

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİTALOPRAM ALAN PSİKİYATRİK HASTALARDA
GRELİN, PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

A.ÖNDER BARIM

**TEZ YÖNETİCİSİ
YRD. DOÇ.DR. SÜLEYMAN AYDIN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

ELAZIĞ-2008

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİTALOPRAM ALAN PSİKİYATRİK HASTALARDA
GRELİN, PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

A. Önder BARIM

Yüksek Lisans Tezi
Biyoloji Anabilim Dalı

Bu tez, 19/09/2008 tarihinde aşağıda belirtilen jüri tarafından oy birliği ile başarılı olarak değerlendirilmiştir.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Süleyman AYDIN

Üye: Prof. Dr. Orhan ERMAN

Üye: Doç. Dr. Nermin KILIÇ

Bu tezin kabulü Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../2008 tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu tez konusunu bana veren, tezin yürütülmesinde ve çalışmalarım süresince yardım, destek ve ilgisini esirgemeyen sonsuz bilgi, tecrübe ve hoşgörülerinden yararlandığım Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi çok değerli danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince hasta grubumun oluşturulması ve takibinde yardımlarını gördüğüm Elazığ Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde görevli psikiyatrist Uzm.Dr. Ömer DENİZ'e teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca sonsuz destek ve anlayışlarımı gördüğüm aileme ve eşime teşekkürü borç bilirim.

Bu çalışmaya 1332 nolu projesiyle maddi destek sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Koordinatörlüğü' ne katkılarından dolayı teşekkürü borç bilirim.

A. Önder BARIM

İÇİNDEKİLER.....	I
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	III
TABLolar LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
1.1. DEPRESYON.....	1
1.1.1. Tarihçesi.....	2
1.1.2. Epidemiyoloji.....	4
1.1.3. Etyoloji.....	4
1.1.3.1. Biyolojik Etkenler.....	4
1.1.3.1.1. Serotonin (5-HT).....	5
1.1.3.1.2. Norepinefrin (NE).....	6
1.1.3.1.3. Dopamin (DA).....	6
1.1.3.1.4. GABA.....	6
1.1.3.2. Genetik Etkenler.....	7
1.1.3.3. Psikososyal Etkenler.....	7
1.1.4. Tanı.....	7
1.1.4.1. Majör Depresif Bozukluk.....	7
1.2. SİTALOPRAM.....	10
1.2.1. Kimyasal Yapısı ve Farmakodinamik Özellikler.....	10
1.2.2. Farmakokinetik Özellikler	10
1.2.2.1. Emilimi ve Dağılımı.....	10
1.2.2.2. Metabolizma.....	11
1.2.2.3. Atılımı.....	12
1.3. PARAOKSONAZ.....	13
1.3.1. Paraoksonaz Enziminin Yapısı.....	13
1.3.2. Paraoksonaz Enziminin Fonksiyonları.....	14
1.4. GRELİN.....	17
1.4.1. Tarihçesi	17
1.4.2. Grelin Purifikasyonu ve İdenfikasyonu.....	18
1.4.3. Grelinin Yapısı.....	18
1.4.3.1. Açile Grelin.....	18
1.4.3.2. Des-açile Grelin.....	19

1.4.3.3. Grelin Gen Yapısı.....	19
1.4.3.4. Grelin Reseptör Etkileşimi.....	20
1.4.4. Grelin Doku Dağılımı.....	21
1.4.5. Grelinin Etkileri.....	23
1.4.5.1. Antiinflamatuvar	23
1.4.5.2. Beslenme.....	23
1.4.5.3. Büyüme Hormonu Salınımı.....	24
1.4.5.4. Karbonhidrat Metabolizması.....	24
1.4.5.5. Kardiyovasküler	25
1.4.5.6. Kemik ve Kas Dokusu.....	25
1.4.5.7. Otonomik Sinir Sistemi	25
1.4.5.8. Vagus.....	26
1.4.5.9. Diğer Endokrin Etkileri.....	26
1.4.6. Fizyolojik ve Patolojik Şartlarda Grelin Seviyesi.....	27
1.4.6.1. Büyüme Hormonu Defekti.....	27
1.4.6.2. Cinsiyet.....	27
1.4.6.3. Enerji Düzeyi.....	28
1.4.6.4. Hipertansiyon.....	28
1.4.6.5. Hipertroidizm ve Hipotiroidizm.....	28
1.4.6.6. Obezite.....	28
1.4.6.7. Polikistik Over Sendromu	29
1.4.6.8. Yaş.....	29
1.4.6.9. Diğer Hastalıklar.....	29
2. MATERYAL VE METOD.....	31
2.1. Materyal.....	31
2.2. Metod.....	31
2.2.1. Çalışmalarda Kullanılan Kimyasallar ve Aletler.....	31
2.2.2. Grelin Düzeyi Ölçümü.....	32
2.2.3. Paraoksonaz Aktivitesi Tayini.....	35
2.2.4. Arilesteraz Aktivitesi Tayini.....	36
2.2.5. İstatistiksel Analiz.....	38
3. BULGULAR.....	39
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
5. KAYNAKLAR.....	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.2.1.	Sitalopram ve Metabolitlerinin Kimyasal Yapısı.....	12
Şekil 1.4.1.	Grelinin yapısı.....	18
Şekil 1.4.2.	Grelin gen yapısı.....	20
Şekil 2.1.	PON1'in Standart Eğrisi.....	35
Şekil 2.2.	ARE'nin Standart Eğrisi.....	37
Şekil 3.1.	Açile Grelin; Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Konsantrasyonları.....	45
Şekil 3.2.	Des-açile Grelin; Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Konsantrasyonları.....	46
Şekil 3.3.	Total Grelin; Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Konsantrasyonları.....	47
Şekil 3.4.	PON1; Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Aktiviteleri.....	48
Şekil 3.5.	ARE; Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Aktiviteleri.....	49

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1.1.	DSM-IV Depresyon Tanıma Kriterleri.....	1
Tablo 1.2.	Depresyon Modellerinin Tarihsel Gelişimi.....	3
Tablo 1.2.1	Sitalopramın Farmakokinetik Özellikleri.....	11
Tablo 2.1.	Grelın Ölçüm Prosedür Tablosu.....	32
Tablo 2.2.	PON1 enzim aktivitesinde kullanılan formül.....	36
Tablo 2.3.	ARE enzim aktivitesinde kullanılan formül.....	38
Tablo 3.1.	Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Demografik Özellikler	39
Tablo 3.2.	Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası, Açile, Des-açile, Total Grelın ve PON1 ile ARE Düzeyleri.....	39
Tablo 3.3.	Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Diğer Biyokimyasal Parametreler.....	40

KISALTMALAR

aa	: Amino Asid
ACTH	: Adreno Kortiko Tropik Hormon
AGRP	: Agouti-Related Peptide
Apo AI	: Apolipoprotein AI
Apo J	: Klusterin
ARC	: Arküat Nükleus
ARE	: Arilesteraz
ATP	: Adenozin trifosfat
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
Bp	: Baz Çifti
DA	: Dopamin
DDST	: Didemetilsitalopram
DMN	: Dorsomediyal Nükleus
DSM-IV	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel Elkitabı
DST	: Demetilsitalopram
EC	: Enterokromafin
ECA	: Epidemiological Catchment Area
ECL	: Enterokromafin benzeri
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GABA	: Gama Aminobütirik Asid
GH	: Growht Hormon
GHRH	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GHRP-6	: Growht Hormon Releasing Peptid-6
GHS	: Growht Hormon Sekretori
GHS-R	: Growht Hormon Sekretori Reseptör
GPCR	: G protein bağlayıcı reseptör
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HPA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
ICD-10	: Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması-10
İCV	: İntracerebroventriküler
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Lütenize Edici Hormon
MAO	: Monoaminooksidaz

MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MHPG	: Metoksihidroksifenilglükol
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
NE	: Norepinefrin
NPY	: Nöropeptid Y
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PON1	: Paraoksonaz
PWS	: Prader-Will Sendromu
PVN	: Paraventriküler Nükleus
RIA	: Radio ImmunoAssay
SSGİ	: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Küçük Dansiteli Lipoprotein
VMN	: Ventromediyal Nükleus
5-HIAA	: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin

ÖZET

Yüksek lisans Tezi

SİTALOPRAM ALAN PSİKİYATRİK HASTALARDA GRELİN, PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

A Önder BARIM
Fırat Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı
2008, Sayfa:70

Grelin hormonu ile düzenlenen enerji dengesi besin, alımını değiştirir ve grelinin artmış kan konsantrasyonları, kilo alımını azaltır. Arilesteraz (ARE) ile tek bir genin ürünü olan paraoksonazın (PON1) lipoproteine bağlı olarak ilişkili olduğu grelinin vücutta kilo alımını indüklediği rapor edilmiştir. Bir antidepresant olan sitalopramın da kilo alımı ile ilişkili olması muhtemeldir. Dolayısıyla biz, bu çalışmada, açile ve des-açile grelin, paraoksonaz ve arilesterazın sitalopram tedavisi öncesi ve sonrasında kan konsantrasyonlarındaki değişiklikleri ve grelin ile psikiyatrik hastalardaki kilo alımı korelasyonunu belirlemeyi amaçladık.

22 sağlıklı kontrol ve 24 psikiyatrik hasta grubundan sitalopram tedavisi öncesi ve sonrası açlık kan örnekleri alındı. Psikiyatrik hastalar üç ay boyunca günde bir kez 40 mg sitalopram aldı. Kan açile ve des-açile grelin konsantrasyonları radyo immunoassay (RIA) metodu ile paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ise spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Sonuçlar psikiyatrik hastalarda açile ve des-açile grelin düzeylerinin bazaldan düşük ($p \leq 0,01$) ve ARE aktivitesinin ise yüksek ($p \leq 0,01$) olduğunu, ancak ARE düzeylerinin tedavi ile düzeldiğini ve bu artışın kontrol grubundakine yaklaştığını göstermiştir. Psikiyatrik hastalarda serum grelininin bazal düzeyleri sitalopram tedavisinden sonraki düzeylerinden belirgin derecede yüksekti. Bununla birlikte grelin, paraoksonaz ile arilesteraz konsantrasyonları ve aktiviteleri arasında korelasyon bulunmadı.

Değerlendirilen sonuçlara göre azalmış grelin düzeyleri ve artmış arilesteraz aktivitelerinin sitalopram ile tedavi edilen psikiyatrik hastalardaki kilo alımında sorumlu olabileceğini ve grelin ile arilesterazın fizyolojik enerji dengesiyle sağlıklı insanlarda vücut kilosunun düzenlenmesinde önemli rol oynayabileceği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Grelın, paraoksonaz, arilesteraz, sitalopram, depresyon

ABSTRACT

Master Thesis

A COMPARISON OF GHRELIN, PARAOXONASE AND ARYLESTERASE LEVELS IN PSYCHIATRIC PATIENTS TREATED WITH CITALOPRAM

A. Önder BARIM

Firat University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology
2008, Page: 70

The energy balance-modulating hormone ghrelin transmits alters in food intake and weight gain decreases with its elevated blood concentrations. It has been reported that ghrelin-induced weight gain of body seems to be associated with lipoprotein linked paraoxonase that is a single gen product with arylesterase. The citalopram, antidepressant, seems to be also associated with weight gain. In this study, we have therefore examined blood acylated and desacylated ghrelin, paraoxonase and arylesterase concentrations changes before and after citalopram treatment and the correlations between ghrelin and weight gain in the psychiatric patients.

Fasting blood samples were obtained from 24 psychiatric patients before and after citalopram treatment and 22 healthy controls. Psychiatric patients have been on 40 mg citalopram per a day for about three months. Blood acylated and desacylated ghrelin concentrations were measured by radio-immunoassay method (RIA) and paraoxonase and arylesterase activities were measured spectrophotometrically.

The results revealed that acylated and desacylated ghrelin were lower ($p \leq 0.01$) and ARE activity was increase ($p \leq 0.01$) in psychiatric patients than in basal level, but ARE levels were recovered with treatment, and this increment shown similarities with control levels of ARE. Basal levels of ghrelin in serum were significantly higher than that of after citalopram treatment levels in psychiatric patients. However, we found no correlation among ghrelin, paraoxonase, and arylesterase concentrations and activity.

Evaluated results showed that the decreased levels of ghrelin and increased activity of arylesterase might account for the weight gain in the psychiatric patients treated with citalopram, and suggests that ghrelin and arylesterase might play some important roles in the regulation of body weight in healthy human with a physiologic energy balance.

Key words: Ghrelin, paraoxonase, arylesterase, citalopram, depression.

1. GİRİŞ

Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda daha sık görülen depresyon, çağımızın en önemli hastalıklarından biridir. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar, ya kilo alımını ya da kilo verilmesini, hormonal sistem üzerinden etkilemektedir.

Kilo düzenlenmesinde fonksiyonu olan birçok hormon vardır. En son keşfedilen grelin hormonu da bunlardan biri olup biyolojik sıvılarda iki formda bulunmaktadır. Depresyon tedavisinde sık kullanılan sitalopramın en önemli yan etkisi, kilo almıdır. Dolayısıyla bu tez, sitalopramın 3 aylık tedavi sonrasında, kilo düzenlenmesinde rolü olan grelin hormonu ve paraoksonaz ile arilesteraz üzerine etkilerinin araştırılmasını amaçlamaktadır.

1.1. DEPRESYON

Ana belirtileri açısından duygulanım alanında çökkünlük, isteksizlik, ilgisizlik ve zevk alamama; davranışlarda yavaşlama, giderek ketlenme; bilişsel alanda suçluluk, karamsarlık, pişmanlık, değersizlik düşünceleri ve ayrıca psikofizyolojik olarak, uyku, iştah gibi işlevlerde bozulma ve cinsel isteksizlik ile karakterize depresif bozukluklar gerek ülkemizde, gerekse dünyada önemli bir sağlık / toplum sağlığı sorunu konumundadır [1,2].

Depresyon sık görülen, uzun süreli atakları olan, yüksek süregenleşme, depresme ve yineleme oranları gösteren, ciddi fiziksel ve psikososyal yeti kaybına neden olan son derece yıkıcı bir bozukluktur [3].

Psikiyatrik bozuklardan en sık görüleni depresyondur. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin tanı sınıflandırma sistemi olan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition (DSM-IV) kriterlerine göre depresyon şu alt gruplar arasında değerlendirilmektedir [4]:

Tablo 1.1. DSM-IV Depresyon Tanıma Kriterleri.

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

DSM-IV tanı kriterlerine göre depresyon duygudurum bozukları olarak adlandırılmaktadır.

1.1.1. Tarihçesi

Depresif duygu durumunun, insanlar tarafından tanımlanması, sembolize edilmesi ve kavramsallaştırılmasının geçmişi 2500 yıl öncesine kadar dayanmaktadır. Sembolize edilmiş depresyonun tarihte işlenen ve bugünde bilinen ilk örneği “Niobe (ağlayan kaya)” anıttır [5].

İlk olarak Hipokrat tarafından ‘melankoli’ deyimini kullanılarak depresyonun belirtileri ve o dönem için geçerli olan etiyojisi ile ilgili açıklamalar yapılmıştır. Hipokrat’tan yaklaşık 5 asır sonra Arateus, melankoli ve depresyon arasındaki ilişkiyi irdelemiş ve bu bozukluğun epizodik özelliğini fark etmiştir [5].

Burton 1621’de “Melankolinin Anatomisi” isimli kitabında depresyonun özellikle emosyonel belirtileri ile yaşanan anksiyeteyi ayrıntılı şekilde tanımlamıştır. 19. yy.’ın ortalarından itibaren depresif atakların manik dönemlerle ilişkileri dikkat çekmeye başlamış ve Falret, Bailargerise ve Kahlbaum bu iki atak döneminin ilişkili olduğunu, aynı hastalık sürecinin farklı görünümüleri olduğunu belirtmiştir. Bu bilim adamlarından etkilenen Kreapelin, bugün iki uçlu bozukluk olarak tanımlanan tabloyu ‘Manik Depressif Hastalık’olarak kavramsallaştırarak ‘Dementia Praecox’dan ayırmıştır. Bundan sonra bilim adamları, depresyonu, çeşitli modellerde tanımlamıştır. Bu modeller Tablo 1.2’de gösterilmiştir [5].

Tablo 1.2. Depresyon Modellerinin Tarihsel Gelişimi [5,6]

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

1.1.2. Epidemiyoloji

Depresyon, özellikle de majör depresyon, bütün hastalıklar arasında en sık görülen rahatsızlıklardan biridir. Araştırmalarındaki yöntem farklılıklarına bağlı olarak değişik veriler elde edilse de sıklık ve yaygınlığının yüksek oluşu kimse tarafından reddedilememiştir [7].

Depresyonda yaygınlık oranı genel olarak %9–20 arasındadır [7]. Ülkemizde 1993 yılında yapılan çalışmada, toplum içerisinde depresif belirtilerin %20, toplum içinde klinik düzeyde depresyonun ise %10 dolayında prevalansı olduğu görülmektedir [1]. ABD’de majör depresyon yaygınlığı %3–5 kadardır. Bir yıllık prevalans % 2,2–6,2 olarak verilmektedir. Yaşam boyu risk, erkekler için %3–12, kadınlar için % 10–26’dır. Bu oran distimik bozukluk için yaklaşık %6, bipolar bozukluk için ise %1 olarak bulunmuştur. Erişkinlerde majör depresif bozukluğun toplum örneklemelerindeki nokta prevalansı erkekler için %2–3, kadınlar için %5–9 arasında değişmektedir. Görüldüğü gibi depresyon kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazla görülmektedir [8, 9].

Depresif bozuklukların insidans hızı da yüksektir. Depresyon insidansı birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran hastalarda yaklaşık %6–10, hastanede yatan hastalarda yaklaşık %20–33 olarak bulunmuştur [10].

Depresyonun ortalama başlangıç yaşı 20–30 yaşları arasındadır. ECA (Epidemiological Catchment Area) çalışmalarına göre ortalama depresyon başlangıç yaşı 27’dir [10].

Depresyon en çok boşanmış ya da ayrılmış kişilerde görülmektedir. Ülkemizdeki araştırmalarda 65 yaşın üzerindeki yaşlılarda, kadın olmanın, dul olmanın ve günlük yaşam aktivitelerinde başkalarına bağımlı olmanın depresyon riskini arttırdığı bulunmuştur [5, 7].

Depresyon yineleyen bir hastalıktır. Bir kez depresyon geçirdikten sonra yaşam boyu yineleme olasılığı % 75’den fazladır. Depresif hastaların pek çoğu özkıyımı düşünmekte, bunların %20’si özkıyım girişiminde bulunmakta, %15’i de bu nedenle ölmektedir [11]. 1990 yılı itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü’nün raporlarına göre en çok ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında depresyon 4. sırada yer alırken, 2020 yılında 2. sıraya yükselmesi beklenmektedir [12].

1.1.3. Etyoloji

Biyolojik ve psikolojik etkenlerin birbirleriyle etkileşimleri depresyona sebep olur. Depresyonun oluş nedenlerini 3 ana başlık altında toplamak mümkündür.

1.1.3.1. Biyolojik Etkenler

Serotonin, dopamin, noradrenalin ile asetil kolin beyin sapından salgılanarak bütün beyin fonksiyonlarını kontrol eden nörotransmitterler olup miktarları, aktiviteleri ve birbirlerine

karşı oransal durumlarında ortaya çıkan bazı düzensizliklerin birçok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi depresyonun yaşanmasında da katkıda bulunduğu çok sayıda araştırma ile ortaya konmuştur [2,9].

Nörotransmitterlerin işlevlerinde herhangi bir bozukluğun olabilmesi için sinaps öncesi ya da sonrasında yer alan reseptörlerin işlevlerinde değişiklikler olması ya da üretilen nörotransmitter miktarlarının azalması yeterlidir [5].

1.1.3.1.1. Serotonin (5-HT)

Serotonin, ilk kez 1948 yılında Page ve arkadaşları tarafından kandan izole edilmiş, daha sonra santral sinir sisteminde de varlığı gösterilmiştir [12]. Merkezi ve periferik etkiler gösteren serotonin yoğun olarak 3 bölgede bulunur [2].

1. *Barsak Duvarları*: Gastrointestinal sistem motilitesini düzenler.

2. *Kan Damarları*: Büyük damarlarda büzüşmeye neden olur.

3. *Merkezi Sinir Sistemi*: İştah, uyku, bellek, öğrenme, ısı regülasyonu, duygudurum, davranış (cinsel ve varsanlar), kardiyovasküler, adele kasılması, endokrin düzenleme ve depresyonda rol oynar. Beyin sapında bulunan Raphe çekirdeği tarafından sentezlenen serotonin buradan bütün beyin sahalarına, özellikle hipokampus, septum, bazal gangliyonlara ve hipotalamusa projekte olur.

Depresyonda serotoninle ilgili ilk bulgular, başlıca metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeyinin BOS'ta düşük bulunmasıdır. Serotonerjik sinir uçlarında sentezlenen serotonin, ATP ve diğer substratlarla beraber veziküllerde depolanır. Sinaptik veziküller içinde depolanmış olan serotonin, uygun nöronal impulsun gelmesi ile sinaptik aralığa salındıktan sonra serotonin için seçici olan ve serotonin transporteri olarak adlandırılan bir presnaptik transport pompası yardımıyla tekrar serotonerjik nörona geri alınır. Veziküllerden sitoplazmaya sızan ya da geri alınan serotonin, NA ve dopaminin parçalanmasından da sorumlu olan monoaminooksidaz (MAO) enzimi tarafından 5-hidroksi indol asetik asite (5-HIAA) dönüştürülerek yıkılır. Serotonin metabolizmasının diğer yolları da, sülfatasyon ve O-N metilasyondur. Sinaptik aralıktaki serotonin, hücre içine geri alınarak da etkinliğine son verilebilir [13]. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) grubundaki ilaçlar bu geri alımı engelledikleri için sinaptik aralıkta serotonin artışı yaratmaktadır [14].

İntihar vakalarında yapılan postmortem tetkiklerinde, bu vakaların beyin dokularında artmış serotonin reseptörünün bulunmasının, bu insanların serotonin azlığına bağlı olarak, serotonin reseptörlerini arttırdıkları (upregulasyon), şeklinde açıklanmaktadır. Bu vakaların daha çok depresyonlu olanlarının intihar ettiklerinin bilinmesi, depresyonda serotonin azlığını

kanıtlamaktadır. Sinaptik aralıkta serotonerjik etkinliği artırarak etkili olan SSGİ'ler depresyon tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç grubudur [14].

Serotonin, geniş spektrumlu etkisini değişik ikinci reseptör sistemlerini uyarak ortaya çıkarır. Böylece günümüzde değişik etkilerinin bilindiği 15'e yakın ayrı serotonin reseptörünün varlığı bilinmektedir. Reseptörlerin bilinen rolleri şöyle özetlenebilir: 5-HT_{1A} reseptörü, anksiyolitik etkiden sorumludur. 5-HT_{1C} reseptörü, özellikle koroid pleksusta bulunmakta ve şizofreninin negatif semptomlarında rolü olduğu düşünülmektedir. 5-HT_{1D} reseptörü migren patogeneğinde rol oynamaktadır. 5-HT₂, eksitator niteliktedir ve hareketlerin kontrolünden sorumludur ve dopaminerjik aktiviteyi uyarak apatiye neden olur. Vazokonstriksiyon ve agresyonda rol oynar. Özellikle 5-HT_{2A} reseptörü hareket kontrolünde, obsesyon ve kompulsiyon davranışlarından sorumlu tutulmaktadır. Akatizi, distoni ve parkinsonizm gibi belirtilerden sorumludur. Ayrıca uyku düzeninde etkili olduğu bilinmektedir. 5-HT₃ solunum ve bulantı-kusma merkezini stimüle eder. 5-HT₄ motilite gibi işlevlerden sorumludur ve özellikle gastrointestinal sistemde bulunur [15, 16].

1.1.3.1.2. Norepinefrin (NE)

Depresyon belirtilerini oluşturan en önemli değişikliğin, sinaps öncesi norepinefrinin (NE) terminali üzerindeki α_2 -adrenerjik otoreseptörün inhibitör potansiyelinde, artış olduğu, genel olarak kabul görmektedir [5]. Bu reseptör sinaptik aralığa salınan norepinefrin miktarını ayarlar ve inhibitör potansiyelinin artması, norepinefrin miktarının azalması ile sonuçlanır [17].

