

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK VE ERGENLERDE MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK İLE
LEPTİN RESEPTÖR POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİ**

DR. SADETTİN BURAK AÇIKEL

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK VE ERGENLERDE MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK İLE
LEPTİN RESEPTÖR POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİ**

DR. SADETTİN BURAK AÇIKEL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. SAVAŞ YILMAZ

KONYA, 2016

TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının yürütülmesinde, değerlendirilmesinde ve tamamlanmasında katkı sağlayan, bilgilerini ve tecrübelerini aktaran, uzmanlık eğitimime katkı sağlayan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Savaş Yılmaz'a

Çocuk ve ergen psikiyatri bilimini, bilimsel çalışma yöntemlerini ve psikiyatri hekimliğini öğreten sayın Doç. Dr. Ayhan Bilgiç ve Doç. Dr. Ömer Faruk Akça' ya;

Tez çalışmasının laboratuvar aşamasını yürüten, çalışmaya emek veren sayın Doç. Dr. Ercan Kurar'a ve Tıbbi Biyoloji AD yüksek lisans ve doktora öğrencilerine, araştırma görevlilerine

Erişkin Psikiyatri rotasyonum sırasında eğitimime katkıda bulunan başta Prof. Dr. Nazmiye Kaya ve Prof. Dr. Ali Savaş Çilli olmak üzere erişkin psikiyatrisi kliniğinde görev yapan tüm hocalarıma, Çocuk Nöroloji rotasyonum sırasında eğitimime katkıda bulunan Prof. Dr. Hüseyin Çaksen'e;

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, mutluluğu ve hüznü birlikte paylaştığımız başta Dr. Ümit Işık ve Dr. Necati Uzun olmak üzere asistanlık dönemim boyunca beraber çalıştığımız tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığımız psikolog arkadaşlarıma, sekreterlerimize, personelimize ve hemşirelere;

En zor zamanlarda bile desteğini esirgemeyen, maddi ve manevi olarak her zaman bana destek olan sevgili eşim Dr. Sezin Ünlü Açikel'e,

İyi insan olmayı, inandığım gibi yaşamayı bana öğreten, beni yetiştiren, örnek insanlar babam Öğr. Gör. Durmuş Ali Açikel ve annem Doç. Dr. Hicran Açikel'e

Çalışkanlığı ile her zaman bana feyz olan kardeşim Hüsna Açikel'e, en küçüğümüz olmasına rağmen hepimize her dakika hayat dersi veren, ailemizin en mutlusu Hilal Açikel'e

Benim bu günlere gelmemde emeği olan tüm sevdiklerime;

Tez çalışmama katılan bütün çocuklara ve ailelerine;

Sonsuz teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında gerekli olan maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından sağlanmıştır.

ARALIK, 2016

Dr. Sadettin Burak AÇIKEL

ÖZET

ÇOCUK VE ERGENLERDE MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK İLE LEPTİN RESEPTÖR POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİ S. BURAK AÇIKEL, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2016

Amaç: Bu çalışma majör depresif bozukluk (MDB) tanısı koyulan ergen yaş grubu hastalarında leptin reseptör polimorfizminin araştırılması amacı ile tasarlanmıştır. MDB tanısı koyulan ergen hastalar leptin reseptör polimorfizmi açısından cinsiyet ve yaş olarak anlamlı fark olmayan sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış ve hasta grubunda kontrol grubuna göre polimorfizm tespit edilme sıklığı açısından anlamlı bir farklılık tespit edileceği hipotezi test edilmiştir.

Yöntem: Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı ayaktan tedavi ünitesinde yapılmıştır. DSM 5 tanı ölçütlerine göre birincil tanısı majör depresif bozukluk olan 12-18 yaş arası 98 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunu Necmettin Erbakan Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD ayaktan tedavi ünitesine başvuran herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan ergenler ve aileleri oluşturmuştur. İşleme ölçütlerine uygun olanlara çalışmanın amacı ve niteliği anlatılmış ve aydınlatılmış onamları alınmış, takiben çalışmada kullanılacak ölçekler doldurtulmuştur. Araştırmacı tarafından katılımcının boy ve tartısı, bel ve kalça çevresi ölçülmüştür. Sonrasında hastadan EDTA'lı tüpe 5 cc kan alınmış ve analize kadar -20 C'de saklanmıştır. Kandan DNA izolasyonu sonrasında uygun primerler kullanılarak LEPR gen bölgesi çoğaltılmış ve PZR-RFLP yöntemi ile belirlenen SNP'ler incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda rs1805134, rs1805096, rs1171276, rs9436746, rs1137101 tek nükleotid polimorfizmlerinin hasta grubunda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Yalnızca rs1805096 tek nükleotid polimorfizmi açısından anlamlılığa yakın bir farklılık tespit edilmiştir. ($p=0,088$)Araştırılan SNP bölgelerinin allel durumları numerik veri olarak kodlandıktan sonra depresyon skorları toplam puanları ile yapılan koreasyon analizinde hiçbir bölge ile depresyon skorları arasında anlamlı korelasyon tespit edilememiştir.

Sonuç: Leptin reseptör genindeki araştırılan SNP'ler ile depresif belirtiler arasında bir ilişki tespit edilememiş olsa da rs1805096 tek nükleotid polimorfizmi görülme sıklığı açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlılığa yakın bir farklılık tespit edilmiştir. Prospektif desende ve daha geniş örnekleme inceleyen araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: depresyon, çocuk, ergen, leptin reseptörü, obezite

Çalışmamız için gerekli olan maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 161518007 proje numarası ile sağlanmıştır.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER AND LEPTIN RECEPTOR POLYMORPHISM IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

S. BURAK AÇIKEL, THESIS, KONYA 2016

Objective: This study was designed with the aim of investigating leptin receptor polymorphism in adolescents diagnosed with major depressive disorder (MDD). Adolescents with MDD diagnosed were compared with healthy controls with no significant difference in terms of sex and age in terms of leptin receptor polymorphism and the hypothesis that a significant difference in the frequency of polymorphism detection compared to the control group in the patient group was tested.

Method: The study was carried out at the outpatient unit of Necmettin Erbakan University Child and Adolescent Psychiatry Department. According to DSM 5 diagnostic criteria, 98 patients aged 12-18 years with primary diagnosis of major depressive disorder were included in the study. The control group consisted of adolescents and their parents, did not have any psychiatric disorder, applied to the Necmettin Erbakan University Child and Adolescent Psychiatry Department outpatient unit. Study is explained and clarified with whose are suitable for the inclusion criteria and then the scales to be used for work are filled. The participant's height and weight, waist and hip circumference were measured by the researcher. The patient then received 5 cc of blood from the patient's EDTA tube and stored at -20 ° C until analysis. After the DNA isolation, the LEPR gene region was amplified using appropriate primers and the SNPs determined by the PCR-RFLP method were examined.

Results: No significant correlation was found between depression scores and SNP regions in correlation analysis. In our study, single nucleotide polymorphisms of rs1805134, rs1805096, rs1171276, rs9436746, rs1137101 were not found to be significantly more common in the patient group. Only a meaningful difference was found in terms of single nucleotide polymorphism of rs1805096. ($P = 0.088$)

Conclusion: Although no association was found between the SNPs investigated in the leptin receptor gene and depressive symptoms, a significant difference was found between the patient and the control group in terms of the frequency of rs1805096 single nucleotide polymorphism. There is a need for prospective design and studies that examine in larger population.

Keywords: depression, child, adolescent, leptin receptor, obesity

The financial support required for our work is provided by Necmettin Erbakan University Scientific Research Projects Commission with project number 161518007.

İÇİNDEKİLER

1	GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2	GENEL BİLGİLER.....	3
2.1	MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK.....	3
2.1.1	<i>Tanım Ve Tanı Ölçütleri.....</i>	3
2.1.2	<i>Epidemiyoloji</i>	4
2.1.3	<i>Major Depresif Bozukluğun Etiyolojisi.....</i>	5
2.1.4	<i>Çocuk ve Ergen Depresyonunda Ek Tanı</i>	11
2.2	LEPTİN.....	12
2.2.1	<i>Tanım ve Tarihçe.....</i>	12
2.2.2	<i>Leptinin Yapısı ve Sekresyonu.....</i>	13
2.2.3	<i>Leptin Reseptörleri.....</i>	14
2.2.4	<i>Leptinin Biyolojik İşlevleri.....</i>	17
2.2.5	<i>Leptin ve Depresyon İlişkisi</i>	17
3	YÖNTEM VE ARAÇLAR	23
3.1	ÖRNEKLEM	23
3.2	İŞLEM.....	23
3.3	ARAÇLAR.....	24
3.3.1	<i>Veri formu</i>	24
3.3.2	<i>Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T)</i>	24
3.3.3	<i>Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ).....</i>	24
3.3.4	<i>Fiziksel Ölçüm.....</i>	24
3.3.5	<i>Genetik Analiz</i>	25
3.3.6	<i>İstatistiksel Analiz</i>	28
3.3.7	<i>Etik</i>	28
4	BULGULAR	28
4.1	DEMOGRAFİK VERİLER VE KLİNİK ÖZELLİKLER	28
4.2	ALLEL FREKANSLARI.....	29
4.3	ALLEL FREKANSLARININ HASTA VE KONTROL GRUBUNDA KARŞILAŞTIRILMASI .	34
5	TARTIŞMA	35
6	SONUÇ.....	41
7	KAYNAKLAR.....	42

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. LEPR geninin şematik görünümü ve LEPR'deki tek nükleotid polimorfizmleri

Şekil 2. rs1805134 bölgesine ait PZR, AA, AG ve GG genotiplerinin jel elektroforezi

Şekil 3. rs1805096 bölgesine ait PZR, TT, CT ve CC genotiplerini jel elektroforezi

Şekil 4. rs1171276 bölgesine ait PZR, AA, AG ve GG genotiplerini jel elektroforezi

Şekil 5. rs9436746 bölgesine ait PZR, AA, AC ve CC genotiplerini jel elektroforezi

Şekil 6. rs1137101 bölgesine ait PZR, AA, AG ve GG genotiplerini jel elektroforezi

Tablo 1. LEPR geni SNP bölgelerini kapsayan PZR primerleri

Tablo 2. LEPR geni SNP bölgelerine ait genotiplerin tespitinde kullanılan RE enzimleri

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Depresyon Skorları

Tablo 5. SNP Bölgeleri ve Depresyon Skorları Korelasyon Analizi

Tablo 6. LEPR geni SNP bölgelerinde gözlenen allel sıklıkları

Tablo 7. LEPR SNP bölgelerinde gözlenen (H_o) ve beklenen (H_e) heterozigotluk değerleri ile Hardy-Weinberg Dengesinden (HWE) sapma istatistikleri

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunda Belirlenen Allel Sıklıkları ve Ki-Kare Analizi

KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

MDB: Major depresif bozukluk

DNA: Deoksiribonükleik asit

mRNA: Messenger ribonükleik asit

ARC: Arkuat çekirdek

PVN: Paraventriküler çekirdek

NPY: Nöropeptid Y

LH: Lateral hipotalamus

AgRP: Agouti-related peptid

POMC: Pro-opio-melanokortin

CART: Cocaine-and amphetamin regulated transcript

HPA: Hipotalamo-pitüter adrenal aks

CRH: Kortikotrpın serbestleştirici hormon

ACTH: Adrenokortikotropin serbestleştirici hormon

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

MAO-I: Monoaminooksidaz inhibitörü

TSA: Trisiklik antidepresan

DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

LEPR: Leptin reseptörü

Ob-Rb: Leptin reseptörü uzun formu

JAK: Janus kinaz

STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription

ÇDŞG-ŞY-T: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması

ÇDÖ: Çocuklar için depresyon ölçeği

VKİ: Vücut kitle indeksi

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

LEPR: Leptin reseptörü

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi

RFLP: Restriksiyon Fragment Length Polimorfizm analizi

HWE: Hardy-Weinberg Dengesi

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Major depresif bozukluk (MDB) çocuk ve ergenlerde sık görülen, tedavi edilmediğinde hem erişkin hem de çocukluk ve gençlik döneminde önemli oranda işlevsellik kaybına ve intihar riski ile de artan oranlarda ölüme sebep olan önemli bir psikiyatrik bozukluktur (Martin, 2007). Major depresif bozukluğun ortaya çıkışında, sürmesinde ve tekrarlamasında demografik faktörler, psikopatoloji, ailesel özellikler, psikososyal risk faktörleri gibi çeşitli faktörler etkilidir (Kovacs, 1984). İkiz çalışmaları ve evlatlık çocuklar ile yapılan çalışmalar majör depresif bozukluğun kalıtılabilirliğinin %40-%60 arasında olduğunu göstermektedir (Craddock, 2005).

Erken dönemdeki MDB aynı dönemdeki birlikte bulunan diğer psikiyatrik bozukluklar, ilerleyen dönemdeki psikiyatrik bozukluklar ve fiziksel hastalıklar ile de yakından ilgilidir (Martin, 2007). Kullanılan kaynağa ve yöntemine göre değişmekle birlikte MDB %40-90 oranında başka bir psikiyatrik bozukluk ile birlikte bulunmaktadır (Birmaher & Brent, 2016). Birlikte görülen psikiyatrik bozukluklar sıklık sırası ile anksiyete bozuklukları, yıkıcı davranış bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve ergenlerde madde kullanım bozukluklarıdır (Birmaher & Brent, 2016).

MDB ve obezite arasındaki ilişki ise uzun zamandır yazında araştırılan bir konudur. 2000’li yılların başından itibaren yapılan araştırmalar kesitsel olarak obezite de MDB ilişkisini ortaya koymuştur (R E Roberts, 2003). Kesitsel araştırmaları son yıllarda yapılan uzunlamasına izlem çalışmaları takip etmiş, bu çalışmaları derleyen meta-analizler de bu ilişkiyi doğrulayan sonuçlar vermiştir. MDB’da serum leptin seviyelerinin düşük olarak tespit edilmesi depresyon etyolojisinde leptin fonksiyonlarındaki bir azalmanın rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Obez bireylerde leptinin etkilerine santral bir direnç olduğu, leptinin çevre dokulardan gelen enerji fazlalığı ile ilgili sinyallerinin santral sinir sistemi tarafından alınamadığı ve besin alımı ile ilgili negatif geri bildirim etkisinin oluşamadığı belirtilmektedir (Sam Dagogo-Jack, 2014). Depresyon ile obezite arasındaki yakın ilişkinin değerlendirilmesinde obezitede tespit edilen leptinin etkilerine santral direncin aracı bir rol üstlenebileceğini akla getirmektedir.

Obezite ve MDB arasındaki ilişkinin iki yönlü olduğu, bu alandaki nedenselliğin ise tam olarak belirlenemediği belirtilmiştir (Luppino, 2010). Ergen yaş grubunda yapılan çalışmalar da benzer bir ilişkiyi ortaya koymuş, bu ilişkinin yönü konusunda çeşitli veriler olduğunu

belirtmiş, obezite ve MDB arasında etyolojik anlamda biyolojik bir ortaklık olabileceği yorumunu yapmıştır (Robert E Roberts, 2013).

Leptin yağ hücreleri (adipositler) tarafından salgılanan, dolaşımda bulunan enerji düzenlenmesini, santral sinir sistemine enerji depoları ile ilgili bilgi sunulmasını, iştahın düzenlenmesini sağlayıcı rolü olan peptit yapılı bir hormondur (Sam Dagogo-Jack, 2014). Leptin bu etkilerini reseptörünün uzun formunu aktive ederek yapar (ObRb). Bu reseptör çeşidi santral sinir sisteminde bulunan tek aktif leptin reseptör tipidir ve hipotalamus, orta beyin, beyin sapı gibi bölgelerde bulunmaktadır (Sam Dagogo-Jack, 2014). Leptin tarafından etkilenen ilk sıra nöronlar arcuat nükleusta (ARC) bulunmaktadır, leptin nöropeptid Y ve agouti-ilişkili peptid (AgRP) salgılayan nöronları baskılar, pro-opiomelanocortin (POMC) ve CART (cocaine-and amphetamin regulated transcript) salgılayan nöronları ise aktive eder (Schwartz, 2000). Bu nöronlar lateral hipotalamustaki ve ventromedial hipotalamustaki nöronlara projekte olur, bu bölgeler de açlık ve tokluk merkezi olarak adlandırılır (Schwartz, 2000). Bu şekilde leptin periferden köken alan, santral sinir sistemini etkileyen ve bu şekilde enerji dengesini düzenleyen bir hormon olarak göze çarpar.

Leptin duygu durum üzerinde de önemli etkileri olan bir araçtır, HPA aks üzerine olan baskılayıcı etkisi sebebi ile hayvan modellerinde antidepresan etkisi tespit edilmiştir (Lu, 2006a). Hayvan çalışmalarında leptin uygulaması sonrasında ise depresyon benzeri davranışlarda düzelme tespit edilmiştir (Lu, 2006a). Düşük leptin düzeyi ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar bulunmakla birlikte düşük leptin düzeyi ile düşük MDB skorlarının ilişkisini vücut ağırlığından bağımsız olarak tespit eden çalışmalar literatürde mevcuttur (Lawson, 2012).

Bu çalışma MDB tanısı koyulan ergen yaş grubu hastalarında leptin reseptör polimorfizminin araştırılması ile ortak bir biyolojik yolak tespit edilmesi amacı ile tasarlanmıştır. DSM 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) tanı ölçütlerine göre MDB tanısı koyulan ergen hastalar leptin reseptör polimorfizmi açısından cinsiyet ve yaş olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış ve hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek oranda polimorfizm tespit edileceği hipotezi test edilmiştir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK

2.1.1 Tanım Ve Tanı Ölçütleri

Çocuk ve ergenlik dönemi major depresif bozukluk süregelen çökkün duygudurum, isteksizlik, günlük işlevselliği bozan can sıkıntısı veya irritabilite ile karakterize, normal şartlarda rahatlama sağlayan aktiviteler ile benzer rahatlığın sağlanamadığı, başka kişiler tarafından da fark edilen bir psikiyatrik bozukluktur. Depresyonu normal keyifsizlik veya hüzünden ayıran nokta depresyondaki durumun daha yoğun, daha şiddetli ve süregelen olması aynı zamanda işlevsellik kaybı oluşturmaktadır.

