bioelektrik impedans analizi (TANİTA BC 418) yöntemiyle vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, yağsız beden kütlesi, istirahat metabolizma hızı ölçülmüştür.

3.2.1.3. Biyokimyasal ölçümler

Hastalardan ve kontrollerden 12 saat açlık sonrası sabah 8.00-9.00 saatleri arasında biyokimyasal parametrelerden açlık kan şekeri, trigliserit, HDL, LDL ve tiroid fonksiyon testleri için kan örnekleri alınmıştır. Ayrıca oreksin, NPY, kolesistokinin ve insülin düzeylerinin ölçümü için toplam 10 cc kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri standart vakumlu tüpe konularak 30 dakika içerisinde 1000 rpm.'de 15 dakika santrifüj edilip, serum örnekleri analiz edilinceye kadar -70°C' de saklanmıştır.

3.2.3. Hormonal Analiz

Serum örnekleri Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda radyoimmuno assay (RIA) ve immünoradyometrik assay (IRMA) yöntemleriyle çalışılmıştır.

Serum oreksin düzeyi RIA (PHOENIX Orexin A/ Hypocretin-1(Human, Rat, Mouse, Porcine, Ovine, Bovine) RIA KIT) kiti ile ölçüldü. Ölçüm aralığı 10-1280 pg/ml idi.

Serum kolesistokininin düzeyi RIA (PHOENIX CCK (Human, Rat, Mouse) RIA KIT) kiti ile ölçüldü. Ölçüm aralığı 10-1280 pg/ml idi.

Serum NPY düzeyi RIA (PHOENIX NPY (Human, Rat, Mouse) RIA KIT) kiti ile ölçüldü. Ölçüm aralığı 10-1280 pg/ml idi.

Serum insülin düzeyi IRMA (Diasource) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 1µIU/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 6,6 µIU/ml konsantrasyonda %2,1, 14,4 µIU/ml konsantrasyonda %6,5 idi.

3.2.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılımının normal olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Hastaların ve kontrollerin demografik, klinik, biyokimyasal ve hormonal verilerinin karşılaştırılmasında, dağılımın normal olduğu veriler için bağımsız örnekler t testi, dağılımın anormal olduğu veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hastaların ve kontrollerin hormonal verilerinin karşılaştırılmasında beden kitle indeksi'nin (BKİ) etkisini kontrol edebilmek için BKİ eş değişken alınarak MANCOVA testi de uygulanmıştır. Hastaların ve kontrollerin kadın/erkek oranı ve sigara kullanımı oranı gibi kategorik veriler ki kare testi ile karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırması ise dağılımın normal olduğu veriler için eşleştirilmiş örnekler t testi, dağılımın anormal olduğu veriler için Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Farklı ilaç ve tanı gruplarında ve kadın ve erkeklerde tedaviyle değişimin ayrı ayrı karşılaştırılmasında gruplardaki denek sayısı az olduğu için nonparametrik Wilcoxon testi kullanılmıştır. Demografik, klinik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki ilişkiyi araştırmak için Sperman korelasyon testi uygulanmıştır. Tablolarda veriler normal dağılım gösterenler için ortalama±standart sapma, anormal dağılım gösterenler için ortanca (çeyrekler arası fark) şeklinde ifade edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve kontrollerin sosyodemografik ve klinik özellikleri

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, kadın/erkek oranı, sigara kullanımı oranı, sigara kullanım süresi ve günlük içilen sigara sayısı açısından anlamlı fark yoktu. Kontrol grubunun eğitim düzeyi daha yüksekti. (Tablo 2)

Hastaların hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında HDDÖ, HADÖ, SİGH-Ham, SİGH-Atipi ve SİGH-Toplam puanları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. (Tablo 2)

Hastaların tedavi öncesi çocukluk çağı travmaları ölçeğinin bütün alt puanları ve toplam puanı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Tedavi sonrasında ise fiziksel taciz, emosyonel ihmal ve toplam puanları kontrollerinkinden yüksek iken fiziksel ihmal, duygusal istismar, cinsel taciz alt puanları kontrollerinkinden farksız hale gelmişti. (Tablo 2)

Tablo 2: Hastaların ve kontrollerin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması

	Hasta n=40		Kontrol n=32	Karşılaştırma	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		TÖ-kontrol	TS-kontrol
Yaş	31(15)	-	29.5(9)	Z=0.102 p=0.919	-
Eğitim	11(6.75)*	-	16(3.75)	Z=5.912 p<0.001	-
Kadın/erkek	35/5	-	27/5	X ² =0,145 p=0,703	-
Sigara kullanan/kullanmayan	12/28	-	5/27	X ² =2,037 p=0,154	-

Sigara kullanım süresi	9(15)	-	8(14)	Z=0,584 p=0,559	-
Günlük sigara miktarı	7,5(15)	-	10(17,5)	Z=0,884 p=0,377	-
HDDÖ	20,5(8)**	11(7,75)**	0(2)	Z=7,307 p<0,001	Z=6,302 p<0,001
HADÖ	28,5(17)**	11,5(18,75)**	3,5(2,75)	Z=7,266 p<0,001	Z=5,895 p<0,001
SİGH-Ham	22(7)**	10(8,75)**	0,5(2)	Z=7,301 p<0,001	Z=6,340 p<0,001
SİGH-Atipi	6(3,75)**	3,5(5)**	0(1)	Z=7,031 p<0,001	Z=5,412 p<0,001
SİGH-Toplam	28(10,5)**	13(13)**	1,5(3)	Z=7,291 p<0,001	Z=6,412 p<0,001
CTQ (duygusal istismar)	7,5(5,75)**	5,5(4,75)	5(1,75)	Z=3,242 p<0,001	Z=1,385 p=0,166
CTQ (fiziksel taciz)	5(1,75)**	5(0)**	5(0)	Z=3,676 p<0,001	Z=2,549 p=0,011
CTQ (fiziksel ihmal)	7(4,5)**	6(2,75)	5(1)	Z=3,499 p<0,001	Z=1,571 p=0,116
CTQ (emosyonel ihmal)	12(8)**	10(10)**	6(3)	Z=5,199 p<0,001	Z=3,488 p<0,001
CTQ (cinsel taciz)	5(0,75)**	5(0)	5(0)	Z=2,185 p=0,029	Z=1,313 p=0,189
CTQ (toplam)	41(18)**	33,5(18,5)**	27(4,75)	Z=4,880 p<0,001	Z=2,703 p=0,007

*: kontrollerinkinden düşük

**.:kontrollerinkinden yüksek

4.2. Tedavi öncesi ve sonrası klinik özelliklerin karşılaştırması

Antidepresan tedavi ile hastaların HADÖ, HADÖ, SİGH-Ham, SİGH-Atipi ve SİGH-Toplam skorları düşmüştü. Çocukluk çağı travmaları ölçeği alt puanlarından fiziksel ihmal ve toplam skorun tedavi ile düştüğü, duygusal istismar, fiziksel taciz, emosyonel ihmal ve cinsel taciz alt puanlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. (Tablo 3)

Tablo 3: Tedavi öncesi ve sonrası klinik özelliklerin karşılaştırması

	Tedavi öncesi n=32	Tedavi Sonrası n=32	Karşılaştırma
HDDÖ	19,81±4,52	10,34±5,72*	t=11,522 p<0,001
HADÖ	27,5(18,5)	11,5(18,75)*	Z=4,680 p<0,001
SİGH-Ham	21,37±5,03	10,75±6,23*	t=9,727 p<0,001
SİGH-atipi	6(5)	3,5(5)*	Z=2,786 p=0,005
SİGH-toplam	27,94±6,63	15,09±8,74	t=8,045 p<0,001
CTQ (duygusal)	7,5(5)	5,5(4,75)	Z=1,618

istismar)			p=0,106
CTQ (fiziksel taciz)	5(1)	5(0)	Z=1,289 p=0,197
CTQ (fiziksel ihmal)	7(4)	6(2,75)*	Z=2,082 p=0,037
CTQ (emosyonel ihmal)	12(8)	10(10)	Z=1,830 p=0,067
CTQ (cinsel taciz)	5(0)	5(0)	Z=1,121 p=0,262
CTQ (toplam)	40(18)	33,5(18,5)*	Z=2,865 p=0,004

*: tedavi öncesinden düşük

4.3. Hasta ve kontrollerin vücut ölçümleri

Hastaların tedavi öncesi ağırlığı, beden kitle indeksi ve yağ kütlesi kontrollerden yüksekti. Boy, yağsız beden kütlesi, vücut yağ yüzdesi, metabolizma hızı ve bel çevresi ölçümleri açısından anlamlı farklılık yoktu. (Tablo 4)

Tedavi sonrasında ise hastaların ağırlığı, yağsız beden kütlesi, metabolizma hızı ve beden kitle indeksi kontrollerden yüksekti. Vücut yağ yüzdesi ve bel çevresi ölçümleri açısından fark yoktu. Yağ kütlesi tedavi öncesi kontrollerden yüksek iken tedavi sonrası farksız hale gelmişti. (Tablo 4)

Tablo 4: Tedavi öncesi hasta ve kontrollerin vücut ölçümlerinin karşılaştırması

	Hasta		Kontrol n=32	Karşılaştırma	
	TÖ n=40	TS n=32		TÖ-kontrol	TS-kontrol
Ağırlık	67,8(14)**	69,15(13)**	60,6(12,5)	Z=2,148 p=0,032	Z=2,437 p=0,015
Yağ yüzdesi	31,1(13,2)	32,15(14)	27,2(9,9)	Z=1,864 p=0,062	Z=1,665 p=0,096
Yağ kütlesi	20.12±8.51**	20,12±8,50	16.63±6.21	t=2.013 p=0.048	t=1,877 p=0,065
Yağsız beden kütlesi	45,5(7,9)	47,2(7,8)**	43,4(5,2)	Z=1,734 p=0,083	Z=2,249 p=0,024
Metabolizma hızı	1396,5(229,75)	1418,5(213,5)**	1309,5(140,75)	Z=1,938 p=0,053	Z=2,289 p=0,022
Beden kitle indeksi	26,7(6,98)**	26,85(6,15)**	23(3,52)	Z=2,431 p=0,015	Z=2,652 p=0,008

Boy	1,60(0,07)	-	1,59(0,1)	Z=0,341 p=0,733	-
Bel çevresi	92,35±11,59	92,87±10,93	91,31±9,29	t=0,422 p=0,675	t=0,616 p=0,540

**: kontrollerinkinden yüksek

4.4.Tedavi öncesi ve sonrası vücut ölçümleri

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası vücut ölçümleri karşılaştırıldığında vücut ağırlığı, yağ kütlesi, yağsız beden kütlesi, metabolizma hızı, BKİ ve bel çevresi ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. (Tablo 5)

Tablo 5: Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası vücut ölçümlerinin karşılaştırması

	Tedavi öncesi n=32	Tedavi sonrası n=32	Karşılaştırma
Ağırlık	67,7±11,3	68,06±11,31	t=0,986 p=0,332
Yağ kütlesi	20,01±8,37	20,12±8,50	t=0,293 p=0,771
Yağ yüzdesi	31,7(13,37)	32,15(13,97)	Z=0,370 p=0,711
Yağsız beden kütlesi	45,65(7,87)	47,2(7,8)	Z=0,973 p=0,331
Metabolizma hızı	1408(231,5)	1418,5(213,5)	Z=0,570 p=0,568
Beden kitle indeksi	26,07±4,86	26,15±4,87	t=0,482 p=0,633

4.5. Hasta ve kontrollerin biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması

Hastaların tedavi öncesi trigliserit, kolesterol ve LDL düzeyleri ile kontroller arasında anlamlı farklılık yok iken, açlık kan şekeri düzeyi kontrollerden yüksek, HDL kontrollerden düşüktü. (Tablo 6)

Hastaların tedavi sonrası açlık kan şekeri, trigliserit ve HDL düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu. Hastaların tedavi sonrası kolesterol ve LDL düzeyi kontrollerden yüksekti. (Tablo 6)

Tablo 6: Tedavi öncesi ve sonrası hasta ve kontrollerin biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması

	Hasta		Karşılaştırma
--	-------	--	---------------

	TÖ n=40	TS n=32	Kontrol n=32	TÖ-Kontrol	TS-Kontrol
Açlık kan şekeri	88,97±7,61**	87,31±9,44	83,75±9,30	t=2,622 p=0,011	t=1,521 p=0,133
Trigliserid	93,5(68,75)	88(58)	79,5(46,5)	Z=1,332 P=0,183	Z=1,558 p=0,119
Kolesterol	180,27±39,35	193,06±41,87**	168,81±28,23	t=1,386 p=0,170	t=2,716 p=0,009
LDL	105,5(45,45)	111,8(39,05)**	92,8(31,55)	Z=1,768 p=0,077	Z=2,592 p=0,010
HDL	46,62±9,98*	49,97±10,45	51,62±10,30	t=2,083 p=0,041	t=0,639 p=0,525

*:kontrollerinkinden düşük

** :kontrollerinkinden yüksek

4.6. Tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerlerin karşılaştırması

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında açlık kan şekeri, trigliserit, LDL düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Kolesterol ve HDL düzeyinin tedavi sonrası arttığı görüldü. (Tablo 7)

Tablo 7: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması

	Tedavi öncesi n=32	Tedavi sonrası n=32	Karşılaştırma
Açlık kan şekeri	89,34±6,64	87,31±9,44	t=1,557 p=0,130
Trigliserit	96(74,75)	88(58)	Z=0,298 p=0,765
Kolesterol	183,66±41,64	193,06±41,87**	t=2,431 p=0,021
LDL	110,5(46,24)	111,8(39,05)	Z=1,739 p=0,082
HDL	47,12±10,12	49,97±10,45**	t=2,683 p=0,012

** :tedavi öncesinden yüksek

4.7. Hasta ve kontrollerin hormon düzeyleri

Hastaların tedavi öncesi kolesistokinin, insülin, HOMA indeksi ile kontrollerinki arasında anlamlı farklılık yoktu. NPY düzeyi kontrollerinkinden düşüktü. Oreksin düzeyleri ise sınırda yüksekti ($p=0.050$). (Tablo 8)

Tedavi sonrasında ise hastaların oreksin ve kolesistokinin düzeyleri ile kontrollerinki arasında anlamlı farklılık yok iken, insülin, HOMA indeksi ve NPY düzeyleri kontrollerinkinden düşüktü. (Tablo 8)

Tablo 8: Tedavi öncesi hasta ve kontrollerin hormon düzeylerinin karşılaştırması

	Hasta		Kontrol n=32	Karşılaştırma	
	TÖ n=40	TS n=32		TÖ-Kontrol	TS-Kontrol
Oreksin	15(3,5)	14,25±3,85	12,5(6)	Z=1,959 p=0,050	t=0,747 p=0,458
Kolesistokinin	5(6,5)	6(5,75)	7(4,5)	Z=1,757 p=0,079	Z=1,364 p=0,173
İnsülin	17,3(5,3)	12,25(7,23)*	18,1(13,2)	Z=0,595 p=0,552	Z=2,142 p=0,032
HOMA indeksi	3,48(1,52)	2,82(1,77)*	3,52(2,61)	Z=0,011 p=0,991	Z=2,001 p=0,045
NPY	68,9±28,74*	79,5±33,85*	98,56±35,06	t=3,946 p<0,001	t=2,213 p=0,031

*:kontrollerinkinden düşük

BKİ'nin etkisi kontrol edilerek, hasta ve kontrollerin hormon düzeyleri karşılaştırıldığında yine hastaların nöropeptid Y düzeyi kontrollerinkinden düşüktü. Ancak tedavi sonrasında kontrollerinkinden farksız hale gelmişti. Tedavi sonrasında hastaların insülin düzeyi yine düşükken, HOMA indeksi düşük olma eğilimindeydi. Oreksin düzeyindeki sınırdaki yükseklik ortadan kalkmıştı ($p=0.232$). (Tablo 9)

Tablo 9: Hasta ve kontrollerin hormonal düzeylerinin, BKİ'nin etkisi kontrol edilerek yapılan karşılaştırması

