

## ÖZET

Beyinde proteinlerin, fosfolipitlerin, DNA ve nörotransmitterlerin metillenme reaksiyonları bir-karbon döngüsü denilen döngüyle sağlanmaktadır. Bu döngüde metil sağlayıcı olarak S-adenozil metiyonin(SAM) kullanılır. SAM, metiyoninden sentezlenir. Homosisteinin metabolize olmasının bir yolu metiyonine dönüştürülmesidir. Homosisteinin nörotoksik ve aterogenetik olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Folik asit ve B12 vitamini, homosistein metabolizmasında görev aldıklarından eksikliklerinde homosistein artışı olur. Yükselen homosistein, kardiovasküler hastalıklar, demans gibi dejeneratif süreçlere katkıda bulunmaktadır. Depresyon ile homosistein arasındaki ilişki halen araştırılmaktadır. Uzun yıllardan beri, folik asit ve B12 vitamininin yetersizliklerinin depresyona yol açabileceği; tedaviye eklenen folik asit ve B12 vitamininin antidepresan cevabı güçlendireceği konusunda bildirimler mevcuttur. Homosisteinin metabolitlerinin NMDA reseptörleri üzerine toksik etkisi ve metillenme reaksiyonlarında yaptıkları bozulmalar, homosisteinin tek başına da depresyonla ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmada, Major Depresyon ve tedavisi ile homosistein, folik asit, B12 vitamini arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, gönüllü 31 kadın major depresyon hastası ile 16 sağlıklı kontrol kadın vaka dahil edilmiştir. Hastaların 17 tanesi 10 mg/gün essitalopram, 14 tanesi 20 mg/gün fluoksetin ile tedavi edilmiştir. Tüm vakalara ilk görüşmede Hamilton depresyon ölçeği, Beck intihar niyet ölçeği uygulanmış ve homosistein, B12 vitamini, folik asit düzeylerinin saptanması için kanları alınmıştır. Hastalara median 11 gün sonra bu ölçümler tekrar edilmiştir. Hastalar ile sağlam kontrollerin plasma homosistein düzeyleri arasında anlamlı farklılık çıkmasına rağmen bu farklılık folik asit ve B12 vitamini düzeyleri için görülememiştir. Ayrıca, iki hasta grubu arasında ne tedavi öncesinde, ne de tedavi sonrasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bulgularımız homosisteinin folik asit ve B12 vitamininden bağımsız olarak depresyonla ilişkisi olabileceğini düşündürmekle beraber daha çok denekle, uzun dönem takiplerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Major Depresyon, homosistein, folik asit, fluoksetin, essitalopram

## **SUMMARY**

### **HOMOCYSTEIN, VITAMIN B12 AND FOLIC ACID LEVELS IN MAJOR DEPRESSION PATIENTS USING FLUOXETIN OR S-CITALOPRAM**

The methylation of neurotransmitters, DNA, phospholipids and proteins is bound to one-carbon cycle in the brain. S- adenosylmethionine (SAM) is the methyl donor in this cycle. Methionine is the immediate precursor of SAM. Homocysteine is involved in de novo synthesis of methionine. Homocysteine is a neurotoxic and atherogenic product. Elevated blood levels of homocysteine have been observed in patients with folate or vitamin B12 deficiency. The increase in homocysteine can lead to degenerative processes such as dementia or cardiovascular disease. The relationship of depression and homocysteine is still under investigation. A number of studies suggest that folate or vitamin B12 deficiency may lead to depression that addition of folate or vitamin B12 will augment antidepressant treatment. The metabolites of homocysteine can be neurotoxic through acting on NMDA receptors and they distort the methylation reactions. This excitotoxicity of homocysteine may lead to depression.

In this current study, we aimed to investigate the relationship between homocysteine, folic acid and Vitamin B12 levels in major depression and pharmacological treatments. Thirty one depressed volunteers women and 16 healthy women subjects were included in the study. Seventeen patients used s-citalopram at a dose of 10 mg/day, 14 patients received fluoxetine 20 mg/day. Hamilton depression and Beck Suicide Inventory scales were applied to all patients on the first visit. Basal blood samples were also collected for homocysteine, Vitamin B12, folic acid analyses, where these analyses were repeated at day 11. Although significant difference was observed between plasma homocysteine levels, no difference was observed in VitB12 and folic acid levels in depressed patients and healthy controls. The levels were not found to be different before and after treatment measurements in patients. Our results may indicate that homocysteine is involved in depression apart from folic acid and Vitamin B12 and further detailed studies are required to delineate the relation between major depression and homocysteine.

**Key Words:** major depression, homocysteine, folic acid, fluoxetine, s-citalopram

## GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon, batı dünyasında en önemli hastalıklar sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada gelmektedir (1). Hayat boyunca görülme sıklığı %5, aynı hastalığa tekrar yakalanma riski %20'lere çıkmaktadır. Depresif hastaların pek çoğu özkıyımı düşünmekte, bunların %50'si özkıyım girişiminde bulunmakta, %15' i de bu nedenle ölmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün raporlarına göre en çok ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında depresyon 1990 yılı itibariyle 4. sırada yer alırken 2020 yılında 2. sıraya yükselmesi beklenmektedir. Son yıllarda depresyonun süregen ve tekrarlayıcı bir hastalık olduğu üzerinde durulmaktadır (3). Depresyonun etiyopatogenezi hakkında monoamin hipotezi ortaya atılmış ve depresyonun biyolojik etiyopatogenezi konusunda sayısız araştırmalar yapılmıştır. Monoamin hipotezi üç biyogenik aminde (serotonin, noradrenalin, dopamin) birisinin eksikliğinin ve işlevlerinde ortaya çıkan azalmanın veya reseptörlerindeki sayı ve duyarlılıktaki artışın depresyonun altında yatan biyogenik düzenek olduğunu ileri sürer. Serotonin geri alım inhibitörlerinin(SSRI) depresyon tedavisindeki etkinliklerinin gözlenmesi ile hipotez destek bulmuştur.

Folik asit, triptofan ve fenilalaninin hidroksilasyonunda kofaktör olan tetrahidrobiopterinin sentezinde gereklidir (4). Tetrahidrobiopterin sentezi, monoaminlerin sentezinde hız kısıtlayıcı bir basamaktır. Depresif hastalarda yapılan çalışmalarda tetrahidrobiopterin ve plazma folat düzeyi anormallikleri saptanmıştır (4). Bir hastanın folik asit durumunun en iyi göstergelerinden biri olan homosistein düzeyi yükseldikçe kalp hastalıkları, beyin damar hastalıkları, Alzheimer hastalığı ve depresyon gelişimi için risk artmaktadır (5,6,7,8). Homosisteinin merkezi sinir sistemi üzerine etkisi ve depresyonla ilişkisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Folik asit düzeylerini yansıttmasının ötesinde homosistein metabolitlerinin NMDA reseptörlerinde eksitotoksik etkileri olduğu ileri sürülmektedir (9). Ayrıca bu metabolitler, biyogenik aminlerin ve fosfolipidlerin s-adenozilmetiyonine bağlı metilasyonlarını da inhibe etmektedirler. Yani yükselmiş homosistein düzeyleri, aynı zamanda monoamin metabolizması bozukluğunun bir işaretçisi olabilir. Bozulmuş monoamin metabolizması depresyonu tetikleyebilir (9). Bu hipotezden yola çıkarak antidepresan

tedaviye folik asit ekleyerek homosistein düzeylerini düşürmeye antidepresan etkinliği arttırmayı hedefleyen çalışmalar yapılmıştır (10). Homosistein, ile depresyon ve antidepresan ilaç tedavilerinin homosistein düzeyleri üzerine etkisi halen tam olarak anlaşılammıştır.

Beyinde, proteinlerin, fosfolipitlerin, DNA ve nörotransmitterlerin metillenme reaksiyonları tek karbon metabolizması denilen döngüyle sağlanmaktadır(4). Bu döngüde metil sağlayıcı olarak S-adenozil metiyonin(SAM) kullanılır. SAM, metiyoninden sentezlenir. Homosisteinin metabolize olmasının bir yolu metiyonine dönüştürülmesidir. Homosisteinin nörotoksik ve aterogenetik olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(6,9). Homosistein metabolizmasına katılan folikasit ve B12 vitamini eksikliklerinde homosistein artışı olur (4). Yükselen homosistein, kardiovasküler hastalıklar, demans gibi dejeneratif süreçlere katkıda bulunmaktadır (5,6,7,8). Depresyon ile homosistein arasındaki ilişki halen araştırılmaktadır. Uzun yıllardan beri, folik asit ve B12 vitamininin yetersizliklerinin depresyona yol açabileceği(8), tedaviye eklenen folik asit ve B12 vitamininin antidepresan cevabı güçlendireceği konusunda bildirimler mevcuttur(10). Zaten bu yetersizlikler homosistein artışına yol açmakta olduğu için homosistein ile depresyon arasında doğrudan bir ilişki olup olmadığının anlaşılması zordur. Homosisteinin metabolitlerinin NMDA reseptörleri üzerine toksik etkisi ve metillenme reaksiyonlarında yaptıkları bozulmalar, homosisteinin tek başına da depresyonla ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmada, major depresyon tanısı konulmuş ilaç kullanmayan hastalar ile sağlam kontroller karşılaştırılarak , plazma homosistein, folik asit, vitamin B12 düzeyleri ile depresyon skorları arasındaki ilişki, ve SSRI tedavisi sonrasında homosistein, folik asit, vitamin B12 düzeylerinde değişiklik olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Böylece, homosisteinin, folik asit ve B12 düzeylerinden bağımsız olarak depresyon skorlarına ve tedavi etkinliği üzerinde etkisi olup olmadığı incelenecektir.

## **GENEL BİLGİLER**

### **DEPRESYON**

Depresyon, kognitif, motor ve somatik belirtilerin eşlik ettiği bir duygudurum hastalığıdır(11). Ana belirtilerini bu dört alana göre sıralayabiliriz. :

1- DUYGUDURUM (MOOD)ALANI : Çökmüş (deprese) duygudurum hastalığının temel özelliğidir. Kendini iki şekilde gösterir.: Hüzünlü, kederli, mutsuz, çökmüş bir duygudurum ve/veya zevk alma hissi, ilgi, istek ve dürtü kaybolması(boşluk-anlamsızlık duygusu, duyguların yitimi-hissedememe, karamsarlık).

#### **2-BİLİŞSEL (KOGNİTİF) ALAN:**

- (1) Yineleyici ölüm, intihar düşünceleri
- (2) Değersizlik-suçluluk düşünceleri
- (3) Düşünme, anlama, karar verme, konsantrasyon güçlüğü, unutkanlık (psişik retardasyon)

#### **3-MOTOR ALAN**

- (1) Motor retardasyon (konuşma ve hareketin yavaşlaması, günlük işleri başlatma güçlüğü, yapabilmek için çaba gereği, tamamlanamama, hiç bir şey yapamama, bitkinlik-enerjisizlik)
- (2) Motor ajitasyon (anksiyete eklenmesi)

#### **4-SOMATİK (BEDENSEL-VEJETATİF) BELİRTİLER**

- (1) İştah, kilo kaybı/ ya da fazla yeme, kilo alma
- (2) Uykusuzluk/ ya da aşırı uyku
- (3) Cinsel istek kaybı
- (4) Bitkinlik

Çalışmamızda, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin tanı sınıflandırması olan Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorder, fourth edition (DSM-IV) kriterlerine göre depresyon tanısı konulduğundan(12), yukarıda bahsedilen bu belirtilerin aşağıda tanımlanan kriterleri karşılması durumunda “ major depresyon” tanısı koyabilmekteyiz(Tablo-1).

## Tablo 1-MAJOR DEPRESİF EPİZOT DSM-IV TANI KRİTERLERİ

1.En az 2 hafta süren, toplam en az 5 belirti (1 ya da 2 şart) varlığı

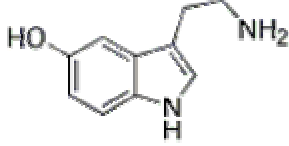
- (1) Kederli, mutsuz, umutsuz
- (2) İlgi, istek, dürtü ve zevk kaybı
- (3) Yineleyici ölüm, intihar düşünceleri
- (4) Değersizlik, suçluluk hisleri
- (5) Düşünme, karar verme, konsantrasyon bozuklukları
- (6) Psikomotor retardasyon ya da ajitasyon
- (7) Önemli bir iştah, kilo kaybı ya da alımı
- (8) Uykusuzluk ya da aşırı uyku
- (9) Bitkinlik, enerji azlığı

2. Bozukluk iş/sosyal yaşamı bozacak veya yatış gerektirecek şiddettedir ya da psikotik belirtiler eklenmiştir.

Depresyonun etiyojisini açıklamak için çok çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. En eski ve temel hipotez monoamin hipotezidir. Bu hipotez reserpinin depresyon yapması ve tüberküloz tedavisinde kullanılan MAO inhibitörlerinin duygulanımda yükselme yaratması gözlemlerinden yola çıkılarak kurulmuştur (13). Rezerpin merkezi sinir sistemindeki monoamin depolarını boşaltır ve depresyona yol açar. MAO inhibitörleri ise monoaminlerin sinaptik aralıkta yıkılmasına engel olarak monoamin seviyelerini yükseltir, duygulanımda yükselme görülür. Bunlar monoamin seviyelerindeki düşmelerin depresyona yol açabileceğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir. Ancak yapılan çeşitli çalışmalar çelişkili sonuçlar verince bozukluğun sadece monoaminin düzeyiyle değil, onların reseptör yoğunluğu ve dağılımıyla ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (14). Bu konuyla ilgili çalışmalarda da net sonuçlar olmayınca hücre içinde gen ekspresyonuyla ilgili moleküler olaylara kadar inilmiştir (15). Sonuçta, doğrudan veya dolaylı olarak monoaminler depresyondaki önemlerini sürdürmektedirler. Depresyonla ilgili olarak en çok çalışılan monoaminler serotonin ve noradrenalindir. Özellikle Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin(SSGI) depresyon tedavisinde kazandığı başarıdan sonra özellikle serotonin depresyon teorisinde ön plana çıkmıştır(16).

## SEROTONİN

Doğada çok yaygın bir şekilde bulunan serotonin(Şekil-1), memelilerde santral ve periferik sinir sisteminde önemli bir monoamin nörotransmitterdir (17).



Şekil 1- Serotoninin biokimyasal yapısı

Serotonin ilk olarak 1948 yılında, Page tarafından kanda izole edilmiş, daha sonra santral sinir sisteminde de varlığı saptanmıştır. Günümüzde, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde etkin rol oynadığı bilinmektedir (17). Serotonin santral sinir sisteminde nörotransmitter, periferde ise değişik efektör hücreler üzerinde nöromodülatör etkilere sahip bir transmitterdir. Depresyon, anksiyete, sosyal fobi, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, migren, hipertansiyon, yeme bozuklukları, bulantı ve kusma gibi birçok bozukluğun etiolojisinde yer alır (16). Beyindeki serotonerjik nöronların büyük kısmı, Raphe çekirdeği içinde yerleşmiştir. Raphe nükleusundan çıkan serotonerjik lifler talamus, hipotalamus, limbik sistem, striatum, serebral korteks ve serebelluma projeksiyonlar yapar. 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, sülfasyon ve O-N metilasyondur. Sinaptik aralıktaki serotonin, hücre içine geri alınarak da etkinliğine son verilebilir (17). SSGI grubundaki ilaçlar bu geri alımı engelledikleri için snaptik aralıkta serotonin artışı yaratmaktadır(16).