Çeşitli çalışmalar depresyonda, beyin-omurilik sıvısında (BOS), NE'in başlıca metaboliti olan 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol (MHPG)'ün idrarda çok düşük veya çok yüksek olduğunu göstermiştir [18]. NE depolarını boşaltan ve NE düzeyini düşüren rezerpin, tetrabenazin, metildopa gibi ilaçların depresyona yol açtığı bulunmuştur [5].

1.1.3.1.3. Dopamin (DA)

Dopamin işlev bozukluğu, özellikle psikotik ve bipolar depresyon ile mevsimsel depresyonda tespit edilmiştir. D₂ ve D₃ reseptörlerinin duyarlılığının antidepresanlarla artırılması ile hareket azlığının ve anhedoninin düzelmesi, depresyonun patofizyolojisinde dopaminin önemli olduğunu göstermektedir [19].

1.1.3.1.4. GABA

Bir inhibitör nörotransmitter olan GABA, depresyonda düşük bulunmuştur. GABA agonistleri, NE ve serotonerjik nöronların ateşlenmesini artırır. DA döngüsünü azaltır. Plazma GABA seviyesi mizaç bozukluğu olan bir kısım hastada düşük bulunmuştur. Ancak GABA

düzeyinde düşüklüklerin depresyon sonrasında da devam etmesi GABA'nın depresyonda sınırlı bir etkisi olduğunu gösterir [9].

1.1.3.2. Genetik Etkenler

Depresyonda, genetik etmenlerin rol oynadığı, uzun bir süredir kabul edilmektedir. Aile ve akraba çalışmalarında birinci ve ikinci dereceden akrabalıklarda depresyona yakalanma riskinin toplumdakine oranla 2–3 kat fazla olduğunu göstermektedir [5]. Ebeveynlerden birisinin bipolar depresyon olması, çocuklarda unipolar veya bipolar duygudurum bozukluğu olma olasılığı %28'dir [20]. İkizler üzerinde duygudurum bozukluklarında yapılan çalışmalarda monozigot ikizlerde konkordans (eş hastalanma) %75 iken, dizigot ikizlerde % 20'ye düşen bu oran kardeşler arasındaki orana yakındır. Unipolar depresyonda monozigot ikizlerde konkordans %50 iken, dizigot ikizlerde % 11 olarak görülmüştür. Genetik kalıtım olanlarda depresyon genellikle daha şiddetli seyreder ve daha fazla biyolojik belirti görülür [5].

Duygu durumu bozukları için olası genetik işaretleyiciler X, 4, 5, 11, 18 ve 21. kromozomlarda lokalizedir ve bunların bir kısmının norepinefrin, dopamin, γ - amino bütirik asit ve glutamat reseptörleri yoluyla depresyon nörobiyolojisi ile ilişkili oldukları bilinmektedir [21].

1.1.3.3. Psikososyal Etkenler

Psikiyatrik nedenlerin meydana gelme nedenleri olarak tartışılan birçok psikososyal etkenin olduğu bilinmektedir. Ancak birçok farklı bozuklukta benzer etkilerin olduğunun ileri sürülmesi nedeniyle, bu faktörlerin çok özgül olduklarını söylemek mümkün değildir.

1.1.4. Tanı

Bugünkü uygulamada depresyonun klinik tanısı için DSM-TR ve Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması (ICD–10) ölçütleri dikkate alınarak konulmaktadır. Dünyada yaygın olarak kullanılan bu iki sistemin tanı için önemsedığı belirtiler büyük ölçüde birbiri ile örtüşmektedir. Ülkemizde iki sistem de tanı aşamasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

1.1.4.1. Majör Depresif Bozukluk

Yaşam boyu yaygınlığının % 17–19, bir yıllık yaygınlığının ise % 1–9 arasında olduğu bildirilen “Majör Depresif Bozukluk” (MDB); sık görülen, atakları uzun süren, süregenleşme, depreşme ve yineleme oranları yüksek, şiddetli fiziksel ve psikososyal yeti kaybına neden olan yıkıcı bir bozukluktur [22, 23].

Major Depresyon Tanı Ölçütleri DSM-IV Tanı Kriterleri

1. İki haftalık bir dönem içerisinde toplam en az 5 belirti olası gereklidir. Bu 5 belirti içerisinde, ya, Depresif duygu durum (a), ya da ilgi, istek, dürtü ve zevk kaybı (b), olgulardan birinin olması şarttır.

- (a) Depresif duygu durum (Kederli, mutsuz, umutsuz durum)
- (b) İlgi, istek, dürtü ve zevk kaybı.
- (c) Düşünme, karar verme, konsantrasyon bozuklukları.
- (d) Değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk hisleri.
- (e) Bitkinlik, yorgunluk ve enerji kaybı.
- (f) Psikomotor ajitasyon ya da retardasyon.
- (g) Önemli derecede iştah, kilo kaybı ya da alımı.
- (h) İnsomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnia (aşırı uyku)
- (i) Yineleyici ölüm, intihar düşünceleri.

2. Bunların yanında bozukluk iş/sosyal yaşamı bozacak veya yatış gerektirecek şiddettedir ya da psikotik belirtiler eklenmiştir. Bu semptomlar bir madde kullanımına veya genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir. Ayrıca bu belirtiler matemle ya da başka bir psikiyatrik bozuklukla da daha iyi açıklanamamalıdır.

ICD-10 tanı sistemi ölçütleri ve DSM-IV-TR tanı sistemi farklılıkları ise; DSM sisteminde “psikomotor ajitasyon ve retardasyon” önemli vurgulanırken, ICD sisteminde “geleceğe yönelik karamsarlık ve güvensizlik” önemli olarak vurgulanmaktadır. DSM sisteminde depresyonun bilişsel belirtilerinden olan “konsantrasyon bozukluğu ve kararsızlık” önemsenirken, ICD sistemi bilişsel belirtilerden “dikkat azalmasını” vurgulamış ve konsantrasyon bozukluğu yerine “dikkati toplayamamayı” belirtmeyi yeğlemiştir [5].

Depresyonun alt tiplerinin belirlenmesinde kullanılan DSM-IV-TR ve ICD-10 tanı kriterlerine göre depresyon değişik özelliklerine göre alt tiplere ayrılmıştır. Bu alt tiplerin özellikleri ise [5, 9];

Majör Depresif Bozukluk- Tek Atak

DSM-IV-TR ve/veya ICD-10 tanı kriterlerine göre tanısı alan ilk ve tek ataktır.

Kronik Majör Depresif Bozukluk

DSM-IV-TR ve/veya ICD-10 tanı kriterlerine göre MDB tanısı alabilecek belirtilerin iki yıldan uzun süre devam etmesi durumudur.

Distimik Bozukluk

Arada düzelme belirtileri göstermeyen, hafif derecede depresyon belirtileri ile karakterize en az 2 yıl süreli olan bir bozukluktur. ICD-10'da bulunan 'sosyal ortamdaki çekilme' distiminin karakteristik belirtisidir. Depresyonun ana belirtileri olan psikomotor değişiklikler, suçluluk duyguları ve intihar düşünceleri genellikle görülmez. Tipik belirtileri iştah kaybı, insomnia ve konsantrasyon bozukluğudur.

Psikotik Özellikli Majör Depresif Bozukluk

DSM-IV-TR ve/veya ICD-10 tanı kriterlerine göre MDB tanısı alabilmesi ve buna ek olarak hezeyanlar ya da daha az olması kaydıyla halüsinasyonların da görüldüğü MDB tipidir.

Bipolar-I Bozukluğu

MDB ölçütlerini tümüyle tamamlayan depresif ataklar ve psikotik özellikli olan ya da olmayan mani atakları vardır. Aralarda tam düzelme dönemleri görülmektedir.

Bipolar-II Bozukluğu

Hipomani ve MDB atakları ile karakterizedir. Ataklar arasında tam düzelme dönemleri olmasına karşın bunlar düzensizdir. Bu tanı DSM'de olmasına karşın ICD-10'da kategorilenmemiştir [5].

1.2. SİTALOPRAM

İlk olarak Danimarka'da bulunan sitalopram majör depresyon tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Sitalopram, selektif serotonin [5-HT (5-Hidroksitriptamin)] geri alım inhibitörüdür (SSGİ). Yapılan çalışmalarda sitalopramın serotonin geri alımı üzerine güçlü etki gösterdiği, norepinefrin ve dopamin nöronal geri alımı üzerinde ise, minimal etkiler gösterdiği belirtilmiştir [24].

1.2.1. Kimyasal Yapısı ve Farmakodinamik Özellikler

Dimetilaminopropil yan zincirli, trisiklik yapıda bir ilaçtır. Sitalopram hidrobromür ve metabolitleri, hem S(+) enantiomeri hem de R(-) enantiomeri rasemik bileşiklerdir. Sitalopramın S-enantiomeri serotonin geri alım inhibisyonu ile ilgili olarak aktif bölgeyi teşkil ederken, R-enantiomeri inaktif bölgeyi teşkil etmektedir. Total plazma sitalopram seviyesi %24–49 arası ölçülmüştür. S/R oranı 0.32–1.25 arası değişkenlik göstermektedir. Sitalopramın molekül ağırlığı 405,35 daldondur. Sitalopramın aktif olan S-enantiomeri serotonin taşıyıcısı üzerinde yalnızca serotonine özgü kısma bağlanır. Sitalopram diğer SSGİ'ler arasında serotonine en yüksek afinite gösteren ilaçtır [25].

Sitalopramın 5HT_{1A}, 5HT_{2A}, dopamin D1 ve D2, adrenerjik, histamin H1, gama aminobütirik asit (GABA), muskarinin kolinerjik reseptörleri (M1, M2, M3) ve benzodiazepin reseptörlerine afinitesi yoktur ya da çok düşük afiniteye sahiptir [25].

1.2.2. Farmakokinetik Özellikler

1.2.2.1. Emilimi ve Dağılımı

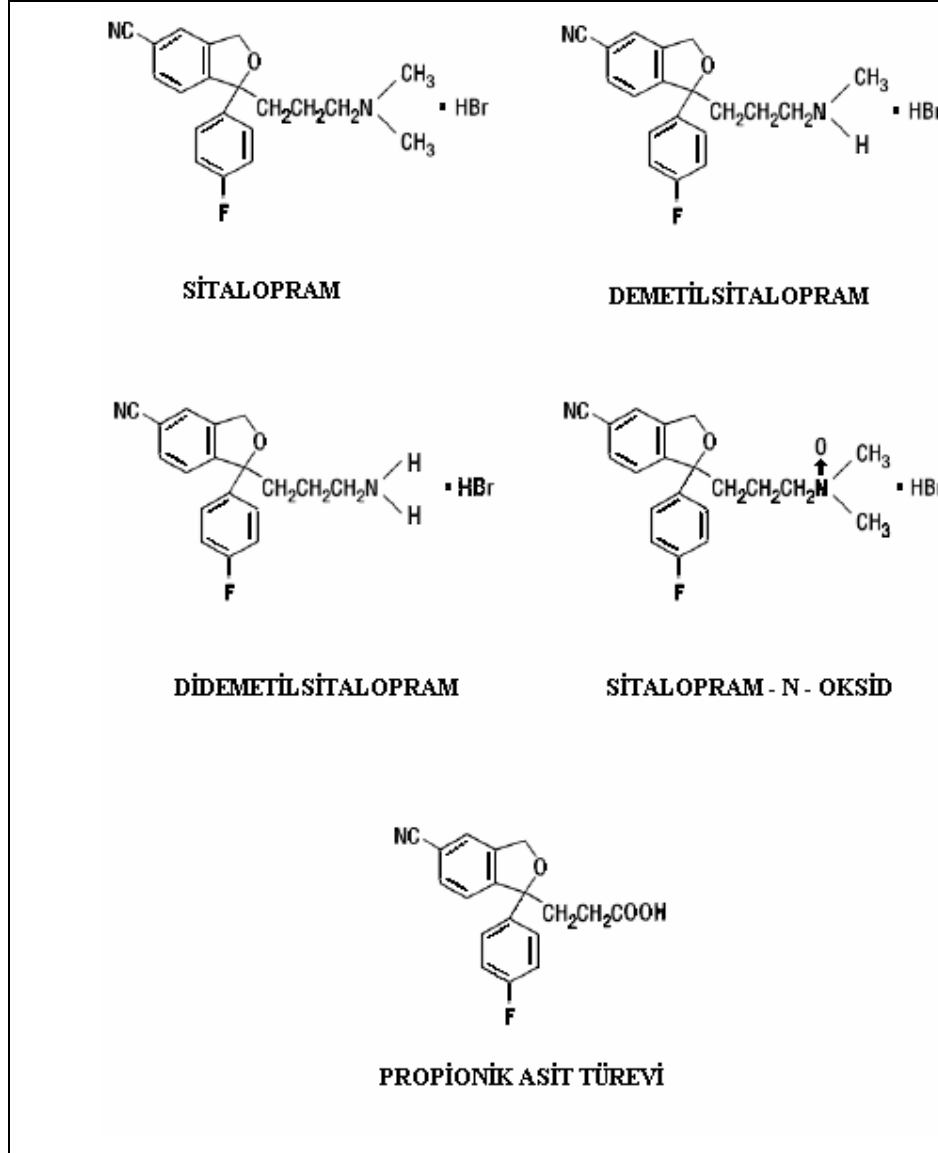
Sitalopram emiliminde biyoyararlanım yaklaşık %80'dir. Tek veya multipl doz uygulamalarında pik plazma düzeyine (C_{max}) 2 ile 4 saatte ulaşır. Günde 40 mg doz uygulamasında C_{max} kararlı durumu konsantrasyonu ortalama 311 nmol/L'dir. Plazma proteinlerine %80 bağlanır. Periferel dokular arasına geniş dağılım gösterir. Dağılım hacminin yapılan ölçümler neticesinde 12–16 L/kg olduğu belirtilmiştir. Sitalopram düzenli kullanımda plazma kararlı durum düzeyine 1–2 haftada ulaşmaktadır [26].

Tablo 1.2.1. Sitalopramın Farmakokinetik Özellikleri.

Özellikler	Değeri
Biyoyararlanım	% 80
Proteine Bağlanma	% 80
Pik Plazma Konsantrasyon (C_{max})	2–4 saat
Dağılımı	12–16 L/kg
Metabolizma Enzimleri	CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6
Metabolitleri	Demetilsitalopram (DST) Didemetilsitalopram(DDST) Propionik Asit türevleri Sitalopram-N-oksit
Atılım Yarı Ömrü (t_{1/2})	Sitalopram: 30–35 saat Demetilsitalopram (DST): 50 saat Didemetilsitalopram(DDST): 100 saat
Böbrek Klirensi	2,8–3,3 saat/ L
Sistemik Klirensi	26–28 saat/ L
Üriner Atılımı	%6–23; dozda

1.2.2.2. Metabolizma

Sitalopram, karaciğerde gerçekleşen iki N-demetilasyon basamağı ile metabolize olur. İlk N-demetilasyon CYP2C19 ve CYP3A4 izozimler vasıtasıyla sitalopram, demetilsitalopram (DST)'a, ikinci N-demetilasyon basamağı ile CYP2D6 izozimi vasıtasıyla didemetilsitalopram (DDST)'a metabolize olur [27, 28]. Diğer metabolitler olan sitalopram-N-oksit ve propionik asit türevleri ise sitalopramın, monoaminoksidaz A, monoaminoksidaz B ve aldehit oksidaz ile oksidasyonu ve deaminasyonu sonucu oluşmaktadır [25]. Sitalopramın serotonin taşıyıcının inhibisyonunda DST'den 4 kat, DDST'den 13 kat daha etkili olduğu ve metabolitlerinin kararlı durum düzeyinde sitalopramdan çok daha düşük konsantrasyonlarda olduğu, ayrıca metabolitlerin kan-beyin bariyerini geçemediğinden, sitalopramın serotonin geri alımında majör etkiye sahip olduğu düşünülmektedir [24,25].



Şekil 1.2.1. Sitalopram ve Metabolitlerinin Kimyasal Yapısı.

1.2.2.3. Atılımı

Sitalopramın atılımı idrar ve feçez yoluyla gerçekleşir. Sitalopram dağılım fazı yaklaşık 10 saatte sonlanır. Yarılanma ömrü sitalopram için 30–35 saat, DST için 50 saat, DDST için ise 100 saattir. Metabolize olmamış sitalopramın %23'ü idrarla atılır. Sitalopramın sistemik klirensi dolaşımda saatte 23–28 L iken, böbrekte 2,8–3,3 L klirens gerçekleşir. Sitalopramın klirensleri yaş, cinsiyet, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına göre değişiklik göstermektedir [25].

1.3. PARAOKSONAZ

Paraoksonaz (PON1), 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve kolinesterazların güçlü bir inhibitörü olan paraoksonu hidrolize edebilen bir enzimdir. PON1'in izoelektrik noktası 5,1'dir [29].

1.3.1. Paraoksonaz Enziminin Yapısı

Paraoksonaz enzimi ilk olarak insan serumunda 1961 yılında Uriel tarafından elektroforezden sonra HDL immünopresipitatlarında görülmüştür [30]. Enzimin saflaştırılması için çalışmalar ise 1970 yılında koyun serumundan paraoksonazın saflaştırılmasıyla başlamış [31], daha sonra tavşan serumundan ve insan serumdan saflaştırılmıştır [32]. Koyunlarda enzim aktivitesinin büyük kısmı Apo AI içeren partiküllerde HDL ile birlikte bulunmuştur. Mackness ve arkadaşları insan serumunun ultrasantrifüjlenmesi ile PON1'in kanda HDL yapısında taşındığını bulmuşlardır [33]. PON1 (EC.3.1.8.1) Aldridge sınıflama sistemine göre A grubu Arildialkilfosfotaz sınıfı bir ester hidrolaz enzimidir. İlk keşfedildiği yıllara organofosfat bileşiklerini hidroliz etme özelliği nedeniyle, önceleri toksikoloji alanında üzerinde çalışılan PON1, son yıllarda antioksidan özelliği nedeniyle güncellik kazanmıştır [34].

Paraoksonazı kodlayan gen, insanlarda 7. kromozomun uzun kolu üzerinde q 21–22 bölgesine, farelerde ise 6. kromozomda lokalizedir. İnsanlarda ve farelerde aynı kromozom üzerinde, birbirine komşu üç ayrı PON geni (PON1, PON2, PON3) bulunmaktadır. Üç PON proteini de antioksidan özelliğe sahiptir. PON1 ve PON3, HDL ile ilişkili, LDL'nin oksidasyonunu önleme özelliğine sahip enzimlerdir. PON2 ise HDL ile ilişkili olmayıp LDL oksidasyonunu önleyip, okside LDL'nin uyardığı monosit kemotaksisini inhibe edebilir [35]. PON2 ve PON3, 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulundurmadıklarından paraoksonu hidrolize edemezler [36]. Üç PON proteininin aminoasit dizileri arasında yaklaşık %53 oranında homoloji bulunmakta ve dokulardaki ekspresyonları ile dağılımları birbirinden farklılık göstermektedir. PON1 ve PON3, karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON2, karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunur. PON2'nin, aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı immünohistokimyasal yöntemle gösterilmiştir [37].

Paraoksonaz ve arilesteraz [(ARE) E.C.3.1.1.2] her ne kadar iki ayrı enzim olarak düşünülse de, yapılan çalışmalar sonucu insan serumunda tek gen ürünü enzimin hem ARE hem de PON aktivitesine sahip olduğu tespit edilmiştir [36]. Yaklaşık olarak 43–46 kDa ağırlığında olan, paraoksonaz/arilesteraz, stabilitesi ve aktivitesi için Ca^{+2} iyonuna ihtiyaç duymaktadır. İnsan serum paraoksonaz enzimi iki genetik polimorfizm gösterir. Enzimin ilk olarak 192. aa olan glutamin (Q aleli) yerine arjinin (R aleli) geçmesiyle 1. poliformizm ve 55. aa olan lösin (L aleli) yerine metiyonin (M aleli) aa'nin yer değiştirmesi ile 2. poliformizmin gerçekleştiği

gösterilmiştir [38,39]. Total ağırlığının %15,8'ini oluşturan üç karbonhidrat zinciri içerir. Aminoasit içeriği, yapısında yüksek miktarda bulunan lösin dışında bir özellik göstermez. Yapısında bulunan üç sistein aminoasidinden 283. pozisyondaki serbest iken, diğer ikisi molekül içi disülfid bağına katılmaktadır. Serbest sistein, substrat tanınması ve bağlanması için gereklidir [40].

Organofosfat bileşiklerinden parationun (parathion) aktif katabolik metaboliti olan paraokson (o,o-dietil- o-p-nitrofenil fosfat), PON1 aktivite tayininde de en çok kullanılan substratlardan birisidir. PON1'in hidrolitik aktivitesiyle açığa çıkan fenolün veya p-nitrofenol konsantrasyonu üzerinden, PON1 aktivitesi spektrofotometrik olarak tayin edilebilmektedir. Enzimin arilesteraz aktivitesinin tayininde ise, aromatik karboksilik asit esterlerinden fenil asetat, sıklıkla kullanılmaktadır [36, 41].

Karaciğer, böbrek ve incebağırsak başta olmak üzere sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir. PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi HDL lipidleriyle etkileşim için gerekmektedir. PON1, N-terminal hidrofobik bölge ile fosfolipidlere ve lipoproteinlere kolayca bağlanabilmektedir. PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, apolipoprotein AI (Apo AI) ve Apo J (klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, Apo AI ve Apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir [42]. Yeni doğan ve prematüre bebeklerde, serum PON1 aktivitesi erişkin düzeyin yaklaşık yarısı kadardır. Erişkin düzeylerine, doğumdan bir yıl sonra ulaşılır [32]. Bununla beraber yapılan çalışmalarda, yaşın ilerlemesiyle birlikte PON1 aktivitesinin azaldığı belirtilmektedir. Serum PON düzeyi ve aktivitesinin bireyler arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Bunun bir nedeni PON geninin kodlama ve promotör bölgelerinde çok sayıda polimorfizm göstermesidir. Bir diğer faktör ise beslenme şeklidir. Proaterojenik diyetin PON1 aktivite ve derişiminde önemli bir azalmaya neden olduğu saptanmış, flavonoid antioksidanların enzim aktivitesini %20 arttırdığı gösterilmiştir. Sigara kullanımının PON1 aktivitesi ve derişimini azalttığı ve bu etkisinin geri dönüşümsüz olduğu belirlenmiştir. Serum PON1 düzeyleri ayrıca akut faz reaktanları, gebelik ve Apo AI metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenir [42, 43].

1.3.2. Paraoksonaz Enziminin Fonksiyonları

Serum PON1 enziminin en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu, organofosfat nörotoksinleri, insektisidleri ve aromatik karboksilik asit esterlerini hidroliz edebilmesidir [36,44]. Paraoksonaz asetilkolini yıkan kolinesterazların potent inhibitörüdür. Reaksiyonun büyük kısmının; paraoksonaz, glutatyon-s tranferaz, monooksijenaz gibi tion ve oksonları detoksifiye edebilen enzimlerin bulunduğu, akciğerde gerçekleştiği düşünülmektedir [34].

Paraoksonazın; paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini ve aromatik karboksilik asit esterlerini detoksifiye ettiği çok sayıda çalışma ile gösterilmektedir [36, 39, 44, 45]. Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır [46].

PON1, HDL ve LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, LCAT, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz Platelet (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğu düşünülmektedir. Paraoksonaz; LDL'yi, Cu^{++} iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan özellik göstermektedir [36, 45, 47].

İlk olarak 1991 yılında Mackness ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada serum PON1'in ateroskleroz sürecinin başlangıç evresinde LDL fosfolipidlerini oksidasyona karşı korumada önemli rolü olduğu gösterilmiştir [48]. Aynı çalışma grubu, HDL'nin bakırla inkübe edilen LDL'de lipid peroksit oluşumunu %90 oranında inhibe ettiğini; HDL yapısından saflaştırılan PON1'in lipoperoksit oluşumunu önlediğini ve tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddelerin düzeylerini göstermişlerdir [48]. PON1, lipid peroksitlerin yanı sıra hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. Aterojenez sırasında arter duvarı hücrelerince üretilen major toksik oksijen metaboliti olan hidrojen peroksit, oksidatif koşullarda daha potent ürünlere dönüşerek LDL oksidasyonuna neden olur. PON1'in okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitlerini ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, lipopolisakkarid inaktivasyonu yolu ile bakteriyel endotoksinlere karşı koruma sağlamaktadır [46]. Oksidasyon esnasında, oksidatif sistemdeki $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{++}$ iyonlarının, PON1'in paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca^{++} iyonu ile yer değiştirmesi sonucu, PON1'in aktivasyonunu kısmen engelleyebileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, hidrojen peroksit (H_2O_2)'in PON1'in güçlü inaktivatörü olduğu da gösterilmiştir [46].