	Hasta Düzeltilmiş ort.±standart hata		Kontrol Düzeltilmiş ort.±standart hata n=32	Karşılaştırma	
	TÖ n=40	TS n=32		TÖ-Kontrol	TS-Kontrol
Oreksin	14,87±5,11	14,26±0,77	13,73±0,69	F=1,457 p=0,232	F=0,517 p=0,475
Kolesistokinin	5,96±0,86	6,10±0,94	7,90±0,97	F=2,163 p=0,146	F=1,611 p=0,209
İnsülin	17,13±1,68	13,43±2,15*	19,64±1,88	F=0,952 p=0,333	F=4,189 p=0,045
HOMA indeksi	3,80±0,37	2,91±0,45	4,04±0,42	F=0,177 p=0,675	F=3,135 p=0,082
NPY	69,81±5,11*	80,95±6,26	97,42±5,74	F=12,382	F=3,173

				p=0,001	p=0,080
--	--	--	--	----------------	---------

*:kontrollerinkinden düşük

4.8.Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hormonal değerlerinin karşılaştırması

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hormon düzeyleri karşılaştırıldığında oreksin, kolesistokinin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmazken, tedavi sonrası NPY düzeyinin arttığı görüldü. İnsülin düzeyi ve HOMA indeksi, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte (sırasıyla p=0,081, p=0,059) tedaviyle düşme eğilimindeydi. (Tablo 10)

Tablo 10:Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası hormon düzeylerinin karşılaştırması

	Tedavi öncesi n=32	Tedavi sonrası n=32	Karşılaştırma
Oreksin	14,5(2,75)	13,5(6,5)	Z=0,246 p=0,806
Kolesistokinin	5(4,75)	6(5,75)	Z=0,059 p=0,953
İnsülin	14,9(8,12)	12,25(7,22)	Z=1,744 p=0,081
HOMA indeksi	3,29(1,73)	2,82(1,76)	Z=1,889 p=0,059
NPY	65,12±24,88	79,5±33,85**	t=2,052 p=0,049

** : Tedavi öncesine göre yüksek

4.9. İlaç gruplarının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırması

4.9.1. Sertralin kullanan hastalar

Sertralin kullanan hastalarda vücut ölçümleri, oreksin, NPY, kolesistokinin ve insülin düzeylerinde tedaviyle değişiklik yoktu. (Tablo 11)

Tablo 11: Sertralin kullanan hastalarda hormon düzeyleri

	SERTRALİN	
	Tedavi öncesi n=9	Tedavi sonrası n=9
Ağırlık	71,3(21,3)	70,9(22,1)
Bel çevresi	93(17,5)	94(15,5)
İnsülin	13,1(8,45)	10,2(7,6)
HOMA indeksi	3,07(2,15)	2,32(1,68)
Oreksin	15(3,5)	13(6)
NPY	68(28)	63(30)
Kolesistokinin	5(7,5)	5(7)

4.9.2. Essitalopram kullanan hastalar

Essitalopram kullanan hastalarda bel çevresi ($Z=1,983$, $p=0,047$), kolesterol ($Z=2,194$, $p=0,028$), HDL ($Z=2,106$, $p=0,035$), NPY ($Z=2,073$, $p=0,038$) düzeylerinin tedaviyle arttığı, açlık kan şekerinin ($Z=2,194$, $p=0,028$) tedaviyle düştüğü görüldü. Oreksin, insülin ve kolesistokinin düzeylerinde tedaviyle değişiklik yoktu. (Tablo 12)

Tablo 12: Essitalopram kullanan hastalarda biyokimyasal ve hormonal değerler

	ESSİTALOPRAM	
	Tedavi öncesi n=9	Tedavi sonrası n=9
Ağırlık	63,7(13,4)	63,5(10,9)
Bel çevresi	84(20,5)	85(21,5)**
Kolesterol	181(55,5)	187(48)**
Trigliserid	78(71,5)	77(84)
HDL	51(9,5)	58(7,5)**
LDL	102,4(47,5)	107,4(53,5)
Açlık kan şekeri	86(10,5)	81(8,5)*
İnsülin	17,3(8,6)	13,82(14,3)
HOMA indeksi	3,42(2,1)	2,76(2,88)
Oreksin	14(2,5)	15(5,5)
NPY	72(39,5)	96(49)**
Kolesistokinin	11,5(7)	7(4)

*:tedavi öncesine göre düşük

**:tedavi öncesine göre yüksek

4.9.3. Fluoksetin kullanan hastalar

Fluoksetin kullanan hastalarda vücut ölçümlerinde, oreksin, NPY ,kolesistokinin ve insülin düzeylerinde değişiklik yoktu.(Tablo 13)

Tablo 13:Fluoksetin kullanan hastalarda biyokimyasal ve hormonal değerler

	FLUOKSETİN	
	Tedavi öncesi n=7	Tedavi sonrası n=7
Ağırlık	70,6(20,5)	72,4(18,6)
Bel çevresi	104(10)	105(16)
İnsülin	12,4(7,9)	13(4,7)
HOMA indeksi	2,96(1,63)	3,22(0,92)
Oreksin	16(5)	11(9)
NPY	51(48)	82(63)
Kolesistokinin	4(4)	7(7)

4.9.4.Venlafaksin kullanan hastalar

Venlafaksin kullanan hastalarda NPY düzeyi ($Z=2,197$, $p=0,028$) tedaviyle artmıştı. Vücut ölçümlerinde, oreksin, kolesistokinin ve insülin düzeylerinde fark yoktu. (Tablo 14)

Tablo 14: Venlafaksin kullanan hastalarda hormon düzeyleri

	VENLAFAKSİN	
	Tedavi öncesi n=7	Tedavi sonrası n=7
Ağırlık	67,7(18,1)	67,3(16,8)
Bel çevresi	90(15)	91(14)
İnsülin	17,4(25,8)	12,2(10,4)
HOMA indeksi	3,91(6,87)	2,92(2,66)
Oreksin	14(2)	14(6)
NPY	41(30)	66(27)**
Kolesistokinin	5(9)	3(6)

**:tedavi öncesine göre yüksek

4.10. Tanılarına göre tedavi öncesi sonrası değerlerin karşılaştırması

Depresyon tanısı olan hastalarda tedavi sonrası ağırlık ($Z=2,207$, $p=0,027$), yağ kütlesi ($Z=1,992$, $p=0,046$), BKİ ($Z=2,207$, $p=0,027$), bel çevresi ($Z=2,264$, $p=0,024$) ve NPY ($Z=1,992$, $p=0,046$) düzeylerinin arttığı görüldü.

Depresif mizaçlı uyum bozukluğu tanısı olan hastalarda tedavi sonrası kolesterol ($Z=2,845$, $p=0,004$), LDL ($Z=2,845$, $p=0,004$) düzeylerinin arttığı, HDL ($Z=2,316$, $p=0,021$) düzeyinin azaldığı görüldü.

Anksiyöz mizaçlı uyum bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda vücut ölçümleri ve biyokimyasal, hormonal değerlerde tedaviyle bir değişim yoktu.

4.11. Kadın ve erkeklerin tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal ve hormonal değerlerinin karşılaştırması

Kadınların tedavi sonrası kolesterol ($Z=2,295$, $p=0,022$), HDL ($Z=3,154$, $p=0,002$) ve NPY ($Z=2,427$, $p=0,015$) düzeyinin arttığı görüldü. Erkeklerde ise tedaviyle değişiklik yoktu. (Tablo 15)

Tablo 15: Kadın ve erkeklerin tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal ve hormonal değerlerinin karşılaştırması

	Kadın		Erkek	
	Tedavi öncesi n=27	Tedavi sonrası n=27	Tedavi öncesi n=5	Tedavi sonrası n=5
Açlık kan şekeri	90(11)	86(13)	90(6)	92(16)
Kolesterol	181(64)	188(51)**	179(82)	186(55,5)
Trigliserid	97(78)	88(82)	95(101)	76(47)
LDL	103,2(48,2)	109(40,4)	120,6(64,6)	126,6(49,7)
HDL	46(16)	53(16)**	44(7,5)	41(9)
İnsülin	14,1(5,5)	12,2(8,6)	23,4(23,45)	14,6(7,45)
HOMA indeksi	3,18(1,57)	2,87(1,94)	5,08(5,47)	2,72(1,94)
Oreksin	15(3)	13(6)	14(10,5)	14(7)
NPY	62(38)	80(41)**	51(59,5)	65(32,5)
Kolesistokinin	6(7)	7(6)	3(6)	3(6,5)

** :tedavi öncesine göre yüksek

4.12. Kadın ve erkeklerin karşılaştırması

Kadınların tedavi öncesi ve sonrası yağ yüzdesi ($Z=3,211$, $p<0,001$), yağ kütlesi ($Z= 2,720$, $p=0,004$) erkeklerden fazlaydı. Erkeklerin tedavi öncesi ve sonrası yağsız beden kitlesi ($Z=3,252$, $p<0,001$), metabolizma hızı ($Z=3,006$, $p=0,001$) kadınlarinkinden yüksekti.

4.13. Hasta grubunda korelasyon incelemeleri

4.13.1.Tedavi öncesi

Eğitim düzeyi ile CTQ alt gruplarından fiziksel taciz ($r=-0,370$, $p=0,019$), fiziksel ihmal ($r=-0,544$, $p<0,001$), emosyonel ihmal ($r=-0,445$, $p=0,004$) ve toplam ($r=-0,453$, $p=0,003$) skorları arasında negatif korelasyon tespit edildi.

Hastalık süresi ile CTQ alt gruplarından duygusal istismar ($r=0,496$, $p=0,001$), fiziksel ihmal ($r=0,325$, $p=0,041$), emosyonel ihmal ($r=0,366^*$, $p=0,020$), cinsel taciz ($r=0,381$, $p=0,015$) ve toplam ($r=0,410$, $p=0,009$) skorlar arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

SIGH-SAD atipi skoru ile vücut ağırlığı arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0,339$, $p=0,032$).

Depresyon ve anksiyete şiddeti ile kolesterol (sırasıyla; $r=-0,325^*$, $p=0,041$, $r=-0,343^*$, $p=0,030$) ve LDL (sırasıyla; $r=-0,325^*$, $p=0,029$, $r=-0,343^*$, $p=0,030$) düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi.

İnsülin ile trigliserit düzeyi ($r=0,333^*$, $p=0,036$) arasında pozitif korelasyon bulunurken, NPY ($r=-0,341^*$, $p=0,031$) ile negatif korelasyon tespit edildi.

NPY ile yağsız beden kütlesi ($r=-0,397^*$, $p=0,011$), metabolizma hızı ($r=-0,373^*$, $p=0,018$) ve trigliserit ($r=-0,332^*$, $p=0,037$) düzeyi arasında negatif korelasyon vardı.

Ayrıca NPY ile HDL düzeyi ($r=0,412^{**}$, $p=0,008$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Oreksin düzeyi ile ağırlık ($r=0,326^*$, $p=0,040$) arasında pozitif korelasyon, kolesistokinin ($r=-0,317^*$, $p=0,046$) ile negatif korelasyon bulundu.

4.13.2. Tedavi sonrası

HDDÖ puanı ile bel çevresi ($r=-0,392^*$, $p=0,026$), açlık kan şekeri ($r=-0,377^*$, $p=0,033$) arasında negatif korelasyon bulundu.

SİGH toplam skoru ile HDL ($r=0,360^*$, $p=0,043$) düzeyi arasında pozitif, açlık kan şekeri ($r=-0,377^*$, $p=0,033$) ile negatif korelasyon bulundu.

Hastalık süresi ile insülin düzeyi ($r=0,399^*$, $p=0,024$) ve HOMA indeksi ($r=0,393$, $p=0,026$) arasında pozitif korelasyon bulundu.

İnsülin düzeyi ile CTQ alt gruplarından duygusal istismar ($r=0,481^{**}$, $p=0,005$), cinsel taciz ($r=0,458^{**}$, $p=0,012$) ve toplam ($r=0,389^*$, $p=0,028$) skorları arasında pozitif korelasyon bulundu. HOMA indeksi ile cinsel taciz ($r=0,440^*$, $p=0,012$) arasında da pozitif korelasyon vardı.

İnsülin ile kolesterol ($r=-0,401$, $p=0,023$) düzeyi arasında negatif korelasyon bulundu.

HOMA indeksi ile LDL ($r=-0,389^*$, $p=0,028$) ve kolesterol ($r=-0,415$, $p=0,018$) düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu.

Oreksin düzeyi ile CTQ alt gruplarından duygusal istismar ($r=0,357^*$, $p=0,045$), fiziksel ihmal ($r=0,488^{**}$, $p=0,005$), emosyonel ihmal ($r=0,499^{**}$, $p=0,004$) ve toplam ($r=0,408^*$, $p=0,021$) skorları arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

4.13.3. Kontrol grubunda korelasyon incelemeleri

HADÖ puanı ile sigara süresi ($r=0,385^*$, $p=0,030$) ve günlük içilen sigara miktarı ($r=0,384^*$, $p=0,030$) arasında pozitif korelasyon bulundu.

HDDÖ puanı ve CTQ alt gruplarından emosyonel ihmal ($r=0,382^*$, $p=0,031$) skoru arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

HDDÖ puanı ile ağırlık ($r=0,370^*$, $p=0,037$), yağsız beden kütlesi ($r=0,360^*$, $p=0,043$), metabolizma hızı ($r=0,381^*$, $p=0,031$), BKİ ($r=0,392^*$, $p=0,027$), bel çevresi ($r=0,458^{**}$, $p=0,008$) arasında pozitif korelasyon bulundu.

HADÖ puanı ile yağ yüzdesi ($r=-0,374^*$, $p=0,035$) arasında negatif korelasyon bulundu.

SİGH Ham puanı ile metabolizma hızı ($r=0,365^*$, $p=0,040$) ve yağsız beden kütlesi ($r=0,374^*$, $p=0,035$) arasında pozitif korelasyon bulundu.

SİGH toplam skoru ile metabolizma hızı ($r=0,428^*$, $p=0,015$) ve yağsız beden kütlesi ($r=0,459^{**}$, $p=0,008$) arasında pozitif korelasyon bulundu.

HOMA indeksi ile LDL ($r=0,357^*$, $p=0,045$), kolesterol ($r=0,432^*$, $p=0,013$) ve trigliserit ($r=0,368^*$, $p=0,038$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu.

İnsülin ile kolesterol ($r=0,442^*$, $p=0,11$), LDL ($r=0,366^*$, $p=0,040$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

NPY düzeyi ile CTQ alt gruplarından fiziksel ihmal ($r=0,365^*$, $p=0,040$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

NPY düzeyi ile kolesterol ($r=0,373^*$, $p=0,035$) ve HDL ($r=0,564^{**}$, $p=0,001$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Oreksin ile CTQ alt gruplarından emosyonel ihmal ($r=0,351^*$, $p=0,049$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Oreksin ile LDL düzeyi ($r=0,380^*$, $p=0,032$) arasında pozitif korelasyon bulundu.

4.14. BULGULARIN ÖZETİ

1. Tedavi ile CTQ alt puanlarından bazılarında düşme olduğu, bazılarında tedavi sonrası puanların kontrollerinkinden farksız hale geldiği ve toplam puanda düşme olduğu gözlemlendi. Yani hastaların çocukluk çağı travmalarıyla ilgili değerlendirmelerinin tedaviyle değiştiği tespit edildi.
2. Hastaların ağırlığı, BKİ kontrollerinkinden yüksekti. Yağsız beden kütlesi ve metabolizma hızı tedavi öncesi kontrollerinkinden farksız iken tedavi sonrası kontrollerinkinden yüksek hale gelmişti. Ancak tedavi ile değişim olmamıştı.
3. Hastalarda kolesterol ve HDL düzeyleri antidepresan tedavi ile yükselmişti.
4. Hastaların NPY düzeyi kontrollerinkinden düşüktü, tedavi ile yükselmekte ve kontrollerinkine yaklaşmaktaydı.
5. İnsülin düzeyi ve HOMA indeksi, tedaviyle düşme eğilimindeydi, tedavi öncesi kontrollerinkinden farksız iken tedavi sonrası kontrollerinkinden düşük hale gelmişti.
6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası oreksin, kolesistokinin düzeyleri arasında fark yoktu.