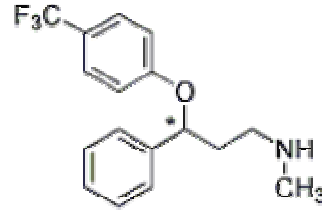
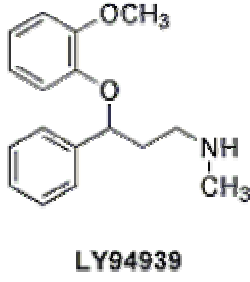
Günümüzde, santral sinir sistemi ve periferde 7 adet serotonin reseptör tipi tanımlanmıştır (16). 5-HT<sub>3</sub> hariç hepsi, G proteini ile adenilat siklaza, fosfoinositole veya potasyum kanallarına kenetli membran reseptörleridir. 5-HT<sub>3</sub> ise, reseptörle kenetli iyon kanalı niteliğindedir. Presinaptik Reseptörler (5HT<sub>1D</sub> otoreseptörü ve  $\alpha$ <sub>2</sub> heteroreseptörü) serotonin salınmasını düzenlerler. Postsinaptik reseptörler(5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>, 5HT<sub>5</sub>, 5HT<sub>6</sub>, 5HT<sub>7</sub>) ise presinaptik serotonerjik nörondan postsinaptik hedef hücreye mesajları iletirler.

Sinaptik aralıkta serotonerjik etkinliği artırarak etkili olan seçici serotonin geri-alım inhibitörleri(SSGI) depresyon tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç grubudur (16). Bunların tarihsel olarak ilk keşfedileni fluoksetin ve en son geliştirilene de essitalopramdır.

## **FLUOKSETİN**

Fluoksetin hidroklorür aktif maddesi katı beyaz kristal halde bulunur (18). Seçici serotonin geri-alım inhibitörlerinin(SSGI) ilkidir. Rastgele bulunmuş bir ilaç değildir. Akılcı bir tasarım ile hedeflenerek sentezlenmiştir(18). 1970 yılında, Lilly Araştırma laboratuvarında çalışan David Wong, beyindeki serotonin miktarını arttıracak bir yöntem olarak serotoninin ortamdaki geri alınımını sağlayan enzimleri seçici olarak engelleyen bir ilaç bulmak için araştırmalar yapar. Mevcut antidepresan ilaçların, hipotermiye neden olması, yeni bir antidepresan ilacın da buna benzer bir özellik göstermesi olasılığını düşündüğünden Molloy ve arkadaşları farelerde, hipotermi testini kullanarak LY94939 aktif maddesini geliştirirler (19). Bu maddenin aynı zamanda noradrenalinin geri alınımını da inhibe ettiği görülür. Yapısal olarak benzer başka moleküller sentezlenmeye başlanır ve o zamanki kod numarası LY110140 olan ve sonradan Fluoksetin ismi verilen molekülün, serotoninin geri alınımını seçici olarak inhibe ettiği belirlenir(Şekil-2).

Fluoksetin, hipotermi testinde negatif sonuç verir; yani hipotermi yan etkisi yoktur. Fluoksetinin 1976 yılında, insanlar üzerinde toksikolojik testleri başlar. 1987 yılında genel kullanımına başlanır (19).



ŞEKİL-2: LY94939 ve FLUOKSETİN'in biyokimyasal yapıları

Fluoksetinin yapısına baktığımızda, kiral bir karbonu olduğu görülür (18). Her iki enansiyomerinin de ilaç olarak aktif olması nedeniyle rasemik bir karışım olarak kullanılmaktadır.

#### FARMAKOKİNETİKÖZELLİKLERİ

Fluoksetin, oral yoldan verilen tek bir 40 mg'lık dozdan 6-8 saat sonra 15-55 ng/ml'lik en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Oral yoldan emilim tamdır. Biyoyararlanım %90 oranındadır. Büyük oranda ilk geçiş metabolizmasına uğrar (18).

In vitro koşullarda, fluoksetin %94.5 oranında albumin ve insan serum proteinlerine bağlanır. Karaciğerde yoğun olarak metabolize edilerek aktif metaboliti olan norfluoksetin ve diğer tanımlanmamış metabolitlerine dönüşür. Başlıca metabolize olma yolu hepatik metabolizmadır. Metabolizmasındaki temel enzimler sitokrom P450 2C9 ve 2D6 enzimleridir (18). İnaktif metabolitleri idrarla atılır. Ağır böbrek işlev bozukluğu olmadıkça böbrek hastalıkları, farmakokinetiği etkilemez. Fluoksetinin yarılanma süresi akut uygulamada 1-3 gün, kronik uygulamada 4-6 gündür. Aktif metaboliti olan norfluoksetinin yarılanma süresi ise, akut ve kronik uygulamada 4-16 gündür. Uzun yarılanma süresi nedeniyle, kararlı kan düzeylerine haftalarca süren kullanımdan sonra ulaşılmaktadır. Günde 40 mg dozunda 30 gün süreyle kullanıldığında, fluoksetin plazma konsantrasyonunun 91-302 ng/ml, norfluoksetinin plazma konsantrasyonunun ise 72-258 ng/ml arasında olduğu gözlenmiştir. Uzun süreli kullanımlardaki kararlı durum konsantrasyonları, 4-5'inci haftalarda gözlenen düzeylere benzerdir. Başta akciğerler olmak üzere lizozomdan zengin dokularda birikir; etki süresi uzar. Antidepresan etkisinin yanı sıra obsesif-kompulsif bozukluk, bulimia nervosa ve premenstrual disforik bozukluğun tedavisinde kullanılır.

Fluoksetin ile yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda görülen yan etkiler şunlardır(20): Asteni, viral enfeksiyon, bacak ağrısı, görme bozukluğu, ateş, baş ağrısı, sinirlilik, uykusuzluk, sersemlik, anksiyete, tremor, baş dönmesi, yorgunluk, libido azalması, bulantı, diyare, ağız kuruluğu, iştahsızlık, dispepsi, kabızlık, karın ağrısı, kusma, tat değişikliği, terleme, döküntü, kaşıntı, üst solunum yolu enfeksiyonu, farenjit, nazal konjesyon, soğuk algınlığı benzeri sendrom, seksüel disfonksiyon, sık idrara çıkma, ateş basması. Aplastik anemi, serebrovasküler olaylar, konfüzyon, diskinezi, ekimoz, eozinofilik pnömoni, gastrointestinal kanama, hiperprolaktinemi, hareket bozuklukları, nöroleptik malign sendroma benzer bulgular, pankreatit, pansitopeni, intihar düşüncesi, trombositopeni, trombositopenik purpura, vajinal kanama ve şiddet hareketleri gibi, fluoksetine bağlı olup olmadığı bilinmeyen advers olaylar da bildirilmiştir.

## **ESSİTALOPRAM**

Essitalopram oksalat, bisiklik fitalan türevi olan rasemik sitalopramın saf S-enantiyomeridir (21). Oral yoldan uygulanan bir seçici serotonin (5-HT) geri-alım inhibitörüdür (SSGI). Merkezi sinir sisteminde 5-HT geri-alımının inhibisyonu yoluyla serotonerjik etkinliği artırarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Essitalopramın nöronlarda noradrenalin ve dopamin geri-alımı üzerinde minimal etkili olması, oldukça seçici bir serotonin geri-alım inhibitörü olduğunu göstermektedir. Essitalopram, 5-HT geri-alım inhibisyonu ve 5-HT nöron ateşleme hızı inhibisyonu açısından R-enantiyomerine göre en az 100 kat daha etkilidir (21). Essitalopramın, serotonerjik (5-HT<sub>1-7</sub>), dopaminerjik (D<sub>1-5</sub>), alfa ve beta-adrenoseptörler, histaminerjik (H<sub>1-3</sub>) muskarinerjik (M<sub>1-5</sub>), benzodiyazepin reseptörlerine afinitesi çok düşüktür veya hiç yoktur (21). Essitalopram, aralarında Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> ve Ca<sup>++</sup> kanallarının da bulunduğu çeşitli iyon kanallarına bağlanmaz veya afinitesi azdır.

## **FARMAKOKİNETİKÖZELLİKLERİ**

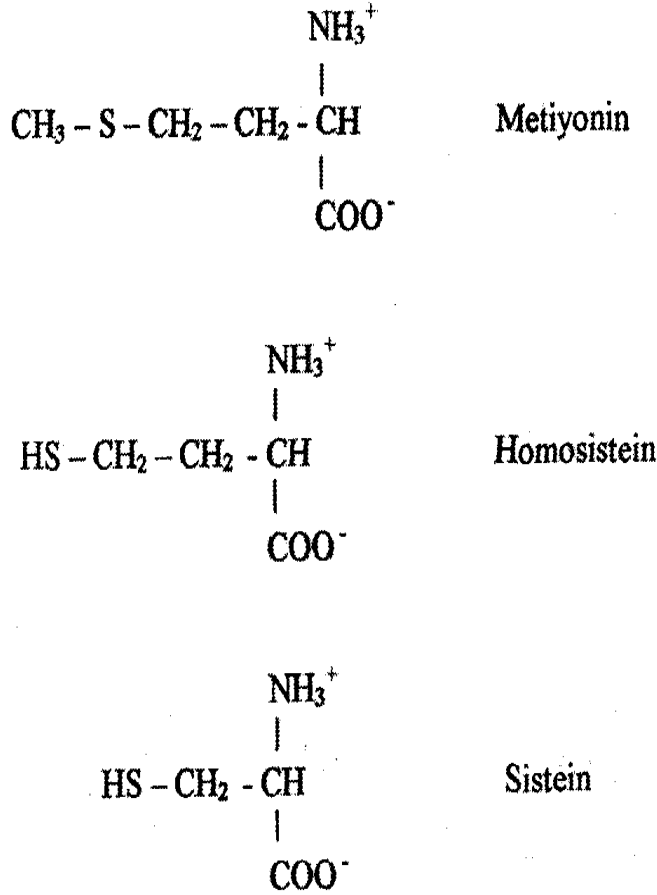
Tek doz veya tekrarlanan dozlarda uygulandığında, essitalopramın farmakokinetiği doğrusaldır ve günde 10-30 mg doz aralığında doz orantılıdır. Çoklu doz uygulamaları

sonrasında ortalama tmaks 4 saattir. Essitalopramın emilimi gıdalardan bağımsız ve tama yakındır (21). Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 80'dir. Essitalopram ve ana metabolitlerinin plazma proteinlerine bağlanma oranı % 80'in altındadır. Dağılım hacmi yaklaşık 12-26 l/kg'dır. Sabit plazma değerlerine yaklaşık bir haftada ulaşılır. Plazmada esas olarak değişmemiş essitalopram olarak bulunur. Karaciğerde, S-demetilsitalopram (S-DCT) ve S-didemetilsitalopram (S-DDCT) metabolitlerine metabolize olur (21). Tekrarlanan dozlarda, S-DCT derişimleri essitalopram derişiminin % 28-31'idir ve S-DDCT derişimi essitalopram derişiminin % 5'inden düşüktür. Ayrıca, azotun oksidasyonu ile N-oksit metaboliti ve glukuronid metabolitleri oluşabilir. Essitalopramın demetilasyonunda, esas olarak, sitokrom P450 (CYP) 2C19 rol oynamaktadır; CYP 3A4 ve CYP 2D6'nın katkısı da olasıdır (21). Essitalopramın 5-HT geri-alımını S-DCT'den 7 ve S-DDCT'den 27 kat daha potent olarak inhibe etmesi, metabolitlerin antidepresan etkinliğe katkısının bulunmadığını düşündürmektedir. Metabolitlerinin reseptörler ve iyon kanalları üzerinde etkisi çok azdır veya bulunmamaktadır. Essitalopramın oral klerensi dakikada 600 ml olup, yarılanma ömrü yaklaşık 30 saattir. Ana metabolitlerinin yarılanma ömürleri daha uzundur. Essitalopram ve ana metabolitleri esas olarak metabolitleri şeklinde idrarla atılır. Majör depresyondan başka, agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu, sosyal bunaltı bozukluğu ve yaygın bunaltı bozukluğu tedavilerinde de kullanım endikasyonu vardır. Essitalopram ile uygulanan çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, plaseboya oranla daha sık gözlenen advers etkiler şunlardır (22): Bulantı, iştah azalması, libido azalması, kadında anorgazmi, insomni, somnolans, baş dönmesi, sinüzit, esneme, diyare, konstipasyon, terleme artışı, ejakülasyon bozukluğu, empotens, yorgunluk, pireksi, tat alma ve uyku bozukluğu, hiponatremi.

## **HOMOSİSTEİN**

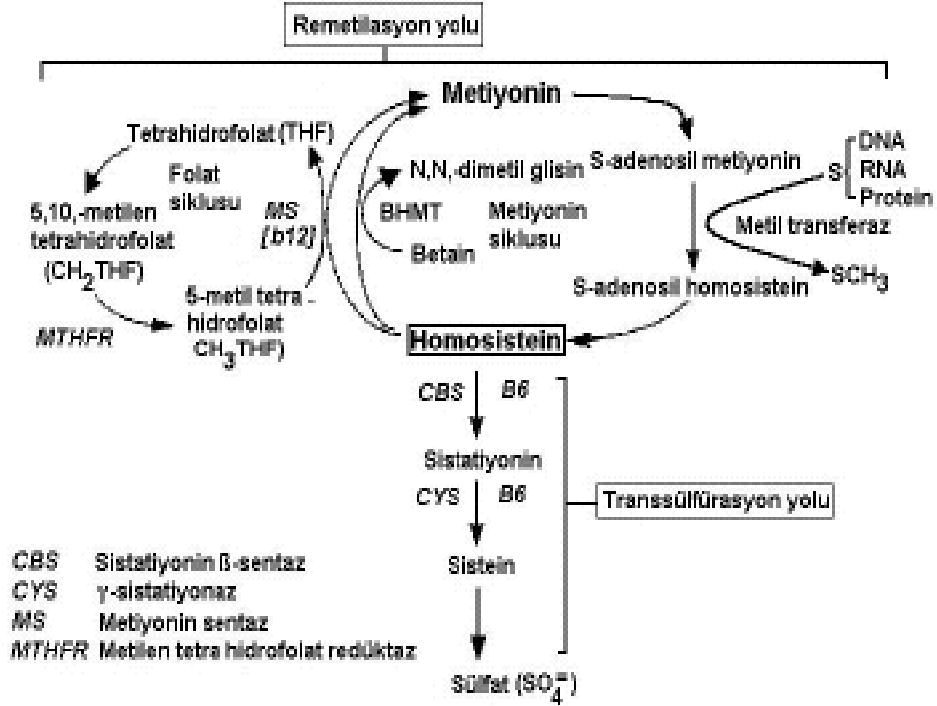
Homosistein, esansiyel bir amino asit olan metiyoninin sisteine dönüşümü sırasında meydana gelen bir ara üründür (23). Yapısal açıdan sisteine benzediği için homosistein denilmiştir (Şekil-3).

Homosistein, transsülfirasyon yoluyla sisteine, remetilasyon yoluyla metiyonine dönüşür. Ayrıca homosistein tiyolaktone dönüşebilir ve hidrojen peroksit gibi radikallerin oluşmasına da neden olabilir (24). Böylece damar cepherinde hasar ve ateroskleroza yol açar.