Depresif bozukluklar bir süreklilik arz eder, klinik durumun şiddetine, süregelenliğine ve manik dönemlerin olup olmamasına göre sınıflandırılır. Bu süreklilik yelpazesinde depresif özellikli uyum güçlüğü, distimik bozukluk ve majör depresyon bulunur. Majör depresif bozukluk bu yelpazede bulunan en ciddi bozukluktur. DSM 5 tanı ölçütlerine göre majör depresif bozukluk tanısı aynı iki haftalık dönem boyunca, tanımlanan 9 belirtiden beşi (ya da daha çoğu) bulunması ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile konulur, belirtilerden en az biri ya çökkün duygudurum ya da ilgisini yitirme ya da zevk almama olmalıdır. Tanıda kullanılan diğer belirtiler kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma veya çocuklarda beklenen kilo alımının sağlayamama, neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma, psikomotor ajitasyon veya retardasyon, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama ve yineleyici ölüm düşünceleri olarak belirtilmiştir. Günümüzde majör depresif bozukluk tanısı DSM 5 tanı ölçütleri göz önüne alınarak koyulmaktadır. Bu tanı ölçütleri aşağıda belirtilmiştir.

DSM 5 Depresif Epizot tanı ölçütleri (Köroğlu, 2013)

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

(1) Hastanın kendi bildirmesi (örn. üzgün ya da boşlukta hissederek) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu

süren depresif duygu durum olması. Not: çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygu durum bulunabilir.

(2) Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da bu etkinliklerden zevk alamıyor olma (ya hastanın kendi bildirmesi ya da başkalarının gözleniyor olması ile belirlenir).

(3) Diyetle bir kısıtlama olmada önemli ölçüde kilo kaybetme ya da kilo alma (ör. Bir ayda beden ağırlığında %5'den fazla değişim) ya da hemen her gün iştahta artma ya da azalma olması. Not: çocuklarda beklenen kilo artışının olmaması

(4) Hemen her gün uykusuzluk ya da aşırı uyuma olması

(5) Hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon olması (sadece huzursuzluk ya da yavaşlama olduğu duygularının hasta tarafından belirtilmesi değil, bunların başkaları tarafından gözleniyor olması gerekir)

(6) Hemen her gün yorgunluk ya da enerji kaybı olması

(7) Hemen her gün değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) olması (sadece hasta olmaktan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma değil)

(8) Hemen her gün düşünme ya da yoğunlaşma yetisinde azalma ya da kararsızlık olması (ya hastanın söylemesi ya da başkaları tarafından gözlenmesi gerekir)

(9) Yineleyici ölüm düşünceleri (sadece ölüm korkusu değil), özgül bir plan olmaksızın yineleyici intihar düşünceleri, özkıyım girişimi ya da özkıyım etmek üzere özgül bir tasarının olması.

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

C. Bu belirtiler bir maddenin ya da genel bir tıbbi durumun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlı değildir.

D. Major depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoaftif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni spektrumu kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklar ile daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman mani veya hipomani dönemi geçirilmemiştir.

2.1.2 Epidemiyoloji

Depresyon epidemiyolojisinde oranlar yaş aralıklarına göre değişmektedir. Depresif bozukların nokta prevalansı ergenlik öncesi çocuklarda %1-2 iken, ergenlerde %3-8'dir ve

ergenliğin sonunda yaşam boyu prevalansı yaklaşık %20'lere ulaşır.(Costello, 2003) Bebeklere özgü tanı sınıflandırma sistemlerinin kullanıldığı çalışmalarda 0-3 yaş arasında depresyon sıklığı %0.5-3 olarak saptanmıştır(Keren & Tyano, 2006).

Depresif bozuklar kız ve erkek çocuklarda ergenlik öncesinde benzer sıklıkta görülür. Ergenlik döneminde kızlarda görülme sıklığı artar. Ergenlik ile birlikte kızlarda depresyonun artmasında hormonal faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir.(östrojen ve testosteron artışı). Bunun yanında anksiyete bozukluklarının kız çocuklarında daha sık görülmesi ve bunun depresyona yatkınlık oluşturması, ergenliğe özgü kimlik, aile sorunları bu durumun sebepleri arasında gösterilmektedir.(Zalsman, Brent, & Weersing, 2006). Aynı zamanda ergenlik döneminde görülen, sosyal katılım, duygu düzenlenmesi ve ödül yanıtı ile ilişkili olan preforantal ve limbik yapıların hızlı şekillenmesi de depresyondan etkilenebilme ihtimalini artırmaktadır (Shanahan, 2011).

Ülkemizde çocuk ve ergen yaş grubunda depresyon epidemiyolojisi üzerine yapılan bir çalışmada ilkokul 4, 5 ve ortaokul öğrencilerini kapsayan çalışmada toplam depresif bozukluk prevalansı %4,2 olarak bulunmuştur. Depresif bozuklukların %1,55'ini major depresif bozukluk (MDB), %1,75'ini distimik bozukluk, %0,26 çifte depresyon ve %0,6'sını başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk oluşturmuştur. Çalışma sonucunda kızlarda depresif bozukluk oranı daha yüksek saptanmıştır (Demir, 2011).

2.1.3 Major Depresif Bozukluğun Etyolojisi

Depresif bozuklukların etyolojisinde; biyolojik, genetik, psikolojik ve sosyal faktörler rol oynamaktadır.

2.1.3.1 Biyolojik Faktörler

Biyolojik Aminler

Majör depresif bozukluk etyolojisinde yer alan biyolojik etkenlerin varlığına ilişkin 1950'lerde monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) ve trisiklik antidepressanların (TSA) psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlaması ile birlikte "Monoamin Hipotezi" ortaya atılmıştır. Monoamin hipotezi serotonin/5-HT, noradrenalin/NA, dopamin/DA'den birinin eksikliğinin ve işlevlerinde ortaya çıkan azalmanın veya reseptörlerindeki sayı ve duyarlılıktaki artışın depresyonun altında yatan biyolojik düzenekler olduğunu belirtir. Yaklaşık 40 yıl önce de depresif bozuklukların beyinde 5-HT

düzeyindeki azalma sonucu değiştiği düşüncesini öne süren" Serotonin/ İndolamin Hipotezi" ortaya atılmıştır (Stahl, 2013).

Beyin nörokimyası üzerinde yapılan araştırmaların ilerlemesiyle 5-HT ve NA sistemlerinin çalışma düzeninin DA sistemi ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Bu yüzden bugünkü düşünce depresyonun fizyopatolojisi açısından 5-HT ve NA sistemlerinin eşdeğer derecede önemli oldukları ve DA sisteminin de diğer iki sisteme kıyasla daha ikincil olmakla birlikte önemsinmesi gerektiği şeklindedir(Timuçin & Oral, 2001).

Çeşitli araştırmalarda depresyon tanısı alan hastaların bir bölümünde noradrenerjik fonksiyonların değiştiği gösterilmiştir. Noradrenerjik fonksiyonlardaki bu değişiklikler; plazma NA konsantrasyonlarında artış, NA reseptörlerinin fonksiyonlarında artış, beta adrenerjik reseptör yoğunluğunda değişiklikler, beyin omurilik sıvısında (BOS), plazma ve idrarda ana NA metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) konsantrasyonlarında artış şeklinde özetlenebilir (Van Kammen, 1992). Günümüzde depresyon oluşumunda beyindeki çeşitli nörotransmitterlerle ilgili işlevsel bozuklukların önemli rol oynadığı, postsinaptik reseptörlere sinyal iletiminin yetersizliği nedeniyle yalancı bir nörotransmitter/reseptör eksikliği, reseptör duyarlılıklarında farklılıkların olabileceği de düşünülmektedir (Işık, 2012).

Hipotalamo-Pituter-Adrenal Aks

Yapılan bir metaanalizde çocukluk çağı depresyonu deksametazon baskılama testinde baskılanmama, yüksek bazal kortizol düzeyi, sosyal stresörlere artmış yanıt ile ilişkili bulunmuştur (Lopez-Duran, 2009). Yüksek gece idrar kortizolü özellikle stresli yaşam olaylarına maruz kalan ergenlerde yeniden depresif atak geçirmenin yordayıcısı olarak tespit edilmiştir (Rao, 2009).

İnflamasyon

İnflamasyon nörotoksisiteye yol açarak ve serotonin metabolizmasını etkileyerek depresyon patofizyolojisinde önemli rol oynar (Mills, 2013). Yapılan prospektif çalışmalarda erken dönemde yaşanan zorlu yaşam olayları ile inflamatuvar belirteçler ve depresif belirtiler arasında ilişki tespit edilmiştir. Bunun yanında bazı çalışmalar inflamasyonun depresyonun sebebi değil sonucu olduğunu göstermektedir (Danese, 2008) (Copeland, 2012). Bazı çalışmalar ise inflamatuvar süreçlerin depresyonda sık görülen kardiyometabolik hastalıklarda sorumlu olabileceğini öne sürmüştür (Mills, 2013). Konu ile ilgili yapılan bir çalışmada major depresif bozukluk tanılı ergenlerde sağlıklı kontrollere

göre anlamlı düzeyde yüksek IFN gama düzeyi ve IFN gama / IL-4 oranı, IL-6 düzeylerinde ise artış eğilimi gösterilmiş bu durum T helper 1 hücre fonksiyonunun artışı lehine yorumlanmıştır (Gabbay, 2009).

Depresyonda Nöral Döngüler

Depresyonun güncel nöral modeli depresyon etyolojisinde yer aldığı belirtilen bilişsel çarpıtmalar ve duygu düzenlemesi hakkındaki veriler ile tutarlıdır. Yapılan görüntüleme çalışmaları olumsuz duygusal ipuçlarını kolay yakalama, olumsuz duygular ile ilgili yanıtları kontrol eden prefrontal korteks kaynaklarını daha az kullanma, olumlu duygulanım ve ödül konusunda azalmış deneyim gibi taraflı bilgi işleme süreçlerinde bozulmaları işaret etmektedir (Hulvershorn, 2011). Bu bulgular hem depresyon tanısı almış ergenlerde hem de depresyon için risk grubunda bulunan ergenlerde tespit edilmektedir. Konu ile ilgili yapılan güncel bir derlemede ergenlerde major depresif bozukluğun duygusal uyaranlara amigdala yanıtının artmasıyla karakterize olduğunu ve bunun da bilişsel kontrol mekanizmalarının frontolimbik gelişimini engelleyebileceğini ve depresif gençlerde duygusal ve sosyal uyarılabilirliğin artmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir (Henje Blom, 2016). Ergenlerde depresyonun başlangıcı, duygusal ve sosyal uyarılara karşı artan reaktiviteyi temsil ettiği düşünülen ön subgenuel singulat korteks ile amigdala arasındaki dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısının (Resting-state functional connectivity-RSFC) artışı ile ilişkilendirilmiştir (Davey, 2015).

Yapısal Çalışmalar

Sağ hemisferin lateral bölümünde kortikal incelme, frontal ve pariyetal beyaz maddede bilateral hacim azalması gibi bulgular ailesel geçiş özelliği gösteren depresyon fenotipinde belirtilen yapısal farklılıklardandır. (Peterson & Weissman, 2011) düşük hipokampus hacmi depresyon için bir risk faktörü olarak belirtilmektedir. amigdala hacmi ile ilgili karşı görüşler antidepresan tedavinin subkortikal yapılar üzerindeki etkisi ile açıklanmaktadır. (Hulvershorn, 2011)

Genetik Risk Faktörleri

İkiz çalışmaları depresif belirtilerin monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre yüksek oranda konkordans gösterdiğini belirtmektedir. Depresyonun kalıtılabilirlik oranı %40 olarak verilmekte, depresyonun anksiyete ile birlikte kalıtıldığı ve ergenlikte başlayan depresyonun ergenlik öncesinde başlayan depresyona oranla daha yüksek oranda kalıtılabilir olduğunu belirtmektedir (Thapar, 2006). Depresyonun kalıtılabilirliği konusunda yapılan

Çalışmalarda depresif bir ebeveynin çocuğu olmanın depresyon tanısı alma riskini 2-4 kat arttırdığı bildirilmiştir. İki nesilde depresif bozukluk görölmesi, ebeveynde anksiyete bozukluğu bulunması gibi yüksek aile yüküne işaret eden belirteçlere sahip olma depresyon tanısı alma riskinde artışa ve depresyonun daha erken yaşıta görölmesine yol açmaktadır (Weissman, 2006) Depresyon ile ilişkili en sık belirtilen aday gen serotonin taşıyıcısının kısa alleli varyantı olarak belirtilmiştir. Bu genetik farklılık stresli yaşam olayları varlığında, istismar öyküsü varlığında depresyonun erken başlangıcı ile ilişkili bulunmuştur (Caspi, 2010). Bunun yanında yakın zamanda yapılan bir derlemede BDNF geni ve oksitosin reseptör geni major depresif bozukluk tanısı olan ergenlerde en çok çalışılan genler olarak vurgulanmıştır (Xia & Yao, 2015).

2.1.3.2 Psikolojik Faktörler

Bilişsel arpıtmalar ve Ruminasyonlar

Depresyonun bilişsel kuramı, birincil olarak insanın zihinsel aktivitesi ile depresyon yaşantısı arasındaki ilişkiye odaklanmaktadır, bu kuram depresyonun olumsuz duygusal ipuçlarına karşı taraflı bir dikkat ile ilişkili olduğunu varsayar. Olumsuz ıkarsama stiline sahip bir birey, olumsuz olayları sağlam nedenlere bağlama eğilimindedir. Ayrıca, birey olumsuz olayların sonuçlarını felaketleştirir ve olumsuz olayların ardından kendini kusurlu veya yetersiz görür. İşlevsel olmayan tutumlara sahip bir bireyin değerli olduğunu düşünmesi mükemmel olmaya veya diğerlerinden onay almaya bağlıdır (Türkçapar, 2013).

Olaylardan daha negatif sonuçlar çıkarmaya eğilimli olan bireyler depresif belirtilere daha yatkındırlar. Dahası bu bilişsel çarpıtmalar gerginliğe sebep olarak depresif belirti gelişimini kolaylaştırır. Duygusal olarak üzüntü verici konular ile aşırı uğraş olarak tanımlanan ruminasyon da depresif belirtilerin gelişimini ve başlangıcını özellikle kız hastalarda daha yüksek oranda yordayan eden bir risk faktörüdür (Hankin, 2012). Yüksek düzeyde öz-eleştiri yapan bireyler kendilerini tanımlamada yeterlilikleri ve değerleri ile ilgili konularla aşırı uğraşırlar.

Psikoanalitik ve Psikodinamik Yaklaşımlar

Saldırganlığın İe Yönelmesi Modeli: Bu modelde, depresyonlu bireyin temelde “insanlardan nefret ediyorum,” diye hissettiğı, ancak bilinç dışında bu duyguyu başkalarına yansıttığı ve “ onlar benden nefret ediyor” sonucuna vardığı ileri sürölmüştür (Aşkın, 1999). Freud, ie yönelen öfkenin bireyin bağımlılık ve sevgi ihtiyacını önleyen sevgi nesnesini

cezalandırmaya yönelik olduğunu belirtmiştir. Nesne, örseleyici bir kaybı önlemek için içe alınmış olduğundan hasta kendi cezalandırıcı dürtülerinin hedefi haline gelmektedir. Depresyonun temelinde engelleyici bir ana-baba olduğu kabul edilen içe alınmış bu nesneye karşı hissedilen iki yönlü duygular olduğu belirtilmektedir. Sevilen nesneye (ana-baba) yönelen saldırganlığa belirgin bir suçlulukta eşlik etmektedir (Özmen, 1999). Saldırganlığın içe yönelmesi modeli, depresif hastalardaki kendine güvensizlik ve öfkenin dışarıya yöneltilmesindeki yetersizliği açıklamakla birlikte, depresyonun tedavisinde öfkenin dışarıya yöneltilmesinin tedavi edici değeri olduğunu destekleyen çok az kanıt bulunmaktadır.

Nesne Kaybı Modeli: Nesne kaybı, bağlanılmış önemli nesnelerle yaşanan örseleyici ayrılıkları ifade etmektedir. Yaşamın erken dönemlerinde sevgi bağlarının kopması sonucunda depresyona yatkınlık geliştiği, erişkinlikte yaşanan kayıpların çocukluktaki örseleyici kaybı yeniden canlandırarak depresif dönemleri tetiklediği düşünülmüştür. Freud’a göre; yas dıştaki bir varlığın kaybına tepki iken, melankolik hastada nesne gerçek anlamda ölmemiş olsa bile sevgi nesnesi kaybedilmiştir. Bowlby, çocuğun gelişimi sırasında anne ya da anne yerine geçen kişilerle kurduğu bağların, yaşamın sonraki yıllarında başka sevgi nesneleri ile kurulacak bağların öncüsü olduğunu belirtmiştir. Nesne kaybı teorisinin depresyon etiolojisindeki rolünü inceleyen deneysel çalışmalar, önem verdiği kişilerle güvenli bağlar kuran bireyi çevresi ile kolayca uyum sağladığını ve bu bağların çözülmesi durumunda depresyon dışında birçok psikopatolojik sorunun ortaya çıktığını göstermiştir(Aşkın, 1999).

Benlik Saygısının Kaybı Modeli: Fenichel, depresyonlu bireyin erken çocukluk döneminde yaşadığı narsisistik örselenmeyi devam ettirdiğini, böylece benlik saygısı ile sevgiyi aynı şeyler olarak değerlendirdiğini ve depresyonun benliği tamir etme çabası olduğunu ileri sürmüştür. Bibring, farklı psikoseksüel gelişim dönemlerindeki narsisistik arzuların doyurulmamasının farklı depresif belirtilere yol açtığını belirtmiştir. Bibring’e göre, çocuğun benlik ihtiyaçlarının sürekli biçimde engellenmesi çaresizliğine yol açacaktır, bu da depresyona neden olabilecek bir durumdur. Arieti ve Bemporad gibi, Bibring de klasik psikodinamik depresyon modeline karşı çıkmış ve depresyonun geçmişe ait engellenen ihtiyaçların psikoseksüel niteliği ve içsel yapılar arasındaki çatışmadan çok, benlik saygısı için gereken emelleri başaramamaya bağlı olduğunu ileri sürmüştür(Aşkın, 1999).

