

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KONVERSİYON BOZUKLUĞU HASTALARINDA SERUM  
ADİPONEKTİN, GALANİN, LEPTİN VE GHRELİN  
DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatma AYIK ÖZDEMİR  
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Rıfat KARLIDAĞ**

**MALATYA-2013**

## İÇİNDEKİLER

|                                                  |            |
|--------------------------------------------------|------------|
| <b>İÇİNDEKİLER.....</b>                          | <b>i</b>   |
| <b>TABLolar DİZİNİ.....</b>                      | <b>iii</b> |
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>       | <b>iv</b>  |
| <b>TEŞEKKÜR.....</b>                             | <b>v</b>   |
| <b>1.GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>                      | <b>1</b>   |
| <b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>                     | <b>4</b>   |
| <b>2.1. KONVERSİYON BOZUKLUĞU.....</b>           | <b>4</b>   |
| 2.1.1. Tarihçe.....                              | 4          |
| 2.1.2. Epidemiyoloji.....                        | 5          |
| 2.1.3. Etyoloji.....                             | 6          |
| 2.1.3.1. Psikodinamik Etkenler.....              | 6          |
| 2.1.3.2. Nörobiyolojik Faktörler.....            | 7          |
| 2.1.3.3. Sosyokültürel Etkenler.....             | 8          |
| 2.1.3.4. Öğrenme Kuramı.....                     | 8          |
| 2.1.3.5. Çocukluk Çağı Travmaları.....           | 9          |
| 2.1.3.6. Genetik Özellikler.....                 | 9          |
| 2.1.4. Konversiyon Bozukluğunda Görüntüleme..... | 10         |
| 2.1.5. Tanı.....                                 | 11         |
| 2.1.6. Klinik Özellikler.....                    | 12         |
| 2.1.6.1. Motor Belirtiler.....                   | 12         |
| 2.1.6.2. Duyusal Belirtiler.....                 | 13         |
| 2.1.6. 3. Psödonöbetler.....                     | 13         |
| 2.1.7. Prognoz.....                              | 14         |
| 2.1.8. Tedavi.....                               | 15         |
| <b>2.2. NÖROPEPTİTLER.....</b>                   | <b>16</b>  |
| 2.2.1. Adiponektin.....                          | 16         |

|                                                                                                        |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.2. Galanin.....                                                                                    | 19        |
| 2.2.3. Leptin.....                                                                                     | 26        |
| 2.2.4. Ghrelin.....                                                                                    | 31        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                                                                         | <b>35</b> |
| 3.1. Yöntem.....                                                                                       | 35        |
| 3.1.1. Hastalar İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri.....                                            | 35        |
| 3.1.2. Kontrol Grubu İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri.....                                       | 36        |
| 3.1.3. Araştırmanın Uygulanması.....                                                                   | 36        |
| 3.2. Gereçler.....                                                                                     | 37        |
| 3.2.1. SCID-I.....                                                                                     | 37        |
| 3.2.2. Sosyodemografik Bilgi Formu ve Hastalık Bilgi Formu.....                                        | 37        |
| 3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği.....                                                   | 37        |
| 3.2.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği.....                                                    | 38        |
| 3.3. İstatistik.....                                                                                   | 38        |
| 3.4. Biyokimyasal analiz.....                                                                          | 38        |
| 3.5. Uygulamalar.....                                                                                  | 39        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                                                                | <b>40</b> |
| 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri ile Hastaların<br>Hastalık Özellikleri..... | 40        |
| 4.2. Nöropeptitler açısından Hasta ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması.....                          | 41        |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                                                                                | <b>44</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                                                                       | <b>51</b> |
| <b>7. ÖZET.....</b>                                                                                    | <b>52</b> |
| <b>8. SUMMARY.....</b>                                                                                 | <b>53</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR.....</b>                                                                               | <b>54</b> |
| <b>10. EKLER.....</b>                                                                                  | <b>79</b> |

## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** Sosyodemografik açıdan hasta ve kontrol grubu.....42

**Tablo 2.** Nöropeptitler açısından hasta ve kontrol grubu.....43

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                  |                                                                                                                                                                |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DSM-IV-TR</b> | : Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı                                              |
| <b>HAM-A</b>     | : Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği                                                                                                                      |
| <b>HAM-D</b>     | : Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği                                                                                                                     |
| <b>SCID-I/CV</b> | : Structured Clinical Interview for DSM-IV-Clinical Version, Turkish Version; DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Türkçe Versiyonu |
| <b>HPA</b>       | : Hipotalamopituiter ks                                                                                                                                        |
| <b>VTa</b>       | : Ventral Tegmental Alan                                                                                                                                       |
| <b>AVP</b>       | : Arginin Vazopressin                                                                                                                                          |
| <b>NAC</b>       | : Nukleus Akkumbens                                                                                                                                            |
| <b>DRN</b>       | : Dorsal Raphe Nukleusu                                                                                                                                        |
| <b>CRF</b>       | : Kortikotropin Salgılatıcı Faktör                                                                                                                             |
| <b>ACTH</b>      | : Adrenokortikotropin Hormonu                                                                                                                                  |
| <b>IPSP</b>      | : İnhibitör Postsinaptik Potansiyel                                                                                                                            |
| <b>BMI</b>       | : Body Mass Index                                                                                                                                              |
| <b>REM</b>       | : Repeat Eye Movement                                                                                                                                          |
| <b>VLDL</b>      | : Very Low Density Lipoprotein                                                                                                                                 |
| <b>LDL</b>       | : Low Density Lipoprotein                                                                                                                                      |
| <b>HDL</b>       | : High Density Lipoprotein                                                                                                                                     |

## TEŞEKKÜR

Hocalarımdan; tez sürecinde olduğu kadar asistanlık eğitimim sürecinde de şefkati ve güven verici davranışıyla bana asistanlığım boyunca destek olan değerli tez hocam sayın Prof. Dr. Rıfat KARLIDAĞ’a; erdemli davranışları ile bizlere örnek olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Süheyla Ünal’a; iyi niyeti ile hep yanımda olan değerli hocam sayın Doç. Dr. Birgül CUMURCU’ya ve değişik hasta görüşme tekniklerini öğrendiğim değerli hocam sayın Doç. Dr. Şükrü Kartalcı’ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezim süresince benden bilgisini ve desteğini esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Cemal Özcan’a ve Çocuk Psikiyatrisi rotasyonumda bilgisinden faydalandığım değerli hocam sayın Doç. Dr. Özlem Özcan’a ve laboratuvar aşamasında benden yardımını esirgemeyen Uzman Biyolog Fatma Özyalın’a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca aileme, eşime ve biricik kızım Aslı Ece’ye teşekkür ederim.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Konversiyon bozukluğu (KB); duyu ya da istemli motor işlevlerini etkileyen, nörolojik ya da diğer bir genel tıbbi durumu düşündüren, bir ya da birden fazla semptomun eşlik ettiği psikiyatrik bir bozukluktur. Bu semptomların psikolojik etkenlere eşlik ettiği düşünülür, çünkü bu semptomların başlamasından önce çatışmalar ya da diğer stres etkenleri vardır. Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR) kriterlerine göre konversiyon bozukluğu; somatoform bozukluklar altında sınıflandırılmıştır (1).

Bir konversiyon belirtisi için yaşam boyu yaygınlık %33'e kadar çıkmaktadır. Konversiyonun etiyolojisinde çeşitli psikodinamik görüşler, nörobiyolojik ve genetik etmenler, sosyokültürel görüşler üzerinde durulmuş; ancak çalışmalar sonucunda genellikle çok faktörlü olduğu belirtilmiştir (2-4). KB'de önemli tanı ve ayırıcı tanı güçlükleri vardır (5). KB'de yoğun strese rağmen kişilerde daha az depresif duygudurumun izlenmesi psikodinamik açıdan primer ve sekonder kazanç kavramları ile açıklanmaktadır (1, 2).

Psikiyatrik rahatsızlıkların biyolojik, psikolojik ve sosyal yanı mevcuttur. Etiyolojik faktörler içinde biyolojik nedenlerin son yıllarda özellikle üstünde durulmakta ve yeni tedavi seçeneklerinin önünü açmaktadır.

Günümüzde bu düşünceden hareketle birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Tıpta ve teknolojiye ortaya çıkan gelişmeler, birçok yeni biyolojik göstergenin bulunmasına yol açmıştır. Psikiyatrik bozuklukların çoğunun etiyolojisinde multifaktöryel sebepler olduğundan, psikiyatri hastalarındaki göstergelerin karşılaştırıldığı çalışmalar, araştırmacıların ilgisini çekmekte ve yeni tedavi metodları için ışık tutmaktadır. Bu bağlamda biyolojik psikiyatri KB'yi anksiyete bozukluklarına

yakın görmektedir (3, 5). Daha önce yapılan endofenotip çalışmalarında KB'de psikotik bozukluklara benzer uyarılmış potansiyellerin bulunması bu konunun yeni çalışmalara açık olduğunu göstermektedir (2, 4). KB'de olan karışık anksiyete ve depresif semptomlar bu bozuklukta anksiyete ve depresyon patofizyolojisine benzer bulguların olabileceğini düşündürmektedir. KB tanısı konmasında bir biyolojik belirteç olmamasından dolayı, anksiyete bozuklukları sınıflamasında yer alan KB için biyolojik parametreler gündeme gelmiştir. Psikiyatrik hastalıkların diğer tıbbi hastalıklara eğilimi de mevcut olduğu için izlem açısından biyolojik parametreler önem arz etmektedir. Başta yeme bozukluklarında olmak üzere OKB, panik bozukluğu, depresyon, şizofrenide ve bipolar affektif bozuklukta metabolik yan etkiler açısından yapılmış çalışmalar vardır. Yapılmış olan çalışmalarda ghrelin, galanin, adiponektin ve leptinin alkol bağımlılığı, anksiyete bozuklukları ve depresyon gibi bazı psikiyatrik hastalıklarda incelendiğini bilmekteyiz (4, 6, 7).