Şekil 3- Metiyonin, homosistein ve sisteinin biyokimyasal yapıları

Metiyonin, diyetle alınabildiği gibi, endojen proteinlerden de sentezlenebilen esansiyel bir aminoasittir. Metiyonin siklusunda, diyetle alınan metiyonin, metil transferaz için metil grubu vericisi olarak yardım eden S-adenozil metiyonin (SAM)'e dönüşür. Bu reaksiyonda oluşan diğer bir ürün, S-adenozil homosistein hidrolaz tarafından homosistein ve adenezine hidrolizlenen S-adenozil homosistein (SAH)'dir (Şekil-4).



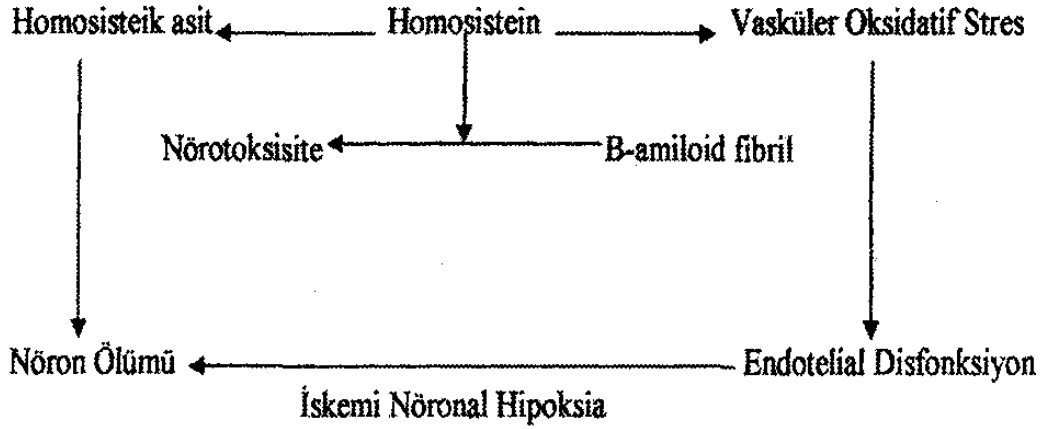
Şekil 4-Homosistein metabolizması

Homosistein , remetilasyon ve transsülfürasyon olmak üzere başlıca iki farklı yol ile metabolize olur. Birincisi B6 vitaminine bağımlı olarak sisteine katabolize olduğu transsülfürasyon yoludur. Transsülfürasyon döngüsünde kofaktör olarak vitamin B6'yı kullanan sistatyon- β sentaz enzimi görev almaktadır. Bu enzimin varlığında homosistein, sistatyon daha sonra da yine vitamin B6'nın varlığında sisteine ve α-ketobütirata dönüşerek metabolize olmaktadır (25). İkincisi ise folik asit ve B12 vitamininin kofaktör olarak kullanıldığı remetilasyon yoludur. Remetilasyon döngüsünde kofaktör olarak vitamin B12' yi kullanan metiyonin sentaz enzimi görev almaktadır. Bu enzimin varlığında homosistein folik asitten metil grubu alarak metiyonine dönüşmektedir.

Homosistein dolaşımında %1 oranında indirgenmiş, %5-10 oranında homosistin, %5-10 oranında homosistein-sistin formunda ve %80-90 oranında proteine bağlı olarak

bulunmaktadır. Vücuttaki ihtiyaca göre transsülfirasyon yoluyla sisteine, remetilasyon yoluyla metiyonine dönüşmektedir. Bu yolaklarda metilen tetra hidro folat redüktaz (MTHFR), metiyonin sentaz, sistasyon  $\beta$ -sentaz enzimleri ve folat, B12 ve B6 vitaminleri koenzim olarak görev yapmaktadır.

Homosistein, 1932'de keşfedildiğinde biyolojik önemi anlaşılmamıştır (23). 1962'de Kuzey İrlanda'da bir grup mental retardasyonlu çocuğun idrarında aminoasit taraması yapmış ve bazı çocukların idrarında homosistein bulmuştur (26). Bu çocuklarda ayrıca disloküle oküler lens, ve osteoporoz saptanmıştır. Bu tabloya homosistinüri denilmiştir. Otopsislerinde arter ve venlerinde trombusler saptanmıştır (26). Sonradan bu tablonun B6 vitaminiyle ilişkili sistasyon sentaz enzimi eksikliğinde ortaya çıktığı anlaşılmıştır (26). 1969 yılında McCully homosistein artışının ateroskleroza rolü olabileceğini ifade etmiştir (27). Sonra yapılan çalışmalarda da bunun ateroskleroz için bağımsız bir risk olduğu gösterilmiştir (28). Homosistein, plazmada hızla oto-oksidasyona uğrayarak homosistin, homosistein tiyolakton ve proteine bağlı homosisteine dönüşmektedir. Bu oto-oksidasyon sırasında süper oksit, hidrojenperoksit, hidroksil gibi oksijen radikalleri oluşmaktadır (29). Hidrojenperoksit, düz kas hücre proliferasyonu, lökosit ve platelet aktivasyonuna yol açar (29). Süperoksit radikali hidroksil oluşturur; hidroksil radikali dev lipid peroksidasyonuna yol açar. Okside olan LDL makrofajlar tarafından alınır; köpük hücreleri olarak endotelin üstünde birikir. Homosistein tiyolakton da LDLye bağlanır ve makrofajlar tarafından alınır (29). Homosistein, bağdokusu proteoglikanlarını sülfatlar, pıhtılaşma faktörleri aktive olur (30). SAH, metil transferazların inhibitörüdür. Bu inhibisyonla vasküler endotel hücrelerinin DNA gelişimi G1 safhasında durur. Sonuçta damarda ateroskleroz gelişir (31,32). Homosisteinin glutamerjik NMDA reseptörleri üzerine eksitotoksik etkisi bilinmektedir (33). Bu etki glutamatın etkisinden çok daha kuvvetlidir. Hücre içi kalsiyum seviyesinin artmasına, proapoptotik proteinlerin aktivasyonuna ve hücre ölümüne neden olmaktadır (34). SAH da metilasyon reaksiyonlarını inhibe ederek toksik olmaktadır (Şekil 5). Bu nörotoksik etki sonucu ortaya çıktığı ileri sürülen demans ile homosisteinin ilişkisini gösteren araştırmalar vardır (35).



Şekil 5- Homosisteinin nörotoksik etkisi

Enzimlerdeki konjenital eksiklik veya metabolizma sırasında reaksiyonlarda kofaktör olarak görev alan folik asit, vitamin B12 ve B6'nın yetersizliğine bağlı olarak plazma homosistein düzeyleri yükselmektedir. Hiperhomosisteinemi vücutta bir çok zararlı etkilere yol açmaktadır. Homosisteinin homosistin, karma disülfidler ve homosistein tiyolaktone otooksidasyonu sırasında güçlü reaktif oksijen radikalleri (hidrojen peroksit ve süperoksit anyon radikali) açığa çıkararak oksidatif zarar oluşturması ile aterogeneze yol açmaktadır (36). Serbest radikal gibi davranıp endotel hasarı oluşturması sonucunda da trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu, trombüs oluşumu gibi koagülasyonu artırıcı etkiler meydana getirmesi, biyolojik membranlarda oksidasyon yapması, LDL oksidasyonu yaparak ateroskleroza artırıcı etkiler ortaya çıkarmaktadır (29).

Total plazma homosisteinin yaklaşık %80'i disülfid köprüleriyle albümine bağlıdır (23). Bağlı olmayan homosistein türleri ise başlıca "Homosistein-Sistin" ve "Homosistein - Homosistein" disülfidleri şeklinde bulunur. Dolaşımdaki tüm homosisteinin yalnızca %1'i serbest homosistein şeklinde bulunur. Total homosistein (tHcy) bütün bu serbest ve bağlı biyokimyasal homosistein türlerinin toplamını tanımlar.

Normal olgularda ortalama plazma tHcy değeri 10µmol/L civarındadır (Tablo-2). Değerler kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde %10 kadar daha yüksektir ve konsantrasyonlar her iki cinsten yaşla birlikte giderek artar. Homosistein ölçümleri hasta aç durumdayken yapılmalıdır.

Tablo 2- Plazma homosistein düzeyi sınıflandırması

Normal oran	5-15 µmol/L
Arzulanan	<10 µmol/L
Hiperhomosisteinemi	
Hafif	15-25 µmol/L
Orta	25-50 µmol/L
Ağır	50-500 µmol/L

Genetik veya edinilmiş pek çok faktör, homosistein kan düzeylerini etkilemektedir (Tablo 3). Homosistein metabolizmasına katılan enzimlerin (metiyonin sentaz, sistasyon β- sentaz veya termolabil metilentetrahidrofolat redüktaz) ya da metabolizması için gereken bir kofaktörün (folat, B6 vitamini, B12 vitamini) eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olmaktadır (37,38). Plazmadaki, vitamin B12, B6 (piridoksal fosfat) ve özellikle folat düzeyi ile plazma tHcy arasında zıt bir ilişki tespit edilmiş ve nütrisyonel faktörlerin de tHcy seviyesini etkilediği anlaşılmıştır. Sigara, kahve, alkol, böbrek hastalıkları ve bazı ilaçlar düzeyi artırabilir.

Hiperhomosisteineminin kalıtsal formunda gözlenen aterosklerotik ve trombotik komplikasyonların nedeninin homosistein olduğu ilk kez McCully (17) tarafından ortaya atılmış, 1976 yılında Wilcken (39) tarafından vasküler hastalık risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Tablo 3-Homosistein düzeyini etkileyen etkenler

Genetik	Homozigot MTHFR defekti	↑↑↑
	Heterozigot MTHFR defekti	↑
	Termolabil MTHFR defekti	↑
	Homozigot CBS defekti	↑↑↑
	Heterozigot CBS defekti	↑
	Kobalamin mutasyonu	↑↑↑
	Metiyonin sentaz defekti	↑
	Down sendromu	↓
Fizyolojik	Yaşlılık	↑
	Erkek cinsiyet	↑
	Glomeruler filtrasyon azalması	↑
	Kas kitlesinde artma	↑
Yaşam şekli	Vitamin alma	↓
	Sigara içme	↑
	Aşırı kahve	↑
	Aşırı alkol	↑
	Sedanter yaşam	↑
	Menapoz	↑
	Fiziki aktivite	↓
Hastalıklar	Vitamin B <sub>12</sub> eksikliği (penisyöz anemi)	↑↑↑
	Vitamin B <sub>6</sub> eksikliği	↑
	Folat eksikliği	↑↑
	Böbrek yetmezliği	↑↑
	Hiperproliferatif bozukluklar	↑
	Hipotiroidi	↑
İlaçlar	Folat antagonistleri (metotreksat, fenitoin)	↑
	Vit. B <sub>12</sub> antagonistleri (nitrik oksit)	↑↑
	Vit. B <sub>6</sub> antagonistleri (teofilin, azarabin)	↑
	Antiepileptikler	↑
	Kontraseptif ve hormon tedavisi	↓
	Aminotioller (asetilsistein, penisillamin)	↓
	Adenozil homosistein hidrolaz inhibisyonu	↓
	Diğerleri (L-dopa, kolestiramin, niasin)	↑

(↑:hafif derecede artırır: ↑↑:orta derecede artırır: ↑↑↑:ileri derecede artırır: ↓:hafif derecede azaltır: ↓↓:orta derecede azaltır: ↓↓↓:ileri derecede azaltır: MTHFR: metilen tetra hidro folat redüktaz; CBS: sistatyon- β sentaz)

Epidemiyolojik çalışmalarda, genel popülasyonun %9-15'inde orta derecede hiperhomosisteinemi (plazma homosistein düzeyi  $>16 \mu\text{mol/L}$ ) bulunduğu ve hiperhomosisteineminin diğer risk faktörlerinin etkilerinden bağımsız bir şekilde periferik vasküler, serebrovasküler ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40,41,42).

**FOLİK ASİT:** Folat yetmezliği denildiğinde, eritositte 140 ng/ml, plazmada 3 ng/ml'nin altındaki değerler anlaşılır. Genel olarak plazmada ölçülür 2.5 ng/ml'nin üzeri normal, 1.5-2.5 ng/ml düşük, 1.5 ng/ml'nin altındaki değerler yetmezlik olarak kabul edilir (43).

**B12 VİTAMİNİ:** 200 pg/ml'nin üzerindeki serum düzeyleri normal kabul edilir. 160-200 pg/ml düşük, 160 pg/ml'den aşağıdaki değerler yetmezlik sınırındadır (43).

### **Folat-Vitamin B12-homosistein İlişkisi**

Psikiyatrik bozukluklarla B12 ve folat düzeyi ilişkisi 1940'lardan bu yana üzerinde çalışılan bir konudur. Ancak homosisteinin bu tartışmalara katılması oldukça yenidir. Folat, organizmada glisinden serin sentezi için karbon sağlayıcı olarak işlev görür. Folat, başlangıçta 5-Metil-tetra-hidro-folata(MTHF) dönüşmekte, B12 vitaminine bağlı metiyonin sentetazın katalize ettiği bir reaksiyon yoluyla homosisteinle birleşmekte ve L-metiyonin ortaya çıkmaktadır. Metiyoninin oluşumu bu yolla ve bir miktar diyetle alım şeklindedir. Metiyonin, metiyonin adenzin transferaz (MAT) enzimi aracılığıyla ATP ile birleşir ve S-adenozilmetiyonin (SAM) ortaya çıkar. SAM, merkezi sinir sistemi(MSS)'nde gerçekleşen 35 kadar transmetilasyon reaksiyonundan sorumludur. Bu süreç, pürin prekürsörleri, transfer RNA, metil kobalamin senteziyle de dolaylı olarak ilgilidir (44). Folat ve B12 vitaminleri, homosisteinin metiyonine dönüşmesi ve adenzil-metiyonin sentezi için gerekli maddelerdir. S-adenozil metiyonin, protein, fosfolipit, DNA ve nörotransmitter metabolizmasındaki pek çok metillenme aşamasından sorumludur. Folat ve B12 yetmezliği öteden beri depresyon, demans, demiyeline miyelopatilerden sorumlu tutulmuştur (45).

Major depresif bozukluk tanısı alan olguların %15-%38 kadarında folat eksikliği bildirilmiştir (46). Folat eksikliği ile hastaların psikiyatri kliniğine yatışları arasında ilişki bulunmuştur. Depresyondaki hastalarda serumda veya eritrositlerdeki folat düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Bu olgularda anemi enderdir, olguların ancak dörtte birinde makrositoz görülmektedir. B12 vitaminin eksikliği folat eksikliğine göre daha enderdir. Ancak folat eksikliği olan olguların çoğunda B12 vitamini düzeyleri de düşük olmaktadır. B12 vitamini eksikliğini, normal kemik iliği ve kan hücre değerlerine rağmen psikiyatrik bozukluk yapabileceğini belirtilmiştir. İlk olarak, Langdon'ın 1905 yılında pernisiyöz anemi ile mental fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiden bahsetmiştir (47). B12 vitamini ve folat nörotransmitter sentezinde görev alır (48). Psikiyatrik bozuklukların monoamin seviyelerindeki artma ya da azalmalar sonucu nöron hücre membranının stabilitesinin bozulması ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, B12 vitamini eksikliğinde beyin-omurilik sıvısındaki nörotransmitter seviyelerinde artma ya da azalmalar bildirilmiştir (49). B12 vitamini seviyeleri çoğu zaman serum folat düzeyleriyle bağlantılıdır. Folat düzeylerindeki azalma kan homosistein düzeyinde artmaya sebep olur. Homosistein, nörotoksik metabolitleri olan bir moleküldür ve bu molekülün yüksek seviyeleri psikiyatrik tablolara yol açabilmektedir (50). Regland ve arkadaşlarının 20 tedavisiz şizofreni hastasının serum homosistein düzeylerini araştırdıkları bir çalışmada hastaların dokuzunda yüksek homosistein düzeyleri bulunmuştur (51). B12 vitamini eksikliği gelişen bir hastada yapılan postmortem nöronlarda, kapiller ve arteriyollerde, beyaz cevherde mikroskopik değişiklikler ve arteriyollerde değişik derecelerde endarterit olduğu gözlenmiştir (47). B12 vitamini eksikliği beyin fonksiyonlarında bozulmayla giden organik psikoza yol açabilir. B12 vitamini eksikliği sonucu oluşan psikotik olgular sınırlı sayıda literatürde yer almaktadır (52). Yapılan bir çalışmada geriatric 54 hastada B12 vitamini eksikliğine bağlı gelişebilecek psikotik belirtiler araştırılmış ve hastalarda psikotik bozukluktan daha çok psikotik özellikler içeren depresyon saptanmıştır (53).