PON2; antiaterojenik etkisini, hücre-aracılı LDL oksidasyonunu önleyerek ve hücre içi hidroperoksitlerin üretimini azaltarak göstermektedir. PON2, PON1'den sonra tanımlandığı için yapılan çalışmalar daha kısıtlıdır. Ancak PON2 endotel ve vasküler duvar hücrelerinde ekspresyonu ve bu hücrelerde antioksidan aktivite göstermesi nedeniyle büyük ilgi çekmiştir [49]. PON3, serumda HDL ile birlikte bulunur ve esas olarak karaciğerde sentez edilir. PON3'ün, PON1'den farkı arilesteraz aktivitesi sınırlı olması ve PON aktivitesi göstermemesidir [50]. Fakat hızla statin gibi laktonları hidroliz edebilir. PON3'ün LDL'yi bakırla indüklenen oksidasyondan korumada PON1'den daha etkili olduğu tavşan serumunda

gösterilmiştir. PON1 mRNA ekspresyonu tavşanlarda akut faz yanıtı süresince baskılanmasına rağmen PON3 mRNA ekspresyonunun farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle aterosklerozun önlenmesinde PON1 ve PON3'ün farklı aktivite gösterebileceği düşünülmektedir [37].

1.4. GRELİN

Kasım 1999'da Japon bilim adamları tarafından keşfedildi. Temel olarak mide fundusundan salınan peptid yapılı 28 amino asitlik (aa) bir hormondur [51]. Mideden başka bu hormon; hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta, epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde sentezlenir [52, 53]. Ghrelin mRNA'sı hemen hemen bütün dokularda belirlenmiştir. Ghrelin mRNA'sı yoğunluk bakımından en fazla mide fundusunda olmakla beraber, bunu sırasıyla jejunum, duodenum, midenin antrumu, akciğer, pankreas dokusu, venöz sistem, safra kesesi, lenf nodu, yemek borusu, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, böbrek, ovaryum, prostat, sağ kolon, ileum, karaciğer, dalak, fallopian tüp, lenfositler, testis, yağ dokusu, plasenta, adrenal bez, kas, mesane, kalbin atriyumu, tiroid, miyokardiyum ve derinin takip ettiği tespit edilmiştir [54].

1.4.1. Tarihçesi

1976 yılında Bowers ve arkadaşları *in vitro* şartlarda met-enkefalin opiyatı olan bir sentetik peptid analogu buldular. Growth hormon salgısına neden olan bu maddeyi growth hormon sekretori (GHS) olarak adlandırdılar [55]. Met-enkefalin opiyatı olan bu sentetik peptid analogunun yapısı; tirozin D-triptofan-glisin-fenilalanin-methionin-NH₂'den oluşmakta olup hipofizi direkt etkiliyordu [56]. 1984'de güçlü bir GHS olan growth hormon releasing peptid-6 (GHRP-6) sentezlendi [57]. Bir heksapeptid olan GHRP-6'nın hem *in vitro* hem de *in vivo* yapılan çalışmalarda aktif olduğu gösterildi. Bu da GHRP-6'nın kliniksel çalışmalarda kullanılabileceğini gösterdi [58].

1993'te Bowers ve arkadaşları tarafından, peptid yapısında olmayan GHS; L- 692, 492 sentezlendi ve GHS'lerin klinik çalışmalarında pratik olarak kullanılabileceği belirtildi [59]. Diğer nonpeptid olan L-163,191 (MK-0677), ağızdan ya da sindirim dışı bir yolla alındığında GH salınımını arttırdığı için pratik olarak klinik çalışmalarında kullanıldı [60]. Bu dönem boyunca araştırmacılar GHS'nin etki mekanizmalarını araştırdılar. Ekzojen GHS'lerin GH salınımının, growth hormon releasing hormon (GHRH)'den farklı olduğu düşünülüyordu, oysa hipotalamik GHRH tarafından uyarılan hipofiz bezi GH salınımı uyarmaktaydı [61, 62, 63].

1996'da Howard ve arkadaşları GHS'lerin fosfolipaz C'yi uyarması sonucu inozitol-tri-fosfat (IP₃) ve intraselüler Ca⁺² seviyelerinin artışıyla sonuçlanmasını kullanarak yapılan çalışmalar sonucu GHS-R klonlanmıştır [52]. 1999'da bir rastlantı sonucu gastrointestinal peptidlerinin yeni bir üyesi olan ghrelin keşfedilmiştir [51].

1.4.2. Grelin Purifikasyonu ve İdenfikasyonu

Çoğu G protein bağlayıcı reseptör (GPCR)'lerin ligandları bilinmediğinden, çalışmaları için gerekli analizler pozitif kontrollere sahip değillerdir. Buna karşın GHS-R; GHRP-6, heksarelin, peptid olmayan GHS MK-0677 gibi birkaç suni ligandı bağladığı bilinen bir yapı olarak endojen ligandı araştırmak için, bir analiz sistemi oluşturulması yolunda pozitif uygun bir kontrol sağlar [64].

Grelin dört basamaklı kromotografi yolu ile rat midesinden ayrıştırılır. Bu işlem; jel filtrasyonu, iki iyon-değişim HPLC basamağı ve son olarak da ters evre HPLC (RP-HPLC) basamaklarından oluşmaktadır. İkinci iyon-değişim HPLC grelin ve des-Gls14'ün sırasıyla saflaştırıldığında iki aktif pik (P-I ve P-II) verir. Aktif pikler son fazda RP-HPLC tarafından ayrılır [61]. İnsan midesinden izole edile grelin; açillenmemiş, oktanoillenmiş (C8:0), dekanoilillenmiş (C10:0) ve muhtemelen dekenoilillenmiş (C10:1) grelin şeklinde dört tiptir [56].

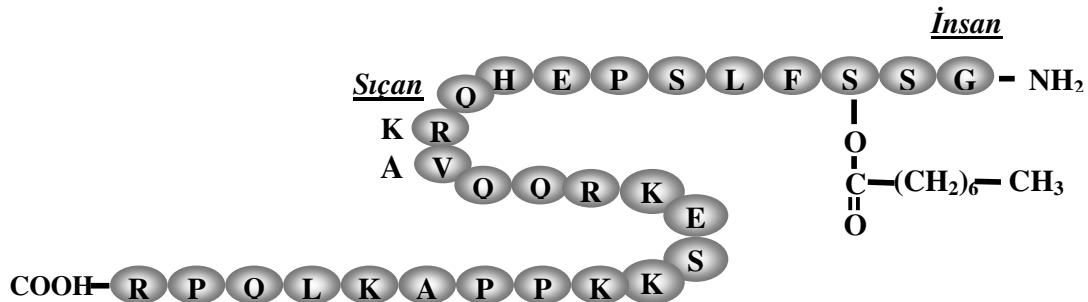
Yapılan çalışmalarda rat midesinden ikinci bir grelin saflaştırıldı ve des-Gls14-grelin olarak adlandırıldı. Gls14'ün çıkarılması dışında des-Gln14-grelin, grelinin aynısıdır [56].

1.4.3. Grelinin Yapısı

Grelin temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik (aa) bir hormondur [51]. Grelin biyolojik sıvılarda iki formda bulunur;

1.4.3.1. Açıl Grelin

Grelin, N- terminal ucunun 3. aa'i olan serine sekiz karbonlu kaprilik asidin bağlanmasıyla biyolojik aktivitesini kazanır. Grelinin kaprilik asit (oktanoik asit) bağlanmış formuna açile grelin denir (Şekil-1). Grelinde oluşan bu açil modifikasyonu, aktivitesi için ve GHS-R'e bağlanması için gereklidir.



Şekil 1.4.1. Grelinin Yapısı. NH₂ ucunun 3. aa'i olan serine kaprilik asit (oktanoik asit) grubunun bağlanmasıyla grelin biyoaktif olur.

1.4.3.2. Des-açile Grelin

Grelinin açillenmemiş formuna des-açile grelin denir. Hem kan da hem de midede des-açile grelin, önemli seviyelerde bulunmaktadır [66]. Kanda dolaşan des-açile grelin, oktanilli grelininden daha fazla miktardadır. Peptid hormonlarının aktif olmayan formlarının vücudumuzda var olduğu belirtilmiştir [52]. Grelin plazmada, bir plazma esteraz, paraoksonaz ve klusterin içeren yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'lere bağlıdır [67].

Des-açile grelin hipotalamus ve hipofizde açillenmiş grelinin bağlayıcı yanlarındaki radiolabeled grelinle yer değiştirmez ve farelerde GH salınımı ve diğer endokrin aktiviteleri göstermez. Üstelik des-açile grelin, insanlarda endokrin aktivitelere sahip değildir [68].

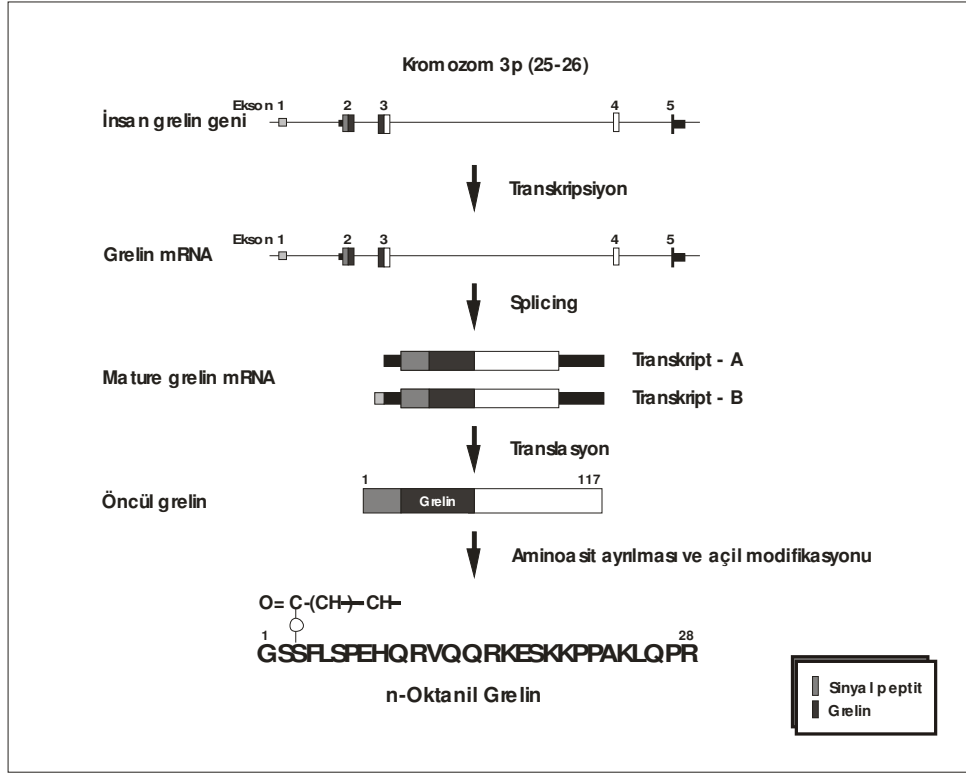
İnsanlarda ve farelerde yapılan bazı çalışmalar, çok yüksek düzeylerde des-açile grelinin, açil grelinin bazı fonksiyonlarını inhibe ettiğini göstermiştir [69, 70]. Bununla beraber des-açile grelinin, adipogenezde [71], lipolizde [68], glukoz homeostazisinde [70], hücre proliferasyonunda [73], apoptoziste [74] ve kardiovasküler fonksiyonlarda [75] etkili olduğu belirtilmektedir. Des-açile grelin, açillenmiş grelin reseptörüne bağlanmaz ve bu şekilde aktive olmaz. Des-açile grelinin etkilerini alternatif bir reseptörle yaptığı varsayılır [76, 77].

1.4.3.3. Grelin Gen Yapısı

Grelin ilk olarak rat midesinden izole edilmiş ve aminoasit dizilişleri incelenmiştir. İnsan grelin geni kromozom 3p (25–26) üzerinde bulunmaktadır. Ayrıca, insan grelin reseptör geni kromozom 3p üzerinde, q 26–27 pozisyonunda tanımlanmıştır [56] (Şekil 1.4.2.).

İnsan grelin geni, fare geni gibi 5 ekson bölge içermektedir [4]. İlk kısa ekson çevrilmemiş 5' bölgeyi şifreleyen 20 bp içermektedir. Grelin geninde, ATG başlatma kodonuna bağlı olarak iki ayrı transkripsiyon başlatma bölgesi bulunmaktadır. Biri, -80'de meydana gelir, diğeri ise -555'de meydana gelir ve iki ayrı transkript mRNA oluşmasıyla sonuçlanır (Transkript-A ve Transkript- B) [48]. Rat ve insan preprogrelini 117 amino asitten oluşmuştur ve birbirlerinden sadece iki amino asit bakımından farklıdır. Preprogrelin olarak sentezlenen grelin, N terminalinde sinyal peptidi (23 aa) ve C terminalinde kuyruk (66 aa)'dan oluşmuştur [51].

Fonksiyonel grelin peptidinin 28 aa'i ekson-1 ve ekson-2 de kodlanır. Rat ve fare grelin genlerinde, Gln14 (CAG) için kodon, iki farklı grelin mRNA'sı oluşturmak için alternatif birleştirme sinyalini kullanır. Biri mRNA Gln14 öncülünü kodlarken, diğeri mRNA des-Gln14 öncüsünü kodlar. Des-gln14 grelini, Gln14'ün delesyona uğraması dışında insan grelininin aynısıdır [54].



Şekil 1.4.2. Ghrelin Gen Yapısı.

1.4.3.4. Ghrelin Reseptör Etkileşimi

Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör, G proteine bağlı reseptör ailesindedir. Ghrelin reseptörü, 3q 26.2'de kodlanmış gendendir [78]. İki tip GHS-R vardır:

- a) Fonksiyonel tip 1a.
- b) Non Fonksiyonel tip 1b.

Büyük olasılıkla her ikisi de aynı gen tarafından kodlanır (3q 26). GHS-R Tip 1a (Gen Bankası No: U60179) 366 aa'den ve 7 transmembran bölgeden, GHS-R tip 1b (Gen Bankası No: U60181) 289 aa'den ve 5 tane transmembran bölgeden meydana gelen polipeptidlerdir [54].

Tip 1a 3'er adet, tip 1b 2'ser adet intraselüler ve ekstraselüler bağ taşıyıcı ve bunlar G proteinine bağlanırlar.

Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör tip 1a başlıca hipofizden salgılanır, daha düşük oranda da tiroid bezi, pankreas, dalak, myokardium, testis, ovaryum ve adrenal bezlerden salgınır. GHS-R 1b'nin salgınımı mide, özofagus, bağırsak, akciğer, karaciğer, dalak, testis gibi daha geniş dokulara yayılmıştır [78].

1.4.4. Grelinin Doku Dağılımı

Grelinin ana sentez yeri, bütün omurgalı türlerinde midedir [52]. Midenin fundus bölgesi, piloris bölgesine göre daha fazla grelin sentezler [79]. İmmunohistokimyasal analizler ve doku hibridizasyonu, grelin pozitif hücrelerinin midenin mukozal tabakasının belirli bölgelerinde olduğunu göstermiştir. Grelin, asıl olarak farelerde midenin fundus kısmındaki X/A benzeri hücrelerde sentezlenmekte iken, insanlarda P/D1 hücrelerinde sentezlenmektedir [80]. Bunun yanısıra mide pilorik kısımda da az miktarda sentezlendiği gösterilmiştir. Midede birçok farklı tipte endokrin hücre vardır. İmmunoglobulin A yönünden aktif olan endokrin hücrelerinin % 20'si grelin mRNA'sı içermektedir [79].

Oksintik mukozada 4 çeşit endokrin hücre belirlenmiştir. Bunlar ECL, D, enterochromaffin (EC) ve X/A benzeri hücrelerdir. ECL hücrelerinde histamin ve üroguanilin, D hücrelerinde somatostatin, EC hücrelerinde serotonin, X/A ve P/D1 hücrelerinde ise grelin sentezi mevcuttur. X/A benzeri hücreler, yetişkin oksintik bezelerde endokrin hücre sayısının %20'sini kapsamaktadır [79,80]. Buna karşın rahimdeki X/A benzeri hücreler sayıca daha azdır ve doğumdan sonra artmaktadır [56].

Dolaşımdaki grelinin büyük bir kısmı mideden salgılanır. İnsanlarda yapılan bir çalışmada midenin asit salgılayan kısmının cerrahi müdahale ile çıkarılması neticesinde dolaşımdaki grelin sekresyonunun %65 azaldığı rapor edilmiştir. Midede bulunan hücreler; lümenle bağlantısı bulunan "açık" ve lümenle bağlantısı bulunmayan "kapalı" hücreler olmak üzere iki tiptir. Grelin içeren hücreler kapillerlerin uç kısımlarında bulunur, fakat lümenle bağlantısı bulunmaz. Bu da sekresyonun intestinal lümen içine değil, plazma içine doğru olduğunu göstermektedir [81, 82].

Grelin mide dışında % 30 oranında ince bağırsak ve tükrük bezi gibi değişik organlardan salgınmaktadır [83]. Grelin immünoreaktif hücreler duodenum, jejunum, ileum ve kolonda bulunur [84]. N-oktanil grelin ve des-açıl grelin formları, midede olduğu gibi bağırsakta da bulunmaktadır. İntestinal sistem grelin kontrastasyonu duodenumdan kolona doğru azalmaktadır [79]. Buna karşın Aydın ve arkadaşları grelinin ana major sentez yerinin böbrekler olduğunu ileri sürmüşlerdir. HPLC ile grelinin her iki formunun biyolojik sıvılarda ölçüm yöntemini geliştirirken, des-açile grelini idrarda yaklaşık olarak 10 kat daha yüksek olarak bulmuşlardır. Daha sonra böbrek doku seviyeleri ile mide doku seviyelerini karşılaştırmışlar ve böbrek doku grelin seviyesinin de mideden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır [85].

Ratlarda, HPLC ve RIA ile yapılan analizler, n-oktanil grelin ve des-açile grelinin her ikisinin de pankreasda olduğunu göstermiştir. Pankreasın α ve β hücrelerinde diğer hormonların yanı sıra grelinde bulunmaktadır. Langerhans adacığının ϵ hücrelerinde ise diğer

hormonlar bulunmamakta sadece grelin bulunmaktadır [83]. Grelinin pankreasta da sentezlenebileceği hakkında araştırmacıların değişik raporları mevcuttur. Grelin, pankreasta kimi araştırmacılara göre pankreasın α , kimilerine göre β , kimilerine göre ϵ , başka bir grup araştırmacıya göre de yeni bir adacık hücre grubu tarafından üretilmektedir [86,87,88]. Pankreasta, grelin mRNA ekspresyonu ve des-açile grelin konsantrasyonları, fetal pankreasta, fetal mide grelininden 6–7 kat daha fazladır [52].

Hipotalamusun immun boyaması ile yapılan çalışmalarda grelinin lateral hipotalamus, arküat nükleus (ARC), ventromediyal nükleus (VMN), dorsomediyal nükleus (DMN), paraventriküler nükleus (PVN) ve üçüncü ventrikülün ependimal tabakasındaki çekirdekler arası boşlukta salgılandığı gösterilmiştir. Grelin beyinde akson terminallerinde ve aksonlarla uyarılan ARC, VMN, PVN, DMN, lateral hipotalamusda ve hipotalamusun dışında yer alan stria terminalis, amygdala talamus ve habenulanın nükleusunda da tespit edilmiştir [89, 90].

Grelinin kan-beyin bariyerini geçtiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. İnsan grelini kan-beyin bariyerini her iki yönde de geçebilirken, farelerde oktanoillenmemiş grelinin sadece kandan beyine geçebildiğini, oktanoillenmiş fare grelininin ise beyinden kana geçebildiğini ancak kandan beyine çok az geçebildiği gözlenmiştir. Bunun nedeninin ise insan grelininin fare grelininden iki amino asit bakımından farklılık göstermesi olduğu belirtilmiştir [91]. Böbrekte glomerulusta grelin mRNA'sı bulunduğu belirtilmiştir [92]. Kondrositlerde de grelinin sentez ve sekresyonunun olduğu gösterilmiştir [93].

Tükruk bezinde grelin varlığı, immunohistokimyasal yöntemle yapılan çalışmalarda bulunmuş, tükrukün serumdan daha fazla hormon içerdiği de rapor edilmiştir [83].

Karbonist ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada mRNA ölçümlerine göre insan grelin transkriptlerinin testiste oldukça fazla miktarda olduğu gösterilmiş [54], ayrıca bir başka araştırmada ratlar üzerinde yapılan deneylerde de aynı sonuca ulaşılmıştır [53]. İnterstitial leydig hücreleri ve sertali hücrelerinde de immünoreaktif grelin hücreleri tanımlanmıştır [94, 95]. Grelin ekspresyonu olgun rat testislerinde en yüksek değere ulaşmaktadır. Grelinin testiste, çoğunlukla leydig hücrelerinde var olduğu rapor edilmiştir. Bununla beraber ovaryumda da grelin sentez ve sekresyonunun bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle rat ovaryumunun luteal kısmında grelinin varlığı tespit edilmiştir. Grelin, ovaryumda corpus luteumda en yüksek seviyeye ulaşmaktadır [54].

RIA ile gerçekleştirilen grelin immünoreaktivitesi deneyleri neticesinde; ratlarda ve insanlarda grelin proteini ve mRNA'sı adrenal kortekste bulunduğu ve bu miktarın testislere oranla daha çok olduğu gösterilmiştir. Adrenal korteks dokularında bulunan bu grelinin adrenal bez fonksiyonlarının, otokrin ve parakrin düzenlenmesinde görevi olduğunu göstermiştir [54, 96].

Grelin normal insan dokularının yanı sıra hipofiz adenomları [97], nöroendokrin tümörler [98], tiroid ve medullar tiroid karsinomları [99], pankreas endokrin tümörleri [100] ve akciğer tümörlerinde de [101] tanımlanmıştır.

1.4.5. Grelinin Etkileri

Grelinin GH salınımı, ACTH ve prolaktin salınımı, beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi birçok farklı sistemi etkilediği görülmektedir.

1.4.5.1. Antiinflamatuvar

İnsanlarda yapılan çalışmalarında leptinin tümör nekroz faktör (TNF-a) ve interlokin-6 (IL-6) seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Grelın ve leptinin hipotalamusta iştah üzerine antagonist etkisi gibi zıt düzenleyici etkilerinin, aynı şekilde immun sistemde sitokin ekspresyonu üzerinde de olduğu düşünölmektedir. İmmun sistemde grelinin antiinflamatuvar etkisinin olabileceği, T hücrelerinden grelin salgılandığını gösteren çalışmalarla desteklenmektedir [102].

1.4.5.2. Beslenme

Beynin 3. ventrikölüne ICV şeklinde veya direkt olarak ARC'ye 30 pmol grelin enjeksiyonu, grelin antikor tedavisi ile önlenebilen gıda alımında bir artışa neden olmuştur. Ayrıca 30 pmol grelinin ARC, PVN, DMN, lateral hipotalamusalara ve beyin sapının iki bölümüne, tractus solitarius nükleusuna ICV olarak enjeksiyonu c-fos ifadesinde artışa neden olmuştur.

Grelinin iştah üzerine olan etkilerini 3 yolla gösterdiği kabul edilmektedir:

1. Grelın midede sentezlenerek kan dolaşımı ile ARC'ye ve beynin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ulaşır ve iştahı etkiler [52, 55].

2. Periferal olarak sentezlenen grelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarır ve bu da GHS-R ekspresyonuna neden olur ve vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarır [52].

3. Grelın hipotalamusta lokal olarak sentezlenir ve direkt olarak ARC'deki Nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide (NPY/AGRP) ve diğer hücreleri uyarır [52].