Adiponektin, leptin, ghrelin ve galanin gibi nöropeptidlerin HPA aksıyla ilişkisinden yola çıkılarak ruhsal bozuklukların biyolojik temelinde yer alabilecekleri düşünülmüştür ve panik bozukluğu, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), intihar girişimi, impulsif özellikleri olan kişilik bozukluklarında çalışılmıştır (8, 9, 10). Yapılan çalışmalarda çeşitli sitokinlerin adiponektinle ters ilişkili olduğu ve bu sitokinlerin anksiyete bozukluklarında önemli yer tutan serotonerjik sistemle olan ilişkisi de saptanmıştır (11).

Daha önce yapılan çalışmalarda anksiyete ve depresyon ile adiponektin ve leptin arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışmalarda anksiyete ve depresyonun adipokinleri artırdığı ve relatif olarak serotoninini düşürdüğü ileri sürülmüştür (12). Bilindiği üzere epilepsi ve KB ayırıcı tanısı güç olmaktadır. Galaninin epilepside değiştiği daha önce yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır. KB hastalarında izlenen psödönöbetler ve diğer motor, duyu semptomlarını göz önüne getirdiğimizde KB ile epilepside ortak yollar olabileceğini akla getirmektedir. Ghrelinin etkilerinin serotonin ve dopamin üzerinden işlediğini önceki çalışmalar göstermiştir (6, 13-15). Bu etkiler göz önünde tutulduğunda KB'de serotonin ve dopamini etkileyen antidepresanlar tedavi edici etkileri ile karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca adiponektin, leptin ve ghrelin ve galaninin hipotalamusta serotonin, norepinefrin ve dopamin düzeylerini etkilediği bilinmektedir. Bu bağlamda son yıllarda değişik nöropsikiyatrik hastalıklarda nöropeptitlerin etkisi üzerinde durulmaktadır. Biz de çalışmamızda çeşitli psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezinde rolü olduğu ileri sürülen nöropeptitlerin KB etyopatogenezinde de rolü olabileceğini

düşündük. KB’de kontrollere göre adiponektin, leptin ve galanın düzeylerinin düşük, ghrelin düzeylerinin ise yüksek olacağını öngördük. Bu çalışma, bildiğimiz kadarıyla KB’de adiponektin, ghrelin, galanın ve leptin düzeylerini inceleyen ilk çalışmadır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KONVERSİYON BOZUKLUĞU**

#### **2.1.1. Tarihçe**

Konversiyon, eski çağlardan beri bilinmektedir. Eski Mısır'da papirüslerde, sonrasında eski Roma ve Yunan yazıtlarında tanımlanmıştır. Bugün konversiyon bozukluğu olarak adlandırılan bozukluklar o dönemde histeri olarak biliniyordu. Histeri terimi Yunanca'da döl yatağı (uterus) anlamına gelen hysteron/hystera kelimesinden türetilmiştir. Bu kelime, doyurulmamış döl yatağının normal anatomik yerinden ayrılarak bedende gezinmesi anlamındadır (5).

Mesmer histerik kadınlar diye tariflediği KB hastalığına sahip kişilerde hipnoz uygulamaları ile öne çıkmıştır. Mesmer'den sonra Charcot hipnoz uygulamalarını KB'de kullanmış ve KB'yi oldukça medyatik hale getirmiştir. Bu bağlamda çalışmalar ve halkın ilgisi KB'ye yönelmiştir. KB'nin ilk bilimsel tanımı, Robert Carter tarafından 19. Yüzyılda yapılmıştır. Carter hastalığın ortaya çıkmasında etkili psikolojik ve sosyal faktörlere işaret etmiştir. Jean-Martin Charcot'a göre ise histeri, merkezi sinir sistemi dejenarasyonuna bağlıydı. Charcot'un öğrencisi ve Avrupa psikiyatrisinin önemli derecede etkilendiği Pierre Janet, histeri belirtilerinin ruhsal kökenlerini anlamada önemli katkılarda bulundu. Janet disosiyasyon düzeneğiyle seçilmiş zihinsel içeriklerin bilinç alanından ayrıldığını, fakat motor ve duyuşsal etki yaratmayı sürdürdüğünü ve zihinde genel bir düşüşün olduğunu savundu (2, 4, 5).

Janet'e göre hastalar tek bir olaya odaklanmakta (idea fixe) ve kendi kendilerini hipnotize ederek bilinçlerinde genel bir düşüşe neden olmaktaydılar. Janet bilincin disosiyasyonu üzerinde yoğunlaşmışken, Freud histerinin kaynağına yoğunlaşmıştır. Freud, bastırılmış bir dürtünün somatik belirtilerle yer değiştirmesini tanımlayarak 'konversiyon' kelimesini ilk olarak kullanmıştır (2). Freud hastalarında yaptığı

gözlemlere ve tedavi girişimlerine dayanarak örseleyici olaylara eşlik eden kabul edilemez duyguların bilinçdışına bastırıldığını öne sürmüştür. Bu duygularla birlikte olan ve bunların anlatımından kaçınmada harcanan zihinsel enerjinin, sembolik olarak olayı gösteren bir bedensel belirtiyeye dönüştüğünü savunmuştur. Breuer, o dönemde Freud ile beraber çalışmakta ve Freud'u destekler görüşler belirmekteydi. Hastalar histerik transtayken, klinik belirtileriyle doğrudan ve nedensel olarak ilgili görünen önceki bilinçdışı örseleyici olayların anılarını ortaya çıkarıyor, bu anılar ve ilgili duyguların anlatımı ise belirtilerin ortadan kaybolmasına yol açıyordu. Daha sonra Freud, konversiyonun örseleyici olaylar kuramını bırakmış, konversiyon belirtilerinin gelişmesinde cinsel ve saldırgan dürtülerle ilgili çatışmaların önemli olduğunu vurgulamaya başlamıştır (2,5). Babinski, histeriyi "belirtileri telkinle ortaya çıkan ve telkinle kaybolan somatik ve psişik çeşitli belirtiler topluluğu" olarak tanımlamış ve histeriye "telkin nevrozu" anlamına gelen "pithiatizme" adının verilmesini önermiştir. Gerçekten, sonraki araştırmalar göstermiştir ki, telkin, histeride çok önemli bir özelliktir. Telkin, histerinin birçok yönünü açıklamaktadır; örneğin histerinin taklit etmediği hastalık yoktur. Ayrıca histerik hastaların belirtileri, hastanın sosyal ve entelektüel durumuna, zamana ve mekâna göre çok değişik şekillerde görülmektedir (5).

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

KB genellikle ergenlik dönemi ve genç erişkinlik döneminde görülmekte ise de, çok küçük yaşlardan ileri yaşlara kadar her türlü yaş grubunda ortaya çıkabilir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık çıkma eğilimindedir. KB somatoform bozukluklar içinde en sık görülenidir (2, 3, 16). KB epidemiyolojisiyle ilgili veriler oldukça azdır ve KB'nin yaygınlığı ile ilgili kesin bir veri vermek mümkün değildir. Bunun nedeni KB'nun tanı ölçütlerinin sık değişmesi, görülme oranlarının yaşa, cinsiyete, içinde bulunulan zaman dilimine, toplumsal ve kültürel etkenlere göre değişkenlik göstermesidir (5). KB'nin psikiyatri polikliniklerinde görülme oranı gelişmiş ülkelerde %1-3, gelişmekte olan ülkelerde ise %10 civarındadır. Ülkemizde bu oran çeşitli çalışmalarda % 4.5-32 arasında değişen oranlarda bulunmuştur. Genel hastane konsültasyonlarının %5-14'ü KB tanısı almaktadır. KB, ergenlikten önce iki cinsiyet arasında eşit iken ergenlikten sonra kadınlarda daha siktir ve 2-10 kadına karşılık bir erkekte görülmektedir (2, 17). KB düşük sosyoekonomik durumu olanlar, az eğitilmiş olanlar ve kırsal kesimde yaşayanlarda daha yaygındır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda

KB’de sosyodemografik değişkenler incelenmiş; hastaların çoğunluğunun kırsal kökenli, düşük eğitim düzeyinde ve ortalama 30 yaşlarındaki kadınlar olduğu görölmüştür (17, 18).

KB’nin batı toplumlarında doğu toplumlarına göre daha az göröldüğü bilinmektedir (5). KB’nin alt grupları dikkate alındığında ise genellikle kırsal kesimde yaşayan ve düşük sosyoekonomik düzeyde olanlarda daha dağınık, değişken ve abartılı belirtiler izlenirken, üst sosyoekonomik düzeyde olan ve eğitimli kişilerde belirtilerin bilinen tıbbi hastalıklara benzediği bildirilmiştir (3, 19).