Folat düzeyi düşük olan olgular sağaltıma folat düzeyi normal olanlardan daha güç yanıt vermektedir (43). Major depresyon tanısı alan 213 olgu ile yapılan bir çalışmada, folat düzeyi düşük ve düşük olmayan kişilerin fluoksetinle sağaltıma başlandıktan 8 hafta sonraki yanıtları karşılaştırılmış; folat düzeyi düşük olanların yanıtları normal

bulunanlara göre zayıf bulunmuştur. Hatta düşük folat düzeyleri, tedavi öncesi saptanan depresyon şiddetine kıyasla tedaviye yanıt açısından daha önemli bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca düşük folat düzeylerinin melankolik depresyonu olan grupta daha çok olduğu dikkati çekmiştir (43).

Bir çalışmada major depresif bozukluğu olan 44 olguda folat düzeyleri ölçülmüş, düşük folat düzeyleri ile mevcut epizodun yineleyici tipte olması, hastanın yaşı ve hastalığın başlangıç yaşı ile arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur (54). Hong Kong'da yapılan bir çalışmada Major depresyon tanısıyla ilk kez başvuran hastaların serum folat düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük, kırmızı küre folat düzeylerinin ise yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu düzeylerin hastaların yaşı, hastalık süresi, önceden kullandıkları psikotropikler ve Hamilton Depresyon ve Beck Depresyon Ölçeği puanları ile ilişkisi gösterilememiş ve hastalığa ikincil olduğu düşünülmüştür (55). Düşük folat düzeyi ile giden depresyonun daha çok melankolik özellikte olduğu ve fluoksetine daha zayıf yanıt verdiği görülmüştür. Oysa homosistein ve B12 vitamini düzeyleri depresyon ile bu derecede ilişkili bulunmamıştır (43). Klinik düzeyde depresyonu olan kişilerin diyetlerinde bazı ana maddelerin (örneğin triptofan) azalması ve çoğalmasının beyinde serotonin sentezini etkilediği ve klinik belirtilerde değişmelere yol açtığı bilinir. Ayrıca triptofan yoksunluğu SSRI grubu ilaçların etkisini azaltmaktadır. Alpert ve Fava serum ve kırmızı kürelerdeki folat konsantrasyonu azalmasının depresyonlu hastaların yaklaşık %38'inde görüldüğüne işaret etmişlerdir(46). Folat yetmezliği ile antidepresanlara yanıtızlık arasında ilişkiye dikkat çekmişler, hastanın sağaltım planına folat eklemenin risksiz ve düşük maliyetli olduğunu da öne sürmüşlerdir. Ancak aşırı folat ve SSRI kullanımının serotonin sendromuna yol açabileceği de unutulmamalıdır. Hong Kong'da major depresyonu olan kişilerle yapılan bir çalışmada serum folatı düşük olduğu halde, eritrosit içi folat düzeyleri kontrollerden farksız ve normal düzeyde bulunmuştur (54). Bir başka çalışmada antidepresana iyi yanıt veren olguların kırmızı küre folat düzeyleri yüksek bulunmuştur (56). Yatan 46 hastada yapılan incelemelerde olguların %52 sinde kontrol grubuna göre düşük plazma homosisteini bulunmuş, plazma homosisteini düşük olan hastalarda serum kırmızı küre ve beyin omurilik sıvısı(BOS)'nda folat düzeyi ve ayrıca BOS'ta 5-HIAA, HVA, ve MHPG düşük bulunmuştur. Kontrol grubundan farklı olarak depresyon grubunda serum homosistein düzeyi, eritrosit folat düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Buradan yola çıkılarak vitamin replasmanının önemi vurgulanmıştır (43).

Serum MTHF düzeyleri elektrokonvülsif tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmış, hastalarda genel olarak kontrollerden düşük olması dışında tedaviyle ortaya çıkan bir fark gösterilememiştir (57). Folat düzeyleri bipolar bozukluklarda da çalışılmıştır. Manik epizottaki hastalarla yapılan bir çalışmada kırmızı küre folat düzeyi kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Bu durumun, hastaların diyetle folat alım düzeyinden çok hastalıkla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (58). Kuşkusuz, bu bilgileri yorumlarken hastanın yaşı, hastalığın kroniklik düzeyi, komorbidite, kaçınıcı epizod olduğu, ilk epizoddan bugüne geçen süre, kullanılan ilaçlar ve diğer beslenmeye bağlı yetersizlikler gibi değişkenler dikkate alınmalıdır. Serum folat düzeyinin ne ölçüde beyindeki düzeyi yansıttığı ise bir başka sorudur. Oral yolla alınan metilfolatın, kan beyin bariyerini geçtiği bilinmektedir. Lityum kullanan ve düşük folat düzeyleri olanların belirtilerinin daha ağır olduğu, ve folat eklenmesinden yararlandıkları bildirilmiştir (59). Lityum kullananlarda folat eklenmesinin, folat düzeyi düşük olan unipolar grup için daha akılcı olacağı düşünülmüştür. Yazarlar lityum kullanımı sırasında iyi yanıt için 300-400 mikrogram folik asitin eklenmesini önermektedirler (60). Sonuç olarak duygulanım bozukluğu saptanan kişilerden özellikle kognitif belirtileri olanlar, sağaltıma iyi yanıt vermeyenler, gebe ve yeni doğum yapanlarda, lityum kullananlar ve yaşlı hastalarda serum folat ve B12 düzeylerinin bakılmasının, gerekirse vitamin eklenmesinin, maliyeti fazla olmayan ve iyi sonuçlar alınabilecek bir işlem olduğu söylenebilir (61).

SAM, merkezi sinir sisteminin en önemli metil sağlayıcısıdır ve tetrahydrobiopterin (BH4) sentezini kontrol eder (62). Tetrahydrobiopterin ise depresif bozukluklarda etkili mono aminlerle ilişkili (dopamin, noradrenalin, serotonin) fenilalanin ve triptofan metabolizmasında rol oynar. Yapılan çalışmalarda depresyonu olan kişilerde BH4 sentezi, kontrollerle karşılaştırıldığında yetersiz bulunmuştur. BH4 ile serum folat düzeyleri ilişkili bulunmuş, folat düzeyleri düşük olmayan depresyon hastalarında BH4 yüksek bulunmuştur (63). BH4, katekolamin ve indolaminlerin sentezinde önemli bir kofaktör olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca dışarıdan verilen BH4'ün antidepresan etkisi olabileceği düşünülmüştür (63). Beyinde, proteinlerin, fosfolipitlerin, DNA ve nörotransmitterlerin metillenme reaksiyonları bir-karbon transfer döngüsüyle sağlanmaktadır (64). Serotonin, diğer monoamin nörotransmitterler ve katekolaminlerin sentezindeki metil transferleri de bir- karbon transfer döngüsüne bağlıdır. Folik asit, B12 vitamini bu döngüde kofaktör olarak gerekliken homosistein de bir ara ürün

olarak ortaya çıkmaktadır. Folat ve B12 vitamini yetmezliği özgül olarak merkezi monoamin metabolizmasını etkiler ve homosisteinin metabolize olmasını engellediğinden homosistein düzeyini yükseltir.

Homosistein düzeyi yükseldikçe kalp hastalıkları, beyin damar hastalıkları, Alzheimer hastalığı ve depresyon gelişimi için risk artmaktadır (6,7,9). Homosisteinin merkezi sinir sistemi üzerine etkisi ve depresyonla ilişkisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Folik asit ve B12 vitaminiyle ilişkisinin ötesinde homosistein metabolitlerinin NMDA reseptörlerinde eksitotoksik etkileri olduğu ileri sürülmektedir. Homosisteik asit ve sülfonik asit, NMDA reseptörleri üzerinde endojen agonist etki yapar (23,29).

Böylece folik asit ve B12 vitamini düzeylerinden bağımsız olarak homosistein yükselmelerinin MSS üzerine etkisinin görülmesi beklenir. Ancak birbirini birkaç aşamada kontrol eden veya etkileyen bu üç biyolojik aktif maddenin etkilerinin deneysel olarak ayrı ayrı incelenmesi oldukça güçtür. Homosistein ile depresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar birbiriyle çelişebilmektedir. Bottiglieri ve ark. (64), yatan 46 psikiyatrik hastada Hamilton Depresyon Ölçeğine göre daha ciddi depresyonlarla yüksek homosistein kan düzeyleri arasında korelasyon bildirmiştir. Homosistein seviyeleri yüksek depresyon hastalarında folatı düşük bulmuş ve bozulmuş metilasyonu olan bir depresyon alt grubu olabileceğinden bahsetmişlerdir. B12 vitamini ile depresyon arasında herhangi bir ilişki bulmamışlardır. Bjelland ve ark (65), ise Norveç'te Hordaland Sağlık İncelemesinin bir parçası olarak 46-74 yaş arası 5948 kişiyi taramışlardır. Sonuçta genel nüfusta yüksek homosistein düzeyleriyle artmış depresyon riskini ilişkili bulmuşlardır; ancak bu ilişkiyi folik asit ve B12 vitamini için gösterememişlerdir. Tolmunen ve ark. (9), 46-64 yaş arası 924 erkekte yüksek homosistein konsantrasyonlarının depresyonla ilişkisini göstermişlerdir. Fava ve ark. (43), 213 depresyon hastasında düşük folat seviyeleriyle melankolik depresyonu ilişkili bulmuş ama homosistein ve B12 vitaminiyle herhangi bir depresyon alt tipini ilişkili bulmamıştır. Bu folat seviyesi düşük grubunda 8 haftalık fluoksetin tedavisine cevap vermediğini bildirmiştir. Penninx ve ark (66), 65 yaşından büyük 6521 kadını kapsayan bir örneklemden seçtikleri 700 kadını incelemişlerdir. Serum homosistein ve folat düzeyleriyle depresyon arasında bir ilişki bulamazken, B12 vitamini eksikliği olanlarda 2 kat artmış depresyon riski bulmuşlardır. Morris ve ark. (67), genel nüfusta yürüttükleri çalışmalarında 2256 depresyonu olmayan kişiyle, 301 depresyon ve 121 distimi

hastasını karşılaştırmışlardır. Depresyon ile folat seviyeleri arasında ilişki bulunurken homosisteinle böyle bir ilişkiyi gösterememişlerdir. Tiemer ve ark. (68), Rotterdam çalışmasının bir parçası olarak 55 yaş üzeri 3884 kişiyi taramışlardır. Homosistein yüksekliği, folat ve B12 vitamini yetersizliğiyle depresyonun ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak, engelli veya kardiyovasküler kalp hastası olan kişilere göre sonuçları düzelttiklerinde sadece B12 vitamini ile depresyon arasındaki ilişki bağımsız olarak varlığını sürdürmüştür. Görüldüğü gibi sonuçlar çelişkilidir. Homosistein-depresyon ilişkisi ve muhtemel patogenezi halen netliğe kavuşmayan araştırılması gereken bir konu olarak görünmektedir.

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Haydarpaşa Numune Hastanesi Psikiyatri polikliniğinde Major Depresyon tanısı alan, son 6 aydır psikotrop ilaç kullanımı olmayan, essitalopram ya da fluoksetin tedavisi başlanması öngörülen, 18-45 yaş arası gönüllü kadın hastalar çalışmaya alınmıştır. Hasta seçimi randomizasyon yöntemi ile oluşturulmuştur. Hastaya psikiyatrik görüşme ile majör depresyon tanısı konulduktan sonra, polikliniğine başvuran her 21.depresyon hastası çalışma kriterlerini karşıladığı takdirde çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma kriterleri aşağıda sıralanmıştır.:

### **ARAŞTIRMAYA ALINMA KRİTERLERİ:**

- a) Haydarpaşa Numune Hastanesi Psikiyatri polikliniğinde, kapsamlı psikiyatrik görüşme ile Major Depresyon tanısı konulmuş olması;
- b) Essitalopram ya da fluoksetin tedavisi başlanması öngörülmüş olması;
- c) 18-45 yaş arası kadın hasta olması;
- d) Hastanın menapoz dönemine girmemiş olması;
- e) Son bir yıldır İstanbul'da ikamet ediyor olması;
- f) Çalışmaya katılacak hastaların son 6 aydır psikotrop ilaç kullanımı olmaması;
- g) Son 6 aydır başka bir ilaç almıyor olması;
- h) Eşlik eden psikiyatrik ve sistemik hastalıkları olmaması;
- ı) Araştırmaya katılmak için gönüllü olması çalışmaya alınma şartları olarak aranmıştır.

### **ARAŞTIRMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ:**

- a) Çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan hastalar;
- b) Çalışmaya alındıktan sonra herhangi bir nedenle tedavileri kesilen hastalar;
- c) Tedavileri değiştirilen hastalar;
- d) Verilen tedaviyi düzgün uygulamayan hastalar ;
- e) Çalışmaya başlandıktan sonra başka bir hastalık teşhisi konulan hastalar,
- f) Mental retardasyonu bulunan hastalar,
- g) Psikotik özellikleri bulunan hastalar,
- h) Hamilton depresyon skalasından 42'in üzerinde puan alan hastalar;
- ı) Gebe hastalar;

j)Herhangi bir nedenle ilaç veya kimyasal ya da alkol ve psikoaktif madde veya bitkisel madde kullanan hastalar çalışmaya alınmamışlardır.

## ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

- 1- Her gün, Haydarpaşa Numune Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvurup, DSM-IV kriterlerine göre Major Depresyon tanısı alan 21. hasta çalışma için aday olarak değerlendirilmiştir.
- 2- Bu hastanın çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerini karşılayıp karşılamadığı incelenmiştir.
- 3- Kriterleri karşılıyorsa, çalışma anlatılıp çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır(Ek-1).
- 4- Çalışmaya girdiği kesinleşen hastalar, Hasta takip formu(Ek-2), Hamilton skalası(Ek-3) ve Beck intihar niyet ölçeği(Ek-4) ile değerlendirilmiştir.
- 5- Hastaların bazal kan homosistein, folik asit ve B12 vitamini düzeylerini görmek amacıyla kan alınmıştır.
- 6- Hastalara tesadüfi şekilde essitalopram 10mg/gün veya fluoksetin 20 mg/gün tedavisi başlanmıştır. Hasta ilaç kullanımının 10. günü kontrole çağrılmıştır.
- 7- Kontrol muayesinde, Hamilton depresyon skalası ve Beck intihar niyet ölçeği tekrar uygulanmış ve homosistein, folik asit, B12 vitamini düzeylerini tekrar görmek üzere kan alınmıştır.
- 8- Değerlerin sağlıklı nüfusla karşılaştırılabilmesi için 16 kişilik gönüllü sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuştur. Sağlıklı kontrol grubuna bir kereliğine Hamilton depresyon skalası ve Beck intihar niyet ölçeği uygulanmış; bazal kan homosistein, folik asit ve B12 vitamini düzeylerini görmek amacıyla kanları alınmıştır.
- 9- Kan örnekleri 12 saat açlığı takiben(aç olmayan hastalar ertesi gün kan almak için tekrar çağırılmıştır.) EDTA'lı tüplere alındı;1 saat içinde plazmaları ayrıldı. B12 Vitamini ve folik asit düzeyleri hemen çalışıldı. Homosistein ölçümü için bir miktar plazma ayrılarak -20<sup>0</sup>C'de saklandı.
- 10- Tüm kanlar 4 aylık bir sürede toplanarak Abbot IMx analizörüyle aynı kit kullanılarak çalışıldı.