GHS'ların (MK-0677, pamorelin, heksarelin) yemek yeme üzerine pozitif etkili olduğu ratlar üzerinde yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Grelinin oreksijenik etkisi ob/ob leptin eksikliği olan farelerde gözlenmiştir ve grelin antagonisti olan D-Lys3-GHRP-6 ile inhibe edilmiştir [52].

1.4.5.3. Büyüme Hormonu (Growth hormon-GH) Salınımı

Grelinin GH ile ilişkili etkileri ilk keşfedilen etkilerindedir. Sentetik analogları bu özel etkisi için geliştirilmiştir [103, 104]. Grelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak, hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [105, 106]. Grelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (growth hormon releasing hormon-GHRH) salınımını artırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Grelin ve GHRH'ın birlikte verilmesi sinerjistik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmakta, GHRH anti-serumu ile beraber grelin verildiğinde ise büyüme hormonu düzeylerinde artış gözlenmemektedir [107].

GHS ve grelin, hipotalamus ve hipofiz bezini içeren bir mekanizma yolu ile GH salgılatırlar. İn vitro şartlarda fare hipofiz bezinde yapılan çalışmalar grelinin büyüme hormonu sekretori reseptörü (GHS-R)'nü direkt ya da özel olarak harekete geçirdiğini ve GH salınımı etkilediğini göstermiştir. Serbest hareket eden farelere, 3 ile 12 nmol/kg grelinin intravenöz verilmesi doza bağımlı olarak GH salınımını arttırmaktadır [52].

Grelin, GH eksikliği olan çocuklara 1µg/kg dozda verildiğinde, GHRH ile arjinin veya insülin tolerans testinden daha yüksek düzeyde GH'yı stimüle edici etki gösterir. Grelin çok düşük dozda verilmiş olsa da (0,08 µg/kg) GHRH ile verildiğinde sinerjistik etki gösterir fakat GHRH ile grelinin oktanoilleşmemiş formu (heksarelin) birlikte verildiğinde böyle bir etki olmaz [108].

GHS'nin in vivo etkisi, in vitrodaki etkisinden daha güçlüdür ve GHS ile GHRH'ın birlikte kullanılması GH salınımına yol açar. İki farklı yolla GH salınımı gerçekleşmektedir: Birincisi; GHRH hipofiz içine GHRH-R vasıtasıyla girer ve intraselüler cAMP seviyesini yükselterek GH salınımı uyarır. İkincisi ise; GHS ya da grelinin hipofiz membranında bulunan GHS-R vasıtasıyla hipofiz içine girmesi ve fosfolipaz C aktivasyonu sonucu intraselüler $[Ca^{2+}]_i$ konsantrasyonunu yükseltmesiyle GH salınımı uyarmasıdır [56].

1.4.5.4. Karbonhidrat Metabolizması

Grelinin insanlarda (normal kilolu ve obezlerde) intravenöz uygulanması akut olarak insülin salınımını inhibe eder. Grelinin GH salınımını arttırması sonucu dolaşımdaki glukoz düzeyi yükselir, insülin direncini artırır ve glukoneogenezi stimüle eder [69]. Ratlarda ICV grelin enjeksiyonu, β - hücrelerinde serbest kalsiyumu arttırarak insülin salınımına neden olur [83].

1.4.5.5. Kardiyovasküler

Kalp ve aortda grelin ve reseptörünün salgılandığı gösterilmiştir [50]. Gönüllü deneklerde yapılan intravenöz grelin enjeksiyonunun, kardiyak indeksi ve hacmi arttırdığı, kan basıncını azalttığı belirtilmiştir [54, 109].

Önceden yapılan araştırmalardan elde edilen bilgilere göre GH'nın kalp ile ilgili hastalıklar üzerinde faydalı olduğu ifade edilmiştir [110]. İyon-grelini bağı kardiyovasküler sistemde aort, kılcal damarlar, toplar damarlar dahil olmak üzere bulunur ve grelinin vazodilatasyon etkisini yapmasını sağlar [111].

Hipofizektomi yapılmış ratlarda GHS uygulanması sonrasında sağlıklı kalp gelişimi tespit edilmiştir [112]. Ayrıca grelin, arterlerdeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır. Kronik kalp hastalarında, GHS ve grelin akut uygulaması ile sol ventrikül disfonksiyonunda yükselme olmuştur [113]. Deneylerde myokardial infarktüsli ratlardaki kalp işlevleri ve periferel direnç heksarelinin GH üzerine etkileriyle benzer bulunmuştur [52].

Ratların beyinlerinin nükleus solitariuslarına grelin enjeksiyonu, arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızını sempatik aktiviteyi baskılayarak düşürmüştür. Ratlarda nükleus traktus solitarii'ye grelinin intraserebroventriküler (ICV) enjeksiyonu kan basıncında ve kalp atışında azalma meydana getirmiştir [114].

1.4.5.6. Kemik ve Kas Dokusu

Birçok araştırma GHS'nin kemikler üzerindeki olumlu etkisini göstermiştir. Fakat bu etkinin GHS tarafından direkt mi yoksa GH salınımı yoluyla mı olduğunu gösteren hiçbir bilgi mevcut değildir. Heksarelinin, gastrektomi yapılmış fareler üzerinde durdurucu kemik kaybına neden olduğu gösterilmiştir [115]. Gastrektomiye bağlı kemik kaybı gastrik mukoza hücrelerindeki endokrin hücrelerin kaybıyla açıklanabilir. Ratlarda grelin, osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını stimüle etmektedir. 12 hafta boyunca dişi ratlara GHRP-6 veya peptid analogu olan ipamorelin verilmesi sonrası in vivo kemik mineralizasyonun arttığı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir [52].

1.4.5.7. Otonomik Sinir Sistemi

Grelini sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona sebep olarak, kan basıncının düşmesine neden olur. ICV olarak grelin enjeksiyonu nükleus traktus solitarius ve kan basıncı ve otonom sinir sisteminin düzenlenmesinde görevli vagusun dorsomotor nükleusunda c-fos ekspresyonuna sebep olmaktadır. 1 nmol grelinin üçüncü ventriküle intraserebroventriküler enjeksiyonu, kahverengi yağ dokusunda ısı düzenlemesinde etkili sempatik aktiviteyi azaltmaktadır [52].

Grelinin sempatik aktivitedeki kardiyovaskülerlerde durdurucu etki, gastrointestinal parasempatik aktiviteyi hızlandırıcı etkisi, vagal boşalma üzerinde de durdurucu etki yaptığı bulunmuştur [116].

1.4.5.8. Vagus

Vagus siniri, grelinin etkisini anlamada önemlidir. Abdominal vagus afferent, dorsal beyin sapının nukleus taktus solitariusunda sonuçlanır. Bilgi buradan otonomik motor çekirdeğine ve hipotalamus, amygdala ve kortekst dâhil olmak üzere beynin değişik bölgelerine dağılır. Grelın reseptörlerinin vagal afferent nöronlarında sentezlendiği ve afferent uçlara gönderildiği açıkça kanıtlanmıştır [116]. Vagal afferentin blokajı periferel grelinin indüklediği beslenme etkisini kesmekte, NPY nöronlarının aktivasyonu ile oluşan GH salınımı vagatomi ile inhibe edilmektedir. Grelın spontan vagal afferent frekansını düşürmekte, bombesin ve kolesistokinin gibi anorektik peptidler ile leptin vagal afferent aktivitesini arttırmaktadır [117]. Böylece, grelinin vagal sinir aktivitesi ile beslenme üzerine olan etkileri zıt olup, beslenmeyi inhibe eden moleküller vagal iletimin oreksijenik aktivitesine katkıda bulunmaktadır [118].

1.4.5.9. Diğer Endokrin Etkileri

Grelın ve büyüme hormonu sekretörü (GHS) in vitro şartlarda uyuşturulmuş hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde büyüme hormonu (GH) salgısını arttırdığı belirtilirken, hipofizden salınan Adenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin, folikül stimüle edici hormon (FSH), lütenize edici hormon (LH) ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerinde bir etki yapmadığı belirtilmiştir. Fakat bilinçli insanlarda yapılan deneylerde grelin ya da GHS enjeksiyonunda ACTH'da, prolaktin salgısında ve kortizol seviyesinde önemli artışlar gözlenmiştir [119,120]. Gönüllülerde yapılan çalışmada, grelin uygulamasının iştahı, GH, ACTH ve kortizölü stimüle ettiği, leptin uygulamalarının ise bu sonuçlara yol açmadığı belirtilmektedir [108]. Grelın, GHS'ye benzer bir şekilde hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksını stimüle etmektedir. GHS ve grelin primer olarak insan HPA'sındaki arjinin-vazopressini direkt uyararak hipofiz hücrelerinden ACTH salınımını etkilemektedir. HPA aksının stimülasyonu uzun süreli GHS tedavisi esnasında zayıflamaktadır [53].

Çocuklukta GH veya GHRH reseptör mutasyonu taşıdığı bilinen bireylerde GHS ve grelinin, ACTH salınımı üzerine, normal bireylere göre daha güçlü stimüle edici etkisi bulunmaktadır [42, 56].

Grelın antagonisti olan leptin, organizmada başlıca yağ dokusundan olmak üzere hipotalamus, hipofiz, gastrik epitelyum, iskelet kası ve sinsisyotrofoblastlardan sentezlenmektedir. Organizmada grelin/leptin derişimleri, hipotamusta bulunan Y nöronları

aracılığı ile düzenlenmektedir. Leptin tokluk faktörüdür ve vücut yağ deposunun belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Grelın beslenme uyarıcısı olarak tanınır, leptin ve insülin gibi hormonal mediatörleri etkiler. Yapılan çalışmalarda obez insanlarda grelin ve leptin arasında negatif korelasyon olduğunu gösterilmiş, obez bireylerde plazma leptin ve insülin düzeyinin yükselmesine bağlı olarak serum grelinin düştüğü rapor edilmiştir. İntraserebroventriküler olarak grelin uygulandığında arteriyal basınçta düşme, leptin uygulandığında ise yükselme olduğu gözlenmiştir [53, 121].

2005 yılında keşfedilen bir hormon olan obestatinin grelin ile zıt etki yaptığı belirtilmiştir. Obestatin grelin ile aynı gen tarafından kodlanmakta olup etkisini hücre içi cAMP miktarını arttırarak gösterir ve kilo alımını da baskılamaktadır [53].

Tüm bu etkilerin yanında grelinin; aldosteron, glukagon, prolaktin salınımını ve GHRH ekspresyonunu artırması, insülin sekresyonunu inhibe etmesi, somatostatin sekresyonunu engellemesi, beslenmeye etkisi, mide asidi salgılanmasını artırması, mide motilitesi üzerine pozitif yönde etki etmesi ve hücre proliferasyonu gibi pek çok sistemi etkilediği gösterilmiştir [53, 56].

1.4.6. Fizyolojik ve Patolojik Şartlarda Grelın Seviyesi

1.4.6.1. Büyüme hormonu (growth hormone-GH) defekti

GH defekti olan hastalara, GH verilmesi grelin seviyelerini düşürmektedir [4]. GHRH antagonisti verilerek GH seviyeleri baskılanmış sağlıklı bireylerde GH seviyeleri normal bulunmuştur [122]. GH tedavisi ile elde edilen bu sonuçların, total veya bölgesel yağlanma veya insülin direncine bağlı olarak gelişebildiği düşünülmektedir [52].

1.4.6.2. Cinsiyet

Bazı araştırmalar kadınlarda grelin seviyesinin daha yüksek olduğunu öne sürmesine rağmen [52], çoğu incelemelerde grelin dolaşım seviyesinde bir cinsiyetler arasında bir farklılık bulunmamıştır [123]. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, dişilerde plazma grelin seviyeleri ile midede yüksek grelin mRNA ekspresyonunun olduğu bulunmuştur [52]. Yüzyirmi kişilik bir araştırma grubunda yapılan çalışmalarda plazma grelin seviyeleri bayanlarda daha yüksek bulunmuş fakat vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel-kalça oranları kontrol edildikten sonra bu bulgu önemini yitirmiştir [123]. Kadınlarda grelin düzeyleri menopozdan etkilenmemektedir [52].

1.4.6.3. Enerji Düzeyi

Ratlarda açlığın dolaşımdaki grelin seviyelerini, mide grelin mRNA'sı ve protein ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür. Ratlarda 48 saat süreli açlığın ise hipotalamus büyüme hormonu sekresyon reseptörü (Growth Hormon Secretary-Receptor: GHS-R) mRNA'sının ekspresyonunu 8 kat arttırdığı görülmüştür [56]. Diyete bağlı GH seviyesinin artışının grelin seviyesinin artışının bir sonucu olabileceği ifade edilmiştir [52]. Anoreksia nervoza hastalarında ağırlık artışına bağlı olarak grelin seviyesinin düştüğü rapor edilmiştir [124]. Bulimia nervoza hastalarında vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili yüksek grelin düzeyleri tespit edilmiştir [56]. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, %15 düşük yağlı diyetle beslenmeye bağlı olarak görülen kilo kaybında grelin seviyesinde bir değişiklik olmazken, leptin seviyesinde düşüş görülmüştür [52]. Bu durum, leptinin ağırlık kaybına olan duyarlılığı ile açıklanabilir.

1.4.6.4. Hipertansiyon

VKİ'den bağımsız olarak yüksek kan basıncı olan gebelerde ve normal populasyonlarda düşük grelin seviyeleri ilişkili bulunmuştur [52]. Benzer olarak insan çalışmalarında grelin enjeksiyonunun damarlarda genişlemeye neden olarak kan basıncını düşürdüğü görülmüştür [52, 56].

1.4.6.5. Hipertroidizm ve Hipotiroidizm

Grelın seviyeleri hipertiroidizmde düşük, tirotoksik hastalarda ise daha düşüktür. Antitiroid tedavi ile ulaşılan ötiroid durumda ise normal düzeylerine çekilebilmektedir [125]. Bundan dolayı hipertiroidizmdeki hiperfajinin nedeninin grelin olmadığı ileri sürülmektedir. Burada yüksek VKİ, insülin veya somatostatin ve hipertiroidizmdeki kilo verme gibi grelini baskıladığı bilinen etkenler neden olmamakta, direkt olarak tiroid hormonları grelin üzerinde etkili olmaktadır [52]. Hipotiroidik ratlarda serum grelin düzeyinin arttığı, hipertiroidik ratlarda ise azaldığı tespit edilmiştir [126].

1.4.6.6. Obezite

Grelın seviyesi obez bireylerde, zayıf bireylere göre daha düşüktür [52]. Obezlerde grelinin düşük bulunmasının nedeninin leptin ve insülin salınımlarının artması ve pozitif enerji dengesi adaptasyonu olduğu düşünülmektedir. Obezlerde aşırı beslenme sonucu grelin sirkülasyonunun düşmesinin, insülin sekresyonu ve vücut ağırlığındaki artış ile birlikte gösterdiği belirtilmektedir. İnsülin ve leptin düzeyleri ile açlık plazma grelin düzeylerinin negatif bir ilişkiye sahip oldukları ve obezlerde grelin azalmasının, artmış leptin veya insülin

düzeylerinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir. Bununla beraber diyetle verilen kilolar dolaşımdaki grelin seviyelerinde artışa neden olmuştur [127]. Muhtemelen grelinin vücut ağırlığıyla ilişkili bu durumu insülin ile düzenlenmekte; vücuttaki yağ miktarı veya yağ dağılımından etkilenmemektedir [128].

Prader-Willi sendromu (PWS) en sık rastlanan genetik obezite sendromudur. PWS'li kişilerde grelin düzeyleri yüksek bulunmuştur. PWS'deki hipergrelineminin nedeninin PWS'deki sempatik ile parasempatik otonom sinir sistemi dengesine bağlı olabileceği öne sürülmüştür. PWS'li kişilerde karakteristik olan GH eksikliğinin kronik hipergrelineminin neden olduğu reseptör duyarsızlığına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür [52].

Obezite, düşük GH seviyeleri ve düşük grelin seviyeleri ile tanımlanır. Ancak birçok araştırmacı bu iki yaklaşım arasında hiçbir ilişki olmadığını savunur [129].

Gıda alımı sonrası ve yemek öncesi grelin düzeyleri artışının obez kişilerde normal bireylere nazaran daha az olduğu; n-oktanil grelinin ise obez kişilerde bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür [52, 56].

1.4.6.7. Polikistik Over Sendromu

Polikistik Over Sendromlu (PKOS) hastalarda yapılan çalışmalar grelin seviyeleri ile ilgili farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bir çalışmada PKOS'lu bireylerde kontrol grubuna oranla düşük grelin düzeyleri tespit edilmiş ve grelin düzeyleri ile VKİ ve insülin düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir [130]. Başka bir çalışmada ise PKOS'lu hastalardaki grelin düzeylerinin, kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir [52]. Obez PKOS'lu hastalarda grelin düzeylerinin obez bireylerden daha düşük olduğu bildirilmiştir [131].

1.4.6.8. Yaş

Yaşın grelin seviyelerini etkileyen bağımsız bir faktör olup olmadığı açık değildir. Bazı çalışmalarda insanlar ve farelerde yaş ve grelinin negatif korelasyona sahip olduğu söylenirken [132], vücut kitle indeksi (VKİ), insülin duyarlılığı, vücut kompozisyonu, HDL, cinsiyet, insülin ve vücuttaki yağ dağılımı gibi faktörlerin göz önüne alınarak yapılan bir diğer çalışmada grelin seviyesinin yaşa bağlı olmadığını göstermektedir [128].

1.4.6.11. Diğer Hastalıklar

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda serum grelin düzeyi, KBY'li olmayan bireylere göre artmış olarak tespit edilmiştir ve bu artışın grelinin metabolizmasındaki azalmaya bağlı olabileceği bildirilmiştir. Grelın seviyeleri, helikobakter pilori enfeksiyonlarında düşük bulunmuştur [52].

Tıkayıcı uyku apneli hastalarda grelin seviyeleri, VKİ-eşleştirilmiş kontrollere göre, daha yüksek bulunmuştur [133]. Uykuyu engelleyen faktörlerden bir diğeri gıda alımının nöroendokrin olarak düzenlenmesidir. İnsanlara grelin verilmesi gece uykusunu düzenlemiştir. Yani grelin; GH, ACTH, kortizol, prolaktin ve leptin seviyelerini etkileyerek uykunun düzenlenmesini sağlamaktadır [48]. İleri derecede sirozlu hastalarda grelin düzeyleri, kliniksel çalışmalarla ilişkili olarak yüksek bulunmuştur [134]. Greltin bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörlerde de tespit edilmiştir [52]. Alkol kullanan bireylerde serum grelin düzeyi alkol almayanlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur [135]. Human Immün Virus (HIV) hastalarında da düşük grelin seviyeleri tespit edilmiştir [52].

Gıda alımını engelleyecek dozda lipopolisakkarit enjeksiyonunun, grelin plazma seviyesini %51 düşürdüğü görülmüştür [52].

Bu tezin amaçları:

1. Sitalopram alan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası açile ve des-açile grelin düzeylerini araştırmak.
2. Paraoksonaz ile grelin arasında bir alaka olduğundan sitalopram alan hastaların lipid parametreleri ile paraoksonaz/arilesteraz seviyeleri ve grelin arasında bir ilişki olup olmadığı araştırmak.
3. Kilo düzenlenmesinde rol oynayan grelinin, kilo alımını neden olan sitalopram kullanımında serum seviyelerini araştırmaktır.

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Materyal

Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Komitesi'nden izin alınarak (23.03.2006 tarihli toplantı, 2 nolu karar) yapılan bu çalışma, Mayıs 2006 - Şubat 2007 tarihleri arasında Elazığ Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde psikiyatri uzmanı Dr. Ömer DENİZ'e muayene olan ve uygun ilaç tedavisine başlanacak hastalarla gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hasta ile hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

Çalışma 22 (11 erkek, 11 kadın) kontrol ve 24 (12 erkek, 12 kadın) hastadan grubundan oluşmaktadır. Hasta grubu tedavi amaçlı sitalopram kullanmaya yeni başlayacak olan bireylerden seçilmiştir. Çalışma grubunun ayrıntılı anemnezleri alınarak, boy ve kiloları ölçülmüştür. Kontrol grubunun yaş ortalaması 36,05, ortalama vücut ağırlığı 72,75 ve VKİ 26,26'dir. Hasta grubunun tedavi öncesi yaş ortalaması 35,67, ortalama vücut ağırlığı 65,5 ve VKİ 24,13'dir. Hasta grubunun tedavi sonrası ortalama vücut ağırlığı 67,92 ve VKİ ortalama 25,13 olarak bulunmuştur. Hastalardan bir gecelik açlık sonrasında tedavi öncesi 10 ml ve devam eden ilaç tedavisini takriben 3 ay sonra 10'ar ml kan örnekleri alınmıştır. Kontrol grubundan ise bir defaya mahsus olmak üzere 10 ml kan alınmıştır. 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilip serum kısmı alınan kan örnekleri ikiye ayrılmış. 5 ml'si biyokimyasal parametre ölçümleri için kullanılmış, diğer kısmı ise EDTA'lı tüplere alındıktan sonra 1/10 oranında 1N'lik HCl eklenmiş ve 500 KIU/ml aprotinin içeren tüplere aktarılmıştır. Kanlar; grelin, paraoksonaz, arileseteraz düzeyleri ölçümü için -20 °C'de analiz gününe kadar saklanmıştır.

Kontrol grubu belirlenmesinde; hasta grubu ile benzer yaş ve VKİ'ne sahip olması, alkol ve sigara kullanılmaması, kendisinde veya ailesinde herhangi bir gastrointestinal rahatsızlık görülmemesi, gastrointestinal sistem ameliyatı geçirmemiş olması, günde 1 km'den fazla yürümemiş olması, son bir ay içerisinde herhangi bir sağlık şikâyetinde bulunmaması kriterleri göz önüne alınmıştır.

Biyokimyasal parametre ölçümleri Elazığ Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Biyokimya laboratuvarında OLYMPUS-AU400 (Olympus Optical Co., Japan) marka cihazda ölçülmüştür.

2.2. Metod

2.2.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Aletler

Gama sayacı: LKB WALLAC, 1261 Multigamma, Gamma Counter, Turku, Finlandiya.

pH metre: Thermo Electron Corporation, Orion 3 star pH benchtop, Amerika.

Santrifüj: HETTICH UNIVERSAL K2S, Tuttlingen, Almanya.

Spekrofotometre: Thermo Spectronic Heλios alpha, Cambridge, İngiltere.

Grelın: Lıncı grelin aktif RIA: Katalog No: GHRA-88HK, Lıncı Research, Missouri, Amerika

Lıncı total RIA: Katalog No:GHRT-89HK, Lıncı Research, Missouri, Amerika)

Paraokson ve Fenilasetat, Tris, CaCl₂: Sigma-Aldrich, Londra, İngiltere.

2.2.2. Grelın Düzeyi Ölçümü

Çalışmada grelinin total ve aktif olmak üzere her iki formu da ölçülmüştür. Yapılan çalışmada ölçümler Lıncı grelin aktif/Lıncı total RIA kitleleri kullanılarak yapılmıştır.

Açile Grelın Çalışma Prosedürü

Açile Grelın Standart ve Kalite Kontrol Hazırlanması

1. Grelın standart tüpüne 2 ml distile su veya deiyonize su eklenir. 5 dakika beklenir ve yavaşça karıştırılır. Bu işlem standartın yeniden oluşturulmasıdır.
2. Sekiz deney tüpü alınır ve 1'den 8'e kadar numaralandırılır. Sekiz tüpe de 0,5 ml ölçüm tamponu konur. 1. tüpe 0,5 ml yeniden oluşturulmuş standart ilave edilir ve yavaşça karıştırılır. 1. tüpten 2. tüpe 0,5 ml ilave edilir ve yavaşça karıştırılır. 2. tüpten 3. tüpe 0,5 ml ilave edilir ve yavaşça karıştırılır. 3. tüpten 4. tüpe 0,5 ml ilave edilir ve yavaşça karıştırılır. 4. tüpten 5. tüpe 0,5 ml ilave edilir ve yavaşça karıştırılır. 5. tüpten 6. tüpe 0,5 ml ilave edilir ve yavaşça karıştırılır. 6. tüpten 7. tüpe 0,5 ml ilave edilir ve yavaşça karıştırılır. 7. tüpten 8. tüpe 0,5 ml ilave edilir ve yavaşça karıştırılır.
3. Kalite kontrol tüplerinin ikisine de 1 ml distile veya deiyonize su eklenir. 5 dakika beklenir ve yavaşça karıştırılır.