Davranışçı Yaklaşım Öğrenilmiş Çaresizlik Modeli: Bu model, depresyonun baş edilemeyen geçmiş yaşantılardan öğrenilen bir davranış kalıbı olduğunu ileri sürmektedir. Bu alandaki deneylerde, köpeklerin hoş gitmeyen elektrik şokundan kaçmaları engellenmiş, sonrasında köpekler bu uyarandan kaçmak için hiçbir çaba göstermemeye başlamışlardır. Seligman bu çalışmalar sonucunda "öğrenilmiş çaresizlik" modelini geliştirmiştir. Modele göre, depresyon geçmişte yaşanmış kontrol edilemeyen çaresizlik dönemlerinin birikimi sonucu oluşan bir hastalıktır. (istenmeyen durumlardan kurtulmak için kişisel olarak eyleme geçmenin yararsız olacağı inancı). Çaresizlik üzerinde odaklanan çoğu tanımlama bunun öğrenme ile edinildiğini vurgulamış olsa da hayvanlarda yapılan son deneyler çaresiz davranmayı öğrenmekle ilgili kalıtsal etkenlerin rolü olduğuna işaret etmektedir(Aşkın, 1999; Özmen, 1999)

Pekiştirme Modeli: Lewinsohn ve diğer davranışçı araştırmacılara göre, depresif davranışlar uygun ödüllerin eksikliğine bağlıdır. Bireyi ödüllendirilme fırsatından sürekli yoksun bırakan çevreler, bireyde umutsuzluğa yol açmaktadır. Bunun yanında, kişiye eylemlerinin karşılığı olmayan ödüller verilmesi veya bireyin hak etmediğini düşündüğü ödülleri kolaylıkla elde etmesi de kendilik değerinde düşmeyle sonuçlanabilir. Bu modelde, bireyin ödüllendirilme olasılığı bulunan durumlara uygun yanıt veremediği ve sosyal becerilerindeki yetersizliğin bireyde depresyona yatkınlık sağladığı varsayılmaktadır. Bu varsayımdan hareketle, hastanın sosyal becerilerini geliştirmeye yönelik yaklaşımların depresyonun önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir(Aşkın, 1999; Özmen, 1999).

2.1.3.3 Psikososyal Faktörler

Olumsuz Yaşam Olayları

Olumsuz yaşam olayları ve stresörler çocukluktan erişkinliğe depresyonun gelişiminde önemli roller oynarlar. Çevresel streslerle karşılaşan pek çok bireyde depresyon gelişmediği halde, yatkınlığı olanlarda yaşam olaylarının tetikleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir. Depresyonu olan hastaların yaşam olaylarına karşı duyarlı olmasının altında genetik etkenlerin bulunduğu işaret edilmektedir.

Evlat edinme çalışmaları anne depresyonunun, çocuk ve ergenlerde görülen depresyon için genetik bir risk faktörü olmasının yanında çevresel bir risk faktörü olduğunu da göstermiştir (Tully, 2008). Bunun yanında anne depresyonunun tedavi edilmesi ile

ergenlerde hem dışı vurum hem de içe atım belirtilerinde iyileşme tespit edilmiştir(Brent, 1998).

Fiziksel veya cinsel istismar, ihmal veya ev içi şiddete maruz kalma çocuk ve ergenlerde depresyonun ortaya çıkışı veya tekrarlaması için bir risk faktörüdür. Genetik risk faktörleri de olduğunda (ör: ailede depresyon öyküsü) istismar daha yüksek olasılıkla depresyona yol açmaktadır(Kaufman, 2006).

Hem akran zorbalığı uygulayan ergenlerde hem de maruz kalanlarda sağlıklı kontrollere göre artmış oranda depresyon tespit edilmiştir. Akran zorbalığı artmış depresif belirtiler üzerinde uzun dönem etkilere sahiptir, bu etki de artmış olumsuz bilişler tarafından düzenleniyor olabilir. Bu uzun dönem etkiler laboratuvar ortamında uygulanan sosyal stresöre daha yüksek düzeyde kortizol yanıtı veren bireylerde daha fazladır (Zwierzyńska, 2013).

Ebeveyn ve akran kaybı diğer risk faktörleri kontrol edildiğinde depresyon gelişimi riskinde 3 kat artışa sebep olmaktadır. Kaybı takiben ortaya çıkan depresyon fenomolojik olarak kayıp ile ilişkili olmayan depresyon ile benzerdir. Artmış risk kaybı takiben en fazladır, yakın arkadaşı kaybetmek ve baba kaybına kıyasla anneyi kaybetmek daha yüksek risk kaynağıdır(Bridge, 2003).

2.1.4 Çocuk ve Ergen Depresyonunda Ek Tanı

Ergenlik dönemindeki depresyonlarda tabloya genellikle başka psikiyatrik bozukluklar da eşlik etmektedir, çalışmalarda ek tanılarının sıklığı %40-%90 olarak bildirilmektedir (Angold A, 1999). Ergenlerde depresyona en sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar; anksiyete bozuklukları, davranım bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), obsesif-kompulsif bozukluk ve öğrenme bozuklukları olarak belirlenmiştir. Major depresif bozukluk tanılı alan çocuk ve ergenlerin, tanı aldıktan sonraki 3 aylık sürede, %28'inin anksiyete bozukluğu, %7'sinin DEHB, %3'ünün karşıt olma karşı gelme bozukluğu, %3'ünün davranım bozukluğu, %1'inin ise madde kullanım bozukluğu eştanılarını da aldığı gösterilmiştir(Costello, 2003).

Anksiyete bozuklukları depresyon için sıklıkla bir öncü olabileceği gibi depresyon ile ortak bir genetik temel de taşır (Middeldorp, 2005). Depresyon ile madde kullanım bozukluklarının ilişkisi iki yönlüdür, fakat yapılan son çalışmalarda madde kullanımının depresyona yol açtığı sonucuna ulaşılmıştır (Horwood, 2012).

Görüldüğü gibi depresyonun etyolojisinin tanımlanmasında biyolojik, genetik ve psikolojik çeşitli faktörler kullanılmaktadır. Gerek monoamin hipotezi, immünolojik ve genetik faktörler, gerek ise psikolojik faktörler depresyon etyolojisini açıklamakta yetersiz kalmakta ve bu hipotezlerden yola çıkılarak oluşturulmuş farmakolojik ve psikoterapötik tedaviler bazı hastaların iyileşmesinde kısıtlı kalmaktadır. Bu noktada tez çalışmasına konu olan leptin ve depresyon ilişkisi depresyon etyolojisinde ve tedavisinde yeni bir çıkış noktası olarak dikkati çekmektedir. Alan yazında leptin ve depresyon ile ilgili hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar bulunmaktadır. Tezin bundan sonraki kısmında öncelikle leptin ve leptin reseptörleri hakkında bilgi verilecek ve leptin depresyon ilişkisini inceleyen çalışmalar ile ilgili alan yazın bilgisi sunulacaktır.

2.2 LEPTİN

2.2.1 Tanım ve Tarihçe

Leptin, Yunanca “ ince, zayıf ” anlamına gelen leptos kelimesinden türetilmiştir. 1994 yılı sonunda adiposit kökenli sinyal faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu faktörün reseptörleri ile etkileşmesinden sonra vücut ağırlığı ve enerji tüketiminin denetimi yanıtını uyardığı, ayrıca üreme ve nöroendokrin sinyal oluşumunda da önemli işlev gördüğü bildirilmiştir (Johan Auwerx & Staels, 1998).

1950 yılında Jackson Laboratuvarı, erken yaşlarda ciddi obezite, hiperfaji, diyabet ve enerji tüketiminde azalmayla özelleşmiş ob/ob olarak adlandırılan otozomal resesif bir mutasyon belirlemiştir. 1953 yılında vücut yağ dokusu depolarının durumunu beyine bildirerek enerji alımını ayarlayan, yağ dokusunda yapılan ve dolaşıma verilen bir faktörün varlığını bildirilmiştir. (Teker Z, 2002). Harvey, 1958 yılında kobayların dolaşımında doyumluk veren bir faktörün varlığını göstermiştir (JF Caro, 1998). 1994 yılında JM Friedman ve Y Zhang, ob genini ve ob gen ürünü olan leptini kodlayan geni kopyalamışlardır (Zhang, 1994).

Leptin, 1994 yılında bulunduğundan sonra üzerinde çok sayıda araştırma yapılmış ve halen yapılmakta olan bir hormondur. Başlangıçta doyumluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu tanımlanan leptin'in adipositlerden hipotalamus'a geri bildirim yoluyla obezite karşıtı bir faktör olduğu ileri sürülmüştür. Araştırma sonuçları leptinin yiyecek alımı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğunu vurgulamaktadır. Daha sonraki araştırma sonuçlarına göre leptin; yiyecek alımı ve obezitede enerji dengesi ve

metabolizmanın düzenlenmesinde, cinsel gelişim ve pubertenin başlangıcının denetiminde, üremede, hipotalamik - hipofiz işlevlerin düzenlenmesinde, hematopoeziste, immünitede, mide - bağırsak işlevlerinde, kardiyovasküler sistem, üriner sistem ve sempatik aktivasyonda rol oynamaktadır(Johan Auwerx & Staels, 1998).

2.2.2 Leptinin Yapısı ve Sekresyonu

Leptin 167 aminoasit içeren, 16 kDA ağırlığında ve 4a heliks yapısında sitokin benzeri bir proteindir. Leptin primer olarak yağ hücresinde (adipositlerde) ob geni tarafından mRNA 'ya kodlanıp sentezlenmektedir (Johan Auwerx & Staels, 1998). Ob geni insanlarda 7.kromozom'un uzun kolunun 31.bölgesinde yani 7q31 'dedir. Ob geninin DNA 'sı 15000 baz çifti içermektedir ve protein sentezini yöneten ana kodlama bölgelerini kapsayan 2 intron ve 3 ekzona sahiptir. Ob geninin kodlanan bölgesi 501 nükleotit uzunluğundadır.

Leptinin büyük kısmı beyaz yağ dokusunda, az bir bölümü de kahverengi yağ dokusunda sentez edilerek kana verilir. Leptin'in yağ hücrelerinden salgılandığının gösterilmesinden sonra plasenta ve mide dokusu gibi birçok dokuda leptin salgılandığı bulunmuştur (Mix, 2000). Yağ dokusu, plasenta ve mideden başka diğer birçok dokuda da leptin sentezi gösterilmiştir. İskelet kası, meme dokusu, kemik iliği, dermal fibroblastlar, testis, ovaryum ve kıl follikülleri leptin'in diğer kaynak dokularıdır.

Leptin nabızsal ve gece gündüz ritmiyle salgılanır. Serum leptin yoğunluğu öğleden sonra düşük olup, gece yarısından sonra en yüksektir. Leptin salgılanmasının gece gündüz ritmini denetleyen faktörler uyku ve uykunun neden olduğu glukoz, insülin ve büyüme hormonu yoğunluklarının yüksekliğidir. Yağ depolarının artışı serum leptin yoğunluğundaki gece - gündüz farkını azaltmaktadır. Normal ağırlıklı bireylerde serum leptin yoğunluğu ortalama $7,5 \pm 9,3$ g/ml iken, şişman insanlarda ortalama $31,3 \pm 24,1$ ng/ml 'dir (Cancello, 2004). Leptin'in dolaşımdaki yarı ömrü 25 - 30 dakika kadar olup çok kısadır ve böbrekler tarafından dolaşımdan alınarak idrar yoluyla atılır (Dagogo-Jack, MD, 2015). Genel olarak; serum leptin düzeyleri beslenme ve hormonal faktörlerden etkilenir. Açlık leptin düzeyini düşürürken, aşırı beslenme de leptin düzeyini arttırmaktadır. 24 saatlik açlık durumunda leptin düzeyi başlangıca göre % 30 oranında azalır. Aşırı beslenme ise 12 saat içinde leptin düzeylerini % 50 oranında arttırır. Plazma leptin yoğunluğunu günlük besin alımı, günlük enerji harcanması, hiperinsülinemi vücut yağ kitlesi, metabolik hormonlar, cinsiyet, farmakolojik ajanlar (isoproterenol, propranol), diyet içeriği, özellikle de çok ya da az besin

alımını ve hormonal durum gibi faktörler etkilemektedir. Örneğin; yağdan zengin diyet varlığında leptin düzeyleri normale göre daha fazla artar (Mantzoros, 1999).

2.2.3 Leptin Reseptörleri

Leptin reseptörü (Ob-R) geni insanda 1p32 'de yer alır. Leptin reseptörü, sınıf 1 sitokin reseptörü ailesinin bir üyesidir. Leptin ve leptin reseptörü'nün sitokine benzerlikleri nedeniyle, leptin bir sitokin olarak da sınıflandırılır. Leptin'in yapısı IL-6 ve IL-11 ile leptin reseptörü ise IL-6 reseptörü ile benzerlik göstermektedir. Leptin reseptör geni (Ob-R geni), db genine yakın bir yere yerleşmiştir. Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re ve Ob-Rf olarak altı farklı leptin reseptörü tanımlanmıştır. Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re ve Ob-Rf reseptör izoformları leptin reseptörünün kısa formu Ob-R-S olarak gösterilmekte, Ob-Rb izoformu ise genellikle uzun formu Ob-R-L olarak bilinmektedir. Leptin reseptörü hücre dışı, transmembran ve hücre içi zincirden oluşur. Hücre dışı reseptör zinciri olan çözünebilir leptin reseptörü, bağlayıcı protein gibi işlev görür (Sam Dagogo-Jack, 2014).

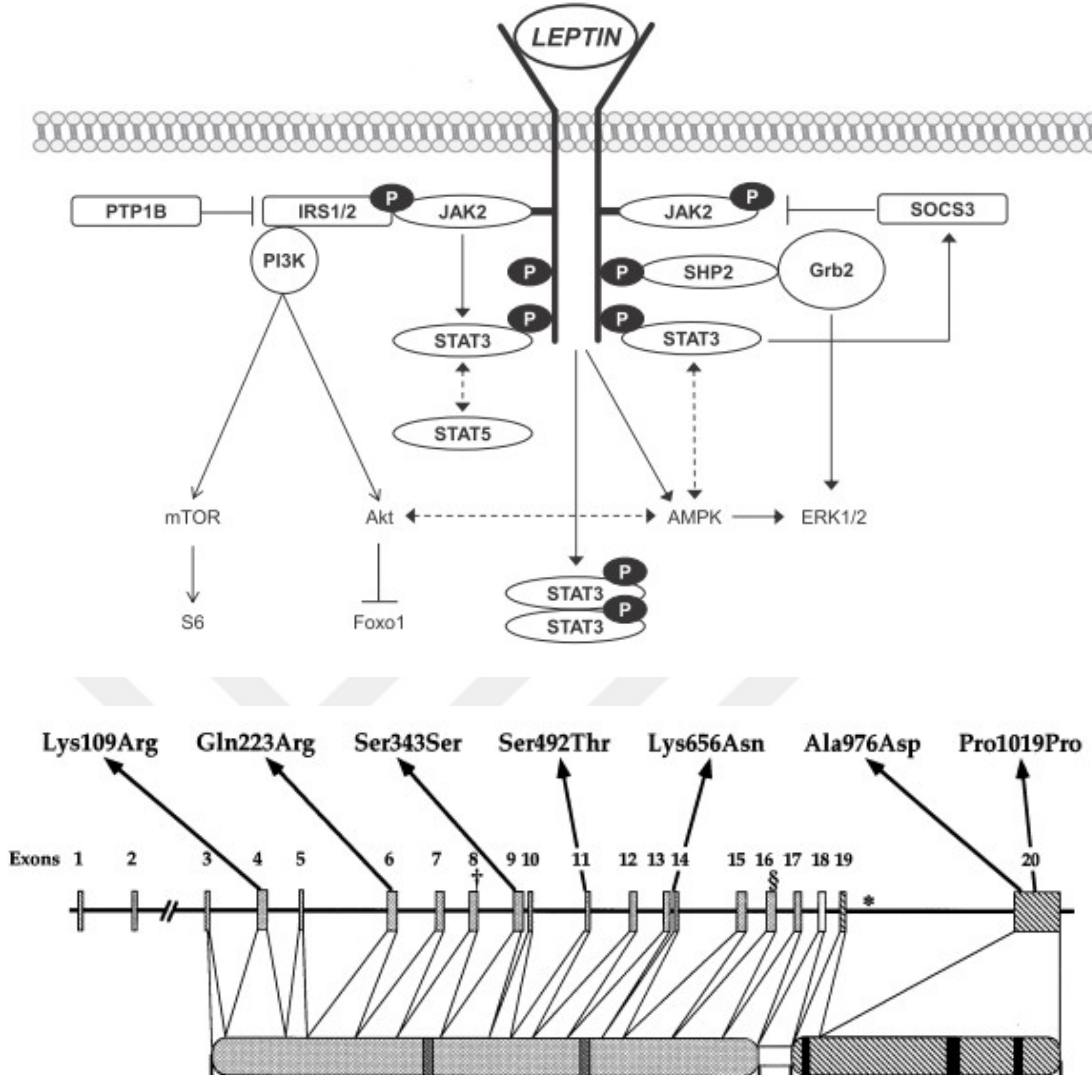
Leptin etkisini özel leptin reseptörü izoformlarını aktive ederek gösterir. Uzun ve kısa olarak iki şekilde leptin reseptörü izole edilmiştir. Uzun reseptör şeklinin yiyecek alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyen hipotalamusta yerleştiği ve bu reseptörün leptinin sinyalizasyonunda etkili olduğu bilinmektedir. Uzun reseptör formu, büyük bir hücre dışı bölüm, hücre zarı boyunca bulunan kısa bir bölüm ve sinyalizasyonda etkili hücre içi bölüm olarak 3 farklı bölgeye sahiptir. Kısa reseptör formunda ise reseptörün sinyalizasyon için gerekli hücre içi kısmı yoktur. Bu reseptörün ekspresyonu beyinde koroid pleksus ve leptomeninks gibi alanlarda fazladır. Leptinin kan - beyin ya da kan - BOS engelinden geçişinde işlev görmektedir. Ob-Ra reseptörü böbrek, akciğer, koroit pleksus ve beyin kapillerlerinde yoğun olarak bulunur. Beyin kapillerleri ve koroit pleksusta Ob-Ra izoformlarının yoğun tutulumu, kısa form reseptörlerinin, leptinin merkezi sinir sistemine taşınmasında önemli rol oynadığını gösterir(Sam Dagogo-Jack, 2014).