### **2.1.3. Etiyoloji**

KB’de de diğer psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi etiyolojide psikolojik ve biyolojik faktörler rol oynar. Psikolojik faktörlerde öne çıkan Freud’un “konversiyon savunması” modelidir. Örneğin konversif bir hasta kayınvalidesine kızacağı sırada sesini kaybedebilir (histerik afoni) ya da patronuna yumruk atacağı sırada ellerinde felç gelişebilir. Etiyolojide biyolojik faktörler çok açık değildir. Duygu ve düşüncelerimizin de biyolojik süreçler olduğunu kabul ettiğimize göre bazı biyolojik faktörlerin varolabileceği düşünölmelidir. Bazı beyin görüntöleme yöntemlerinde baskın hemisferde hipometabolizma ve çekinik hemisferde hipermetabolizma saptanmıştır. Ayrıca yapılan bazı nöropsikolojik testlerde sözel iletişim, hafıza, dikkat ve afektif uygunlukta serebral bozukluklar olduğu gösterilmiştir (20, 21). Bu belirttiklerimize ek olarak yatkınlaştırıcı etkenler, bedenselleştirmeye eğilimi kolaylaştıran kişilik özellik ve bozukluklarını, o sırada ya da öyküde cinsel/fiziksel kötüye kullanımı, iletişim yeteneğinin bozuk olmasını, altta yatan psikiyatrik ya da nörolojik bozuklukları içerir. Ortaya çıkarıcı etkenler/stresörler arasında ruhsal çatışmalar (anneden ayrılma, yakında olacak bir evlilik gibi) ya da örsleyici olaylar (savaş, cinsel kötüye kullanılma gibi) sıralanabilir. Sürdürücü etkenler, konversiyon belirtisiyle çözölen özğün sorunun şiddetini, hasta rolünün ve ikincil kazancın varlığını içerir (5). Konversiyon bozukluğu etyolojisini alt başlıklar halinde inceleyecek olursak;

#### **2.1.3.1. Psikoanalitik Etkenler**

Psikoanalitik görüşe göre, altbenlikten gelen ve kabul edilmeyen cinsel ya da saldırgan dürtülerin dışa vurulmaları ve doyumunu engelenerek dürtüler bilinçdişına

bastırılır. Dürtü bastırılmış olsa da doyuma ulaşmaya çabalar. Örseleyici olaylarda güçlenip benliği sıkıştırabilir, ancak sürekli bilinçdışında tutulması gerekir. Temel savunma düzeneği olan bastırma savunma düzeneği yetersiz kalınca, bu durum çatışma ve anksiyeteye yol açar. Bilinçdışı savunma düzenekleri de devreye girince dürtü enerjisini bedensel belirtilere dönüştürür. Aslında bilinçdışı olarak işleyen bu süreçle, bilinçli olarak kabul edilmeyen dürtüler sembolik biçimde anlatıma kavuşturulur. Böylece konversiyon belirtileriyle çatışma konusunda uzlaşma sağlanmış olur, kişinin özgün uyarının farkında olması engellenir ve anksiyete azalır (5). Klasik psikanalize göre pregenital dönem ve bu dönemde çözülmemiş “ödipus karmaşası” ile “kastrasyon anksiyetesi” önemlidir. Cinsel ya da saldırgan içerikli dürtülerin bilince çıkması engellendiğinde, bunların bir beden işleviyle sembolize edilip, konversiyon savunma düzeneği yoluyla işlev bozukluğu ya da kaybı şeklinde bilince çıkabileceğini ileri sürmüştür (20, 21). Bilinçdışında tutulan ya da konversiyonla giderilen çatışma, klasik psikanalitik kuramda özgül olarak, çözülmemiş ödipus karmaşasıdır. Histerisi olan kişi fallik döneme saplanmış ya da bu döneme gerilemiştir (5, 20, 21). Klasik psikanaliz histeride fallik dönem saplanmasına önem vermişse de, sonraki araştırmacılar bu bozuklukta oral döneme ilişkin çatışmaların da önemli olabileceğini öne sürmüşlerdir (5, 20).

#### **2.1.3.2. Nörobiyolojik faktörler**

Charcot'un dejeneratif bir beyin hastalığı, Janet'in ise 'bilincin zayıflaması' ile bellek ve dikkatin azalması sonucu dissosiyasyona yatkınlık olduğu şeklindeki görüşleri o dönemlerden beri KB'nin nörobiyolojik yönünün incelendiğini göstermektedir (2-4). KB'de biyolojik etkenlerin etyolojik rolü ile ilgili çalışmalar görece daha azdır. Konversiyon belirtilerinin daha çok nörolojik hastalarda görülmesi bu bozukluğun nörobiyolojik yönden incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir (20, 21). Bu alandaki çalışmalar daha çok hemisferik baskınlık, olay ilişkili uyarılmış potansiyeller, yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları ve nöropsikolojik testlerle ilgilidir (5, 20). Çalışmalar sonucunda baskın hemisferde işlev azalmasının çekinik hemisferde aşırı etkinliğe yol açtığı bulgulanmıştır. Solda baskın olan tek yönlü semptomların varlığı ve konversiyon bozukluğunun depresif bozukluklarla güçlü bağlantılar göstermesi de baskın olmayan sağ hemisferik zedelenebilirliğe işaret etmektedir (5, 21). Daha önceki

çalışmalarda serumda immunoglobulinler ve serumda beyin kaynaklı nöron büyüme faktörü (BDNF) düzeylerine bakılmış, ne bulunduğunu yazarsan iyi olur (22).

#### **2.1.3.3. Sosyokültürel Etkenler**

Sosyokültürel açıdan bakıldığında, konversiyon belirtileri kişinin içinde yaşadığı toplum ve kültürün etkisiyle biçimlendiği görülür. Sözel ve emosyonel dışa vurumsal ifadelerin kısıtlandığı toplumlarda, sözsüz bir iletişim aracı olarak konversif belirtiler kullanılmaktadır. Böylece yasaklanmış duygular ve düşünceler, konversiyon belirtileri olarak ortaya çıkarlar. Ruhsal yakınmaların kabul edilmediği veya zayıflık olarak nitelendirildiği toplumlarda, duyguların bedenselleştirilmesi daha fazla görülmektedir. Cinsel ve saldırganlık anlatımları bastırılmış kadınlarda konversiyon belirtilerinin, cinsel kötüye kullanılmayı otoritelere bildirmekten korkan kadınlarda yalancı nöbetlerin daha fazla görülmesi bu görüşü destekler niteliktedir. Belirtilere karşı tutumlar da belirtileri sürdürücü olabilir. Ayrıca konversiyon belirtisi ile kişi, başka türlü elde edemeyeceği, belli yükümlülüklerden kaçınma ve çevresindeki kişilerin davranışlarını da denetleme imkânı sağlamış olmaktadır. Böylece hasta kişi hastalık belirtilerinin kişiler arası ilişkileri denetlediğini, görev sorumluluğundan kurtardığını, çevrenin dikkat ve sempatisini çekmekte yardımcı olduğunu fark ederek hasta rolünü sürdürmektedir (2, 5).

#### **2.1.3.4. Öğrenme Kuramı**

KB klasik olarak, koşullanmış öğrenme davranışdır. Çocuklukta öğrenilen hastalık semptomları zor durumlarda uyum mekanizması olarak ortaya çıkmaktadır (2, 5, 20). Öğrenme kuramına göre KB olan kişiler yakınlarındaki histerik hastaların semptomlarını taklit ettiklerini ve ikincil kazançlardan dolayı bunu sürdürdüklerini söylemektedirler. Öğrenme kuramcılarına göre davranışların pekiştirilmesi ile bu davranışlar öğrenilir ve daha sonra belli uyaranlara yanıt olarak bu davranış sergilenebilir. Başka bir kişide gözlenen belirti, konversiyon gelişmesine temel oluşturabilir. Bu davranış çevreyi düzenlemede işe yarayabilir ya da stres yaratan bir durumla baş etme aracı olarak işlev görebilir. Hastalık belirtilerinin genellikle çocukluk yıllarında öğrenilmiş olması dikkat çekicidir (2, 20).

### **2.1.3.5. Çocukluk Çağı Travmaları**

Çocukluk çağı travmalarının, birçok psikiyatrik hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu hastalıklardan bazıları; Konversiyon Bozukluğu, Dissosiyatif Bozukluklar, Travma Sonrası Stres Bozukluğu, Borderline Kişilik bozukluğu, Alkol ve Madde Bağımlılığı gibi birçok hastalıkta çocukluk çağı travmaları önem kazanmaktadır (2, 5, 20, 21). KB’de erken çocukluk dönemi travmalarının önemli olduğu bilinmektedir. KB hastalarında yapılan bir çalışmada olguların %44.7’sinde çocukluk çağı örselenmesi, % 26.3’ünde çocukluk döneminde cinsel kötü muamelenin olduğu bildirilmiştir (24).

Klasik psikanalitik kurama göre KB oluşumu fallik dönem sorunlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bağlamda erken çocukluk çağı travmalarıda fallik dönemin sağlıklı yaşanmasına ve ileride KB gelişimine zemin hazırlayacağı düşünülmektedir (23, 24). Sosyal-mesleki alandaki yaşam olayları ile konversiyon belirtilerinin şiddeti arasında ilişki olduğunu ve erken çocukluk döneminde cinsel kötüye kullanıma ve yaşam olaylarının konversiyon belirtileriyle ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (24).

### **2.1.3.6. Genetik Özellikler**

KB’nin etiolojisinde genetik faktörler önemlidir. Tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığı artmaktadır (5). Bir çalışmada KB olan kişilerin birinci derece yakınların da görülme sıklığı normal toplumdan 10 kat fazladır (2, 3, 5). Diğer bir çalışmada KB olanların yakın akrabalarında bozukluğun görülme sıklığının genel popülasyona oranla kadınlarda 12-14 kez, erkeklerde 4-6 kez arttığını belirlemiştir (2).

