

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

PANİK BOZUKLUK VE MAJÖR DEPRESYONLU OLGULARDA
NİTRİK OKSİT VE LİPİD DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. BEYZA TOPALOĞLU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. LEVENT SEVİNÇOK

AYDIN - 2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi tezimin oluşmasında da beni destekleyen ve yetişmemde büyük paya sahip olan Prof. Dr. Levent Sevinçok'a teşekkür ve saygılarımı sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca beni destekleyen ve iyi bir eğitim almamı sağlayan Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ferhan Dereboy'a teşekkür ve saygılarımı sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıları nedeniyle değerli hocalarım Prof. Dr. Erkan Özcan, Prof. Dr. Çiğdem Dereboy ve Doç. Dr. Mehmet Eskin'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında rotasyonda eğitimime katkılarından dolayı Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cahide Aydın, Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Simavi Vahip, Adnan Menderes Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Akyol, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Zahit Bolaman, Prof. Dr. Taşkın Şentürk ve bu anabilim dallarının değerli öğretim görevlilerine ve asistanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca mesai arkadaşlığı yaptığım asistan, hemşire ve psikolog arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında beni destekleyen değerli arkadaşım ve meslektaşım Dr. Bülent Uygur'a, Dr. Nilüfer Gençşimşek'e ve Adnan Menderes Tıp Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. Mukadder Serter'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana güvenen ve yanımda olan değerli ailem, üniversiteden beri her sınavda olduğu gibi bugün de beni destekleyen sevgili eşim ve bana enerji kaynağı olan küçük kızıma teşekkür ederim.

Dr. Beyza Topaloğlu

KISALTMALAR

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NO: Nitrik Oksit

NO₂ : Nitrit

NO₃ : Nitrat

NOS : Nitrik oksit sentetaz

EDRF : Endotel kaynaklı relaksan faktör

BKI : Beden kitle indeksi

eNOS : Endotelyal nitrik oksit sentaz

nNOS : Nöronal nitrik oksit sentetaz

MD: Majör Depresyon

PB: Panik Bozukluk

SK: Sağlıklı Kontrol

HADÖ: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

PAÖ: Panik Agorofobi Ölçeği

TK: Total Kolesterol

SSGE: Selektif Serotonin Geri Alım Engelleyici

5-HT: 5- hidroksi triptamin (Serotonin)

DA: Dopamin

NA: Noradrenalin

NMDA: N-metil-D-aspartat

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
1.GİRİŞ	6
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. LİPİDLER	9
2.1.1. LİPİD METABOLİZMASI	9
2.1.1.1. LİPİDLERİN VÜCUDA ALINMASI VE TAŞINMASI	9
2.1.1.2. PLAZMA LİPİD DÜZEYİ	12
2.1.1.3. SERUM TOTAL KOLESTEROL DÜZEYİNİN FİZYOPATOLOJİK DEĞİŞİMİ	12
2.1.1.4. SERUM LİPOPROTEİN DÜZEYLERİNDE FİZYOPATOLOJİK DEĞİŞMELER	13
2.1.2. KOLESTEROL VE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ	14
2.1.3. MAJÖR DEPRESYON VE LİPİDLER	15
2.1.4. PANİK BOZUKLUK VE LİPİDLER	16
2.2. NİTRİK OKSİT	18
2.2.1. NİTRİK OKSİTİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ	18
2.2.2. NİTRİK OKSİTİN BİYOSENTEZİ	19
2.2.3. NİTRİK OKSİTİN MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNDEKİ FİZYOLOJİK ROLÜ	20
2.2.4. NİTRİK OKSİTİN MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNDEKİ PATOLOJİK ROLÜ	21
2.2.5. NİTRİK OKSİTİN DİĞER SİSTEMLERDEKİ ROLÜ	22
2.2.6. MAJÖR DEPRESYON VE NİTRİK OKSİT	23
2.2.7. PANİK BOZUKLUK VE NİTRİK OKSİT	25
2.2.8. NİTRİK OKSİT DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ	26
2.2.9. NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİ ETKİLEYEN DURUMLAR	27
2.3. NİTRİK OKSİT – LİPİD İLİŞKİSİ	28
3. AMAÇLAR	29
4. GEREÇLER VE YÖNTEM	30
4.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ	30

4.2. LİPİD VE NO DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ	31
4.2.1. KOLESTEROL DÜZEYİNİN SAPTANMASI	31
4.2.2. NİTRİK OKSİT DÜZEYİNİN SAPTANMASI	32
4.3. UYGULANAN PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ	32
4.3.1. HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	32
4.3.2. HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	32
4.3.3. PANİK AGOROFOBİ SKALASI – HASTA ANKETİ	33
4.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEME	33
5. BULGULAR	34
5.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	34
5.2. KLİNİK DEĞİŞKENLER	34
5.3. LİPİD VE NO DÜZEYLERİ İLE KLİNİK DEĞİŞKENLERİN İLİŞKİSİ	34
5.3.1. PANİK BOZUKLUK GRUBUNDA LİPİD VE NO DÜZEYLERİ İLE KLİNİK DEĞİŞKENLERİN İLİŞKİSİ	34
5.3.2. MAJÖR DEPRESYON GRUBUNDA LİPİD VE NO DÜZEYLERİ İLE KLİNİK DEĞİŞKENLERİN İLİŞKİSİ	35
5.3.3. SAĞLIKLI KOTROL GRUBUNDA LİPİD VE NO DÜZEYLERİ İLE KLİNİK DEĞİŞKENLERİN İLİŞKİSİ	36
5.4. NİTRİK OKSİT VE LİPİT DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ	36
6. TARTIŞMA	40
7. SONUÇ	47
8. ÖZET	49
9. KAYNAKLAR	52
10. EKLER	70

1. GİRİŞ

Lipidler organizmada enerji kaynağı, hücre zarının temel bileşeni, adrenal hormonların, cinsiyet hormonlarının ve safra asidlerinin ön maddesi olarak önemli bir rol oynarlar. Lipid metabolizması ile insan davranışları ve duygudurumu arasındaki ilişki ilgi çekici bir konudur. Kolesterol, sinir hücresi yapısı ve işlevlerinde önemli rol oynamaktadır. Serum kolesterol düzeylerindeki değişiklik hücre membranı akışkanlığı ve geçirgenliğini etkilemektedir (1).

Kan lipidlerinin psikolojik etkenlerle koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişkide rol oynadığı bilinmektedir. Psikiyatrik bozukluklarla lipidlerin önemli bir ilişki içinde olduklarının anlaşılmasıyla çalışmalar bu konuyla ilgili çeşitli araştırmalara yönelmiştir. Örneğin, antisosyal kişilik bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, alkol etkisi altında alışkanlık biçiminde suç işleme davranışında bulunan bireylerde saldırganlıkla kan kolesterol düzeyinin düşüklüğü arasında anlamlı bir ilişki olduğu bilinmektedir (2-8). Majör Depresyon (MD) dışında bipolar bozukluk (BPB), şizofreni ve postpartum depresyonda da serum kolesterol düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (9-12). İntihar girişimi olan hastalarda serotonin (5-HT) ve kolesterol düzeyleri intihar girişimi olmayan kişilere göre anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır (13-20).

Şimdiye kadar yapılan birçok araştırmanın sonuçlarına göre, MD'de, Panik Bozuklukta (PB) ve Yaygın Anksiyete Bozukluğunda (YAB) lipid düzeylerinde çeşitli değişiklikler gerçekleşmektedir (21-34).

MD ve PB hastalarında lipid metabolizmasındaki anormallikler konusunda çok sayıda araştırma yapılmış olmasına karşın bu hasta gruplarında Nitrik Oksit (NO) düzeylerine ilişkin veriler yetersizdir. NO endojen ve çok labil bir gazdır. NO merkezi sinir sisteminde (MSS) nörotransmitter ve hücre içi ikincil mesajcı olarak görev yapar. Kendine özel difüzyon yeteneği sayesinde beyinde yaygın ve önemli bir görev üstlenir. Periferde ise trombositlerin adezyon ve

agregasyonunun inhibisyonu eder, vasküler tonus regülasyonu, bronşiyal tonus regülasyonunda etkilidir ve immun sistemde rol oynar. NO, hipokampus ve diğer beyin alanlarında, sinaptik plastisitede etkilidir. Bu nedenle emosyonel ve davranışsal fonksiyonlarda kilit role sahiptir. NO bellek, konvülziyon, serebral iskemi, nosisepsiyon, öğrenme davranışı, retinada ışık sinyallerini iletme, şizofreni, yeme bozuklukları, BPB, bağımlılık, santral seviyedeki durumlarda da rol aldığı ileri sürülmüştür (35). Biyolojik sistemlerde NO'nun fonksiyonu iki ucu keskin bıçak gibidir. NO düşük konsantrasyonlarda hücre sel denge oluştururken, yüksek konsantrasyonlarda sitotoksikite gözlenir.

MD'de endotelial NO üretiminin azaldığı bildirilmiştir. Buna bağlı olarak trombosit reaktivitesi ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı ve MD'de görülen HPA hiperaktivitesine bağlı olarak artan kortizol düzeyleri nedeni ile ateroskleroz gelişiminin hızlandığı ileri sürülmüştür. Bu nedenle damar endotelindeki hasarının arttığı ve kortizol nedeniyle, endotel hücrelerindeki endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) düzeylerinde 'down regülasyon' olduğu bildirilmiştir (36). Suzuki ve arkadaşları MD'li hastalarda anksiyete bozukluklu hastalar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında NO düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (37).

Bazı çalışmalarda MSS'deki hücre dışı 5-HT seviyesini NO'nun modüle ettiği bildirilmiştir (38). Panik atakta 5-HT'nin rolü önemlidir. NO oksidatif mekanizmalarda rol alır. Artmış NO üretimi oksidan stresi azaltır. PB oksidatif strese yol açabilir. PB'de oksidatif stresi azaltmak için NO donörleri ve antioksidanların kullanılması gelecekte alternatif seçenekler olabilir. PB'de NO değerlendirilmesine yönelik yapılan çalışmalar kısıtlı özellik ve sayıdadırlar. NO üretimindeki diüurnal varyasyonun PB'de değiştiği, remisyonda yeniden diüurnal varyasyon başladığı ileri sürülmüştür. Bu çalışma serum NO düzeyinin PB'yi değerlendirmede iyi bir marker olduğunu düşündürmektedir (39).

Literatürde lipid düzeyleri ile NO ilişkisine dair olarak yüksek LDL kolesterol düzeylerinin varlığında, LDL'nin okside olması ile aterosklerozun başladığı, okside olan LDL'nin nitrik oksit

sentetaz (NOS) aktivitesini bozarak NO üretimini azalttığı ve endotel disfonksiyonu ile ateroskerozu hızlandırdığı bildirilmiştir (40). Ateroskleroz için risk faktörü olarak bildirilen düşük HDL kolesterol düzeylerinden yola çıkılarak, yüksek HDL düzeylerinin NO sentezini arttırarak aterosklerozdan koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (41). Ancak şimdiye kadar çeşitli psikiyatrik hastalıklarda lipid düzeylerini ve NO düzeylerini değerlendiren çalışmalar içinde her ikisinin birlikte değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu uzmanlık tezinin amacı;

- 1) PB ve MD hastalarında NO ve lipid düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olup olmadığını,
- 2) Her iki hastalık grubunda NO düzeyleri ile lipid metabolizması arasında ne gibi bir ilişki olabileceğini,
- 3) NO'nun MD ve PB tanısı için bir belirteç olup olamayacağını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LİPİDLER

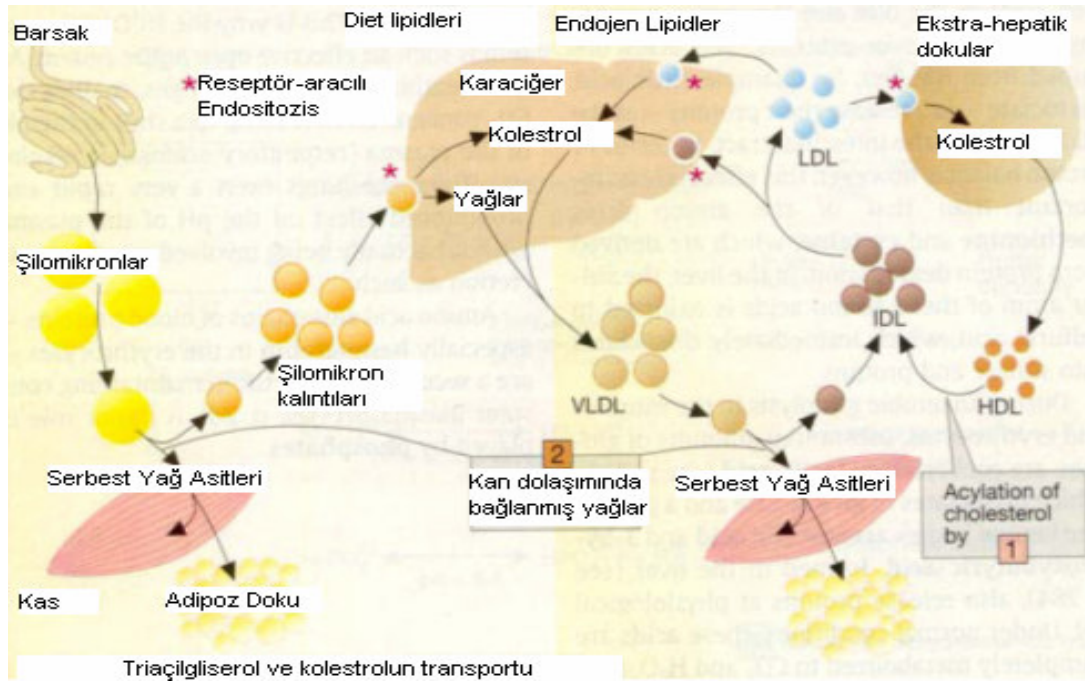
2.1.1. LİPİD METABOLİZMASI

2.1.1.1. LİPİDLERİN VÜCUDA ALINMASI VE TAŞINMASI

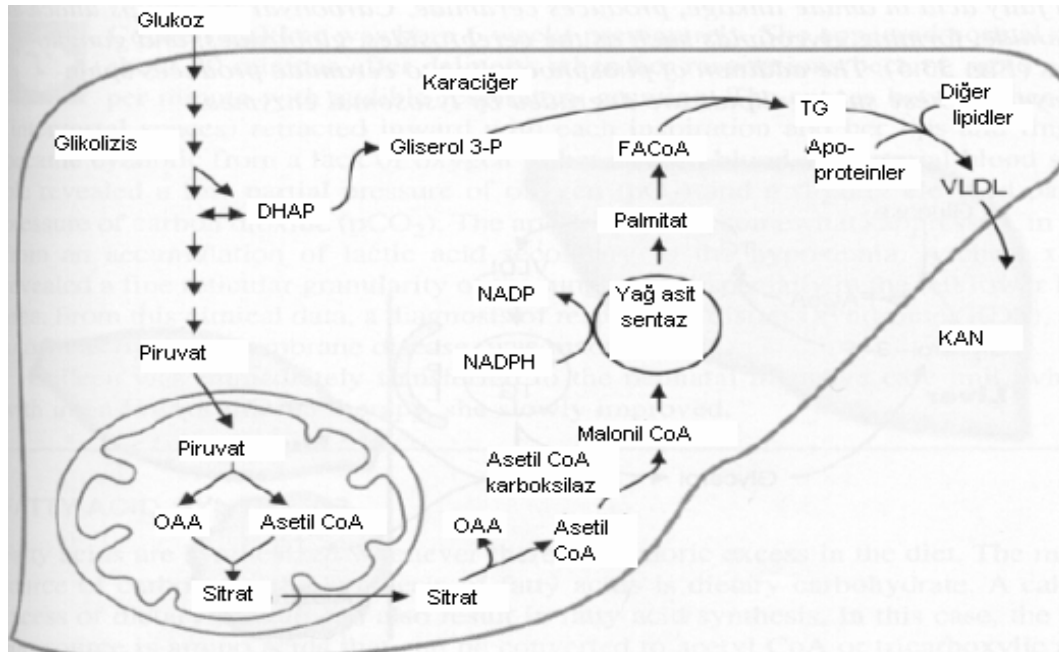
Besin maddelerinin büyük bir kısmı önemli oranda lipid içerir. Lipidler, yağlı yiyecek ve içeceklerde, ette bulunurlar ki günlük diyet 15-40 g kadar lipid içerir. Diyetteki lipidlerin büyük çoğunluğu trigliserid (TG), az bir kısmı da fosfolipid, kolesterol ve kolesterol esteridir. Lipidlerin sindirimi ve emiliminden sonra, ince bağırsak mukoza hücresinde 2-monogliseridlerden ekzojen trigliseridler oluşur. Bu ekzojen trigliseridler, az miktarda serbest kolesterol, kolesterol esteri ve fosfolipid ile bir araya gelirler, bir protein tabakasıyla da kaplanarak suda çözünebilir ve transport edilebilir şilomikronları oluştururlar. Şilomikronlar da lenf sistemi yoluyla dolaşıma katılırlar. Şilomikronlarda ağırlıkça %2 oranında protein, %1 oranında serbest kolesterol, %3 oranında kolesterol esteri, %9 oranında fosfolipid, %85 oranında trigliserid bulunur. Lipidlerin emiliminden sonra duktus torasikusta süt beyazlığında şilus görülür. Şilusun beyazlığı içerdiği şilomikronlardan ileri gelir. Şilomikronlar başlangıçta ApoB-48 ve ApoA içerir. Daha sonra dolaşım sürecinde HDL ile etkileşme sonucunda ApoE ve lipoprotein lipazı aktive eden ApoC-II apolipoproteinleri şilomikronlara katılır. Karaciğerde şilomikron kalıntılarından VLDL'ler oluşur ve bunlar da dolaşıma verilirler (Şekil 1).

Yakıt olarak hemen gerekenden daha fazla yağ asidi veya karbonhidrat bulunduğu durumlarda, karaciğerde yağ asitlerinden veya karbonhidratlardan sentezlenen endojen trigliseridlerden de VLDL yapılmakta ve kana verilmektedir (Şekil 2).