Leptin reseptörünün uzun izoformu olan Ob-Rb izoformu sinyal ileti erkine sahip tek leptin reseptör formudur. Sinyal iletimi için gerekli sitoplazmik bölgeyi içerir. Ob-Rb izoformunun hipotalamus'un yiyecek alımı ve enerji metabolizmasını düzenleyen bölümünde (arkuat nükleus nöronları) yerleştiği ve leptinin sinyal iletiminde en önemli etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Ob-Rb normalde merkezi sinir sisteminde arkuat hipotalamik çekirdek (ARC), dorsomedial hipotalamik çekirdek, paraventriküler çekirdek

(PVN), ventromediyal hipotalamik çekirdek ve lateral hipotalamik çekirdek (LH) 'de in situ hibridizasyon yöntemiyle tanımlanmıştır(Baskin, 1999). Leptin reseptörleri hipotalamus dışında beyincik, korteks, hipokampus, talamus, koroit pleksus ve beyin kapiller endoteli gibi birçok beyin bölgesinde bulunmaktadır.

Leptin metabolik etkilerinin çoğunu merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda bulunan leptin reseptörleriyle etkileşerek göstermektedir. Leptin reseptörü, uyarıyı Janus protein tirozin kinaz 2 (JAK proteinler) ile 3, 5, 6 sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörlerine (Signal transducer and activations of transription 3,5,6 = STAT 3,5,6) iletir. Leptinin kendi reseptörüne bağlanması reseptör ve reseptörle bağlantılı JAK'larda farklılaşmayı uyarır. Bu olay reseptörün sitoplazmik kısımlarındaki tirozin bölgelerinin fosforilasyonunu sağlamakta ve STAT proteinleri için bağlanma yerleri oluşturmaktadır. Bu şekilde STAT proteinleri hem reseptöre, hem de dimer oluşturmak üzere başka bir STAT proteinine bağlanmaktadır. Fosforilasyondan sonra bu STAT proteinlerindeki tirozin bölgeleri reseptörden ayrılır. Sonuçta STAT proteinleri aktive olmuş olur. Çekirdeğe taşındıktan sonra STAT 'a yanıt veren moleküllere ve DNA 'ya bağlanırlar ve yanıtlayıcı hedef genlerin transkripsiyonunu uyarırlar (J Auwerx & Staels, 1998). Leptin reseptörü aktivasyonu ve transkripsiyon faktörlerinin enerji metabolizmasını düzenleyici etkilerine aracılık eden bu genler henüz bilinmemektedir.

JAK - STAT sinyali ile aktive olan transkripsiyon sonucu birçok nöropeptitin ekspresyonu değişir. Özellikle hipotalamus - hipofiz - gonad eksenini etkileyen arkuat çekirdekteki Nöropeptit Y (NPY) ve hipotalamus - hipofiz - böbreküstü bezi eksenini etkileyen kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) en iyi çalışan ve JAK - STAT sinyali ile ekspresyonu değişen nöropeptidlerdir. Ayrıca tiroit bezinin işlevinin düzenlenmesinde hipotalamus - hipofiz - tiroit aksının denetiminde de görev almaktadır (Mantzoros, 1999).



Şekil 1. LEPR geninin şematik görünümü ve LEPR'deki tek nükleotid polimorfizmleri: Ekzon 4'de 329.nükleotitte A/G (Lys109Arg), ekzon 6'da 668.nükleotitte A/G (Gln223Arg=Q223R), ekzon 9'da 1029.nükleotitte T/C (Ser343Ser), ekzon 11'de 1475. nükleotitte G/C (Ser492Thr), ekzon 14'de 1968. nükleotitte G/C (Lys656Asn), ekzon 20'de C/A (Ala976Asp), G/A (Pro1019Pro) transisyon ve transversiyonları görülür (Matsuoka, 1997).

2.2.4 Leptinin Biyolojik İşlevleri

Leptin'in en önemli biyolojik işlevleri beslenme davranışını ve metabolizma hızını düzenlemesidir. En iyi bilinen ve en önemli etkisi hipotalamustaki iştah merkezlerini etkileyerek besin alımını azaltmasıdır. Leptin, enerji harcanmasını da arttırarak metabolizma hızını arttırır. Hipotalamusta arkuat nöronlarda besin alımını uyaran Nöropeptid Y (NPY), agouti - related protein (AGRP) ve orexin gibi mediatörleri baskılayıp, iştahı baskılayan α -melanosit uyaran hormon (α -MSH), kokain ve amfetamin serbestleştirici transcript (CART) ve kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) yapımını uyarak besin alımını azaltmaktadır (Sandoval & Davis, 2003). Leptin hipotalamus paraventriküler nöronları aracılığı ile otonom sistemini aktive ederek enerji harcanmasını ve hipofiz ön ve arka lob işlevlerini arttırır. Bunun yanında leptin, yağ dokusunda yağ asidi oksidasyonu artışı ile triaçil gliserol esterleşmesinin azaltılmasından sorumludur. Leptin'in plazma kolesterol, trigliserit ve glukoz düzeylerini azalttığı da saptanmıştır. Leptin glukoz metabolizması üzerine de etkilidir. Leptin, insanda plazma insülin düzeyini değiştirmeden ve kilo kaybından bağımsız olarak periferik dokularda glukoz dönüşümünü ve alımını arttırıp, karaciğer glikojen içeriğini azaltarak glukoz metabolizması üzerine akut etki yapmaktadır. Leptin, kemirgenlerde pankreas P hücrelerindeki reseptörlerini etkileyerek insülin salgılanmasını baskılar.

Ob genindeki mutasyonun ob/ob farelerdeki obez fenotipten sorumlu olduğunun gösterilmesi, insanlarda da benzer bir durumun obeziteye sebep olabileceğini akla getirmiştir. Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı iyi bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde plazma leptin düzeyinin yüksek olduğu ve vücut yağı ile birliktelik gösterdiği bulunmuştur. Bu durum leptin duyarsızlığı ya da direnci olabileceğini düşündürmüştür (Sahu, 2003).

2.2.5 Leptin ve Depresyon İlişkisi

Leptin ve Monoaminlerin İlişkisi: Monoaminerjik transmisyonunda azalmanın depresyon patogenezinde rol oynadığı vurgulanmış ve mevcut kullanılan antidepresan ilaçlar bu transmisyonu arttırmak için geliştirilmiştir. Raphe çekirdeğinde bulunan serotonerjik nöronların büyük kısmı ve ventral tegmental alanda bulunan dopaminerjik nöronların büyük kısmı leptin reseptörü içermektedir (Figlewicz, 2003; Finn, 2001). Bu reseptör dağılımı olası bir leptin ve monoaminerjik transmisyon ilişkisini düşündürmektedir.

Kronik ventriküler içi leptin infüzyonu ile frontal kortekste paroksetinin bağlanma alanlarında azalma tespit edilmiştir (Charnay, 2000). Bu bulgunun tam tersine leptin reseptörü mutant farelerde raphe çekirdeğinde serotonin taşıyıcısının mRNA ekspresyonunda azalma tespit edilmiş fakat bu azalma ventral tegmental alanda tespit edilmemiştir (M Collin, 2000). Ek olarak ön beyinde serotonin içeriğinin ve metabolizmasının leptin tarafından arttırıldığı gösterilmiştir (Calapai, 1999). Bu veriler leptin ile monoaminerjik sistemin ilişkisini ortaya koymaktadır. Fakat leptinin serotonerjik transmisyonu düzenleyip düzenleyemediği konusunda bir bilgi bulunmamaktadır. Diğer taraftan leptin STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3) yolağını aktive eder. Bu sinyal yolağı ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronlara sinyal iletilmesine aracılık eder. Bu durum da leptin ile mezolimbik dopaminerjik yollar arasındaki olası ilişkiyi açıklar. Yapılan bir çalışmada leptin geni mutant olan ve leptin salgısı bozulmuş farelerde nucleus accumbensde dopamin salınımı ve sentezi bozulmuş, bu etki leptin uygulanması ile geri çevrilmiştir (Fulton, 2006). Bu bilgiler leptinin mezolimbik dopaminerjik aktivasyonu arttırdığını göstermektedir.

Leptin ve HPA Aksı İlişkisi: HPA aksındaki hiperaktivite bazı majör depresyon tanılı hastalarda ortak paylaşılmış bir özelliktir. Bu HPA aks anormalliği kortikotropin salıcı hormon (CRH)'un aşırı üretilmesi, yükselmiş kortizol seviyeleri, ACTH hormonuna karşı aşırı kortizol yanıtı, deksametazon baskılanmasına direnç ve hipofiz ve adrenal bezlerde büyüme ile karakterizedir. Bahsedilen bu bozukluklar antidepresan tedavi ile düzelmektedir. (Plotsky, 1998). Son zamanlarda artan düzeyde kanıt, leptinin HPA aksını düzenlediğini göstermektedir. Leptin geni ve leptin reseptör geni mutant farelerde hiprekortizolemi görülmektedir. Kronik olarak leptin uygulanması leptin geni mutant farelerde hiprekortizolemiyi tersine çevirmektedir ve bu ters etki anlamlı kilo kaybından önce görülmektedir. Bu gözlem leptinin enerji homeostazis etkisinden bağımsız olarak HPA aksına etki ettiğini göstermektedir (Stephens, 1995). Leptin ve HPA aks arasındaki etkileşimi gösteren bir diğer bulgu da plazma leptin ve glukokortikoidlerin sirkadyen seviyeleri arasındaki ters ilişkidir (Licinio, 1997). Bu veri ile tutarlı şekilde leptin tedavisi, ACTH salınımını ve stres oluşturan olaylardaki kortikosteroid salınımını azaltmaktadır. Dahası leptin paraventriküler çekirdeklerdeki CRH mRNA ekspresyonunu azaltmaktadır (Oates, 2000). Bu bulgular leptinin HPA aks üzerine olan inhibe edici etkisinin muhtemelen hipotalamik CRH salınımı üzerinden olduğunu göstermektedir. Çalışmalar leptinin

glukokortikoidlerin CRH salınımı üzerindeki negatif geri bildirim etkisini arttırdığını göstermektedir (Lu, 2007). Tüm bu veriler birleştirildiğinde leptinin HPA aksı üzerinde farklı seviyelerde etkili olabileceği sonucuna ulaşabiliriz. Bu durum da leptinin depresyon patogenezi ile ilgili muhtemel etkisi ile ilgili bize fikir vermektedir.

Leptinin Nörotrofik Etkileri: Nörotrofik desteğin azalması depresyon patogenezinde belirtilen bir biyolojik faktördür. Depresyon hastalarında hipokampus ve prefrontal korteks gibi limbik yapılarda atrofi tespit edilmekte, antidepresan tedavi ile de bu atrofi geri çevrilmekte ve nörogenesis hızlanmaktadır (Duman & Monteggia, 2006). Leptin geni mutasyonu olan farelerde beyin hacmi ve ağırlığı düşmekte, toplam nöronal ve glial proteinlerin ekspresyonu azalmaktadır. Leptin reseptör mutasyonu olan farelerde de benzer sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Bu nörodejeneratif değişiklikler leptin tedavisi ile tersine çevrilmektedir (Ahima, 1999). Leptin tedavisi yenidoğan ratlarda hipokampustaki büyüme ile ilişkili ve sinaptik proteinlerin ekspresyonunu arttırmaktadır. Klinik bir çalışmada leptin eksikliği olan hastalarda leptin tedavisi singulat gyrusta gri madde yoğunluğunu arttırmaktadır (Matochik, 2005). Bu veriler leptinin nörotrofik etkisini göstermekte ve bu etkisinin antidepresan etkisi ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hayvan Çalışmaları: Kronik stres insanlarda depresyonun ortaya çıkması için kolaylaştırıcı bir faktördür. Hayvanlarda da kronik veya tahmin edilemeyen stres bazı davranışsal problemlere, hormonal bozukluklara yol açmakta ve insan depresyonunun belirtilerini taklit etmektedir (Lu, 2006b). Ratlarda görülen bu düşüş vücut ağırlığından bağımsızdır ve davranış değişiklikleri ile korele bulunmuştur. İlginç olarak kronik strese maruz kalma akut stres durumundaki leptin cevabını da potansiyelize etmektedir. 2 hafta boyunca kronik strese maruz kalan ratlarda akut stres durumunda görülen leptin seviyesindeki düşme cevabı daha hızlı olmaktadır. Bu leptin cevabı aynı hayvanlarda görülen hipotalamo-pituter-adrenal aksta duyarlanmanın tersi yöndedir. HPA aksındaki bu duyarlanma insan depresyonunda görülen HPA aks aktivasyonunu gösteren patofizyolojik bir mekanizma olarak adlandırılmaktadır. Ancak stres ile tetiklenen leptin düzeyi düşüşünde kortikosteroidlerin mediatör etkisinin olmadığı, kortikostereoidlerin leptin salınımını inhibe etmek yerine arttırdığı belirtilmektedir (S Dagogo-Jack, 1997; Larsson & Ahrén, 1996; Miell, 1996).

Hayvan çalışmalarında tespit edilen, depresyon modellerinde ölçülen düşük bazal leptin seviyesi leptin yetersizliğinin depresyon benzeri davranış değişikliklerine aracılık

edebileceği hipotezini doğrumuştur. Kronik olarak strese maruz kalmış ratlardaki depresif davranışlardan birisi de sükroz tercihindeki düşmedir, bu düşme insanlardaki anhedoninin karşılığıdır (Katz, 1982). Kronik olarak strese maruz kalmış hayvanlarda leptinin sistemik olarak uygulanması sükroz tercihindeki düşüşü geri çevirmektedir (Lu, 2006b). Fakat strese maruz kalmamış ratlardaki sükroz tercihi leptin uygulanması ile değişmemektedir. Bu bilgi leptinin zevk veren bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Hayvan modellerindeki bir diğer depresif belirti davranışsal çaresizliktir. Bu durum da forced swim test (FST) ve tail suspension test (TST) ile değerlendirilmektedir. Bu iki test aynı zamanda antidepresan ilaçların etkisini gözlemlemek için de kullanılmaktadır. Her iki testte de hayvanlar kaçamayacakları bir pozisyonda tutulmakta ve sonrasında karakteristik olan bir immobil postür sergilemektedir. Sistemik leptin uygulamasının her iki testte de immobil postürde doz bağımlı bir azalma sağladığı tespit edilmiştir (Lu, 2006b). Bir diğer çalışmada streptozotosin'in indüklediği diabeti olan farelerde düşük serum leptin düzeyleri tespit edilmiş ve TST testinde depresif bulgular gözlenmiştir. Leptin ile tedavi uygulandığında ise depresif davranışlar tersine dönmüştür (Hirano, 2007).

Leptinin depresif davranışlara olan etkisinin leptin reseptörünün yüksek oranda bulunduğu limbik yapılar üzerinden olduğu düşünülmektedir. Bu hipotez ile tutarlı olarak leptin tarafından indüklenen c-fos mRNA ekspresyonunun analizi davranışsal değişiklikler ile limbik alanlardaki nöronal aktivite ile ilişkili bulunmuştur. Leptin enjeksiyonundan sonra hipokampustaki c-fos ekspresyonunda artış ve FST testinde gözlenen depresif davranışlarda azalma tespit edilmiştir. Bu sonuçlar hipokampusun leptin için özellikle duyurumu iyileştirici etki açısından bir hedef bölge olduğunu düşündürmektedir. Leptinin hipokampus bölgesine direkt olarak mikroenjeksiyonu antidepresan etki göstermektedir (Lu, 2006b). Bu veriler beraber değerlendirildiğinde leptinin antidepresan bir etki gösterebileceği hipotezi ortaya çıkmaktadır.

İnsan Çalışmaları: Leptinin insanlardaki depresyon ile ilişkisini gösteren çalışmalar kısıtlı ve çelişkili bilgiler içermektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada leptin seviyelerinin depresif bireyler ve kontroller arasında farklılık göstermediği belirtilmektedir (Deuschle, 1996). 2 çalışma ise plazma leptin düzeylerinin depresif hastalarda, özellikle kadın hastalarda daha yüksek seyrettiğini belirtmiştir (Antonijevic, 1998; Rubin, 2002). Daha geniş örneklem sayıları ile 2 farklı grubun yaptığı bir çalışmada serum leptin düzeyinin depresif hastalarda kontrollere göre daha düşük seyrettiği, bu ilişkinin vücut yağ oranından bağımsız olduğu gösterilmiştir (Jow, 2006; Kraus, 2001). Ayrıca depresyon tanısı almış ve

suisid girişiminde bulunmuş bireylerde, depresyon tanısı almayanlara göre leptinin BOS'taki düzeyi düşük tespit edilmiştir (Atmaca, 2002; Westling, 2004). Dahası bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda, obsessif kompulsif bozukluk tanısı almış, komorbid majör depresyon tanısı almış hastalarda düşük serum leptin düzeyi tespit edilmiştir (Atmaca, 2002; Emül, 2007). Bu çalışmalar göz önüne alındığında düşük serum leptin düzeyi ile major depresif bozukluk arasında bir ilişki olduğu görülmektedir.

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar obezite ve depresyon arasında bir ilişki olduğunu belirtmektedir. Son yıllarda yapılan bir meta analizde ergenlerde obezite ve depresyon arasında iki yönlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu meta analizde depresyon tanısı alan ergenlerin obezite için %70 oranında artmış riske sahip olduğu, obez ergenlerin ise %50 oranında artmış depresyon riski taşıdığı belirtilmiştir (Mannan, 2016b).