İlk Gün

1. Deney tüpleri numaralandırılır. 1. ve 2. tüpler total hesaplama için boş bırakılır. 300 µl ölçüm tamponu Non-Spesifik Binding (NSB) tüplerine (3. ve 4. tüpler) konur. 200 µl ölçüm tamponu referans (B₀) tüplerine (5. ve 6. tüpler) konur. 7. tüpten itibaren tüm tüplere 100 µl ölçüm tamponu eklenir.
2. 100 µl standart ve kalite kontrol tüplerinden duplike olarak eklenir (prosedür çizelgesinde gösterildiği gibi).
3. 29 numaralı tüpten itibaren, 100 µl numunelerden tüplere eklenir.
4. Toplam hesaplama tüpleri (1 ve 2) ve NSB (3 ve 4) tüpleri hariç tüm tüplere 100 µl Grelın antikor eklenir.

5. Tüpler vortekslenir ve tüm tüpler ağızları kapalı bir şekilde 20-24 saat + 4°C'de inkübasyona bırakılır.

İkinci Gün

1. 100 µl, ¹²⁵I-Ghrelın trayser tüm tüplere eklenir.
2. Tüpler vortekslenir ve tüm tüpler ağızları kapalı bir şekilde 20-22 saat +4°C'de inkübasyona bırakılır.

Üçüncü Gün

1. Total hesaplama tüpleri (1 ve 2) hariç tüm tüplere, +4°C'de 1 ml reaksiyon hızlandırıcısı eklenir.
2. Tüpler vortekslenir ve +4°C'de 20 dakika inkübasyona bırakılır.
3. Tüm tüpler 4000 devirde +4°C'de 20 dakika santrifüj edilir.
4. Santrifüj edilen tüplerin süpernatant kısımları yavaşça alındıktan sonra tüpler gama sayaç cihazında okunur.

Total ve Des-açile Grelın Çalışma Prosedürü

Total grelin ölçümleri açile grelin ölçüm prosedürü ile aynıdır. Yalnız total grelin ölçümünde, açile grelin ölçümünden farklı olarak standart tüpleri 6 tane hazırlanmaktadır. Des-açile grelin hesaplanması ise total grelinde, açile grelin düzeylerinin çıkarılması ile matematiksel olarak hesaplanmıştır.

Tablo 2.1. Grelin Ölçüm Prosedür Tablosu

Tüp Numarası	1. GÜN				2. GÜN		3. GÜN	
	1. Adım	2. ve 3. Adım	4. Adım	5. Adım	6. Adım	7. Adım	8. Adım	9.-11. Adım
	Ölçüm Tamponu	Standart, Kalite Kontrol, Numune.	Grelin Antikor	Vorteks, Tüplerin Ağızı kapanır 4°C'de 24 saat İnkübe.	Ghrelin Tracer	Vorteks, Tüplerin Ağızı kapanır 4°C'de 24 saat İnkübe.	Reaksiyon Hızlandırıcısı	4°C'de 20 dakika İnkübe. santrifüj, okunma
1, 2	-	-	-		100 µl		-	
3, 4	300 µl	-	-		100 µl		1 ml	
5, 6	200 µl	-	100 µl		100 µl		1 ml	
7, 8	100 µl	100 µl Tüp 8'den	100 µl		100 µl		1 ml	
9, 10	100 µl	100 µl Tüp 7'den	100 µl		100 µl		1 ml	
11, 12	100 µl	100 µl Tüp 6'den	100 µl		100 µl		1 ml	
13, 14	100 µl	100 µl Tüp 5'den	100 µl		100 µl		1 ml	
15, 16	100 µl	100 µl Tüp 4'den	100 µl		100 µl		1 ml	
17, 18	100 µl	100 µl Tüp 3'den	100 µl		100 µl		1 ml	
19, 20	100 µl	100 µl Tüp 2'den	100 µl		100 µl		1 ml	
21, 22	100 µl	100 µl Tüp 1'den	100 µl		100 µl		1 ml	
23, 24	100 µl	100 µl RS*'den	100 µl		100 µl		1 ml	
25, 26	100 µl	100 µl Q-C1*'den	100 µl		100 µl		1 ml	
27, 28	100 µl	100 µl QC-2*'den	100 µl		100 µl		1 ml	
29-...	100 µl	100 µl Numune'den	100 µl		100 µl		1 ml	

*RS : Yeniden yapılandırılan standart [Reconstituted Standard(RS)]

*QC 1/2: Kalite Kontrol tüpleri [Quality Controls(QC)]

2.2.3. Paraoksonaz Aktivitesi Tayini

Paraoksonaz aktivitesi ölçümünde substrat olarak paraokson kullanılmıştır.

Paraokson Stok Çözeltisinin Hazırlanması

0,1 M paraokson stok çözeltisi, asetonda hazırlanır. Derin dondurucuda saklanır.

2 mM Paraokson Çözeltisinin Hazırlanması

0,1 M paraokson stok çözeltisinden yararlanarak 100 mM Tris-HCL (pH: 8) çözeltisinden reaksiyonda kullanılacak 2 mM paraokson çözeltisi taze olarak hazırlanır.

2 mM Kalsiyum Klorür Çözeltisinin Hazırlanması

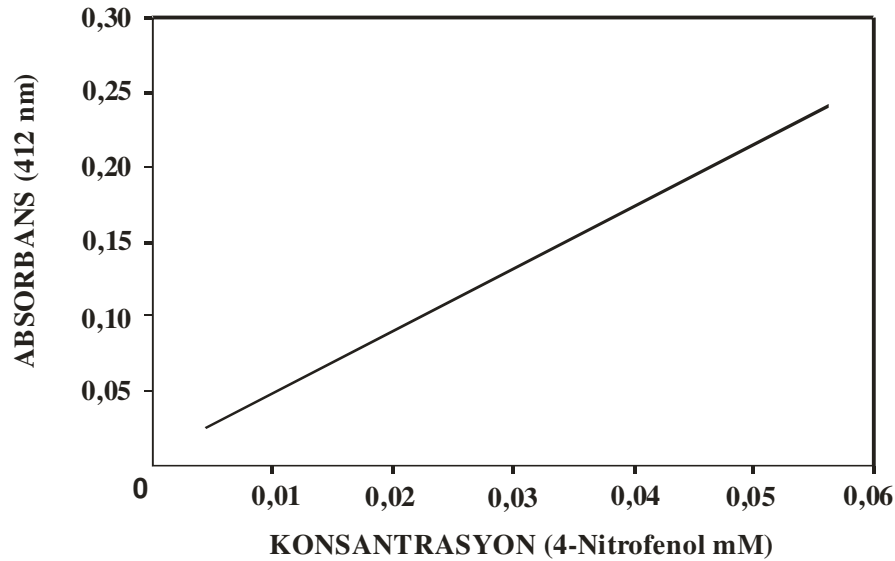
100 mM Tris-HCL (pH:8) çözeltisinden yararlanılarak 2 mM CaCl₂ çözeltisi hazırlanır.

1 M Sodyum Klorür Çözeltisinin Hazırlanması

1 M NaCl çözeltisi, 100 mM Tris-HCL (pH:8) çözeltisinden yararlanılarak hazırlanır.

Standart Çözeltinin Hazırlanışı

0,1 mM 4-nitrofenol litrede hazırlanır. Hazırlanan çözelti her deneyde standart çözelti olarak kullanılır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. PON1'in standart eğrisi

Deneyin Yapılışı

Reaksiyon çözeltisi, pH: 8'de 100 mM Tris-HCL çözeltisi ile 2 mM CaCl₂, 2 mM paraokson, 1M NaCl hazırlanır. Kör, Örnek, Standart tüpleri iyice karıştırılır. Su banyosunda (25°C) 10 dakika enzimatik reaksiyon sonucunda oluşan p-nitrofenol'ün 412 nm'de spektrofometrede ölçümü yapılır. 0 ve 120 saniyeler arasındaki absorbans farkları alınarak çıkan sonuç "k faktörü" çarpılarak üniteye çevrilir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. PON1 enzim aktivitesinde kullanılan formül

<p>· Konsantrasyon (C) = $\Delta A/dk \times k$ faktörü</p> <p>· k faktörü = $\frac{(\text{Total volüm} \times 1000000)}{(\text{Ec} \times L \times \text{Örnek volümü})}$</p>
<p>→ ΔA: 2. dakikadaki absorbans değerinden 0.saniyedeki absorbans değeri çıkarılır ve sonuç 2 dakika takip edildiği için 2'ye bölünür.</p> <p>→ Total volüm: 1440 μl</p> <p>→ Ec: p-nitrofenol'ün molar ekstinksiyon katsayısı 16 700 $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$</p> <p>→ L: Işık yolu (1 cm)</p> <p>→ Örnek volümü: 40 μl</p> <p>· Sabit sayılar yerine konularak k faktörü hesaplandı.</p> <p>· Sonuç olarak → Konsantrasyon (C) = $\Delta A/dk \times 2156$</p>

2.2.3. Arilesteraz Aktivitesi Tayini

Arilesteraz aktivitesi ölçümünde substrat olarak fenil asetat kullanılmıştır.

Fenil Asetat Stok Çözeltisinin Hazırlanması

0,5 M fenil asetat stok çözeltisi etanolde hazırlanır. Hazırlanan stok çözeltisi derin dondurucuda saklanır.

2 mM Fenil Asetat Çözeltisinin Hazırlanışı

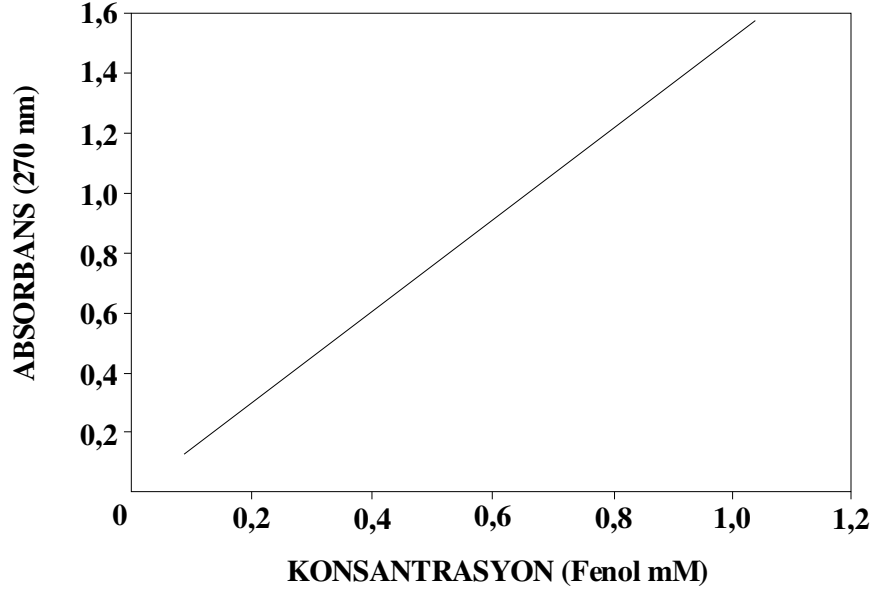
2 mM fenil asetat çözeltisi, stok fenil asetatdan yararlanılarak taze olarak 0,1 mM Tris-HCl (pH:8) tampon çözeltisi ile hazırlanır.

2 mM CaCl_2 çözeltisinin Hazırlanışı

2 mM CaCl_2 çözeltisi, 0,1 M Tris-HCl (pH:8) tampon çözeltisinden yararlanılarak hazırlanır.

Standart Çözeltisinin Hazırlanışı

0,5 mM Fenol litrede hazırlanır. Hazırlanan çözelti her deneyde standart çözelti olarak kullanılır.



Şekil 2.2. ARE'nin standart eğrisi

Deneyin Yapılışı

Öncelikle serumlar 1/50 oranında distile su ile dilüe edilir. 100 mM Tris-HCl (pH: 8) çözeltisi ile içerisinde 2 mM CaCl_2 ve 2 mM fenil asetat içeren reaksiyon çözeltisi hazırlanır. Kör, örnek, standart tüpleri iyice karıştırılır. Su banyosunda (25°C) 10 dakika enzimatik reaksiyon sonucunda oluşan fenol'ün 270 nm'de spektrofotometrede ölçümü yapılır. Absorbans farkları alınarak elde edilen absorbans değerleri "k faktörü" ile çarpılarak üniteye çevrilir.

Tablo 2.3. ARE enzim aktivitesinde kullanılan formül

$$\cdot \text{Konsantrasyon (C)} = \Delta A / dk \times k \text{ faktörü} \times 50 \text{ (dilüsyon faktörü)}$$

$$\cdot k \text{ faktörü} = \frac{(\text{Total volüm} \times 1000000)}{(\text{Ec} \times L \times \text{Örnek volümü})}$$

→ ΔA : 2. dakikadaki absorbans değerinden 0.saniyedeki absorbans değeri çıkarılır ve sonuç 2 dakika takip edildiği için 2'ye bölünür.

→ Total volüm: 1750 μl

→ E_c : Fenol'ün molar ekstinksiyon katsayısı 1 310 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$

→ L: Işık yolu (1 cm)

→ Örnek volümü: 50 μl

· Sabit sayılar yerine konularak k faktörü hesaplandı.

· Sonuç olarak → **Konsantrasyon (C) = $\Delta A / dk \times 26718 \times 50$ (dilüsyon faktörü).**

Paraoksonaz aktivitesi için 1 ünite, 1 mikromol p-nitrofenol/ml serum/dk.; arilesteraz aktivitesi için 1 ünite, 1 mikromol fenol/ml serum/dk., olarak tanımlanmıştır [136].

2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12.0 programı ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede independent T-testi, paired T-testi ve Pearson korelasyon analizi yöntemleri kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 11'i erkek 11'i kadın, 22 sağlıklı kontrolün yanı sıra, 12'si erkek 12'si kadın olmak üzere toplam 24 hasta alındı. Çalışmaya katılan kontrollerin 36,05±9,25, hastaların demografik özelliklerine bakıldığında ise yaş ortalaması 35,67±2,28 olup aralarında istatistiksel olarak bir fark bulunmamaktadır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Demografik Özellikler

	Kontrol (n=22)	Hasta Grubu (n=24)		P
		Bazal	T. Sonrası	
Yaş (yıl)	36,05±9,25	35,67±11,17	35,67±11,17	<i>p>0,05</i>
Boy (cm)	166,05±8,03	164,71±7,14	164,71±7,14	<i>p>0,05</i>
Kilo (kg)	72,75±15,61	65,5±12,41	67,92±14,35	<i>p<0,05</i>
VKİ (kg/m ²)	26,27±4,47	24,13±4,15	25,13±4,99	<i>p<0,05</i>

Açile grelin, des-açile grelin ve total grelin düzeyleri; tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında grelin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo, *p>0,05*). Tedavi sonrası hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında açile grelin, des-açile grelin ve total grelin düzeylerinde anlamlı derecede azalma görüldü (Tablo 3.2; Şekil 3.1; *p<0,05*). Tedavi öncesi hasta grubu tedavi sonrası hasta grubu ile karşılaştırıldığında ise açile grelin, des-açile grelin total grelin düzeylerinde anlamlı derecede azalma bulundu (Tablo 3.2; Şekil 3.2; Şekil 3.3; *p<0,05*).

PON ve ARE aktivitelerine tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakıldığında PON aktivitesinin düştüğü, ARE aktivitesinin ise anlamlı olarak yükseldiği görüldü (Tablo 3.2; Şekil 3.4; Şekil 3.5; *p>0,05*).

Tablo 3.2. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası, Açile, Des-açile, Total Grelin ve PON1 ile ARE Düzeyleri

	Kontrol (n=22)	Hasta grubu (n=24)		p
		T. Öncesi	T. Sonrası	
Açile grelin (pg/ml)	107±16,35	85,02±47,79	54,65±42,75	<i>p<0,05</i>
Des-açile grelin (pg/ml)	1047,55±338,81	964,73±330,48	472,23±118,99	<i>p<0,001</i>
Total grelin (pg/ml)	1156,82±396,66	1050,58±371,86	526,88±154,69	<i>p<0,001</i>
Paraoksonaz (U/L)	163,46±52,97	136,4±59,09	130,21±54,64	<i>p>0,05</i>
Arilesteraz (U/L)	200,05±73,6	161,16±57,54	199,34±63,28	<i>p<0,05</i>

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta grubu, diğer biyokimyasal parametreleri tablo 3.3’de özetlenmiştir.

Tablo.3.3. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Diğer Biyokimyasal Parametreler

	Kontrol (n=22)	Hasta Grubu (n=24)		p
		T. Öncesi	T. Sonrası	
Total kolesterol (mg/dL)	193,73±35,75	173,71±36,24	176,63±31,68	<i>p>0,05</i>
HDL (mg/dL)	47,68±11,27	45,17±9,24	48,71±11,56	<i>p>0,05</i>
LDL (mg/dL)	128,09±37,39	108,58±21,70	101,99±27,99	<i>p<0,05</i>
VLDL (mg/dL)	37,55±22,01	38,09±24,63	33,95±17,03	<i>p>0,05</i>
Trigliserit (mg/dL)	187,77±110,04	168,33±91,99	169,8±85,13	<i>p>0,05</i>
Glukoz (mg/dL)	92,18±25,65	110,04±57,04	106,83±53,48	<i>p>0,05</i>
Kan Üre Azotu (mg/dL)	25,59±6,05	25,80±6,61	25,80±5,92	<i>p>0,05</i>
Kreatinin (mg/dL)	0,89±0,11	0,77±0,16	0,77±0,14	<i>p<0,01</i>
ALT (U/L)	23,77±13,66	24,42±12,8	19,38±10,06	<i>p>0,05</i>
AST (U/L)	19,23±5,5	20,83±10,30	16,59±4,54	<i>p>0,05</i>
Total Bilirubin (mg/dL)	0,59±0,24	0,69±0,35	0,59±0,26	<i>p>0,05</i>
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,09±0,04	0,11±0,06	0,13±0,1	<i>p>0,05</i>
Albümin (g/dL)	4,50±0,32	4,46±0,33	4,39±0,22	<i>p>0,05</i>
Ürik Asit (mg/dL)	4,49±0,91	4,28±0,68	4,28±1,03	<i>p>0,05</i>
LDH (U/L)	197,64±53,81	306,54±133,68	280,17±101,28	<i>p<0,01</i>
Kalsiyum (mg/dL)	9,58±0,36	9,57±0,48	9,51±0,4	<i>p>0,05</i>
Sodyum (mmol/L)	135,77±2,14	135,92±8,45	136,17±3,03	<i>p>0,05</i>
Potasyum (mmol/L)	4,33±0,37	4,44±0,38	4,17±0,75	<i>p>0,05</i>
Klor (mmol/L)	102,59±4,02	103,06±2,49	99,92±16,64	<i>p>0,05</i>
CK-MB (U/L)	13,96±4,99	11,87±3,94	14,09±3,98	<i>p<0,05</i>
CK (U/L)	116,46±60,17	104,46±38,88	116,21±68,58	<i>p>0,05</i>
T. Protein (g/dL)	7,22±0,35	7,3±0,48	7,36±0,41	<i>p>0,05</i>

Tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında ARE (tedavi öncesi 161,16±57,54; kontrol; 200,5±73,6; $p<0,05$), LDL (tedavi öncesi 108,58±21,7; kontrol 128,09±37,39; $p<0,05$), kreatin (tedavi öncesi; 0,77±0,16, kontrol; 0,89±0,12, $p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. LDH (tedavi öncesi 306,54±133,68; kontrol 197,64±53,81; $p<0,001$) değeri ise anlamlı olarak yüksek bulundu. Diğer biyokimyasal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tedavi sonrası hasta grubu, kontrol grubuyla kıyaslandığında ise açile grelin (tedavi sonrası 54,65±42,76; kontrol 107,0±76,67; $p<0,01$), des-açile grelin (tedavi sonrası 472,23±318,99; kontrol 1047,55±338,81; $p<0,01$), total grelin (tedavi sonrası 526,87±154,69; kontrol 1156,82±396,66; $p<0,01$), LDL (tedavi sonrası 101,99±27,99; kontrol 128,09±37,39; $p<0,05$) anlamlı derecede düşük olduğu, kreatin (tedavi sonrası 0,76±0,14; kontrol 0,89±0,12; $p<0,01$) seviyesinin ise anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Tedavi öncesi hasta grubu, tedavi sonrası hasta grubu ile karşılaştırıldığında ise; açile grelin (tedavi öncesi 85,02±47,79; tedavi sonrası 54,65±42,76; $p<0,05$), des-açile grelin (tedavi öncesi 964,73±330,49; tedavi sonrası 472,23±118,99; $p<0,01$), total grelin (tedavi öncesi 1050,58±371,86; tedavi sonrası 526,87±154,69; $p<0,01$) düzeylerinde anlamlı oranda düştüğü saptandı. ARE (tedavi öncesi 161,16±57,54; tedavi sonrası 199,34±63,28; $p<0,05$), kilo (tedavi öncesi 65,5±12,41; tedavi sonrası 67,92±14,35; $p<0,01$), VKİ (tedavi öncesi 24,13±4,15; tedavi sonrası 25,13±4,99; $p<0,01$), HDL (tedavi öncesi 45,17±9,24; tedavi sonrası 48,71±11,56; $p<0,05$) düzeylerinde ise anlamlı olarak artış saptandı.

Korelasyon Analizleri

Kontrol grubunda belirlenen korelasyonlar;

Açile grelin; total bilirubin ($r:0,542$, $p:0,009$) ve direkt bilirubin ($r:0,547$, $p:0,012$) arasında pozitif korelasyon görüldü. PON1 ile LDH ($r:0,482$, $p:0,023$) arasında pozitif korelasyon görülürken, ARE ile total protein arasında ($r:-0,481$, $p:0,023$) negatif korelasyon görüldü.

Yaş; kilo ($r:0,612$, $p:0,002$), VKİ ($r:0,594$, $p:0,004$), ALT ($r:0,528$, $p:0,01$) ve AST ($r:0,597$, $p:0,003$) ile pozitif korelasyon görülürken, albumin ($r:-0,541$, $p:0,009$) ile negatif korelasyon görüldü. Boy; kilo ($r:0,662$, $p:0,001$), VLDL ($r:0,637$, $p:0,001$), trigliserid ($r:0,637$, $p:0,001$), kreatin ($r:0,438$, $p:0,041$), AST ($r:0,440$, $p:0,04$), ürik asit ($r:0,482$, $p:0,023$) ve CK ($r:0,446$; $p:0,038$) ile pozitif korelasyon görülürken, total protein ($r:-0,449$, $p:0,036$), ile negatif korelasyon görüldü. Kilo; VKİ ($r:0,906$, $p:0,00$), VLDL ($r:0,556$, $p:0,007$), kreatin ($r:0,551$, $p:0,008$), ALT ($r:0,528$, $p:0,012$), ürik asit ($r:0,429$, $p:0,047$) ve CK ($r:0,482$, $p:0,023$) ile

pozitif korelasyon görülürken, kilo; HDL ($r:-0,464$, $p:0,03$) ve total protein ($r:-0,523$, $p:0,013$) ile negatif korelasyon görüldü. VKİ ise; kreatin ($r:0,426$, $p:0,048$) ve ALT ($r:0,443$, $p:0,039$) ile pozitif korelasyon görüldü.

Total kolesterol; kan üre azotu ($r:0,460$, $p:0,031$) ile pozitif korelasyon görülürken, direkt bilirubin ($r:-0,581$, $p:0,005$) ile negatif korelasyon görüldü. HDL; VLDL ($r:-0,617$, $p:0,002$), trigliserid ($r:-0,617$, $p:0,002$), kreatin ($r:-0,498$, $p:0,018$) ve ürik asit ($r:-0,725$, $p:0,00$) ile negatif korelasyon görüldü. LDL; kan üre azotu ($r:0,427$, $p:0,048$) ve Cl ($r:0,561$, $p:0,007$) ile pozitif korelasyon görülürken, total bilirubin ($r:-0,477$, $p:0,025$) ve direkt bilirubin ($r:-0,590$, $p:0,004$) ile negatif korelasyon görüldü. VLDL; kan üre azotu ($r:0,565$, $p:0,006$), kreatin ($r:0,636$, $p:0,001$) ve ürik asit ($r:0,787$, $p:0,00$) ile pozitif korelasyon gösterirken, direkt bilirubin ($r:-0,551$, $p:0,008$) ile negatif korelasyon görüldü. Trigliserid; kan üre azotu ($r:0,565$, $p:0,006$), kreatin ($r:0,636$, $p:0,001$) ve ürik asit ($r:0,787$, $p:0,00$) ile pozitif korelasyon gösterirken, direkt bilirubin ($r:-0,551$, $p:0,008$) ile negatif korelasyon görüldü.