7. Tedavi öncesinde oreksin düzeyi kontrollerinkinden yüksek olma eğilimindeydi ($p=0.050$). Ancak BKİ'nin etkisi kontrol edilerek istatistik yapıldığında bu yükseklik ortadan kalkmıştı.
8. Fluoksetin ve sertralin kullanan hastalarda vücut ölçümlerinde, biyokimyasal ve hormonal değerlerde değişim olmamıştı.
9. Essitalopram kullanan hastalarda bel çevresi, kolesterol, HDL, NPY düzeylerinde yükselme, açlık kan şekerinde ise tedaviyle düşme görüldü.
10. Venlafaksin kullanan hastaların nöropeptid Y düzeyinde yükselme görüldü.
11. Depresyon tanısı olan hastalarda ağırlık, yağ kütlesi, BKİ, bel çevresi ve NPY düzeyleri tedaviyle yükselmişti. Anksiyete belirtilerinin ön planda olduğu hastalarda ise tedavi ile vücut ölçümleri, biyokimyasal ve hormonal değerlerde değişim olmamıştı.
12. Kadınların tedavi sonrası kolesterol, HDL ve NPY düzeylerinin arttığı, erkeklerde tedaviyle değişiklik olmadığı bulundu.
13. Hastalık süresi ve şiddeti (depresyon ve anksiyete şiddeti) arttıkça çocukluk çağı travma ölçeği skorları artmaktaydı.
14. Hastalarda oreksin ile ağırlık arasında pozitif korelasyon, oreksin ile kolesistokinin arasında negatif korelasyon bulundu.
15. Hastalarda tedavi sonrasında travmatik yaşantı skorları ile oreksin ve insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı.

5-TARTIŞMA

5.1. Hastalığın ve antidepresanların vücut ölçümleri üzerine etkileri

Bu çalışmanın ana amacı depresyon ve anksiyete gibi yaygın psikiyatrik hastalıklarda antidepresan kullanımı ile kilo artışının ilişkisini ve bunun altında yatan metabolik mekanizmaları araştırmaktı. Öncelikle hastalardaki vücut ölçümleri ile ilgili bulgulara bakıldığında bulgulardan birisi tedavi öncesinde ve sonrasında hastaların vücut ağırlığının ve BKİ'nin kontrollerinkinden yüksek oluşuydu. Yani ilaç tedavisinden önce de hastaların kilo artışı var gibi görünmekteydi. Bu durum hasta ve kontrol seçimiyle de ilişkili olabilmekle birlikte, hastaların rastgele seçilmiş sağlıklı kontrollerden yüksek vücut ağırlığına sahip olmaları yine de dikkat çeken bir bulgudur. Şizofreni, bipolar bozukluk gibi kronik, ciddi ruhsal rahatsızlıkları olan hastalarda kilo artışının olduğu ve bu durumun mortalite ve morbiditeyi etkileyen bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (1). Bu çalışmanın bulgusu, anksiyete ve depresif

bozukluklarda da tedaviden bağımsız kilo artışının olduğuna dikkat çekmektedir. Hastalarda vücut ağırlığının fazla oluşunun pek çok nedeni olabilir. Hastalık nedeniyle ortaya çıkan yaşam tarzı değişiklikleri (27), iştah, uyku ve aktivite değişiklikleri gibi hastalık belirtileri rol oynayabilir. Nitekim çalışmamızda hastalarda depresyon belirtilerini daha detaylı değerlendiren SIGH-SAD'nin uyku, iştah ve aktiviteyi değerlendiren atipi alt puanı ile vücut ağırlığı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Yani iştah ve uyku artışı, aktivitenin azalması depresif hastalarda kilo artışı ile ilişkili gibi görünmektedir. Kontrollerde bile depresif belirti şiddeti ile vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi gibi değerler arasında pozitif korelasyon vardı. Yani depresif belirtiler tanısız düzeyde depresyonu olmayan kişilerde bile kilo artışı ile ilişkili olabilir. Önceki çalışmalarda da genel popülasyonda artmış depresif semptomlar kilo alımı ile ilişkilendirilmiştir (177). Depresyonla özellikle de bel çevresinde artış ilişkilendirilmiş ve metabolik sendrom ve diyabet gelişimine neden olabileceği ileri sürülmüştür (178).

Psikotrop ilaç tedavilerinin kilo alımı ile ilişkisi halen araştırılmakta olan bir konudur. Trisiklik antidepresanların kilo aldırması (44) bilinmektedir. Ancak SSRI'lar ile ilgili az sayıda ve çelişkili veriler vardır (179). Sık kullanılan antidepresanların vücut ağırlığı üzerine etkilerini araştırmak bu araştırmanın temel amaçlarından biridir. Bu çalışmada fluoksetin, sertralin, essitalopram gibi SSRI'lar ve venlafaksin kullanan hastalarda 8 haftalık tedaviden sonra vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresinde değişiklik olmadığı tespit edilmiştir. Öte yandan tedavi öncesinde hastaların yağ kütlesi yüksek, yağsız beden kütlesi ve metabolizma hızı kontrollerinkinden farksız iken, tedavi sonrasında yağ kütlesi farksız, yağsız beden kütlesi ve metabolizma hızı yüksek hale gelmiştir. Yani tedavi ile yağ kütlesi azalıp yağsız beden kütlesi ve metabolizma hızı artıyor gibi görünmektedir. Ancak tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişim tespit edilememiştir. Özetle bu çalışmada kullanılan antidepresanlar vücut ölçümleri üzerine 8 haftalık tedavi süresinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etki etmiyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte essitalopram kullanan hastalarda diğer ilaç gruplarına göre bel çevresinde artış görülmeyle birlikte, vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Buna benzer bir çalışma Yosmaoğlu ve arkadaşları (2013) tarafından SSRI kullanmasına karar verilen 14 erkek hastada yapılmıştır. Tedavi öncesi, 1.ay ve 3.ayda ölçümler yapılmış; vücut ağırlığında anlamlı bir artış yokken, ortalama bel /kalça oranı ve vücut yağ oranlarında artış bulunmuşlardır (168). Buna karşın literatürde antidepresan kullanımı ile kilo alımını gösteren çalışmalar da vardır. Postmenopozal 71809 kadınla yapılan bir çalışmada tedavi öncesi ve 3. yıldaki değerlendirmede hem depresif semptomlar hem de antidepresan kullanımı, yüksek BKİ

ve bel çevresi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuş. Bu çalışmada trisiklik, SSRI ve ikisini birlikte kullanan hastalar karşılaştırılmış, trisiklik antidepresan ve SSRI'ı beraber kullanan hastaların BKİ artışı diğerlerinden fazla bulunmuştur (170).

Aslında antidepresanların vücut ölçümleri üzerine etkisini araştıran çalışmalar az sayıda olsa da uzun süreli antidepresan kullanımının SSRI'ların bile kilo artışı, bel çevresi, vücut yağ kütlesi gibi ölçümlerde artış olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızda vücut ölçümlerinde belirgin bir değişiklik olmayışı tedavi süresinin kısalığı ile ilişkili olabilir. Daha uzun bir süre antidepresan kullanımının sonrasında ölçümler tekrarlanmış olsaydı muhtemelen kilo artışı tespit edilebilirdi. Nitekim uzun süreli antidepresan kullanımını değerlendiren önceki çalışmalarda kilo artışı tespit edilmiştir (180). Aslında essitalopram grubunda bel çevresinde artışın olması bu hipotezi desteklemektedir. Diğer antidepresan gruplarına bakıldığında da fluoksetin dahil hepsinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da rakamsal olarak bel çevresinin arttığı görülmektedir. Bel çevresi artışının metabolik risk faktörü olarak kilo artışından daha önemli olduğu düşünülürse, antidepresanların metabolik risk faktörlerini artırabileceğini söylemek yanlış olmaz.

Bu çalışmaya depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu, depresif mizaçlı uyum bozukluğu ve anksiyöz mizaçlı uyum bozukluğu tanısı olan hastalar alınmıştı. Bunlar içerisinde depresyon tanısı olan hastalarda tedaviyle ağırlık, yağ kütlesi, BKİ, bel çevresinin arttığı tespit edildi. Yani depresif hastalarda antidepresan tedavinin ağırlık, yağ kütlesi, bel çevresi gibi önemli metabolik parametreler üzerine etkisi daha belirgin gibi görünmektedir. Bu durum depresyonun anksiyeteye göre metabolik parametrelerde daha fazla bozulmaya neden olabileceği şeklinde de yorumlanabilir. Önceki çalışmalarda da metabolik sendromla depresyonun ilişkili olduğu ancak anksiyeteye ilişkin olmadığı bildirilmiştir (178). Bizim çalışmamızda da metabolik değişiklikler daha çok depresyonla ilişkili gibi görünmektedir.

5.2. Antidepresanların lipit profili üzerine etkileri

Çalışmamızda hastalarda kolesterol ve HDL düzeyleri antidepresan tedaviyle yükselmişti. Önceki çalışmaların bir kısmında depresif hastalarda antidepresan tedavi ile kolesterol düzeylerinde artış, HDL'de azalma bildirilmiştir (166, 168). Aslında bu bulgular

antidepresanların lipid profilini olumsuz yönde etkileyerek metabolik durumu kötüleştirdiğine dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde total kolesterol düzeyinde artış saptanmıştır. Ancak HDL düzeyinde de artış olması bu olumsuz etki hipoteziyle uyuşmamaktadır. Bu çelişkili bulguların nedeni hastalarımızın tanı ve kullanılan ilaçlar açısından homojen olmaması olabilir. Nitekim daha fazla sayıda homojen bir grup hastada yapılan bir çalışmada farklı SSRI'ların lipid profili üzerine etkilerinin farklı olduğu tespit edilmiştir. Beyazyüz ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada (2013) örneğin paroksetinle total kolesterol ve trigliserit düzeyi artarken, fluoksetinle düşme olmuştur (181). Bizim çalışmamıza benzer şekilde çok sayıda SSRI'ın kullanıldığı Yosmaoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında (2013) da total kolesterolde artma ve HDL düzeyinde de sınırda yükselme tespit edilmiştir (168). Çalışmamızda ilaç grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de essitalopram kullanan hastalarda kolesterol ve HDL düzeylerinde artış tespit edildi. Ancak bu alt gruplardaki denek sayısının az olması farklı SSRI'ların etkileriyle ilişkili yorum yapmayı zorlaştırmaktadır. Yine de farklı SSRI'ların lipid profili üzerine etkilerinin farklı olacağı söylenebilir.

5.3.Antidepresanların hormonlar üzerine olan etkileri

NÖROPEPTİD Y

Çalışmamızın temel bulgularından biri de hastalarda NPY düzeyinin kontrollerden düşük olması ve tedavi ile yükselmesiydi. NPY'nin beslenmenin yanı sıra, merkezi otonom işlevler, öğrenme, stres yanıtları, cinsel ve motor davranışlar da dahil olmak üzere birçok nöroendokrin işlevin düzenlenmesinde görev aldığı gösterilmiştir (115). NPY sistemindeki bozulmanın depresyon, TSSB gibi stresle ilişkili bozuklukların patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (182). Dahası prelinik ve klinik çalışmalar NPY'nin antidepresan ve anksiyolitik etkilerinin olduğunu ve kendisinin veya reseptör aktivitesini etkileyen maddelerin yeni bir antidepresan olarak umut vaat ettiğini öne sürmektedir (183). Bu çalışmaların dayanağı bu grup hastalıklarda NPY düzeyinin düşük olması (130) ve antidepresan tedavi ile yükselmesidir. Antidepresan tedavinin deneysel modeli merkezi NPY sentezinin upregulasyonunu gösterirken, depresyon hayvan modelinde baskılanmış merkezi NPY düzeyi görüldüğü ortak görüş olarak bildirilmiştir (130). Hayvan modellerinde antidepresan benzeri etki yapan tedaviler NPY ve/veya NPY R1 reseptörünü kodlayan mRNA düzeylerinde artış yapmaktadır. Bu da NPY'nin hücre proliferasyonunu stimüle edip antidepresan benzeri etkiyi indüklediğini desteklemektedir (184). Nikisch ve arkadaşları (2005) sitalopram tedavisi ile ve başka bir çalışmalarında da EKT ile BOS NPY düzeyinin arttığını bildirmişlerdir (185, 186). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde

depresyon, anksiyete ve uyum bozukluğu gibi stresle ilişkili bozuklukları olan hasta grubunda düşük NPY düzeyi bulunmuş ve antidepresan tedavi ile artış tespit edilmiştir.

Depresyon gibi stresle ilişkili bozukluklarda NPY düzeyinin düşük olması muhtemelen NPY'nin strese cevap sistemindeki rolü ve HPA eksen üzerine antagonistik etkisi ile ilişkili olabilir. NPY hem santral hem de sistematik olarak strese cevap olarak salgılanır (187, 188). Bir stres karşısında, stres ve anksiyeteyi yöneten beyin bölgelerinde NPY ve reseptörlerinin ekspresyonu olur. NPY'nin prostres transmitterlerini baskılayarak merkezi sinir sistemi aktivitesinde azalmaya neden olduğu ve bu sayede stres ve anksiyeteye yanıtı kontrol ettiği kabul edilmektedir (125).

Çalışmalar periferik veya merkezi sinir sistemi yoluyla NPY verilmesinin HPA ekseninin aşırı uyarılmasını tersine çevirebileceğini göstermiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda NPY'nin merkezi olarak uygulanmasının, artmış CRH'nın anksiyojenik etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir (123, 189). İnsanlarda da NPY'nin HPA eksen aktivitesini baskıladığı, bunu da CRH, ACTH veya kortizol salgılamasını azaltarak yapabileceği bildirilmiştir (190, 191).

Depresyonda HPA ekseninde aşırı uyarılma görülür ve bununla uyumlu olarak depresif hastalarda NPY'nin azalmış olduğu bildirilmiştir. Bunu destekler nitelikte bir bulgu; antidepresan ilaçların ve EKT'nin insan ve hayvan modellerinde NPY'yi artırmasıdır (186, 192). NPY sinyallemedeki değişiklikler ile majör depresif bozukluk arasındaki ilişki pek çok bulgu ile desteklenmiştir (193). Depresyonda tedavi ile HPA eksen aktivitesinin normale döndüğü bilinmektedir. NPY'nin de yükselip kontrollerinkine yaklaşması HPA aktivitesinin normalize olması ile ilişkili olabilir.

Ayrıca NPY'nin hipotalamusun paraventriküler nükleusuna ve intrakranial ventriküllere direk enjeksiyonu oreksijeniktir (119, 120). Güçlü bir şekilde besin alımını indükler, bu da kilo alımına neden olur (194). Fare ve maymun çalışmaları tekrarlayan stres, yüksek yağ, yüksek şekerli diyetin, NPY salgılanmasını uyararak karın bölgesinde yağ birikmesine neden olduğunu göstermiştir (188). Vücut ağırlık kontrolünün homeostatik modeline göre (195) düşük hipotalamik NPY düzeyleri iştah azalmasına neden olur ve iştah azalması depresyonda sıklıkla görülür. Dolayısıyla literatürdekine benzer şekilde çalışmamızda hastalarda NPY düzeyinin düşük olması bu hastalardaki iştah azalması ile ilişkili olabilir. Öte yandan bu hastalarda genellikle vücut ağırlığının artmış olduğunu düşünürsek, artmış vücut ağırlığını kontrol etmeye

yönelik olarak oreksijenik etkili NPY'nin azalması beklenir. Çalışmamızda hastalarda BKİ'nin kontrollerinkinden yüksek olması, hastalardaki NPY düşüklüğünün sadece BKİ yüksekliğiyle ilişkili olabileceğini düşündürebilir. Ancak istatistiksel olarak BKİ'nin etkisini kontrol ederek düzeltilmiş NPY düzeylerini karşılaştırdığımızda da aynı sonucu bulduk. Dolayısıyla genel olarak bu hastalardaki kilo artışının etkisi olabileceği gibi, kilo artışından bağımsız olarak NPY'nin depresyon patofizyolojisiyle ilişkisi var gibi görünmektedir.

Normal ve patolojik santral sinir sistemi fonksiyonunda immün sistemin de multiple rollerinin olduğuyla ilgili kanıtlar gittikçe artmaktadır (196, 197). Nöropeptiderjik sinyaller de immün sistemin kontrolü altında gibi gözükmektedir. Sağlıklı kişilerde plazma immunglobulinleri ve antibodileri anahtar nöropeptidler ve peptid hormonlar üzerine bağlayıcı özellikler gösterirler ki bunlar iştah ve emosyonların düzenlenmesinde rol oynar. Bunların içinde NPY de vardır. Garcia ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada NPY-reaktif IgG düzeylerinin düşüklüğü MDD'nin şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca NPY-reaktif IgG affinitesindeki artış düşük BKİ ve azalmış iştahla ilişkili bulunmuştur. Sonuçta NPY-otoantikor'larının düzeyi ve afinitesi majör depresif bozuklukta hem mood hem iştah ile ilişkili bulunmuştur. (198). Dolayısıyla NPY düşüklüğü depresif bozukluklardaki immün sistem değişiklikleri ile de ilişkili olabilir. Zira depresyon ve anksiyete gibi kronik stresin rol oynadığı bozukluklarda immün sistemin baskılandığı bilinmektedir.