Obez bireylerde görülen yüksek serum leptin düzeyleri leptin direnci ile ilişkilendirilmektedir. Esasında leptin tedavisi normal kilolu bireylerde yağ ağırlığını ve yemek alımını azaltmada etkili iken obez bireylerde etkisizdir, bu konuda leptin direnci suçlanmaktadır (Heymsfield, 1999). Leptin direnci sinyal yollarının çeşitli seviyelerinde olabilmektedir. Bu seviyeler kan beyin bariyerinde taşınma sürecince, leptin reseptörü düzeyinde ve sinyal iletiminde fonksiyon bozuklukları olabilir (Münzberg & Myers, 2005). Hayvan modellerinde leptin uygulanmasının depresif davranışları azalttığı noktasından hareketle obez bireyle belirtilen artmış depresyon riskinin leptin direnci ile ilişkili olabileceği söylenebilir. Bu yorum ayrıca leptin ve depresyon ile ilgili çelişkili sonuçları açıklama konusunda yardımcı olabilir. Bu noktadaki anahtar soru leptin direncinin depresyon ve obezite komorbiditesinin açıklanması konusunda ortak bir biyolojik faktör olabileceğidir (Lu, 2007). Depresyon tanılı obez bireyler için leptin yollarını hedef alan tedaviler faydalı olabilir.

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda da leptin ve depresyon ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada obez ergenlerde zayıflama programları sürecinde vücut kitle indeksi, yağ oranı ve kilodaki değişimler ile leptin düzeyi ve depresif skorlardaki değişimler pozitif korelasyon göstermektedir. Yapılan regresyon analizinde ise kız grubunda depresif skorlardaki değişimi leptin seviyesinin yordadığı görülmüştür. Çalışmanın en önemli bulgusunun leptin düzeylerinin yağ kitlesinden bağımsız olarak obezite ve depresyon arasındaki ilişkide bir moderatör olduğu vurgulanmıştır (Carvalho-Ferreira, 2015). Kadınlarda düşük leptin düzeyleri artmış depresif belirti şiddeti ile ilişkili bulunmuştur,

leptin düzeyleri ile anksiyete semptom şiddeti arasında ters bir ilişki vardır ve bu ilişki vücut ağırlığından bağımsızdır (Lawson, 2012). 497 işçi ile Japonya’da yapılan bir çalışmada depresif kadın bireylerde leptin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışma toplum tabanlı yapılan ve bu yönde ilişki tespit eden ilk çalışmadır (Akter, 2014).

Depresyon açısından artmış riske sahip obez bireylerde leptin düzeyleri daha yüksek olarak ölçülmektedir. Santral leptin direnci sebebi ile yükselen leptin düzeyleri leptin duyarsızlığı sebebi ile olmaktadır ve bu durum da obezite ve depresyon ilişkisinde leptinin rolü olabileceğini düşündürmektedir (Hryhorczuk, 2013).

Morris ve arkadaşları 2012 yılında yayınladıkları çalışmalarında 537 kişiye Beck Depresyon Ölçeği uygulamışlardır. Orta ve ağır depresyon skorları olan katılımcılarda hafif depresyon skorları olan katılımcılara göre daha yüksek serum leptin seviyesi tespit edilmiştir. Aynı zamanda orta ve ağır depresyon skorları olan katılımcıların vücut kitle indeksi hafif depresyon skorları olan katılımcılara göre daha yüksek bulunmuştur. Karıştırıcı faktörler kontrol edildikten sonra yapılan regresyon analizinde Beck Depresyon Ölçeği skorları serum leptin düzeyi için prediktör olarak tespit edilmiştir. Vücut kitle indeksi ve bel çevresi kontrol edildiğinde ise bu ilişki anlamlılığını kaybetmiştir. Leptin seviyesi bel çevresi ile anlamlı ilişkisini korumaya devam etmiştir. Bu çalışma sonucunda depresyon ve leptin arasındaki ilişkinin artmış yağ oranı tarafından düzenlendiği kanaatine varılmıştır. Sonuçlar leptinin obez bireylerde depresyonun sık görülmesi hususunda hem obezite hem depresyon için ortak bir mekanizma olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Morris, 2012).

Milaneschi ve arkadaşları 2014 yılında yayınladıkları araştırmalarında benzer bir konuyu araştırmışlardır. Bu çalışmada 851 katılımcının depresyon skorları ölçek ile ölçülmüş, aynı zamanda bel çevresi, boy ve kilo ölçümleri yapılmış, sonrasında da katılımcılar takip edilmiştir. Sonuçta leptin ve bel çevresi değerlerinin depresif belirtileri kesitsel ve uzunlamasına izlemde yordadığı, izlem başlangıcında major depresif bozukluğu olmayan fakat yüksek düzeyde serum leptin seviyesi ve geniş bel çevresi olan bireylerin 9 yıllık izlemde majör depresif bozukluk tanısı alma açısından yüksek riske sahip olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar düşük serum leptin seviyesinden ziyade düşük leptin sinyalinin, serum düzeyinde bir düşüklük yanında reseptör düzeyindeki bir direnç veya reseptör sonrası mekanizmalarda bir aksaklık, depresyon ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Milaneschi, 2014).

Yazında konu ile ilgili yapılan araştırmalar leptin ve depresyon arasında bir ilişkinin olabileceği hususunda bilgiler sunmaktadır. Hem klinik hem de deneysel araştırmalarda bu durum desteklenmiştir. Esasında yapılan geniş örneklemli son çalışmalarda leptin sinyal yolaklarındaki bir bozukluğun da depresyon ve leptin arasındaki ilişkiyi açıklayabileceği bilgisini sunmaktadır. Biz de çalışmamızda ergenlerde leptin reseptöründeki bazı polimorfizmlerin sinyal iletiminde aksaklıklara sebep olabileceği hipotezinden yola çıkarak bu polimorfizmlerin depresyon ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

3 YÖNTEM VE ARAÇLAR

3.1 Örneklem

Çalışma, Necmettin Erbakan niversitesi ocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı ayaktan tedavi ünitesinde yapılmıştır. DSM 5 tanı ölçütlerine göre birincil tanısı major depresif bozukluk olan 98 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

İşleme Kriterleri:

1. 12-18 yaş arası olmak
2. DSM 5 tanı kriterlerine göre birincil tanısı major depresif bozukluk olmak

Dışlama Kriterleri

1. Son 3 ayda psikiyatrik tedavi almış olmak
2. Ek tıbbi rahatsızlığının olması (DM, tiroid sistem bozuklukları, adrenal sistem bozuklukları gibi hormonal sistemi etkileyen bozukluklar, uzun süre medikal takip ve tedavi gerektiren durumlar)
3. Otizm, şizofreni, bipolar bozukluk ve gelişim geriliği gibi nörogelişimsel bozukluk tanısı olması

Kontrol grubunu Necmettin Erbakan niversitesi ocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD ayaktan tedavi ünitesine başvuran çalışma grubu ile aynı yaş ve cinsiyette, eşleştirilmiş, herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan ergenler ve aileleri oluşturmuştur.

3.2 İşlem

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesine Temmuz 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında başvuran hastalardan çalışma işleme ölçütlerine uygun olanlara çalışmanın amacı ve niteliği anlatılmış ve aydınlatılmış onamları alınmış, takiben çalışmada kullanılacak ölçekler doldurtulmuştur. Araştırmacı tarafından katılımcının boy ve tartısı, bel ve kalça çevresi ölçülmüştür. Boy ve tartı tedavi biriminde bulunan elektronik tartı ile hafif kıyafetler

giyili iken, bel ve kalça çevresi hafif kıyafetler ile ölçülmüştür. Sonrasında hastadan EDTA'lı tüpe 5 cc kan alınmış ve analize kadar -20 C'de saklanmıştır.

3.3 Araçlar

3.3.1 Veri formu

Katılımcıların doğum tarihi, anne ve baba yaşları, meslekleri, kardeş sayısı gibi demografik verileri, ailede psikiyatrik bir bozukluk olup olmadığı ve katılımcının daha önce intihar girişiminin olup olmadığı gibi özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerinin alındığı, boy – kilo ölçümlerinin kaydedildiği araştırmacılar tarafından hazırlanmış bir sosyodemografik veri formu kullanılmıştır.

3.3.2 Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T)

ÇDŞG-ŞY çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. ÇDŞG-ŞY, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Eğer farklı kaynaklardan elde edilen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır. Görüşme çizelgesinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Gökler B, 2004). Çalışmamızda ÇDŞG-ŞY-T, DSM 5 tanı kriterlerine göre düzenlenerek kullanılmıştır.

3.3.3 Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)

6-17 yaş çocuklarına uygulanabilen, bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Ölçek çocuğa okunarak ya da çocuk tarafından okunarak doldurulur. 27 maddelik ölçekte her madde için üç değişik seçenek bulunmaktadır. Çocuktan son iki hafta için kendisine en uygun cümleyi seçmesi istenir. Örneğin; 1. Kendimi arada sırada üzgün hissederim. 2. Kendimi sık sık üzgün hissederim. 3. Kendimi her zaman üzgün hissederim. Her madde belirtinin şiddetine göre 0, 1 ya da 2 puan alır. En yüksek puan 54'tür. Alınan puan ne kadar yüksekse, depresyon o kadar ağır demektir. Kesim puanı 19 olarak önerilir. Ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması Öy tarafından yapılmıştır (Öy, 1991).

3.3.4 Çocuklar için Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri(ÇDSKÖ)

Spielberger'in çocuklar için geliştirdiği bu anksiyete ölçeği 20'şer soruluk iki bölümden oluşmaktadır. 20 maddenin her biri için belirtinin varlığına ve şiddetine göre 1, 2 ya da 3 olarak puanlanan seçeneklerden birisi işaretlenir. Ölçek puanı 20-60 arasında olabilir.

3.3.5 Fiziksel Ölçüm

Katılımcıların tartıları Beurer marka dijital tartı ile, uzelerinde hafif kıyafetler var iken ölçülmüştür. Boy ölçümü muayene odasında bulunan 1 cm aralıklı boy ölçüm cetveli ile ölçülmüştür. Bel ve kalça çevresi ölçümleri ise yine hafif kıyafetler ile ölçülmüştür. Bel çevresi son kosta ile iliak kanadın ortasından, kalça çevresi ise her iki torakanter majorun çevrelediği hat üzerinden ölçülmüştür.

3.3.6 Genetik Analiz

3.3.6.1 Örnekleme çalışması

Hasta (n= 98) ve kontrol grubu (n=109) bireylerine ait periferik venöz kan örneği N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde 3 ml'lik K₃-EDTA'lı tüplere steril olarak alınmıştır. Kan örnekleri DNA izolasyonu işlemine kadar N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında -20 °C muhafaza edilmiştir.

3.3.6.2 DNA izolasyonu

DNA izolasyonu kan örneklerinden standart fenol/kloroform yöntemi (Sambrook J, Fritsch EF, 1989) kullanılarak yapılmıştır. Kısaca, 2 ml'lik eppendorf tüplere 400 µl kan örneği konulduktan sonra üzerine 20 µl 0,5 M EDTA (pH 8.0) eklenmiş ve 2X Lysis buffer çözeltisi ile 2 ml'ye tamamlanmıştır. Tüpler ters düz edilerek nazıkçe 10 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra 30 dk boyunca buzun içinde bekletilmiştir. Buzdan alınan tüpler 3000 rpm'de +4 °C'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası süpernatant fazı uzaklaştırıldıktan sonra pellet üzerine 120 µl Tuz / EDTA solüsyonu eklenerek vortekste iyice karıştırılmıştır. Tüplere 12 µl %10'luk SDS (Sodium Dodecyl Sulfate) ve 3 µl Proteinaz-K (20 mg/ml) eklenerek 55 °C'de 15 saat etüvde inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonunda tüplere üzerine 120 µl fenol (pH 8.0) eklenmiş, 20 saniye oldukça sert bir şekilde çalkalandıktan sonra 5 dk da yumuşak şekilde ters yüz edilmiştir. Santrifüj sonrasında (3000 rpm de +4 °C de 10 dk) süpernatant kısmı yeni steril tüplere alınmıştır. Tüp üzerine 120 µl fenol:kloroform:isoamil alkol (25:24:1) eklenerek tekrar 20 saniye oldukça sert bir şekilde çalkalandıktan sonra 5 dk da yumuşak şekilde ters yüz edilmiştir. Santrifüj sonrasında (3000 rpm de +4 °C de 10 dk) yeni tüplere aktarılan süpernatantın üzerine %95'lik etanol eklenmiştir. Santrifüj sonrasında (12000 rpm de +4 °C de 10 dk) pellet %70'lik etanol tekrar yıkanmıştır (12000 rpm de +4 °C de 5 dk. Pellet kurutulup alkol tamamen uzaklaştırıldıktan sonra 100 µl ddH₂O ile sulandırılmıştır.

3.3.6.3 DNA örneklerinin kalite kontrolü

DNA örneklerinin miktarı ve kalitesi 260/280 nm UV’de Nanodrop (Maestrogen MN-912) cihazı kullanılarak tespit edilmiş 50 ng/μl konsantrasyonunda DNA stokları hazırlanarak kullanılıncaya kadar -20 °C’de saklanmıştır. DNA örneklerinin kalitesi ve miktarı aynı zamanda 6X-Loading Dye ile birlikte %0.8 agar jeline yüklenerek 100V/h elektroforez sonrası ethidium bromide (EtBr) ile boyanarak UV kaynağı altında Syngene G:Box görüntüleme sistemi kullanılarak gözlemlenmiştir.

3.3.6.4 PZR primerlerinin belirlenmesi

Leptin reseptör geni (LEPR) tek nükleotid polimorfizm (SNP) bölgelerinin yükseltgenmesinde kullanılan primerler literatürden (Gotoda, 1997; Jakopce M. 2015; Suriyaprom, 2014) veya LEPR DNA dizisi (Gen Bankası erişim kodu NG_015831) kullanılarak tespit edilmiştir. SNP bölgelerini kapsayan ve bu çalışmada ilk kez kullanılan PZR primerleri IDTDNA PrimerQuest Tool programı (<http://www.idtdna.com>) programı kullanılarak geliştirilmiştir (Tablo)

Tablo 1. LEPR geni SNP bölgelerini kapsayan PZR primerleri

SNP	Dizi	PZR (bç)	Kaynak
rs1805134	ACTTTCCACCTAAAATTCTGACACG GCAGCAGTACACTGCATCATAG	236	(Gotoda, 1997)
rs1805096	CAGATCTTGAAAAGGGTTCT TCCCATGAGCTATTAGAGAAAGAATCCTTCCA	251	(Jakopce M, 2015)
rs1171276	GACTGTCACGGTGTCTTCTATC CCATTTCAGCCAAAAGGAATT	274	Bu çalışma
rs9436746	ACCAACCTGGGAATACAATGAT TGCATGTCTATTACTGCCTTGT	233	Bu çalışma
rs1137101	ACCCTTTAAGCTGGGTGTCCCAAATAG AGCTAGCAAATATTTTGTGAAGCAATT	421	(Suriyaprom, 2014)
-		-	-

3.3.6.5 Polimeraz Zincir Reaksiyonları (PZR)

PZR protokolü olarak bir reaksiyonunda 1x Mg⁺⁺ free PCR buffer (Solis BioDyne), 200 μM dNTP (Solis BioDyne), 1.75 mM MgCl⁺⁺, 0.750 ünite Taq polimeraz (Solis BioDyne), 5 pMol her bir primer çifti (Tablo 1) ve ~100 ng template DNA kullanılmıştır. Her bir PZR

reaksiyonu toplam 20 µl hacimde hazırlanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonları, Peqlab Primus-96 ısı döngü cihazı kullanılarak iki aşamada gerçekleştirilmiştir. 95 °C’de 3 dakika ile tam bir denatürasyon sağlandıktan sonra 94 °C’de 30 saniye denatürasyon, 60 °C’de 30 saniye annealing ve 72 °C’de 30 saniye elongation olacak şekilde toplam 35 döngü kullanılmıştır. Son olarak örnekler 72 °C’de 3 dakika tutularak tam bir adenilizasyona olanak sağlanmıştır. Yükseltgenen 5 µl PZR ürünü 6X Loading Dye ile birlikte %2.5 agar jelinde ayrıştırılarak RFLP analizi öncesi kontrol edilmiştir.

3.3.6.6 Restriksiyon Fragment Length Polimorfizm (RFLP) analizi

PZR ile yükseltgenen DNA ürünleri ilgili restriksiyon endonükleaz (RE) ile reaksiyona tabi tutularak polimorfizmler yönünden incelenmiştir. RE analizlerinde 10 µl PZR ürünü, 5 ünite ilgili RE enzimi (Tablo 2) ve tavsiye edilen 1X RE buffer konsantrasyonunda ve toplam 20 µl hacminde olacak şekilde hazırlanmıştır. RE reaksiyonları üretici firma tarafından tavsiye edilen 37 veya 55 °C’de 18 saat tutularak tam bir kesim olanağı sağlanmıştır.

Tablo 2. LEPR geni SNP bölgelerine ait genotiplerin tespitinde kullanılan RE enzimleri

SNP	DNA yasyonu	Amino asit değişimi	RE	RE Kesim alanı
rs1805134	T>C	SER343SER	MluI	ACGCGT
rs1805096	T>C	PRO1019PRO	NcoI	CCATGG
rs1171276	A>G	İntronik	EcoRI	GAATTC
rs9436746	A>G	İntronik	BclI	TGATCA
rs1137101	A>C	GLN223ARG	MspI	CCGG

RE analiz ürünleri 6X-Loading Dye ile birlikte %3 Agarose jelinde elektroforez yöntemiyle ayrıştırılıp EtBr boyama sonrası UV kaynağı altında Syngene G:Box görüntüleme sistemi kullanılarak fotoğrafları çekilmiştir.

3.3.6.7 İstatistiksel analizler

Her bir SNP bölgesine ait allel ve genotip sıklıkları, gözlenen (H_o) ve beklenen heterozigotluk (H_e) değerleri ile Hardy-Weinberg Dengesine (HWE) uygunluğun hesaplanmasında GenAlEx6 (Peakall & Smouse, 2012) paket programı kullanılmıştır.