Glukoz ile total protein arasında ($r:-0,589$, $p:0,004$) pozitif korelasyon görüldü. Kan üre azotu; kreatin ($r:0,652$, $p:0,001$) ve ürik asit ($r:0,568$, $p:0,006$) ile pozitif korelasyon görülürken, direkt bilirubin ($r:-0,545$, $p:0,009$) ile negatif korelasyon görüldü. Kreatin; ürik asit ($r:0,691$, $p:0,00$) ile pozitif korelasyon görülürken, direkt bilirubin ($r:-0,441$, $p:0,04$) ile negatif korelasyon görüldü. LDH; Ca ($r:0,806$, $p:0,00$) ve K ($r:0,452$, $p:0,035$) ile pozitif korelasyon görüldü. Ca; Albumin ($r:0,595$, $p:0,004$) ve total protein ($r:0,508$, $p:0,016$) ile pozitif korelasyon görüldü.

Tedavi öncesi hasta grubunda belirlenen korelasyonlar;

Açile grelin ile Ca ($r:0,432$, $p:0,035$) ve Cl ($r:0,481$, $p:0,017$) arasında pozitif korelasyon görüldü. Açile grelin ile glukoz ($r:-0,44$, $p:0,035$) ve kan üre azotu ($r:-0,413$, $p:0,045$) arasında ise negatif korelasyon görüldü.

Des-açile grelin ile ARE ($r:0,433$, $p:0,035$), Ca ($r:0,432$, $p:0,035$) ve Cl ($r:0,406$, $p:0,044$) arasında pozitif korelasyon görüldü.

Total grelin ile ARE ($r:0,430$, $p:0,036$), Ca ($r:0,435$, $p:0,034$), Cl ($r:0,415$, $p:0,044$) arasında korelasyon görüldü.

PON ile VLDL ($r:0,492$, $p:0,015$) arasında pozitif korelasyon görüldü. ARE ile AST ($r:0,404$, $p:0,05$) ve CK ($r:0,476$, $p:0,019$) arasında pozitif korelasyon görüldü.

Yaş ile VKİ ($r:0,433$, $p:0,035$) ve trigliserid ($r:0,409$, $p:0,014$) arasında pozitif korelasyon görülürken, yaş ile albumin ($r:-0,506$, $p:0,12$) ve Ca ($r:-0,406$, $p:0,049$) arasında negatif korelasyon görüldü.

Kilo ile VLDL ($r:0,508$, $p:0,011$), trigliserid ($r:0,783$, $p:0,00$) ve AST ($r:0,455$, $p:0,025$) arasında pozitif korelasyon görüldü.

VKİ ile VLDL ($r:0,508$, $p:0,011$), trigliserid ($r:0,783$, $p:0,00$), ALT ($r:0,557$, $p:0,005$) ve AST ($r:0,455$, $p:0,025$) arasında pozitif korelasyon görüldü.

Total kolesterol ile kreatin ($r:0,566$, $p:0,004$) arasında pozitif korelasyon görüldü. HDL ile albumin ($r:0,432$, $p:0,035$), LDH ($r:0,546$, $p:0,006$) ve Ca ($r:0,461$, $p:0,023$) arasında pozitif korelasyon görüldü. LDL ile glukoz ($r:0,589$, $p:0,002$), kan üre azotu ($r:0,430$, $p:0,036$) ve Cl ($r:0,528$, $p:0,008$) arasında pozitif korelasyon görüldü. Trigliserid ile ALT ($r:0,459$, $p:0,024$) ve AST ($r:0,463$, $p:0,023$) arasında pozitif korelasyon görüldü.

Glukoz ile ALT ($r:0,561$, $p:0,004$) ve AST ($r:0,688$, $p:0,00$) arasında pozitif korelasyon görüldü. Kan üre azotu ile ALT ($r:0,544$, $p:0,006$) ve AST ($r:0,688$, $p:0,00$) arasında pozitif korelasyon görüldü.

ALT ile LDH ($r:0,512$, $p:0,011$), CK-MB ($r:0,561$, $p:0,00$) ve CK ($r:0,544$, $p:0,006$) arasında pozitif korelasyon görüldü. AST ile LDH ($r:0,446$, $p:0,029$), CK-MB ($r:0,688$, $p:0,00$) ve CK ($r:0,688$, $p:0,00$) arasında pozitif korelasyon görüldü.

Albumin ile Ca ($r:0,547$, $p:0,006$) ve Na ($r:0,497$, $p:0,014$) arasında pozitif korelasyon görüldü. LDH ile K ($r:0,528$, $p:0,008$), Ca ile Cl ($r:0,610$, $p:0,002$), K ile CK-MB ($r:0,451$, $p:0,021$) aralarında pozitif korelasyon görüldü. Na ile total protein ($r:-0,429$, $p:0,037$) arasında negatif korelasyon görüldü.

Tedavi sonrası hasta grubunda belirlenen korelasyonlar;

Açile grelin ile CK-MB ($r:-0,482$, $p:0,037$), des-açile grelin ile CK-MB ($r:-0,441$, $p:0,031$), total grelin ile CK-MB ($r:-0,450$, $p:0,027$), des-açile grelin ile LDH ($r:-0,495$, $p:0,014$) ve total grelin ile LDH ($r:-0,493$, $p:0,014$) arasında negatif korelasyon görüldü.

Kilo ile total kolesterol ($r:0,433$, $p:0,035$), VLDL ($r:0,789$, $p:0,00$), trigliserid ($r:0,789$, $p:0,00$), ALT ($r:0,720$, $p:0,00$) ve CK ($r:0,580$, $p:0,003$) arasında pozitif korelasyon görülürken, kilo ile HDL ($r:-0,410$, $p:0,047$) arasında negatif korelasyon görüldü. VKİ ile total kolesterol ($r:0,462$, $p:0,023$), VLDL ($r:0,789$, $p:0,00$), trigliserid ($r:0,789$, $p:0,00$), ALT ($r:0,604$, $p:0,002$), CK-MB ($r:0,429$, $p:0,036$) ve CK ($r:0,412$, $p:0,036$) arasında pozitif korelasyon görüldü.

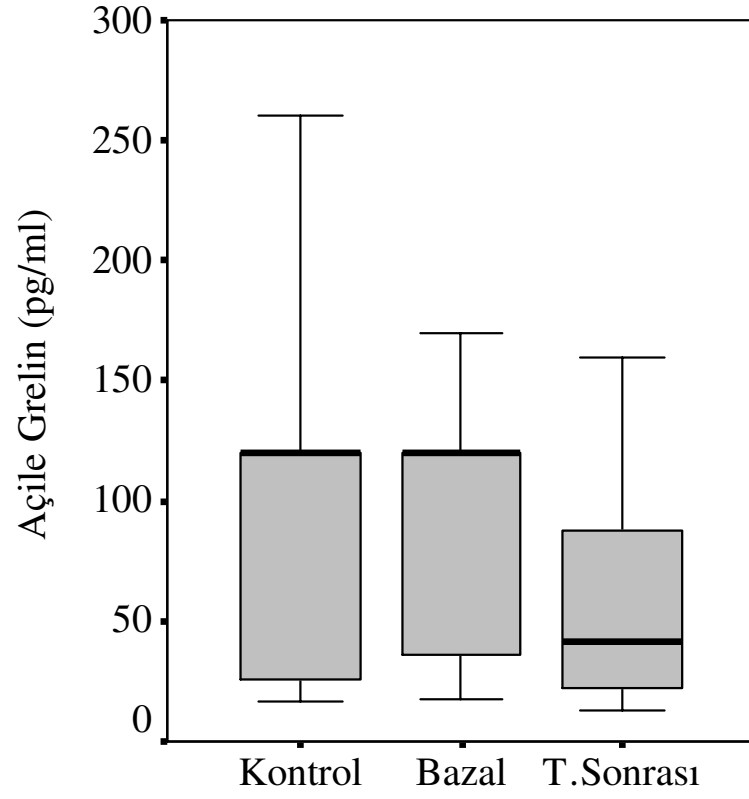
Total kolesterol ile VLDL ($r:0,640$, $p:0,001$), trigliserid ($r:0,640$, $p:0,001$) arasında pozitif korelasyon görüldü. HDL ile VLDL ($r:-0,514$, $p:0,01$), trigliserid ($r:-0,514$, $p:0,01$), ALT ($r:-0,463$, $p:0,023$) ve CK ($r:-0,475$, $p:0,019$) arasında negatif korelasyon görüldü. LDL ile glukoz ($r:0,515$, $p:0,01$) arasında pozitif korelasyon görüldü. VLDL ile kreatin ($r:0,453$, $p:0,026$), ALT ($r:0,504$, $p:0,012$) ve ürik asit ($r:0,413$, $p:0,045$) arasında pozitif korelasyon

görüldü. Trigliserid ile kreatin ($r:0,453, p:0,026$), ALT ($r:0,504, p:0,012$) ve ürik asit ($r:0,413, p:0,045$) arasında pozitif korelasyon görüldü.

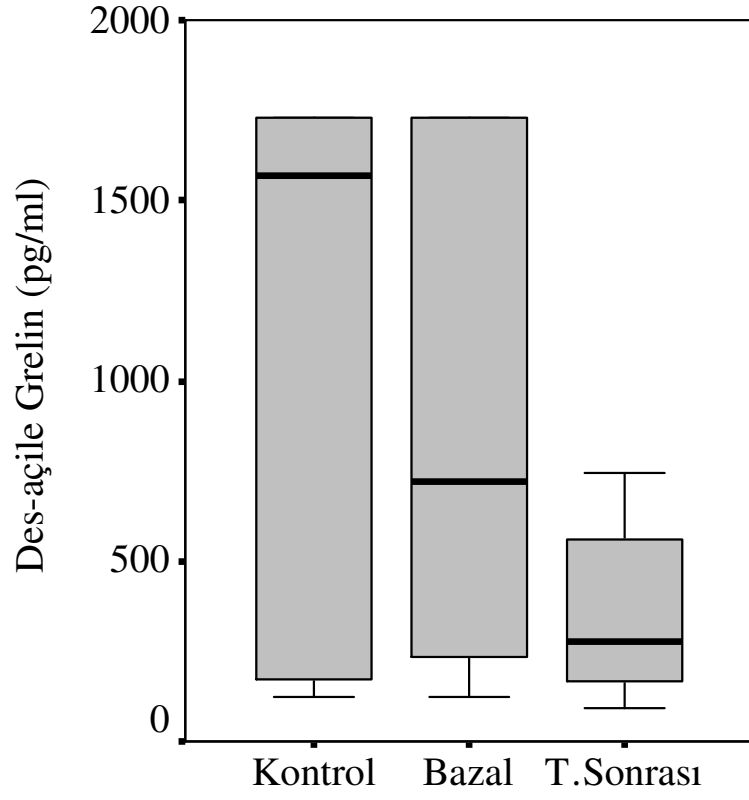
Glukoz ile kreatin ($r:0,409, p:0,047$) ve kan üre azotu ile ürik asit ($r:0,734, p:0,00$), LDH($r:0,479, p:0,018$) arasında pozitif korelasyon görüldü.

ALT ile CK-MB ($r:0,408, p:0,048$) ve CK ($r:0,781, p:0,00$) arasında ve AST ile albumin ($r:0,427, p:0,037$), ürik asit ($r:0,416, p:0,043$), CK-MB ($r:0,410, p:0,047$) ve CK ($r:0,766, p:0,00$) arasında pozitif korelasyon görüldü.

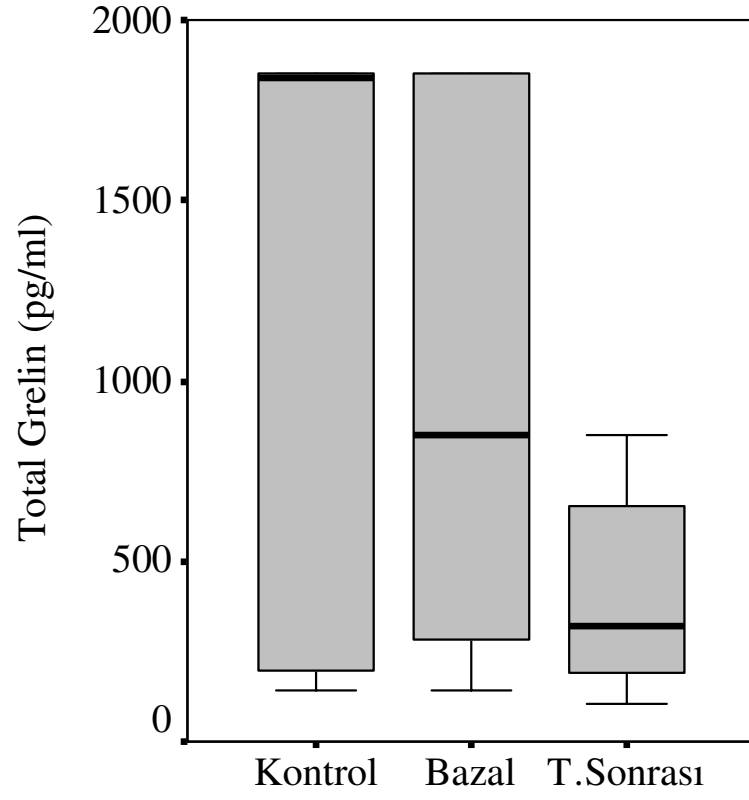
Albumin ile total protein ($r:0,622, p:0,001$) arasında pozitif korelasyon görüldü. LDH, CK-MB ($r:0,648, p:0,001$) pozitif korelasyon gösterirken, Cl ($r:-0,428, p:0,037$) ile negatif korelasyon gösterdi. CL ile Na ($r:0,417, p:0,043$) ve K ($r:0,881, p:0,00$) arasında pozitif korelasyon görüldü.



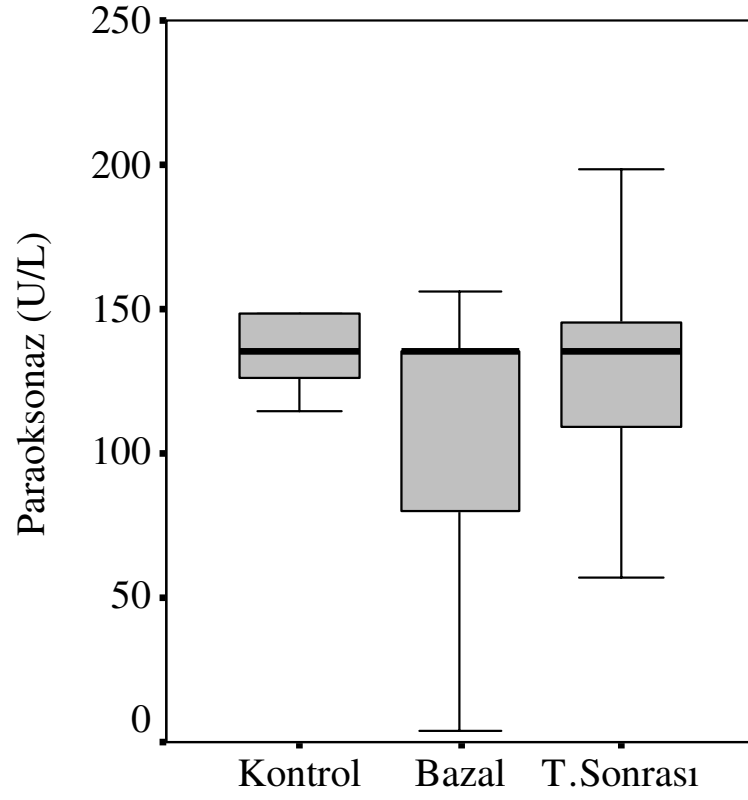
Şekil 3.1. Açile Ghrelin; Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Konsantrasyonları



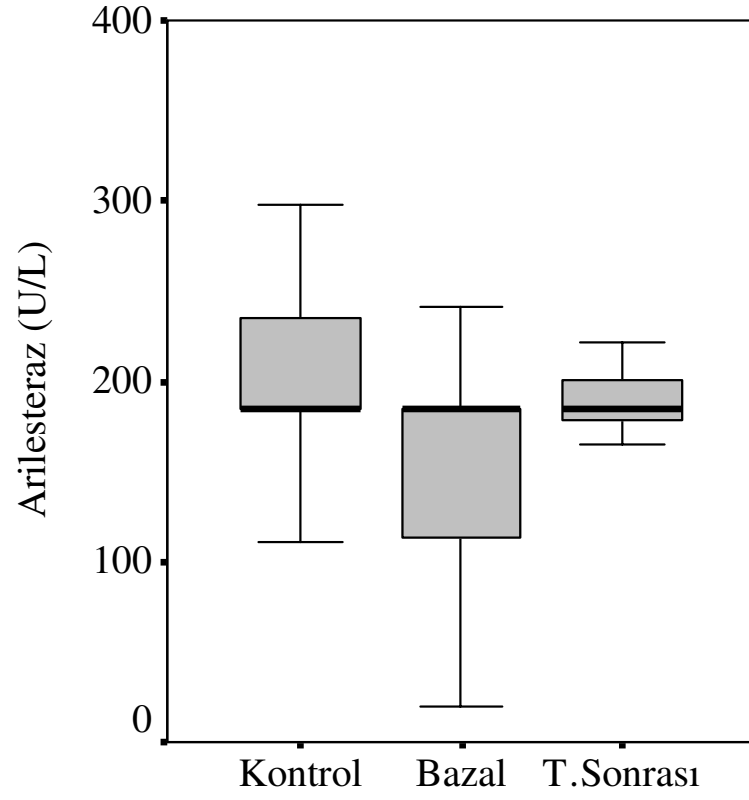
Şekil 3.2. Des-åile Grelin; Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Konsantrasyonları



Şekil 3.3. Total Ghrelin; Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Konsantrasyonları



Şekil 3.4. PON1; Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Aktiviteleri



Şekil 3.5. ARE; Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Aktiviteleri

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, son yıllarda artış gösteren psikiyatrik bozukların nörobiyolojik olarak incelenmesinde grelin, PON1 ve ARE ile biyokimyasal parametrelerin ruhsal bozukluklardaki değişkenliklerinin hastalığın açıklanmasında önemli olabileceği düşünüldü.

Uzun yıllar yapılan çalışmaların neticesinde gastrointestinal sistemin en önemli hormonlarından biri olan grelin, 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından bulundu. Vücutta birçok organ ve dokuda (beyin dahil) sentez ve sekresyonu olan grelinin en önemli sentez kaynağı ise midedir. İnsanlarda midenin P/D1 hücrelerinde sentezlenirken, farelerde X/A benzeri hücrelerde sentez ve sekresyonu bulunmaktadır [80, 137]. Vücutta VHDL ve HDL'ye bağlı olarak taşınmaktadır [138]. Aynı şekilde vücutta HDL'ye bağlı olarak bulunan paraoksonaz (PON1, EC3.1.8.1), paraokson, organofosfat ajanlarını (O-P) ve sinir gazlarını hidroliz edebilen, LDL'nin oksidasyonu ile lipit peroksitlerin oluşumuna ve bakteri endotoksinlerine karşı koruyucu etkisi olan önemli bir karaciğer enzimidir [67].

Psikiyatride yaygın olarak kullanılan ilaçlarla (sitalopram gibi) kilo alımı arasında bir ilişki mevcuttur [139, 140]. Bu çalışmada kilo düzenlenmesinde fonksiyonu olan grelin hormonunun açile ve des-açile formu tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere çalışıldı. Tedavi öncesi ve sonrası kilo alınımı kıyaslandığında, sitalopram kullanan hastaların VKİ'lerinde artış olduğu görüldü. Grelinin ise her iki formunun VKİ'nin aksine kilo alımıyla birlikte düştüğü görüldü. Daha önce yapılan çalışmalarda da obez insanların zayıf insanlara göre daha düşük grelin düzeylerine sahip olduğu rapor edilmiştir [141–147].

Düşen grelin seviyesinin hastalığın etiopatolojisi ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Çünkü VKİ'leri aynı olan kontrol grubuyla kıyaslandığında, grelin seviyelerinin yine düşük olduğu görüldü. Yaptığımız çalışmada grelin ile VKİ arasında orta derecede negatif korelasyon olduğu ($r: -385, p:0,06$) ve bu durumun daha önceki çalışmalarla uygunluk gösterdiği görülmektedir [137,140,144,145]. Aynı zamanda son yıllarda yapılmış çalışmalarda, uyku düzeni bozuk bireylerde grelin mekanizmasının bozulmasıyla birlikte obezite durumlarının ortaya çıktığı belirtilmektedir. Anoreksia nervozalı hastalarda yeme ve kusma davranışlarının artmış grelin konsantrasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [148]. Bir başka antidepresan etken madde olan olanzapin kullanan hastalarda, grelin ile VKİ ve kilo arasında negatif korelasyon olduğu rapor edilmiştir [67].

Yukarıda izah edilen mekanizmadan başka psikiyatrik hastalarda hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası bir antioksidan olan grelinin seviyesinin düşük bulunmasının antioksidan kapasite ile ilişkili olduğu sanılmaktadır [149–153].

Bununla beraber MSS'nde sentezlenen bir nörotransmitter olan serotoninin salınımı, grelin düzeylerinden etkilenmekte ve salınımı düşmektedir [154]. Depresyonun nörobiyolojik

etiyoopatolojisinin açıklanmasında önemli bir yer teşkil eden serotoninin direkt olarak etkilendiği grelinin vücut fonksiyonlarının etkisinin bilinmesi birçok hastalıkta olduğu gibi psikiyatrik hastalıkların nörobiyolojisinin açıklanmasında önemli bir adım olarak değerlendirilebilir.

İştahın düzenlenmesinde, uyku, gastrointestinal motilite, cinsellik, duygudurum, dürtü kontrolü gibi birçok durumda düzenleyici bir role sahip olan serotonerjik sistemin bozukluklarında depresyon, anksiyete, panik bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, dürtü kontrol bozukluğu, intihar davranışı ve yeme bozukluğu görülmektedir. Serotoninin hipotalamik düzeyde yeme davranışlarını baskılayıcı rolü olduğu rapor edilmiştir [155]. Bunun yanı sıra yapılan son çalışmalarla grelinin depolarizasyon yoluyla serotonin salınımı baskıladığı gösterilmiştir [154]. Grelinin beslenmedeki hormonal rolünün serotonin salınımı ve bunun yanı sıra hipotalamustan dopamin salınımını indükleyerek gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Bunu destekleyen bir çalışma ile farelerde enerji homeostatisinde grelin ve serotonin arasında negatif feedback mekanizmasının varlığı gösterilmiştir [156].

Öte yandan grelinin, oreksijenik aktivitesine, iştah uyarıcı etkileri olan, AGRP ve nöropeptid Y vasıtasıyla kısmen aracılık eder [154,157]. İştahı uyarmada, hipotalamusta serotonin salınımını inhibe eden ve beslenmeyi stimüle edebilen oreksin A ve oreksin B peptidlerinin fizyolojik rolü olduğu bilinmektedir. Bu durum peptidlerin beslenmedeki rolüne katkı sağlamaktadır. Norepinefrinin α -2 adrenoceptörler vasıtasıyla gıda alımını uyardığı belirtilmiş [158] ve leptinin hipotalamik sinaptozomlarda NE salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir [159]. Bu zamana kadar yapılan çalışmalara göre hipotalamusta nöradrenerjik düzenlemede rol oynayan peptidler olan grelin ve amilinin NE salınımına etki etmediği görülmektedir [154].