## PSİKİYATRİK ÖLÇEKLER

**Hamilton depresyon ölçeği ( HAM-D):** Hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. Tanı koydurmaz. Klinisyen tarafından uygulanır. Depresif belirtileri olan kişilere uygulanır. Onyediyi soru içerir. Sorular yapılandırılmıştır. 0 ile 4 arasında puanlama yapılır. En yüksek 53 puan alınır. 0-13 puan arası depresyon varlığını düşündürmez. 14-27 puan arası hafif derecede, 28-41 puan arası orta derece, 42-53 puan arası şiddetli derecede depresyonu düşündürür. HAM-D ölçeğinin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır.

### **BECK İntihar Niyet Ölçeği(BECK):**

“İntihar düşüncesi “ kavramını, 5 alt bölümde araştırır.: Yaşam ve Ölüme Dair Tutumun Özellikleri , İntihar Düşüncesi ve Arzusunun Özellikleri, Tasarlanan Girişimin Özellikleri , Tasarlanan Girişimin Gerçekleştirilmesi ve Arka Plan Faktörleri . Ölçek, 1979 yılında Beck ve arkadaşları(69) tarafından geliştirilmiş olup halen Dilbaz ve ark. (70)tarafından ülkemizdeki geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır.

Her bir madde 0-2 arasında puanlamakta olan ölçeğin ilk bölümü Yaşam ve Ölüme Dair Tutumun Özellikleri 1-5 , ikinci bölümü İntihar Düşüncesi ve Arzusunun Özellikleri 6-11 , üçüncü bölümü Tasarlanan Girişimin Özellikleri 12-15. , dördüncü bölümü Tasarlanan Girişimin Gerçekleştirilmesi 16-19 ve beşinci bölümü Arka Plan Faktörleri 19-21.maddelerle değerlendirilmektedir. Ölçekten toplam alınan puan tüm maddelerden alınan puanların aritmetik toplamı ile elde edilir. Arka plan faktörleri genel değerlendirmeye alınmamaktadır. En düşük puan 0 en yüksek puan ise 38 olup puanın yüksek olması intihar düşüncesinin belirgin ve ciddi olması anlamına gelmektedir.

## **HOMOSİSTEİN ÖLÇÜMÜ**

Homosistein ölçümü dört yöntemle yapılabilmektedir.:

- 1-Radioenzimoloji
- 2-Gas kromatografisi-kütle spektrometresi
- 3-Kapiller elektroforez
- 4-Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi(HPLC)

Ölçümlerimiz radyoenzimoloji tekniğiyle yapıldı. "Fluorescence Polarisation ImmunoAssay(FPIA)" denilen yöntemle plasmada kantitatif olarak L-homosistein düzeyi tayin edildi. AbbottIMx analizörüyle 50-100 mikrolitrelik plasma örneklerinden ölçüm yapıldı. Homosistein değerleri yaş, cinsiyet, postmenopozal dönem, coğrafik bölgelere göre değişiklik gösterebilmektedir. Araştırma yaptığımız grubun bütünü kadın olması, menopoza girmemiş olması ,aynı coğrafik bölgeden ve benzer yaş grubundan olması bu farklılıkları azaltmaktadır. Kan örnekleri 12 saat açlığı takiben EDTA'lı tüplere alındı; bir saat içinde plazmaları ayrıldı; ölçümün yapılacağı zamana kadar -20<sup>0</sup>C' de saklandı. Tüm kanlar 4 aylık bir sürede toplandı ve bütün örnekler bir arada aynı cihazla çalışıldı.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Her hastanın 1. muayenelerindeki ölçek ve kan düzeyi değerleri ile 2. muayenelerindeki değerler karşılaştırılarak kendi kontrol ve ayrıca hastaların bazal ölçümleriyle sağlıklı gönüllülerin ölçümleri karşılaştırılarak sağlıklı kontrol ile karşılaştırma yöntemi uygulanmıştır. İstatistiki hesaplamalar bilgisayar ortamında SPSS 10.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Grupların yaş, kilo, boy, yıl olarak eğitim süresi ve biyokimyasal ölçüm değişkenleri parametrik değişkenler olduğu için ortalama ve standart hatalarıyla özetlenmiştir. Grupların medeni durum, çalışma durumu ve sosyal güvence değişkenleri parametrik olmayan değişkenler olduğu için sayı ve yüzdelik oranlarla özetlenmiştir. Çalışmaya katılanların ölçek puanları median değerlerle özetlenmiştir. Ölçek puanlarının karşılaştırılması  $\chi^2$  ile yapılmıştır. Üç grubun biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırmaları, tek yönlü varyans analiziyle(ANOVA) yapılmıştır. Anlamlı çıkan farklılıklarda, farkın nereden kaynaklandığını bulmak için post-hoc Dunnett analizi kullanılmıştır. Şekil çizimleri için graphpad prism 5 programından yararlanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmamıza toplam 31 kadın hasta, 16 sağlıklı kadın kontrol alınmıştır. Çalışmaya katılanların yaşları, boyları, kiloları ve eğitim gördükleri süre parametrik veriler olduğu için ortalamaları ve dağılımın standart hataları hesaplanarak aşağıda belirtilmiştir (Tablo-4).

Tablo 4- Çalışmaya katılanların parametrik verilerinin ortalama± ortalamanın standart hatası değerleri

	FLUOKSETİN n=14	ESSİTALOPRAM n=17	KONTROL n=16
YAŞ(yıl)	30,57±2,81	32,24±2,29	35,43±1,86
KİLO(kg)	65,29±2,99	63,12±2,72	62,35±2,89
BOY(cm)	163,64±1,29	160,29±1,63	162±1,45
EĞİTİM(yıl)	8,29±1,05	7,24±0,88	10,4±0,98

Çalışmaya katılanların sosyodemografik özelliklerinin belirlenmesi için medeni durumları, sosyal güvenceleri, çalışma durumları incelenmiştir (Tablo-5)

Tablo 5- Çalışmaya katılanların non-parametrik verilerinin sayı ve yüzdelik değerleri

		FLUOKSETİN		ESSİTALOPRAM		KONTROL	
		%	n	%	n	%	n
MEDENİ DURUM	BEKAR	42,9	8	29,4	12	12,5	2
	EVLİ	57,1	6	64,7	5	87,5	14
	DUL	0	0	5,9	0	0	0
ÇALIŞMA DURUMU	EVHANIMI	42,9	6	41,2	7	12,5	2
	ÖĞRENCİ	14,2	2	29,4	5	18,75	3
	SAĞLIKPERSONELİ	14,2	2	0	0	50	8
	İŞÇİ	28,6	4	29,4	5	18,75	3
SOSYAL GÜVENCE	EMEKLİSANDIĞI	21,4	3	5,9	1	75	12
	BAĞKUR	14,3	2	17,6	4	6,25	1
	SSK	42,9	6	70,6	11	18,75	3
	YEŞİL KART	21,4	3	5,9	1	0	0

Çalışmaya katılanların psikiyatrik muayeneleri yapıldıktan sonra depresyon şiddetinin saptanması için Hamilton depresyon ölçeği ve özkıym fikrinin değerlendirilmesi için Beck intihar niyet ölçeği uygulanmıştır. Bu ölçekler, hastalar ilaç başladıktan sonra ilk kontrole geldiklerinde tekrar değerlendirilmiştir (Tablo-6). Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki ölçek puanları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. İki psikiyatrik görüşme arası, median 11(min 9, max 13) gündür.

Tablo 6-Çalışmaya katılanların psikiyatrik ölçek puanları

	FLUOKSETİN	ESSİTALOPRAM	KONTROL
HAM-D <sub>İLK</sub>	25	33	2
HAM-D <sub>SON</sub>	16	18	-
BECK <sub>İLK</sub>	8	12	0
BECK <sub>SON</sub>	1	2	-

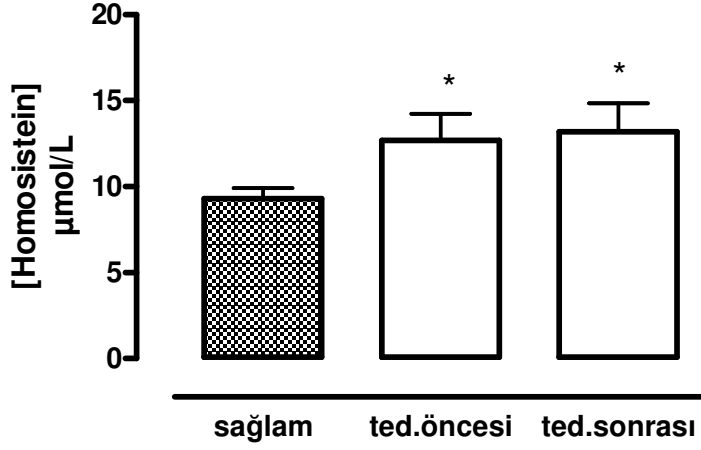
Çalışmaya katılan sağlam kontrollere ve depresyon hastalarına herhangi bir tedavi başlanmadan bazal serum homosistein, vitB12, folik asit değerleri tespit edilmiştir. Hastalar ilaca başladıktan sonra geldikleri ilk kontrollerinde biyokimyasal tetkikleri tekrarlanmıştır (Tablo-7).

Tablo 7-Çalışmaya katılanların biyokimyasal değerleri

Biyokimyasal parametreler	FLUOKSETİN	ESSİTALOPRAM	KONTROL
Vit.B-12 <sub>İLK</sub>	241±32,19 pg/ml	186±17,53 pg/ml	202±16,82 pg/ml
Vit.B-12 <sub>SON</sub>	258±47,13 pg/ml	198±18,57 pg/ml	-
FOLİK ASİT <sub>İLK</sub>	5±0,71 ng/ml	5±0,35 ng/ml	5±0,57 ng/ml
FOLİKASİT <sub>SON</sub>	5±0,48 ng/ml	6±1,04 ng/ml	-
HOMOSİSTEİN <sub>İLK</sub>	11±0,64 µmol/L	12±1,54 µmol/L	9±0,54 µmol/L*
HOMOSİSTEİN <sub>SON</sub>	12±0,74 µmol/L	13±1,65 µmol/L	-

\*, p<0,001

Hastaların 17 tanesi 10 mg/gün essitalopram, 14 tanesi 20 mg/gün fluoksetin ile tedavi edilmiştir. Essitalopram ile tedavi edilen hastaların tedaviye başlanmadan ve tedavi verildikten sonra tespit edilen homosistein düzeyleri ile sağlam kontrollerinkiler tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında, bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p=0,0021$ ; Şekil-6).



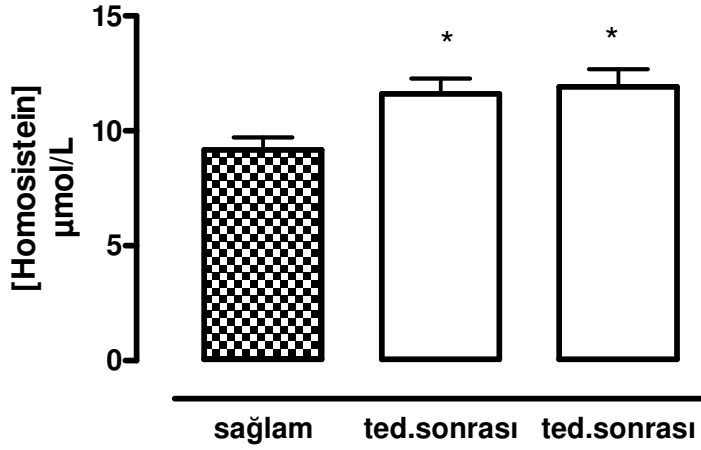
Şekil 6- Essitalopram kullanan hastaların bazal ve tedavi sonrası homosistein değerlerinin sağlam kontrollerle karşılaştırılması

\*,  $p<0,001$

Yukarıda ifade edilen farklılığın hangi gruplar arasında ortaya çıktığı anlamak için gruplara post-hoc Dunnett analizi yapılmıştır. Bu karşılaştırmalarda, sağlam kontrollerin homosistein düzeyleri ile, essitalopram verilen hastaların tedaviye başlanmadan önceki düzeyleri ( $p=0,0412$ ) ve tedavi sonrasındaki düzeyleri ( $p=0,0363$ ) arasında istatistiki olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır (Tablo-7). Sağlam kontrollerin

homosistein düzeyleri hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Fakat ilaç kullanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi aldıktan sonraki değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (p=0,9706).

Fluoksetin ile tedavi edilen hastaların tedaviye başlanmadan ve tedavi verildikten sonra tespit edilen homosistein düzeyleri ile sağlam kontrollerinkiler tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında, bu üç grup arasında istatistiksel olarak ileri derece anlamlı farklılık tespit edilmiştir. (p=0,0071; Şekil-7).



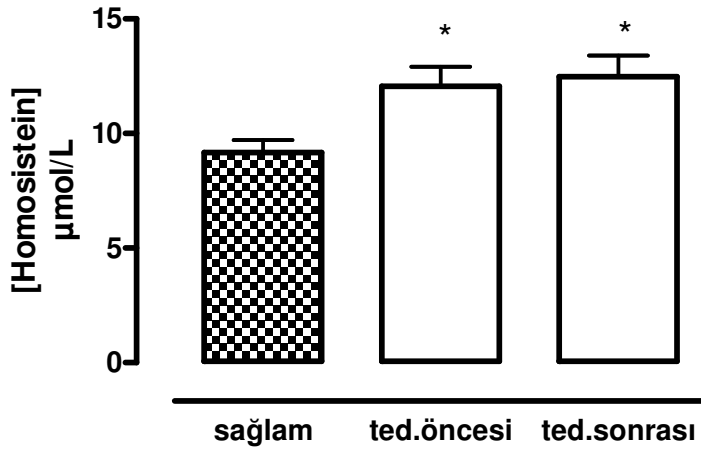
Şekil 7- Fluoksetin kullanan hastaların bazal ve tedavi sonrası homosistein düzeylerinin sağlam kontrollerle karşılaştırılması

\*, p<0,001

Yukarıda ifade edilen farklılığın hangi gruplar arasında ortaya çıktığı anlamak için gruplara post-hoc Dunnett analizi yapılmıştır. Bu karşılaştırmalarda, sağlam kontrollerin homosistein düzeyleri ile, fluoksetin verilen hastaların tedaviye başlanmadan önceki düzeyleri (p=0,0078) ve tedavi sonrasındaki düzeyleri (p=0,0060) arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır. Sağlam kontrollerin homosistein düzeyleri hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Fakat ilaç kullanan hastaların tedavi

öncesi ve tedavi aldıktan sonraki değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ( $p=0,7656$ ).