Şekil 1

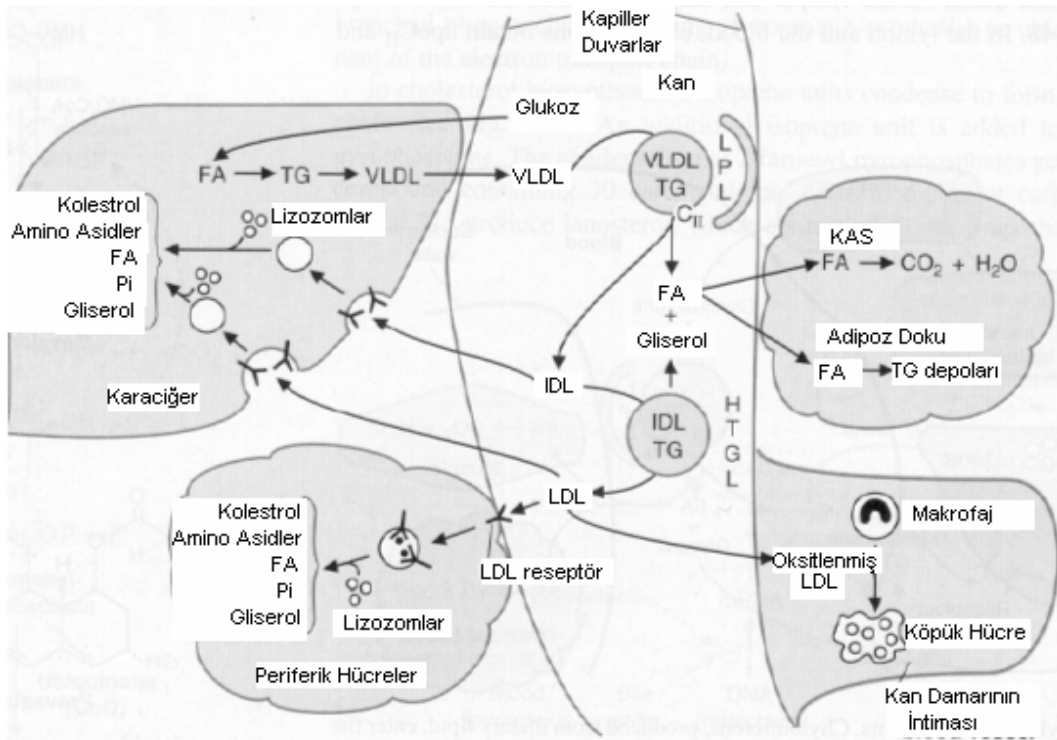


Şekil 2



ApoC-II, lipoprotein lipazı aktive ederek VLDL trigliseridlerinden serbest yağ asitlerinin saliverilmesine neden olur. Böylece lipid içeriği gittikçe azalan VLDL'ler, yaklaşık olarak eşit miktarlarda trigliserid ve kolesterol içeren ara dansiteli lipoprotein (IDL) ve daha sonra düşük dansiteli lipoprotein (LDL) haline değiştirilirler. Lipoprotein lipaz (LPL) vasıtasıyla şilomikronlardan ve VLDL'lerden saliverilen yağ asitleri, yağ doku hücrelerinde trigliseridler (TG) olarak depolanırlar. Beslenme sırasında veya tokluk durumunda yağ doku hücrelerinde depolanan TG'ler, açlık durumunda hormona duyarlı lipaz ve diğer lipazlar vasıtasıyla yağ asitleri ve gliserole hidroliz edilmektedirler (Şekil 3).

Şekil 3



LDL'ler, trigliserid içerikleri çok az, kolesterol ve kolesterol esterlerinden çok zengin lipoproteinlerdir. LDL'lerin temel apolipoproteinleri ApoB-100'dür. LDL'ler, kolesterolü karaciğerden başka dokulara taşırlar. Ekstrahepatik doku hücrelerinde bulunan spesifik yüzey reseptörleri, ApoB-100'ü tanıyarak LDL'lerin hücre içine alınmalarını sağlarlar. Ekstrahepatik

doku hücrelerinde LDL'ler yıkılırlar ve kolesterol veya bir kolesterol türevi oluşur.

Karaciğerde ve ince bağırsak duvarlarında sentezlenen bir önemli lipoprotein sınıfı HDL'lerdir. HDL'ler, ağırlıkça %55 oranında protein (ApoA-I, ApoA-II, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III, ApoD, ApoE apolipoproteinleri), %2 oranında serbest kolesterol, %15 oranında kolesterol esteri, %24 oranında fosfolipid, %4 oranında trigliserid içerirler. Yeni sentezlenen HDL, diskoid şekillidir; ApoA-I, ApoA-II, lesitin ve serbest kolesterol içerir. Yeni sentezlenen HDL, dolaşım sırasında diğer lipoproteinlerden kolesterol esterlerini alır. Ayrıca yeni sentezlenen HDL' nin yüzeyindeki lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) da serbest kolesterol ile lesitinden, kolesterol esteri ve lizolesitin oluşturur. Yeni sentezlenen HDL, yapısındaki kolesterol esterlerinin artmasıyla küre şeklinde olgun HDL'ye dönüşür. Dolaşım sırasında kolesterolden zenginleşen HDL, karaciğere dönünce kolesterolünü karaciğerde bırakır. HDL'nin kolesterolü özellikle damar endoteli gibi dokulardan karaciğere taşıma fonksiyonu antiaterojenik etki oluşturur.

2.1.1.2. PLAZMA LİPID DÜZEYİ

Sağlıklı bir erişkinin kan plazmasında 8-10 saatlik açlıktan sonra total olarak %400-700 mg kadar lipid bulunur. Bunun %25'i trigliserid, %140-200 mg'ı kolesterol ve %160 mg kadarı fosfolipiddir. Plazmadaki kolesterolün 2/3'ü yağ asitleriyle esterleşmiştir, 1/3'ü serbest haldedir. Plazmada yağ asitleri az miktarda bulunurlar. Plazmada az miktarda bulunan yağ asitleri hızlı bir metabolik değişim hızına sahiptirler.

2.1.1.3. SERUM TOTAL KOLESTEROL DÜZEYİNİN FİZYOPATOLOJİK DEĞİŞİMİ

Serum total kolesterolünün normal düzeyi cinsiyete ve yaşa göre değişmektedir. Serum kolesterol düzeyine diyetin ve hormonların etkisi vardır. Sağlıklı erişkin kişilerde son yemekten

8-10 saat sonra serum total kolesterolü %75'i kolesterol esterleri şeklinde %25'i serbest kolesterol şeklinde olmak üzere %140-200 mg kadardır. Kan total kolesterolü yemekten 1-2 saat sonra artmaya başlar. 4-5 saat sonra %10-20 oranında artarak maksimal düzeye erişir, 12-16 saat sonra açlık düzeyine iner. Yağlı diyet kolesterol emilimini artırır, bitki sterinleri ise kolesterol emilimini azaltırlar. Doymuş yağ asidleri plazma kolesterol düzeyini yükselterek ateroskleroza neden olabilirler. Doymamış yağ asidleri ise kolesterol emilimini ve sentezini azaltıp yıkılımını artırarak plazma kolesterolünü normal sınırlarda tutarlar.

2.1.1.4. SERUM LİPOPROTEİN DÜZEYLERİNDE FİZYOLOGİK DEĞİŞMELER

Serum LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerindeki değişimler, aterosklerotik kalp hastalığı riski bakımından önemlidir. Serum LDL-kolesterol düzeyinin %130 mg'dan düşük olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski, %130-160 mg arasında olması orta riski, %160 mg'dan yüksek olması yüksek riski ifade eder. Serum HDL-kolesterol düzeyinin %45 mg'dan yüksek olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski, %35-45 mg arasında olması orta riski, %35 mg'dan düşük olması yüksek riski ifade eder. Aterosklerotik kalp hastalığı riskinin belirlenmesi için bazı oranlar daha değerlidir: LDL-kolesterol/HDL-kolesterol oranının 3'ten küçük olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski, 3-4 arasında olması orta riski, 4'ten büyük olması yüksek riski ifade eder. Total kolesterol/HDL-kolesterol oranının erkekte 3,8'den kadında 3,1'den küçük olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski, erkekte 3,8-5,9 arasında kadında 3,1-4,6 arasında olması orta riski, erkekte 5,9'dan kadında 4,6'dan büyük olması yüksek riski ifade eder (42).

2.1.2. KOLESTEROL VE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ

Kolesterol hücre membranının bir parçası ve miyelinin temel komponentidir. Kolesterolün sinaps oluşumu, fonksiyonu ve stabilizasyonunda vital önemi olduğu ileri sürülmüştür (43). Artan kanıtlara dayanılarak kolesterolün sinyal molekül regülasyonu ve reseptör fonksiyonunun modülasyonunda rol aldığı ileri sürülmüştür (44,45). Beyinde kolesterolün büyük kısmı miyelin de bulunur. Daha az bir kısım glial hücre ve nöronların membranında bulunmaktadır. Kolesterol kan-beyin bariyerini geçememektedir. Beyin kolesterolünün büyük kısmı insitu olarak sentezlenir. Küçük bir kısım plazmadan kolesterol veya prekürsörlerinin transferi ile gerçekleşmektedir (46). Bununla birlikte rodent çalışmalarının sonucunda periferik ve beyin kolesterolünün bağımsız olarak regüle edildiği ileri sürülmüştür (47,48).

Serotonin MSS'deki fonksiyonlarından biri davranışsal impulsların baskılanmasıdır. Agresyon ve intihar davranışı ile düşük serotonin düzeylerinin ilişkisi bilinmektedir (13-16). Benzer şekilde intihar ile düşük kolesterol düzeyleri arasında da ilişki bildirilmiştir (17-20). Engelberg düşük serum kolesterolünün, 5-HT reseptör sayısını azaltarak, agresyonun kontrolünün zayıfladığını ileri sürmüştür (49). Serum kolesterolü ile serotonin arasındaki ilişkiyi araştıran Stegman ve arkadaşları, düşük serum kolesterolü olan erkeklerde düşük serotonin konsantrasyonu olduğunu bulmuşlar ve belki de serotonin metabolizmasının kolesterol düzeyi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (50).

Yapılan postmortem bir çalışmada 15 BPB, 15 MD, 15 şizofreni hastası ve 15 sağlıklı kontrol vizüel alan korteks örnekleri alınarak kolesterol prekürsörleri ve metabolitleri ölçülerek beyin kolesterolü değerlendirilmiştir. MD grubunda kolesterol düzeyleri sağlıklı kontrollerden %13, BPB grubunda ise %10 düşük bulunmuştur. Düşük serum kolesterol düzeyleri ve sinapslarda azalmanın Duygudurum Bozukluğu gelişiminin patofizyolojisinde yer aldığı ileri sürülmüştür (51). Serbest kolesterolün temel taşıyıcısı olan Apo E düzeylerinin BPB'de

prefrontal kortekste sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak depresif hastalarda henüz Apo E düzeyine ilişkin bilgi yoktur (52).

2.1.3. MAJÖR DEPRESYON VE LİPİDLER

Majör depresyonda kan lipid düzeyi ile ilgili bulgular çelişkilidir. Çalışmaların çoğu depresif hastalarda serum toplam kolesterol düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermektedir (21-26). Bazı çalışmalarda MD'de düşük HDL düzeyleri, yüksek TK/HDL ve LDL/HDL düzeyleri bildirilmiştir (22,27,28). Depresif hastalarda daha düşük LDL ya da daha yüksek HDL kolesterol düzeyleri saptanmıştır (21,23). Bazı çalışmalarda ise MD ile serum kolesterol düzeyi arasında bir ilişki bulunmamıştır (53,54). Bir çalışmada ise serum kolesterolü depresyonlu hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (55). Bu çalışmada sağlıklı kontrol ve MD gruplarında TG düzeylerinde fark bulunmamıştır. Plazma kolesterol ve TG düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır. Glueck ve arkadaşları, MD hastalarında yüksek TG düzeyi olduğunu bildirmiştir (56). Ancak diğer çalışmalarda MD ve sağlıklı kontroller arasında TG düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır (23,57). Bunlara ek olarak Huang ve Chen, MD hastalarının alt gruplarında lipid profilinde bir farklılık olup olmadığını araştırmış, atipik ve melankolik özellikler gösterenler arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Huang ve arkadaşları atipik ve melankolik depresyon tiplerini ayırabilmek için TG, VLDL, HDL düzeylerinin biyolojik birer belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir (58). Ancak Huang başka bir çalışmada bu bulguları tekrar elde edememiştir (59). Huang ayrıca MD hastalarında tek ve yineleyici depresif dönemleri olanlarda lipid profilinde anlamlı bir fark olmadığını bulmuş, ancak bayan depresif hastalarda akut fazda düşük HDL ve yüksek VLDL, TG düzeyleri bulunmuştur (59).

Maes ve arkadaşları MD'de kolesterol transport bozukluğu hipotezini ileri sürmüştür (22). Diğer hipotezler kolesterol-serotonin ilişkisi endotoksin-lipoprotein ilişkisi ve insülin rezistansıdır (49,60-64).

Bazı çalışmalarda MD'de düşük kolesterol düzeyi ile doku hasarı ve intihar sonucunda ölüm riskinin ilişkili olduğunu bildirilmiştir (65-68). Böyle bir ilişkiyi bulamayan çalışmalar da vardır (26,69-72).

MD'de kolesterol düzeylerinin, tedaviye yanıtızsızlık riski için yardımcı ve antidepresana klinik yanıtın bir belirteci olabileceği ileri sürülmüştür (73). Düşük kolesterol düzeyleri, 5-HT işlev bozukluklarıyla ilişkilendirilmektedir. Bu temele dayanarak düşük kolesterolü olanlar, tedaviye kötü yanıtı olabilir. Ancak bu çalışmada beklenenin aksine, fluoksetin tedavisine yanıtızsız hastalarda, kolesterol düzeyi yüksek olanlar daha fazla bulunmuştur.

2.1.4. PANİK BOZUKLUK VE LİPİDLER

Bajwa ve arkadaşları öyküsünde YAB, sosyal fobi, PB gibi anksiyete bozuklukları olan MD'li hastalarda kolesterol düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (74). Kuczmierczyk ve arkadaşları da tek başına YAB olgularında kolesterol ve trigliserid düzeylerinin olduğunu bulmuşlardır (75). Sevinçok ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MD, YAB ve MD+YAB tanımlı hastalarda kolesterol ve trigliserid düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. MD+YAB grubunda kolesterol ve trigliserid düzeylerinde MD, YAB ve kontrollere göre daha yüksek bulunmuş. YAB'ye eşlik eden depresyonun kan lipid düzeylerini azaltmadığı, aksine ikisinin birarada bulunduğu durumlarda kan lipid düzeylerinin arttığı ileri sürülmüştür (34).

Birçok çalışmada PB'si olan kişilerde toplam kolesterol ve TG düzeylerinin normal kişilere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (29-32). Agargün ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PB'li hastalarda özellikle uykuda panik atağı olanlarda, uykuda panik atağı olmayanlar ve sağlıklı kontrollere kıyasla TK düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (76). Yapılan başka bir

çalışmada 47 PB hastasında farmakoterapi öncesi ve sonrası TK düzeyleri değerlendirilmiş. Farmakoterapiyi takiben TK düzeylerinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (30). Bajwa ve arkadaşları, PB hastalarında sağlıklı kontroller ve MD hastalarından serum kolesterol düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu bildirmiştir (74). Hayward ve arkadaşları da benzer şekilde ama sadece kadın PB hastalarında daha yüksek kolesterol düzeyleri olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu çalışmada panik atak sıklığı ile TK düzeyleri arasında anlamlı bir bağlantı olduğu bulunmuştur (29). Reifman ve Windle'nin bulguları Bajwa ve Hayward'ı desteklememiştir. Onlar MD, PB ve YAB hastalarında kolesterol düzeylerinin benzer olduğunu bildirmişlerdir (77). Lacerda ve arkadaşları 41 PB, 23 YAB, 21 MD hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada, bu üç grup arasında serum kolesterol düzeylerinde anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (78). Yapılan diğer bazı çalışmalarda da PB'de TK düzeylerinde anlamlı bir yükseklik olmadığı bildirilmiştir (77,79-81). Literatürde, panik semptomları ile TK düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmada, son bir aydır ilaç almayan 103 PB hastasında, artmış serum TK düzeyi ile sadece ölüm korkusu arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar buna sebep olarak ölüm korkusu yaşayan hastaların yaşamayanlara göre daha fazla subjektif strese maruz kalmış olabileceklerini, daha fazla otonomik uyarılmışlık ve noradrenerjik aktiviteye sahip olabileceklerini ileri sürmüşlerdir. Artmış noradrenerjik fonksiyon lipoprotein lipazın indüklenmesi ile TK düzeylerinde artışa yol açabileceği belirtilmiştir (82). Boston ve arkadaşları PB'li hastalarda artmış kolesterol düzeylerinin, artmış otonomik uyarılmışlıkla ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (1). PB'de artmış noradrenerjik aktivite daha önceki bazı çalışmalarda da bildirilmiştir (83,84). Artmış noradrenerjik aktiviteye bağlı olarak lipoprotein lipazın indüklendiği belirtilmiştir (29). Daha önce yapılmış olan çalışmalarda doğal ve deneysel olarak indüklenen stres sonucu TK düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir (85-87). PB'de serum kolesterol düzeyi ile intihar eğilimleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir

çalışmada intihar eğilimleri olan ve olmayan PB hastalarında TK ve LDL düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (88).

2.2. NİTRİK OKSİT

2.2.1. NİTRİK OKSİTİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

NO önceleri basit bir atmosfer atığı olarak düşünülmekteydi. Ancak 1987 yılında, damar endotelinden endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) olarak bilinen yapının izole edilmesi sırasında NOS keşfedilmiş ve daha sonraki yıllarda EDRF'nin NO olduğu tespit edilmiştir (89,90). İnsan ve hayvanların da NO üretebildiklerinin ortaya konması ile 1987 yılına kadar insan vücudunda bulunuş nedeni ve metabolizması hakkında çok az şey bilinen NO'nun fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolü anlaşılmış ve 1992'de yılın molekülü seçilmiştir (91). Önceleri taşıdığı ortaklanmamış elektronu nedeniyle serbest radikal olduğu için zararlı bir molekül olarak nitelendirilen NO'nun, aslında kan basıncını ve vazodilatasyonu dengede tutan önemli bir molekül olduğu bildirilmiştir (92).