Yapılan bir başka çalışmada da histeri, A kan grubundan olanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Buradan da yola çıkarak konversiyonun ortaya çıkışında genetik faktörlerin rol oynayabileceği görüşü ortaya atılmıştır (2, 5). Ayrıca bu kişilerin birinci derece akrabalarında antisosyal kişilik özellikleri ve alkolizm normal popülasyona göre fazla oranlarda bildirilmiştir (2, 3, 25)

#### 2.1.4. Konversiyon bozukluğunda görüntüleme:

KB’de yapılan görüntüleme çalışmaları Single Photon Emission Computery Tomography(SPECT), Pozitron Emission Tomography(PET), Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) ve fonksiyonel MRG ile yapılmıştır. Yapılan SPECT çalışmalarında sağ frontal lobta perfüzyon artışı, sol parietal lobda hipoperfüzyon olduğu izlenmiştir (26). Yapılan diğer SPECT çalışmasında sol temporal ve paryetal lobda perfüzyonun azaldığı izlenmiştir (27). Yapılan PET çalışmasında sol tarafı felçli KB tanısı almış bir bayanın dinlenme sırasında, hareket etmeye yeltendiği zaman ve hareket ettiği sırada sağ ve sol tarafı görüntülenmiş ve sol felçli bacağı ile hareket etmeye hazırlandığı sırada sol lateral premotor korteks ve bilateral serebellar hemisferde aktivasyon gözlenmiştir. Aynı hasta etkilenmiş bacağıyla hareket etmeye giriştiğinde sağ anterior singulat ve orbitofrontal kortekste artmış aktivasyon gözlenirken, sağ premotor korteks ve primer sensorimotor kortekste beklenen aktivite gözlenmemiştir. Bu bulguya göre anterior singulat korteks ve orbitofrontal korteksteki inhibitör yolların premotor alanlara yanlış bağlandığına dair yorum yapılmış ve yazara göre etkilenen bacakla hareket etmeye yeltenildiği sırada gelişen aktivasyonun numara yapılmadığının delili olduğu belirtilmiştir (28). Bilinçli duyuşal süreç ve istemli eylemde rol alan nöral yolların düzenlenmesinde önemi bilinen talamus ve bazal gangliyonlar incelenmiş ve MR çalışmalarında hasta grubun sağ ve sol bazal gangliyonları ve sağ talamusu sağlıklı kontrollere göre daha küçük bulunmuştur (29). Başka bir fonksiyonel MRG çalışmasında, dermatomal somatosensoryal duyu kaybı olan KB’li hastalarda rostral anterior singulat kortekste perfüzyon artışı, talamus, anterior singulat korteks ventrolateral prefrontal korteks ve insulada perfüzyon azalması izlenmiştir (30). Nükleus kaudatus, amigdala ve orbitofrontal korteksten limbik girdiler alır. Konversiyon semptomlarında artmış orbitofrontal aktivitenin bununla bir ilgisi olabilir. Emosyonel stresörlerin limbik girdiler gibi orbitofrontal korteks ve amigdaladan gelerek bazal gangliya –talamokortikal nöral devreler üzerinden istemli eylemleri bozduğu düşünülmektedir. Werring ve ark.(2006) yaptığı fonksiyonel MRG çalışmasında görme kaybı olan 5 hastaya vizüel uyarı vermiş ve vizüel kortekste perfüzyon azalması, sol inferior frontal, sol talamik orta beyin, sol insula, sol posterior singulatta perfüzyon artışı olduğunu saptamışlardır (31).

### 2.1.5. Tanı

KB motor, duyu ve nörovejetatif semptomlarla gider, bu semptomlar organik bir temele dayanmayan işlev yitimi, işlev azalması ya da çoğalması şeklinde tanımlanmaktadır (2, 5). DSM-IV'e göre KB tanısı konulabilmesi için işlevsel bozukluğun nörolojik ve diğer tıbbi durumlar ya da madde etkisi ile açıklanamaması, psikolojik etmenler ile ilişkili olması, amaçlı olarak ortaya çıkartılmaması, ağrı ya da cinsel işlev bozukluğu ile sınırlı olmaması ve belirgin sıkıntıya ya da sosyal, mesleki ve diğer alanlarda işlevselliğin azalmasına neden olması gerekmektedir (1). KB birçok hastalığı taklit edebilmesinden dolayı, tanı konması ve ayırıcı tanısının yapılması güç olan psikiyatrik bir hastalıktır. KB'ye özgü bir belirti, laboratuvar bulgusu ya da tanı koydurucu kesin bir ölçüt yoktur. Hastanın bedensel belirtisi bilinen gerçek bir fiziksel hastalığa bağlanamadığında ya da belirtiler sinir sisteminin anatomisine uymadığında KB tanısı akla gelmelidir. Fiziksel hastalık saptanmaması gerekli olsa da yeterli değildir. Belirtilerin bir ruhsal işleve hizmet ettiğinin kesin kanıtı olmadığı sürece KB tanısı konmamalıdır. DSM-IV-TR ve ICD-10 KB tanısı koymak için gerekli olan ölçütleri ve dışlama ölçütlerini belirlemiştir (1, 32).

DSM-IV-TR'de KB'nin somatoform bozukluklar içinde, ICD-10'da ise disosiyatif bozukluklar başlığı altında tek bir grup içinde toplanmıştır (33).

DSM-IV-TR'ye göre KB'nin tanı ölçütleri:

- A. İstemli motor ya da duyuşal işlevleri etkileyen, nörolojik ya da bir başka genel tıbbi durumu düşündüren bir ya da birden çok belirti ya da defisit olması.
- B. Bu belirti ya da defisite ruhsal etkenlerin eşlik ettiği yargısına varılır, çünkü bu belirti ya da defisitin başlaması ya da alevlenmesi öncesi çatışmalar ya da diğer stres etkenleri vardır.
- C. Bu belirti ya da defisit amaçlı olarak ortaya çıkartılmamakta ya da bu tür belirtileri varmış gibi davranılmamaktadır (Yapay Bozukluk ya da Simülasyonda olduğu gibi).
- D. Yeterli bir incelemeden sonra, bu belirti ya da defisit genel tıbbi bir durum ya da bir maddenin doğrudan etkileri ile ya da kültürel olarak uygun bulunan bir davranış ya da yaşantı olarak açıklanamaz.
- E. Bu belirti ya da defisit, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur ya da tıbbi değerlendirmeyi gerektirir.

F. Bu belirti ya da defisit ağrı ya da cinsel işlev bozukluğu ile sınırlı değildir, sadece somatizasyon bozukluğunun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (1).

Belirti ya da defisit alt tipi:

- Motor belirti ya da defisit gösteren (koordinasyon ya da denge bozukluğu, paralizi ya da lokalize güçsüzlük, yutma güçlüğü ya da boğazda yumru, afoni ve üriner retansiyon gibi)
- Duyu belirtisi ya da defisiti gösteren (dokunma ya da ağrı duyumu kaybı, çift görme, körlük, sağırılık ve varsanılar)
- Katılmalar ya da konvülsiyonlar gösteren (istemli motor ya da duyu bileşenleri olan konvülsiyonlar ya da katılmaları kapsar)
- Karışık görünüm sergileyen (birden fazla kategori semptomu varsa) (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflaması olan ICD-10'da disosiasyon ve konversiyon bozuklukları pek çok ortak özelliği paylaşmaları ve benzer ruhsal süreçlerin bulunduğu varsayımları göz önünde bulundurularak 'disosiyatif' terimi altında hareket ve duyuların disosiyatif bozukluğu, disosiyatif motor bozukluklar olarak isimlendirilmiştir (32).

#### **2.1.6. Klinik Özellikler**

KB bilinen tıbbi hastalıkların birçoğunu taklit edebilir. Konversiyon belirtileri, bilinen bir nörolojik ya da genel tıbbi bir durumla açıklanamayan, istemli motor belirtiler, duyu belirtileri ve nörovejetatif belirtiler ile karakterizedir (5).

DSM-IV-TR'de belirti tipleri motor, duyusal, nöbetler ya da konvülsiyonlar, karışık görünümlü olanlar biçiminde gruplanmaktadır (1).

##### **2.1.6.1. Motor Belirtiler**

Ayakta duramama-yürüyememe (astasia-abasia), anormal yürüme, denge bozukluğu, paraliziler, pareziler, ritmik tremorlar, boğazda düğümlenme (globus hystericus), afoni gibi belirtiler bu grupta yer alır. Bu belirtiler bilinen nörolojik hastalıkların doğasına uymaz. Belirtiler bilinen fizyolojik düzeneklerle açıklanamaz.

Dikkat hastaya ya da belirtilere yoğunlaştırıldığında veya stresle belirtiler ortaya çıkar ya da şiddetlenir (5).

Yarı kırsal bir il merkezinde yapılmış bir alan çalışmasında, konversiyon bozukluğu olan hastalarda motor belirti sıklığı %15.4 olarak bulunmuştur (Karaer 2004). Başka bir çalışmada hastaların %18.6'sında da paralizi, %22.1'inde nefes darlığı izlenmiştir (34).

#### **2.1.6.2. Duyusal Belirtiler**

Duyusal belirtilerden öne çıkanlar ekstremitelerde görülen anestezi, hiperestezi, parestezi, çift görme, sağırılık ve varsanıllardır. Anesteziler periferik ve merkezi sinir sistemi anatomisine, dermatomlara uymaz. Genellikle eldiven çorap tarzı biçiminde, dokunma, ağrı, sıcaklık duyularını kapsayan, ekstremitelerin üst ve alt bölümleri arasında fark olmayan, keskin sınırlı tam duyu kaybı şeklindedir (5).

Görmeyle ilgili belirtiler tam görme kaybı, kısmi görme kaybı, tünel biçiminde görme alanı daralması ve çift görme şeklinde olabilir. Konversiyon bozukluğunda görme ile ilgili belirtilere rağmen ışığa pupilla yanıtı, ışığa elektroensefalografi (EEG) yanıtları ve göz muayenesi normaldir (2, 5).

Konversiyon belirtisi olarak görülen sağırılıkta kısmi işitme kaybindan tam işitme kaybına kadar değişen derecelerde sağırılık olabilir (5).