Kemirgen modelleri ile yapılan çalışmalar özellikle NPY'nin periferik eylemleri üzerinde yoğunlaşırken, son zamanlarda araştırmacılar laboratuvar koşullarında strese bağlı artan merkezi NPY düzeyinin özellikle yüksek yağ, yüksek glukoz düzeyleri ile birlikte ateroskleroz, obezite ve metabolik sendrom benzeri durumların oluşumuna aracılık ettiğini göstermişlerdir (199). Bizim çalışmamızdaki tedavi ile NPY yükselmesi bulgusu antidepresan tedavi ile bu metabolik risklerin arttığına da dikkat çekebilir. Bu bulgu, antidepresanların iştahı artırdığı ve uzun süreli kullanımı ile kilo alımına neden olduğu bilgisini destekleyebilir. Venlafaksin ve essitalopram kullanan hastalarda NPY düzeyinin arttığı, fluoksetin ve sertralin kullanan hastalarda NPY düzeyinde değişiklik olmadığı görüldü. Bu durum NPY'nin iştah açıcı etkisi ile ilişkili olabilir, venlafaksin ve essitalopramın daha fazla iştahı artırdığı ve kilo alımına olan eğilimi daha fazla artırdığı şeklinde yorumlanabilir.

OREKSİN, KOLESİSTOKİNİN

Çalışmamızda oreksin ile ilgili bulgulara bakıldığında hastalarda tedavi öncesinde oreksin düzeyi kontrollerinkinden yüksek olma eğilimindeydi ($p=0.050$). Ancak BKİ'nin etkisi kontrol edilerek istatistik yapıldığında bu yükseklik ortadan kalkmıştı. Oreksin ile ağırlık arasında pozitif korelasyon, oreksin ile kolesistokinin arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca hastalarda oreksin ile CTQ alt gruplarından duygusal istismar, fiziksel ihmal, emosyonel ihmal ve toplam skorları arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş olup, kontrollerde de oreksin ile CTQ alt gruplarından emosyonel ihmal skoru arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Oreksinler beslenme, uyku ve uyanıklık gibi birçok kompleks davranışın düzenlenmesinde rol alan hipotalamik peptidlerdir (88). Oreksinlerin, beslenme davranışı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan leptin gibi anoreksijenik ve NPY gibi oreksijenik peptidlerle karşılıklı etkileşimi olduğu gösterilmiştir (89).

Oreksinler ve psikiyatrik hastalıklarla ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Oreksinin fizyolojik şartlarda total vücut enerji ve glukoz homeostasisini sürdürmede önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (200). Ancak depresif hallerdeki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar çıkmıştır. Bu da insan çalışmalarında oreksin A düzeyine günde bir kez bakılmasına, oysa oreksinlerin 24 saat içerisinde sirkadiyen ritimle değişik düzeylerde salgılanmasına bağlanmıştır (201, 202). Mevcut çalışmalarda BOS Oreksin-A ve B düzeylerini ölçecek standardize bir prosedür olmadığı için oreksinerjik sistemin depresyon patofizyolojisindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Dolayısıyla bizim çalışmamızda da yaptığımız gibi tek ölçüm muhtemel değişimi göstermek için yeterli olmamış olabilir. Yine de bu çalışmanın sonuçlarına göre hastalarda oreksin düzeyinin yüksek olma eğiliminde olduğu ve tedaviyle kontrollerinkine yaklaştığı söylenebilir. Bu hastalardaki, hastalığın etkisiyle oluşan kilo artışının oreksin yüksekliği eğilimiyle ilişkili olduğu düşünülebilir. Nitekim oreksin düzeyi ile vücut ağırlığı arasında pozitif korelasyon olması bu hipotezi desteklemektedir.

CCK, gastrointestinal besinin hacmine ve kimyasal yapısına bağlı olarak salgılanan kısa dönem periferik tokluk faktörlerinden biridir. Kemirgenlerde ve maymunlarda besin alımını doza bağlı olarak azaltır (203). Potansiyel tokluk ajanı olarak tanımlanmıştır (204). Kolesistokinin anoreksijenik, oreksin oreksijenik nöropeptiddir. Çalışmamızda oreksin ile kolesistokinin arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Dolayısıyla kolesistokinin gibi anoreksijenik bir

peptide oreksijenik etkili oreksinin negatif korelasyon göstermesi beklenen bir bulgudur. Benzer şekilde insülin ile NPY arasında da negatif ilişki vardı.

Çalışmamızda saptadığımız oreksin ile ilgili çocukluk çağı travmaları ölçeği alt gruplarından fiziksel ihmal, duygusal istismar, emosyonel ihmal ve toplam skorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca sağlıklı kontrollerde de oreksin ile çocukluk çağı travmaları emosyonel ihmal ile de pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu ilişki ile ilgili literatürde başka bir çalışmaya rastlanmamış olup oreksinin çocukluk çağı travmaları şiddeti ile ilgili biyolojik bir marker olarak kullanılabileceği düşünülebilir.

İNSÜLİN

İnsülin düzeyi ve HOMA indeksi tedavi öncesi kontrollerinkinden farksız iken tedavi sonrası kontrollerinkinden düşük hale gelmişti, tedaviyle de düşme eğilimindeydi. İnsülin düzeyi ve HOMA-IR indeksinin yüksekliği artmış diyabet riski ile ilişkilidir (205). Dolayısıyla 8 haftalık antidepresan tedavi ile insülin düzeyi ve HOMA-IR indeksinde düşme olması bu süredeki SSRI kullanımının diyabet riskini azalttığı şeklinde yorumlanabilir.

Antidepresanların insülin duyarlılığı ve glukoz homeostasisi üzerine etkileri konusundaki çalışmaların bulguları çelişkilidir. Son zamanlarda yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda antidepresan kullanımının diyabet gelişim riskini artırdığını ileri süren indirek kanıtlar gösterilmiştir (159, 206). Bir vaka kontrol çalışmasında SSRI kullanımının Tip 2 diyabet gelişim riskini artırdığı gösterilmiştir (160). SNRI'lar ile tedavide de yine aynı etki görülmüştür. Kısa süreli de olsa (6 hafta) sertralin ve venlafaksin tedavisi ile insülin düzeyi ve HOMA indeksinde değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (162). Öte yandan özellikle SSRI grubu antidepresan kullanımının diyabeti olan ve olmayan depresif hastalarda glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerinin olduğu da gösterilmiştir (207, 208). SSRI'ların düşük doğum ağırlıklı ratlarda insülin rezistansını düzelttiği bildirilmiştir (209).

Bizim çalışmamız da 8 haftalık SSRI tedavisinin glukoz-insülin metabolizması üzerine olumlu etkilerinin olabileceğine işaret etmektedir. Antidepresan kullanımı ile diyabet riskinde artışa dikkat çeken çalışmalar genellikle geniş popülasyonlarda diyabet ile antidepresan kullanımının ilişkisini gösteren çalışmalardır (159, 206). Yani antidepresan kullanımı öncesi ve sonrası glukoz metabolizmasını değerlendiren çalışmaların çoğu ya etki olmadığını ya da olumlu etki

olduğunu göstermiştir. Aslında bu metodolojiyle yapılmış uzun dönemli uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bununla beraber depresyonun insülin rezistansı ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar gittikçe artmaktadır ve depresyon diyabet ilişkisi daha netleşmiş gibi görünmektedir (210). Pearson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 26-36 yaşları arasında 1732 hastada depresif bozuklukla insülin rezistansı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (211). Ayrıca hayvan çalışmalarında kronik stres, kilo artışı yapmaksızın insülin duyarlılığında azalmaya neden olmaktadır (212). İnsülin rezistansı oluşumunda majör depresif bozukluk hastalarındaki HPA aksın bozulmasının rol oynayabileceği düşünülmektedir (213). Davranışsal düzeyde depresyondaki iştah ve uyku değişiklikleri ve aktivite azalması gibi belirtilerin glukoz metabolizmasında bozulmaya neden olabileceği (214), moleküler düzeyde ise depresyondaki nöroendokrin ve inflamatuvar cevapların aktivasyonun diyabet gelişimine neden olabileceği öne sürülmüştür (215). Yine 71809 postmenapozal kadınla yapılan bir çalışmada, 1950 kadının tedavi öncesi, 1. yıl ve 3. yılda metabolik ölçülerine bakıldığında, depresif semptomların artışı, serum insülin düzeyi artışı ve insülin rezistansı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (170).

Özetle depresyon glukoz metabolizmasında bozulma ile ilişkiliyken, antidepresan kullanımının glukoz metabolizması üzerine etkileri net anlaşılamamış gibi görünmektedir. Bizim çalışmamız sadece depresif hastalardan oluşmadığı için bu ilişki gösterilememiştir. Ancak çalışmamızın bulguları, kısa süreli antidepresan kullanımının glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerinin olacağına dair kanıtlar sunmuş olabilir.

Öte yandan anoreksijenik etkili insülin düzeyinin antidepresan tedavi ile düşmesi, oreksijenik etkili NPY düzeyinin artması ile paralel bir şekilde antidepresanların iştah sistemi üzerine etkisi ile ilişkili olabilir. Nitekim insülin ile NPY düzeyi arasında da negatif korelasyon bulunmuştur.

5.4.Çocukluk çağı travmaları ölçeği ile ilgili bulgular

Hastalarda travma ölçeği skorları tedavi öncesinde yüksekken antidepresan tedavi sonrası bazı alt grupların skorlarında ve toplam skorda düşme görüldü. Aynı zamanda hastalık süresi ve şiddeti ne kadar yüksekse travma ölçeği skorları da o kadar yüksekti. Yani hastalar hastalık şiddetiyle ilişkili olarak çocukluk çağı yaşantılarını daha travmatik algılamaktaydı. Tedavi ile

bu algı normalize oluyor gibi görünmekteydi. Ayrıca bu bulgular SSRI'ların antidepresan, anksiyolitik etkileri yanında eşik altı travma sonrası stres bozukluğu belirtilerini azalttığı şeklinde de yorumlanabilir.

Travmatik yaşantılar ölçeği puanları ile oreksin ve insülin düzeyleri arasında pozitif ilişkinin olması da bu çalışmanın ilginç bulgularından birisidir. Ancak bu ilişkinin tedavi öncesinde yokken tedavi sonrasında ortaya çıkması, bu bulgu üzerinde yorum yapmayı zorlaştırmaktadır. Aslında tedavi sonrası bu yaşantıların daha gerçekçi değerlendirildiğini varsayarsak anlamlı bir ilişkiden söz edilebilir. İnsülin ve oreksin ile travma ilişkisi bu güne kadar pek araştırılmamış olan bir konudur. Travma sonrası stres bozukluğu olan 10 askerde yapılan bir çalışmada BOS ve plazma oreksin düzeyi düşük bulunmuş ve hastalık şiddeti ile negatif korelasyon tespit edilmiştir (114). Aslında bizim çalışmamızla ters bir bulgudur, ancak çalışma popülasyonlarının farklı hasta grupları olması kıyaslama yapmayı zorlaştırmaktadır. Ancak travma oreksin ilişkisi ileri araştırmalar için ilgi çekici bir konu olabilir.

Aynı zamanda çalışmamızda hastaların çocukluk çağı travmatik yaşantıları skoru kontrollere göre belirgin derecede yüksekti. Çocukluk dönemi stres ve travmatik yaşantılarının erişkinlik dönemindeki ruhsal ve bedensel sağlığı etkilediği bilinmektedir. Çocukluk dönemindeki stres, depresyon ve anksiyete bozukluklarının yanı sıra kardiovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, obezite, diyabet ve insülin rezistansı gibi fiziksel hastalıkların gelişiminde de rol oynamaktadır (216). Stres glukokortikoidlerle birlikte insülin salınımını da indüklemektedir (217). Travmatik erken yaşam olayları, çalışmamızdaki gibi depresyon ve anksiyete bozukluğunun etyolojisinde rol oynayabileceği gibi, bu hastalıklardaki metabolik değişikliklerle de ilişkili olabilir. Travmatik yaşantılar arttıkça insülin ve oreksin artışı olması muhtemel metabolik hastalıklara zemin hazırlıyor gibi görünmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları için katılımcı sayısı yeterli olmakla birlikte, ilaçlara ve tanımlara göre alt gruplara ayırdığımızda sayı azalmakta idi. Ayrıca hastalarda ve kontrollerde kadın/erkek oranı benzer olmakla birlikte, erkek katılımcıların sayısı azdı. Bu durum da

cinsiyete göre gruplara ayırıp analiz yaptığımızda erkeklerle ilgili yorum yapmayı zorlaştırdı. Hastaların ve kontrollerin BKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Ancak özellikle hormonal analizleri yaparken BKİ eş değişken olarak alınmış ve bu farklılığın etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı da oreksin gibi salınımı diüurnal ritim gösteren peptitleri bir kez ölçmüş olmamızdır. Muhtemel değişimleri bu nedenle tespit edememiş olabiliriz. Ayrıca bizim çalışmamızda belirlediğimiz 8 haftalık süre özellikle nöropeptidlerdeki etkilenmeyi göstermekte yeterli olmamış olabilir. Yine de benzer çalışmalarda alınan süreden daha uzundur ve bazı değişimleri tespit etmemizi sağlamıştır. Öte yandan bu hastalar 6 ay- 1 yıl gibi uzun sürelerle takip edilirse özellikle vücut ölçümleri üzerinde nasıl bir değişimin olacağı merak konusudur.

6-SONUÇ

Bu çalışma anksiyete ve depresif bozukluklarda tedaviden bağımsız kilo artışının olduğunu göstermektedir. Çalışmada kullanılan antidepresanlar vücut ölçümleri üzerine 8 haftalık tedavi süresinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etki etmiyor gibi görünmektedir. Tedavi öncesinde hastalarda NPY düzeyinin düşük olması ve oreksin düzeyinin yüksek olma eğilimi anksiyete ve depresif bozukluklarda, kilo alımı üzerine bu nöropeptidlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kilo artışından bağımsız olarak da NPY'nin depresyon patofizyolojisiyle ilişkisinin olabileceği görünmektedir. Antidepresan tedavi ile NPY düzeyinde yükselme, insülin düzeyinde ve HOMA indeksinde düşme olması da antidepresanların iştah sisteminde rol alan nöropeptidleri etkilediğini göstermektedir. Sonuç olarak anksiyete ve depresif belirtilerle giden hastalıklarda hem ilaçtan bağımsız metabolik değişiklikler hem de antidepresan ilaçların metabolik etkileri olmaktadır. Bu konuya dair daha geniş örneklemler ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists 2009;24:412-24.

2. Lambert TJ, Newcomer JW. Are the cardiometabolic complications of schizophrenia still neglected? Barriers to care. *The Medical journal of Australia* 2009;190:S39-42.
3. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia research* 2005;80:19-32.
4. Brady KT. Weight gain associated with psychotropic drugs. *Southern medical journal* 1989;82:611-7.
5. Umbricht D, Kane JM. Medical complications of new antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bulletin* 1996;22:475-83.
6. Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;21:5-9.
7. Nihalani N, Schwartz TL, Siddiqui UA, Megna JL. Obesity and psychotropics. *CNS neuroscience & therapeutics* 2012;18:57-63.
8. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997;13:23-9.
9. Himmerich H, Fulda S, Kunzel HE, et al. Ghrelin plasma levels during psychopharmacological treatment. *Neuropsychobiology* 2005;52:11-6.
10. Hosojima H, Togo T, Odawara T, et al. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 2006;20:75-9.
11. Murashita M, Kusumi I, Inoue T, et al. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:106-10.
12. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *Journal of Clinical Investigation* 2007;117:13-23.
13. Ahima RS. Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. *The Journal of clinical investigation* 2008;118:2380.
14. Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science* 2005;307:1909-14.
15. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American heart journal* 2005;150(6):1115-21.
16. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in

schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. Schizophrenia research 2005;80:45-53.

17. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. Journal of affective disorders 2002;68:167-81.

18. Fenton WS, Stover ES. Mood disorders: cardiovascular and diabetes comorbidity. Current opinion in psychiatry 2006;19:421-7.

19. Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, et al. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. American journal of preventive medicine 2009;36:341-50.

20. Dickerson FB, Brown CH, Kreyenbuhl JA, et al. Obesity among individuals with serious mental illness. Acta psychiatrica Scandinavica 2006;113:306-13.

21. Sicras A, Rejas J, Navarro R, Serrat J, Blanca M. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a cross-sectional assessment of a Health Management Organization database. Bipolar disorders 2008;10:607-16.

22. M DEH, Schreurs V, Vancampfort D, R VANW. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association 2009;8:15-22.

23. Candan, Z.A, Baştürk, M. Şizofrenili hastalarda metabolik sendrom, yaşam kalitesi ve ilişkisi: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.

24. Yıldız. B, Turan, T. İki uçlu duygudurum bozukluğunda metabolik sendrom ve hipotalamo-pitüiter-adrenal eksenle ilişkisi: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.

25. Alberti, K., P. Zimmet, and J. Shaw, Metabolic syndrome a new world wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabetic Medicine 2006;23:469-80.

26. Muir-Cochrane E. Medical co-morbidity risk factors and barriers to care for people with schizophrenia. Journal of psychiatric and mental health nursing 2006;13:447-52.

27. Tschoner A, Engl J, Laimer M, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. International journal of clinical practice 2007;61:1356-70.

28. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity 2002;26:137-41.

29. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *The American journal of psychiatry* 1999;156:1686-96.
30. Association AD. American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
31. Wirshing DA, Pierre JM, Erhart SM, Boyd JA. Understanding the new and evolving profile of adverse drug effects in schizophrenia. *The Psychiatric clinics of North America* 2003;26:165-90.
32. Lean ME, Pajonk FG. Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1597-605.
33. Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *The American journal of psychiatry* 1999;156:312-4.
34. Torrent C, Amann B, Sanchez-Moreno J, et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2008;118:4-18.
35. Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45:771-91.
36. Baptista T, Teneud L, Contreras Q, et al. Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:35-44.
37. Lampl Y, Eshel Y, Rapaport A, Sarova-Pinhas I. Weight gain, increased appetite, and excessive food intake induced by carbamazepine. *Clinical neuropharmacology* 1991;14:251-5.
38. Luef G, Abraham I, Haslinger M, et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *Journal of neurology* 2002;249:835-41.
39. Mojtabai R, Olfson M. National trends in long-term use of antidepressant medications: results from the US National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of clinical psychiatry* 2014;75:169-177.
40. Işık E, Temel UTG. *Klinik Psikofarmakoloji*. Golden Medya, Ankara 2009.
41. Bondolfi G, Aubry JM, Golaz J, Gex-Fabry M, Gervasoni N, Bertschy G. A stepwise drug treatment algorithm to obtain complete remission in depression: a Geneva study. *Swiss medical weekly* 2006;136:78-85.

42. Gartlehner G, Hansen RA, Carey TS, Lohr KN, Gaynes BN, Randolph LC. Discontinuation rates for selective serotonin reuptake inhibitors and other second-generation antidepressants in outpatients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *International clinical psychopharmacology* 2005;20:59-69.
43. Köroğlu E, Güleç C. *Psikiyatri Temel Kitabı* (1. Baskı). Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1997.
44. Cantu T, Korek J. Monoamine oxidase inhibitors and weight gain. *The Annals of Pharmacotherapy* 1988;22:755-9.
45. Montvale N. *Physicians Desk Reference*. Medical Economics Company Inc 2000.
46. Albert U, Aguglia E, Maina G, Bogetto F. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *The Journal of clinical psychiatry* 2002;63:1004-9.
47. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of General Psychiatry* 1990;47:411.
48. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *The Journal of clinical psychiatry* 2001;62:256-60.
49. Goldstein DJ, Rampey AH, Jr., Enas GG, Potvin JH, Fludzinski LA, Levine LR. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 1994;18:129-35.
50. Wadden TA, Foster GD. Behavioral treatment of obesity. *The Medical clinics of North America* 2000;84:441-61.
51. Borrelli B, Spring B, Niaura R, Kristeller J, Ockene JK, Keuthen NJ. Weight suppression and weight rebound in ex-smokers treated with fluoxetine. *Journal of consulting and clinical psychology* 1999;67:124-31.
52. Spring B, Wurtman J, Wurtman R, et al. Efficacies of dexfenfluramine and fluoxetine in preventing weight gain after smoking cessation. *The American journal of clinical nutrition* 1995;62:1181-7.
53. Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, et al. Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Pediatrics* 1999;104:e61-e.

54. Tollefson GD, Holman SL, Sayler ME, Potvin JH. Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *The Journal of clinical psychiatry* 1994;55:50-9.
55. Chouinard G, Saxena B, Belanger MC, et al. A Canadian multicenter, double-blind study of paroxetine and fluoxetine in major depressive disorder. *Journal of affective disorders* 1999;54(1-2):39-48.
56. Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *The American journal of psychiatry* 1999;156:1170-6.
57. Sussman N, Ginsberg D. Weight effects of nefazodone, bupropion, mirtazapine, and venlafaxine: a review of available evidence. *Primary Psychiatry* 2000;7:33-4.
58. Fava M. Weight gain and antidepressants. *The Journal of clinical psychiatry* 2000;61:37-41.
59. Finkel SI, Richter EM, Clary CM, Batzar E. Comparative efficacy of sertraline vs. fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 1999;7:221-7.
60. Kupfer DJ, Coble PA, Rubinstein D. Changes in weight during treatment for depression. *Psychosomatic medicine* 1979;41:535-44.
61. Rosalinda T. Change in weight during a one-year trial with fluoxetine. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1992;53:259-67.
62. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, et al. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2000;23:13-9.
63. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Annals of Internal Medicine* 2005;142:532-46.
64. Bouwer CD, Harvey BH. Phasic craving for carbohydrate observed with citalopram. *International clinical psychopharmacology* 1996;11:273-8.
65. Guerdjikova AI, McElroy SL, Kotwal R, et al. High-dose escitalopram in the treatment of binge-eating disorder with obesity: a placebo-controlled monotherapy trial. *Human psychopharmacology* 2008;23:1-11.
66. Kasper S, Lemming OM, de Swart H. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder in elderly patients. *Neuropsychobiology* 2006;54:152-9.

67. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Koethe D, Pollmacher T. Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:220-5.
68. Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group. *The Journal of clinical psychiatry* 1999;60:22-8.
69. Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *The Journal of clinical psychiatry* 2000;61:656-63.
70. Strosberg AD, Pietri-Rouxel F. Function and regulation of the beta 3-adrenoceptor. *Trends in pharmacological sciences* 1996;17:373-81.
71. Goodwin GM. How do antidepressants affect serotonin receptors? The role of serotonin receptors in the therapeutic and side effect profile of the SSRIs. *The Journal of clinical psychiatry* 1996;57:9-13.
72. Stahl SM. Depression and bipolar disorder: Stahl's essential psychopharmacology: Cambridge University Press; 2008.
73. Sargent PA, Sharpley AL, Williams C, Goodall EM, Cowen PJ. 5-HT_{2C} receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects. *Psychopharmacology* 1997;133:309-12.
74. Casey DE, Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry* 2001;62:4-10.
75. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta psychiatrica Scandinavica* 1999;100:3-16.
76. Cerami A, Ikeda Y, Le Trang N, Hotez PJ, Beutler B. Weight loss associated with an endotoxin-induced mediator from peritoneal macrophages: the role of cachectin (tumor necrosis factor). *Immunology letters* 1985;11:173-7.
77. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
78. Parker JA, Bloom SR. Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharmacology* 2012;63:18-30.
79. Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal regulation of food intake. *Physiological reviews* 2005;85:1131-58.

80. Berthoud H-R, Seeley RJ. Neural and metabolic control of macronutrient intake: Proceedings of the Nutrition Society 2012;71, 390-400.
81. Campfield LA. Central mechanisms responsible for the actions of OB protein (leptin) on food intake, metabolism and body energy storage 2000; 26:12-20.
82. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases 2008;18:158-68.
83. Harrold JA, Dovey TM, Blundell JE, Halford JC. CNS regulation of appetite. Neuropharmacology 2012;63:3-17.
84. Arora S. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity a review. Neuropeptides 2006;40:375-401.
85. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1998;95:322-7.
86. Nishino S. The hypocretin/orexin system in health and disease. Biological psychiatry 2003;54:87-95.
87. Spinazzi R, Andreis PG, Rossi GP, Nussdorfer GG. Orexins in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Pharmacological reviews 2006;58:46-57.
88. Adamantidis A, de Lecea L. The hypocretins as sensors for metabolism and arousal. The Journal of physiology 2009;587:33-40.
89. Smart D, Jerman J. The physiology and pharmacology of the orexins. Pharmacology & therapeutics 2002;94:51-61.
90. Cutler DJ, Morris R, Sheridhar V, et al. Differential distribution of orexin-A and orexin-B immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. Peptides 1999;20:1455-70.
91. Kastin AJ, Akerstrom V. Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 1999;289:219-23.
92. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell 1998;92:573-85.
93. Smart D, Haynes AC, Williams G, Arch JR. Orexins and the treatment of obesity. European journal of pharmacology 2002;440:199-212.
94. Briski KP, Sylvester PW. Hypothalamic orexin-A-immunopositive neurons express Fos in response to central glucopenia. Neuroreport 2001;12:531-4.

95. Espana RA, Baldo BA, Kelley AE, Berridge CW. Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience* 2001;106:699-715.
96. Huang ZL, Qu WM, Li WD, et al. Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;98:9965-70.
97. Mieda M, Yanagisawa M. Sleep, feeding, and neuropeptides: roles of orexins and orexin receptors. *Current opinion in neurobiology* 2002;12:339-45.
98. Sakurai T. Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep medicine reviews* 2005;9:231-41.
99. Deutch AY, Bubser M. The orexins/hypocretins and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2007;33:1277-83.
100. Bonci A, Borgland S. Role of orexin/hypocretin and CRF in the formation of drug-dependent synaptic plasticity in the mesolimbic system. *Neuropharmacology* 2009;56:107-11.
101. Allard JS, Tizabi Y, Shaffery JP, Manaye K. Effects of rapid eye movement sleep deprivation on hypocretin neurons in the hypothalamus of a rat model of depression. *Neuropeptides* 2007;41:329-37.
102. Feng P, Vurbic D, Wu Z, Hu Y, Strohl KP. Changes in brain orexin levels in a rat model of depression induced by neonatal administration of clomipramine. *Journal of psychopharmacology* 2008;22:784-91.
103. Ito N, Yabe T, Gamo Y, et al. I.c.v. administration of orexin-A induces an antidepressive-like effect through hippocampal cell proliferation. *Neuroscience* 2008;157:720-32.
104. Salomon RM, Ripley B, Kennedy JS, et al. Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects. *Biological psychiatry* 2003;54:96-104.
105. Brundin L, Bjorkqvist M, Petersen A, Traskman-Bendz L. Reduced orexin levels in the cerebrospinal fluid of suicidal patients with major depressive disorder. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2007;17:573-9.
106. Brundin L, Bjorkqvist M, Traskman-Bendz L, Petersen A. Increased orexin levels in the cerebrospinal fluid the first year after a suicide attempt. *Journal of affective disorders* 2009;113:179-82.

107. Rotter A, Asemann R, Decker A, Kornhuber J, Biermann T. Orexin expression and promoter-methylation in peripheral blood of patients suffering from major depressive disorder. *Journal of affective disorders* 2011;131:186-92.
108. Schmidt FM, Arendt E, Steinmetzer A, et al. CSF-hypocretin-1 levels in patients with major depressive disorder compared to healthy controls. *Psychiatry research* 2011;190:240-3.
109. Schmidt FM, Brugel M, Kratzsch J, Strauss M, Sander C, Baum P, et al. Cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin A) levels in mania compared to unipolar depression and healthy controls. *Neuroscience letters* 2010;483:20-2.
110. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nature reviews Neuroscience* 2007;8:171-81.
111. Suzuki M, Beuckmann CT, Shikata K, Ogura H, Sawai T. Orexin-A (hypocretin-1) is possibly involved in generation of anxiety-like behavior. *Brain research* 2005;1044:116-21.
112. Singareddy R, Uhde T, Commissaris R. Differential effects of hypocretins on noise-alone versus potentiated startle responses. *Physiology & behavior* 2006;89:650-5.
113. Johnson PL, Truitt W, Fitz SD, et al. A key role for orexin in panic anxiety. *Nature medicine* 2010;16:111-5.
114. Strawn JR, Pyne-Geithman GJ, Ekhtor NN, et al. Low cerebrospinal fluid and plasma orexin-A (hypocretin-1) concentrations in combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:1001-7.
115. Gulec MY, Ozalmete OA, Ozturk M, Gulec H, Sayar K, Kose S. Plasma neuropeptide Y levels in medication naive adolescents with major depressive disorder. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2010;20:132-8.
116. Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides* 1999;33:329-38.
117. Rasmusson AM, Southwick SM, Hauger RL, Charney DS. Plasma neuropeptide Y (NPY) increases in humans in response to the alpha 2 antagonist yohimbine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 1998;19:95-8.
118. Lindner D, van Dieck J, Merten N, et al. GPC receptors and not ligands decide the binding mode in neuropeptide Y multireceptor/multiligand system. *Biochemistry* 2008;47:5905-14.
119. Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 1984;115:427-9.

120. Stanley BG, Leibowitz SF. Neuropeptide Y: stimulation of feeding and drinking by injection into the paraventricular nucleus. *Life sciences* 1984;35:2635-42.
121. Lindell SG, Schwandt ML, Sun H, et al. Functional NPY variation as a factor in stress resilience and alcohol consumption in rhesus macaques. *Archives of general psychiatry* 2010;67:423-31.
122. Zhou Z, Zhu G, Hariri AR, et al. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature* 2008;452:997-1001.
123. Britton KT, Southerland S, Van Uden E, Kirby D, Rivier J, Koob G. Anxiolytic activity of NPY receptor agonists in the conflict test. *Psychopharmacology* 1997;132:6-13.
124. Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression. *Neuropeptides* 2004;38:213-24.
125. Broqua P, Wettstein J, Rocher M, Gauthier-Martin B, Junien J. Behavioral effects of neuropeptide Y receptor agonists in the elevated plus-maze and fear-potentiated startle procedures. *Behavioural pharmacology* 1995.
126. Morgan CA, 3rd, Wang S, Southwick SM, et al. Plasma neuropeptide-Y concentrations in humans exposed to military survival training. *Biological psychiatry* 2000;47:902-9.
127. Rasmusson AM, Hauger RL, Morgan CA, Bremner JD, Charney DS, Southwick SM. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biological psychiatry* 2000;47:526-39.
128. Yehuda R, Brand S, Yang R-K. Plasma neuropeptide Y concentrations in combat exposed veterans: relationship to trauma exposure, recovery from PTSD, and coping. *Biological Psychiatry* 2006;59:660-3.
129. Nikisch G, Baumann P, Liu T, Mathe AA. Quetiapine affects neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in cerebrospinal fluid from schizophrenia patients: relationship to depression and anxiety symptoms and to treatment response. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 2012;15:1051-61.
130. Heilig M, Zachrisson O, Thorsell A, et al. Decreased cerebrospinal fluid neuropeptide Y (NPY) in patients with treatment refractory unipolar major depression: preliminary evidence for association with preproNPY gene polymorphism. *Journal of psychiatric research* 2004;38:113-21.
131. Ivy AC, Janecek HM. Assay of Jorpes-Mutt secretin and cholecystokinin. *Acta physiologica Scandinavica* 1959;45:220-30.

132. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *Journal of comparative and physiological psychology* 1973;84:488-95.
133. Muurahainen NE, Kissileff HR, Lachaussee J, Pi-Sunyer FX. Effect of a soup preload on reduction of food intake by cholecystokinin in humans. *The American journal of physiology* 1991;260:672-80.
134. Lieveise RJ, Jansen JB, Masclee AA, Lamers CB. Satiety effects of a physiological dose of cholecystokinin in humans. *Gut* 1995;36:176-9.
135. Degen L, Matzinger D, Drewe J, Beglinger C. The effect of cholecystokinin in controlling appetite and food intake in humans. *Peptides* 2001;22:1265-9.
136. van Megen HJ, Westenberg HG, den Boer JA, Kahn R. Cholecystokinin in anxiety. *European neuropsychopharmacology* 1996;6:263-80.
137. Noble F, Wank SA, Crawley JN, et al. International Union of Pharmacology. XXI. Structure, distribution, and functions of cholecystokinin receptors. *Pharmacological reviews* 1999;51:745-81.
138. Wank SA, Pisegna JR, de Weerth A. Brain and gastrointestinal cholecystokinin receptor family: structure and functional expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992;89:8691-5.
139. Crawley JN, Corwin RL. Biological actions of cholecystokinin. *Peptides* 1994;15:731-55.
140. Moran TH, Kinzig KP. Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2004;286:183-8.
141. Little TJ, Horowitz M, Feinle-Bisset C. Role of cholecystokinin in appetite control and body weight regulation. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2005;6:297-306.
142. Devlin MJ, Walsh BT, Guss JL, Kissileff HR, Liddle RA, Petkova E. Postprandial cholecystokinin release and gastric emptying in patients with bulimia nervosa. *The American journal of clinical nutrition* 1997;65:114-20.
143. Geraciotti TD, Jr., Liddle RA, Altemus M, Demitrack MA, Gold PW. Regulation of appetite and cholecystokinin secretion in anorexia nervosa. *The American journal of psychiatry* 1992;149:958-61.
144. Harro J, Vasar E, Bradwejn J. CCK in animal and human research on anxiety. *Trends in pharmacological sciences* 1993;14:244-9.

145. Jerabek I, Boulenger J-P, Bradwejn J, Lavallée Y-J, B Jolicoeur F. CCK sub 4,sub-induced panic in healthy subjects I: psychological and cardiovascular effects. *European neuropsychopharmacology* 1999;9:149-55.
146. Tachikawa H, Harada S, Kawanishi Y, Okubo T, Shiraishi H. Novel polymorphisms of the human cholecystokinin A receptor gene: an association analysis with schizophrenia. *American journal of medical genetics* 2000;96:141-5.
147. Sanjuan J, Toirac I, Gonzalez JC, et al. A possible association between the CCK-AR gene and persistent auditory hallucinations in schizophrenia. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2004;19:349-53.
148. Smadja C, Maldonado R, Turcaud S, Fournie-Zaluski M, Roques B. Opposite role of CCKA and CCKB receptors in the modulation of endogenous enkephalin antidepressant-like effects. *Psychopharmacology* 1995;120:400-8.
149. Smadja C, Ruiz F, Coric P, Fournié-Zaluski MC, Roques BP, Maldonado R. CCK-B receptors in the limbic system modulate the antidepressant-like effects induced by endogenous enkephalins. *Psychopharmacology* 1997;132:227-36.
150. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatric Clinics of North America* 2001;48:909-30.
151. Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP, Dorsa DM. Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends in neurosciences* 1988;11:107-11.
152. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte D, Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocrine reviews* 1992;13:387-414.
153. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biological psychiatry* 2003;54:317-29.
154. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S, British Women's H, Health S. Association of insulin resistance with depression: cross sectional findings from the British Women's Heart and Health Study 2003;327:1383-4.
155. Lawlor DA, Ben-Shlomo Y, Ebrahim S, et al. Insulin resistance and depressive symptoms in middle aged men: findings from the Caerphilly prospective cohort study 2005;330:705-6.
156. Ramasubbu R. Insulin resistance: a metabolic link between depressive disorder and atherosclerotic vascular diseases. *Medical hypotheses* 2002;59:537-51.

157. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
158. Aslan M. Metabolik sendrom kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2003;1-13.
159. Kivimaki M, Hamer M, Batty GD, et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2010;33:2611-6.
160. Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes research and clinical practice* 2008;79:61-7.
161. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *Journal of internal medicine* 2005;257:167-75.
162. Chang HH, Chi MH, Lee IH, Tsai HC, Gean PW, Yang YK, et al. The change of insulin levels after six weeks antidepressant use in drug-naïve major depressive patients. *Journal of affective disorders* 2013;150:295-9.
163. Lehto SM, Hintikka J, Niskanen L, et al. Low HDL cholesterol associates with major depression in a sample with a 7-year history of depressive symptoms. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2008;32:1557-61.
164. Maes M, Smith R, Christophe A, et al. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta psychiatrica Scandinavica* 1997;95:212-21.
165. Golden SH, Williams JE, Ford DE, et al. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2004;27:429-35.
166. Raeder MB, Bjelland I, Emil Vollset S, Steen VM. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study. *The Journal of clinical psychiatry* 2006;67:1974-82.
167. Gabriel A. Changes in plasma cholesterol in mood disorder patients: does treatment make a difference? *Journal of affective disorders* 2007;99:273-8.
168. Yosmaoğlu A, Fıstıkcı N, Keyvan A, et al. Seçici serotonin geri-alım inhibitörü kullanımının vücut ağırlığı ve metabolik parametreler ile ilişkisi. *Anadolu psikiyatri dergisi* 2013;14:245-51.

169. Sarchiapone M, Roy A, Camardese G, De Risio S. Further evidence for low serum cholesterol and suicidal behaviour. *Journal of affective disorders* 2000;61:69-71.
170. Ma Y, Balasubramanian R, Pagoto SL, et al. Relations of Depressive Symptoms and Antidepressant Use to Body Mass Index and Selected Biomarkers for Diabetes and Cardiovascular Disease. *American journal of public health* 2013;1-10
171. Deisenhammer EA, Kramer-Reinstadler K, Liensberger D, Kemmler G, Hinterhuber H, Fleischhacker WW. No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. *Psychiatry research* 2004;121:253-61.
172. Hummel J, Westphal S, Weber-Hamann B, et al. Serum lipoproteins improve after successful pharmacologic antidepressant treatment: a randomized open-label prospective trial. *The Journal of clinical psychiatry* 2011;72:885-91.
173. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4:251-9.
174. Yazici M, Demir B, Tanriverdi N. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği; Değerlendiriciler Arası Güvenilirlik ve Geçerlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1998;9:114-17.
175. Vedat Ş, Öztürk PE, İkikardeş E. Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeğinin Türkçe Uyarlamasının Geçerlilik ve Güvenirliği. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science* 2012;32:1054.
176. Aydemir Ö, Deveci A, İçelli İ, et al. Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu'nun Güvenirlik ve Geçerliliği Türkiye'de *Psikiyatri* 2006;8:18-21.
177. Wurtman JJ. Depression and weight gain: the serotonin connection. *Journal of affective disorders* 1993;29:183-92.
178. Dunbar JA, Reddy P, Davis-Lameloise N, et al. Depression: an important comorbidity with metabolic syndrome in a general population. *Diabetes Care* 2008;31:2368-73.
179. Kopf D, Westphal S, Luley CW, et al. Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. *Journal of clinical psychopharmacology* 2004;24:527-31.
180. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *Journal of psychiatric research* 2003;37:193-220.

181. Beyazyuz M, Albayrak Y, Egilmez OB, Albayrak N, Beyazyuz E. Relationship between SSRIs and Metabolic Syndrome Abnormalities in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Prospective Study. *Psychiatry investigation* 2013;10:148-54.
182. Reuss S, Hurlbut EC, Speh JC, Moore RY. Neuropeptide Y localization in telencephalic and diencephalic structures of the ground squirrel brain. *The American journal of anatomy* 1990;188:163-74.
183. Wu G, Feder A, Wegener G, et al. Central functions of neuropeptide Y in mood and anxiety disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15:1317-31.
184. Bjornebekk A, Mathe AA, Brene S. The antidepressant effects of running and escitalopram are associated with levels of hippocampal NPY and Y1 receptor but not cell proliferation in a rat model of depression. *Hippocampus* 2010;20:820-8.
185. Nikisch G, Agren H, Eap CB, Czernik A, Baumann P, Mathe AA. Neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in CSF mark response to antidepressive treatment with citalopram. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 2005;8:403-10.
186. Nikisch G, Mathe AA. CSF monoamine metabolites and neuropeptides in depressed patients before and after electroconvulsive therapy. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2008;23:356-9.
187. Lambert PD, Wilding JP, Turton MD, Ghatei MA, Bloom SR. Effect of food deprivation and streptozotocin-induced diabetes on hypothalamic neuropeptide Y release as measured by a radioimmunoassay-linked microdialysis procedure. *Brain research* 1994;656:135-40.
188. Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nature medicine* 2007;13:803-11.
189. Elfving B, Plougmann PH, Muller HK, Mathe AA, Rosenberg R, Wegener G. Inverse correlation of brain and blood BDNF levels in a genetic rat model of depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 2010;13:563-72.
190. Givalois L, Naert G, Rage F, Ixart G, Arancibia S, Tapia-Arancibia L. A single brain-derived neurotrophic factor injection modifies hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis activity in adult male rats. *Molecular and cellular neurosciences* 2004;27:280-95.

191. Antonijevic IA, Murck H, Bohlhalter S, Frieboes RM, Holsboer F, Steiger A. Neuropeptide Y promotes sleep and inhibits ACTH and cortisol release in young men. *Neuropharmacology* 2000;39:1474-81.
192. Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2010;64:341-57.
193. Morales-Medina JC, Dumont Y, Quirion R. A possible role of neuropeptide Y in depression and stress. *Brain research* 2010;1314:194-205.
194. Stanley BG, Leibowitz SF. Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus: a powerful stimulant of feeding behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1985;82:3940-3.
195. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
196. Kayser MS, Dalmau J. The emerging link between autoimmune disorders and neuropsychiatric disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2011;23:90-7.
197. Bhat R, Steinman L. Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system. *Neuron* 2009;64:123-32.
198. Garcia FD, Coquerel Q, do Rego JC, et al. Anti-neuropeptide Y plasma immunoglobulins in relation to mood and appetite in depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1457-67.
199. Abe K, Kuo L, Zukowska Z. Neuropeptide Y is a mediator of chronic vascular and metabolic maladaptations to stress and hypernutrition. *Experimental biology and medicine* 2010;235:1179-84.
200. Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T. Role of orexin in the central regulation of glucose and energy homeostasis. *Endocrine journal* 2012;59:365-74.
201. Yoshida Y, Fujiki N, Nakajima T, et al. Fluctuation of extracellular hypocretin-1 (orexin A) levels in the rat in relation to the light-dark cycle and sleep-wake activities. *The European journal of neuroscience* 2001;14:1075-81.
202. Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E, et al. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2001;21:1656-62.

203. Wilding JP. Neuropeptides and appetite control. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2002;19:619-27.
204. Halford JC, Blundell JE. Pharmacology of appetite suppression. *Progress in drug research Fortschritte der Arzneimittelforschung Progres des recherches pharmaceutiques* 2000;54:25-58.
205. McMurray JJ, Haffner SM, Califf RM, Holman RR. Prediabetes and the risk of diabetes. *Lancet* 2012;380:1225-6.
206. Ma Y, Balasubramanian R, Pagoto SL, et al. Elevated depressive symptoms, antidepressant use, and diabetes in a large multiethnic national sample of postmenopausal women. *Diabetes care* 2011;34:2390-2.
207. Weber-Hamann B, Gilles M, Lederbogen F, Heuser I, Deuschle M. Improved insulin sensitivity in 80 nondiabetic patients with MDD after clinical remission in a double-blind, randomized trial of amitriptyline and paroxetine. *The Journal of clinical psychiatry* 2006;67:1856-61.
208. Svačina Š. Our experience with antidepressant treatment in the obese and type 2 diabetics. *Prague medical report* 2005;106:291-6.
209. Buhl ES, Jensen TK, Jessen N, et al. Treatment with an SSRI antidepressant restores hippocampo-hypothalamic corticosteroid feedback and reverses insulin resistance in low-birth-weight rats. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2010;298:920-9.
210. Silva N, Atlantis E, Ismail K. A review of the association between depression and insulin resistance: pitfalls of secondary analyses or a promising new approach to prevention of type 2 diabetes *Current psychiatry reports* 2012;14:8-14.
211. Pearson S, Schmidt M, Patton G, et al. Depression and insulin resistance: cross-sectional associations in young adults. *Diabetes Care* 2010;33:1128-33.
212. Uchida Y, Takeshita K, Yamamoto K, Kikuchi R, Nakayama T, Nomura M, et al. Stress augments insulin resistance and prothrombotic state: role of visceral adipose-derived monocyte chemoattractant protein-1. *Diabetes* 2012;61:1552-61.
213. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Archives of general psychiatry* 2009;66:617-26.
214. Lyketsos CG. Depression and diabetes: more on what the relationship might be. *The American journal of psychiatry* 2010;167:496-7.

215. Chang HH, Lee IH, Gean PW, Lee SY, Chi MH, Yang YK, et al. Treatment response and cognitive impairment in major depression: association with C-reactive protein. *Brain, behavior, and immunity* 2012;26:90-5.
216. Pervanidou P, Chrousos GP. Metabolic consequences of stress during childhood and adolescence. *Metabolism: clinical and experimental* 2012;61:611-9.
217. Patchev AV, Rodrigues AJ, Sousa N, Spengler D, Almeida OF. The future is now: early life events preset adult behaviour. *Acta physiologica* 2014;210:46-57.

EK 1. Araştırma Etik Kurul Onayı

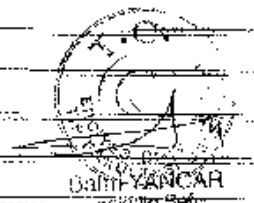
ETİK KURULUN ADI		ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
AÇIK ADRES		Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Medisinyası	
TELEFON		0 352 457 40 10 - 11	
FAX		0 352 457 52 85	
E-POSTA		byen2002@erciyes.edu.tr	

BAŞVURU BÜLGELERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Antidiyareetik kullananların Öreksin A, Nöropeptid Y, Kolosistoliklin ve insülin dozlarıyla üzerine etkisi ve bu peptidlerin depresyon, anoreksiya belirtilerine etkisi	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	KOORDİNATÖR/SON KURULU ARAŞTIRMACI ÜNVANLADISYADI		Doç.Dr. Feriha Demirel Özasoy	
	KOORDİNATÖR/SON KURULU ARAŞTIRMACI İZANLIK ADI		Fahriye	
	KOORDİNATÖR/SON KURULU ÜNVANLADISYADI		Doç.Dr. Feriha Demirel Özasoy	
	KOORDİNATÖR/SON KURULU ARAŞTIRMACI BULUNMA YERİ		Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı	
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEKİLİCİSİ			
	ARAŞTIRMA FAZI		FAZ 1 FAZ 2 FAZ 3 FAZ 4	
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ		Yakın İzlem Yüksek Doz Arayışması Diğer (Eğer Belirtilir)	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐		

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarifi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer
	ÖZET RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET FÖRME	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	
	ARAŞTIRMA SONUÇ RAPORU	
	ILAN	
	YILLIK BİLDİRİM	

SONUÇ RAPORU	
--------------	--


Feriha DEMİREL ÖZASOY
 Tıp Fakültesi

EK 2 . BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)/hasta grubu

BİLGİLENDİRME:

Katılmanızı istediğimiz çalışmada, antidepresan kullanan hastalarda kilo alımı, hormonal değişiklikler, vücut yağ oranı, kilo alımı ve iştah mekanizması ile ilişkili olabileceği düşünülen hormonların (orexin, kolesistokinin, NPY ve insülin) kan alınarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma antidepresanların sebep olabileceği hormonal yan etkiler, kilo artışı, uyku artışı gibi yan etkilerin hangi yollarla geliştiğinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Bu çalışmaya katılan gönüllülerin önce detaylı ölçüm yapan tartı yöntemiyle vücut ağırlığı, yağ ve kas oranları tespit edilecektir. Soru cevap tarzında psikometrik testler yapılacaktır. Daha sonra hormon düzeylerinin (orexin, kolesistokinin, NPY ve insülin) tespiti için sabah aç karnına 10ml kan örneğinin alınması planlanmıştır. Rutin değerlendirmelerden sonra hastanın durumuna uygun antidepresan ilaç başlanacak ve rutin takibi poliklinikte devam edecektir. Antidepresan tedavisi kullanıldıktan 6 hafta sonra psikometrik testleri tekrar yapılacak, detaylı ölçüm yapan tartı yöntemiyle vücut ağırlığı tekrar ölçülecek, hormon düzeylerinin (oreksin, NPY, kolesistokinin ve insülin) ölçümü için tekrar 10cc kan alınacaktır. Çalışma süresince hastaların rutin tedavisi devam edecek, ek bir tedavi uygulanmayacaktır. Araştırmaya katılıp katılmamanız tamamen sizin isteğinize bağlıdır, bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın ve hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin, araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

Gönüllünün kimliğini ortaya koyacak kayıtlar gizli tutulacak; kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde bile gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilecek Kişi

Adı Soyadı: Özlem OLGUNER EKER /

Telefonu: 0505 4845105

GÖNÜLLÜ OLURU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla hasta grubunda olmak üzere katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün veya Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

EK 3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)/Kontrol Grubu

BİLGİLENDİRME:

Katılmanızı istediğimiz çalışmada, antidepresan kullanan hastalarda kilo alımı, hormonal değişiklikler, vücut yağ oranı, kilo alımı ve iştah mekanizması ile ilişkili olabileceği düşünülen hormonların (orexin, kolesistokinin, NPY ve insülin) kan alınarak değerlendirilmesi

amaçlanmıştır. Bu çalışma antidepresanların sebep olabileceği hormonal yan etkiler, kilo artışı, uyku artışı gibi yan etkilerin hangi yollarla geliştiğinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Bu çalışmaya katılan gönüllülerin önce detaylı ölçüm yapan tartı yöntemiyle vücut ağırlığı, yağ oranı tespit edilecektir. Soru cevap tarzında psikometrik testler yapılacaktır. Daha sonra hormon düzeylerinin (orexin, kolesistokinin, NPY ve insülin) tespiti için sabah aç karnına 10ml kan örneğinin alınması planlanmıştır. Herhangi bir ilaç uygulaması yapılmayacaktır.