NO'nun birçok memeli hücre ve dokusunun fonksiyonlarını düzenlemede rol aldığı da bilinmektedir (93). NO renksiz bir gazdır. Yüksek konsantrasyondaki NO oksijensiz ortamda oldukça stabil olup suda erime özelliği gösterirken, düşük konsantrasyondaki NO oksijen varlığında dahi stabildir. Havadaki NO, kısa sürede O₂ ile oksitlenerek nitrojen dioksite (NO₂) dönüşür. NO₂ dokular için oldukça zararlı bir bileşiktir. NO'nun üzerinde yük taşımaması ve çiftlenmemiş elektron bulundurması, hücreden hücreye hiçbir bariyer ile karşılaşmadan kolaylıkla geçmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda NO, taşıdığı çiftlenmemiş elektron nedeniyle radikal molekül olarak isimlendirilmektedir. Diğer serbest radikaller her konsantrasyonda hücreler için zararlıyken NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol almaktadır. Ancak aşırı ve kontrolsüz NO sentezi hücreler için zararlı olmaktadır. NO bu özellikleri ile çok ideal bir fizyolojik haberci molekülü özelliği kazanmaktadır (94). Her ne

kadar NO sinir sisteminin atipik nörotransmitteri olarak tanımlansa da ikincil mesajcı veya hormon olarak kabul etmek daha uygun görünmektedir (95,96). NO diğer serbest radikaller gibi çok kısa yarılanma süresine sahip olup 2-30 saniye içinde daha stabil bir yapı olan nitrate oksitlenir (97,98). NO'nun son ürünleri nitrit (NO₂) ve nitrat (NO₃) biyolojik sıvılarda ölçülebilir. NO üretiminin *in vivo* ve *in vitro* belirteci gibi kullanılmaktadır (99). NO klasik nöromediatörlerden farklı olarak nöronlarda veziküller içinde depo edilmez, üretilen NO hemen nöron dışına salınır ve lipofilik olması nedeniyle salınıldığı hücrenin çevresinde nispeten geniş bir alana yayılır; hücre ve sinir uçlarının içine kolaylıkla girerler (100,101).

2.2.2. NİTRİK OKSİTİN BİYOSENTEZİ

NO, moleküler oksijenin var olduğu şartlarda, L-arginin'in, NOS olarak bilinen enzimler tarafından L-sitrülin'e dönüştürülmesi esnasında meydana gelmektedir. NO, NOS familyasının katalizlediği stereospesifik ürün olarak ortaya çıkar (90). NO, L-argininden sitrulin oluşumu sırasında, L-argininin guanidin nitrojen grubunun hidroksilasyonu ile oluşan bir ara üründür. Bu reaksiyon bir dizi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından katalize edilir (102). Nitrik oksit sentaz (NOS) vücudun çok değişik dokularından (damar endoteli, beyin, makrofaj, üriner sistem dokuları) izole edilerek fizyokimyasal ve kinetik özellikleri incelenmiştir (103-106). NOS izoformları, nNOS (NOS1), nöronal dokuda bulunur. iNOS (NOS2), makrofajlarda bulunur. eNOS (NOS3), kan damarlarındaki endotel hücrelerinde bulunur. NOS 1 ve 3, Ca ile regüle olur. NOS2 sitokinler ile indüklenir.

NO'nun serumda belirli seviyesini koruması insan sağlığı açısından önemlidir, çünkü düşük miktarlardaki NO beyinde düzenleyici ve nöronal aktiviteyi koruyucu etki yaparken, yüksek miktarlardaki NO'nun beyin hücrelerini öldürdüğü bildirilmektedir (107,108).

2.2.3. NO'NUN MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNDEKİ FİZYOLOJİK ROLÜ

NO santral ve periferik sistemde hem serbest oksijen radikali, hem de nörotransmitter olarak işlev gören bir gazdır. NO hücre içi cGMP konsantrasyonunu arttırarak fizyolojik etki göstermektedir. Glutamat tarafından indüklenen sinirsel ileti işleminde NO'nun nörotransmitter olarak rol oynadığı kanıtlanmıştır (109,110). MSS'de spesifik glutamat reseptörünü etkileyen NMDA ile stimüle edilen beyin hücreleri EDRF benzeri maddeler sentezlerler. Bu maddelerden biri de NO'dur (111). NO periferik ve merkezi sinir sisteminde nörotransmitter gibi rol oynayarak sinirlerden impuls geçişini etkiler (101). Bu bileşikler henüz tam olarak transmitter sınıfında değerlendirilmemektedir. Çünkü sinaptik veziküllerde sentez edilmezler, gaz olarak sentezlenip serbestleştikleri yerden uzaklara ulaşabilirler. Uzaktaki hücrelerin G proteinlerini aktive ederler ve taşıyıcıları etkilerler. Beyin NOS aktivasyonunda NMDA reseptörlerinin vital rol aldığı ileri sürülmüştür (112). MSS'de NO'nun sentezi NMDA reseptörlerinin Glutamat tarafından aktivasyonu ile olmaktadır. İnvitro spesifik reseptör stimülasyonu sonrasında postsinaptik olarak NO salınır. Bu presinaptik nöronları etkiler. Bu etki glutamat salınımını daha fazla arttırmakta, sonuçta sinaptik geçiş artmaktadır. Glutamatın salgılanması NMDA reseptörlerini stimüle eder. Bu da ilişkili olduğu PSD95 proteini ile nNOS'u aktive eder. Burada sentez edilen NO daha sonra üç boyutlu olarak dağılarak monoaminerjik varikozitlere ulaşır. Monoaminlerin gerçek hücre dışı konsantrasyonları salgılanma ve geri alım dengesine bağlıdır. Dolayısıyla NO'nun taşıyıcıları inhibe etmesi sonucunda hücre dışı sıvıda monoamin konsantrasyonu artar.

NO, membranlara kolayca nüfuz edebilme gibi fizikokimyasal özellikleri nedeni ile sinaps dışı etkileşimlerin ideal bir mediatörüdür (113). Her ne kadar yarı ömrü sadece birkaç saniye olsa da bu kısa sürede birkaç yüz mm yol alabilir ve daire şeklinde yaklaşık 300-350 µm çapında bir alanın işlevini etkileyebilir (110). Bu mesafe sinaptik yarığın çapı ile (20nm) veya bir hücrenin hacmi ile (birkaç µm³) karşılaştırıldığında, nNOS tarafından postsinaptik olarak üretilen NO'nun

sinapsların etrafında bulunan çok sayıdaki nöronun işlevini etkileyebilir. Elde edilen veriler NO'nun monoamin aracılı iletimin düzenlenmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Diğer mekanizma ise NO'nun monoaminlerin işlevini inhibe etmesidir. Striatal kesitlerden DA'in elektriksel uyarılar ile salınımı bir NOS inhibitörü olan L-NAME tarafından azaltılmıştır (114). Bu bulgular akson terminallerinden salgılanan glutamatın, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu üzerinden NO üretimini arttırdığını göstermektedir. NO artışı komşu sinapslardan glutamat ve diğer transmitterlerin salgılanmasını arttırdığından, NO'nun aynı zamanda NMDA ile indüklenen nörotransmitter salınımının modülasyonunda görev aldığı söylenebilir (115).

NO'nun MSS'nin nörolojik gelişim sürecinde de etkili olduğu bilinmektedir (116). NO'nun beyin gelişiminde ve yetişkin beyin fonksiyonlarının gerçekleştirilmesinde etkili olduğu yapılan araştırmalar sonucu tespit edilmiştir (117). NO merkezi sinir sisteminde hafıza oluşumu, denge, uyarı geçişi, koku alma gibi birçok fonksiyonları destekleyen bir nörotransmitter olarak fonksiyon göstermektedir (109). NO'nun NA ve DA salınımı, bellek ve öğrenme, serebrovasküler sistemin ve nosiseptif duyuların düzenlenmesi, koku alma, yemek yeme gibi bir çok fizyolojik işlevin gerçekleşmesinde rolü vardır.

2.2.4. NO'NUN MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNDEKİ PATOLOJİK ROLÜ

Eksite edici aminoasidlerin aşırı salınımı (glutamat ve aspartat) konvülsiyon ve nörotoksisiteye neden olmaktadır (118). Bu aminoasidler ile reseptörlerin uyarılması ve sonrasında NOS'un aktivasyonu, serebral iskemi ve epilepsi gibi durumlarda aşırı NO sentezi ve nöral defektlere neden olduğu ileri sürülmüştür. Ancak bulgular henüz net değildir (119). Beyinde mikroglial hücreler, indüklenebilen tip NOS sentezleyebilir. Bu hücreler AIDS'teki hafıza kaybı, Parkinson, Alzheimer ve Multiple Skleroz patogenezinde rol alır. NO'nun bellek, konvülsiyon, serebral iskemi, nosisepsiyon, öğrenme davranışı, retinada ışık sinyallerini iletme gibi merkezi seviyedeki olaylarda da rol aldığı ileri sürülmüştür (35). Ayrıca son yıllarda

NO'nun depresyon, bipolar afektif bozukluklar, şizofreni, otizm ve migren gibi nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolü de araştırılmaya başlamıştır (37,120-124).

2.2.5. NİTRİK OKSİTİN DİĞER SİSTEMLERDEKİ ROLÜ

Biyolojik sistemlerde NO'nun fonksiyonu iki ucu keskin bıçak gibidir. NO düşük konsantrasyonlarda hücre sel denge oluştururken, yüksek konsantrasyonlarda sitotoksisite gözlenir. Sonuç olarak NO'nun koruyucu etkisi ile toksik etkisi arasındaki dengeyi sağlayan süperoksid konsantrasyonudur (125). Endotel kaynaklı NO, damar düz kaslarının gevşemesini sağlayarak kan akışı ve basıncının ayarlanmasını sağlamaktadır. Bu etki sistematik dolaşım da ve lokal olarak ta kalp, beyin karaciğer, gastrointestinal sistemlerde gözlenebilmektedir (94,126). NO, normal kan basıncı dengesinin sürdürülmesinde esas rol oynamaktadır. Vasküler sistemde, hemoglobin ve eritrosit, NO aktivitesinin düzenlenmesinde kritik bir fonksiyon göstermektedir (127). Kardiyovasküler patoloji ve regülasyonda, endotel yada trombositlerden üretilen NO major rol alır. NO sentezinin aksamasının hipertansiyona neden olduğu bildirilmiştir (128). Endotel kaynaklı gevşemenin hipertansiyonlu hastalarda azaldığı bildirilmiştir (129).

NO sistematik dolaşımın regülasyonunu sağlar. Kalp, karaciğer, beyin gibi organlarda lokal dolaşım da regüle eder (130). Nonkolinerjik ve noradrenerjik terminallerden salınan NO, vazodilatatör etkileri ile kan basıncı ve akışını düzenlemektedir. (94, 104). NO sadece endotelde vazodilatasyon yanıtından sorumlu değil, aynı zamanda düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, LDL oksidasyonunu, ve kalp kasılmasının düzenlenmesi gibi olaylara da katılmaktadır. NO'nun bu fonksiyonları guanilat siklazın aktivasyonu, hücre içi siklik GMP konsantrasyonun artışı ile oluşmaktadır (94,130). NO, trombosit adezyon ve agregasyonunu da inhibe eder (131,132). Ayrıca trombositler de NO sentez ederek trombosit aktivasyonunun kontrolüne katkıda bulunurlar (133).

NO'nun çok önemli diğer bir etkisi de lökosit aktivasyonunu engelleyerek lökositlerin

damar duvarı ile karşılıklı etkileşimini engellemesidir (133). Pulmoner sistemde NO'nun etkilerine dair yapılan çeşitli çalışmalarda, bazı akciğer hastalıklarında hastaya NO verilmesinin pulmoner hipertansiyonu düzelttiği bildirilmiştir (134). Gastrointestinal sistemde NO, sfinkterlerin gevşemesine yol açarak organların fizyolojik fonksiyonlarının regüle edilmesine katkıda bulunur (135). Periferik sinir sisteminde ise noradrenerjik ve nonkolinerjik sinirleri etkileyerek vazodilatasyon, solunum, genitoüriner ve gastrointestinal fonksiyonların regülasyonuna katkıda bulunur (135). NO, korpus kavenosumun gevşemesi ile penis ereksiyonunu sağlar (136). NO, penis ereksiyonunun önemli bir modülatörüdür (137). Makrofaj kaynaklı NO, bakteri, parazit ve tümör hücrelerinde sitotoksik etki yapmaktadır (138).

2.2.6. MAJÖR DEPRESYON VE NİTRİK OKSİT

MD'nin patofizyolojisinde MSS'deki NO'nun önemli rolü olduğu ileri sürülmüştür (139,140). Ancak MD'de ki NO disregülasyonu durumluk mu genel mi olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır. NO'nun MSS'de 5HT, GABA, DA, glutamat gibi çeşitli nörotransmitterlerin hücre dışı düzeylerini modüle ettiği bildirilmiştir (141-144). 5 HT geri alınımında ikincil haberci olarak NO ile modifiye edildiği bildirilmiştir (145). Antidepresanlar da beyinde 5HT dolanımına direk etki ile 5HT reseptör duyarsızlaşmasına yol açarak etki ederler (146,147). NO, hipokampus ve diğer beyin alanlarında, sinaptik plastisitede etkilidir. Bu nedenle emosyonel ve davranışsal fonksiyonlarda kilit role sahiptir. Antidepresan etki ve sinaptik remodelasyonda NO ve glutamatın fizyolojik konsantrasyonunun önemli olduğu bildirilmiştir (148). Wegener ve arkadaşları buradan yola çıkarak, depresyonda artmış olan glutamaterjik aktivite ve NMDA reseptör inhibisyonuna sekoder olarak artan NOS aktivitesinin antidepresanların etkisinde temel rolü oynayabileceğini bildirmişlerdir. Nöronal plastisitede NO'nun etkili olmasından ve yapısal plastisitede değişiklik ile depresyonun ilişkili olmasından yola çıkarak serotonerjik antidepresanların etkisinde NMDA-NO yolağının regülasyonunun önemli olabileceği ileri

sürmüşlerdir (38). Bazı çalışmalarda NOS inhibitörlerinin antidepresan gibi etkileri olduğunu ileri sürülmüştür (149,150).

Chrapko arkadaşları 15 MD hasta ve 16 sağlıklı kontrolde hem trombosit eNOS aktivitesi, hem de plazma NO düzeyini ölçmüşler, MD grubunda trombosit eNOS aktivitesi ve plazma NO düzeyinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Kontrollere kıyasla MD grubunda trombosit eNOS aktivitesi ve plazma NO düzeyindeki düşüklüğün MD'deki artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Hastalarda MD şiddeti ile trombosit eNOS aktivitesi ve plazma NO düzeyleri arasında bağlantı saptanmamıştır. Eşlik eden anksiyete bozukluğu olan veya pür depresif hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada merkezi NO'dan bağımsız olarak çevresel NO değerlendirilmiştir. MD'de endotelial NO üretiminin azaldığı, buna bağlı olarak trombosit reaktivitesi ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı ileri sürülmüştür (151).

MD'lu hastalarda HPA hiperaktivitesi olduğu bilinmektedir (152). MD'de görülen HPA hiperaktivitesine bağlı olarak artan kortizol düzeyleri nedeni ile ateroskleroz gelişiminin hızlandığı ileri sürülmüştür. Bu nedenle damar endotelindeki hasarın arttığı ve kortizol nedeniyle, endotel hücrelerindeki eNOS düzeylerinde 'down regülasyon' olduğu bildirilmiştir (36). Merkezi NO düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada, MD'li hastaların paraventriküler nukleusunda nNOS düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (139). NO'nun potansiyel mekanizması ve paroksetinin trombosit ve endoteldeki NO üretimine etkisini araştıran Chrapko ve arkadaşlarının sonraki çalışmasında, 17 MD hastası ve 12 sağlıklı kontrolde sekiz haftalık paroksetin tedavisi uygulanmış, tedavi sırasındaki ve sonrasındaki kan örnekleri alınarak NO metaboliti düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında MD hastalarda NO metabolitleri ve trombosit NOS aktivitesinin anlamlı olarak düşük olduğu, paroksetin tedavisi sırasında sağlıklı kontrol ve MD grubunda NO metabolitlerinin düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Buradan yola çıkarak MD hastalarında NO'nun periferik üretiminin azaldığı,

kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunduğu ve paroksetin eklenmesi ile bunun değiştirildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada paroksetin tedavisi ile sağlıklı kontrol ve MD gruplarında NO düzeylerinin progresif olarak arttığı, paroksetinin kesilmesi sonrasında NO düzeylerinin tedavi öncesi düzeyine döndüğü belirtilmiştir. Paroksetin tedavisine yanıtı ve yanıtı MD hastalarında, plazma NO ve trombosit NOS aktivitesi bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu nedenle paroksetinin NO üzerine olan etkisinin antidepresan etkiden bağımsız periferik etki ile olduğu ileri sürülmüştür (153).

MD'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık olmasa bile yaş, cinsiyet, risk faktörleri açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre anormal endotelial fonksiyona sahip oldukları ileri sürülmüştür (154). MD'lu hastalarda trombosit reaktivitesi de bildirilmiştir (155). MD'de endotelial disfonksiyon ve trombosit reaktivitesi azalmış NO üretimi nedeni ile olabilir.

. Diğer çalışmalardan farklı olarak Suzuki ve arkadaşları depresyon hastalarının serum nitrat düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada ilaç kullanan hastalar dışlanmamıştır (37).

2.2.7. PANİK BOZUKLUK VE NİTRİK OKSİT

PB'de NO değerlendirilmesine yönelik yapılan çalışmalar kısıtlı özellik ve sayıdadırlar. Bir çalışmada SSGE kullanmakta olan 15 PB (aktif ve remisyonda) hastası ve 15 sağlıklı kontrolde sabah 10'da, öğlen 15'te (postprandial) ve gece NO düzeyinin göstergesi olarak nitrit ve nitrat düzeyleri ölçülmüş, sabah ölçümleri PB grubunda kontrollerden yüksek bulunmuştur. Bu durum olası SSGE etkisi olarak değerlendirilmiştir. Aktif PB grubunda sabah ve öğle ölçümleri arasında anlamlı fark olmadığı, remisyonda PB ve kontrol grubunda saat 15 değerleri, sabah değerlerinden yüksek olduğu bulunmuştur. PB'de, NO üretimindeki diüurnal varyasyonun değiştiği bildirilmiştir. Fakat remisyonda yeniden diüurnal varyasyon başlamıştır. Bu çalışma serum NO düzeyinin PB'ü değerlendirmede iyi bir belirteç olduğunu düşündürmektedir (39).