İlaç kullanan tüm hastaların tedaviye başlanmadan ve tedavi verildikten sonra tespit edilen homosistein düzeyleri ile sağlam kontrollerinkiler tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında, bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık tespit edilmiştir ( $p=0,0461$ ; Şekil-8).

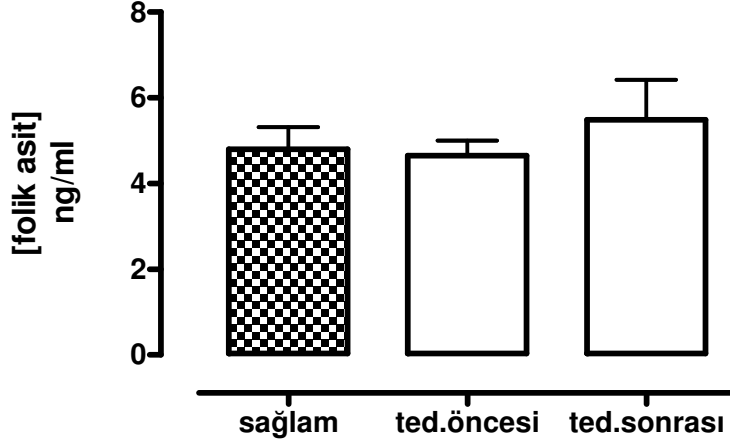


Şekil 8- İlaç kullanan bütün hastaların bazal ve tedavi sonrası homosistein düzeylerinin sağlam kontrollerle karşılaştırılması

\*,  $p<0,001$

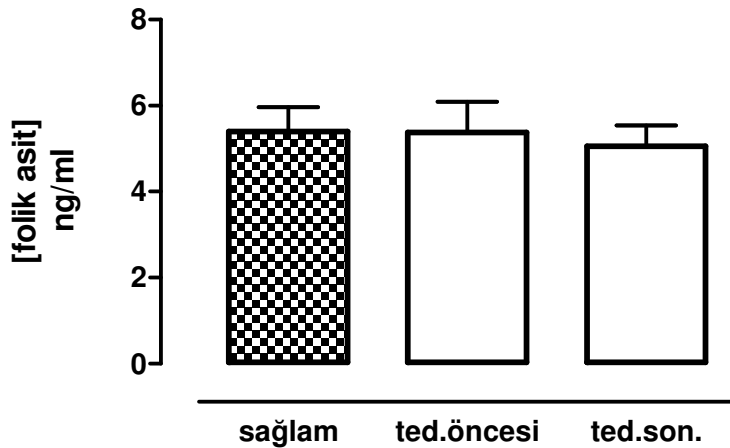
Yukarıda ifade edilen farklılığın hangi gruplar arasında ortaya çıktığı anlamak için gruplara post-hoc Dunnett analizi yapılmıştır. Bu karşılaştırmalarda, sağlam kontrollerin homosistein düzeyleri ile, ilaç verilen hastaların tedaviye başlanmadan önceki düzeyleri ( $p=0,0334$ ) ve tedavi sonrasındaki düzeyleri ( $p=0,0237$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır. Sağlam kontrollerin homosistein düzeyleri hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Fakat ilaç kullanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi aldıktan sonraki değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ( $p=0,2201$ ).

Essitalopram ile tedavi edilen hastaların tedaviye başlanmadan ve tedavi verildikten sonra tespit edilen folik asit düzeyleri ile sağlam kontrollerinkiler tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında, bu üç grup arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmemiştir ( $p=0,6242$ ; Şekil-9).



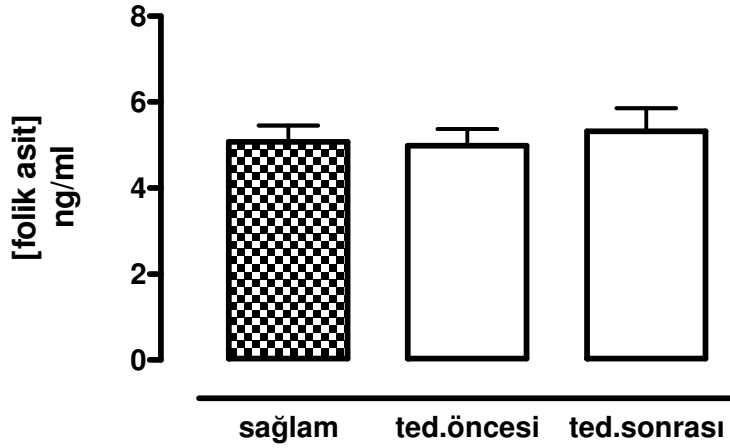
Şekil 9- Essitalopram kullanan hastaların bazal ve tedavi sonrası folik asit düzeylerinin sağlam kontrollerle karşılaştırılması

Fluoksetin ile tedavi edilen hastaların tedaviye başlanmadan ve tedavi verildikten sonra tespit edilen folik asit düzeyleri ile sağlam kontrollerinkiler tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında, bu üç grup arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmemiştir ( $p=0,9030$ ; Şekil-10).



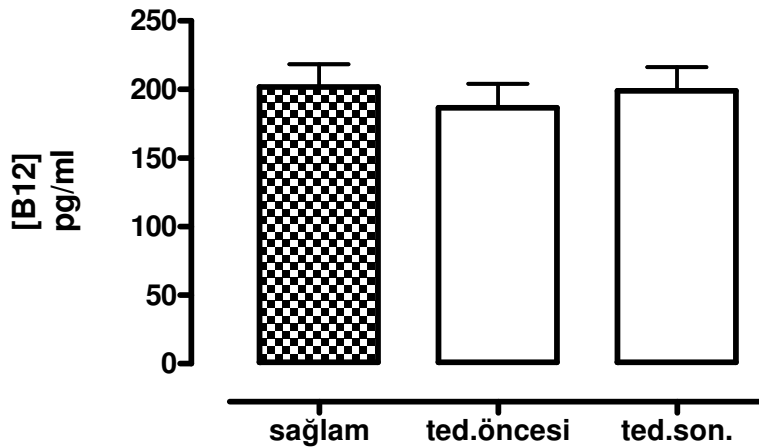
Şekil 10- Fluoksetin kullanan hastaların bazal ve tedavi sonrası folik asit düzeylerinin sağlam kontrollerle karşılaştırılması

İlaç ile tedavi edilen hastaların tedaviye başlanmadan ve tedavi verildikten sonra tespit edilen folik asit düzeyleri ile sağlam kontrollerinkiler tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında, bu üç grup arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmemiştir ( $p=0,8602$ ; Şekil-11).



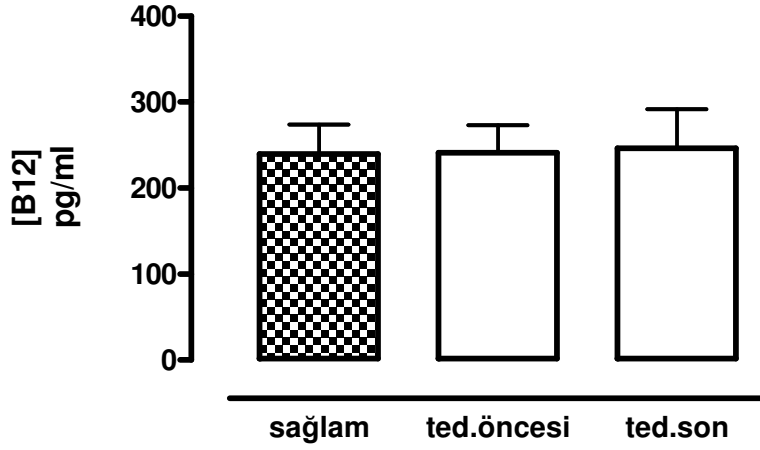
Şekil 11- İlaç kullanan bütün hastaların bazal ve tedavi sonrası folik asit düzeylerinin sağlam kontrollerle karşılaştırılması

Essitalopram ile tedavi edilen hastaların tedaviye başlanmadan ve tedavi verildikten sonra tespit edilen B12 düzeyleri ile sağlam kontrollerinkiler tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında, bu üç grup arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmemiştir ( $p=0,8075$ ; Şekil-12).



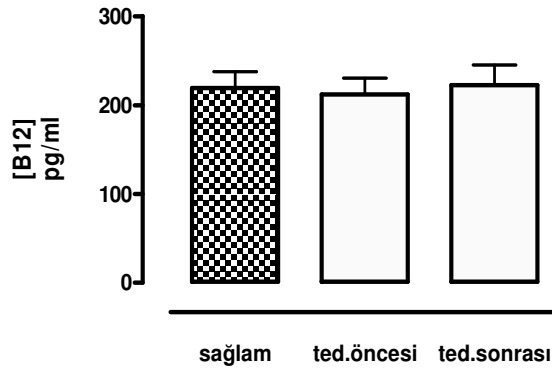
Şekil 12- Essitalopram kullanan hastaların bazal ve tedavi sonrası B12 düzeylerinin sağlam kontrollerle karşılaştırılması

Fluoksetin ile tedavi edilen hastaların tedaviye başlanmadan ve tedavi verildikten sonra tespit edilen B12 düzeyleri ile sağlam kontrollerinkiler tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında, bu üç grup arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmemiştir (p=0,9907;Şekil-13).



Şekil 13- Fluoksetin kullanan hastaların bazal ve tedavi sonrası B12 düzeylerinin sağlam kontrollerle karşılaştırılması

İlaç ile tedavi edilen hastaların tedaviye başlanmadan ve tedavi verildikten sonra tespit edilen B12 düzeyleri ile sağlam kontrollerinkiler tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında, bu üç grup arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmemiştir (p=0,9330; Şekil-14).



Şekil 14- İlaç kullanan hastaların bazal ve tedavi sonrası B12 düzeylerinin sağlam kontrollerle karşılaştırılması

## TARTIŞMA

Çalışmamızda 18-45 yaş arasında kadınlardan oluşan major depresyon hastaları ve sağlam gönüllü kontrol grupları mevcuttu. Depresif hastalara tedavi başlanmadan önce bu iki grubu bazal plazma homosistein, folik asit ve B12 vitamini düzeyleri açısından karşılaştırdık. Bu iki grup arasında, folik asit ve B12 vitamini düzeyleri arasında farklılık saptamadık. 65 yaşından büyük 700 kadında serum homosistein ve folat düzeyleriyle depresyon arasında bir ilişki bulunmazken B12 vitamini eksikliği olanlarda 2 kat artmış depresyon riski bulmuşlardır (66). 55 yaş üzeri 3884 kişiyi taramasında B12 vitamini ile depresyon arasındaki ilişki saptanmıştır (68). Bu iki çalışmada görüldüğü gibi bizim örneklemeimize göre oldukça yaşlı bir grup üzerinde yapılmıştır. Yaşlandıkça malnütrisyon sıklığı ve B12 vitamini emilim bozuklukları artmaktadır. B12 vitamini ve folik asit seviyeleri beslenme faktörleriyle yakın ilişkilidir. Daha genç nüfusta yürütülen çalışmalarda B12 vitaminiyle depresyon arasında ilişki bulunmamıştır (9, 43, 65).

Major depresif bozukluk tanısı alan olguların %15-%38 kadarında folat eksikliği bildirilmiştir. Genel nüfusta yürütülen bir çalışmada depresyon ile folat seviyeleri arasında ilişki bulunurken homosisteinle böyle bir ilişkiyi gösterememişlerdir (67). Depresyondaki hastalarda serumda veya eritrositlerdeki folat düzeyinin azaldığı saptanmıştır (46). Ancak bizim hastalarımızda sağlam kontrollere göre folat düşüklüğü saptamadık. Major depresyon tanısı almış hastanede yatan 213 olgu ile yapılan bir çalışmada, folat düzeyi düşük ve düşük olmayan kişilerin fluoksetinle tedaviye başlandıktan 8 hafta sonraki yanıtları karşılaştırılmış; folat düzeyi düşük olanların yanıtları normal bulunanlara göre yetersiz bulunmuştur. Hatta düşük folat düzeyleri, tedavi öncesi saptanan depresyon şiddetine kıyasla tedaviye yanıt açısından daha önemli bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca düşük folat düzeylerinin melankolik depresyonu olan grupta daha çok olduğu dikkati çekmiştir (43). Bizim örneklemeimiz ayaktan takip ve tedavi edilen Hamilton depresyon skoru 13-42 puan arası olan hafif ve orta depresyon olgularından oluşmaktaydı. Yani bahsedilen çalışmada ortaya çıkan melankolik alt grup bizim çalışmamızda ayaktan takip edilme zorlukları nedeniyle dışlanmıştı.

Homosistein ölçümleri açısından sağlam kontrollerle depresyon hastaları arasında anlamlı farklılık vardı. Sağlam kontrollerin homosistein düzeyleri, major depresyon

hastalarına göre daha düşüktü. Homosistein, nörotoksik metabolitleri olan bir aterojenik biyolojik aktif maddedir (26,31). Demans ve vasküler patolojilerle ilişkisi oldukça iyi gösterilmiştir (5,6,7,26,27).

Homosistein yükselmesiyle depresyon ilişkisi de araştırılmaktadır. Bottiglieri ve ark. (64), yatan psikiyatrik hastalarda Hamilton Depresyon Ölçeğine göre daha ciddi depresyonlarla yüksek homosistein kan düzeyleri arasında korelasyon bildirmiştir. Tolmunen ve ark. (9), 46-64 yaş arası 924 erkekte yüksek homosistein konsantrasyonlarının depresyonla ilişkisini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda bulunan depresyon hastalarındaki homosistein yüksekliği bu çalışmalarla uyumludur. Homosistein düzeyleriyle depresyon arasında ilişki bildirmeyen çalışmalarda vardır (66,67). Bunlardan ilki 65 yaş üzeri kadın nüfusunda, ikinci ise genel nüfusda tarama şeklinde çalışmalardır. Bizim incelediğimiz örneklem ise, 18-45 yaş arası kadın depresyon hastalarından oluşmaktadır. Yaş ve cinsiyet homosistein kan seviyelerini doğrudan etkileyen iki değişkendir. Bjelland ve ark(65), ise genel nüfusta yüksek homosistein düzeyleriyle, artmış depresyon riskini ilişkili bulmuşlardır; bu ilişkiyi plazma folik asit ve B12 vitamini düzeyleriyle gösterememişlerdir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzerdir. Ancak bu çalışmada MTHFR enziminin polimorfizmi de incelenmiştir. MTHFR enziminin T/T genotipiyle depresyon arasında ilişki bulunduğu için depresif hastaların homosistein yükselmesinin bu polimorfizmle açıklanabileceğini söylemişlerdir. Burada, bu polimorfizmin niçin folik asit düzeylerine yansımadağı bir merak konusudur. Bu çelişmesine rağmen, bu çalışma homosistein, folik asit, B12 vitaminiyle depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, bir-karbon döngüsündeki enzimlerin genetik polimorfizmlerinde bakılması gerektiğini hatırlatması açısından önemli bir çalışmadır (65).