Çalışmamızda major depresif grubun serum PON1 ve ARE aktivitelerine bakıldığında, tedavi öncesi hasta grubunun serum ARE aktivitesinin, kontrol grubuna kıyasla önemli oranda düşük olduğu bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PON1 için de geçerlidir. Yapılan korelasyon analizinde ARE ile grelin arasında da pozitif korelasyon görüldü ancak bu durumun tedavi sonrası ortadan kalktığı saptandı. Yapılan başka çalışmalarda major depresif hastalarda antidepresan ilaç tedavisini takriben 6. haftanın sonunda serum paraoksonaz/arilesteraz aktivitelerinde azalma gözlenmiştir [153]. Enzim aktivitesindeki azalmanın, depresyonunda, ilaç tedavisinin etkileri sonucu karaciğerde enzim sentezinin azalmasıyla olabileceği açıklanabilir. Enzim aktivitesindeki düşüşün bir diğer nedeninin ise antidepresantların etken maddesi veya metabolitleri tarafından enzim proteinine direkt etkisiyle olabileceği düşünülmektedir [153,161].

Bir başka çalışma ise, serotonin ile PON1 arasındadır. R allelli hastalarda serotoninin damar daraltıcı etkisinin, endotelium orjinli bir maddenin (PON1) sentezlenmesi ve salınımıyla, damarlarda bir rahatlama yaptığını göstermiştir. Bu durumda paraoksonaz poliformizmlerinin

koroner kan damarlarının büzülme ve genişlemesini kontrol eden ton düzenlenmesinde açık bir rol oynadığını göstermektedir [161]. Düşen PON1'in psikiyatrik bozuklukların etyolojisinde diğer antioksidan mekanizmalara benzer şekilde rol aldığı sanılmaktadır. Çünkü psikiyatrik bozukluklarda antioksidan kapasite düşmektedir [150,153,162]. Ayrıca ileri sürülen bu savı karaciğer enzimleri desteklemektedir. Çünkü paraoksonazın ana sentez yeri olan karaciğer enzimlerinde önemli bir değişiklik görülmemiştir. Eğer bu düşüş karaciğerde hasara bağlı olarak olsaydı, karaciğer hasarını gösteren enzimlerde (ALT, AST) yükseliş beklenirdi. Hasar olmadığı görüldüğüne göre, PON1'deki bu düşüşün psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunun, kontrol grubu ile serum kolesterol düzeyleri kıyaslandığında, major depresyonu olan hasta grubunun (tedavi öncesi ve tedavi sonrası) total kolesterol, VLDL ve trigliserid düzeyleri sağlıklı deneklerden düşüktür ancak aradaki fark anlamlı bulunmamakta iken, serum LDL seviyesindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu konuda değişik toplumlarda yapılan çalışmalarda, düşük serum kolesterolü ile depresif belirtiler arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir [163,164]. Bunun yanı sıra bir depresyon türü olan postpartum depresyonda (doğum sonrası depresyon), postpartum depresyonlu kadınların postpartum depresyonu olmayan kadınlara oranla daha düşük total kolesterol ve LDL düzeyleri olduğu rapor edilmiştir [165].

Depresyonla biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkide, araştırmacılar daha çok, serum kolesterol düzeyleri üzerine yoğunlaşmaktadır. Düşük serum kolesterol düzeyleri ile şiddet, intihar davranışı ve depresyon arasında iyi tanımlanmış bir ilişki vardır [166,167]. Bu kanıtlanmış ilişkilerin özellikle azalmış MSS serotonin aktivitesi ile düşük veya düşürülmüş kolesterol düzeylerinden kaynaklandığı belirtilmektedir [168]. Bu ilişkide, serum kolesterol yoğunluğundaki düşmenin, beyin serotonin seviyesinde azalmaya yol açacağı, bunun da agresif davranışın daha az baskılanması anlamına geleceği varsayımı öne sürülmüştür [169].

Kolesterol düzeyinin düşüklüğü ile özkiyim düşünceleri arasında kurulan ilişki, araştırmacıları aynı ilişkinin major depresyonda da söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. İki küçük ölçekli çalışmada, depresyonu olan hastalarda, kolesterol düzeyleri, kontrollerle karşılaştırılmış, tek uçlu depresiflerin kolesterol düzeylerinin kontrol popülasyonuna benzer olduğu bulunduğu, ancak iki uçlu depresiflerin ortalama düzeyi belirgin derecede düşük çıktığı belirtilmektedir [170, 171,172].

Yapılan bir çalışmada total kolesterol major depresyon açısından anlamsız ölçüde düşük bulunmuş, bununla birlikte serum HDL düzeyleri normal kontrollere göre önemli derecede düşüklük göstermiştir. Araştırmacılara göre, HDL/kolesterol oranının major depresyonu olan deneklerde anlamlı ölçüde düşük çıkması, serum lipid kompozisyonunda en önemli değişikliğin

serum total kolesterolü yerine, serum HDL'de gerçekteştiğini göstermektedir [173]. Bu sonuçlar araştırmacıların HDL'nin major depresyon için daha anlamlı bir gösterge olduğu yolundaki ilk varsayımlarını desteklemiştir. Majör depresyonda kolesterol düzeylerinin çalışıldığı diğer araştırmalarda ise majör depresyonlu hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek total kolesterol, apolipoprotein B ve düşük apolipoprotein AI düzeylerini gözlenmiştir. MDH'lı hastalarda okside olmuş ve oksidabilite Apo-B ihtiva eden lipoproteinlerde azalma olduğu görülmüş, bunun neticesinde Apolipoprotein-B içeren lipoproteinlerin MDH'larda daha çok oksitlendiği ve bu oksitlenebilirlik ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir [153].

Yapılan bir diğer çalışmada yaşlı (>70 yaş) erkek hastalarda depresyon düşük serum kolesterol düzeyinin üç kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir [174]. Bununla beraber bir diğer araştırmada genel çalışmaların aksine, depresyonlu hastaların serum kolesterol düzeylerinin sağlıklı insanlara göre anlamlı oranda yüksek bulunduğu belirtilmiştir [175]. Bazı çalışmalarda ise depresyonla kolesterol arasında bir ilişki bulunamamıştır [176].

Depresyon ve kolesterol düşüklüğü arasındaki ilişkiyi açılmaya çalışan görüşlerden birisi de, düşük kolesterolün serotonin metabolizmasını etkileyerek depresyona neden olduğu şeklindedir. Bu varsayıma göre, serum kolesterolünün azalması, hücre membranında akıcılık ve mikrovizkozitenin sağlanması önemli rolü olan kolesterolün beyin hücre membranında da azalmasına yol açmaktadır. Beyin hücre membranlarının lipid mikrovizkozitesinin azalması, kandan serotoninin daha az geçişini ve beyin hücreleri içine daha az serotonin girişi ile sonuçlanır. Bu durum membran yüzeyindeki protein serotonin reseptörlerinin, daha az serotonine maruz kalmasına neden olabilir. Düşmüş kan kolesterolü, özellikle duyarlı bireylerde, bu olaylar zincirinin serotoninin fonksiyonel yetersizliği ile sonuçlanmasıyla, özkıyım veya şiddeti tetikleyebilir [169].

Sonuç olarak, çalışmamızda serum grelin düzeyleri tedavi sonrasında düşmüş bununla beraber kilo alımı görülmüş ve buna paralel olarak VKİ artmıştır. Ayrıca tüm lipid parametrelerinde azalma saptanmıştır. Sitalopram kullanan major depresyonlu hastalarda açılm grelin, des-açile grelin, paraoksonaz, arilesteraz ve tüm lipit profillerine bakılmđında zaten vücut içerisinde birbirleriyle etkileşim içerisinde olan bu maddelerin hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynadıkları kuvvetle muhtemeldir. Bu ilişkinin hastalığın nörobiyolojisinin aydınlatılmasında kilit rolü üstleneceği düşünölmektedir.

Gelecek alışmalar için neriler;

1. Sitalopram kullanan hastalarda tedavi sonrası lipid parametrelerindeki azalmanın, vasküler sistem hastalıklarının tedavisinde bu etken maddenin rolünün olup olmadığının araştırılması.
2. Depresyonda grelinin rolünü tam olarak anlamak için, psikiyatrik hastalarda hormon replasman tedavisinin oral veya intravenöz yolla test edilmesi.

5. KAYNAKLAR

1. Küey, L., 1998, Birinci Basamakta Depresyon: Tanıma, Ele Alma, Yönlendirme. Psikiyatri Dünyası, 2, 1, 5-12s.
2. Yüksel, N., 2000, Birinci Basamakta Depresyon Tanı ve Tedavi. Çizgi tıp yayınevi. Ankara. 25s.
3. Uğur, M., Duygudurum Bozuklukları, 2008, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi, No.62, 59–84.
4. American Psychiatric Association , 1994, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM IV-TM., 4th edition., Washington D.C., R..R. Donnelly and Sons company, 317-393s.
5. Işık, E., Taner, E., Işık, U., 2008, Güncel Klinik Psikiyatri, Golden print matbaası, Ankara. 132s.
6. Sadock, B., Sadock, V., 2005, Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, eighth edition, Mood disorders, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia USA.108s
7. Ozturk, M.O., 1997, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 226-227s.
8. Amerika Psikiyatri Birliği, 1994, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. Dördüncü Baskı, Çeviri, Köroğlu, E., 1998, Hekimler Yayın Birliği. Ankara.
9. Eker, E., 1999, Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu, İstanbul, 13s.
10. Bandelow, B., 2003, Epidemiology of depression and anxiety, In: Kasper S, Boer JA, ad Sisten JM. Handbook of Depression and Anxiety, Newyork, 51s.
11. Dilsaver, S.C., Chen, Y.W., Swann, A.C., Shoaib, A.M., Krajewski, K.J., 1994, Suicidality in depressive patients and with pure mania, Am J. Psychiatry, 151, 9, 1312-1315.
12. Page, I.H., Rapport, M.M., Gren, A.A., 1948, "Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization", J. Biol. Chem., 176, 3, 1243–1251.
13. Grahame-Smith, D.G., 1992, Serotonin in affective disorders, Int Clin Psychopharmacol 6, 4, 5-13.
14. Vaswani, M., Linda, F.K., Ramesh, S., 2003, Role of SSRI in psychiatric disorder, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psy., 27, 1, 85-102.
15. Yüksel, N., 2003, Psikofarmakoloji, Çizgi Tıp Yayınevi, 2, 50-67s, 170-189s.
16. Schatzberg, A.F., Nemeroff, C.B., 1998, (Ed): The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology, Washington DC, American Psychiatric Press, 2, 171-194.
17. Shiloh, R., Nutt, D., Weizman, A., 2000, Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy, 27-28s.

18. Schatzberg, A.F., Schildkraut, J.J., 1995, Recent Studies on Norepinephrine Systems in Mood Disorder Psychopharmacology, The Fourth Generation of Progress Ed., Floyd L Bloom, DJ Kupfer (Ed), New Jersey, Lippincott-Raven Healthcare, 911-920.
19. Anand, A., Charney, D.S., 1997, Catecholamines in depression. In: Honig A, van Praag HM(eds.), Depression: Neurobiological, Psychopathological and Therapeutic Advances Chichester, UK, 147-178s.
20. Geller, B., Sun, K., Zimmerman, B., Luby, J., Frazier, J., Williams, M., 1995, Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary study, *J. Affect Disord.*, 34, 4, 259-268.
21. Nemeroff, C.B., 2002, Recent Advances in the Neurobiology of Depression, *Psychopharmacol Bull.*, 36, 2, 6-22.
22. Angst, J., 1992, Epidemiology of Depression, *Psychopharmacology*, 106, 71-74.
23. Akaya, C., 2006, Anksiyete Belirtilerinin Eşlik Ettiği Majör Depresif Bozukluğun Tanı ve Sağaltımındaki Güçlükler, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 17, 2, 139-146.
24. Pollock, B.G., 2001, Citalopram: a comprehensive review, *Expert Opinion Pharmacotherapy*, 2, 4, 681-698.
25. Bezchlibnyk-Butler, K., Aleksic, I., Kennedy, S.H., 2000, Citalopram- a review of pharmacological and clinical effects, *J Psychiatry Neurosci*, 25, 3, 241-254.
26. Baumann, P., 1996, Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors, *Clin Pharmacokinet*, 31, 6, 444-469.
27. Rochat, B., Amey, M., Gillet, M., Baumann, P., 1997, Identification of three cytochrome P450 isoenzymes involved in N-demethylation of citalopram enantiomers in human liver microsomes, *Pharmacogenetics*, 7, 1, 1-10.
28. Rochat, B., Kosel, M., Boss, G., Testa, B., Gillet, M., Baumann, P., 1998, Stereoselective biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram and its demethylated metabolites by monoamine oxidases in human liver, *Biochem Pharmacol*, 56, 1, 15-23.
29. Gan, K.N., Smolen, A, Eckerson, H.W., La Du B.N., 1991, Purification of human serum paraoxonase/arylesterase, *Drug Metab Dispos.*, 19, 1, 100-106.
30. Uriel, A., 1961, Characterization of cholinesterase and other carboxylic esterases after electrophoresis and immunoelectrophoresis on agar. I. Application to the study of esterases of normal human serum, *Am Instit Pasteur*, 101, 104-119.
31. Rodrigo, L., Gil, F., Hernandez, A.F., Pla, A, 1999, Identification of two rat liver proteins with paraoxonase activity: biochemical evidence for the identity of paraoxonase and arylesterase, *Chem Biol Interact.*, May 14, 119-120, 263-275.

32. Gan, K.N., Smolen, A., Eckerson, H.W., La Du, B.N., 1991, Purification of human serum paraoxonase/arylesterase, Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos.*, 19, 1, 100-106.
33. Mackness, M.I., Halam, S.D., Peard, T., Warner, S., Walker, C.H., 1985, The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation, *Comp Biochem Physiol B.*, 82, 4, 675–677.
34. Mackness, M.I., Mackness, B., Durrington, P.N., Connely, P.W., Hegele, R.A., 1996, Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins, *Curr Opin Lipidol*, 7, 2, 69-76.
35. Ng, C.J., Wadleigh, D.J., Gangopadhyay, A., Hama, S., Grijalva, V.R., Navab, M., Fogelman, A.M., Reddy, S.T., 2001, Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein, *J Biol Chem.*, 276, 48, 44444–44449.
36. Mackness, B., Durrington, P.N., Mackness, M.I., 1998, Human serum paraoxonase, *Gen Pharmacol*, 31, 3, 329–336.
37. Hong-Liang, L., De-Pei, L., Chihj-Chuan, L., 2003, Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases, *J Mol Med*, 81, 12, 766-779.
38. Mackness, M.I., Arrol, S.I., Mackness, B., Durrington, P.N., 1997, Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high density lipoproteins in protecting low density lipoprotein against lipid peroxidation, *The Lancet*, 349, 9055, 851-852.
39. La Du, B.N., Aviram, M., Billecke, S., Navab, M., 1999, On the physical role(s) of the paraoxonases, *Chem-Biol Inter*, May 14, 119-120, 379-388.
40. Lourdes, R., Bharti, M., Durrington, P.N., Hernandez, A., Mackness, M.I., 2001, Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase, *Biochem J.*, 354, 1, 1-7.
41. Başkol, G., Köse, K., 2004, Paraoksonaz: biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi, *Erciyes Tıp Fakültesi Dergisi* , 26, 2, 75-80.
42. Deakin, S.P., James, R.W., 2004, Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1, *Clin. Sci.*, 107, 5, 435-447.
43. Costa, L.G., Vitalone, A., Cole, T.B., Furlong, C.E., 2005, Modulation of paraoxonase (PON-1) activity, *Biochem Pharmacol* , 69, 4, 541-550.
44. Aviram, M., Hardak, E., Vaya, J., Mahmood, S., Milo, S., Hoffman, A., Billecke, S.S., Dragonov, D., Rosenblat, M., 2000, Human Serum Paraoxonases (PON1) Q and R Selectively Decrease Lipid Esterase and Peroxidase-Like Activities, *Circulation*, 101, 21, 2510-2517.

45. Rye, K.A., Clay, M.A., Barter, P.J., 1999, Remodelling of highdensity lipoproteins by plasma factors, *Atherosclerosis*, 145, 2, 227-238.
46. Aviram, M., Rosenblat, M., Bisgair, C.L., 1998, Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase, *J Clin Invest*, 101, 8, 1581-1590.
47. Maron, D.J., Ridker, P.M., Pearson, T.A., Grundy, S.M., 2001, Dyslipidemia, other risk factors, and the prevention of coronary heart disease, Ch 38. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. *Hurst's The Heart* 10th edn. McGraw-Hill Companies, USA , 1131-1160.
48. Mackness, M.I., Arrol, S., Durrington, P.N., 1991, Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein, *FEBS Lett.*, 286, 1-2, 152-154.
49. Martinelli, N., Gireli, D., Oliveri, O., Stranieri, C., Trabetti, E., Pizzolo, F., Friso, S., Tenuti, I., Cheng, S., Grow, M.A., Pignatti, P.F., Corrocher, R., 2004, Interaction between smoking and PON-2 Ser311Cys polymorphism as a determinant of the risk of myocardial infarction, *Eur J Clin Invest*, 34, 1, 14-20.
50. Reddy, S.T., Wadleigh, D.J., Grijalva, V., Ng, C., Hama, S., Gangopadhyay, A., Shih, D.M., Lusic, A.J., Navab, M., Fogelman, A.M., 2001, Human paraoxonase- 3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 21, 542-547.
51. Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K., 1999, Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach, *Nature*, 402, 6762, 656–659.
52. Korbonits, M., Goldstone, A.P., Gueorguiev, M., Grossman, A.B., 2004, Ghrelin- a hormone with multiple functions, *Front in Neuroend*, 25, 1, 27–68.
53. Aydin, S., 2007, Ghrelin Hormonunun Keşfi: Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları, *Türk Biyokimya Dergisi*, 32, 2, 76–89.
54. Gnanapavan, S., Kola, B., Bustin, S.A., Morris, D.G., McGee, P., Fairclough, P., Bhattacharya, S., Carpenter, R., Grossman, A.B., Korbonits, M., 2002, The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans, *Clin Endocrinol Metab.*, 87, 6, 2988-2991.
55. Bowers, C.Y., Momany, F., Reynolds, G.A., Chang, D., Hong, A., Chang, K., 1980, Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro, *Endocrinology*, 106, 3, 663–667.
56. Kojima, M., Kangawa, K., 2005, Ghrelin: structure and function, *Physiol Rev.*, 85, 2, 495-522.

57. Bowers, C.Y., Momany, F.A., Reynolds, G.A., Hong, A., 1984, On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone, *Endocrinology*, 114, 5, 1537–1545.
58. Argente, J., Garcia-Segura, L.M., Pozo, J., Chowen, J.A., 1996, Growth hormone-releasing peptides: clinical and basic aspects, *Horm Res.*, 46, 4-5, 155–159.
59. Cheng, K., Chan, W.W., Butler, B., Wei, L., Schoen, W.R., Wyvratt, M.J. Jr., Fisher, M.H., Smith, R.G., 1993, Stimulation of growth hormone release from rat primary pituitary cells by L-692,429, a novel non-peptidyl GH secretagogue, *Endocrinology*, 132, 6, 2729–2731.
60. Patchett, A.A., Nargund, R.P., Tata, J.R., Chen, M.H., Barakat, K.J., Johnston, D.B., Cheng, K., Chan, W.W., Butler, B., Hickey, G., 1995, Design and biological activities of L-163,191 (MK-0677): a potent, orally active growth hormone secretagogue, *Proc Natl Acad Sci, USA*, 92, 15, 7001–7005.
61. Akman, M.S., Girard, M., O'Brien, L.F., Ho, A.K., Chik, C.L., 1993, Mechanisms of action of a second generation growth hormone-releasing peptide (Ala-His-D-beta Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂) in rat anterior pituitary cells, *Endocrinology*, 132, 3, 1286–1291.
62. Blake, A.D., Smith R.G., 1991, Desensitization studies using perfused rat pituitary cells show that growth hormone-releasing hormone and His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ stimulate growth hormone release through distinct receptor sites, *J Endocrinol*, 129, 1, 11–19.
63. Cheng, K., Chan, W.W., Butler, B., Barreto, A. Jr., Smith, R.G., 1991, Evidence for a role of protein kinase-C in His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂-induced growth hormone release from rat primary pituitary cells, *Endocrinology*, 129, 6, 3337–3342.
64. Howard, A.D., Feighner, S.D., Cully, D.F., Arena, J.P., Liberators, P.A., Rosenblum, C.I., Hamelin, M., Hreniuk, D.L., Palyha, O.C., Anderson, J., Paress, P.S., Diaz, C., Chou, M., Liu, K.K., McKee, K.K., Pong, S.S., Chaung, L.Y., Elbrecht, A., Dashkevich, M., Heavens, R., Rigby, M., Sirinathsingji, D.J., Dean, D.C., Melillo, D.G., Patchett, A.A., Nargund, R., Griffin, P.R., DeMartino, J.A., Gupta, S.K., Schaeffer, J.M., Smith, R.G., Van der Ploeg, L.H., 1996, A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release, *Science*, 273, 5277, 974–977.
65. Hosoda, H., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., 2000, Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor, *J Biol Chem.*, 275, 29, 21995–22000.

66. Hosoda, H., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., 2000, Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue, *Biochem Biophys Res Commun.*, 279, 3, 909–913.
67. Beaumont, N.J., Skinner, V.O., Tan, T.M., Ramesh, B.S., Byrne, D.J., MacColl, G.S., Keen, J.N., Bouloux, P.M., Mikhailidis, D.P., Bruckdorfer, K.R., Vanderpump, M.P., Srani, K.S., 2003, Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase, *J Biol Chem.*, 278, 11, 8877–8880.
68. Adeghate, E., Ponery, A.S., 2002, Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats, *J Neuroendocrinol*, 14, 7, 555–560.
69. Broglio, F., Gottero, C., Prodam, F., Gauna, C., Muccioli, G., Papotti, M., Abribat, T., Van Der Lely, A.J., Ghigo, E., 2004, Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans, *J Clin Endocrinol Metab.*, 89, 6, 3062-3065.
70. Gauna, C., Meyler, F.M., Janssen, J.A., Delhanty P.J., Abribat, T., Van Koetsveld, P., Hofland, L.J., Broglio, F., Ghigo, E., Van der Lely, A.J., 2004, Administration of Acylated Ghrelin Reduces Insulin Sensitivity, Whereas the Combination of Acylated Plus Unacylated Ghrelin Strongly Improves Insulin Sensitivity, *J Clin Endocrinol Metab.*, 89, 10, 5035-5042.
71. Thompson, N.M., Gill, D.A., Davies, R., Loveridge, N., Houston, P.A., Robinson, I.C., Wells, T., 2004, Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor, *Endocrinology*, 145, 1, 234-242.
72. Muccioli, G., Pons, N., Ghe, C., Catapano, F., Granata, R., Ghigo, E., 2004, Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor, *Eur J Pharmacol*, 498, No.1-3, 27-35.
73. Cassoni, P., Ghe, C., Marrocco, T., Tarabra, E., Allia, E., Catapano, F., Deghenghi, R., Ghigo, E., Papotti, M., Muccioli, G., 2004, Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines, *Eur J Endocrinol*, 150, 2, 173-184.
74. Baldanzi, G., Filigheddu, N., Cutrupi, S., Catapano, F., Bonisconi, S., Fubini, A., Malan, D., Baj, G., Granata, R., Broglio, F., Papotti, M., Surico, N., Bussolino, F., Isgaard, J., Deghenghi, R., Sinigaglia, F., Prat, M., Muccioli, G., Ghigo, E., Graziani, A., 2002, Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT, *J Cell Biol.*, 159, 6, 1029-1037.