Herken ve arkadaşları tedavi öncesi PB ve SK arasında NO düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını ancak 8 haftalık antidepresan tedavi sonrası hastaların NO düzeylerinde anlamlı azalma olduğunu bildirmiştir (156).

NO üretimi makrofaj, nötrofil, hepatosit, beyin endoteli, mikroglia, astrositlerde gerçekleşir. Anksiyetenin nöral yapısını oluşturan, medial amigdaloid nükleus, dorsolateral periakvaduktal gri cevher, hipotalamik paraventriküler çekirdek ve hipokampus NO sentezleyen nöronlar bakımından zengindir. Bazı çalışmalarda SSS'deki ekstrasellüler serotonin seviyesini NO'nun modüle ettiği bildirilmiştir (38).

Panik atakta 5-HT'nin rolü önemlidir. NO oksidatif mekanizmalarda rol alır. Artmış NO üretimi oksidan stresi azaltır. PB oksidatif strese yol açabilir. PB'de oksidatif stresi azaltmak için NO donörleri ve antioksidanların kullanılması gelecekte alternatif seçenekler olabilir.

2.2.8. NİTRİK OKSİT DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ

NO, endojen, çok labil bir gazdır. Yarı ömrünün saniyelerle ifade edilecek şekilde kısa olması nedeni ile direkt ölçümü zordur. Hızla son ürünlerine dönüşür. Son ürünleri nitrit ve nitrat ölçümü ile NO hakkında bilgi edinilir. 12 saatlik açlık sonrası nitrat değerleri % 50 azalır. Açlık sonrası ölçülen nitrit ve nitratın % 90'ı NOS tarafından sentezlenen NO'dur. Bu şekilde ölçüm ile diyet ile alınabilecek nitrat düzeyleri ekarte edilebilir. Plazma NO metabolitleri NO düzeyi, endotelial NO üretiminin markeri olarak kullanılmaktadır. NO direkt olarak NO spesifik donörlerle ölçülebilse de, NO metabolizmasının son ürünleri olan nitrit (NO₂) ve nitrat (NO₃)'ın kemiluminesans yöntemi ile ölçümü son zamanlarda daha çok tercih edilmektedir. Bizim çalışmamızda NO (nitrit+nitrat) düzeyi düzeyinin saptanması için J.A.Navarro-Gonzalves yöntemi kullanılmıştır (157).

2.2.9. NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN ETKİLEYEN DURUMLAR

NO'nun endojen üretimi ilaç ve hastalıklardan etkilenebilir. Bazı antidepresanların tedaviye yanıtta bağımsız bir şekilde NO yapımını etkilediği bildirilmiştir. Beyinde NOS2 gen ekspresyonunun, Maprotilin, Fluvoksamin, Karbamazepin, Diazepam ile tetiklenip arttırılacağını ileri sürülmüştür (37). Statinler, kolesterol düşürücü etkisinin yanısıra; eNOS aktivitesini ve endotelial fonksiyonları arttırdığı bildirilmiştir. Paroksetin tedavisi ile artmış NO düzeyleri gösterilmiştir (158). Bu endotelial fonksiyonda olumlu bir etkinin göstergesidir. Lara ve arkadaşları sonraki çalışmalarında, sağlıklı erkek kontrollerde paroksetin tedavisi ile plazma NO düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir (159). Wegener ve arkadaşları bu etkinin diğer serotonerjik antidepresanlarda da olduğunu sadece paroksetine özgü olmadığını ileri sürmüşlerdir. Paroksetin, sitalopram, tianeptin ve imipraminin in vivo olarak NOS aktivitesini azalttığı bulmuşlardır (38). Bazı çalışmalarda MD'de paroksetin ve diğer SSGE'ler ile azalmış trombosit aktivasyonu bulunmuştur. Bu açıdan kardiyovasküler hastalık için faydalı bir etki olabileceği ileri sürülmüştür (160,161). Bu çalışmaların sonuçlarından yola çıkarak Melleo ve arkadaşları, MD'deki kardiyovasküler hastalık riskinin antidepresan tedavi ile modifiye edilebileceğini ileri sürmüşlerdir (162). Ancak MD'de paroksetin tarafından indüklenen trombosit eNOS aktivitesinin artışının istatistiksel anlamlılığının olmaması bu hipotezi desteklememektedir. MD'de paroksetin tarafından indüklenen trombosit fonksiyonunda NO üretimindeki değişikliğin faydalı etkisi endotelden salınan NO ile olabilir. Kortizol, endotelial NO üretimini azaltır (163). Glukokortikoidlerin, özellikle de kortizolün, endotel hücrelerinden eNOS 'down regülasyonuna' neden olarak plazma NO düzeylerinin azaldığı ileri sürülmüştür (36).

Pek çok kardiyovasküler hastalıkta NO sistemindeki değişiklikler ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (107). Kardiyovasküler risk faktörleri olan sigara, hiperkolesterolemi, fiziksel inaktivite, hipertansiyon ve DM'de de NO üretiminin azaldığı ileri sürülmüştür (164-168).

Kronik sigara içenlerde sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında plazma NO'da %22 azalma olduğu, ağır içicilerde ise bu oranın % 36 olduğu bildirilmiştir (164). Sigaranın akut olarak plazma NO düzeylerini direkt olarak etkilediği ileri sürülmüştür (169). Menstruel siklusun farklı fazlarının NO düzeylerini etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Midsiklusta NO düzeyleri pik yaptığı bildirilmiştir (170). Sirozda, özellikle hepatorenal sendromda endotoksinlerin NOS'u indüklemesi sonucunda NO'nun oksidasyon ürünleri nitrit ve nitratın serum düzeyleri arttığı bildirilmiştir (171).

2.3. NİTRİK OKSİT – LİPİD İLİŞKİSİ

Nitrik oksit hücrel patofizyolojide önemli bir rol oynayan çözünbilir, serbest radikal gazıdır. Serbest radikaller yaşam için gereklidir. Örneğin normal koşullarda NO damarı aterosklerotik süreçten koruyan önemli bir antiaterojenik faktördür. Ancak diğer serbest radikaller gibi NO da kontrolsüz reaksiyon davranışı gösterirse hücrede hasarlara neden olur. Aterosklerozis, serbest radikal hasarına bir örnektir. Lipid bozuklukları arterosklerozun majör risk faktörlerinden biridir. Ateroskleroz patogenezinde LDL oksidasyonunun temel rol oynadığı bilinmektedir (172). LDL partikülleri endotel hücrelerince alınarak sürekli bir oksidasyona maruz kalırlar. Okside olan LDL'nin , endotelial NOS ve kaveolin etkileşimini arttırarak NO üretimini azalttığı bildirilmiştir (40). (Endotel kaynaklı NOS, hücre zarının invajinasyonu ile oluşan kaveola olarak tanımlanan keseciklere kimyasal bağlarlar vasıtası ile tutunur. eNOS'un sentezini kaveola proteini olan kaveolin tarafından regüle edilir). Blair bu sürecin aterosklerozun erken dönem patogenezinde önemli bir mekanizma olabileceğini ileri sürmüştür. Bu şekilde okside olan LDL, NOS aktivitesini bozarak endotel disfonksiyonu ile aterosklerozu hızlandırmaktadır. NO, vazodilatör etkili olduğu, trombosit adezyonunu, agregasyonunu, düz kas hücre çoğalmasını ve endotel ile lökosit etkileşimlerini inhibe ettiği için, azalmış NO aktivitesi aterosklerozun başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilir. Ateroskleroz gelişimi için diğer bir risk faktörü

olan HDL düzeylerinin düşüklüğünden yola çıkarak Yuhanna ve arkadaşları tarafından HDL'nin NO sentezini stimüle ederek pozitif kardiyovasküler etkisinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir (41).

3. AMAÇLAR

Bu uzmanlık tezinin amacı;

- 1) PB ve MD hastalarında NO düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkili olup olmadığını,
- 2) Her iki hastalık grubunda NO düzeyleri ile lipid metabolizması arasında ne gibi bir ilişki olabileceğini,
- 3) MD ve PB tanısı için NO'nun bir belirteç olup olamayacağını araştırmaktır.

4.GEREÇLER VE YÖNTEM

4.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Bu çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalına başvuran hastalardan 16-65 yaşları arasındaki, son iki hafta içinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanmamış olan, daha önce bilinen bir lipid metabolizması ve endokrin anormalliği öyküsü olmayan, DSM-IV'e göre PB tanısı alan 19 hasta ile MD tanısı alan 26 hasta ve 26 sağlıklı kontrol (SK) birey alınmıştır. Kontrol bireyleri geçmişte ve halen DSM-IV'e göre herhangi bir psikiyatrik tanı almayan kişiler arasından seçilmiştir. Araştırma için ADÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulundan gerekli onay alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm kişilere araştırma hakkında sözel açıklama yapılmıştır. Yazılı bilgilendirilmiş onam formlarını okuyup imzalayan kişilere daha sonra genel tıbbi ve psikiyatrik değerlendirme yapılmıştır.

Araştırmaya katılanlarda sosyodemografik ve klinik değişkenler bir "Soru Formu" ile değerlendirilmiştir. Daha sonra MD ve PB hastalarıyla, SK bireylerin depresyon şiddetlerini belirlemek amacıyla Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), anksiyete şiddetini belirlemek için Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) uygulanmıştır. PB hastalarında panik atakların ve agorafobinin şiddetini değerlendirmek amacıyla Panik Agorofobi Ölçeği-Hasta Anketi verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda NO düzeylerinin değerlendirilmesinde eksojen nitrat alımını önlemek ve lipid düzeylerinin ölçülmesi için 12 saatlik açlık sonrası kan alınmıştır. Çalışmaya katılanlardan NO düzeyini etkileyebileceği için saat 20.00'den sonra egzersiz yapmamaları istenmiştir. PB hastalarından panik atak sırasında kan alınmamıştır. Psikiyatrik ve tıbbi değerlendirmeden sonra çalışmaya katılan psikiyatrlar tarafından hastalara uygun tedavi başlanmıştır.

Dışlama Ölçütleri

1.Kan lipid ve NO düzeylerini etkileyebileceği için DM, böbrek yetmezliği, herhangi bir karaciğer, kalp veya nörolojik hastalık, kanser ve hiperlipidemi tanısı konulmuş kişiler,

2.Başka bir anksiyete bozukluğu, duygudurum bozukluğu, psikotik bozukluk, alkol bağımlılığı, tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu, duygudurum bozukluğu, psikotik bozukluk, demans, deliryum eş tanısı olan PB hastaları,

3.Herhangi bir anksiyete bozukluğu ile bipolar bozukluk, psikotik bozukluk, alkol bağımlılığı, tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu, duygudurum bozukluğu, psikotik bozukluk, demans, deliryum eş tanısı olan MD hastaları araştırmaya dahil edilmemiştir.

4.Antikonvülsan, antiagregan, antihipertansif, antioksidan, antidiyabetik, non-stereoid antiinflammatuvar, antihiperlipidemik ilaç kullanmakta olan hasta ve kontroller çalışmaya dahil edilmemiştir.

5.Ayrıntılı açıklama ve hasta bilgilendirme formunu okuyup katılımı kabul etmeyen hastalar ve kontroller araştırmaya alınmamıştır.

4.2. LİPİD VE NO DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

4.2.1. KOLESTEROL DÜZEYİNİN SAPTANMASI:

Aeroset sistem ve Architect C 8000 sistemi üzerinde çalışılmıştır. Bu işlemin ilkeleri şu şekildedir: Kolesterol esterleri enzimler aracılığı ile hidrolize olurlar. Sonuçta kolesterol ve serbest yağ asitleri ortaya çıkar. Oluşan kolesterol, kolesterol oksidaz ile cholest-4-ene-3 ve hidrojen peroksit hidrokisi benzoik asit ve 4-amino antipirin ile bağlanmasıyla oluşan kromofor, 500nm'depresyon değerlendirilerek kolesterol tayini yapılır.

4.2.2. NİTRİK OKSİT DÜZEYİNİN SAPTANMASI:

Çalışmaya katılan bütün kişilerin NO düzeylerinin ölçümü manuel olarak Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. Hasta kanları 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları alınarak porsiyonlar halinde -80C'de analize kadar korunmuştur. Nitrik oksit (nitrit+nitrat) düzeyi J.A.Navarro-Gonzalves (1998) yöntemine göre saptanmıştır. Bu yöntemde, nitrate (NO_3^-), kadmiyum granülleri ile nitrite (NO_2^-) indirgenmekte ve nitrit konsantrasyonu Griess reagent kullanılarak ölçülmektedir. Absorbanslar ELISA microplate reader'da 540 nm'de okutulmuştur. Nitrit (NO_2^-) konsantrasyonu 2,0-80 μmol konsantrasyonlarında sodyum nitrit standartları hazırlanarak otomatik olarak çizdirilen standart eğri yardımıyla hesaplanmıştır. Veriler litrede μmol oksit (nitrit+nitrat) olarak verilmiştir (157).

4.3. UYGULANAN PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

4.3.1. HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ:

Hamilton tarafından geliştirilen ve Williams tarafından yapılandırılmış hale dönüştürülen bu ölçek hastalarda depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer (173,174). Tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. Klinisyen tarafından uygulanır. Bu çalışmada 17 maddelik formu uygulanmıştır. Sorular yapılandırılmıştır, ancak ek sorular sorulabilir. 0 ile 4 arasında puanlar verilir. En yüksek 53 puan alır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (175).

4.3.2. HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ:

Hamilton tarafından geliştirilen bu ölçek hastalarda anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılır (176). Klinisyen tarafından uygulanır. Hem ruhsal, hem bedensel belirtileri sorgulayan toplam 14 madde içerir. Her

maddeden elde edilen puan toplanarak toplam puan elde edilir. Her maddenin puanı 0 ile 4 arasında, ölçeğin toplam puanı 0 ile 56 arasında değişmektedir. 1, 2, 3, 5, 6. maddeler psişik, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13. maddeler somatik anksiyeteyi ölçmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (177).

4.3.3. PANİK AGOROFOBİ SKALASI–HASTA ANKETİ:

Bandelow tarafından geliştirilen bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Tural ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (178-180). Ölçekle PB tanısı almış hastalarda panik ataklarını, fobik kaçınmayı, beklenti anksiyetesini, sosyal ilişkilerdeki kısıtlanmayı, bedensel hastalık inancını göz önüne alarak alt bölümler halinde şiddet derecelendirilir. Her alt bölüme ait puanlar panik bozukluğun bileşen puanlarını, bu puanların toplamı ise toplam şiddet puanını belirler. Beş başlıkta toplam 14 soru içermektedir. Başlıklar ve kapsadığı soru sayısı sırasıyla: Panik atağı özellikleri (3+1), agorofobi/kaçınma davranışı (3), beklenti anksiyetesini (2), yeti yitimi (3), sağlık konusunda endişe (2)' dir.

4.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEME

Üç grubun kategorik değişkenler yönünden karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi, kategorik olmayan değişkenler yönünden karşılaştırılması için de tek yönlü ANOVA testi uygulanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçların karşılaştırılması için Bonferroni Düzeltme testi uygulanmıştır. Kategorik olmayan değişkenler arasındaki bağıntıyı incelemek için Pearson Bağıntı Testi uygulanmıştır. Bütün istatistik incelemelerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

5.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya 16-65 yaşları arasında 19 PB hastası ile 26 MD hastası ve 26 SK olmak üzere toplam 71 kişi alınmıştır. Örneklemin yaş ortalaması $34,76 \pm 12,12$ 'dir. Çalışmaya katılanların 47'si (%66,2) kadın, 24'ü (%33,8) erkektir. Katılan kişilerin 40'ı evli (%56,3), 31'i (%43,7) bekar. PB, MD ve SK grupları arasında cinsiyet, yaş, medeni durum açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Örneklemin ortalama eğitim süresi $10,45 \pm 4,39$ 'dur. PB ve MD grubunda eğitim düzeyi SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktür. ($p=0,000$).

5.2. KLİNİK DEĞİŞKENLER

Tablo.1'de her üç grup sosyodemografik ve klinik değişkenler yönünden karşılaştırılmıştır. Buna göre gruplar arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, hastalık süresi, sigara içilme oranı ve miktarı, Beden -Kitle İndeksi (BKİ), lipid düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da ortalama NO düzeyleri sağlıklı kontrollerde MD ve PB gruplarından daha yüksektir ($p=0,06$). Örnekleminizin küçüklüğü nedeni ile bu sonucun tip 2 hata olabileceği gözönünde bulundurularak NO düzeyleri için etki büyüklüğü değerlendirilmiştir. SK'de PB grubuna göre cohens $d:0,63$, MD grubuna göre cohens $d:0,52$ olarak bulunmuştur. SK'deki NO düzeylerinin yüksekliğinin orta düzeyde etki büyüklüğünde etkili olduğu ortaya çıkmıştır.

5.3. LİPİD VE NO DÜZEYLERİ İLE KLİNİK DEĞİŞKENLERİN İLİŞKİSİ

5.3.1 PANİK BOZUKLUK GRUBUNDA LİPİD VE NO DÜZEYLERİ İLE KLİNİK DEĞİŞKENLERİN İLİŞKİSİ (Tablo 2):

LDL düzeyi ile panik-agorofobi ölçeğinin panik atak şiddetini belirleyen A2 maddesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,455$ $p=0,05$). HDL düzeyi ile

panik-agorofobi skalasının hipokondriyak belirtileri değerlendiren E2 maddesi arasında ters bağıntı saptanmıştır ($r=-0.532$ $p=0.019$). TG ve VLDL düzeyi ile HDDÖ'nün depresif duygudurumu değerlendiren 1.inci maddesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı vardır ($r=0.570$ $p=0.01$; $r=0.570$ $p=0.01$).

NO düzeyi ile HADÖ'nin otonomik semptomları değerlendiren 12.inci maddesi ($r=0.467$ $p=0.04$) ve anksiyetenin dışa vuran davranışlarını değerlendiren 13.üncü maddesi arasında ($r=0.557$ $p=0.01$) olumlu bağıntı bulunmuştur. Sigara miktarı ile HDDÖ'nün ajitasyon düzeyini değerlendiren 9.uncu maddesi arasında ($r=0.493$ $p=0.03$) olumlu; sigara miktarı ile HDL düzeyleri arasında olumsuz bir bağıntı ($r=-0.485$ $p=0.03$) vardır.