Hastaların homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde tedavi öncesiyle tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler oluşmamıştır. Fluoksetin veya essitalopramla tedavi edilen hastaların biyokimyasal değerleri, tedavi öncesi ve sonrası olarak karşılaştırıldığında gene farklılık bulunmamıştır. Beklediğimiz farklılığı bulamamamızın en önemli nedeni kontrol tetkiklerinin erken (median 11 gün) yapılması ve takip çalışmasının planlanmamış olması olarak görünmektedir. Ayrıca depresyonda homosistein artışı olduğunda bunun SSRI tedavisi ile düzelmesi çok da beklenecek bir bulgu değildir. Homosistein yükselmesi monoamin metabolizmasındaki esas

bozulmanın işaretçisi olarak tehlikenin devamına işaret ediyor olabilir. Belki depresyonun sık rekürrens gösteren bir hastalık olması da mevcut ilaç tedavilerinin esas bozuk olan monoamin metabolizmasını düzenlemek yerine sadece nörotransmisyonu düzenlemeye yönelik tedaviler olmasından kaynaklanmaktadır. Depresyonda bozulmuş olan monoamin metabolizmasını düzenlemeye yönelik, daha etyopatogeneze yönelik tedavi arayışları hasta tedavilerinde daha yüz güldürücü olacaktır.

Hamilton Depresyon ve Beck ölçeklerine göre hastaların depresyonlarında iyileşme görülmüştür. On bir günlük antidepresan tedavi ilaç cevabı görülmesi açısından erken bir süredir. Bu düşmede, ilaç tedavisinin başlangıcında sık olarak görülen tedaviye başlamamanın getirdiği iyileşme olarak tanımlayabileceğimiz plasebo etkisini düşünebiliriz.

Görüldüğü gibi şimdiye kadar yapılan çeşitli araştırmaların sonuçları çelişkilidir. Ancak, çalışmamızın en önemli bulgusu olan depresif hastalardaki, yükselmiş izole homosistein düzeyleri, aynı zamanda depresyona bağlı olarak bozulmuş monoamin metabolizmasının bir işaretçisi de olabilir (9). Homosisteinin glutamerjik NMDA reseptörleri üzerine eksitotoksik etkisi bilinmektedir (33). Homosisteinik asit ve sülfonik asit, NMDA reseptörleri üzerinde endojen agonist etki yapar (23,29). Bu etki glutamatın etkisinden çok daha kuvvetlidir. Homosistein bu etkisiyle, hücre içi kalsiyum seviyesinin artmasına, proapoptotik proteinlerin aktivasyonuna ve hücre ölümüne neden olmaktadır (34).

Depresyonda glutamatın rolü çok yeni tartışılmaya başlanmıştır. Çalışma grubumuzun yürüttüğü bir diğer çalışmada, major depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre GABA seviyeleri daha düşük bulunmuştur (71). Antidepresan tedaviyle GABA seviyeleri anlamlı derecede yükselirken L-glutamik asit ve glutamin seviyeleri düşmüştür. Bu bulgular depresyonun etyopatogenezinde NMDA reseptörlerinin dolayısıyla homosisteinin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ilaç tedavisi ile homosistein düzeylerinde düşme görülmemiştir. Bu uyumsuzluk vaka sayısının azlığından, homosistein seviyelerinin nütrisyonel özelliklerden bile etkilenebilecek hassas bir parametre olmasından veya kan homosistein düzeylerinin aslında MSS'deki durumu yansıtmamasından kaynaklanmış olabileceği gibi kontrol kanlarınının 10 gün gibi erken bir sürede alınıp aylık takiplerinin devam edilmemesi yüzünden muhtemel düşüşler görülmemiş olabilir.

Sonuç olarak homosisteinin folik asit ve vitamin B12 düzeylerinden bağımsız olarak depresyon ve antidepresan tedavilerle ilişkilerinin açığa çıkarılabilmesi için yüksek vaka sayılarıyla yapılan, nütrisyonel faktörlerin kontrol altında tutulabildiği, ilaç kullanımı boyunca takiplerin sürdüğü, bir-karbon halkasında işlev gören enzimlerin polimorfizimlerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

- 1- Fluoksetin kullanan depresyon hastalarının bazal serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleriyle sağlam kontroller arasında farklılık bulunmamıştır.
- 2- Fluoksetin kullanan depresyon hastalarının bazal serum homosistein düzeyleriyle sağlam kontroller arasında anlamlı farklılık ( $p=0,078$ ) bulunmuştur.
- 3- Essitalopram kullanan depresyon hastalarının bazal serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleriyle sağlam kontroller arasında farklılık bulunmamıştır.
- 4- Essitalopram kullanan depresyon hastalarının bazal serum homosistein düzeyleriyle sağlam kontroller arasında anlamlı farklılık ( $p=0,0021$ ) bulunmuştur.
- 5- Tüm depresyon hastalarının bazal serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleriyle sağlam kontroller arasında farklılık bulunmamıştır.
- 6- Tüm depresyon hastalarının bazal serum homosistein düzeyleriyle sağlam kontroller arasında anlamlı farklılık ( $p=0,0334$ ) bulunmuştur.
- 7- Fluoksetin kullanan depresyon hastalarının bazal serum homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyleriyle tedavi sonrası değerleri arasında farklılık bulunmamıştır.
- 8- Essitalopram kullanan depresyon hastalarının bazal serum homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyleriyle tedavi sonrası değerleri arasında farklılık bulunmamıştır.
- 9- Tüm depresyon hastalarının bazal serum homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyleriyle tedavi sonrası değerleri arasında farklılık bulunmamıştır.
- 10- Hem fluoksetin , hem de essitalopram kullanan depresyon hastalarının Hamilton depresyon ölçeği ve Beck ölçeği puanları anlamlı derecede düşmüştür.

## **EKLER**

### **EK 1-Gönüllerin Bilgilendirilmiş Olur Formu:**

#### **Bilgilendirme:**

Depresyon, batı dünyasında en önemli hastalıklar sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada gelmektedir. Hayat boyunca görülme sıklığı %5, aynı hastalığa tekrar yakalanma riski % 20'lere çıkmaktadır. Son yıllarda depresyonun süregen ve tekrarlayıcı bir hastalık olduğu üzerinde durulmaktadır. Geçirilen her atağın yeni bir atak gelişme riskini artırdığı bilinmektedir. Bununla beraber depresif atağı olan kişiler yaklaşık 2 yıl süregen bir seyir gösterirler ve bu uzun sürede genelde ataklar arasında tam olarak iyileşmezler. Depresyonun ortaya çıkış nedenleri hakkında çeşitli görüşler ortaya atılmış ve bu konuda sayısız araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan en kabul gören sonuçlar depresyonun beyindeki serotonin, noradrenalin ve dopamin isimli maddelerle ilişkili olduğu ve bu madde miktarlarındaki değişikliklerin önemli olduğu yönündedir. Ayrıca beyinde bulunan ve nörotransmitter diye isimlendirilen GABA, L-glutamik asit ve glutaminin de depresyonla ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Eğer bu, 'FLUOKSETİN veya ESSİTALOPRAM KULLANAN MAJÖR DEPRESYONLU HASTALARDA PLAZMA GABA, GLUTAMİN VE L-GLUTAMİK ASİT, HOMOSİSTEİN, FOLİK ASİT ve VİTAMİN B12 DEĞERLERİ' adlı çalışmaya katılmak isterseniz depresyon tanısı aldığınız ilk gün ve ilaç kullanmaya başladıktan sonraki 10. gün basit bir işlemle kanınız alınacaktır. Sizden alınacak bu kan sadece homosistein, folik asit ve vitamin b12, GABA, glutamin ve l-glutamik asit değerlerini görmek için analiz edilecek, kesinlikle başka bir analiz için kullanılmayacaktır. Bu analiz ile depresyon tedavisi için size verilen ve yıllardır zaten faydalı oldukları bilinen bu ilaçların; homosistein, folik asit ve vitamin b12, GABA, glutamin ve l-glutamik asit adlı maddeler ile de tedaviye katkıları olup olmadıkları araştırılacaktır. Çalışma sonucunda bu maddelerin tedaviye katkıları ispatlanırsa depresyon tedavisi için yeni ilaçlar geliştirilebilecek ve belki de tedavi kolaylaşacak ve tedavi süresi kısalabilecektir.

Bu çalışmaya gönüllü hastalar kabul edilecekler, çalışmayı reddeden hastaların standart tedavilerinde değişiklik olmayacaktır. Ayrıca bu çalışmaya katılmış olmak size ek bir mali yük getirmeyecektir. Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgileri gizli tutulacak,

araştırmacılar dışında bu bilgilerin kullanılmasına izin verilmeyecektir. Hastada ilaçla ilgili herhangi bir yan etki meydana geldiği veya istenmeyen bir durum ortaya çıktığı takdirde ilaç kesilebilecek ve gerekli tedavi yapılacaktır. Aşağıda yazılı durumlardan herhangi birisi meydana geldiğinde çalışma dışı bırakılacaksınız;

- \* Çalışmaya devam etmek istememeniz
- \* Size verilmiş olan ilacınızı düzenli kullanmamanız
- \* Çalışma sürecince size başka bir hastalığın tanısının konulması
- \* Çalışma sürecince herhangi bir ilaç, kimyasal veya bitkisel madde kullanmanız
- \* Çalışma sürecinde sizde gebelik mevcudiyetinin anlaşılması olması.

Çalışmaya dahil edilen hastalar çalışma ile alakalı her türlü bilgiyi araştırmacılarından alabilirler ve istedikleri takdirde çalışmadan çıkma hakkına sahiptirler, çalışmadan çıkmış olmak hastaların tedavilerini hiçbir şekilde engellemeyecektir.

Bu form 2 nüsha halinde hazırlanmış olup bir nüshası sizde kalacaktır. Herhangi bir nedenle ulaşabileceğiniz telefon numarası: 0 216 3454680

FLUOKSETİN veya ESSİTALOPRAM KULLANAN MAJÖR DEPRESYONLU HASTALARDA PLAZMA GABA, GLUTAMİN VE L-GLUTAMİK ASİT, HOMOSİSTEİN, FOLİK ASİT ve VİTAMİN B12 DEĞERLERİ

Sorumlu Araştırmacı: Doç.Dr. M.Zafer Gören

HASTA ONAY FORMU

Aşağıda imzası bulunan ve.....

.....adresinde yaşayan

ben .....Fluoksetin, essitalopram

veya paroksetin kullanan majör depresyonlu hastalarda plazma homosistein, folik asit

ve vitamin B12 değerleri isimli çalışmaya katılmaya hiçbir zorlama olmaksızın, kendi

başına karar verdim. Çalışmanın amacı, koşulları ve süresi konusunda

Dr..... tarafından bilgilendirildim.

Çalışmayla ilgili her türlü soruyu kendisine sorabildim ve çalışma sırasında ortaya

çıkabilecek sorunlarımla ilgili olarak bağlantı kurabileceğim bir kişinin adını da

öğrendim. Yeteri kadar düşündükten sonra araştırmacı

Dr..... veya tüm ekip üyeleri ile

işbirliği içinde hareket etmeyi kabul ediyorum. Herhangi bir anormallikle karşılaşırsam

derhal onları bilgilendireceğim. Çalışmadan istediğim zaman ayrılabilirim ve bu

durumun almakta olduğum standart sağlık hizmetimi etkilemeyeceği bana anlatıldı. Tıbbi kayıtlarımın, kan örneklerimin ve çalışma sırasında elde edilen diğer kişisel bilgilerimin bu çalışmaya katılan araştırmacılar tarafından incelenmesini kabul ediyorum. Çalışma sonuçlarının kullanılmasına karşı herhangi bir kısıtlama getirmeyeceğimi beyan ediyorum.

**řahit(ler) (varsa)**

Adı,Soyadı:

Tarih:

İmza:

**Bilgilendirilmiş oluru almaktan sorumlu olan kimse**

Adı,Soyadı:

Tarih:

İmza:

**Hasta**

Tarih:

İmza:

Orijinal bilgilendirme ve olur formunun bir nüshasını hastaya verin, diğerini çalışma dosyasında saklayın.

## EK 2- HASTA TAKİP FORMU

Tarih: Protokol No:

Hasta adı soyadı:

Cinsiyet: Yaş: Kilo: Boy:

Medeni durum: Çocuk sayısı:

Eğitim durumu:

Sosyal güvence:

Çalışma durumu:

Tanı:

Kullanılan ilaç ve günlük dozu:

En son ilaç alımından sonra geçen süre:

Tedavinin kaçınıcı günü:

Eşlik eden hastalık :

Eşlik eden ilaçlar:

Ailevi psikiyatrik öykü:

Hamilton skalası başlangıç:

Hamilton skalası kontrol:

Beck skalası başlangıç:

Beck skalası kontrol:

B12 düzeyi başlangıç:

B12 düzeyi kontrol:

Folik asit düzeyi başlangıç:

Folik asit düzeyi kontrol:

Homosistein düzeyi başlangıç:

Homosistein düzeyi kontrol:

Dr.....

### **EK 3-HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ**

Hastanın Adı, Soyadı:

Tarih:

Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:

Değerlendirici:

#### **HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ**

1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ (1-5)
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER (1-5)
3. GENİTAL SEMPTOMLAR (1-3)
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL (1-3)
5. KİLO KAYBI
  - A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN (1-4)
  - B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ (1-4)
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN) (1-3)
7. UYKUSUZLUK (ORTA) (1-3)
8. UYKUSUZLUK (GEÇ) (1-3)
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL) (1-3)
10. SUÇLULUK DUYGULARI (1-5)
11. İNTİHAR (1-5)
12. PSİŞİK KAYGI (1-5)
13. SOMATİK KAYGI (1-5)
14. HİPOKONDRİ (1-5)
15. İÇGÖRÜ (1-3)
16. YAVAŞLAMA (1-5)
17. AJİTASYON (1-5)

TOPLAM PUAN:

## EK 4- BECK İNTİHAR DÜŞÜNCEİ ÖLÇEĞİ

İsim:

Tarih:

### I. Yaşam / Ölüme Dair Tutumun Özellikleri

Yaşama arzusu ( )

0.Orta veya şiddetli

1.Zayıf

2.yok

Ölme arzusu ( )

0.Yok

1.Zayıf

2.Orta veya şiddetli

Yaşam / Ölüm için Nedenler ( )

0.Yaşam ölümden ağır basmakta

1.Yaşam ve ölüm için nedenler eşit

2.Ölmek yaşamaktan ağır basıyor

Aktif intihar girişiminde bulunma arzusu ( )

0.Yok

1.Zayıf

2:Orta veya şiddetli

Pasif İntihar girişimi ( )

0.Yaşamı korumak için intihar girişimi

1.Yaşamayı ölmeyi şansa bırakabilir

2.Hayatını korumak ve sürdürmek için önlemlerden kaçınma

### II. İntihar Düşüncesi / Arzusu Karakteristiği

6. Zaman boyutu : Süresi ( )

0..Kısa ve geçici dönemler

1.Uzun dönemler

2.Kronik veya hemen daima sürekli

7. Zaman boyutu : Sıklık ( )

0.Nadiren

1.Aralıklı

2.Sebat eden veya süregen

8. Düşünce ve Arzuya karşı tutum ( )

0.Kabul etmeyen

- 1.Ambivalan , tepkisiz
- 2.Kabul eden

9. İntihar davranışını / Acting outu kontrol etme arzusu ( )

- 0.Kontrol etme duygusu mevcut
- 1.Kontrol edeceğinden emin değil
- 2.Kontrol etme duygusu yok

10. Aktif girişimden caydıran etmenler ( din, aile, başarılı olmayan ciddi hasar. Geri dönüş yok) ( )

- 0.Caydırıcılar sebebi ile intihar etmeme
- 1.Caydırıcılar hakkında biraz ilgi gösterme
- 2.Caydırıcılar hakkında hiç yada minimal ilgi taşıma

11. Düşünülen girişim için sebep ( )

0. Çevreyi etkilemek, dikkat çekmek,intikam
1. 0 ve 2 nin kombinasyonu
2. Problemden kaçma, çözmek, tamamen sona erdirmek

### III. Tasarlanan Girişimin Özellikleri

12. Yöntem: Özgüllük ve Planlama ( )

- 0.Dikkate alınmama
- 1.Dikkate alınmış fakat detaylar çalışılmamış
- 2.Detaylar çalışılmış ve çok iyi planlanmış

13. Yöntem: Erişilebilirlik ( )

- 0.Yönteme ulaşamıyor, fırsat yok
- 1.Yöntem zaman ve çaba istiyor, fırsat gerçekten yok
- 2a.Yöntem ve fırsata erişilebilir
- 2b.Gelecekte yöntem ile ilgili fırsat veya erişilebilirlik önceden tahmin edilebilir.