3.3.7 İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS 21.0 istatistik programında değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olarak alınmıştır. Öncelikle hasta ve kontrol grubunun sayısal verilerinin normal dağılıp dağılmadığının belirlenmesi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri ki kare, T testi ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sonrasında yapılan analizde hasta grubu ile kontrol grubu polimorfizm tespit edilme açısından karşılaştırılmıştır. Bu analizde ki-kare testi kullanılmıştır. Depresyon puanlarının leptin reseptör polimorfizmi ile ilişkisini belirleme amacıyla spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

3.3.8 Etik

Araştırmanın uygulanmasına başlanmadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2015/321 sayılı kararı ile onay alınmıştır. Çalışmanın örnekleme alınan katılımcılara ve ebeveynlerine, anketler uygulanmadan önce araştırmanın amacı anlatılmış ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışmada kullanılan malzemeler ve enzimler için maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi 161518007 nolu Bilimsel Araştırmaları Destekleme Projesi kapsamında sağlanmıştır.

4 BULGULAR

4.1 Demografik Veriler ve Klinik Özellikler

Çalışmaya doksanseviz major depresyon tanılı olgu ve yaş ve cinsiyet olarak anlamlı fark olmayan yüzdokuz kontrol alınmıştır. Tablo 3'de grupların demografik ve klinik özellikleri verilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu ÇDÖ puanları karşılaştırıldığında hasta grubunun puan ortalaması kontrol grubunun puan ortalamasından anlamlı olarak yüksektir (28,43/6,95 ve $p=0,00$). Hasta ve kontrol gruplarının ölçek puanları ve ilgili istatistiki bilgiler Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri						
Değişkenler	Hasta		Kontrol		İstatistiksel Analiz	
	N	%	N	%	X ²	p
Erkek/Kız	22/76	22,4/77,6	28/81	25,7/74,3	0,296	0,587
	Ort.	SS.	Ort.	SS	t/Z	p

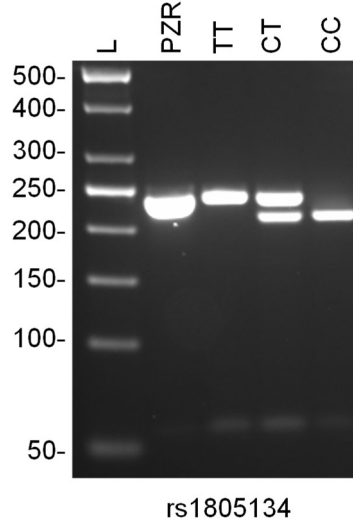
Yaş (Yıl)*	15,30	1,50	15,24	1,52	-0,273	0,785
Ağırlık (Kilo)	56,94	13,72	57,66	13,20	-0,775	0,438
Ağırlık Z Skoru	0,10	1,11	0,20	1,08	0,336	0,508
Boy (cm)*	162,33	8,57	161,34	18,27	-0,376	0,707
Boy Z Skoru	-0,83	0,89	0,005	1,04	3,459	0,514
VKİ*	21,55	4,71	21,61	3,96	-0,784	0,433
VKİ Z Skoru	0,08	1,17	0,19	1,07	-0,660	0,510
<i>*işaretli veriler normal dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi uygulanmıştır.</i>						

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Depresyon Skorları						
	Hasta		Kontrol		İstatistiksel Analiz	
	Ort.	SS.	Ort.	SS	t/Z	p
ÇDÖ*	28,43	6,95	10,5	6,66	-11,344	,000
<i>*işaretli veriler normal dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi uygulanmıştır.</i>						

Hasta grubunda vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi z skoru ve depresif belirtiler arasında yapılan korelasyon analizinde toplam depresyon ölçeği skorları ile vücut kitle indeksi değerleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır (R:-0,344, p:0,001). Hasta ve kontrol grubu için vücut kitle indeksi açısından yapılan karşılaştırmada iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Z:-0,784, p:0,433). Tüm örneklemin vücut kitle indeksi ölçümleri ile SNP'ler arasında yapılan korelasyon analizinde bölgeler ile VKİ arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. rs1805134 (R:0,34, p:0,624), rs1805096 (R:0,063, p:0,370), rs1171276 (R:0,067, p: 0,037) bölgeleri ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan, pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

4.2 Allel Frekansları

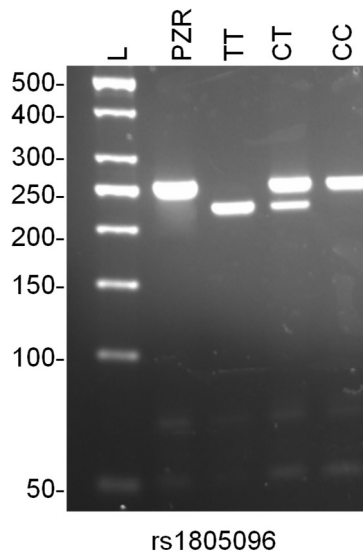
rs1805134 bölgesinin PZR-RFLP analizleri MluI restriksiyon endonükleaz enzimi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 236 bç uzunluğunda wild type (normal) T alleli kesilmemiş, C alleli ise 213 ve 23 bç (ancak jel elektroforezde gözlenemeyen) uzunluğunda iki DNA fragmanı oluşturmuştur. Homozigot TT (236 bç), homozigot CC (213 bç) ve heterozigot CT genotipleri (236 ve 213 bç) %3 jel elektroforezde tespit edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. rs1805134 bölgesine ait PZR, AA, AG ve GG genotiplerinin jel elektroforezi

rs1805134 polimorfizmi açısından hasta grubunda 9 hastada homozigot mutasyon, 33 hastada heterozigot mutasyon olarak tespit edilmiş 56 hastada mutasyon tespit edilmemiştir. Kontrol grubunda 4 katılımcıda homozigot mutasyon, 37 katılımcıda heterozigot mutasyon tespit edilmiş ve 68 katılımcıda mutasyon tespit edilmemiştir.

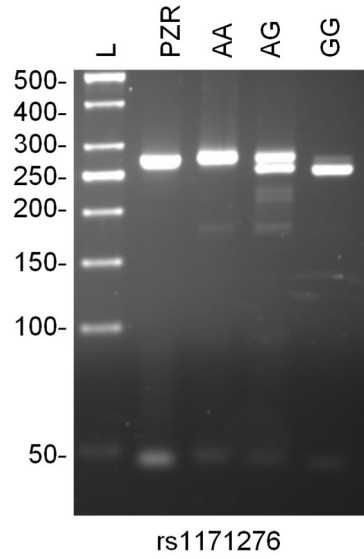
rs1805096 SNP bölgesinin PZR yükseltgenmesi ile 251 bp DNA ürünü elde edilmiştir. NcoI ile kesim wild type (normal) T allelinde 221 ve 30 bp büyüklüğünde fragmanlarını oluşturmaktadır, ancak C allelini kesmemektedir. 251 bp (CC), 221 bp (TT) ve 251 ve 221 bp bulunması ise heterozigot CT genotiplerini tanımlamaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. rs1805096 bölgesine ait PZR, TT, CT ve CC genotiplerini jel elektroforezi

rs1805096 polimorfizmi açısından hasta grubunda 12 hastada homozigot mutasyon, 57 hastada heterozigot mutasyon tespit edilmiş 29 hastada mutasyon tespit edilmemiştir. Kontrol grubunda 23 katılımcıda homozigot mutasyon, 48 hastada heterozigot mutasyon tespit edilmiş 38 katılımcıda mutasyon tespit edilmemiştir.

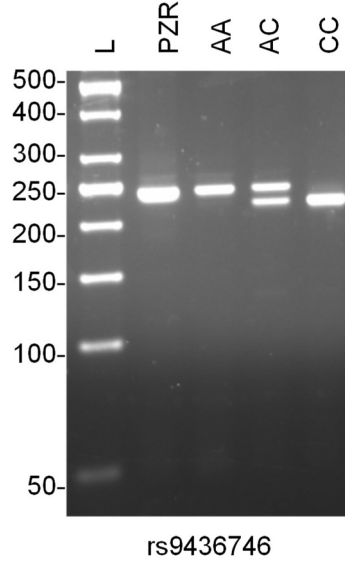
rs1171276 SNP bölgesinin PZR ile 274 bp DNA ürünü elde edilmiştir. Wild type A alleli EcoRI ile kesilmemiş, G alleli ise (252 ve 22 bp) kesmiştir. Jel elektroforezde 274 bp (AA), 252 bp (GG) ve 274 ve 252 bp bulunması ise heterozigot AG genotiplerini tanımlamaktadır (Şekil 4).



Şekil 4. rs1171276 bölgesine ait PZR, AA, AG ve GG genotiplerini jel elektroforezi

rs1171276 polimorfizmi açısından hasta grubunda 16 hastada homozigot mutasyon, 4 hastada heterozigot mutasyon tespit edilmiş 78 hastada mutasyon tespit edilmemiştir. Kontrol grubunda 16 katılımcıda homozigot mutasyon, 5 hastada heterozigot mutasyon tespit edilmiş 88 katılımcıda mutasyon tespit edilmemiştir.

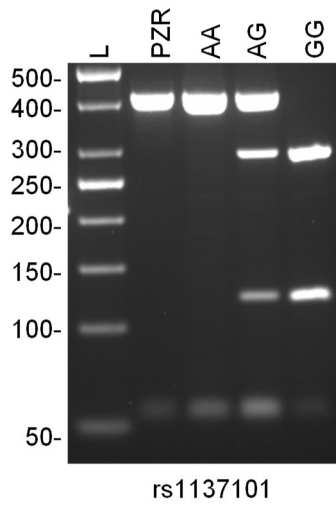
rs9436746 bölgesinin PZR ürünleri BclI restriksiyon endonükleaz ile kesilmiştir. AA genotipine sahip bireylerde 233 bp uzunluğunda tek bant, CC genotipindeki bireylerde 214 bp'lık tek bir bant, AC genotipindeki bireylerde ise 233 ve 214 bp'lık iki band gözlenmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. rs9436746 bölgesine ait PZR, AA, AC ve CC genotiplerini jel elektroforezi

rs9436746 polimorfizmi açısından hasta grubunda 13 hastada homozigot mutasyon, 61 hastada heterozigot mutasyon tespit edilmiş 24 hastada mutasyon tespit edilmemiştir. Kontrol grubunda 16 katılımcıda homozigot mutasyon, 64 hastada heterozigot mutasyon tespit edilmiş 29 katılımcıda mutasyon tespit edilmemiştir.

rs1137101 SNP bölgesinin PZR yükseltgenmesi ile 421 bp DNA ürünü elde edilmiştir. MspI ile kesim wild type (normal) A allelini kesmezken, G allelini keserek 294 ve 127 bp büyüklüğünde iki DNA fragmanını oluşturmaktadır. Yalnız 421 bp (AA), 294 ve 127 bp (GG) ile 421, 294 ve 127 bp bant gözlenen genotipler ise AG olarak tanımlanmıştır(Şekil 6).



Şekil 6. rs1137101 bölgesine ait PZR, AA, AG ve GG genotiplerini jel elektroforezi

rs1137101 polimorfizmi açısından hasta grubunda 9 hastada homozigot mutasyon, 49 hastada heterozigot mutasyon tespit edilmiş 39 hastada mutasyon tespit edilmemiştir. Kontrol grubunda 9 katılımcıda homozigot mutasyon, 55 hastada heterozigot mutasyon tespit edilmiş 44 katılımcıda mutasyon tespit edilmemiştir. Bu bölgedeki tek nükleotid polimorfizmlerinin belirlenmesi sırasında 1 hastadan ve 1 kontrolden sonuç elde edilememiştir. Tüm bölgeler ile ilgili veriler aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Çalışmaya konu olan LEPR geni SNP bölgelerine ait allel sıklıkları Tablo 6’de özetlenmiştir.

Tablo 6. LEPR geni SNP bölgelerinde gözlenen allel sıklıkları

Lokus	Allel	Kontrol	Hasta
rs1805096	C	0,431	0,413
	T	0,569	0,587
rs1805134	T	0,794	0,740
	C	0,206	0,260
rs1171276	A	0,830	0,816
	G	0,170	0,184
rs1137101	A	0,662	0,655
	G	0,338	0,345
rs9436746	A	0,560	0,556
	C	0,440	0,444

LEPR genotipleri belirlenen SNP’lerin gözlenen (H_o) ve beklenen (H_e) heterozigotluk değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Kontrol ve hasta gruplarında en yüksek ve düşük H_o ve H_e değerleri sırasıyla rs9436746 ve rs1171276 lokuslarında tespit edilmiştir. Kontrol ve hasta gruplarının genel olarak Hardy-Weinberg Dengesinde (HWE) olduğu

gözlenmiştir. Ancak rs1171276 ($P<0.001$) ve rs1137101 ($P<0.05$) SNP bölgelerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda HWE sapma tespit edilmiştir.

Tablo 7. LEPR SNP bölgelerinde gözlenen (Ho) ve beklenen (He) heterozigotluk değerleri ile Hardy-Weinberg Dengesinden (HWE) sapma istatistikleri

Lokus	Kontrol (n=109)				Hasta (n=98)			
	Ho	He	HWE*		Ho	He	HWE*	
rs1805096	0,440	0,491	0,286	ns	0,582	0,485	0,286	ns
rs1805134	0,339	0,328	0,706	ns	0,337	0,385	0,706	ns
rs1171276	0,046	0,282	0,000	***	0,041	0,300	0,000	***
rs1137101	0,509	0,447	0,151	ns	0,505	0,452	0,151	ns
rs9436746	0,587	0,493	0,046	*	0,622	0,494	0,046	*

(HWE için ns: önemli değil, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$)

4.3 Allel Frekanslarının Hasta ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılması

Araştırılan SNP bölgelerinin allel durumları numerik veri olarak kodlandıktan sonra depresyon skorları toplam puanları ile yapılan koreasyon analizinde hiçbir bölge ile depresyon skorları arasında anlamlı korelasyon tespit edilememiştir. Yapılan analiz sonucu aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 5. SNP Bölgeleri ve Depresyon Skorları Korelasyon Analizi										
	rs1805134 (K)		rs1805096 (B)		rs1171276 (D)		rs9436746 (C)		rs1137101 (N)	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
ÇDÖ	-0,161	0,116	-0,06	0,950	-0,04	0,972	0,045	0,665	-0,02	0,986

Hasta ve kontrol grubunda tek nükleotid polimorfizmlerinin rastlanma sıklıkları arasındaki ilişkiyi saptayabilmek amacı ile yapılan ki-kare analizinde hiçbir bölge için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık tespit edilememiştir. Yalnızca rs1805096 tek nükleotid polimorfizmi açısından anlamlılığa yakın bir farklılık tespit edilmiştir. ($p=0,088$)

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunda Belirlenen Allel Sıklıkları ve Ki-Kare Analizi									
rs1805134 (K)									
	Homozigot Mutasyon (CC)		Heterozigot Mutasyon (CT)		Mutasyon Olmayan (TT)				
	N	%	N	%	N	%	X²	dF	p
Hasta	9	9,2	33	33,7	56	57,1	2,736	2	0,255
Kontrol	4	3,7	37	33,9	68	62,4			
rs1805096 (B)									
	Homozigot Mutasyon (CC)		Heterozigot Mutasyon (CT)		Mutasyon Olmayan (TT)				
	N	%	N	%	N	%	X²	dF	p
Hasta	12	12,2	57	58,2	29	29,6	4,867	2	0,088
Kontrol	23	21,1	48	44	38	34,9			
rs1171276 (D)									
	Homozigot Mutasyon (GG)		Heterozigot Mutasyon (AG)		Mutasyon Olmayan (AA)				
	N	%	N	%	N	%	X²	dF	p
Hasta	16	16,3	4	4,1	78	79,6	0,129	2	0,937
Kontrol	16	14,7	5	4,6	88	80,7			
rs9436746 (C)									
	Homozigot Mutasyon (GG)		Heterozigot Mutasyon (AG)		Mutasyon Olmayan (AA)				
	N	%	N	%	N	%	X²	dF	p
Hasta	13	47,3	61	62,2	24	24,6	0,270	2	0,874
Kontrol	16	52,7	64	58,7	29	26,6			
rs1137101 (N)									
	Homozigot Mutasyon (GG)		Heterozigot Mutasyon (AG)		Mutasyon Olmayan (AA)				
	N	%	N	%	N	%	X²	dF	p
Hasta	9	9,3	49	50,5	39	40,2	0,057	2	0,972
Kontrol	9	8,3	55	50,9	44	40,7			

5 TARTIŞMA

Bu çalışmaya majör depresif bozukluk tanısı olan ergen olgular ile sağlıklı kontroller dâhil edilmiştir. Hasta grubundaki katılımcılar ile sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılar yaş ve cinsiyet olarak birebir eşleştirilmiştir. Çalışma neticesinde leptin reseptör genindeki bulgular kısmında belirtilen polimorfizmlerin majör depresif bozukluk için bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmamızda rs1805134,

rs1805096, rs1171276, rs9436746, rs1137101 tek nükleotid polimorfizmlerinin iki grup arasında farklılık göstermediği saptanmıştır. Yalnızca rs1805096 tek nükleotid polimorfizmi açısından anlamlılığa yakın bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0,088$). Çalışmamız neticesinde kontrol ve hasta gruplarının genel olarak Hardy-Weinberg dengesinde (HWE) olduğu gözlenmiştir. Yani SNP bölgelerinde gözlenen heterozigotluk oranları toplum ile benzer özelliktedir. Bu durum da bu SNP'lerin bizim araştırdığımız hasta grubuna özgün olmadığını akla getirmektedir. Anlamlılığa yaklaştığımız bölge olan rs1805096 bölgesi de Hardy-Weinberg dengesindedir. Bu durum da bu SNP'nin topluma benzer yaygınlıktan olmasına rağmen depresyon belirtilerine aracılık edebileceğine işaret edebilir.