Araştırmaya katılıp katılmamanız tamamen sizin isteğinize bağlıdır, bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın ve hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin, araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

Gönüllünün kimliğini ortaya koyacak kayıtlar gizli tutulacak; kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde bile gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilecek Kişi

Adı Soyadı: Özlem OLGUNER EKER /

Telefonu: 0505 4845105

GÖNÜLLÜ OLURU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla kontrol grubunda olmak üzere katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün veya Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

EK 4. Sosyodemografik Bilgi Formu

ANTİDEPRESAN KULLANIMININ HASTALARDA OREKSİN A, NÖROPEPTİD Y, KOLESİSTOKİNİN VE İNSÜLİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE BU PEPTİDLERİN DEPRESYON ANKSİYETE BELİRTİLERİ İLE İLİŞKİSİ HASTA TAKİP FORMU

Arş.Gör.Dr. Özlem OLGUNER EKER

Tarih/Tedavi Öncesi:

Tedavi Sonrası:

Protokol no:

Adres ve tel :

Adı Soyadı :
Yaşı ve Cinsiyeti :
Eğitim düzeyi (yıl) :
Mesleği :
Medeni hali :
Tanısı :
Hastalık süresi :
Önceden kullandığı psikotrop ilaçların dozları ve süreleri :

Kısa Hastalık Hikayesi :

İntihar girişimi oldu mu? /olduysa zamanı, biçimi, sayısı :

Fiziksel hastalık öyküsü :

Ailede ruhsal hastalık öyküsü :

Sigara : süre: günlük miktarı:

Önceki kullanım (açıklama)

Tedavi sonrası ölçümü yapılamayan hastalar için;

Gerekçe ;

PSİKOMETRİK TEST SKORLARI

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
HAM-D skoru:	()	()
HAM-A skoru:	()	()
SIGH-SAD skoru:	()	()
İDÜO skoru:	()	()
CTQ-28 skoru:	()	()

ENDOKRİN PARAMETRELER :

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Vücut ağırlığı :	()	()
Vücut yağ yüzdesi :	()	()
Yağsız beden kitlesi :	()	()
İstirahat metabolik hızı :	()	()
Beden kitle indeksi :	()	()
Boyu :	()	()
Bel çevresi :	()	()

BİYOKİMYASAL PARAMETRELER:

	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası
Orexin düzeyi :	()	()
İnsülin düzeyi :	()	()
NPY düzeyi :	()	()
Kolesistokinin düzeyi :	()	()

EK 5. HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	

8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	
11. İNTİHAR	(1-5)	
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	
17. AJİTASYON	(1-5)	
TOPLAM		

EK 6.

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0. Yok

1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)

2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)

3. Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)

4. Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirci)

Birini İşaretleyin

1. ANKSİYETELİ MIZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, iritabilite.	0	1	2	3	4
2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe.	0	1	2	3	4
3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan.	0	1	2	3	4
4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları.	0	1	2	3	4
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.	0	1	2	3	4
6. DEPRESİF MIZAÇ: İlgi yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar.	0	1	2	3	4
7. BEDENSEL: (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu.	0	1	2	3	4
8. SOMATİK: (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu.	0	1	2	3	4
9. KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.	0	1	2	3	4

10. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.	0	1	2	3	4
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.	0	1	2	3	4
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.	0	1	2	3	4
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.	0	1	2	3	4
14. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırıma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzoftalmus.	0	1	2	3	4

TOPLAM:

PSİŞİK:
(1,2,3,5,6)

SOMATİK
(4,7,8,9,10,11,12,13)

Değerlendiren Dr:

Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği'nin Türkçesi-2.0 (Çeviren: © Vedat Şar, 1996, 2012)

Bu sorular çocukluğunuzda ve ilk gençliğinizde (20 yaşından önce) başınıza gelmiş olabilecek bazı olaylar hakkındadır. Her bir soru için sizin durumunuza uyan rakamı daire içersine alarak işaretleyiniz. Sorulardan bazılar özel yaşamınızla ilgilidir; lütfen elinizden geldiğince gerçeğe uygun yanıt veriniz. Yanıtlarınız gizli tutulacaktır.

Çocukluğumda ya da ilk gençliğimde...

1. Evde yeterli yemek olmadıgından aç kalırdım.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
2. Benim balarımı ve güvenliğimi üstlenen birinin olduğunu biliyordum.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
3. Ailemdelikler bana "salak", "beceriksiz" ya da "tipsiz" gibi sıfatlarla seslenirlerdi.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
4. Anne ve babam ailelerine bakamayacak kadar zıkkınla sarhoş olur ya da uyuşturucu alırlardı.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
5. Ailemde önemli ve özel biri olduğum duygusunu hissetme yardımcı olan biri vardı.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
6. Yırtık, zakkık ya da kirliliği içlerinde dolasmak zorunda kalırdım.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
7. Sevdığımı hissediyordum.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
8. Anne ve babamın benim doğmuş olmama istemediklerini düşünüyordum.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
9. Ailemden birisi bana öyle kötü vurmuştu ki doktora ya da hastaneye gitmem gerekiyordu.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
10. Ailemde başka türlü olmasını istediğim bir şey yoktu.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
11. Ailemdelikler bana o kadar piddetle vuruyorlardı ki vücudumda morarb ya da sıyrıklar oluyordu.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
12. Kayış, sopa, kordon ya da başka sert bir cisimle vurularak cezalandırılıyordum.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
13. Ailemdelikler birbirlerine ilgi gösterirlerdi.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
14. Ailemdelikler bana kızı ya da saldırganca sözler söylerlerdi.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

15. Vücutta kötüye kullanılmış olduğuma (dövülme, itilip kakılma vb.) inanıyorum.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
16. Çocukluğum mükemmeldi.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
17. Bana o kadar kötü vuruluyor ya da dövülüyordum ki öğretmen, komşu ya da bir doktorun bunu farketmediği oluyordu.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
18. Ailemde birisi benden nefret ederdi.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
19. Ailedekiler kendilerini birbirlerine yakın hissederdiler.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
20. Birisi bana cinsel amaçla dokundu ya da kendisine dokunmamı istedi.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
21. Kendisi ile cinsel temas kurmadığım takdirde beni yaralamakla ya da benim hakkımda yalanlar söylemekle tehdit eden birisi vardı.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
22. Benim ailem dünyanın en iyisiydi.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
23. Birisi beni cinsel şeyler yapmaya ya da cinsel şeylere bakmaya zorladı.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
24. Birisi bana cinsel tacizde bulundu.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
25. Duygusal bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma (hakaret, aşağılama vb.) inanıyorum.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
26. İhtiyacım olduğunda beni doktora götürecek birisi vardı.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
27. Cinsel bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık
28. Ailem benim için bir güç ve destek kaynağı idi.
1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

EK 8

HAMILTON DEPRESYON DERCELENDİRME ÖLÇEĞİ MEVSİMSEL DUYGUDURUM BOZUKLUĞU VERSİYONU İÇİN YAPILANDIRILMIŞ GÖRÜŞME KILAVUZU (SIGH-SAD)

GÖZDEN GEÇİRME: Geçen (hangi gün ise onu belirterek) beri, son bir hafta ile ilgili bazı sorular sormak istiyorum. O zamandan bu yana kendinizi nasıl hissediyordunuz?

H1 (Kendinizi iyi hissettiğiniz zamana göre) geçtiğimiz hafta içinde ruh haliniz nasıldı?

Kendinizi mutsuz ya da çökkün hissediyor muydunuz?

Üzgün? Ümitsiz? Çaresiz? Değersiz?

Geçtiğimiz haftada, hangi sıklıkta (hastanın ifadesiyle eşdeğer) hissettiniz? Her gün? Gün boyu?

Hiç ağlıyor muydunuz?

Eğer 1-4 üzerinde puan almışsa, sorun: Ne zamandır böyle hissediyorsunuz?

H2 Eğer ayaktan hasta ise: Bu hafta (evde ya da ev dışında) çalışabildiniz mi?

Eğer hayır ise: Neden çalışamadınız?

Eğer çalışmaktaysa: (İyi hissettiğiniz zamandaki gibi) her zaman yapabildiğiniz miktarda iş yapabiliyor muydunuz?

(İş dışında) geçtiğimiz hafta içinde zamanınızı nasıl geçiriyordunuz?

(Belirttiği şeyleri) yapmaktan zevk alıyor muydunuz, yoksa yapmak için kendinizi zorluyor muydunuz?

Eskiden yapıp şu anda yapmayı bıraktığınız şeyler var mı? EĞER EVET İSE: Neden?

Olmasını beklediğiniz herhangi bir şey var mı?

DEPRESİF RUH HALİ (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0. Yok

1. Yalnızca soruları cevaplarırken anlaşılıyor.

2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.

4. YALNIZCA ÜSTÜ ÖRTÜLÜ OLARAK: sözel ya da sözel olmayan iletişimde kendiliğinden izleniyor.

ÇALIŞMA VE AKTİVİTELER

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak yetersizlik duyguları ya da düşünceleri

2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da kayıtsız, kararsız ya da mütereddit olmasından anlaşılıyor (işine ya da aktivitelerine kendini vermesi gerektiğini düşünüyor).

3. Aktivitelerine harcadığı süre ya da üretkenlik azalmış. Hastanede yatarken klinik işlerinin dışında her gün 3 saatten daha az zaman harcıyor.

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermiyor ya da servis işlerini bile yarımsız yapamıyor.

A1 Geçtiğimiz hafta içinde, kendinizi iyi hissettiğiniz zamandaki gibi sosyal miydiniz?

EĞER HAYIR İSE: Size en çok uyanı belirtiniz.

(Yönergeyi okuyun ve ona göre puanlayın)

H3 Normal durumunuza göre, geçtiğimiz hafta cinsel isteğiniz nasıldı? (Yalnızca cinsel ilişkide bulunup bulunmadığınızı değil, aynı zamanda cinselliğe olan ilginizi de soruyorum – ne ölçüde aklınıza geliyordu.)

Cinselliğe olan ilginizde herhangi bir değişiklik oldu mu? (çökkün olmadığınız döneme göre)?

Cinsellik aklınıza sıkça takılan bir konu mudur? Eğer hayır ise: İyi hissettiğiniz zamana göre, bu sizin için farklı bir durum mu? (Biraz daha mı az, yoksa çok daha mı az?)

H4 Geçtiğimiz hafta içinde iştahınız nasıldı? (Normal iştahınızla kıyasladığınız zaman?)

Yemek için kendinizi zorluyor muydunuz?

Çevrenizdeki insanlar yemeniz için sizi zorluyorlar mıydı? (Öğün atlıyor muydunuz?)

Mide ya da barsak rahatsızlığınız oluyor muydu? (Bunlar için herhangi bir şey almak zorunda kaldınız mı?)

KENDİNİ TOPLUMDAN SOYUTLAMA

- 0- Her zamanki gibi başka insanlarla ilişki içindedir
- 1- Başka insanlarla ilişki içinde olma konusuyla çok istekli değildir ama kurmayı sürdürür
- 2- Sosyal (isteğe bağlı) ortamlarda başka insanlarla daha az ilişki içindedir
- 3- İş ya da aile ortamlarında (gerekli olduğu zaman) başka insanlarla daha az ilişki içindedir
- 4- İş ya da aile ortamlarında başkalarından belirgin olarak kendini soyutlar

GENİTAL SEMPTOMLAR (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok/Anlaşılamadı
1. Hafif
2. Şiddetli

SOMATİK SEMPTOMLAR GASTROİNTESTİNAL:

0. Yok.
1. İştahsız, ancak ısrar olmaksızın yiyor.
2. Başka biri zorlamasa yemek yemiyor. Gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

H5 Çökkün ya da moralsiz hissettiğinizden beri, hiç kilo verdiniz mi?

EĞER EVET İSE: Son bir hafta içinde hiç kilo verdiniz mi? (Çökkün hissettiğiniz için miydi?) Ne kadar verdiniz?

Emin değilseniz: Giysilerinizin artık bol geldiğini düşünüyor musunuz?

A2 Son bir hafta içinde kilo aldınız mı? EĞER EVET İSE: Çökkün ya da mutsuz hissetmeniz yüzünden miydi? Ne kadar aldınız?

A3 Geçtiğimiz hafta içinde, kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre iştahınız arttı mı? EĞER EVET İSE: Kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre, biraz fazla, oldukça fazla ya da çok daha fazla mı yemek yemek istiyordunuz?

A4 Geçtiğimiz hafta içinde, kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre daha mı çok yemek yiyordunuz? EĞER EVET İSE: Kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre, biraz fazla, oldukça fazla ya da çok daha fazla mı?

ZAYIFLAMA (A ya da B'yi doldurunuz)

- A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
0. Kilo kaybı yok.
1. Varolan hastalığına bağlı olası zayıflama.
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı
3. Değerlendirilemedi
- B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama
2. Haftada 1 kg'dan daha fazla zayıflama
3. Değerlendirilemedi

Kaydedin: Eğer olanaklıysa, 3 puan vermekten kaçınınız.

KİLO ALIM

- 0-kilo alımı yok
- 1-varolan depresyona bağlı olası kilo alımı
- 2-(hastaya göre) depresyona bağlı kesin kilo alımı

İŞTAH ARTIŞI

- 0-iştah artışı yok
- 1-her zamankinden biraz daha fazla yemek istiyor
- 2-her zamankinden oldukça daha fazla yemek istiyor
- 3-her zamankinden çok daha fazla yemek istiyor

YEMEDE ARTIŞ

- 0-her zamankinden fazla yemiyor
- 1-her zamankinden biraz fazla yiyor
- 2-her zamankinden oldukça fazla yiyor
- 3-her zamankinden çok daha fazla yiyor

A5 ÖNCESİ SORULACAK SORULAR

Geçtiğimiz hafta içinde, daha çok hamur işi ya da tatlı gıdaları canınız çekiyor muydu ya da yiyor muydunuz?

EĞER EVET İSE:

- 1- Temel olarak hamur işi mi yoksa tatlı mı? Özellikle hangi gıdaları canınız çekiyordu?

Liste:

- 2- Hamur işi ya da tatlı gıdaları daha çok yiyor muydunuz, yoksa yalnızca canınız mı çekiyordu?
- 3- Bu (can çekmesi ya da yeme) çoğu kez günün belli bir zamanında mı ortaya çıkıyordu? (saat)

Değerlendirmeci: Eğer karbonhidrat aşermesi ya da yemesi yoksa, (aşağıdaki) A5 maddesine "0" puanı verin ve soruyu atlayın.

- A5 İyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre daha fazla hamur işi ya da tatlı gıda (yiyor muydunuz/canınız çekiyor muydu), bu çok daha mı fazlaydı yoksa sizin için karşı konulamaz mıydı?