5.3.2. MAJÖR DEPRESYON GRUBUNDA LİPİD VE NO DÜZEYLERİ İLE KLİNİK DEĞİŞKENLERİN İLİŞKİSİ (Tablo 3):

TK düzeyleri ile HDDÖ'nün genital semptomları değerlendiren 14.üncü maddesi arasında ($r=0.450$ $p=0.02$); TG ve VLDL düzeyi ile HDDÖ'nün hipokondriyak belirtileri değerlendiren 15.inci maddesi arasında ($r=0.442$ $p=0.02$; $r=0,442$ $p=0,02$) olumlu; uykuyu değerlendiren 4.üncü ($r=-0.524$ $p=0.006$; $r=-0.524$ $p=0.006$) ve 5.inci maddesiyle ($r=-0.404$ $p=0.04$; $r=-0.404$ $p=0.04$) arasında olumsuz bir bağıntı vardır. HDL düzeyi ile HDDÖ'nün somatik belirtileri değerlendiren 13.üncü maddesi ($r=-0.446$ $p=0.02$) ve hipokondriyak belirtileri değerlendiren 15.inci maddesi ($r=-0.487$ $p=0.01$) arasında olumsuz bir bağıntı olduğu bulunmuştur.

NO ile HDDÖ'nin uykuyu değerlendiren 4.üncü maddesi arasında olumsuz bir bağıntı olduğu saptanmıştır ($r=-0.415$ $p=0.03$).

5.3.3.SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNDA LİPİD VE NO DÜZEYLERİ İLE KLİNİK DEĞİŞKENLERİN İLİŞKİSİ (Tablo.4):

TK ve LDL düzeyleri toplam HADÖ skoru ($r=0.497$ $p=0.01$; $r=0.408$, $p=0.03$), gerilim düzeyini değerlendiren 2.inci maddesi ($r=0.398$ $p=0.04$; $r=0.404$ $p=0.04$), depresif mizacı değerlendiren 6.ıncı maddesi ($r=0.494$ $p=0.01$, $r=0.400$ $p=0.04$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı saptanmıştır. TK düzeyleri ile HADÖ'nin uykuyu değerlendiren 4.üncü maddesi ($r=0.493$ $p=0.01$) maddesi arasında, HDDÖ'nin suçluluk duygusunu değerlendiren 2.inci maddesi ($r=0.411$ $p=0.03$) ve uykuyu değerlendiren 4.üncü maddesi ($r=0.444$ $p=0.02$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı vardır. VLDL ve TG düzeyleri ile, toplam HDDÖ puanı ($r=0.400$ $p=0.04$; $r=0.401$ $p=0.04$), HDDÖ'nin suçluluk duygusunu değerlendiren 2.inci maddesi ($r=0.448$ $p=0.02$; $r=0.450$ $p=0.02$) ve psikişik anksiyeteyi değerlendiren 10.uncu maddesi ($r=0,472$ $p=0.01$; $r=0,471$ $p=0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı olduğu bulunmuştur. HDL düzeyi ile HADÖ'nün fobileri değerlendiren 3.üncü maddesi ($r=0.391$ $p=0.04$), somatik yakınmaları değerlendiren 7.inci maddesi ($r=0.480$ $p=0.01$) ve solunum semptomlarını değerlendiren 9.uncu maddesi ($r=0.391$ $p=0.04$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı vardır. Öte yandan NO ile klinik ölçekler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

5.4. NİTRİK OKSİT VE LİPİD DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

PB, MD ve SK gruplarının hiçbirinde lipid düzeyleri ile NO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yalnızca SK grubunda TG ($r=0.363$ $p= 0.068$) ve VLDL ($r=0.362$ $p=0.069$) düzeyleri ile NO düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan hafif bir bağıntı bulunmuştur.

Tablo 1. Panik Bozukluk, Majör Depresyon ve Sağlıklı kontrol gruplarının sosyo- demografik ve klinik değişkenler yönünden karşılaştırılması

Değişkenler	Panik Bozukluk (s=19)		Majör Depresyon (s=26)		Sağlıklı Kontrol (s=26)		Ki-kare	Df	P
	S	%	S	%	S	%			
Cinsiyet							0.88	2	0.64
Kadın	12	63.2	19	73.1	16	61.5			
Erkek	7	36.8	7	26.9	10	38.5			
Medeni Durum							6.88	4	0.14
Bekar	4	21.1	9	34,6	11	42.3			
Evli	15	78.9	14	53.9	11	42.3			
Dul/boşanmış	-		3	11.5	4	15.4			
Sigara							2.08	2	0.35
Var	7	63.2	8	30,8	13	50			
Yok	12	36.8	18	69,2	13	50			
							F	Df	P
Yaş	32.78±9.78		36.11±14.95		34.84±10.67		0.40	2	0.66
Eğitim Süresi (yıl)	9.05±3.96		8.80±3.81		13.11±4.07		9.35	2	0.00
Hastalık süresi (yıl)	2.78±3.65		1.76±1.41		-		1.71	1	0.19
Sigara Miktarı (paket yılı)	2.89±4.98		5.15±10.03		5.57±8.11		0.64	2	0.52
BKİ (kg/m ²)	25.05±4.00		24.19±3.73		24.30±2.86		0.36	2	0.69
Toplam HADÖ	6,21±3,06		11,07±3,49		2,34±2,84		49,95	2	0,00
Toplam HDDÖ	7,84±4,52		21,03±4,02		1,96±1,82		195,21	2	0,00
Panik Ölçeği	20,84±9,68		-		-		-	-	-
T. Kolesterol (mg/dl)	164.52±47.18		174.07±39.38		178.34±38.86		0.62	2	0.53
LDL (mg/dl)	90.16±39.50		97.62±31.22		104.01±31.38		0.93	2	0.39
HDL (mg/dl)	53.36±11.98		53.65±10.03		53.03±11.97		0.01	2	0.98
VLDL (mg/dl)	20.98±9.84		22.79±14.54		21.26±10.34		0.15	2	0.85
TG (mg/dl)	104.94±49.22		113.96±72.72		106.38±51.80		0.15	2	0.85
NO Düzeyi (µmol/l)	17.98±5.34		18.41±7.80		23.09±10.01		2.92	2	0.06

Tablo.2 Panik Bozukluk grubunda çeşitli klinik değişkenler arasındaki bağıntılar

Lipid ve NO değerleri	Klinik ölçek ve alt ölçekler	p	R
HDL-Kolesterol	Panik-Agorafobi Ölçeği Hipokondriyak Belirtiler	0,019	-0,532
LDL-Kolesterol	Panik-Agorafobi Ölçeği Panik Atak Şiddeti	0,05	0,455
VLDL-Kolesterol	Hamilton Depresyon Ölçeği Depresif Duygudurum	0,01	0,570
Trigliserid	Hamilton Depresyon Ölçeği Depresif Duygudurum	0,01	0,570
NO	Hamilton Anksiyete Ölçeği Otonomik semptomlar	0,04	0,467
NO	Hamilton Anksiyete Ölçeği Anksitenin dışavuran semptomları	0,01	0,557

Tablo.3 Majör Depresyon grubunda çeşitli klinik değişkenler arasındaki bağıntılar

Lipid ve NO değerleri	Klinik ölçek ve alt ölçekler	p	R
Total Kolesterol	Hamilton Depresyon Ölçeği Genital Semptomlar	0,02	0,450
VLDL-Kolesterol	Hamilton Depresyon Ölçeği Hipokondriyazis	0,02	0,442
VLDL-Kolesterol	Hamilton Depresyon Ölçeği İnsomnia	0,006	-0,524
VLDL-Kolesterol	Hamilton Depresyon Ölçeği Orta İnsomnia	0,04	-0,404
HDL-Kolesterol	Hamilton Depresyon Ölçeği Somatik Semptomlar	0,02	-0,446
HDL-Kolesterol	Hamilton Depresyon Ölçeği Hipokondriyak Belirtiler	0,01	-0,487
Trigliserid	Hamilton Depresyon Ölçeği Hipokondriyak Belirtiler	0,02	0,442
Trigliserid	Hamilton Depresyon Ölçeği İnsomnia	0,006	-0,524
Trigliserid	Hamilton Depresyon Ölçeği Orta İnsomnia	0,04	-0,404
NO	Hamilton Depresyon Ölçeği İnsomnia	0,03	-0,415

Tablo.4 Sağlıklı Kontrol grubunda çeşitli klinik değişkenler arasındaki bağıntılar.

Lipid ve NO değerleri	Klinik ölçek ve alt ölçekler	p	r
Total Kolesterol	Hamilton Anksiyete Ölçeği Total Skor	0,01	0,497
Total Kolesterol	Hamilton Anksiyete Ölçeği İrritabilite	0,04	0,398
Total Kolesterol	Hamilton Anksiyete Ölçeği İnsomnia	0,01	0,493
Total Kolesterol	Hamilton Anksiyete Ölçeği Depresif Duygudurum	0,01	0,494
Total Kolesterol	Hamilton Depresyon Ölçeği Suçluluk Fikirleri	0,03	0,411
Total Kolesterol	Hamilton Depresyon Ölçeği İnsomnia	0,02	0,444
LDL-Kolesterol	Hamilton Anksiyete Ölçeği Total Skor	0,03	0,408
LDL-Kolesterol	Hamilton Anksiyete Ölçeği İrritabilite	0,04	0,404
LDL-Kolesterol	Hamilton Anksiyete Ölçeği Depresif Duygudurum	0,04	0,400
VLDL-Kolesterol	Hamilton Depresyon Ölçeği Total Skor	0,04	0,400
VLDL-Kolesterol	Hamilton Depresyon Ölçeği Suçluluk Fikirleri	0,02	0,448
VLDL-Kolesterol	Hamilton Depresyon Ölçeği Psik Anksiyete	0,01	0,472
HDL-Kolesterol	Hamilton Anksiyete Ölçeği Fobiler	0,04	0,391
HDL-Kolesterol	Hamilton Anksiyete Ölçeği Somatik Semptomlar	0,01	0,480
HDL-Kolesterol	Hamilton Anksiyete Ölçeği Solunum semptomları	0,04	0,391
Trigliserid	Hamilton Depresyon Ölçeği Total Skor	0,04	0,401
Trigliserid	Hamilton Depresyon Ölçeği Suçluluk Fikirleri	0,02	0,450
Trigliserid	Hamilton Depresyon Ölçeği Psik Anksiyete	0,01	0,471

6. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı PB ve MD hastalarında NO düzeyleri ve lipid düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak ayırıcı bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak, NO ve lipid düzeylerinin ve hastalık şiddeti ile ilişkili olup olmadığı ve hasta gruplarında lipid ve NO düzeylerinin bağlantılı olup olmadığına cevap bulmaktır.

Bu çalışmaya 19 Panik Bozukluk ile 26 Majör Depresyon hastası ve 26 sağlıklı kontrol alınmıştır. NO düzeylerini etkileyebileceği düşünülen psikotrop veya psikotrop olmayan herhangi bir ilaç kullanmakta olan, gastrointestinal, nörolojik, endokrin, kardiyolojik herhangi bir hastalığı olan kişiler çalışmaya alınmamıştır. Hiperlipidemi ve obezite tanıları da bu çalışmada önemli bir dışlama ölçütü olarak kabul edilmiştir. Çok sayıdaki bu dışlayıcı ölçütler nedeniyle çalışmanın örnekleminin az sayıda kişiden oluşması çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı da NO düzeylerini etkilediği ileri sürülen sigara kullanımının dışlama ölçütü olarak alınmamasıdır. Sigara kullanımı da dışlama ölçütü olarak kabul edildiğinde çalışma örnekleminin daha da az kişiden oluşacak olması sigara kullanan kişileri çalışmaya dahil etmemize neden olmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda her üç grup arasında sigara kullanımı ve miktarı yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. Kültürel farklılıkların, diyet, genetik ve gelişimsel faktörlerin etkisinin dışlanamaması çalışmanın diğer yöntemsel kısıtlılıklarındandır.

Bizim çalışmamızın temel amacı PB ve MD hastalarında NO düzeyleri ile lipid metabolizmasındaki anormallikler arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bulgular bize bu hasta gruplarında böyle bir ilişki olmadığını göstermiştir. Aynı şekilde üç grup arasında lipid değerleri yönünden de anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda çeşitli psikiyatrik bozukluklar ile lipid düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. MD'de düşük kolesterol düzeyleri olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde sağlıklı kontrollerden farklı olmayan kolesterol düzeyleri de bildirilmiştir (21-26,53,54).

Çalışmamızda PB grubu için diğer anksiyete bozukluklarının, MD grubu için anksiyete bozukluklarının eşlik ettiği kişilerin çalışmaya dahil edilmemesine karşın MD grubunda anksiyete şiddetinin daha fazla olması özellikle bu grupta toplam kolesterol değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük gerçekleşmesini engellemiş olabilir. Sevinçok ve arkadaşlarının belirttiği gibi anksiyete şiddeti lipid değerlerini yükseltecek bir etkide bulunabilir (34). Çalışmamızda MD grubunda lipid düzeyleri ile psikiyatrik klinik ölçeklerin bazı alt ölçek puanları arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Örneğin, TK düzeyleri ile HDDÖ'nün genital semptomları değerlendiren 14.üncü maddesi arasında olumlu bir bağlantı, TG ve VLDL düzeyi ile HDDÖ'nün hipokondriyak belirtileri değerlendiren 15.inci maddesi arasında olumlu bir bağlantı, uykuyu değerlendiren 4.üncü ve 5.inci maddesiyle olumsuz bir bağlantı olduğu bulunmuştur. Ayrıca HDL düzeyi ile HDDÖ'nün somatik belirtileri değerlendiren 13.üncü maddesi ve hipokondriyazisi değerlendiren 15.inci maddesi arasında da olumsuz bir bağlantı vardır. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda beden kitle indeksi, metabolik sendrom ile uyku arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Yapılmış olan bir çalışmada, kısa uyku süresine sahip olanlarda TK düzeyleri, TG düzeyleri ve kan basıncının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (181). Bu bulgular bizim çalışmamızda saptamış olduğumuz uyku ile TG ve VLDL arasındaki olumsuz bağlantı sonucu ile uyumludur. Ayrıca başka bir çalışmada kabus gören kişilerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük TK, TG ve LDL düzeyleri bildirilmiş ve kabusların serum lipid düzeyleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (182). Ancak lipid düzeylerini etkileyebileceği ileri sürülmüş olan kabuslar çalışmamıza katılan hastalarda değerlendirilmemiştir.

PB için literatürde yüksek kolesterol düzeylerini bildiren çalışmaların yanı sıra sağlıklı kontrollerden farklı olmayan kolesterol düzeyleri de olduğu bildirilmiştir (29,32,76-79). Bizim çalışmamıza benzer şekilde panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu ve majör depresyon hastalarında kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark bulamamış olan Lacerda ve arkadaşları kolesterol düzeylerinin psikolojik stresten çok diyet ve genetikten büyük oranda etkilendiği

gerçeğine dikkat çekmişlerdir (78). PB ve sağlıklı kontroller arası kolesterol düzeylerinde fark bulmayan Shioiri ve arkadaşlarının çalışması ve MD ve PB hastaları arasında kolesterol düzeylerinde fark bulmayan Lacerda ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamızın ortak yanı ilaç almayan hastaların çalışmaya dahil edilmiş olmasıdır. SSGE kullanımı ile artmış kolesterol düzeyleri bildirilmiştir (183). Ayrıca PB’de semtomlar haftadan haftaya çok çeşitli olabilmektedir. Bu nedenle farklı zamanlarda alınan kan örneklerinde farklı sonuçların bulunması olasıdır. Bizim çalışmada her panik bozukluk hastası için kan örneklerinin alınmasından önceki bir hafta içindeki panik bozukluk klinik semptomları değerlendirilmiştir. Örneklemimizin küçüklüğü de göz önüne alınarak bunun gibi kısıtlılıklar Tip 2 hatasına yol açmış olabilir. Bu nedenle NO düzeyleri için etki büyüklüğü değerlendirilmiştir. SK’de NO düzeylerinin yüksekliğinin PB grubuna ve MD grubuna göre orta düzeyde etki büyüklüğünde etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Bu nedenle NO düzeyinin bu gruplar arasında farklı olup olmadığını değerlendirmek için geniş örneklemlerde yapılan başka çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.

Klinik pratikte depresyon ve anksiyete belirtileri sıklıkla birlikte bulunurlar. Anksiyete depresyonda artan intihar riski ve tedaviye yanıt açısından önemlidir. Buna ek olarak PB’deki depresif durum hastalığın şiddetini, tedavi yanıtını ve intihar riskini etkileyebilir. Lipid düzeyleri ile Majör depresyon ve panik bozukluğu olan hastalara dair çalışmalar bildirilmiş olsa da anksiyete ve depresyon belirtilerine yönelik klinik alt ölçek ile olan değerlendirmeler kısıtlıdır. Literatürde ilk defa PB semptomları ile kolesterol düzeyi ilişkisi araştıran 104 ilaç kullanmayan PB hastasının değerlendirildiği çalışmada, sadece ölüm korkusu semptomu olanlarda kolesterol düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Shioiri ve arkadaşları net olmamakla birlikte sık olarak ileri sürülmüş olan PB’deki kolesterol yüksekliğinin PB’ taki semptomlar ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (82). Bizim çalışmamızda PB grubunda LDL düzeyi ile panik- agorofobi ölçeğinin panik atak şiddetini belirleyen A2 maddesi arasında istatistiksel olarak

olumlu bir bağıntı bulunmuştur. HDL düzeyi ile de panik-agorofobi skalasının hipokondriyazisi değerlendiren E2 maddesi arasında ters bir bağıntı saptanmıştır. PB hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek kolesterol düzeyleri olduğunu bulmuş olan Hayward ve arkadaşları buna neden olarak PB’de artmış sempatik aktivite olduğunu ve kolesterol yüksekliğini buna sekonder olduğunu ileri sürmüşlerdir (29). Teorik olarak sempatik aktivite artışı lipoprotein lipaz aktivitesinde artışa yol açarak serbest yağ asitlerini arttırabilir. Yağ asitleri karaciğer tarafından kolesterole dönüştürülür. Bizim çalışmamızın sonucunda bulduğumuz panik bozukluk şiddeti ile LDL düzeyleri arasındaki pozitif ilişkinin panik atak şiddetinin artması ile ilgili olarak sempatik aktivitede artış olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda ayrıca PB hastalarında TG ve VLDL düzeyi ile HDDÖ’nün depresif duygudurumu değerlendiren 1.inci maddesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı olduğu bulunmuştur. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda intihar ile lipid düzeylerini ilişkisi araştırılmış olmakla birlikte, diğer depresif semptomlar ile lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ledochowski ve arkadaşlarının çeşitli nedenlerle hastanede yatmakta olan 604 kişide Beck Depresyon Ölçeği uygulamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda yüksek kolesterol düzeyleri ile depresif duygudurumun ilişkili olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda TG ve VLDL düzeyleri ile depresif duygudurum arasındaki bağıntı Ledochowski ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur. Ledochowski ve arkadaşları depresif duygudurum içinde olan bireylerin daha fazla karbonhidrattan zengin gıda aldıkları için kolesterol düzeylerinin daha yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir (184).