Hiperleptinemi obez bireylerde sıklıkla görülen bir durumdur, bu da leptin duyarsızlığı veya direncine işaret etmektedir. Yazındaki son değerlendirmeler leptinin obezite ve depresyon arasındaki ilişkide bir rolü olduğuna işaret etmektedir (Hryhorczuk, 2013). Serum leptin düzeyi ile ilgili yapılan biyokimyasal çalışmalar ve yapılan hayvan çalışmaları leptinin antidepresan bir etkiye sahip olduğunu belirtmektedir. Obez bireylerde serum leptin düzeylerinin yüksek olmasına rağmen depresyon sıklığının yüksek olması bu bireylerde leptinin etkilerine santral seviyede bir direnç olduğu hipotezini akla getirmektedir. Çalışmamızın da esas çıkış noktası literatürdeki bu bilgi olmuştur.

Yapılan bir derlemede leptinin HPA eksenini düzenlediği ve bu yol ile depresif duyguduruma aracılık ettiği belirtilmektedir (Lu, 2007). HPA eksenindeki bozukluklar ise major depresif bozukluk ile ilişkilidir. Yazındaki başka bir derlemede leptin direncinin depresyon ve obezite birlikteliğini açıklayabilen bir mekanizma olabileceği belirtilmektedir. Bu mekanizma ile HPA eksenini üzerinden duygudurum ve duygulanım etkilenebilmektedir (Hryhorczuk, 2013). Bizim çalışmamız neticesinde de leptin direnci için bir risk faktörü oluşturan rs1805134, rs1805096, rs1171276, rs9436746, rs1137101 polimorfizmleri ile depresif bozukluk arasında bir ilişki bulunamamıştır. Yalnızca rs1805096 tek nükleotid polimorfizmi açısından anlamlılığa yakın bir farklılık tespit edilmiştir. ($p=0,088$)

Yazında ergenlerde leptin reseptör polimorfizmi ile majör depresif bozukluk ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bunun yanında serum leptin düzeyi ve major depresif bozukluk arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda araştırma bulunmaktadır.

Bizim araştırmalarımıza göre bu ilişkiyi ocuk ve ergen yaş grubunda, doğrudan veya dolaylı olarak araştıran iki adet çalışma bulunmaktadır. Tunçel ve arkadaşlarının yaptığı ve 2016 yılında yayınlanan araştırmalarında 11-18 yaş arasındaki 30 major depresif bozukluk tanılı hastayı sağlıklı kontroller ile karşılaştırmışlar ve serum leptin, adiponektin ve resistin seviyeleri açısından gruplar arasında fark bulamamışlardır. Serum ghrelin seviyesi ise tedavi sonrası dönemde kontrol grubunda göre yüksek bulunmuştur (Tunçel, 2016).

Yazında konu ile ilgili tespit ettiğimiz, ergenler ile yapılan bir diğer çalışma ise Carvalho-Ferreira ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan bir çalışmasıdır. Bu araştırmada obez ergenlerde uygulanan uzun dönem zayıflama terapisi esnasında depresif belirtilerin ve serum leptin düzeylerinin değişimi araştırılmıştır. 75 obez ergen uzun dönem zayıflama terapisine alınmış bu süreçte başlangıçta ve bir yıl sonraki dönemde serum leptin düzeyleri ve depresif belirtileri lmştr. Zayıflama terapisi sonrasında vücut kitle indeksi ve vücut yağ oranları anlamlı düzeyde azalmış, serum leptin düzeyi anlamlı düzeyde düşmüş ve depresif belirti şiddeti anlamlı düzeyde azalmıştır. Yapılan regresyon analizinde ise leptin düzeyindeki azalmanın depresif belirtilerdeki iyileşmeyi yaş, cinsiyet, vücut yağ oranı, vücut kitle indeksi, kilo gibi değişkenlerden bağımsız olarak yordadığı sonucu elde edilmiştir. Çalışma sonucunda leptin düzeyleri ile depresif belirtiler arasında diğer değişkenlerden bağımsız bir ilişki olduğu ve bu verinin leptin depresyon ilişkisi hipotezini güçlendiren bir veri olduğu kannatine varılmıştır (Carvalho-Ferreira, 2015).

Leptin reseptör polimorfizmi ile depresif belirtiler arasındaki ilişkiyi araştıran tek alışma Reis ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yayınlanmıştır. Bu araştırma 18 yaş üstü 794 katılımcı ile yapılmış toplum tabanlı bir çalışmadır ve LEPR'nin rs1137101 polimorfizmi (Gln223Arg) araştırılmıştır. Ölçek ile taranan depresif belirtiler ile LEPR genotipleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir(Reis, 2015). Bizim alışmamızda da rs1137101 major depresif bozukluk açısından bir risk faktörü olarak tespit edilmemiştir.

Leptin geni ve depresyon ilişkisini araştıran 2009 yılında yayınlanmış bir araştırmada 133 major depresif bozukluk tanılı birey ile 136 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve leptin geni promotor bölgesindeki D7S1875 polimorfizmi incelenmiştir. Araştırma sonucunda homozigot olarak farklı gen bölgesine sahip olmanın depresyon için bir risk faktörü

olduğu tespit edilmiştir (Kapoor, 2009). Leptin ile yapılmış bir diğer genetik çalışma 2013 yılında Kloiber ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir araştırmadır. Bu çalışmada antidepresan tedaviye direnç ile leptin geni polimorfizmleri, leptin mRNA ekspresyonu ve serum leptin düzeyi ilişkisi araştırılmıştır. Araştırma sonucunda leptin geninin rs10487506 polimorfizmi tedavi cevabı ile en yüksek düzeyde ilişkisi bulunan varyant olmuştur. Aynı zamanda azalmış leptin mRNA ekspresyonu ve azalmış leptin serum seviyesi de kötü tedavi sonucu ile ilişkili bulunmuştur (Kloiber, 2013).

Klinik araştırmaların yanında leptin, leptin reseptörü ve depresyon ilişkisini araştırmak için deneysel hayvan çalışmalarından da faydalanılmıştır. Collin ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladıkları bir çalışmada leptin geni susturulmuş farelerde dorsal raphe çekirdeğinde azalmış serotonin transporter mRNA ekspresyonu tespit edilmiş ve bu sonuç dorsal raphe çekirdeğindeki serotonerjik nöronların leptin reseptörü içerdiği ve leptin yokluğunda ratlarda depresif davranışlar geliştiği şeklinde yorumlanmıştır (Collin, 2000). Guo ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada erişkin farelerin hipokampusunda leptin reseptörünün selektif olarak bloke edilmesinin depresyon benzeri davranışları tetiklediği tespit edilmiş ve bu sonuç hipokampusta uygun bir leptin sinyalinin pozitif duygudurum ve stresle baş etme hususunda gerekli olduğu vurgulanmıştır (Ming Guo & Lu, 2012). Aynı araştırmacının 2014 yılında yayınladıkları bir araştırmada leptin reseptörünün hipokampal ve kortikal nöronlardan spesifik olarak silindiği bir hayvan çalışmasında fluoksetinin ve desipraminin davranışsal deneylerde gözlenen antidepresan etkisine direnç oluşmuştur. Bu sonuç leptin reseptörünün fluoksetin ve desipraminin antidepresan etkisinde etkisi olduğu, fluoksetinin antidepresan etki oluşturabilmesi için fonksiyonel bir leptin reseptörü bulunması gerektiği şeklinde yorumlanmıştır (M Guo & Lu, 2014). Yamada ve arkadaşlarının diyet ile obezite oluşturulan farelerde hipokampustaki leptin aktivitesinin bozulduğunu, bu bölgenin de depresif duygudurum ile yüksek oranda ilişkili olduğunu belirten çalışmaları mevcuttur. Ek olarak bu çalışmada kontrol grubu farelerde hipokampusta artmış sayıda immunoreaktif c-Fos hücreler görülmüştür ki bu bulgu obez olmayan bireylerde hipokampusta leptinin antidepresan etkisi ile açıklanmıştır. (Yamada, 2011). Ateş ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladıkları ülkemizde yapılan bir çalışmada azalmış leptin reseptör ekspresyonunu ratlarda anksiyete ve depresyon benzeri davranışları tetiklediğini tespit etmişlerdir (Ateş, 2013). Çalışmamızda rs1805134, rs1805096, rs1171276, rs9436746, rs1137101 polimorfizmleri ile depresif

bozukluk arasında bir ilişki bulunamamıştır. Yalnızca rs1805096 tek nükleotid polimorfizmi açısından anlamlılığa yakın bir farklılık tespit edilmiştir. ($p=0,088$). Erişkin yaş grubunda serum leptin düzeyi düşüklüğü ile depresif belirtiler arasında ilişki tespit edilebilmiş bu ilişki ergen yaş grubunda bir çalışmada tespit edilmiş (Carvalho-Ferreira, 2015), başka bir çalışmada ise tespit edilememiştir (Tunçel, 2016). Bizim çalışmamızda incelediğimiz leptin reseptör SNP'leri leptinin biyolojik etkilerinde önemli bir değişikliğe yol açamamış olabilir. Başka bir deyişle bu SNP'ler bulunmasına rağmen leptin biyolojik işlevlerini yerine getirebilmiş olabilir. Çalışmamızda incelemediğimiz başka SNP'ler leptin işlevlerinde daha büyük bir değişiklik oluşturup leptin depresyon ilişkisinde rol alıyor olabilir. Esasında düşük serum leptin düzeyi ile depresif belirtiler arasındaki ilişki de bu noktaya işaret etmektedir.

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda obezite ve depresyon arasında iki yönlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir meta analizde depresyon tanısı alan ergenlerin obezite için %70 oranında artmış riske sahip olduğu, obez ergenlerin ise %50 oranında artmış depresyon riski taşıdığı belirtilmiştir (Mannan, 2016). Bizim çalışmamızda hasta grubunun vücut kitle indeksi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olarak bulunmamıştır. Çalışmamızda aynı zamanda vücut kitle indeksi z skorları da değerlendirilmiştir. Vücut kitle indeksi z skoru açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında fark yoktur. Obezite ve depresyon ilişkisini araştıran çalışmalar uzunlamasına izlem çalışmalarıdır. Bir kısmı depresyonun obeziteye neden olduğunu, bir kısmı da obezitenin depresyona neden olduğunu belirtmiştir (Mannan, 2016). Bizim çalışmamızın kesitsel bir veri sunduğu göz önüne alındığında uzunlamasına çıkarılan bu sonucun elde edilememiş olması beklenen bir sonuçtur. Özellikle çalışmamıza alınan çoğu hastanın yeni tanı olduğu göz önüne alınırsa bu sonuç daha anlamlı olmaktadır. Bunun yanında literatürde depresyonun vücut ağırlığı ile ilişkisinin olmadığını, algılanan vücut ağırlığı ile ilişkisi olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Robert E Roberts & Duong, 2013).

Tek nükleotid polimorfizminin bir psikiyatrik bozukluk için risk faktörü olup olmadığını belirleme açısından çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük olması kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Hasta grubunun depresif ölçek skorlarının kesme puanının üzerinde fakat görece düşük olması klinik olarak olası anlamlılık oluşturabilecek bir ilişkiyi tespit etmemizi engellemiş olabilir. Daha geniş bir örneklem ile bu anlamlılık düzeyi yakalanıp sonuçlar daha sağlıklı olarak değerlendirilebilir. Benzer çalışmalar

toplum tabanlı olarak da gerçekleştirilebilir. Tek bir klinikten veri toplanmış olması sonuçların genellenebilir olması açısından bir kısıtlılıktır. Bunun yanında araştırma sorusunun zgn olması, ergen yaş grubunda daha önce çalışılmamış bir alan olması da çalışmamızın gl yönü olarak belirtilebilir.



6 SONUÇ

Bu çalışma MDB tanısı koyulan ergen yaş grubu hastalarında leptin reseptör polimorfizminin araştırılması ile ortak bir biyolojik yolak tespit edilmesi amacı ile tasarlanmıştır. Çalışma sonucunda belirlenen tek nükleotid polimorfizmlerinin görülme sıklığı açısından hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiş, yalnızca bir bölgede anlamlılığa yaklaşılmıştır. Prospektif bir desen ile hasta ve kontrol grubunun uzunlamasına izlendiği ve daha farklı polimorfizmler ile serum leptin düzeylerinin birlikte analiz edildiği çalışmalar ile daha net sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir. Çalışma literatürde bir ilk olması bakımından önemlidir. Benzer araştırma sonuçlarını araştıran daha geniş örnekleme sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.



7 KAYNAKLAR

- Ahima, R. S., Bjorbaek, C., Osei, S., & Flier, J. S. (1999). Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinology*, 140(6), 2755–62. <http://doi.org/10.1210/endo.140.6.6774>
- Akter, S., Pham, N. M., Nanri, A., Kurotani, K., Kuwahara, K., Jacka, F. N., ... Mizoue, T. (2014). Association of serum leptin and ghrelin with depressive symptoms in a Japanese working population: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 14(1), 203. <http://doi.org/10.1186/1471-244X-14-203>
- Angold A, Costello EJ, E. A. (1999). Comorbidity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40(1), 57–87.
- Antonijevic, I. A., Murck, H., Frieboes, R. M., Horn, R., Brabant, G., & Steiger, A. (1998). Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *Journal of Psychiatric Research*, 32(6), 403–10. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9844957>
- Aşkın, R. (1999). *Depresyon El Kitabı* (2nd ed.).
- Ates, M., Dayi, a, Kiray, M., Sisman, a, Agilkaya, S., Aksu, I., ... Uysal, N. (2013). Anxiety- and depression-like behavior are correlated with leptin and leptin receptor expression in prefrontal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biotech Histochem*, 89(3), 161–71. <http://doi.org/10.3109/10520295.2013.825319>
- Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E., Ustundag, B., & Bayik, Y. (2002). Serum leptin and cholesterol levels in patients with bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, 46(4), 176–9. <http://doi.org/67809>
- Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E., Ustundag, B., Gecici, O., & Firidin, B. (2002). Serum leptin and cholesterol values in suicide attempters. *Neuropsychobiology*, 45(3), 124–7. <http://doi.org/54950>
- Auwerx, J., & Staels, B. (1998). Leptin. *The Lancet*, 351(9104), 737–742. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)06348-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)06348-4)
- Auwerx, J., & Staels, B. (1998). Leptin. *Lancet (London, England)*, 351(9104), 737–42. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)06348-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)06348-4)
- Baskin, D. G., Schwartz, M. W., Seeley, R. J., Woods, S. C., Porte, D., Breininger, J. F., ... Kochan, J. P. (1999). Leptin Receptor Long-form Splice-variant Protein Expression in Neuron Cell Bodies of the Brain and Co-localization with Neuropeptide Y mRNA in the Arcuate Nucleus. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 47(3), 353–362.

<http://doi.org/10.1177/002215549904700309>

- Birmaher, B., & Brent, D. (2016). Depressive and Disruptive Mood Dysregulation Disorders. In *Dulcan's Textbook of Child and Adolescent Psychiatry*. American Psychiatric Association Publishing.
- <http://doi.org/10.1176/appi.books.9781615370306.md13>
- Brent, D. A., Kolko, D. J., Birmaher, B., Baugher, M., Bridge, J., Roth, C., & Holder, D. (1998). Predictors of treatment efficacy in a clinical trial of three psychosocial treatments for adolescent depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37(9), 906–914. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0031784178&partnerID=tZOtx3y1>
- Bridge, J. A., Day, N. L., Richardson, G. A., Birmaher, B., & Brent, D. A. (2003). Major Depressive Disorder in Adolescents Exposed to a Friend's Suicide. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42(11), 1294–1300. <http://doi.org/10.1097/01.chi.0000084830.67701.9>
- Calapai, G., Corica, F., Corsonello, A., Sautebin, L., Di Rosa, M., Campo, G. M., ... Caputi, A. P. (1999). Leptin increases serotonin turnover by inhibition of brain nitric oxide synthesis. *The Journal of Clinical Investigation*, 104(7), 975–82. <http://doi.org/10.1172/JCI5867>
- Cancello, R., Tounian, A., Poitou, C., & Clément, K. (2004). Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diabetes & Metabolism*, 30(3), 215–27. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15223973>
- Carvalho-Ferreira, J. P. De, Masquio, D. C. L., Campos, R. M. D. S., Netto, B. D. M., Corgosinho, F. C., Sanches, P. L., ... Dâmaso, A. R. (2015). Is there a role for leptin in the reduction of depression symptoms during weight loss therapy in obese adolescent girls and boys? *Peptides*, 65, 20–28. <http://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.11.010>
- Caspi, A., Hariri, A. R., Holmes, A., Uher, R., & Moffitt, T. E. (2010). Genetic Sensitivity to the Environment: The Case of the Serotonin Transporter Gene and Its Implications for Studying Complex Diseases and Traits. *American Journal of Psychiatry*, 167(5), 509–527. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101452>
- Charnay, Y., Cusin, I., Vallet, P. G., Muzzin, P., Rohner-Jeanrenaud, F., & Bouras, C. (2000). Intracerebroventricular infusion of leptin decreases serotonin transporter binding sites in the frontal cortex of the rat. *Neuroscience Letters*, 283(2), 89–92.

- Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10739882>
- Collin, M., Håkansson-Ovesjö, M. L., Misane, I., Ögren, S. O., & Meister, B. (2000). Decreased 5-HT transporter mRNA in neurons of the dorsal raphe nucleus and behavioral depression in the obese leptin-deficient ob/ob mouse. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 81(1–2), 51–61. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11000478>
- Collin, M., Håkansson-Ovesjö, M. L., Misane, I., Ögren, S. O., & Meister, B. (2000). Decreased 5-HT transporter mRNA in neurons of the dorsal raphe nucleus and behavioral depression in the obese leptin-deficient ob/ob mouse. *Molecular Brain Research*, 81(1–2), 51–61. [http://doi.org/10.1016/S0169-328X\(00\)00167-4](http://doi.org/10.1016/S0169-328X(00)00167-4)
- Copeland, W. E., Shanahan, L., Worthman, C., Angold, A., & Costello, E. J. (2012). Cumulative depression episodes predict later C-reactive protein levels: a prospective analysis. *Biological Psychiatry*, 71(1), 15–21. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.023>
- Costello, E. J., Mustillo, S., Erkanli, A., Keeler, G., & Angold, A. (2003). Prevalence and Development of Psychiatric Disorders in Childhood and Adolescence. *Archives of General Psychiatry*, 60(8), 837. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.60.8.837>
- Craddock, N., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2005). The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *Journal of Medical Genetics*, 42(3), 193–204. <http://doi.org/10.1136/jmg.2005.030718>
- Dagogo-Jack, MD, S. (Ed.). (2015). *Leptin*. Cham: Springer International Publishing. <http://doi.org/10.1007/978-3-319-09915-6>
- Dagogo-Jack, S. (Ed.). (2014). *Leptin: Regulation and Clinical Applications*. Springer International Publishing.
- Dagogo-Jack, S., Selke, G., Melson, A. K., & Newcomer, J. W. (1997). Robust leptin secretory responses to dexamethasone in obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(10), 3230–3. <http://doi.org/10.1210/jcem.82.10.4154>
- Danese, A., Moffitt, T. E., Pariante, C. M., Ambler, A., Poulton, R., & Caspi, A. (2008). Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Archives of General Psychiatry*, 65(4), 409–15. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.65.4.409>
- Davey, C. G., Whittle, S., Harrison, B. J., Simmons, J. G., Byrne, M. L., Schwartz, O. S., & Allen, N. B. (2015). Functional brain-imaging correlates of negative affectivity and

- the onset of first-episode depression. *Psychological Medicine*, 45(5), 1001–9.
<http://doi.org/10.1017/S0033291714002001>
- Demir, T., Karacetin, G., Demir, D. E., & Uysal, O. (2011). Epidemiology of depression in an urban population of Turkish children and adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 134(1–3), 168–76. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2011.05.041>
- Deuschle, M., Blum, W. F., Englaro, P., Schweiger, U., Weber, B., Pflaum, C. D., & Heuser, I. (1996). Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones et Métabolisme*, 28(12), 714–7. <http://doi.org/10.1055/s-2007-979885>
- Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1116–27.
<http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.013>
- Emül, H. M., Serteser, M., Kurt, E., Ozbulut, O., Guler, O., & Gecici, O. (2007). Ghrelin and leptin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31(6), 1270–4.
<http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.05.007>
- Figlewicz, D. P., Evans, S. B., Murphy, J., Hoen, M., & Baskin, D. G. (2003). Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Research*, 964(1), 107–15. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12573518>
- Finn, P. D., Cunningham, M. J., Rickard, D. G., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2001). Serotonergic neurons are targets for leptin in the monkey. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(1), 422–6. <http://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7128>
- Fulton, S., Pissios, P., Manchon, R. P., Stiles, L., Frank, L., Pothos, E. N., ... Flier, J. S. (2006). Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron*, 51(6), 811–22. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.006>
- Gabbay, V., Klein, R. G., Alonso, C. M., Babb, J. S., Nishawala, M., De Jesus, G., ... Gonzalez, C. J. (2009). Immune system dysregulation in adolescent major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 115(1–2), 177–82.
<http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.07.022>
- Gotoda, T., Manning, B. S., Goldstone, A. P., Imrie, H., Evans, A. L., Strosberg, A. D., ... Aitman, T. J. (1997). Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Human Molecular Genetics*, 6(6), 869–76. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9175732>

- Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EC, Akdemir D, T. Y. (2004). Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 11, 109–116.
- Guo, M., Huang, T.-Y., Garza, J. C., Chua, S. C., & Lu, X.-Y. (2012). Selective deletion of leptin receptors in adult hippocampus induces depression-related behaviours. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1–11.
<http://doi.org/10.1017/S1461145712000703>
- Guo, M., & Lu, X.-Y. (2014). Leptin receptor deficiency confers resistance to behavioral effects of fluoxetine and desipramine via separable substrates. *Translational Psychiatry*, 4(12), e486. <http://doi.org/10.1038/tp.2014.126>
- Hankin, B. L. (2012). Future directions in vulnerability to depression among youth: integrating risk factors and processes across multiple levels of analysis. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology : The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 41(5), 695–718. <http://doi.org/10.1080/15374416.2012.711708>
- Henje Blom, E., Ho, T. C., Connolly, C. G., LeWinn, K. Z., Sacchet, M. D., Tymofiyeva, O., ... Yang, T. T. (2016). The neuroscience and context of adolescent depression. *Acta Paediatrica*, 105(4), 358–365. <http://doi.org/10.1111/apa.13299>
- Heymsfield, S. B., Greenberg, A. S., Fujioka, K., Dixon, R. M., Kushner, R., Hunt, T., ... McCamish, M. (1999). Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*, 282(16), 1568–75. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10546697>
- Hirano, S., Miyata, S., & Kamei, J. (2007). Antidepressant-like effect of leptin in streptozotocin-induced diabetic mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 86(1), 27–31. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.12.003>
- Horwood, L. J., Fergusson, D. M., Coffey, C., Patton, G. C., Tait, R., Smart, D., ... Hutchinson, D. M. (2012). Cannabis and depression: an integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug and Alcohol Dependence*, 126(3), 369–78.
<http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.06.002>
- Hryhorczuk, C., Sharma, S., & Fulton, S. E. (2013). Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Frontiers in Neuroscience*, 7(7 OCT), 1–14.
<http://doi.org/10.3389/fnins.2013.00177>
- Hulvershorn, L. A., Cullen, K., & Anand, A. (2011). Toward dysfunctional connectivity: a

- review of neuroimaging findings in pediatric major depressive disorder. *Brain Imaging and Behavior*, 5(4), 307–328. <http://doi.org/10.1007/s11682-011-9134-3>
- Işık, E. (2012). *Biyolojik Psikiyatri* (1st ed.). Ankara.
- Jakopec M. (2015). Association between LEPR gene 1019 polymorphism and the morphological characteristics in Roma population of Croatia. *Master Thesis*.
- JF Caro. (1998). Leptin: from 1958 to the present. *Can J Diabetes Care*.
- Jow, G.-M., Yang, T.-T., & Chen, C.-L. (2006). Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *Journal of Affective Disorders*, 90(1), 21–7. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2005.09.015>
- Kapoor, M., Kapur, S., Mehra, S., Dube, U., Sharad, S., & Sidhu, S. (2009). Genetic variation in D7S1875 repeat polymorphism of leptin gene is associated with increased risk for depression: a case-control study from India. *Depression and Anxiety*, 26(9), 791–5. <http://doi.org/10.1002/da.20570>
- Katz, R. J. (1982). Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 16(6), 965–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7202217>
- Kaufman, J., Yang, B.-Z., Douglas-Palumberi, H., Grasso, D., Lipschitz, D., Houshyar, S., ... Gelernter, J. (2006). Brain-Derived Neurotrophic Factor–5-HTTLPR Gene Interactions and Environmental Modifiers of Depression in Children. *Biological Psychiatry*, 59(8), 673–680. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.026>
- Keren, M., & Tyano, S. (2006). Depression in infancy. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15(4), 883–97, viii. <http://doi.org/10.1016/j.chc.2006.05.004>
- Kloiber, S., Ripke, S., Kohli, M. A., Reppermund, S., Salyakina, D., Uher, R., ... Lucae, S. (2013). Resistance to antidepressant treatment is associated with polymorphisms in the leptin gene, decreased leptin mRNA expression, and decreased leptin serum levels. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23(7), 653–62. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.08.010>
- Kovacs, M., Feinberg, T. L., Crouse-Novak, M. A., Paulauskas, S. L., & Finkelstein, R. (1984). Depressive disorders in childhood. I. A longitudinal prospective study of characteristics and recovery. *Archives of General Psychiatry*, 41(3), 229–37. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6367688>
- Köroğlu, E. (2013). *DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı*. HYB Yayıncılık.

- Kraus, T., Haack, M., Schuld, A., Hinze-Selch, D., & Pollmächer, T. (2001). Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology*, 73(4), 243–7. <http://doi.org/54641>
- Larsson, H., & Ahren, B. (1996). Short-term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of changes in insulin sensitivity in healthy women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(12), 4428–32. <http://doi.org/10.1210/jcem.81.12.8954054>
- Lawson, E. a., Miller, K. K., Blum, J. I., Meenaghan, E., Misra, M., Eddy, K. T., ... Klibanski, A. (2012). Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. *Clinical Endocrinology*, 76(4), 520–525. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04182.x>
- Licinio, J., Mantzoros, C., Negrão, A. B., Cizza, G., Wong, M. L., Bongiorno, P. B., ... Gold, P. W. (1997). Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature Medicine*, 3(5), 575–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9142131>
- Lopez-Duran, N. L., Kovacs, M., & George, C. J. (2009). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 34(9), 1272–1283. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.03.016>
- Lu, X.-Y. (2007). The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Current Opinion in Pharmacology*, 7(6), 648–652. <http://doi.org/10.1016/j.coph.2007.10.010>
- Lu, X.-Y., Kim, C. S., Frazer, A., & Zhang, W. (2006a). Leptin: a potential novel antidepressant. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(5), 1593–1598. <http://doi.org/10.1073/pnas.0508901103>
- Lu, X.-Y., Kim, C. S., Frazer, A., & Zhang, W. (2006b). Leptin: a potential novel antidepressant. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(5), 1593–8. <http://doi.org/10.1073/pnas.0508901103>
- Luppino, F., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, Obesity, and Depression. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 220–229. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>
- Mannan, M., Mamun, A., Doi, S., & Clavarino, A. (2016). Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLOS ONE*, 11(6), e0157240.

- <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0157240>
- Mantzoros, C. S. (1999). The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: A Review of Current Evidence. *Annals of Internal Medicine*, 130(8), 671.
<http://doi.org/10.7326/0003-4819-130-8-199904200-00014>
- Martin, A. (2007). *Lewis Child and Adolescent Psychiatry*.
- Matochik, J. A., London, E. D., Yildiz, B. O., Ozata, M., Caglayan, S., DePaoli, A. M., ... Licinio, J. (2005). Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(5), 2851–4. <http://doi.org/10.1210/jc.2004-1979>
- Matsuoka, N., Ogawa, Y., Hosoda, K., Matsuda, J., Masuzaki, H., Miyawaki, T., ... Nakao, K. (1997). Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: Evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity. *Diabetologia*, 40(10), 1204–1210. <http://doi.org/10.1007/s001250050808>
- Middeldorp, C. M., CATH, D. C., VAN DYCK, R., & BOOMSMA, D. I. (2005). The comorbidity of anxiety and depression in the perspective of genetic epidemiology. A review of twin and family studies. *Psychological Medicine*, 35(5), 611–624.
<http://doi.org/10.1017/S003329170400412X>
- Miell, J. P., Englaro, P., & Blum, W. F. (1996). Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal human subjects. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones et Métabolisme*, 28(12), 704–7. <http://doi.org/10.1055/s-2007-979882>
- Milaneschi, Y., Sutin, A. R., Terracciano, A., Canepa, M., Gravenstein, K. S., Egan, J. M., ... Ferrucci, L. (2014). The association between leptin and depressive symptoms is modulated by abdominal adiposity. *Psychoneuroendocrinology*, 42, 1–10.
<http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.12.015>
- Mills, N. T., Scott, J. G., Wray, N. R., Cohen-Woods, S., & Baune, B. T. (2013). Research Review: The role of cytokines in depression in adolescents: a systematic review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(8), 816–835.
<http://doi.org/10.1111/jcpp.12080>
- Mix, H. (2000). Expression of leptin and leptin receptor isoforms in the human stomach. *Gut*, 47(4), 481–486. <http://doi.org/10.1136/gut.47.4.481>
- Morris, A. A., Ahmed, Y., Stoyanova, N., Hooper, W. C., De Staerke, C., Gibbons, G., ... Vaccarino, V. (2012). The Association Between Depression and Leptin Is Mediated by Adiposity. *Psychosomatic Medicine*, 74(5), 483–488.

- <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31824f5de0>
- Münzberg, H., & Myers, M. G. (2005). Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nature Neuroscience*, 8(5), 566–70. <http://doi.org/10.1038/nn1454>
- Oates, M., Woodside, B., & Walker, C. D. (2000). Chronic leptin administration in developing rats reduces stress responsiveness partly through changes in maternal behavior. *Hormones and Behavior*, 37(4), 366–76. <http://doi.org/10.1006/hbeh.2000.1578>
- Öy, B. (1991). Çocuklar için depresyon ölçeği: Geçerlilik ve güvenirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2(2), 132–136.
- Özmen, D. M. (1999). Depresyonda Dinamik Nedenler, 283–287.
- Peakall, R., & Smouse, P. E. (2012). GenAlEx 6.5: genetic analysis in Excel. Population genetic software for teaching and research--an update. *Bioinformatics*, 28(19), 2537–2539. <http://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts460>
- Peterson, B. S., & Weissman, M. M. (2011). A Brain-Based Endophenotype for Major Depressive Disorder. *Annual Review of Medicine*, 62(1), 461–474. <http://doi.org/10.1146/annurev-med-010510-095632>
- Plotsky, P. M., Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1998). Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *The Psychiatric Clinics of North America*, 21(2), 293–307. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9670227>
- Rao, U., Hammen, C. L., & Poland, R. E. (2009). Risk Markers for Depression in Adolescents: Sleep and HPA Measures. *Neuropsychopharmacology*, 34(8), 1936–1945. <http://doi.org/10.1038/npp.2009.27>
- Reis, T. C., Silva, R. R. V, Pena, G. G., Domingos, P. L. B., Pereira, C. S., Farias, L. C., ... Guimarães, A. L. S. (2015). Sex, age and smoking, but not genetic variation in LEPR (rs1137101), are associated with depressive symptoms. *Psychiatric Genetics*, 25(3), 137–8. <http://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000080>
- Roberts, R. E., Deleger, S., Strawbridge, W. J., & Kaplan, G. a. (2003). Prospective association between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 27(4), 514–521. <http://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802204>
- Roberts, R. E., & Duong, H. T. (2013). Perceived weight, not obesity, increases risk for major depression among adolescents. *Journal of Psychiatric Research*, 47(8), 1110–7.

- <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.03.019>
- Rubin, R. T., Rhodes, M. E., & Czambel, R. K. (2002). Sexual diergism of baseline plasma leptin and leptin suppression by arginine vasopressin in major depressives and matched controls. *Psychiatry Research*, 113(3), 255–68. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559482>
- Sahu, A. (2003). Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 24(4), 225–53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726256>
- Sambrook J, Fritsch EF, M. T. (1989). *Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Fourth Edition)* (2nd ed.). New York, USA: Cold-Spring Harbor.
- Sandoval, D. A., & Davis, S. N. (2003). Leptin: metabolic control and regulation. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 17(2), 108–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614978>
- Schwartz, M. W., Woods, S. C., Jr, D. P., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000). Control of food intake. *Nature*, 404SChwa, 661–671. <http://doi.org/10.1038/35007534>
- Shanahan, L., Copeland, W. E., Costello, E. J., & Angold, A. (2011). Child-, adolescent- and young adult-onset depressions: differential risk factors in development? *Psychological Medicine*, 41(11), 2265–74. <http://doi.org/10.1017/S0033291711000675>
- Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology* (4th Editio). Cambridge University Press.
- Stephens, T. W., Basinski, M., Bristow, P. K., Bue-Valleskey, J. M., Burgett, S. G., Craft, L., ... Kriauciunas, A. (1995). The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*, 377(6549), 530–2. <http://doi.org/10.1038/377530a0>
- Suriyaprom, K., Tungtrongchitr, R., & Thawnasom, K. (2014). Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6(1), 6. <http://doi.org/10.1186/1758-5996-6-6>
- Teker Z, Özer G, Topaloglu K, Mungan NÖ, Y. B. (2002). (2002). Leptin yapı ve fizyolojisi. *Arşiv*, 11, 30–40.
- Thapar, A., & Rice, F. (2006). Twin studies in pediatric depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15(4), 869–81, viii. <http://doi.org/10.1016/j.chc.2006.05.007>
- TİMUÇİN, E. C., & ORAL. (2001). *Duygudurum Bozuklukları Araştırma ve Klinik*

- Tully, E. C., Iacono, W. G., & McGue, M. (2008). An adoption study of parental depression as an environmental liability for adolescent depression and childhood disruptive disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 165(9), 1148–54. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07091438>
- Tunçel, Ö. K., Akbaş, S., & Bilgici, B. (2016). Increased Ghrelin Levels and Unchanged Adipocytokine Levels in Major Depressive Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(x), cap.2015.0149. <http://doi.org/10.1089/cap.2015.0149>
- Türkçapar, H. (2013). *Klinik Uygulamada Bilişsel-Davranışçı Terapi: Depresyon*. HYB Yayıncılık.
- VAN KAMMEN, D. P. (1992). An Introduction to Neurotransmission in Health and Disease. *American Journal of Psychiatry*, 149(5), 704–704. <http://doi.org/10.1176/ajp.149.5.704>
- Weissman, M. M. (2006). Recent advances in depression across the generations. *Epidemiologia E Psichiatria Sociale*. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33645405578&partnerID=tZOtx3y1>
- Westling, S., Ahrén, B., Träskman-Bendz, L., & Westrin, A. (2004). Low CSF leptin in female suicide attempters with major depression. *Journal of Affective Disorders*, 81(1), 41–8. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2003.07.002>
- Xia, L., & Yao, S. (2015). The Involvement of Genes in Adolescent Depression: A Systematic Review. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9(December), 329. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00329>
- Yamada, N., Katsuura, G., Ochi, Y., Ebihara, K., Kusakabe, T., Hosoda, K., & Nakao, K. (2011). Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology*, 152(7), 2634–2643. <http://doi.org/10.1210/en.2011-0004>
- Zalsman, G., Brent, D. A., & Weersing, V. R. (2006). Depressive disorders in childhood and adolescence: an overview: epidemiology, clinical manifestation and risk factors. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15(4), 827–41, vii. <http://doi.org/10.1016/j.chc.2006.05.002>
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425–432. <http://doi.org/10.1038/372425a0>
- Zwierzynska, K., Wolke, D., & Lereya, T. S. (2013). Peer Victimization in Childhood and

Internalizing Problems in Adolescence: A Prospective Longitudinal Study. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41(2), 309–323. <http://doi.org/10.1007/s10802-012-9678-8>