- H6 Geçtiğimiz haftadaki uykunuz ile ilgili bazı sorular sormak istiyorum.

İlk yattığınızda uykuya dalmada güçlük çekiyor muydunuz? (Yatağa hemen yattıktan sonra uykuya dalmak ne kadar sürüyordu?)

Bu hafta kaç gece uykuya dalmada güçlük çektiniz?

Birini ya da ikisini işaretleyin:

temelde hamur işi temelde tatlı

Birini ya da ikisini işaretleyin:

aşerme yeme

Alışılmış aşerme ya da yeme zamanı:

0-değişik zamanlarda ortaya çıkıyor

1-çoğu kez sabah

2-çoğu kez öğleden sonra ya da akşam

3-üstü örtülü olarak hemen her zaman

Değerlendirmeci: Eğer hem aşerme hem de yeme var ise, yeme zamanını puanlayın. Bu puanı ölçek toplam puanı içinde saymayın.

KARBONHİDRAT YEME YA DA AŞERME (yenilen ya da arzu edilen toplam gıda miktarıyla ilişkili olarak)

0-gıda seçiminde ya da tüketiminde değişiklik yok

1-eskiye göre daha fazla karbonhidrat (hamur işi ya da tatlı) aşerme ya da yeme

2-eskiye göre çok daha fazla karbonhidrat aşerme ya da yeme

3-tatlı ya da hamur işi gıdaları karşı koyulmaz biçimde aşerme ya da yeme

UYKUYA DALAMAMA

0. Uykuya dalmada zorluk çekmiyor.

1. Bazen gece yattığında uyuyamadığından yakınıyor-yarım saatten fazla süreli.

2. Her gece uykuya dalma güçlüğünden yakınıyor.

H7 Geçtiğimiz hafta boyunca, gece yarısı uykudan uyanıyor muydunuz? EĞER EVET İSE: Yataktan kalkıyor muydunuz? Kalkınca ne yapıyordunuz? (Yalnızca tuvalete mi gidiyordunuz?)

Yeniden yattığınızda hemen uykuya dalabiliyor muydunuz? Bazı geceler uykunuzun rahatsız ya da huzursuz olduğunu hissettiniz mi?

H8 Geçtiğimiz hafta sabahları en geç saat kaçta uyanıyordunuz?

(Uyanma saati:.....)

Eğer erken ise: Çalar saat ile mi, yoksa kendiliğinizden mi uyanıyordunuz? Normalde saat kaçta uyanırsınız (yani kendinizi iyi hissettiğiniz zaman)?

A6 Geçtiğimiz hafta her zamankinden daha mı fazla uyuyordunuz? Saat kaçta uykuya dalıyordunuz? (Uykuya dalma saati:.....)

Gündüz şekerlemesi yapıyor muydunuz? (Günde kaç kez:.....)

Hafta sonu uyku süreniz değişiklik gösteriyor muydu? Yani geçtiğimiz hafta boyunca günde toplam saat uyudunuz? (onaylatın.)

Kendinizi iyi hissederken normalde kaç saat uyursunuz?

Değerlendirmeci: H8 ve A6 maddelerinin yanıtlarını da göz önünde bulundurun.

Geçtiğimiz hafta, sabahları uyanmakta ne kadar güçlük çekiyordunuz? Çalar saatle mi uyanmak zorunda kalıyordunuz? Tamamen kendinize gelmek ne kadar zamanınızı alıyordu?

(Uyandığınızda kendinizi zinde mi, yoksa uykulu mu hissediyordunuz? Yataktan kalkmakta ne kadar güçlük çekiyordunuz? Çalar saati boş verip yeniden uyuyor muydunuz? Peki ya hafta sonları nasıldı?

GECE SIK UYANMA

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yakınıyor.

2. Gece yarısı uyanıyor - yataktan kalkma (tuvalet gereksinimi hariç).

SABAH ERKEN UYANMA

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.

2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

AŞIRI UYKU (Hipomanik uyku miktarıyla değil, ötimik zamandaki uyku miktarı ile karşılaştırın. Eğer bunu sağlayamazsanız, uykuyu 8 saat değerlendirin):

0-uyku miktarında artış yok

1-uyku miktarında en az 1 saatlik artış

2-2 saat üzeri artış

3- 3 saat üzeri artış

4- 4 saat üzeri artış

Temel alınan uyku süresi (birini işaretleyin)

Ötimik (.....)

8 saat

UYANMADA GÜÇLÜK (hafta sonları dahil)

0- güçlük yok

1- istenen zamanda uyanmak için çalar saate gerek duyar. 30 dakika içinde tamamen uyanır

2- çalar saatten en az 30 dakika sonra hâlâ kendini uykulu hissederek

3- yataktan kalkmak büyük çaba gerektirir, çalar saatten en az 3 saat sonra hâlâ uykulu hissederek

H9 Geçtiğimiz hafta, gücünüz-kuvvetiniz nasıldı?

EĞER ENERJİ EKSİKLİĞİ VARSA: Kendinizi yorgun hissediyor muydunuz? (Zamanın ne kadarında? Ne denli kötü bir durumdu?)

Bu hafta herhangi bir ağrı ya da sızınız var mıydı? (Ya bel ağrısı, baş ağrısı ya da kas ağrıları?)

Kol ve bacaklarınızda, belinizde ya da başınızda ağırlık hissediyor muydunuz?

A7 ÖNCEKİ MADDEDE EĞER YORGUN OLDUĞUNU İFADE EDİYORSA: Zamanın ne kadarında kendinizi yorgun hissediyordunuz? (Her gün mü? Her gün günün ne kadarında?)

Çok yorgun mu, yoksa yalnızca biraz mı?

H10 Geçtiğimiz hafta bazı şeyleri yanlış yaptığınızı ya da başka insanları hayal kırıklığına uğrattığınızı hissederek kendinizi eleştiriyor muydunuz?

EĞER EVET İSE: Düşünceleriniz neydi?

Yaptığınız ya da yapamadığınız herhangi bir şey konusunda suçluluk hissediyor musunuz? Ya çok uzun zaman önce olmuş şeyler konusunda?

(BU DEPRESYONU) bir biçimde kendi başınıza kendinizin getirdiğinizi düşünüyor musunuz?

Hastalanmanızın size cezalandırma olduğunu hissediyor musunuz?

4- çalar saatten sonra çoğunlukla uykuya dalar, en az 5 saat sonra hâlâ uykulu hisseder.

Çalar saat zamanı:..... (24 saatlik kadranda)

Değerlendirmeci: Bu puanı ölçek toplam puanı içinde saymayın.

SOMATİK SEMPTOMLAR GENEL:

0. Yok.

1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızılama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
2. Herhangi bir kesin şikâyet

KOLAY YORULMA (ya da enerji eksikliği ya da ağırlık hissi, küle gibi olma):

- 0- her zamankinden daha yorgun hissetmez
- 1- her zamankinden daha yorgun hisseder ama işlevselliğini belirgin olarak bozmaz; madde 2'den daha seyrek
- 2- her zamankinden daha yorgun hisseder; günde en az bir saat; haftada en az üç gün
- 3- çoğu gün günün çoğu zamanı yorgun hisseder
- 4- hemen her zaman yorgun hisseder

SUÇLULUK DUYGULARI

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Geçmişteki hatalarından ya da günahlarından dolayı suçluluk düşünceleri ya da düşünce uğraşları.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırma. Suçluluk sanrıları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel varsanılar görüyor.

H11 Geçtiğimiz hafta hayatın yaşamaya değer olmadığına dair düşünceleriniz oldu mu?

EĞER EVET İSE: Peki ya keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler? Kendinize zarar verme ya da öldürme düşünceleri oldu mu?

EĞER EVET İSE: Neler düşündünüz? Gerçekten kendinize zarar verecek bir şey yaptınız mı?

H12 Geçtiğimiz hafta kendinizi özellikle gergin ya da sinirli hissediyor muydunuz?

EĞER EVET İSE: Peki bu, çökkün ya da üzgün olmadığınız zamankinden daha mı fazla?

Alışık olmadık biçimde kavgacı ya da sabırsız mıydınız?

Normalde kaygılanmayacağınız önemsiz küçük şeyler için çok fazla kaygılandığınız oldu mu?

EĞER EVET İSE: Örneğin ne gibi?

H13 Geçtiğimiz hafta, okuyacağım bedensel belirtilerden herhangi biri var mıydı? Ben size listeyi okuyacağım, eğer varsa, lütfen belirtin. (Hastanın yanıtlarını kaydederek listeyi yavaş yavaş okuyun, varolan belirtileri işaretleyin.)

Bunlar yalnızca kendinizi çökkün ya da mutsuz hissetmekteyken mi ortaya çıkıyordu?

EĞER EVET İSE: Geçtiğimiz hafta bunlar sizi ne ölçüde rahatsız etti? (Ne ölçüde rahatsızlık yarattı? Bunlar zamanın ne kadarında ya da ne sıklıkta vardı?)

Herhangi bir bedensel hastalığınız var mı ya da bu belirtilere yol açabilecek herhangi bir ilaç alıyor musunuz?

(EĞER EVET İSE: Bedensel hastalığı ya da ilacı kaydedin, ama her durumda belirtileri puanlayın:

.....)

İNTİHAR

0. Yok.

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş.

RUHSAL ANKSİYETE

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzülüyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

SOMATİK ANKSİYETE

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:

Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, hazımsızlık, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Çarpıntı, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Soluk soluğa kalma, iç çekme

Sık idrara çıkma

Terleme

0. Yok

1. Hafif
2. İlmli
3. Şiddetli
4. Çok şiddetli

H14 Geçtiğimiz hafta, düşünceleriniz ne ölçüde beden sağlığınıza ya da bedeninizin nasıl çalıştığına odaklanıyordu (normal düşüncelerinizle kıyaslayınca)?

(Hasta olmaktan ya da hastalanmaktan çok mu evhamlanıyordunuz? Gerçekten bununla meşgul oluyor muydunuz?)

Geçtiğimiz hafta, bedensel olarak kendinizi nasıl hissettiğiniz konusunda çok yakınır mıydınız?

Gerçekten kendinizin yapabileceği şeyler konusunda başkalarından yardım ister misiniz? EĞER EVET İSE: Örneğin ne gibi? Ne sıklıkta oldu?

H15 Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.

H16 Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.

EĞER TELEFON GÖRÜŞMESİ İSE: Konuşmanızın ya da bedensel hareketlerinizin ağırlaştığını hissediyor musunuz? Hiç sizde bu durumu fark edip belirten oldu mu?

HİPOKONDRIYAZIS

0. Yok
1. Kuruntulu (sağlığı konusunda)
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor
4. Hipokondriyak sanırlar

İÇGÖRÜ

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde ya da depresyonda değil.
1. Hastalığını biliyor ama bunu kötü yiyeceklerle, aşırı çalışmaya, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2. Hasta olduğunu hiç kabul etmiyor.

RETARDASYON (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

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

H17 Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.

EĞER TELEFON GÖRÜŞMESİ İSE: Konuştuğumuz gibi, kıpır kıpır hareket halinde ya da oturduğunuz yerde oturamaz durumda mısınız? Örneğin ellerinizle oynamak, saçınızı çekiştirmek ya da ayağınızı vurmak gibi şeyler yapıyor musunuz? Huzursuz olduğunuzu başkaları da fark ediyor mu?

17 Maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği
Toplam Puanı (işaretli maddeler dışında):

Geçtiğimiz hafta boyunca, uyandıktan sonraki ilk saatlerde, akşam yeniden yatmadan önceki zamana göre kendinizi daha iyi mi, daha kötü mü, yoksa aynı mı hissediyordunuz?

H18 **EĞER DEĞİŞKENLİK VAR İSE: (SABAH YA DA AKŞAM)** kendinizi ne kadar daha kötü hissediyorsunuz?

EĞER EMİN DEĞİLSENİZ: Biraz daha kötü ya da çok daha kötü?

A8 **Bu hafta öğleden sonra ya da akşam saatlerinde düzenli biçimde, ruh halinizde ya da enerjinizde bir düşüş oluyor muydu?** (Bu "düşüş" ile, bir zaman sonra enerjinizin yerine gelmesini ve gücünüzü yeniden toplamamızı kastediyorum.)

AJITASYON

0. Yok
1. Kıpır kıpır olma
2. Elleriyle oynama, saçını çekiştirme vb
3. Hareket etme, sakın biçimde oturamama.
4. Elini ovuşturma, tırnak yeme, saçını yolma, dudaklarını ısırma.

.....

GÜN İÇİ DEĞİŞKENLİK TİP A:

- A. Belirtilerin uyandıktan sonra mı yoksa yatmadan önce mi daha kötü olduğunu kaydedin. Eğer gün içi değişkenlik yoksa, yok diye işaretleyin:

- 0-değişkenlik yok ya da şu anda depresyonda değil
1-uyandıktan sonra daha kötü
2-yatmadan önce daha kötü

Değerlendirmeci: Bu puanı ölçek toplam puanı içinde saymayın.

- B. Var ise: değişkenliğin şiddetini kaydedin:

- 0-yok
1-hafif
2-şiddetli

GÜN İÇİ DEĞİŞKENLİK TİP B

- 0-hayır
1-evet, hafif düzeyde
2-evet, orta düzeyde
3-evet, şiddetli düzeyde

EĞER EVET İSE: Çoğunlukla ruh halinizde mi, yoksa enerjinizde mi oluyordu? Her gün oluyor muydu? Genellikle saat kaçta düşüş başlıyordu? (SAAT). Ne zaman bitiyordu? Yatmadan en az bir saat önce bitiyor muydu? Ne ölçüde bir düşüş yaşıyordunuz – bunun için genellikle hafif, orta ya da şiddetli mi diye belirtebilirsiniz?

Birini ya da ikisini işaretleyin

Ruh hali düşüşü

Enerji düşüşü

Kaydedin: Yatmadan önce, en az bir saatlik ruh hali ya da enerjide düzelmenin izlediği düşüşler var ise puanlayın.

H19 Geçtiğimiz hafta, birdenbire sanki her şeyin gerçek dışı olduğu ya da bir rüyada olduğunuz ya da diğer insanların garip bir biçimde sizden koptuğu gibi bir hisse kapıldığınız oldu mu? Boşluk hissi oldu mu?

EĞER EVET İSE: Biraz anlatır mısınız? Ne denli rahatsızlık verdi? Bu hafta bu durum ne sıklıkta ortaya çıktı?

DEPERSONALİZASYON VE DEREALİZASYON (gerçek dışı duygular ve nihilistik düşünceler gibi)

0-yok

1-hafif

2-orta

3-şiddetli

4-işlevini bozucu

H20 Geçtiğimiz hafta, birinin sizinle uğraştığını ya da size zarar vermek istediğini düşündüğünüz oldu mu?

Ya sizin hakkınızda arkanızdan konuşan?

EĞER EVET İSE: Biraz anlatır mısınız?

PARANOİD BELİRTİLER

0-yok

1-kuşkulu

2-alınma düşünceleri

3-alınma ve kötülük görme sanrıları

H21 Geçtiğimiz hafta, kapının kilidini defalarca kontrol etmek ya da elinizi yıkamak gibi tekrar tekrar yapmak zorunda kaldığınız şeyler oldu mu? EĞER EVET İSE: Bir örnek verebilir misiniz?

Sizin için herhangi bir anlamı olmayan ama aklınızdan atamadığınız düşünceler oldu mu? EĞER EVET İSE: Bir örnek verebilir misiniz?

OBSESİF VE KOMPULSİF BELİRTİLER

0-yok

1-hafif

2-şiddetli

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Özlem OLGUNER EKER'e ait "ANTİDEPRESAN KULLANIMININ OREKSİN A,
NÖROPEPTİD Y, KOLESİSTOKİNİN VE İNSÜLİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE
BU PEPTİDLERİN DEPRESYON VE ANKSİYETE BELİRTİLERİ İLE İLİŞKİSİ"

adlı çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 03.03.2014

İmza

Başkan Prof. Dr. Mustafa BASTURK İmza

Üye Prof. Dr. Feriye F. F. İmza

Üye Prof. Dr. M. Tahir TURAN İmza

Üye Doç. Dr. Selim DEMİREL ÖZGÜ İmza

Üye Doç. Dr. Dilek Belen ÖZTAP İmza