Çalışmamızda HDL düzeylerinin PB hasta grubunda panik agorofobinin hipokondriyazisi değerlendiren maddesi ile, MD hasta grubunda ise HDDÖ’nün somatik semptomları değerlendiren ve ve hipokondriyazisi değerlendiren maddeleri arasında ters bağıntı olduğu bulunmuştur. Hem PB, hem de MD hasta grubundaki HDL ile somatik anksiyete arasında

gösterilmiş olan ilişki ilgi çekicidir. Bildiğimiz kadarıyla önceki çalışmalarda bu yönde bir bulgu elde edilmemiştir.

Lipid düzeyleri için hasta grupları ile kontroller arasında fark bulunmamasının nedeni olarak, rodent çalışmalarında ileri sürüldüğü gibi periferal ve beyin kolesterol düzenlemesinin bağımsız olarak yapılması olabilir (47). Bizim çalışmamızda bulunan bu olumlu bağıntıları daha sağlıklı ilişkilendirebilmek için belirti alt grupları ile lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren daha geniş örneklerde yapılan başka çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.

Çeşitli psikiyatrik bozukluklarda anormal NO düzeyleri bildirilmiştir. NO'nun sinaptik sinir iletiminde düzenleyici etkisi olduğu ileri sürülmüştür (101). PB altında yatan biyokimyasal mekanizmalar henüz netliğe kavuşmamıştır. Anksiyetenin nöral yapısını oluşturan medial amigdaloid nukleus, dorsolateral periakuaduktal gri cevher, hipotalamik paraventriküler çekirdek ve hipokampus NO sentezleyen nöronlar bakımından zengindir. Genelde kabul edilen görüşe göre NO, MSS'de sempatoinhibitör madde olarak etki göstermektedir. Buna ek olarak NO'nun MSS'de ki ekstrasellüler serotonin düzeylerini modüle ettiği ileri sürülmüştür (38). PB'de de serotoninin rolü önemlidir. Buradan yola çıkarak PB ve NO ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızla farklı ve benzer sonuç bildirenler bulunmaktadır (39,156). Bizim bildiğimize göre PB'de NO düzeyleri yeterince çalışılmış değildir. Kaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SSGE kullanmakta olan PB hastaları ile kontroller karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada sabah ölçülen NO düzeyleri kontrollerden anlamlı yüksek bulunmuş. Ayrıca bu çalışmada PB hastalarında NO'nun diüurnal varyasyonunu değiştiği, remisyon ile eski haline döndüğü ve NO'nun PB için özel bir belirteç olabileceğini ileri sürülmüştür (39). Ancak bu çalışmada hastalar SSGE tedavisi almakta oldukları ve önceki çalışmalarda SSGE tedavisinin NO düzeylerini etkilediği vurgulanmıştır (38,158,159). Kaya ve arkadaşları bu çalışmada hastalardaki yüksek bulunan sabah NO değerlerinin hastaların SSGE

kullanması veya sabah anksiyete düzeyinin daha yüksek olması ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Daha önce bipolar bozukluk (BPB) ve şizofrenide artmış NO düzeyleri bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde ilaç tedavisi almayan panik bozukluklu hastalarda NO düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını bildiren Herken ve arkadaşları, PB'nin BPB ve şizofreni gibi yıkıcı olmadığı için bu sonucun elde edilmiş olabileceğini ileri sürmüşlerdir (156). Bizim çalışmamızda PB hasta grubundaki otonomik anksiyete belirtileri ve ajitasyon düzeyleri ile NO düzeylerinin anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur. Bu sonuç bize NO düzeylerinin PB tanısı için ayırıcı bir belirteç olmasından çok semptomlarla ilişkili olarak değişebildiğini düşündürmüştür. Özellikle kardiyak semptomlara benzer otonomik anksiyete belirtileri ile ilişkili olması dikkat çekicidir. Şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda bildiğimiz kadarıyla PB semptomları ile NO düzeylerinin ilişkisi araştırılmamıştır. Belki de PB'de bildirilmiş olan NO düzey değişiklikleri otonomik belirtilerle ilişkili olabilir. Bu nedenle PB'de NO'nun durumluk veya genel bir belirteç olup olmadığını anlayabilmek için daha çok sayıda araştırmanın gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

MD'de ise NO düzeylerinin artma ve azalma şeklinde değişiklikler olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (37,151,185-188). Bunlara ek olarak NOS gen varyantlarının MD ve SK'de farklı olmadığını bildiren bir çalışma bulunmaktadır (189). Bizim çalışmamıza uyumlu sonuç bildirmiş olan Yuu ve arkadaşları 114 MD hastasını değerlendirmişlerdir. MD hastalarda sağlıklı kontrollere benzer NOS gen varyantlarının olduğunu ve gen varyantlarının tedavi ile değişmediğini bildirmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak bu hastaların 4 haftadır psikotrop bir ilaç kullandıklarını belirtmek gerekir. Suzuki ve arkadaşları ilaç almayan depresif 17 hastada NO düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu ancak iyileşme sonrası kontrollerden daha düşük olduğunu bildirmiştir (37). Araştırmacılar depresif bireylerdeki yüksek NO düzeylerinin merkezi nitrit ve nitrat düzeylerini plazmaya taşımış olabileceği ile açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda NO düzeylerinin MD hastalarında sağlıklı kontrollerden

anlamli olarak farkli olmadigi, ancak saglikli kontrollerde anlamli duzeyeye ulasmayan bir yukseklik olduğu bulunmuştur. Bu sonuç Suzuki ve arkadaşlarının ileri surduğu gibi periferik nitrit ve nitrat duzeyleri santral NO duzeylerini temsil etmiyor olabileceğini duşundurmektedir. Santral NO duzeylerini değerlendirmek uzere postmortem olarak yapilmış ilk ęalıřmada yaş, cinsiyet ve sigara bakımından eşleştirilmış 12 depresif , 12 sağlıklı kontrol değerlendirilmış, Lokus sereleustaki n NOS duzeyleri depresif olanlarda daha duşuk bulunmuştur (186). Karolewicz ve arkadaşları teorik olarak NOS inhibitörlerinin antidepresan etkisinden yola ęıkarak depresyonda NOS aktivitesinin artmış olmasının beklendiğini ancak pratikte böyle olmadığını belirtmişlerdir. Bununda depresyondaki depresyondaki değişen eksitator mekanizmaya sekonder olduğunu ileri surmuşlerdir. NO duzeylerini depresif bireylerde daha duşuk olduğunu bildiren Chrapko ve arkadaşları bu duşuk sonuçların değerlendirdikleri hastalardaki kardiyovaskuler hastalık riski ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (151). Daha oncelki ęalıřmalarda serotonerjik antidepresanlar ile NO duzeylerinin değiştiği bildirilmiştir (38,158,159). Ayrıca Charopko ve arkadaşları periferik nitrit ve nitrat duzeyleri santral NO duzeylerini temsil etmiyor olabileceğini ileri surmuşlerdir. Biz ęalıřmamızın sonuçlarından yola ęıkarak bu goruşu destekliyoruz. Ancak Chrapko ve arkadaşları psikotrop ilaç kullanımını dışlamadığı için bu duşuk NO duzeylerinin antidepresan kullanımı ile ilişkili olabileceğini duşunmekteyiz. Yeni bir ęalıřmada intihar davranışı olan psikiyatrik hastalar, intihar davranışları olmayan psikiyatrik hastalar ve sağlıklı kontroller NO duzeyleri yönünden karşılaştırılmıştır. İntihar davranışları olan psikiyatrik hastalarda NO duzeylerinin diğer hastalar ve kontrollerden daha yuksek olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak NO duzeyleri intihar davranışları olan depresif hastalarda bu tür davranışları olmayan depresif kişilerden daha yuksek bulunmuştur (185). Bu ęalıřmanın sonuçları bize NO duzeylerinin hastalıkla değer intihar veya diğer alt belirtiler ile ilişkili olabileceğini duşundurmüştür.

Bizim çalışmamızda majör depresyonlu hasta grubunda uyku bozukluğu arttıkça NO düzeylerinde anlamlı azalma olduğu bulunmuştur. Bu bulgu daha önce bildirilmiş olan uyku ve REM düzenlenmesinde NO'nun rolü olduğuna dair bulgularla uyumludur (190-192). nNos'un dorsal rafe nukleusunda serotonerjik nöronlarla birlikte bulunduğu anlaşıldığından bu yana bu nöronlardan NO salınımı ile uykunun düzenlenmesinde serotonin ile birlikte NO' nun da rol aldığı ileri sürülmüştür (142,193,194). NOS inhibitörü L-NAME ve 7-NI' nin verilmesi sonrası uykunun baskılandığı bildirilmiştir (195). Aksine NO donörleri ile yavaş dalda uykusunda artış olduğu bildirilmiştir (196). Bizim bulmuş olduğumuz uyku ile NO düzeyleri arasındaki ilişki daha önceki çalışmaları destekler niteliktedir. Bu bulgular bize NO düzeylerinin MD için belirleyici bir faktör olmaktan çok semptomlarla ilişkili olabileceği ve bunu değerlendirmeye yönelik daha fazla çalışmaların gerektiğini düşündürmüştür.

7. SONUÇ

Çalışmamızda PB, MD ve SK grupları arasında cinsiyet, yaş, medeni durum açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. PB ve MD grubunda eğitim düzeyi SK grubuna göre düşüktür. Değerlendirilen NO düzeylerine etkili olabileceği bildirilen sigara için her 3 grup arasında sigara içimi ve miktarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda lipid düzeylerinin PB ve MD hasta gruplarında SK'den istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır. Ortalama NO düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da sağlıklı kontrollerde MD ve PB gruplarından daha yüksek bulunmuştur ($p=0.06$). Örneklemimizin küçüklüğü nedeni ile bu sonucun tip 2 hata olabileceği gözönünde bulundurularak NO düzeyleri için etki büyüklüğü değerlendirilmiştir. SK'de PB grubuna göre cohens d: 0.63, MD grubuna göre cohens d: 0,52 olarak bulunmuştur. SK'deki NO düzeylerinin yüksekliğinin orta düzeyde etki büyüklüğünde etkili olduğu ortaya çıkmıştır. SK ve hasta

gruplarındaki NO düzeylerindeki farklılığın değerlendirilebilmesi için geniş örneklerde yapılan başka çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.

Lipid ve NO düzeyleri ile MD, PB ve SK'de çeşitli klinik alt ölçekler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. PB'de HDL düzeyi ile hipokondriyak belirtiler arasında olumsuz bir bağıntı saptanmıştır. LDL düzeyi ile panik atak şiddeti arasında, VLDL ve TG düzeyleri ile depresif duygudurum arasında olumlu bir bağıntı saptanmıştır. PB'de NO düzeyi ile anksiyetenin otonomik semptomları arasında olumlu bağıntı saptanmıştır. MD'de TK düzeyleri ile genital semptomlar arasında olumlu bağıntı bulunmuştur. MD'de VLDL ve TG düzeyleri ile hipokondriyak belirtiler arasında olumlu bir bağıntı, uykuya dalma ve sürdürme ile olumsuz bir bağıntı bulunmuştur. MD'de NO düzeyi ile insomnia arasında olumsuz bağıntı saptanmıştır. Bu bulgular bize LDL düzeylerinin PB için şiddet belirleyici olabileceğini düşündürmüştür. NO ve lipid düzeylerinin ayırıcı belirteç olmaktan çok hastalık semptomlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda her 3 grupta da NO ve lipid düzeyleri arasında bağlantı kurmayı sağlayabilecek bir ilişki saptanmamıştır.

8. ÖZET

AMAÇ

Bu uzmanlık tezinin amacı;

- 1) PB ve MD hastalarında NO düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkili olup olmadığını,
- 2) Her iki hastalık grubunda NO düzeyleri ile lipid metabolizması arasında ne gibi bir ilişki olabileceğini,
- 3) MD ve PB tanısı için NO'nun bir belirteç olup olamayacağını araştırmaktır.

YÖNTEM

Çalışmaya 16-65 yaş arasındakı konmuş herhangi fiziksel hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 19 PB, 26 MD, 26 SK olmak üzere toplam 71 kişi alınmıştır. Katılanlara bilgi verilerek imzalı onayları alınmıştır. Hasta ve kontrol gruplarından aç karna lipid ve NO düzeylerini değerlendirmek üzere kan alınmış ve klinik ölçekleri uygulanmıştır.

BULGULAR

PB, MD ve SK grupları arasında cinsiyet, yaş, medeni durum, BKİ, sigara içimi ve miktarı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar arasında eğitim düzeyi yönünden istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. Kan TK, LDL, VLDL, HDL ve TG düzeylerinde gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. NO düzeyleri için gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir fark bulunmuştur ($p=0.06$). NO düzeyleri sağlıklı kontrollerde, her 2 gruptan daha yüksek bulunmuştur. SK'deki NO yüksekliğini etki büyüklüğünün orta düzeyde etkili olduğu bulunmuştur.

PB'de LDL düzeyi ile panik-agorofobi ölçeğinin panik atak şiddetini belirleyen A2 maddesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. HDL düzeyi ile panik-agorofobi skalasının hipokondriyak belirtileri değerlendiren E2 maddesi arasında ters bağıntı saptanmıştır ($r=-0.532$ $p=0.019$). TG ve VLDL düzeyi ile HDDÖ'nün depresif duygudurumu değerlendiren 1.inci maddesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı vardır NO düzeyi ile

HADÖ'nin otonomik semptomları değerlendiren 12.inci maddesi ve anksiyetenin dışı vuran davranışlarını değerlendiren 13.üncü maddesi arasında olumlu bağıntı bulunmuştur.

MD'de TK düzeyleri ile HDDÖ'nün genital semptomları değerlendiren 14.üncü maddesi arasında olumlu, TG ve VLDL düzeyi ile HDDÖ'nün hipokondriyak belirtileri değerlendiren 15.inci maddesi arasında olumlu; uykuyu değerlendiren 4.üncü ve 5.inci maddesiyle arasında olumsuz bir bağıntı vardır. HDL düzeyi ile HDDÖ'nün somatik belirtileri değerlendiren 13.üncü maddesi ve hipokondriyak belirtileri değerlendiren 15.inci maddesi arasında olumsuz bir bağıntı olduğu bulunmuştur. NO ile HDDÖ'nin uykuyu değerlendiren 4.üncü maddesi arasında olumsuz bir bağıntı olduğu saptanmıştır.

SK'de TK ve LDL düzeyleri toplam HADÖ total skoru , gerilim düzeyini değerlendiren 2.inci maddesi, depresif mizacı değerlendiren 6.ıncı maddesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı saptanmıştır. TK düzeyleri ile HDDÖ'nin suçluluk duygusunu değerlendiren 2.inci maddesi ve uykuyu değerlendiren 4.üncü maddesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı vardır. VLDL ve TG düzeyleri ile, toplam HDDÖ puanı HDDÖ'nin suçluluk duygusunu değerlendiren 2.inci maddesi ve psişik anksiyeteyi değerlendiren 10.uncu maddesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı olduğu bulunmuştur. HDL düzeyi ile HADÖ'nün fobileri değerlendiren 3.üncü maddesi, somatik yakınmaları değerlendiren 7.inci maddesi ve solunum semptomlarını değerlendiren 9.uncu maddesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı vardır. Öte yandan NO ile klinik ölçekler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

PB, MD ve SK gruplarının hiçbirinde lipit düzeyleri ile NO düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

SONUÇ

Lipid düzeylerinde her 3 grupta anlamlı olarak farklılık saptanmamıştır. Ortalama NO düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da sağlıklı kontrollerde MD ve PB gruplarından daha yüksek bulunmuştur (p=0.06). Ortalama NO düzeylerinin istatistiksel olarak

anlamli düzeye ulaşmasa da sağlıklı kontrollerde MD ve PB gruplarından daha yüksek bulunmuştur ($p=0.06$). SK'deki NO düzeylerinin yüksekliğinin orta düzeyde etki büyüklüğünde etkili olduğu bulunmuştur. SK ve hasta gruplarındaki NO düzeylerinde ki farklılığın değerlendirilebilmesi için geniş örneklemlerde yapılan başka çalışmalara gereksinim olduğu dşnlmştir. Lipid ve NO düzeyleri ile MD, PB ve SK'de çeşitli klinik alt ölçekler arasında anlamli ilişki saptanmıştır. NO ve lipid düzeylerinin ayırıcı belirteç olmaktan çok hastalık semptomlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda her 3 grupta da NO ve lipid düzeyleri arasında bağlantı kurmayı sağlayabilecek bir ilişki saptanmamıştır.

9. KAYNAKLAR

1. Boston P., Dursun SM., Reveley MA. Cholesterol and mental disorder. *Br. J. Psychiatry* 1996; 169: 682–689.
2. Virkkunen M. Insulin secretion during the glucose tolerance test in antisocial personality. *Br J Psychiatry* 1983a; 142:598-604.
3. Virkkunen M. Serum cholesterol levels in homicidal offenders: a low cholesterol levels connected with a habitually violent tendency under the influence alcohol. *Neuropsychobiology* 1983b;10:65-69.
4. Virkkunen M., Penttinen H. Serum cholesterol in aggressive conduct disorder: A preliminary study. *Biol Psychiatry* 1984; 9:435-439.
5. Virkkunen ME, Horrobin DF, Jenkins DK ve ark. Plasma phospholipid essential fatty acids and prostaglandins in alcoholic, habitually violent, and impulsive offenders. *Biol. Psychiatry* 1987; 22: 1087-1096.
6. Carlson GA., Rapport M. Serum cholesterol and aggressive behavior in psychiatrically hospitalized children. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83:77-78.
7. Goodman J., Davidson KW., McGrath PJ. ve ark. Cholesterol and aggression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(3):303-304.
8. Çetin M., Başoğlu C., Ağargün MY. Antisosyal kişilik bozukluklu hastalarda düşük kolesterol düzeyinin homisidal davranışla birlikteliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9:185-188.
9. Swartz CM. Albumin decrement in depression and cholesterol decrement in mania. *J Affect Disord* 1990; 9:173–176.
10. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. ve ark. Serum leptin and cholesterol levels in patients with bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2002;46:176–179.

11. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. ve ark. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:208–214.
12. Troisi A., Moles A., Panepuccia L., Lo Russo D., Palla G., Scucchi S. Serum cholesterol levels and mood symptoms in the postpartum period. *Psychiatry Res* 2002;109:213–219.
13. Brown GL., Goodwin FK., Ballenger JC. ve ark. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res* 1979; 1:131–139.
14. Brown GL., Ebert MH., Goyer PF. ve ark. Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry* 1982;139:741–746.
15. Linnoila M., Virkkunen M., Scheinin M. ve ark. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci.* 1983; 33:2609–2614.
16. Roy A., Linnoila M. Suicidal behavior, impulsiveness and serotonin. *Acta Psychiatr. Scand* 1988, 78: 529–535.
17. Modai I., Valevski A., Dror S., Weizman A. Serum cholesterol levels and suicidal tendencies in psychiatric inpatients. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 252–254.
18. Kunugi H., Takei N., Aoki H., Nanko S. Low serum cholesterol in suicide attempters. *Biol Psychiatry* 1997; 41:196–200.
19. Sarchiapone M., Camardese G., Roy A. ve ark. Cholesterol and serotonin indices in depressed and suicidal patients. *J Affect Disord* 2001; 2: 217–219.
20. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. ve ark. Serum leptin and cholesterol values in suicide attempters. *Neuropsychobiology* 2002; 45:124–127.
21. Lindberg G., Larsson G., Setterlind S. ve ark. Serum lipids and mood in working men and women in Sweden. *Epidemiol Community Health* 1994; 48:360-363.

22. Maes M., Smith R., Christophe A. ve ark. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95:212-221.
23. Olusi SO., Fido AA. Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1996;40:1128-1131.
24. Horsten M., Wamala SP., Vingerhoets A. ve ark. Depressive symptoms, social support, and lipid profile in healthy middle-aged women. *Psychosom Med.*1997; 59:521-528.
25. Partonen T., Haukka J., Virtamo J. ve ark. Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *Br. J. Psychiatry* 1999;175: 259–262.
26. Huang T.L. Serum cholesterol levels in mood disorders associated with physical violence or suicide attempts in Taiwanese. *Chang Gung Med. J.* 2001; 24: 563– 568.
27. Chen CC., Lu FH., Wu JS. ve ark. Correlation between serum lipid concentrations and psychological distress. *Psychiatry Res.* 2001; 93: 93–102.
28. Huang TL., Wu SC., Chiang YS. ve ark. Correlation between serum lipid, lipidprotein concentrations and anxious stat, depressive state or major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2003;118: 147–153.
29. Hayward C., Taylor CB., Roth WT. Ve ark. Plasma lipid levels in patients with panic disorder or agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1989;146:917-919.
30. Shioiri T., Fujii K., Someya T. ve ark. Effect of pharmacotherapy on serum cholesterol levels in patients with panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93:164-167.
31. Agargün MY., Kara H., Şekeroğlu R. Panik bozukluğu olan hastalarda plazma lipid düzeyleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 3:198-200.
32. Yamada K., Tsutsumi T., Fujii I. Serum cholesterol levels in patients with panic disorders: a comparison with major depression and schizophrenia. *Clin Neurosci.* 1997; 51:31-34.

33. Peter H.,Goebel P.,Muller S. ve ark. Clinically Relevant Cholesterol Elevation in Anxiety Disorders: A Comparison With Normal Controls. *International Journal of Behavioral Medicine* 1999;6;1:30-39.
34. Sevincok L.,Büyüköztürk A., Dereboy F. Serum lipid concentrations in patients with comorbid generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2001;46(1):68-71.
35. Amsterdam J., Opperhuizen A. Nitric oxide and biopterin in depression and stress *Psychiatry Research* 1999;85:33-38.
36. Wallerath T., Witte K., Schafer SC. ve ark. Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoidmediated hypertension. *Proc Natl Acad Sci.* 1999; 96: 13357–13362.
37. Suzuki E., Yagi G., Nakaki T. Elevated plasma nitrate levels in depressive states.*J Affect Disord* 2001; 63:221-224.
38. Wegener G.,Volke V., Harvey BH. ve ark. Local, but not systemic, administration of serotonergic antidepressants decreases hippocampal nitric oxide synthase activity. *Brain Research* 2003;(959):128–134.
39. Kaya B., Ünal S., Karabulut AB.ve ark. Altered diurnal variation of nitric oxide production in patients with panic disorder. *Tohoku J. Exp. Med* 2004;204:147-154
40. Blair A., Shaul PW., Yuhanna I.S. ve ark. Oxidized low density lipoprotein displaces endothelial nitric-oxide synthase from plasmalemmal caveolae and impairs e NOS activation . *J. Biol. Chem.* 1999;274:32512-32519.
41. Yuhanna I.S., Zhu Y., Cox B.E. ve ark. High density lipoprotein binding to scavenger receptor- BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat. Med.*2001; 7:853-857.
42. Williams Textbook of Endocrinology 1998

43. Pfrieger FW. Role of cholesterol in synapse formation and function *Biochim Biophys Acta* 2003; 1610: 271–280.
44. Yeagle PL. Cholesterol and the cell membrane. *Biochim Biophys Acta* 1985; 822:267–287.
45. Mann RK., Beachy PA. Cholesterol modification of proteins. *Biochim Biophys Acta* 2000; 529: 188–202.
46. Dietschy JM., Turley SD. Cholesterol metabolism in the brain. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 105–112.
47. Mann KM., Thorngate FE., Katoh-Fukui Y. ve ark. Independent effects of APOE on cholesterol metabolism and brain Abeta levels in an Alzheimer disease mouse model. *Hum Mol Genet* 2004;13:1959–1968.
48. Lutjohann D., Stroick M., Bertsch T. ve ark. et al. High doses of simvastatin, pravastatin, and cholesterol reduce brain cholesterol synthesis in guinea pigs. *Steroids* 2004; 69:431–438.
49. Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992; 339: 727–729.
50. Steegmans P., Fekkes D., Hoes A. ve ark. Low serum cholesterol concentration and serotonin metabolism in men. *Br. Med. J.*1996; 312 (7025), 221.
51. Beasley CL., Honer WG., Bergmann K. ve ark. Reductions in cholesterol and synaptic markers in association cortex in mood disorders. *Bipolar Disorder* 2005 ;7(5): 449-55
52. Digney A., Keriakous D., Scarr E. ve ark. Differential changes in apolipoprotein E in schizophrenia and bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 711–715.
53. Oxenkrug GF, Branconnier RJ, Harto-Truax N ve ark. Is serum cholesterol a biological marker for major depressive disorder? *Am J Psychiatry* 1983;140:920-921.
54. Sayar K., Acar B., Atınç N. Majör depresyonda kolesterol düzeyleri. *Klinik Psikiyatri Bülteni* 1998; 2:104-108.
55. Kırpınar İ., Çayköylü A., Coşkun İ. ve ark. Depresyonda plazma kolesterol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9:23-27.

56. Glueck CJ.,Tieger M.,Kunkel R. ve ark. Hypocholesterolemia and affective disorders. *Am. J. Med. Sci.*1994;308:218– 225.
57. Freedman DS., Byers T., Barrett DH. ve ark. Plasma lipid levels and psychological characteristics in men. *Am. J. Epidemiol.* 1995;14: 507–517.
58. Huang, T.L., Chen, J.F. Lipid and lipoprotein levels in depressive disorders with melancholic feature or atypical feature and dysthymia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2004;58:295– 299.
59. Huang T.L. Serum lipid profiles in major depression with clinical subtypes, suicide attempts and episodes. *Journal of Affective Disorders* 2005;86:75–79.
60. Terao T., Nakamura J., Yoshimura R. ve ark. Relationship between serum cholesterol levels and meta-chlorophenylpiperazine-induced cortisol responses in healthy men and women. *Psychiatry Res.* 2000;96:167-173.
61. Maes M., De Vos N., Pioli R. ve ark. Lower serum vitamin E concentrations in major depression: another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J. Affective Disorder* 2000; 58: 241–246.
62. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P. ve ark. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85: 37–45.
63. Assman G., Schutle H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride to incidence of atherosclerotic coronary artery disease .*Am. J. Cardiol.* 1991;70:733-737.
64. Sheu WH., Shieh SM., Fuh MM. ve ark. Insulin resistance, glucose intolerance, and hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia versus hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thoromb.* 1993; 13: 367–370.
65. Muldoon M.F., Manuck S.B., Matthews K.A. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br. Med. J.* 1990;301: 309–314.

66. Lindberg G., Rastam L., Gullberg B. Ve ark. Low serum cholesterol concentration and short term mortality from injuries in men and women. *Br. Med. J.* 1992; 305: 277– 279.
67. Neaton J.D., Blackburn H., Jacobs D. ve ark Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Arch. Intern. Med.* 1992;152: 1490–1500.
68. Zureik M., Courbon D., Ducimetiere P. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men. *Br. Med. J.*1996; 313: 649– 651.
69. Jacobs D., Blackburn H., Higgins M. ve ark. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation* 1992;86:1046–1060.
70. Vartiainen E., Puska P., Pekkanen J. ve ark. Serum cholesterol and accidental or other violent deaths. *Br. Med. J.*1994; 309: 445– 447.
71. Tanskanen A., Vartiainen E., Tuomilehto J. ve ark. High serum cholesterol and risk of suicide. *Am. J. Psychiatry* 2000;157: 648– 650.
72. Apter A., Laufer N., Bar-Seven M. ve ark. Serum cholesterol, suicidal tendencies, impulsivity, aggression, and depression in adolescent psychiatric inpatients. *Biol. Psychiatry* 1999; 46:532– 541.
73. Sonawalla SB., Papakostas GI., Petersen TJ. ve ark. Elevated Cholesterol Levels Associated With Nonresponse to Fluoxetine Treatment in Major Depressive Disorder *Psychosomatics* 2002; 43:310-316.
74. Bajwa WK., Asnis GM., Sanderson WC. ve ark. High cholesterol levels in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149:376-378.
75. Kuczmierczyk AR., Barbee JG., Bologna NA. ve ark. Serum cholesterol levels in patients with generalized anxiety disorder (GAD) and with GAD and comorbid major depression. *Can. J. Psychiatry* 1996;41: 465-468.

76. Agargun MY., Kara H., Algun E. ve ark. High cholesterol levels in patients with sleep panic. *Biol. Psychiatry* 1996;40:1064–1065.
77. Reifman A., Windle M. High cholesterol levels in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:527.
78. Lacerda AL., Caetano D., Caetano SC. Cholesterol levels in panic disorders, generalized anxiety disorder and major depression *Arq. Neurop.*2000;58:408-411.
79. Tancer ME., Stein MB., Moul DE. ve ark. Normal serum cholesterol in panic disorder. *Biol. Psychiatry* 1990;27: 99–101.
80. Yeragani VK., Pohl R., Balon R. ve ark. Risk factors for cardiovascular illness in panic disorder patients. *Neuropsychobiology*1990; 23:134–139.
81. Shioiri T., Fujii K., Someya, T. ve ark. Frequency distribution of serum cholesterol levels in patients with panic disorder: comparison with normal controls. *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 1998; 52:601–604.
82. Shioiri T., Fujii K., Someya T. ve ark. Serum cholesterol levels and panic symptoms in patients with panic disorder: a preliminary study. *Journal of Affective Disorders* 2000;58:167–170.
83. Charney DS., Redmond DE. Neurobiologic mechanisms in human anxiety: evidence supporting central noradrenergic hyperactivity. *Neuropharmacology* 1983;22:1531–1536.
84. Villacres EC., Hollifield M., Katon WJ. Sympathetic nervous system activity in panic disorder. *Psychiatry Res.*1987; 21:313-321
85. Dreyfuss F., Czaczkes J. Blood cholesterol and uric acid of healthy medical students under the stress of an examination. *Arch. Intern. Med.* 1958;103:708–711.
86. Goodman JR., Kellogg F., Porter RW. ve ark. Decrease in serum cholesterol with surgical stress. *Calif. Med.*1962; 97:278–280.

87. Dimsdale JE., Herd JA. Variability of plasma lipids in response to emotional arousal. *Psychosom. Med.*1982; 44: 413–430.
88. Özer ÖA., Kutaniş R., Agargun MY. ve ark. Serum lipid levels, suicidality, and panic disorder. *Compr. Psychiatry* 2004;45(2):95-8.
89. Ignarro LJ., Buga GM., Wood KS. ve ark. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 9265-9.
90. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.
91. Nussler AK., Billiar TR. Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase. *J Leukoc Biol.* 1993;54(2):171-8.
92. Tüzün M. Obezite: Tanım, Sıklık, Sınıflandırma Tipleri, Dereceleri ve Komplikasyonları. *Obezite*, Nobel Tıp Kitabevleri Limited Şirketi, 1995; 1-20.
93. Moncada S., Palmer R., Higgs EA. Nitric Oxide: Physiology Pathophysiology and Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43:109-142.
94. Lowenstein CJ., Dinerman JL., Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120: 227-37.
95. Schulman H. Nitric oxide: a spatial second messenger. *Mol Psychiatry* 1997;2: 296–299.
96. Granner DK. Hormone action. In *Harper's Biochemistry*, Appleton & Lange Publications;1996; 509–521.
97. Star RA. Nitric oxide. *Am J Med Sci.*1993;306(5):348-58.
98. Tayeh MA., Marletta MA. Macrophage oxidation of L-arginine to nitric oxide, nitrite and nitrate: Tetrahydrobiopterin is required as a cofactor. *J Biol Chem.* 1989; 264:19654-8.
99. Koltuksuz U, Irmak MK, Karaman A. ve ark. Testicular nitric oxide levels after unilateral testicular torsion/detorsion in rats pretreated with caffeic acid phenethyl ester. *Urol Res* 2000; 28: 360–363.

100. Kennedy MB. The Biochemistry of Synaptic Regulation in the Central Nervous System. *Ann Rev Biochem.*1994, 63:571-600.
101. Rand MJ., Li CG. Nitric Oxide as a Neurotransmitter in Peripheral Nerves:Nature of Transmitter and Mechanism of Transmission. *Ann. Rev. Physiol.*1995; 57:659- 682.
102. Akyol O., Zoroglu SS., Armutcu F. ve ark. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo* 2004; 18:377-390.
103. Moncado S. The L-arginine: Nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand* 1992; 45(3): 201-27.
104. Ignarro LJ. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. *Hypertension* 1990;16(5):477-83.
105. Andersson KE., Persson K. Nitric oxide synthase and nitric oxide-mediated effects in lower urinary Tract smooth muscle. *World J Urol* 1994;12(5):274-80.
106. Knowles RG., Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Bichem J* 1994;298:249-58.
107. Moncada S., Higgs A. . Mechanisms of disease: the L-argininenitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329: 2002–2012.
108. Anggard E. Nitric Oxide: Mediator, Murderer and Medicine. *Lancet* 1994 343:1199- 1206.
109. Dawson TM., Dawson VL., Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992;32:297-311.
110. Garthwaite J., Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol.*1995;57:683-706.
111. Faraci FM., Breese KR. Nitric oxide mediates vasodilatation in response to activation of N-methyl-D-aspartate receptors in brain. *Circ Res* 1993;72:476-80.
112. Contestabile A. Roles of NMDA receptor activity and nitric oxide production in brain development, *Brain Res. Rev.* 2000;32: 476–509.
113. Vizi ES. Role of high-affinity receptors and membrane transporters in nonsynaptic communication and drug action in the central nervous system. *Pharmacol Rev.* 2000;52:63-89.

114. Sandor NT., Brassai A, Puskas A.ve ark. Role of nitric oxide in modulating neurotransmitter release from rat striatum. *Brain Res Bull* 1995;36:483-486.
115. Akyol O., Ünal S. Sinaps Dışı İleti. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;13:197-203.
116. Black MD., Selk DE., Hitchcock JM. On the effect of neonatal nitric oxide synthase inhibition in rats: a potential neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropharmacology* 1999; 38:1299-1306.
117. Crossin KL. Nitric Oxide: A Versatile Second Messenger in Brain 1991;16:81-82.
118. Lynch DR., Dawson TM. Secondary mechanism in neuronal trauma . *Curr Opin Neurol* 1994;7(6):510-6.
119. Dawson VL. Nitric oxide: role neurotoxicity. *Clin Exp Pharmacol. Physiol.*1995;22(4):305-55.
120. Savaş HA., Herken H., Yurekli M. ve ark Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45:57–61.
121. Das I., Khan NS., Puri BK. Elevated platelet calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 212: 375-380
122. Herken H., Uz E., Ozyurt H. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 52:289-290.
123. Zoroğlu SS., Yürekli M., Meram I. Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. *Cell Biochem Funct* 2003; 21: 55-60.
124. Shukla R., Barthwal MK., Srivastava N. ve ark. Blood nitrite levels in patients with migraine during headache free period. *Headache* 2001; 41: 475–481.
125. Rakhit RD., Marber MS. Nitric oxide: an emerging role in cardioprotection *Heart* 2001;86: 368-372.