Yarı kırsal bir il merkezinde yapılmış alan çalışmasında, konversiyon bozukluğu olan hastalar arasında duyusal belirtilerin sıklığı ise %6.1 olarak saptanmıştır (34).

#### **2.1.6.3. Psödonöbetler**

Psödonöbetler ya da yalancı epileptik nöbetler, psikiyatri ve nöroloji uzmanlarını en çok uğraştıran konversiyon bozukluğu tipidir. Dirençli epileptik nöbetlerde konversiyon bozukluğu tanısı göz önünde bulundurulmalı ve psikiyatri konsültasyonu istenmelidir. Gerçek nöbetlerle birlikteliği %5-20 arasındadır. Yalancı nöbet sergileyen hastaların 1/3'ünde saf yalancı nöbetler, 1/3'ünde yalancı nöbet ve epilepsi, kalan 1/3'ünde ise başka bir nörolojik hastalık bulunduğu anlaşılmıştır (35, 36).

Epileptik olmayan psikojenik nöbetler literatürde histerik nöbet, psödonöbet, konversiyon nöbeti, sahte nöbet ve psikojenik nöbetler gibi farklı isimler almıştır (37, 38). Psödonöbetler, anormal kortikal değişikliklere bağlı olmayan, istemsiz olan motor,

duyu veya davranışsal epizodlardan oluşur. Nöbetler epileptik nöbetlerin herhangi bir türünü taklit edebilir ve bu yüzden, jenerelize tonik-klonik, absans ve basit ya da kompleks parsiyel nöbetlerle karışabilirler (39).

### **2.1.7. Prognoz**

Yaşam boyu tek bir konversiyon nöbeti olabileceği gibi, yaşam boyunca değişik zamanlarda yenileyebilme olasılığı da vardır. Konversiyon bozukluğunun doğal gidişi kesin olarak belirlenemez (5).

Konversiyon bozukluğunda başlangıç genellikle anidir. Ancak bunlar giderek artan bir şekilde de ortaya çıkabilir. Uygun çevresel koşullarda, telkin yöntemleri ile hatta kendiliğinden düzelme sık görülür (40). Hastaların çok azında da olsa yoğun tedavi çabalarına karşın, belirtilerin yıllarca süren işlevsellik kaybı ile kronikleştiği görülür (5).

Hastalık öncesi sağlık durumunun iyi olması, akut başlangıç göstermesi, motor belirtilerin olması (paralizi, körlük, afoni gibi), hastalık başlangıcında açıkça gösterilebilen psikososyal stres etkenlerinin bulunması, belirtilerin başlangıcı ile tedavi arasındaki sürenin kısa olması, eşlik eden ruhsal ya da tıbbi bozukluğun olmaması, çocukluk çağı örseleyici yaşam olayı öyküsünün olmaması, ergenlik ya da gençlik döneminde olması, zekâ düzeyinin ortalamanın üzerinde olması, yardıma hazır bir toplumsal çevrenin olması prognozu olumlu etkileyen faktörlerdir (5, 40 ).

Başlangıcın görece yavaş olması, belirlenebilir bir stresli yaşam olayının olmaması, psödonöbet ve tremor gibi belirtilerin olması, tedaviye geç başlanması veya hiç uygulanmaması, belirtilerin kronikleşmiş olması, hastanın ileri yaşta olması, hastalık öncesinde bedensel ve ruhsal sorunların olması, eşlik eden psikiyatrik ya da nörolojik bir bozukluğun bulunması, çocukluk çağında cinsel/fiziksel kötüye kullanılma öyküsünün olması, toplumsal çevrenin sürekli stres yaratan nitelikte olması, hastanın çevresindekilerin bilinçli ya da bilinçsiz olarak ikincil kazancı desteklemeleri prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir (40).

Tanısı kesin olan konversiyon bozukluğunda yapılan izleme çalışmaları, olguların %75-100'ünün iyileştiğini ortaya koymuştur (41). Buna rağmen, ağır olguların kronikleşerek uzun yıllar sürebildiği ve işlev bozukluğunun organik bir bozukluğa da yol açabildiği görülebilmektedir (40).

### 2.1.8. Tedavi

Konversiyon bozukluğunda tedavi yaklaşımı yatkınlaştırıcı, ortaya çıkarıcı, sürdürücü etkenlerin tümünü kapsamalıdır. Hastaya biyopsikososyal modele uygun olarak bütüncül bir yaklaşım uygulanmalıdır. Tedavi stratejisi, hastanın belirtilerinin akut ya da kronik olmasına göre belirlenmelidir (5).

Hastaların yaklaşık %50-90'ı 2-6 yıllık bir süre içinde tama yakın ya da tamamen iyileşir. Konversiyon bozukluğu belirtilerinin çoğu bazen kendiliğinden bazen de davranışçı-bilişsel tedavi, telkin ve sosyal destek ile kaybolmaktadır. Belirtilerin altında yatan dinamikleri ve çatışmaları anlamada içgörü kazandırmaya yönelik psikodinamik terapiler yararlı olabilir. Hastalar böylece saldırgan ya da cinsel dürtülerini kabul etmeyi ve konversiyon bozukluğunu bir savunma mekanizması olarak kullanmamayı öğrenirler (35).

Konversiyon bozukluğu tedavisinde temel ilkeler:

- Hastanın ayrıntılı bir değerlendirmesi yapılmalı, organik bir bozukluk olmadığı konusunda hekimin bir kuşkusu kalmamalıdır.
- Hastanın ruhsal durumu, aile içindeki konumu, aile içi sorunlar iyice değerlendirilmelidir. Hastalar genelde rahatsızlığın altında yatan sorunları kendileri de tanımlayamazlar; bu konuda bir miktar fikirleri olsa bile bunları dile getirmeye karşı dirençlidirler. Hastayı ve aileyi tekrarlayan görüşmelerle incelemek durumu aydınlatmaya yardımcı olabilir. Bu bozukluğun durup dururken ortaya çıkmadığı unutulmamalıdır.
- Ağır stres faktörlerinin devam ettiği bir ortamda basit yöntemlerle ve ilaçlarla hastanın iyileşmesini beklemek boşuna bir çaba olacaktır. Bu nedenle de hastayı ya bir süre çevresinden uzaklaştırmak ya da çevrenin düzeltilmesi için aileyi etkilemek şarttır (4).
- Tedavi stratejisi, belirtilerinin akut ya da kronikleşmiş olmasına göre belirlenmelidir. Hastanın akut ya da kronik olmasına göre tedavi stratejisi genelde birden çok tedavi tekniğini kapsar. Güven verme ve telkin, psikoterapi, ters niyetlendirme girişimleri, hipnoz, ilaç yardımıyla görüşme, davranışçı terapi, ilaç tedavisi, elektokonvulsif tedavi, fiziksel tedavi, biyofeedback, faradizasyon, konuşma tedavisi, çevresel düzenleme, ortam tedavisi, aile tedavisi bu hastalarda özgül tedavi seçenekleri arasındadır. Bu tedavi

seçeneklerinden hangisinin daha etkin olduğunu söylemek güçtür. Hastanın belirtilerine, saptanabilen stresli yağam olaylarına ve atığmalarına, iletiğim biçimine, iğr düzeyine göre uygun tedavi ya da tedaviler uygulanmalıdır (5).

- Konversiyonda tedavi amacı hiçbir zaman tek bir belirtinin ortadan kaldırılması olmamalıdır. Aksi halde hasta yeni belirtiler geliğtirebilecektir. Esas amaç hastanın kiğiliğinde, insanlarla olan iliğkilerinde ve davranığlarında gerekli değiğimleri yaparak hastanın iyilik haline ulağmasını sağlamak olmalıdır. Yani duygularını bedensel değil, sözel olarak ifade etmeyi öğrenmesine, ikincil kazançlarına ihtiyaç duymadan otonomi kazanmasına yardımcı olmaya alığılmalıdır (3).

## **2.2. NÖROPEPTİTLER**

### **2.2.1. Adiponektin**

Adiponektin, beyaz adipositlerden salınan bir proteindir (42, 43). Endotelyal hücrelerde adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) bağlı sinyal mekanizmalarıyla endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) fosforilasyonuna katkıda bulunur ve eNOS ekspresyonunu/aktivitesini artırır (42). Adiponektin, makrofajlarda antiinflamatuvar bir sitokin olan interlkin10 (IL-10) üretimini stimüle ederek matriks metalloproteinaz doku inhibitörü-1 üretimini artırır ve böylelikle aterosklerotik plakların stabilizasyonunda rol oynar (42).

Adiponektin, ailevi hiperlipidemi ve insülin direnci ile iliğkilidir. Yağ dokusu salgıladığı maddeler ile metabolizmada etkin bir rol alır. Yağ hücre si pasif bir hücre değildir, günlük enerji alımına bağlı sürekli hacim değiğkenliği gösterir. Yağ hücre si bu salgı ürünleri ile endokrin, parakrin ve otokrin hücre zelliliğindedir. Bu zellikleri sayesinde metabolizmada aktif bir haberleğme ağı oluğturur (44).

Adiponektin, yağ hücre siinden salgılanan insülin duyarlılağmasında ve vasküler bütünlükte önemli olan ve yalnızca yağ dokusundan salgılanan bir hormondur (43, 45). Adiponektin; gen transkript-1 (apM1) gen bölgesinden kodlanır, 244 aminoasit içerir, kollajen VIII, X ve C1q ile yüksek derecede yapısal homoloji gösterir. Adiponektin salgılandıktan sonra plazmada kollajen I, III, V'e bağlanır, II ve IV'e bağlanmaz. Adiponektin endotelyal adezyon moleküllerinin vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücre içi adezyon molekülü-1(ICAM-1) ve E-selektin (endotelyal lökosit

adezyon molekülü) ile ilişkisini inhibe eder. Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde plazma seviyesi düşüktür (42, 43, 45).