14. Girişimi gerçekleştirme yeteneğine ilişkin duyumları olması ( )

- 0.Cesaret yok, korkmuş, çok zayıf, yeteneksiz
- 1.Cesaret konusunda emin değil, yeteneği var.
- 2.Yeteneği ve cesareti var

15. Gerçek girişimin beklentisi / öngörüsü ( )

- 0.Yok
- 1.Belirsiz, emin değil
- 2.Evet

### IV- Tasarlanan Girişimin Gerçekleştirilmesi

16. Gerçek Hazırlık ( )

0. Yok

1. Kısmen

2. Tam

17. İntihar Notu ( )

0. Yok

1. Başlamış fakat tamamlamamış yada bırakmamış, sadece düşünce

2. Tamamlamış, bırakmış

18. Ölüm beklentisi içinde yapılan son hareketler ( )

0. Yok

1. Düşünmüş ve bazı düzenlemeler yapmış

2. Kesin planlar yapmış yada düzenlemeleri tamamlamış

19. Tasarlanan girişimin gizlenmesi yada aldatıcı bir tavır sergilenmesi ( )

0. Tasarıları açıkça belli etmek

1. Açılmaktan çekinmek

2. Yalan söyleme, aldatma, gizli tutma girişimlerinde bulunur.

#### V- Arka Plan Faktörleri

20. Önceki intihar girişimi ( )

Yok

1

Birden fazla

21 Son girişimle ilgili ölme eğilimi ( )

0. Düşük

1. Orta derecede, ikilemli, emin değil

2. Yüksek

## KAYNAKLAR

1. Klerman GL, Weissman MM.: The changing epidemiology of depression. Clin. Chem 34: 807-812, 1988.
2. Krajewski, K J.: Suicidality in depressive patients and with pure mania Am. J. Psychiatry 151: 1312-1315, 1994.
3. Angst J.: Epidemiology of depression. Psychopharmacology,106;71-74, 1992.
4. Coppen A., Swade C. et all.: Depression and tetrahydrobiopterin: the folate connection. J Affect . Disord., 16;103-107, 1989.
5. Morrison H., Schaubel D.: Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. J Am. Med. Assoc 275, 1893-1896, 1996.
6. Refsum H, Ueland PM.:Homocysteine and coronary heart disease. Annu Rev 9;31-62, 1998.
7. Speck CE, Kukull WA.: History of depression as a risk factor for AD. Epidemiology 6, 366-369, 1995.
8. Reynolds EH, Preece M.: Folate deficiency in depressive illness. Br J Psy 117;287-292, 1970.
9. Tolmunen T, Hintikka J, Voutilainen S et all. : Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men. Am J Clin Nutr 80;1574-8, 2004
10. Coppen A., Bailey J.: Enhancement of antidepressant action of fluoxetine by folic acid.J Affective Dis 60;121-130, 2000
11. Şar V, Şar İ. Unipolar depresyon: Klinik psikopatolojinin boyutları. Yeni symposium, 29:5-18, 1991.
12. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourt edition, Washington D.C.,1994.
13. Bayar T. Depresyonun biyokimyası. Nöropsikiyatri arşivi, 8:39-44,1971.
14. Gönül AS,Akdeniz F. Depresyon, nöroplastisite, nörogenesis. Klinik psikiyatri dergisi 5, 51-56, 2002.
15. Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve nöroplastisite. Klinik psikofarmakoloji bülteni, 17:100-110, 2007.
16. Vaswani M, Linda FK. Role of SSRI in psychiatric disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psy 27:85-102, 2003.

17. Grahame-Smith DG. Serotonin in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 6,Supp 4:5-13, 1992.
18. Benfield P, Heel RC, Lewis SP. Fluoxetine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Drugs*, 41: 225-53, 1991
19. Stokes PE, Holtz A. Fluoxetine tenth anniversary update. *Clin Ther*, 19, 1135-250, 1997.
20. Brambilla P, Cipriani A, Hotopf M. Side effect profile of fluoxetine in comparison with other antidepressants: a meta analysis. *Pharmacopsychiatry*, 38:69-77, 2005.
21. Braestrup C, Connie S. Escitalopram: a unique mechanism of action. *Int. J Psy Clin Prac*, 8:11-13, 2004.
22. Nemeroff CB. Overview of the safety of escitalopram. *Psychopharmacol Bull*, 37:96-121, 2003.
23. Değirmenci U, Tamer L, Atik U. Homosistein ve klinik önemi. *Mersin Üniv. Der.* 2: 213-217, 2004.
24. Stampfer MJ, Osborn JA, Jaraki M.: Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest*; 91: 308- 318, 1993.
25. Hajjar KA.: Homocysteine: a sulphurous fire. *J Clin Invest*; 107: 663-664, 2001.
26. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott RC. Homocysteine-induced arteriosclerosis. *J Clin Invest*:58;731-741, 1976.
27. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia. *Am J Path.* 56, 11-128, 1969.
28. Parasad K. Homocysteine, a risk factor for CVD. *Int J Ang.* 8,76-86,1999.
29. Burner U, Tantschanko W, Obinger C. Kinetics of oxidation of aliphatic and aromatic thiols. *Fed. Eu Bio Soc Let.* 443,290-296, 1999.
30. Krumdieck CL, Prience CW. Mechanism of homocysteine toxicity on connective tissues. *J Nut.*130, 365-368,2000.
31. Sauls DL, Woldberg AS, Hoffman M. Elevated plasma homocysteine leads to alterations in fibrin clot structure and stability. *J Throm Haem.*1,300-306, 2000.

32. Wang G, Karmin O. Homocysteine stimulates the expression of monocyte CCR2. *Bio J* 357:233-240,2001.
33. Porter RH, Roberts PJ. Glutamate metabotropic receptor activation in neonatal rat cerebral cortex by excitatory amino acids. *Neu Let.* 154:78-80
34. Smirnova T, Skinnarke J, Malet J. Characterisation of a presynaptic glutamate receptor. *Science*, 430-433, 1993.
35. Scahtz RA, Wilens TE, Sellinger OZ. Decreased transmethyltion of biogenic amines. *J Neur.* 6, 1739-48, 1981
36. Loscalzo J.: The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest*; 98:5-7, 1996.
37. Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalisyn J, Strokosch G.: Intermediate homocysteinemia : a termolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet*, 43: 414-421. 1988.
38. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevations of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography mass spectrometry. *J Clin Invest*, 81: 466-474, 1988.
39. Wilcken Del, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest*; 57:1079-82, 1976.
40. Berwanger CL, Jeremy JY, Stansby GD. Homocysteine and vascular disease. *Br J Surg*, 82: 726-731, 1995.
41. Brattstrom LE, Hardebo JE, Hultberg BL. Moderate hyperhomocysteinemia: a possible risk factor for arteriosclerotic cerebrovascular disease. *Stroke*, 15:1012-1016, 1984.
42. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *J Am Med Assoc*, 274: 1049-1057, 1995.
43. Fava M, Borus JS, Alpert JE ve ark. Folate, vitamin B12 and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 154: 426-428, 1997.
44. Jaffe JP, Schilling RF Erythrocyte folate levels: A clinical study. *Am J Hematol*, 36:116-121, 1991.

45. Bottiglieri T Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev*, 54:382-390, 1990.
46. Alpert JE, Fava M Nutrition and depression: The role of folate. *Nutr Rev*, 55:145-149, 1997.
47. Dommissie J. Subtle vitamin-B12 deficiency and psychiatry: a largely unnoticed but devastating relationship? *Medical Hypotheses*;34:131-140, 1991.
48. Payinda G, Hansen T. Vitamin V.B12 deficiency manifested as psychosis without anemia. *Am J Psychiatry*;157:660-661, 2000.
49. Deana R, Vicenti E, Donella DA. Levels of neurotransmitters in the brains of vitamin B12 deficient rats. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research*;47:119-122, 1977.
50. Bleich S, Degner D, Javaheripour K, Kurth C, Komhuber J. Homocysteine and alcoholism. *J. Neural Transm. ; (Suppl.60): 187-196, 2000.*
51. Regland B, Germgard T, Gottfries CG, Grendfeldt B, Koch-Schmidt AC. Homozygous thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in schizophrenia-like psychosis. *J Neural Trans*;104:931-941, 1997.
52. Durand C. Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report. *Encephale*; 29: 560-565, 2003.
53. Planz-Kuhlendhal S. Exogenous psychosis induced by cobalamin deficiency. *Fortschr Neurol Psychiatr*; 70:609-612, 2002.
54. Levitt AJ, Joffe RT. Folate, B12, and life course of depressive illness. *Biol Psychiatry*, 25:867-872, 1989.
55. Lee S, Wing YK, Fong S. A controlled study of folate levels in Chinese inpatients with major depression in Hong Kong. *J Affect Disord*, 49:73-77, 1998.
56. Wesson VA, Levitt AJ, Joffe RT. Change in folate status with antidepressant treatment. *Psychiatry Res*, 53:313-322, 1994.
57. Wilkinson AM, Anderson DN, Abou-Saleh MT. 5-Methyltetrahydrofolate level in the serum of depressed subjects and its relationship to the outcome of ECT. *J Affect Disord*, 32:163-168, 1997.
58. Hasanah CI, Khan UA, Musalmah M. Reduced red-cell folate in mania. *J Affect Disord*, 46:95-99, 1997.

59. Coppen A, Abou-Saleh MT. Plasma folate and affective morbidity during long-term lithium therapy. *Br J Psychiatry*, 41:87-89, 1982.
60. McKeon P, Shelley R, O'Regan S. Serum and red cell folate and affective morbidity in lithium prophylaxis. *Acta Psychiatr Scand*, 83:199-201,1991.
61. Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L The role of pterins and related factors in the biology of early postpartum depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 9(4):295-300, 1999.
62. Carney MW, Edeh J, Bottiglieri T . Affective illness and S-adenosyl methionine: A preliminary report. *Clin Neuropharmacol*, 9:379-385, 1986.
63. Knapp S, Irwin M. Plasma levels of tetrahydrobiopterin and folate in major depression. *Biol Psychiatry*, 26:156-162, 1989.
64. Bottiglieri T, Laundy M. Homocysteine, folate, methylation and monoamine metabolism in depression. *J Neurol. Neurosurg. Psy.* 69:228-232, 2000.
65. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE. Folate, vitB12, homocysteine and depression. *Arch Gen Psy*, 60:618-26, 2003.
66. Penninx BW, Guralnik JM, Ferucci L. Vitamin B12 deficiency and depression. *Am J Psy*, 157:715-21, 2000.
67. Morris SM, Fava M. Depression and folate status in the US population. *Psychother Psychosom*,72:80-7, 2003
68. Tiemer H, Tuijil HR, Hofman A. Vitamin B12,folate and homocysteine in depression. *Am J Psy* 159, 2099-2101, 2002.
69. Beck AT, Kovacs M, Weissman A Assesment of suicide Suicide intention: the scale for suicide ideation. *J Consult Clin Psychology* 47: 343-352,1979.
70. Dilbaz N, Holat H, Bayam G, Tüzer T, Bitlis V İntihar düşüncesi ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirliği. XXXI. Ulusal Psikiyatri Kongresi, İstanbul. s: 40-41, 1995.
71. Küçükibrahimoğlu E, Saygın M, Kaplan K, Ünsal C, Çalışkan M, Terzioğlu B, Gören Z. Fluoksetin ve essitalopramın antidepresan etkilerinde aminoasitlerin rolleri. Basılmamış tez çalışması.

## ÖZGEÇMİŞ

1963 İstanbul'da doğdum. İlk ve orta öğretimim İstanbul'da tamamladım.

1980-1986 yılları arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesini bitirdim.

1987 yılında Konya A.Ç.S. Şube Müdürlüğü'nde mecburi hizmet yaptım.

1988-1992 yılları arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde Ruh ve Sinir Hastalıkları uzmanlık eğitimini tamamladım.

1993 yılında Elazığ Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde mecburi hizmet yaptım.

1994 yılında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde psikiyatri uzmanı olarak çalıştım.

1995-2007 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde psikiyatri uzmanı olarak çalıştım.

İngilizce ve Fransızca bilmekteyim. Evli ve iki çocukluyum. Türkiye Psikiyatri Derneği, Nöropsikiyatri Derneği, Biyolojik Psikiyatri Derneği, Cetad, Kognitif Terapi Derneği, İstanbul Tabip Odası'na üyeyim.



Sağlık Bakanlığı  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Yerel Etik Kurulu

Konu:Proje Onay Başvurusu  
Etik Kurul Protokol no: 06-14

Tarih:11/04/2006

**BAŞHEKİMLİK MAKAMI'NA;**

Hastanemizde, 11/04/2006 tarihinde yapılan Kurul toplantısında aşağıda belirtilen proje; gerekçe, amaç, yaklaşım, yöntemler ve gönüllü bilgilendirme metni açısından incelenip onaylanmıştır.

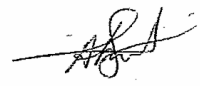
Araştırma Sorumlusu Ve Kurumu: Doç. Dr. M. Zafer Gören / Marmara Üniv.  
Tıp. Fak. Farmakoloji A. B. D.


Araştırma Başlığı: Fluoksetin, Essitalopram veya Paroksetin Kullanan Majör Depresyonlu Hastalarda Plazma Gaba, Glutamin, L- Glutamik Asit, Homosistein, Vitamin B12 ve Folik Asit Değerleri

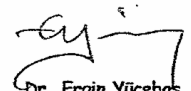
Bilgilerinize sunar, gereğini saygılarımla arz ederim.

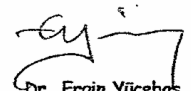
  
Doç. Dr. Hülya Tireli  
Yerel Etik Kurul Başkanı

**Etik Kurul Üyeleri:**

  
Doç. Dr. Ahmet Akıcı  
M.Üni.Farmakoloji A.B.D.


  
Ecz. Melek Çınar  
Başeczacı

  
Dr. Refik Demirtunç  
3.Dah. Kl.Şefi

  
Dr. Ergin Yücebaş  
1. Üroloji Kl. Şef Y.

Bio.Uzm. Sacide Atalay  
Biyokimya Kl.Şef Y.

Dr. Murat Erkan  
Patoloji Uzmanı

  
Dr. Nihal Karatoprak  
Çocuk Sağlığı ve H.Uzmanı



Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı** çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 22 / 10 / 2007

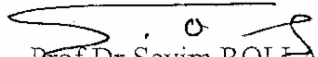
Tez Danışmanı Doç. Dr. Zafer GÖREN .....  
Üniversitesi : Marmara

Üye : Prof. Dr. Kemal BERKMAN .....  
Üniversitesi : Marmara

Üye Doç. Dr. Levent KABASAKAL .....  
Üniversitesi : Marmara

ONAY

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 08 / 11 / 2007 tarih ve 17. sayılı kararıyla onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Sevim ROLAS  
Müdür