126. Snyder SH. Nitric oxide: First in a new class of neurotransmitters. *Science* 1992;257: 494-496.
127. Gladwin MT., Crawford JH., Patel RP. 2004. The Biochemistry of Nitric Oxide, Nitrite and Hemoglobin: Role in Blood Flow Regulation. *Free Radical Biology&Medicine* 6, 36:707-717.
128. Panza JA., Casino PR., Kilcoyne CM. ve ark. Role of endothelium derived nitric oxide in the abnormal endothelium dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993;87:1468-74.
129. Panza JA., Quyyumi AA., Brush JE. ve ark. Abnormal endothelium dependent relaxation in patients with essential hypertension . *N Eng J Med* 1990;323: 22-7.
130. Loscalzo J., Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995;38(2):87-104.
131. De Graaf JC., Banga JD., Moncada S. ve ark. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation* 1992;85:2284-90.
132. Radomski MW., Palmer RMS., Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987; 2: 1057-8.
133. Radomski MW., Palmer RM., Moncada S. Characterization of the L-arginine:nitric oxide pathway in human platelets. *Br J Pharmacol* 1990;101:325-8.
134. Roberts JD., Polaner DM., Lang P. ve ark. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:818-9.
135. Tottrup A., Glavíhd EB., Svane D. Involvement of the Larginine-nitric oxide pathway in internal anal sphincter relaxation. *Gastroentology* 1992;102:409-15.
136. Burnett AL., Lowenstein C., Bredt DS. ve ark. Nitric oxide : a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992;257:401-3. 59.
137. Burnett AL., Tillman SL., Chang TS. ve ark. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol* 1993; 150:73-8.

138. Munoz-Fernandez MA., Fernandez MA., Fresno M. Synergism between tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma on macrofage activation for the killing of intracellular Trypanosoma cruzi through a nitric oxide-dependent mechanism. *Eur J Immunol* 1992;22:301-7.
139. Bernstein HG., Stanarius A., Baumann B. ve ark. Nitric oxide synthase-containing neurons in human hypothalamus: Reduced number of immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of depressive patients and schizophrenics. *Neuroscience* 1998; 83:867–875.
140. Xing G., Chavko M., Zhang L-X. ve ark. Decreased calciumdependent constitutive nitric oxide synthase (cNOS) activity in prefrontal cortex in schizophrenia and depression. *Schizophr. Res.*2002;58:21–30.
141. Kaehler ST., Singewald N., Siner C. ve ark. Nitric oxide modulates the release of serotonin in the rat hypothalamus, *Brain Res.* 1999;835 :346–349.
142. Lorrain DS., Hull EM., Nitric oxide increases dopamine and serotonin release in the medial preoptic area, *Neuroreport* 1993;5: 87–89.
143. Segovia G.,Porras A., Mora F. Effects of a nitric oxide donor on glutamate and GABA release in striatum and hippocampus of the conscious rat, *Neuroreport* 1994;5:1937–1940.
144. Wegener G., Volke V., Rosenberg R. Endogenous nitric oxide decreases hippocampal levels of serotonin and dopamine in vivo, *Br. J. Pharmacol.* 2000;130:575–580.
145. Miller KJ. and Hoffman BJ. Adenosine A3 receptors regulate serotonin transport via nitric oxide and cGMP. *J Biol Chem* 1994;269:27351-27356.
146. Mongeau R., Blier P., De Montigny C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments, *Brain Res. Rev.*1997;23:145–195.
147. Pineyro G., Blier P. Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action, *Pharmacol. Rev.* 1999;51:533–591.

148. McLeod TM., Lopez-Figueroa AL., Lopez-Figueroa MO. Nitric oxide, stress and depression, *Psychopharmacol. Bull.* 2001;35: 24–41.
149. Harkin AJ., Bruce KH., Craft B. ve ark. Nitric oxide synthase inhibitors have antidepressant-like properties in mice. 1. Acute treatments are active in the forced swim test, *Eur. J. Pharmacol.* 1999;372: 207–213.
150. Yıldız F., Erden BF., Ulak G. ve ark. Antidepressant like effect of 7-nitroindazole in the forced swimming test in rats, *Psychopharmacology* 2000;149: 41–44.
151. Chrapko W., Jurazs P., Radomski M.W.ve ark. Decreased platelet nitric oxide synthase activity and plasma nitric oxide metabolites in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 56(2):129-34.
152. Plotsky PM., Owens MJ., Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Psychiatr Clin.North Am.*1998;21:293–307.
153. Chrapko W., Jurazs P., Marek W. ve ark. Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1286–1293.
154. Rajagopalan S., Brook R., Rubenfire M. ve ark. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *Amç J. Cardiol.* 2001;88:196-198.
155. Musselman DL., Tomer A., Manatunga AK. ve ark. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 1313–1317.
156. Herken H., Akyol Ö., Yilmaz H.R. ve ark. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2006; 21: 53–59.
157. Navarro-Gonzalves,C.Garcia-Benayes and Arenas J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin.Chem.*1998;44:679-681.

158. Lara N., Archer SL., Baker GB. ve ark. Paroxetine-induced increase in metabolic end products of nitric oxide (NO). *J. Clin. Psychopharm.*2003; 23:641–645.
159. Lara N., Baker GB., Archer SL. ve ark. Increased cholesterol levels during paroxetine administration in healthy men. *J Clin Psychiatry*2003b;64:1455–1459.
160. Musselman DL., Ulla MM., Manatunga A. ve ark. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57: 875–882.
161. Pollock BG., Laghrissi-Thode F., Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2000; 20:137–140.
162. Le Melleo JM., Baker GB., Bailey D. Selective serotonin reuptake inhibitor and myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(3):E19.
163. Anderson TJ. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *Heart Fail Rev.* 2003;8:71–86.
164. Node K., Kitakaze M., Yoshikawa H. ve ark. Reversible reduction in plasma concentration of nitric oxide induced by cigarette smoking in young adults. *Am. J. Cardiol.* 1997 a 79: 1538 – 1541.
165. Node K., Kitakaze M., Yoshikawa H. ve ark. Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1997 b; 30: 405–408.
166. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia: Mechanisms, pathophysiology importance and herapeutic interventions. *Semin Thoromb. Hemost.* 2000: 26:529 –537.
167. Maeda S., Miyauchi T., Kakiyama T. ve ark. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci.* 2001 ; 69: 1005–1016

168. Maher KJ., Mirzamohammadi B., Lteif A. ve ark. Endothelium contributes to basal vascular tone and endothelial dysfunction in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3517–3523.
169. Tsuchiya M., Asada A., Kashahara E. ve ark. Smoking a single cigarette rapidly reduces combined concentrations of nitrate and concentrations of antioxidants in plasma. *Circulation* 2002;105:1155–1157.
170. Cicinelli E., Ignarro LJ., Lograno M. ve ark. Circulating levels of nitric oxide in fertile women in relation to the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1996;66: 1036–1038.
171. Pizcueta P., Pique JM., Fernandez M. ve ark. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992;103:1909-15.
172. Steinberg D., Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation* 2002; 105: 2107-2111.
173. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
174. Wiliams BW. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psycchiatr* 1978; 45:742-747.
175. Akdemir A., Örsel S., Dağ İ. ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinin geçerliliği güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4 (4): 251-259).
176. Hamilton M. The assement of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.*1959; 32: 50-55.
177. Yazıcı MK., Demir B., Tanrıverdi N. ve ark. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998;9:114-117.
178. Bandelow B., Hajak G., Holzrichter S. ve ark. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agorophobia. 1. Methodological problems. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995;10:83-93

179. Bandelow B. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. 2. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995;10:73-81.
180. Tural Ü., Fidaner H., Alkın T., Bandelow B. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2000; 11: (1).
181. Bjorvatn B., Sagen IM., Oyane N. ve ark.. The association between sleep duration, body mass index and metabolic measures in the Hordaland Health Study. *J. Sleep Res. J Sleep Res.* 2007;16(1):66-76.
182. Agargün MY., Gulec M., Cilli AS. Ve ark. Nightmares and serum cholesterol level : a preliminary report. *Can J.Psychiatry* 2005;50(6):361-4.
183. Lippincot Williams & Wilkins 2006 Panic Disorder, Treatment with selective serotonin reuptake inhibitörs and cholesterol levels.
184. Ledochowski M., Murr C., Sperner UB. ve ark. Association between increased serum cholesterol and signs of depressive mood. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003 ;41(6):821-4
185. Lee BH., Lee SW., Yoon D. ve ark. Increased plasma nitric oxide metabolites in suicide attempters. *Neuropsychobiology* 2006; 53(3):127-32.
186. Karolewicz B., Sezebeni K., Stockmeier CA. Ve ark. Low n NOS protein in the locus coeruleus in major depression. *Journal of Neurochemistry* 2004; 91: 1057-1066.
187. Srivasta N., Barthwal MK., Dalal PK. ve ark. A study on nitric oxide, beta adrenergic receptors and antioxidant status in the polymorfonuclear leukocytes from the patients of depression. *Journal Affective Disorders* 2002; 72: 45-52.
188. Selley ML. Increased E-4-hydroxy-2-nonenal and asymeric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *Journal Affective Disorders* 2004; 80: 249-256.
189. Yuu YW., Chen TJ., Wang YC. ve ark. Association analysis for neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with major depression and fluoxetine response. *Neuropsychobiology* 2003; 47: 137-40.

190. Datta S., Patterson EH., Siwek DF. Endogenous and exogenous nitric oxide in the pedunculopontine tegmentum induces sleep. *Synapse* 1997; 27:69–78.
191. Leonard TO., Lydic R. Pontine nitric oxide modulates acetylcholine release, rapid eye movement sleep generation, and respiratory rate. *J Neurosci.* 1997; 17:774–785.
192. Hars B. Endogenous nitric oxide in the rat pons promotes sleep. *Brain Res.* 1999;816:209–219.
193. Johnson MD. and Ma PM. Localization of NADPH-diaphorase activity in monoaminergic neurons of the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 1993; 332: 391–406.
194. Le'ger L., Charnay Y., Burlet S. ve ark. Comparative distribution of nitric oxide synthase- and serotonin-containing neurons in the raphe nuclei of four mammalian species. *Histochem. Cell. Biol.* 1998;110: 517–525.
195. Kapa's L., Fang J. and Krueger J. M. Inhibition of nitric oxide synthesis inhibits rat sleep. *Brain Res.* 1994;664, 189–196.
196. Kapa's L. and Krueger J M. Nitric oxide donors SIN-1 and SNAP promote nonrapid-eye-movement sleep in rats. *Brain Res.* 1996; 41: 293–298.

10. EKLER

OLGU RAPOR FORMU

Hasta Adı:

Hasta No:

Dosya No:

Cinsiyet:

Yaş:

Hastanın Tanısı:

Hastalığın Süresi:

Kilo:

Boy:

BMI:

Sigara kullanımı ve miktarı:

Medeni Durum:

Eğitim Düzeyi:

Hamilton Anksiyete Ölçeği:

Hamilton Depresyon Ölçeği:

Panik Agorofobi Skalası:

Total kolesterol düzeyi:

LDL kolesterol düzeyi:

HDL kolesterol düzeyi:

VLDL kolesterol düzeyi:

TG düzeyi:

NO düzeyi:

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
2. GERİLİM	<input type="checkbox"/>
3. KORKULAR	<input type="checkbox"/>
4. UYKUSUZLUK	<input type="checkbox"/>
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	<input type="checkbox"/>
6. DEPRESİF MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
7. SOMATİK (muskuler)	<input type="checkbox"/>
8. SOMATİK (duygusal)	<input type="checkbox"/>
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	<input type="checkbox"/>
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	<input type="checkbox"/>
TOPLAM PUAN:
PSİŞİK (1,2,3,5,6)
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

PANİK AGORAFOBİ ÖLÇEĞİ (Hasta Anketi)

Adı Soyadı:

Tarih:

Vizit:

Bu anket panik atakları ve agorafobiden yakınan kişiler için hazırlanmıştır. Geçtiğimiz hafta içindeki belirtilerinizin şiddetini puanlayınız.

Panik atakları aşağıdaki belirtilerin eşlik ettiği bunaltı(sıkıntı) nöbetleri olarak tanımlanmaktadır.

- ◆ Çarpıntılar veya kalp atımlarının güçlü olması veya hızlanması
- ◆ Terleme
- ◆ Titreme, sarsılma
- ◆ Ağız kuruluğu
- ◆ Nefes almada güçlük
- ◆ Boğulma duygusu
- ◆ Göğüste ağrı, sıkışma hissi
- ◆ Bulantı ya da karın bölgesinde rahatsızlık hissi (örneğin midenin alt üst olması)
- ◆ Baş dönmesi, düşecek gibi olma baygınlık ya da başta sersemlik hissi
- ◆ Nesnelerin gerçek dışı olduğu (rüyadaymış gibi) veya benliğin yabancılaşması ya da "tam olarak burada değilim" duyguları
- ◆ Denetim kaybı, "delirme" ya da bayılma korkusu
- ◆ Ölüm korkusu
- ◆ Ateş basması ya da ürperme
- ◆ Uyuşma ya da karıncalanma duyguları

A.1. Ne sıklıkta panik atağı geçirdiniz?

0. Geçen hafta hiç panik atağı olmadı
1. Geçen hafta içinde 1 panik atağı oldu.
2. Geçen hafta içinde 2-3 panik atağı oldu.
3. Geçen hafta içinde 4-6 panik atağı oldu.
4. Geçen hafta içinde 6'dan fazla panik atağı oldu.

A.2. Geçen hafta içindeki panik ataklarımız ne şiddetteydi?

0. Panik atağı olmadı
1. Ataklar çok az şiddetteydi.
2. Ataklar orta derecede şiddetliydi
3. Ataklar epeyce şiddetliydi.
4. Ataklar çok şiddetliydi.

A.3. Panik atakların her biri genellikle ne kadar sürüyordu?

0. Panik atağı olmadı.
1. 1-10 dakika arası sürdü.
2. 10 dakikadan çok 1 saatten az sürdü.
3. 1 saatten çok 2 saatten az sürdü.
4. 2 saatten daha uzun sürdü.

U. Ataklardan çoğu beklenen atak mıydı (yani korkulan durumlarda ortaya çıkan) yoksa beklenmedik anda (kendiliğinden) mi ortaya çıkıyordu?

0. Çoğunlukla beklenmedik.
1. Beklenmedikler beklenenlerden çok
2. Bazısı beklendik bazısı beklenmedik
3. Beklenenler beklenmediklerden çok
4. Çoğunlukla beklendik

B.1. Geçtiğimiz hafta panik atağı geçireceğiniz veya rahatsız olacağınızdan korkmanız nedeniyle belirli durumlardan kaçındınız mı?

0. Kaçınma yok (veya panik ataklarımın nerede ortaya çıkacağı belli olmuyor)
1. Oldukça nadir kaçındım.
2. Bazen kaçındım.
3. Sık sık kaçındım.
4. Her zaman kaçındım

B.2. Lütfen kaçındığınız durumları ya da birisi yanınızda değilken panik atağı geçirdiğiniz veya rahatsız olduğunuz durumları işaretleyiniz.

- | | | |
|---------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| 01. Uçaklar | 09. Parti ya da sosyal toplantılar | 17. Geniş salonlar (lobiler) |
| 02. Metro (yer altında) | 10. Kalabalıklar | 18. Sokakta yürümek |
| 03. Otobüsler, trenler | 11. Lokantalar | 19. Tarlalar, geniş caddeler |
| 04. Gemiler | 12. Müzeler | 20. Yüksek yerler |
| 05. Tiyatrolar, sinemalar | 13. Asansörler | 21. Köprülerden geçmek |
| 06. Süpermarketler | 14. Kapalı yerler (tünel gibi) | 22. Evden uzaklara gitmek |
| 07. Kuyrukta beklemek | 15. Sınıflar, konferans salonları | 23. Evde tek başına kalmak |
| 08. Konser salonları | 16. Otomobile binmek | |

Diğer durumlar:

B.3. Kaçındığınız bu durumlar sizce ne kadar önemliydi?

0. Önemli değil (veya kaçınma yok)
1. Çok az önemli
2. Orta derecede önemli
3. Epeyce önemli
4. Çok önemli

C. 1. Geçen hafta içinde panik atağı geçirmekten korkunuz oldu mu?

0. Hiçbir zaman korkum olmadı.
1. Oldukça nadiren korktum.
2. Bazen korktum.
3. Sık sık korktum.
4. He zaman korktum.

C. 2. Bu " korkudan korkmak" ne kadar şiddetliydi?

0. Yok
1. Çok az
2. Orta derecede
3. Epeyce
4. Çok şiddetli

D. 1. Geçen hafta içinde panik ataklarınız ya da agorafobinin aile ilişkilerinizde (eş, çocuklar vb.) kısıtlanmaya ya da bozulmaya yol açtı mı?

0. Bozulma yok.
1. Çok az bozulma oldu.
2. Orta derecede bozulma oldu.
3. Epeyce bozulma oldu.
4. Çok şiddetli bozulma oldu.

D.2. Geçen hafta içinde panik ataklarınızın ya da agorafobinizin toplumsal yaşamınız veya boş zamanlarınızı değerlendirmenizde kısıtlanmaya ya da bozulmaya (sinemaya veya bir arkadaş toplantısına gidememe gibi) yol açtı mı?

0. Bozulma yok.
1. Çok az bozulma oldu.
2. Orta derecede bozulma oldu.
3. Epeyce bozulma oldu.
4. Çok şiddetli bozulma oldu.

D.3. Geçen hafta içinde panik ataklarınız ya da agorafobinizin iş veya evdeki sorumluluklarınızı yerine getirmenizde kısıtlanma ya da bozulmaya yol açtı mı?

0. Bozulma yok.
1. Çok az bozulma oldu.
2. Orta derecede bozulma oldu.
3. Epeyce bozulma oldu.
4. Çok şiddetli bozulma oldu.

E.1. Geçen hafta içinde bunaltı belirtilerinizden dolayı zarar göreceğiniz (örneğin kalp krizi geçirmek, yığılıp kalmak ya da yaralanmak) endişesini yaşadınız mı?

0. Yok
1. Çok az
2. Orta derecede
3. Epeyce
4. Çok şiddetli

E. 2. Doktorunuz sizin çarpıntı, baş dönmesi, karıncalanma, nefes tıkanması gibi belirtilerinizin ruhsal nedenli olduğunu söylediğinde onun yanlış düşündüğüne inandığınız olur mu? Gerçek nedenin henüz adı konmamış bedensel bir durum olduğunu düşünür müsünüz?

0. Hiçbir zaman (daha çok ruhsal bir hastalıktır)
1. Oldukça nadir
2. Bazen
3. Sık sık
4. Her zaman (daha çok organik bir hastalıktır)

PUANLAMA

B.2. Başlığı: Tüm korkulan durumları ekleyin.

Korkulan durum yok = 0 puan,

Korkulan 1 durum var =1 puan

Korkulan 2-3 durum var = 2 puan

Korkulan 4-8 durum var = 3 puan,

Korkulan durum 8'den çok = 4 puan

TOPLAM PUAN = U hariç bütün başlıklara ait puanları