Invivo koşullarda, kronik uygulamalarda, adiponektin enjeksiyonlarının plazma serbest yağ asidi miktarını azalttığı izlenir. Adiponektin ateroskleroza gerileten anti-inflamatuar bir sitokindir ve ateroskleroz üzerine koruyucu etkisi vardır. Adiponektin doza bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında birikir ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe eder. Makrofajdan TNF- $\alpha$  ve benzeri sitokin üretimini baskılar. Adiponektin aterosklerotik endotelden inflamatuvar stimulus sonucu üretilen E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 benzeri adezyon moleküllerin düzeyini azaltır ve monositin endotelial bölgeye göçünü önler. Adiponektin üretimi gama reseptörüyle aktive olan peroksizom proliferatörü (PPAR gama) agonistleri ile uyarılır (46).

Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir ancak endotelial hücreler ve makrofajlarda anti-aterojenik ve anti-inflamatuar etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bu özelliklerinden dolayı adiponektin erken dönem ateroskleroza protektif rol üstlenmektedir (43, 45). Adiponektinin doza bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında biriktiği ve TNF- $\alpha$  tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe ettiği gösterilmiştir (47).

Adiponektinin anti-aterosklerotik ve anti-inflamatuar etkileri bulunmaktadır (48). Yapılan çalışmalarda, major depresyon (49) ve OKB'de (12) plazma adiponektin düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğunu saptamıştır. Çalışmacılar sitokinlerle adiponektin arasında ters bir ilişki olduğunu belirtmiştir (50).

Adiponektin sentezinin kontrol altında tutulmasını sağlayan mekanizmalar günümüze kadar belirlenmemiştir. Adiponektin ekspresyonunun düzenlenmesinde sorumlu tutulan tek hormon insülin olmuştur (51). Yakın zamanda yapılan bir çalışma; insülin tedavisinin adiponektin geni ekspresyonunu baskıladığını, insülinin adiponektin mRNA düzeyini doza ve zamana bağımlı şekilde azalttığını göstermiştir (52).

Adiponektinin antiaterojen etkinliği gösterilmiştir (48). Adiponektine sahip olmayan farelerde vahşi tiplere göre endotelial hasardadaha ciddi intimal zayıflama görülür (53). Kanda bulunan adiponektin, tüm vasküler duvarlar ile ilişki içerisinde. Vasküler hücreler ile adiponektinin arasındaki ilişki antiaterojen etkinliği çıkarmaktadır. Beynin ne kadar yoğun vasküler ağına sahip olduğu ve kanlandığını bilmekteyiz.

Önce metabolik sendrom açısından klinik ilgi odağı olan adiponektin daha sonra psikiyatrik ilaç kullanımına bağlı metabolik riskler açısından mercek altına alınmış, son

günlerde ise major psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkisi araştırılmıştır. Anksiyete ve depresyonda sitokinler artarken adiponektinin düştüğü gösterilmiştir. OKB’de, panik bozuklukta, depresyonda, demansta, alkol bağımlılığında, uyku bozukluğunda, bipolar afektif bozuklukta ve anoreksia nervosada çalışılmıştır (42, 43, 53). Atmaca ve ark. OKB ve panik bozukluğu hastalarında plazmada düşük adiponektin seviyesi saptamıştır. Bu hastaların kardiyak hastalık yönünden izlenmesi gerektiğini belirtmiştir (12).

Wilhelm ve ark.(2013) ratlarla yaptığı çalışmada adipositokinlerin sinyal yollarındaki bozulmanın depresyon ve anksiyeteye sebep olabileceğini belirtmiş, insanlardaki bazı depresif semptomlarla da korelasyonu olduğunu göstermiştir (45). Hillmacher ve ark (2010) iştah ve kilo düzenlenmesi konusunda adiponektin, leptin, ghrelin, atrial natriüretik peptid (ANP), proopiomelanokortin (POMC), arjinin vazopressin (AVP)in önemini vurgulamış, bu peptitlerin ve ilgili devrelerin depresyon, anksiyete ve alkol bağımlılığında yeni tedavi alanlarına ışık tutacağını belirtmiştir (51). Ayrıca Gustafson (2010), demansiyel süreçte adiponektin ve leptinin önemini vurgulamıştır (53). Gustafson (2010) adipoz dokunun vasküler ve metabolik hemostaza katkıda bulunan endokrin ve parakrin bir organ olduğunu belirtmiş, metabolik bozukluğa sekonder gelişen vasküler hastalıklar sonucu demans gelişebileceği ve demansiyel süreçten adipositokinlerin disregülasyonun sorumlu olabileceği vurgulamış, tedavide adipositokinlerin yararının olabileceğini belirtmiştir (53). Başka bir çalışmada Ari ve ark. (2012) OKB hastalarında serum adiponektin ve resistin seviyesini düşük bularak, OKB hastalarının kardiyak rahatsızlıklara meyilli olabileceğini belirtmişlerdir (42). Wang ve ark.(2013) olanzapin ve başka bir atipik antipsikotik alan, kilo artışı veya dislipidemisi olan hasta grubuna aripiprazol ekledikten sonra metabolik parametre olarak adiponektin, trigliserit(TG), kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), vücut kütle indeksi (BMI), kilo alımı ve açlık glikozunu kullanmıştır. Aripiprazol kullanımından sonra adiponektinde belirgin yükselme, kilo alımı BMI ve TG düzeyinde anlamlı düşüş saptamıştır (44). Diniz ve ark.(2012) yaşlı depresyon hastalarında serumda düşük adiponektin seviyesi saptamıştır (54). Hafif kognitif bozukluk, Alzheimer hastalığı ve depresif hastalarda düşük serum adiponektin seviyesinin hastalığın sebebi mi sonucu mu olduğunun anlaşılması için ileri araştırmalar gerektiğini vurgulamıştır. Sugai ve ark.(2012) yeni nesil antipsikotik alan şizofreni hastalarında plazma adiponektin, leptin seviyesini düşük bulmuş, normal açlık glikozundaki bozulmaları adipositokinlerin disregülasyonuna bağlamışlardır (55). Pejovic ve ark.(2010) bir günlük uykusuzluk sonrası genç erişkinlerde leptinde

yükseklik saptarken kan kortizol, kan basıncı, açlık glukoz seviyesi ve adiponektinde değişiklik görülmediğini bildirmiştir (56). McIntyre ve ark.(2010) uluslararası bazda bipolar hastalarda metabolik sendromu araştırmış ve metabolik profili ölçmede adiponektini de kullanmıştır (57). Chen ve ark.(2010) duygudurum bozukluklarında insülin direnci ve enflamasyonun önemini vurgulamış, depresyon hastaları antidepresan tedavi almaktayken IL-6, C-reaktif protein (CRP), TNF, adiponektin seviyesine bakmış ve antidepresan terapi sonrası IL-6 seviyesi anlamlı yüksek bulunurken diğerlerinde değişiklik olmadığını göstermişlerdir (58). Fujita-Shimizu ve ark.(2010) otistik bireylerde adiponektin seviyesini düşük bulmuş, otizm patofizyolojisinde adipositokinlerin rolü olabileceğini belirtmiştir (59). Lehto ve ark.(2010) serum adiponektin ve resistin seviyelerini major depresyonlu hasta grubunda anlamlı düşük saptamışlardır (60). Bai ve ark. (2009) yaptığı kohort çalışmada adiponektinin şizofren hastalarda metabolik sendromla ilişkisine bakmış ve ilişkili bulmuştur (61). Graham ve ark.(2008) ilk atak psikoz hastalarında tedavi ile gelişebilecek diyabet ve kardiyak hastalık risklerini değerlendirmede adiponektine de bakmış ve tedavi sonrasında serumda adiponektin düzeyini düşük bulmuşlardır (62). Monteleone ve ark.(2003) bulimik bayanlarda serum adiponektininin yüksek olduğunu, tıkanırcasına yeme bozukluğu olan bayanlarda ise tam tersine düşük çıktığını göstermiş ve bu yüksekliğin kompensatuvar bir mekanizma olabileceğini ileri sürmüş, düşük adiponektinin glikoz intoleransı için risk faktörü olabileceğini belirtmiştir (63). Corell ve ark.(2004) antipsikotiklere bağlı kilo alımında genetik komponentlerin altını çizmiş ve özellikle leptin, ghrelin, adiponektin, TNF, histamin 1 (H1), dopamin2 (D2), POMC, 5hidroksitriptamin 2C (5HT2C), alfa1, beta2-3 adrenerjik reseptör genlerinin üstünde uzun araştırmalar gerektiğini ve tedavi hedefinde önemli olabileceğini vurgulamışlardır (64). Bai ve ark.(2007) Çin’de klozapin kullanan şizofren hastalarda metabolik profil olarak adiponektinin anlamlı bir belirteç olduğunu vurgulamış ve metabolik sendromlu hastalarda düşük serum adiponektin seviyesi saptamıştır (65). Yukarıda özetlediğimiz bilgilerden yola çıkarak KB’de adiponektin düzeylerini inceleyeceğiz.

### **2.2.2. Galanin**

Galanin, GAL geni tarafından kodlanan 29 aminoasitli bir nöropeptid olup beyin ve omurilikte yaygın olarak bulunur. İnsanların yanı sıra diğer memelilerde de galanin bulunur. Galanin sinyalizasyonu G protein bağlı reseptörler aracılığıyla oluşur (66, 67).