75. Bedendi, I., Alloatti, G., Marcantoni, A., Malan, D., Catapano, F., Ghe, C., Deghenghi, R., Ghigo, E., Muccioli, G., 2003, Cardiac effects of ghrelin and its endogenous derivatives des-octanoyl ghrelin and des-Gln14-ghrelin, *Eur J Pharmacol*, 476, No.1-2, 87-95.
76. Halem, H.A., Taylor, J.E., Dong, J.Z., Shen, Y., Data, R., Abizaid, A., Diano, S., Horvath, T., Zizzari, P., Bluet-Pajot, M.T., Epelbaum, J., Culler, M.D., 2004, Novel analogs of ghrelin: physiological and clinical implications, *Eur J Endocrinol*, 151, 71-75.
77. Van Der Lely, A.J., Tschop, M., Heiman, M.L., Ghigo, E., 2004, Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin, *Endocr Rev.*, 25, 3, 426-457.
78. McKee, K.K., Tan, C.P., Palyha, O.C., Liu, J., Feighner, S.D., Hreniuk, D.L., Smith, R.G., Howard, A.D., Van der Ploeg, L.H., 1997, Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors, *Genomics*, 46, 3, 426-434.
79. Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M.S., Suganuma, T., Matsukura, S., Kangawa, K., Nakazato, M., 2000, Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans, *Endocrinology*, 141, 11, 4255–4261.
80. Locatelli, V., Bresciani, E., Bulgarelli, I., Rapetti, D., Torsello, A., Rindi, G., Sibilia, V., Netti, C., 2005, Ghrelin in gastroenteric pathophysiology, *J Endocrinol Invest*, 28, 9, 843-848.
81. Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Suda, M., Koh, T., Natsui, K., Toyooka, S., Shirakami, G., Usui, T., Shimatsu, A., Doi, K., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Nakao, K., 2001, Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans, *J Clin Endocrinol Metab.*, 86, 10, 4753–4758.
82. Krsek, M., Rosicka, M., Papezova, H., Krizova, J., Kotrlikova, E., Haluzik, M., Justova, V., Lacinova, Z., Jarkovska, Z., 2003, Plasma ghrelin levels and malnutrition: a comparison of two etiologies, *Eat Weight Disord.*, 8, 3, 207–211.
83. Aydin, S., Halifeoglu, I., Ozercan, I.H., Erman, F., Kilic, N., Aydin, S., Ilhan, N., Ilhan, N., Ozkan, Y., Akpolat, N., Sert, L., Caylak, E., 2005, A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects, *Peptides*, 26, 4, 647-652.
84. Date, Y., Nakazato, M., Hashiguchi, S., Dezaki, K., Mondal, M.S., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Arima, T., Matsuo, H., Yada, T., Matsukura, S., 2000, Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion, *Diabetes*, 51, 1, 124–129.

85. Aydin, S., Karatas, F., Geckil, H., 2008, Simultaneous quantification of acylated and desacylated ghrelin in biological fluids, *Biomed Chromatogr.*, Epub ahead of print.
86. Prado, C.L., Pugh-Bernard, A.E., Elghazi, L., Sosa-Pineda, B., Sussel, L., 2004, Ghrelin cells replace insulin-producing β cells in two mouse models of pancreas development, *Proc Natl Acad Sci, USA*, 101, 2924–2929s.
87. Wierup, N., Svensson, H., Mulder, H., Sundler, F., 2002, The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas, *Regul Pept.*, 107, No.1-3, 63–69.
88. Wierup, N., Yang, S., McEvelly, R.J., Mulder, H., Sundler, F., 2004, Ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin secretion from INS-1 (832/13) cells, *J Histochem Cytochem.*, 52, 3, 301–310.
89. Carlini, V.P., Varas, M.M., Cragnolini, A.B., Schiöth, H.B., Scimonelli, T.N., de Barioglio, S.R., 2004, Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin, *Biochem Biophys Res Commun.*, 313, 3, 635-641.
90. Olszewski, P.K., Li, D., Grace, M.K., Billington, C.J., Kotz, C.M., Levine, A.S., 2003, Neural basis of orexigenic effects of ghrelin acting within lateral hypothalamus, *Peptides*, 24, 4, 597-602.
91. Banks, W.A., Tschöp, M., Robinson, S.M., Heiman, M.L., 2002, Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure, *J Pharmacol Exp Ther*, 302, 2, 822-827.
92. Mori, K., Yoshimoto, A., Takaya, K., Hosoda, K., Ariyasu, H., Yahata, K., Mukoyama, M., Sugawara, A., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Nakao, K., 2000, Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin, *FEBS Lett.*, 486, 3, 213–216.
93. Caminos, J.E., Nogueiras, R., Blanco, M., Seoane, L.M., Bravo, S., Alvarez, C.V., García-Caballero, T., Casanueva, F.F., Dieguez, C., 2003, Cellular distribution and regulation of ghrelin mRNA in the rat pituitary gland, *Endocrinology*, 144, 11, 5089–5097.
94. Tena-Sempere, M., Barreiro, M.L., Gonzalez, L.C., Gaytan, F., Zhang, F.P., Caminos, J.E., Pinilla, L., Casanueva, F.F., Dieguez, C., Aguilar, E., 2002, Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis, *Endocrinology*, 143, 2, 717–725.
95. Barreiro, M.L., Gaytan, F., Caminos, J.E., Pinilla, L., Casanueva, F.F., Aguilar, E., Dieguez, C., Tena-Sempere, M., 2002, Cellular location and hormonal regulation of ghrelin expression in rat testis, *Biol Reprod.*, 67, 6, 1768–1776.

96. Tortorella, C., Macchi, C., Spinazzi, R., Malendowicz, L.K., Trejter, M., Nussdorfer, G.G., 2003, Ghrelin, an endogenous ligand for the growth hormone-secretagogue receptor, is expressed in the human adrenal cortex, *Int J Mol Med.*, 12, 2, 213-217.
97. Korbonits, M., Kojima, M., Kangawa, K., Grossman, A.B., 2001, Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary, *Endocrine*, 14, 1, 101-104.
98. Raffael, A., Krausch, M., Cupisti, K., Gerharz, C.D., Eisenberger, C.F., Knoefel, W.T., 2005, Ghrelin expression in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract with multiple endocrine neoplasia type 1, *Horm Metab Res.*, 37, 10, 653-655.
99. Morpurgo, P.S., Cappiello, V., Verga, U., Vicentini, L., Vaghi, I., Lauri, E., Nebuloni, M., Beck-Peccoz, P., Spada, A., 2005, Ghrelin in human medullary thyroid carcinomas, *Clin Endocrinol (Oxf.)*, 63, 4, 437-441.
100. Corbetta, S., Peracchi, M., Cappiello, V., Lania, A., Lauri, E., Vago, L., Beck-Peccoz, P., Spada, A., 2003, Circulating ghrelin levels in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors: identification of one pancreatic ghrelinoma, *J Clin Endocrinol Metab.*, 88, 7, 3117-3120.
101. Shimizu, Y., Nagaya, N., Isobe, T., Imazu, M., Okumura, H., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Kohno, N., 2003, Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia, *Clin Cancer Res*, 9, 2, 774-778.
102. Dixit, V.D., Schaffer, E.M., Pyle, R.S., Collins, G.D., Sakthivel, S.K., Palaniappan, R., Lillard, J.W., Taub, D.D., 2004, Ghrelin inhibits leptin and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells, *J Clin Invest.*, 114, 1, 57-66.
103. Smith, R.G., Van der Ploeg, L.H., Howard, A.D., Feighner, S.D., Cheng, K., Hickey, G.J., Wyvrat, M.J. Jr., Fisher, M.H., Nargund, R.P., Patchett, A.A., 1997, Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion, *Endocr Rev.*, 18, 5, 621-645.
104. Hosoda, H., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., 2000, Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor, *J Biol Chem.*, 275, 29, 21995-22000.
105. Tolle, V., Zizzari, P., Tomasetto, C., Rio, M.C., Epelbaum, J., Bluet-Pajot, M.T., 2001, In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat, *Neuroendocrinology*, 73, 1, 54-61.
106. Wren, A.M., Small, C.J., Ward, H.L., Murphy, K.G., Dakin, C.L., Taheri, S., Kennedy, A.R., Roberts, G.H., Morgan, D.G., Ghatei, M.A., Bloom, S.R., 2000, The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion, *Endocrinology*, 141, 11, 4325-4328.

107. Takaya, K., Ariyasu, H., Kanamoto, N., Iwakura, H., Yoshimoto, A., Harada, M., Mori, K., Komatsu, Y., Usui, T., Shimatsu, A., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Kojima, M., Kangawa, K., Nakao, K., 2000, Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans, *J Clin Endocrinol Metab.*, 85, 12, 4908-4911.
108. Korbonits, M., Trainer, P.J., Besser, G.M., 1995, The effect of an opiate antagonist on the hormonal changes induced by hexarelin, *Clin.Endocrinol (Oxf.)*, 43, 3, 365–371.
109. Nagaya, N., Uematsu, M., Kojima, M., Date, Y., Nakazato, M., Okumura, H., Hosoda, H., Shimizu, W., Yamagishi, M., Oya, H., Koh, H., Yutani, C., Kangawa, K., 2001, Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors, *Circulation*, 104, 17, 2034-2038.
110. Fazio, S., Sabatini, D., Capaldo, B., Vigorito, C., Giordano, A., Guida, R., Pardo, F., Biondi, B., Sacca, L., 1996, Preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy, *N.Engl. J. Med.*, 334, 13, 809–814.
111. Katugampola, S.D., Kuc, R.E., Maguire, J.J., Davenport, A.P., 2002, G protein-coupled receptors in human atherosclerosis: comparison of vasoconstrictors (endothelin and thromboxane) with recently de-orphanized (urotensin-II, apelin and ghrelin) receptors, *Clin.Sci. Lond.*, 103, 48, 171–175.
112. Tritos, N.A., Kokkinos, A., Lampadariou, E., Alexiou, E., Katsilambros, N., Maratos-Flier, E., 2003, Cerebrospinal fluid ghrelin is negatively associated with body mass index, *J Clin Endocrinol Metab.*, 88, 6, 2943–2946.
113. Nagaya, N., Miyatake, K., Uematsu, M., Oya, H., Shimizu, W., Hosoda, H., Kojima, M., Nakanishi, N., Mori, H., Kangawa, K., 2001, Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure, *J Clin Endocrinol Metab.*, 86, 12, 5854-5859.
114. Pagotto, U., Gambineri, A., Pelusi, C., Genghini, S., Cacciari, M., Otto, B., Castañeda, T., Tschöp, M., Pasquali, R., 2003, Testosterone replacement therapy restores normal ghrelin in hypogonadal men, *J Clin Endocrinol Metab.*, 88, 9, 4139-4143.
115. Sibilio, V., Cocchi, D., Pagani, F., Lattuada, N., Moro, G.L., Pecile, A., Rubinacci, A., Muller, E.E., Netti, C., 1999, Hexarelin, a growth hormone-releasing peptide, counteracts bone loss in gonadectomized male rats, *Growth Horm. IGF Res.*, 9, 4, 219–227.
116. Date, Y., Murakami, N., Toshinai, K., Matsukura, S., Nijima, A., Matsuo, H., Kangawa, K., Nakazato, M., 2002, The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats, *Gastroent.*, 123, 4, 1120–1128.

117. Smith, R.G., Jiang, H., Sun, Y., 2005, Developments in ghrelin biology and potential clinical relevance, *Trends Endocrinol Metab.*, 16, 9, 436-442.
118. Bagnasco, M., Dube, M.G., Karla, P.S., Kalra, S.P., 2002, Evidence for the existence of distinct central appetite, energy expenditure, and ghrelin stimulation pathways as revealed by hypothalamic site specific leptin gene therapy, *Endocrinology*, 143, 11, 4409–4421.
119. Schmid, D.A., Held, K., Ising, M., Uhr, M., Weikel, J.C., Steiger, A., 2005, Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls, *Neuropsychopharmacology*, 30, 6, 1187-1192.
120. Arvat, E., Maccario, M., Di Vito, L., Broglio, F., Benso, A., Gottero, C., Papotti, M., Muccioli, G., Dieguez, C., Casanueva, F.F., Deghenghi, R., Camanni, F., Ghigo, E., 2001, Endocrine activities of ghrelin, a natural GH secretagogue, in humans: comparison and interactions with hexarelin, a non natural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 3, 1169–1174 .
121. Date, Y., Nakazato, M., Hashiguchi, S., Dezaki, K., Mondal, M.S., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Arima, T., Matsuo, H., Yada, T., Matsukura, S., 2002, Ghrelin Is Present in Pancreatic α -Cells of Humans and Rats and Stimulates Insulin Secretion, *Diabetes*, 51, 1, 124-129.
122. Chan, J.L., Bullen, J., Lee, J.H., Yiannakouris, N., Mantzoros, C.S., 2004, Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects, *J Clin Endocrinol Metab.*, 89, 1, 335–343.
123. Barkan, A.L., Dimaraki, E.V., Jessup, S.K., Symons, K.V., Ermolenko, M., Jaffe, C.A., 2003, Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 5, 2180–2184.
124. Tolle, V., Kadem, M., Bluet-Pajot, M.T., Frere, D., Foulon, C., Bossu, C., Dardennes, R., Mounier, C., Zizzari, P., Lang, F., Epelbaum, J., Estour, B., 2003, Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women, *J Clin Endocrinol Metab.*, 88, 1, 109–116.
125. Riis, A.L., Hansen, T.K., Moller, N., Weeke, J., Jørgensen, J.O., 2003, Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels, *J Clin Endocrinol Metab.*, 88, 2, 853-857.
126. Caminos, J.E., Seoane, L.M., Tovar, S.A., Casanueva, F.F., Dieguez, C., 2002, Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin, *Eur J Endocrinol*, 147, 1, 159-163.

127. Hansen, T.K., Dall, R., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Christiansen, J.S., Jørgensen, J.O., 2002, Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity, *Clin Endocrinol*, 56, 2, 203–206.
128. Purnell, J.Q., Weigle, D.S., Bren, P., Cummings, D.E., 2003, Ghrelin levels correlate with insulin levels insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans, *J Clin Endocrinol Metab.*, 88, 12, 5747-5752.
129. Lindeman, J.H., Pijl, H., Van Dielen, F.M., Lentjes, E.G., Van Leuven, C., Kooistra, T., 2002, Ghrelin and the hyposomatotropism of obesity, *Obes Res.*, 10, 11, 1161–1166.
130. Wasko, R., Komarowska, H., Warenik-Szymankiewicz, A., Sowinski, J., 2004, Elevated ghrelin plasma levels in patients with polycystic ovary syndrome, *Horm Metab Res.*, 36, 3, 170-173.
131. Pagotto, U., Gambineri, A., Vicennati, V., Heiman, M.L., Tschöp, M., Pasquali, R., 2002, Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: Correlation with insulin resistance and androgen levels, *J Clin Endocrinol Metab.*, 87, 12, 5625-5629.
132. Rigamonti, A.E., Pincelli, A.I., Corra, B., Viarengo, R., Bonomo, S.M., Galimberti, D., Scacchi, M., Scarpini, E., Cavagnini, F., Müller, E.E., 2002, Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients, *J Endocrinol*, 175, 1, 1–5.
133. Harsch, I.A., Konturek, P.C., Koebnick, C., Kuehnlein, P.P., Fuchs, F.S., Pour Schahin, S., Wiest, G.H., Hahn, E.G., Lohmann, T., Ficker, J.H., 2003, Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: Effect of CPAP treatment, *Eur Respir J.*, 22, 2, 251-257.
134. Tacke, F., Brabant, G., Kruck, E., Horn, R., Schöffski, P., Hecker, H., Manns, M.P., Trautwein, C., 2003, Ghrelin in chronic liver disease, *J Hepatol*, 38, 4, 447-454.
135. Kim, D.J., Yoon, S.J., Choi, B., Kim, T.S., Woo, Y.S., Kim, W., Myrick, H., Peterson, B.S., Choi, Y.B., Kim, Y.K., Jeong, J., 2005, Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence, *Alcohol Alcohol*, 40, 1, 76-79 .
136. Eckerson, H.W., Wyte, M.C., La Du, B.N., 1983, The human serum paraoxnase/arylesterase polymorphism, *Am J Hum Genet.*, 35, 6, 1126-1138.
137. Palik, E., Birkas, K.D., Faludi, G., Karadi, I., Cseh, K., 2005, Correlation of se rum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics, *Diabetes Res Clin Pract.*, 68, 1, 60-64.
138. De Vriese, C., Hacquebard, M., Gregoire, F., Carpentier, Y., Delporte, C., 2007, Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins, *Endocrinology*, 148, 5, 2355-2362.

139. Kim, B.J., Sohn, J.W., Park C.S., Hahn, G.H., Koo, J., Noh, Y.D., Lee, C.S., 2008, Body Weight and Plasma Levels of Ghrelin and Leptin during Treatment with Olanzapine, 23, 4, 685-690.
140. Ujike, H., Nomura, A., Morita, Y., Morio, A., Okahisa, Y., Kotaka, T., Kodama, M., Ishihara, T., Kuroda, S., 2008, Multiple Genetic Factors in Olanzapine-Induced Weight Gain in Schizophrenia Patients: A Cohort Study, J Clin Psychiatry, 15, 1-7.
141. Cummings, D.E., 2006, Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight, Physiol Behav., 89, 1, 71-84.
142. Haqq, A.M., Grambow, S.C., Muehlbauer, M., Newgard, C.B., Svetkey, L.P., Carrel, A.L., Yanovski, J.A., Purnell, J.Q., Freemark, M., 2008, Ghrelin concentrations in Prader-Willi Syndrome (PWS) infants and children: changes during development, Epub ahead of print.
143. Fusco, A., Bianchi, A., Mancini, A., Milardi, D., Giampietro, A., Cimino, V., Porcelli, T., Romualdi, D., Guido, M., Lanzone, A., Pontecorvi, A., De Marinis, L., 2007, Effects of ghrelin administration on endocrine and metabolic parameters in obese women with polycystic ovary syndrome, J Endocrinol Invest., 30, 11, 948-956.
144. Bronsky, J., Kotaska, K., Prusa, R., 2004, Ghrelin-structure, function and clinical applications, Cesk Fysiol., 53, 2, 80-85.
145. Stephen, R., Daniels, M.D., 2004, What is ghrelin?, J Pediatrics, 144, 1, 30.
146. Gültekin, H., Şahin, S., Budak, N., 2004, Beslenme davranışları: farmakolojik hedef moleküller, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 13, 1, 77-87.
147. Tschöp, M., Weyer, C., Tataranni, P.A., Devanarayan, V., Ravussin, E., Heiman, M.L., 2001, Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity, Diabetes, 50, 4, 707-709.
148. Tanaka, M., Nakahara, T., Kojima, S., Nakano, T., Muranaga, T., Nagai, N., Ueno, H., Nakazato, M., Nozoe, S., Naruo, T., 2004, Effect of nutritional rehabilitation on circulating ghrelin and growth hormone levels in patients with anorexia nervosa, Regul Pept., 122, 3, 163-168.
149. Şehirli, O., Sener, E., Sener, G., Cetinel, S., Erzik, C., Yeğen, B.C., 2008, Ghrelin improves burn-induced multiple organ injury by depressing neutrophil infiltration and the release of pro-inflammatory cytokines, Peptides, 29, 7, 1231-1240.
150. Selek, S., Savas, H.A., Gergerlioglu, H.S., Bulut, M., Yilmaz, H.R., 2008, Oxidative imbalance in adult attention deficit/hyperactivity disorder, Biol Psychol, 79, 2, 256-259.

151. Masood, A., Nadeem, A., Mustafa, S.J., O'Donnell, J.M., 2008, Reversal of oxidative stress-induced anxiety by inhibition of phosphodiesterase-2 in mice, *J Pharmacol Exp Ther.*, 326, 2, 369-79.
152. Sarandol, A., Kirli, S., Akkaya, C., Altin, A., Demirci, M., Sarandol, E., 2007, Oxidative-antioxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 6, 1164-1169.
153. Sarandol, A., Sarandol, E., Eker, S.S., Erdinc, S., Vatansever, E., Kirli, S., 2007, Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems, *Hum Psychopharmacol*, 22, 2, 67-73.
154. Brunetti, L., Recinella, L., Orlando, G., Michelotto, B., Di Nisio, C., Vacca, M., 2002, Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus, *Eur J Pharmacol.*, 454, No.2-3, 189-192.
155. Leibowitz, S.F., Alexander, J.T., 1998, Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight, *Biol. Psychiatry*, 44, 9, 851– 864.
156. Nonogaki, K., Ohashi-Nozue, K., Oka, Y., 2006, A negative feedback system between brain serotonin systems and plasma active ghrelin levels in mice, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 341, 3, 703-707.
157. Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., Matsukura, S., 2001, A role for ghrelin in the central regulation of feeding, *Nature*, 409, 6817, 194–198.
158. Wellman, P.J., Davies, B.T., Morien, A., McMahon, L., 1993, Modulation of feeding by hypothalamic paraventricular nucleus alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors, *Life Sci.*, 53, 9, 669–679.
159. Brunetti, L., Michelotto, B., Orlando, G., Vacca, M., 1999. Leptin inhibits norepinephrine and dopamine release from rat hypothalamic neuronal endings. *Eur. J. Pharmacol.* 372, 3, 237– 240.
160. Cao, H., Girard-Globa, A., Berthezene, F., Moulin, P., 1999, Paraoxonase protection of LDL against peroxidation is independent of its esterase activity towards paraoxon and is unaffected by the Q–R polymorphism, *J Lipid Res.*, 40, 1, 133–139.
161. Bauters, C., Amant, C., Boullier, A., Cabrol, P., McFadden, E., Duriez, P., Bertrand, M.E., Amouyel, P., 2000, Paraoxonase polymorphism (Gln192Arg) as a determinant of the response of human coronary arteries to serotonin, *Circulation*, 101, 7, 740-743.

162. Gur, M., Yildiz, A., Demirbag, R., Yilmaz, R., Aslan, M., Ozdogru, I., Erel, O., 2007, Paraoxonase and arylesterase activities in patients with cardiac syndrome X, and their relationship with oxidative stress markers, *Coron Artery Dis.*, 18, 2, 89-95.
163. Horsten, M., Wamala, S.P., Vingerhoets, A, Orth-Gomer, K., 1997, Depressive symptoms, social support, and lipid profile in healthy middleaged women, *Psychosom Med*, 59, 5, 521-528.
164. Maes, M., Christophe, A., Delanghe, J., Altamura, C., Neels, H., Meltzer, H.Y., 1999, Lowered omega 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients, *Psychiatry Res.*, 85, 3, 275-291.
165. Selvi, Y., İnci, R., Kıran, U.K., Ağargün, M.Y., Özer, O.A., Eryonucu, B., 2004, Postpartum Depresyon ve Serum Kolesterolü, *Klinik Psikiyatri*, 7, 1, 48-50.
166. Agargun, M.Y., 2002, Serum cholesterol concentration, depression, and anxiety, *Acta Psychiatr Scand.*, 105, 2, 81-83.
167. Agargun, M.Y., Sekeroglu, M.R., Kara, H., Ozer, O.A., Tombul, T., Kıran, U., Selvi, Y., 2002, Sleep-related violence and low serum cholesterol: a preliminary study, *Psychiatry Clin Neurosci*, 56, 2, 195-198.
168. Buydens-Branchey, L., Branchey, M., Hudson, J., Fergeson, P., 2000, Low HDL cholesterol, aggression and altered central serotonergic activity, *Psychiatry Res.*, 93, 2, 93-102.
169. Engelberg, H., 1992, Low serum cholesterol and suicide, *Lancet*, 339, 8795, 727-729.
170. Oxenrug, G.F., Branconnier, R.J., Harto-Traux, N., Cole, J.O., 1983, Is serum cholesterol a biological marker for major depressive episode?, *Am J Psychiatry*, 140, 920-921.
171. Yates, W.R., Wallace, R., 1987, Cardiovascular risk factors in affective disorder, *J Affective Dis.*, 12, 2, 129-134.
172. Sayar, K., Acar, B., Atınç, N., 1998, Major Depresyonda Kolesterol Düzeyleri : Kontrollü Bir Çalışma, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 8, 2, 104-108.
173. Maes, M., Smith, R., Christophe, A., Vandoolaeghe, E., Van Gastel, A., Neels, H., Demedts, P., Wauters, A., Meltzer, H.Y., 1997, Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts : Relationship with immune-inflammatory markers, *Acta Psychiatr Scand.*, 95, 3, 212-221.
174. Morgan, R.E., Palinkas, L.A., Barrett-Connel, A.L., Wingard, D.L., 1993, Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men, *Lancet*, 341, 8837, 75-79.
175. Kırpınar, İ., Çayköylü, A., Coşkun, İ., Sevimli, F., Altuntas, N., 1998, Depresyonda plazma kolesterol ve trigliserit düzeyleri, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9, 1, 23-27.

176. McCallum, J., Simons, L., Simons, J., Friedlander, Y., 1994, Low serum cholesterol is not associated with depression in the elderly : data from an Australian community study, Aust N Z J Med., 24, 5, 561-564.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2001 yılında Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandım ve üniversiteden 2005 yılında mezun oldum. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde yüksek lisansa başladım.