Galanin ağırlıklı olarak inhibitördür. Galanin nöropeptidi hiperpolarizan etkinlik gösterir ve nörotransmitter salınımını inhibe eder (68). Galanin; asetilkolin, serotonin ve norepinefrin gibi klasik nörotransmitterlerle ve nöropeptid Y (NPY), P maddesi, vazoaaktif intestinal peptid gibi diğer nöromodülatörlerle birlikte lokalizedir (69).

Galaninin etkisine farklı genlerle kodlanan 3 reseptör aracılık eder. Bunlar Galanin Reseptör 1, 2, 3 (GalR1, 2, 3) şeklindedir (70, 71). Beynin genelinde bu reseptör alt tipleri genel olarak inhibitör etkilidir. Gal R2, Gq'yu aktive ederek Ca sinyalinin artırır ve protein kinaz C aktivitesini artırır (70, 71). Bu yüzden nöronal ateşlemede galR2'nin farklı etkileri beklenebilir. Seçici olmayan galanin agonist ve antagonistlerinin alımıyla kompleks değişiklikler beklenebilir (66, 67, 70, 71). Bir kimyasal analiz tekniği olan C-terminal alanin amid yapısına göre peptit yapısı aydınlatılmıştır. Galaninin bir N-uç glisin kalıntısının ve bir C-uç alanin içermesi nedeniyle Galanin diye adlandırılır (72). Galanin nöropeptidi ilk olarak bağırsak peptidi olarak bulunmuş (73), sonraki çalışmalarda memeli beyinde dağılım gösterdiği, yeme, ağrı modülasyonu, nöbet öğrenme ve hafızada kritik fonksiyonları olduğu görülmüştür (74).

Galaninin işlevsel rolü büyük ölçüde bilinmemektedir, ancak galanin ağırlıklı olarak nöronların aksiyon potansiyellerinin modülasyonuna ve inhibisyonuna katılmaktadır. Galanin; nosisepsiyon, uyanma, uyku regülasyonu, biliş, beslenme, afekt düzenlenmesi, kan basıncının düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik işlevde rol alır (68, 69). Galanin; Alzheimer hastalığı, epilepsi, depresyon ve yeme bozukluklarında önemli yer tutar (68-70). Galaninin nöroprotektif etkinliği bulunur. Örneğin aksotomi sonrası nöronal galanin 8-10 kat artar, bu artış epileptik nöbet sırasında da olmaktadır (75). Galaninin yeme bozukluklarındaki rolüne ek olarak stresle bağlantılı ve bağımlılıkla ilgili davranışlarda da önemli olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (76). Stres cevabında yer alan peptitler, insan ve hayvanlarda ilaç kötüye kullanımı davranışını da değiştirebilir (76). Anksiyete ve depresyondaki stresle ilgili beyin alanları, bağımlılıkla ilgili davranışlarla da koreledir (76, 77).

Galanin ağırlıklı olarak merkezi sinir sistemi ve mide-bağırsak yolunda yer almaktadır. Merkezi sinir sistemi içinde hipotalamusta yüksek konsantrasyonda, korteks ve beyin sapında düşük seviyelerde bulunur. Gastrointestinal galanin mide, ince bağırsak ve kolonda düşük konsantrasyonlarda, duodenumda ise bol olarak bulunur (76).

Hipotalamopitüiter aksın (HPA) aktive olmasına sebep olan stres cevabı, subkortikal bölgelerde ilaç çekilmesi davranışlarını da ayarlıyor gibi görünmektedir. İlaç çekilmesindeki afektif ve somatik davranışlar gibi locus ceruleus (LC)'un noradrenerjik çekirdekleri ve dorsal rafe nukleusunun (DRN) serotonerjik nöronlarındaki nöronal aktivitenin de sebebidir (77, 78). Beynin bazı bölgeleri ilaç kötüye kullanımı ödül sistemindeki etkileri afektif ve stres bağlantılı davranışlarla ilişkilidir (78, 79).

Ventral tegmental alan (VTA) ve nukleus akumbens (NAC)teki nöronal aktivite ilaç kötüye kullanımında tercih etme ve tikslenme için gereklidir. NAC'deki uyarılma ayrıca depresyon benzeri davranışlara da sebep olabilir (78, 80). Genel olarak artmış stres ilaç arama davranışını bağımlı hayvan ve insan modellerinde artırır (80, 81). Bu yüzden galanin gibi moleküllerin beyin bölgelerinde hem stres cevabını hem ilaç kötüye kullanımını nasıl düzenlediğini, farklı nörotransmitter cevabının düzenlenip bağımlılıkla ilgili davranışları nasıl birleştirdiğini anlamak gerekir.

Mezolimbik dopamin sistemi ilaç kötüye kullanımının motivasyonel etkileri ve ödüllendirmede kritik öneme sahiptir. Çeşitli nörokimyasal çalışmalarda ortabeyinde galaninin dopamin aktivitesini düzenlediği görülmüştür. Rat striatumunda Gi proteini ile galaninin uyarılmış potansiyelli dopamin salınımını azalttığı izlenmiştir. Bu, rat striatal hücrelerinde glutamatı düşürüp GABA'yı düşürmemesiyle de uyumlu bir bulgu olarak görülmektedir (82, 83). Ayrıca galaninin intraventriküler alımıyla striatuma DOPA birikimi artar ve ratlarda lökomotor aktivite azalır. Net etkisi hipoaktivite olduğu için, yazarlar DOPA birikiminin dopamin sentezinde tonik inhibisyona yardım ettiğini düşünmektedirler (82, 84, 85).

Galaninin VTA'ya mikroenjeksiyonu ile da DOPA birikimi oluşabilir ama NAC'ye enjeksiyonunda böyle bir şey olmaz. Ventriküllere, VTA'ya ya da hipotalamusa galanin enjeksiyonu lökomotor aktiviteyi azaltır. Yani galaninin VTA'daki etkisiyle mezolimbik sistemdeki aktiviteyi düşürür (82, 84).

Rat embriyonik ventral mezensefalik hücrelerinde, galanin tirozin hidroksilaz (TH) ekspresyonunu modüle ederken (86), gal1 R aktivasyonu ile galanin ortabeyinde TH aktivasyonunu azaltarak dopaminerjik aktiviteyi inhibe edebilir (87). Daha önce yapılan bir çalışmada farelerin galanin alarak lökomotor aktiviteyi azalttığı ve böylece dopaminerjik sistemi düzenlediği belirtilmektedir (88).

VTA ve Substantia Nigrayı (SN) innerve eden galanin içeren aksonlar pontin noradrenerjik nukleuslar özellikle de LC'den köken alır (89). LC nöronlarının

uyarılmasıyla VTA nöronlarının ateşlenmesi artabilir (90). Bu etki norepinefrin (NE) salınımıyla sonuçlanabilir (90). Çoklu uyarılarla LC nöronlarının fazla ateşlenmesiyle VTA'da uzun süreli inhibitör etki oluşturabilir (89, 90). Galaninin bu inhibitör etkileri modüle ettiği düşünülmektedir (89, 91, 92). Bu yorum diğer çalışmalarda da önerilmiştir. Bu durum galaninin hücrelerin hızla ateşlenip patladığında tercihen salındığını göstermektedir (91, 92). Nöropeptitlerin paketlenildiği yoğun çekirdekli veziküller, galaninin ateşli patlamasındaki etkisinde intraselüler yüksek kalsiyum seviyesi gerektirmektedir (93, 94).

LC'de noradrenerjik nöronlardan salınan galanin ile NE VTA'da düşük ateşlenme hızını aktive eder ya da yüksek ateşlenme hızını inhibe eder (91, 95). Galaninin kolinerjik sistem üzerindeki etkileri dopaminerjik sistemi de değiştirebilir (91, 95).

Striatumda galR1 mRNA eksprese edilir ve kolinerjik internöronlarda lokalizedir (96, 97). Striatum ve NAC'deki nöronal terminallerde yüksek oranda galanin reseptörleri bulunabilir (98). Paraventriküler Nukleus (PVN)'a galanin enjeksiyonu ile NAC'de dopamin salınımı artarken asetilkolin salınımı azalır (99). PVN'ye galanin alımı gibi lokal infüzyonu da striatumda asetilkolini düşürürken tersine anestezi almış farelerde striatumda asetilkolin salınımını artırır (100, 101).

Birçok çalışmada galaninin madde ilişkili davranışları düzenlediği gösterilmiştir. Örneğin lateral ventriküle galanin alımıyla farelerde belirli yer tercihinin morfin için azalttığı görülmüştür (102).

Ratlarda kronik sistemik morfin enjeksiyonu amigdalada galanin ekspresyonunu downregüle ederken, LC'de opiat çekilmesi boyunca galanin mRNA'sı artmaktadır (97). İnsan galanin geninde single nükleotid polimorfizmi eroine bağımlılığıyla ilgili bulunmuştur (103). Ayrıca psikostimülanlara davranışsal cevabı düzenlediği de gösterilmiştir. Galaninden yoksun farelerde kokainin ödül etkisine hassasiyetinin daha fazla olduğu görülmüştür. Galanini çok fazla eksprese eden transjenik farelerde amfetaminin stimülan etkisine daha az hassas olduğu görülmüştür (104).

Galanin beyinde morfin ve psikostimülanlara verilen davranışsal cevabı azaltır (103, 104). Nörokimyasal çalışmalarda galaninin ilaç kötüye kullanımında ödül etkisini düşürdüğü çeşitli sinyal yollarında tanımlanmıştır (103, 105). Morfin ve psikostimülanların aksine galanin alkol tüketimini arttırmaktadır. Galaninin 3. ventriküle ya da PVN'ye alımıyla ratlarda alkol alımını artırdığı ve bunu yemek bulunması durumunda tercih ettikleri gözlenmiştir (105, 106). Tersine seçici olmayan

galanin antagonisti M40'ın santral alımıyla alkol tüketiminin azaldığı görülmüştür (99, 102). Alkol alımı galanin ekspresyonunu değiştirebilmektedir (101, 107). Hem kronik alkol alan farelerde hem de alkol tüketmesine izin verilen farelerde galaninin PVN, dorsomedial nukleus, perifornikal nükleusta artmış galanin ekspresyonu görülür (106). Paradoksik olarak galanin sistemi aktive olunca alkole cevap artarken morfin, kokain, amfetamin gibi ilaçların kötüye kullanımında cevap azalır (103, 104). Genetik polimorfizm çalışmasında galR 3 ün alkol tüketimi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (106).

Norepinefrin (NE) salınımı strese birincil cevaptır. İnsanlarda noradrenerjik transmisyonu değiştiren ilaçlar anksiyete ve depresyon tedavisi için kullanılır (108). Opiyat çekilmesi sırasında da birçok noradrenerjik çekirdek hiperaktif olur ve noradrenerjik çekirdeklerin ablasyonu ile çekilme bulguları azalabilir (109, 110). Galanin noradrenerjik nöronların %80'inden fazlasında eksprese edilir ve mRNA'yı kodlayan 3 reseptör de aynı bölgede bulunur (111, 112).

Galaninin inhibitör etkisiyle LC'deki nöronlarda spontan ateşlemeyi durdurur (104, 113, 114). GalR1/R2 agonisti ARM961 spontan ateşlemeyi inhibe ederken galR2 spesifik agonisti ARM1896 10 kat daha yüksek konsantrasyonda iken hafif inhibisyon yapar. Bu da galR1'in inhibitör etkisinin daha yüksek olduğunu düşündürür (114).

Galanin LC nöron ateşleme hızını azaltarak hiperpolarizasyon yapar (107). Sinaptik aktivite süprese olduğunda dahi galanin hiperpolarizasyon sağlayabilir (107, 112). GalR1 aracılığıyla inhibitör etkisini göstermektedir (107, 112). Galaninin noradrenerjik sistemdeki aktivitesi ile opiyat çekilme bulgularının azaldığı görülmüştür. Bu etki transjenik farelerde azalmış çekilme bulgularına ve galaninin artmış ekspresyonuna bağlanmıştır. Ayrıca galanin reseptör agonisti galnon ile de LC'de azalmış TH aktivitesine rastlanmıştır. Ek olarak opiyat çekilmesi boyunca LC'de galR1'in reseptör bağlama ve mRNA seviyelerinin arttığı görülmüştür (115). Benzer upregülasyon ölen farelerin LC'deki galanin seviyelerinde de görülmüştür (113). Galaninin LC'deki spontan ateşlemeyi süprese etmesi, mü opioid antagonistlerince potansiyalize edilmektedir (116).

Galanin ve opiyatlar arasındaki etkileşim ile opiyat çekilme bulguları baskılanır (81). Galanin agonistlerinin LC'de nöronal aktiviteyi baskılamasıyla stres cevabının azalması beklenir, opiyat çekilme davranışlarını tersine çevirir ve kötüye kullanılan ilacın ödül etkisini azaltır (81, 98, 101, 103).

Serotonerjik ilaçlar depresyon ve anksiyetede stres bağlantılı hastalıklar olduğu için çokça reçete edilir, ayrıca serotonerjik fonksiyonların modülasyonu ile rodent

modellerinde stres ve anksiyete benzeri davranışlar değişir (117). Serotonin ayrıca mezolimbik sistemde dopamin salınımını düzenleyerek ilaç kötüye kullanımı ile ilgili davranışlardan sorumlu olabilir (118).

Galanin dorsal raphedeki çoğu nöronu hiperpolarize ettikten sonra potasyum kanallarını aktive eder (118). Yeni bir çalışmada galaninin GABA-A aracılığıyla inhibitör postsinaptik potansiyelin (IPSP) düzenlemesiyle raphede nöronal ateşlemeyi sağladığı gösterilmiştir (119). Hem galanin peptidi hem de galR2/R3 selektif agonisti gal12-11 IPSP amplitüdünde düşüşe sebep olmaktadır (119). Düşük doz galanin dorsal raphede 5HT1A reseptör stimülasyonuna duyarlılığı artırır. Bu bağlamda 5HT1A otoreseptör sinyalinde galanin etkisini gösterir ve galanin ile 5HT reseptörleri arasında reseptör düzeyinde etkileşiminin olabileceğini vurgular (120).

Tüm bunlara ek olarak 5HT1A otoreseptör disfonksiyonu depresyonda suçlanır ve galaninin depresyon benzeri davranışlara katkıda bulunduğu düşünülür (120, 121). Dorsal raphede artmış galanin bağlanma bölgeleriyle ratlarda depresyon modeli geliştirilmiştir (122). Yeni çalışmalarda galanin reseptörlerinin dorsal raphedeki etkilerine bakılmıştır. Bu yeni çalışmalarda GalR3 antagonisti SNAP398299'un galaninin indüklediği hiperpolarizasyonu azaltıp galaninin süprese ettiği, dorsal raphe hücrel ateşlemesini azalttığı görülmüştür (123). Böylece bu reseptörün depresif davranışları azaltabileceği öngörülmüştür (123). Dorsal raphede serotonerjik projeksiyonların inhibisyonuyla nucleus acumbenste dopaminerjik ve kolinerjik transmisyonu düzenliyor olabilir (124). NAC, dorsal rapheden serotonerjik aksonal projeksiyonlar alır (125), bu lifler raphe çekirdeğinden köken alan striatumdaki serotonin salınımı ile striatal kolinerjik internöronları uyarır (126).

Dorsal raphedeki aktiviteyle NAC'de dopamin salınımı düzenlenir (127). Ayrıca dorsal raphedeki kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF), NAC'de serotonin salınımını düzenleyebilir (128). Galaninin dopamin, serotonin ve asetilkolin üzerine etkileri ile öğrenme, biliş ve ilaç kötüye kullanımı üzerine katkısı vardır (121, 125, 126).

Birçok psikiyatrik hastalık HPA aksının periferik ve merkezi komponentlerindeki fonksiyonel değişikliklerle karakterizedir. MSS'de stresli olaylara karşı fizyolojik cevap ve adaptasyonlarda birçok nöropeptit ve nörohormon major rol oynar (108). Yeni bulgulara göre HPA aksı ve LC dorsal raphe gibi limbik monoaminerjik sistemlerin uyumu sayesinde afektif durum düzenlenir ve bunlar arasındaki herhangi bir bozulma anksiyete, depresyon ve bağımlılığın etyolojisinde suçlanmaktadır (129, 130). Ayrıca naloksanın çökerttiği morfin çekilme bulguları HPA

aksını aktive eder ve kortikosteroid sekresyonunda artışa neden olur (131). GalR1 üzerinden gal. santral alımıyla, stres bağlantılı cevapları azaltarak kortikosteron salınımını azaltır (88). GalR1 aracılı HPA aksının aktivasyonu ile galaninin morfin çekilme bulgularını hafiflettiği düşünülebilir (129, 130). Galanin HPA aksının çeşitli seviyelerinde çok miktarda eksprese edilir. PVN’de de vazopressin ve CRH ile birlikte yüksek seviyede eksprese edilir, ayrıca supraoptik çekirdek, anterior hipofiz ve adrenal medullada eksprese edilir (69, 95, 129, 131). Adrenal kortekste eksprese edilmese de çok miktarda gal-2 reseptörü mevcuttur (69, 97). Magnoselüler hipotalamik nöronlar galanine standart bir cevap gösterir ve bunu membranda potasyum geçişini artırarak sağlar (132). Postsinaptik hiperpolarizasyon dışında hipotalamusun arkuat ve supraoptik nükleusundaki nöronlar üstünde presinaptik glutamat salınımını azaltır (133, 134). PVN parvoselüler bölümü CRF pozitif nöronların bulunduğu primer yerdir ve ön hipofizde strese cevaben adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımının stimülasyonunda HPA aksında anahtar bölgedir (135). ACTH adrenal korteksi aktive eder ve glikokortikoid hormonları salınır (108). Stres yokluğunda galanin HPA aksını uyarıp CRH ve ACTH salınımını artırarak glikokortikoid salınımını adrenal kortekste artırır (135) ama stresle aktive olan HPA aksında ise galanin morfin çekilmesinde görüldüğü gibi stres cevabını azaltır. CRF ve noradrenerjik aktivite, bağımlılık yapıcı ilaçların çekilmesi boyunca da artar. CRF ile noradrenerjik aktivite arasındaki etkileşim ile bağımlılık arasında bir ilgi olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca naloksanın baskıladığı morfin çekilmesinde HPA aksı aktive olur, nöronal aktivite artar. CRH salınımı ve PVN’de vazopressin mRNA seviyesi artarak kortikosteron salınımına olanak sağlar (131). Strese maruziyetle vücut ısı hızla artar ve bu ACTH ve kortikosteronun artmış seviyesi ile ilişkilidir. Galaninin santral alımıyla stresin indüklediği hipertermi azalırken, düşük doz galanin hipertermik cevabı sağlar (88).

Bu bize galaninin düşük dozda norepinefrin aktivitesini artırıp, yüksek dozda norepinefrin nöronlarını hiperpolarize etmesini hatırlatır (136, 137). Galaninin yüksek ve düşük dozlarda farklı etki etmesi reseptörleriyle ilişkili olabilir. PVN’ye galanin infüzyonu serbest dolaşan ratlarda ACTH plazma seviyesini değiştirmezken PVN içine alınan galanin ile hafif stres azalır ve ACTH artar. Sonuçta galaninin duruma bağlı etkileri bulunur (129, 136). GalR1 aracılığı ile HPA aks aktivitesini düşürür ama düşük doz galaninin HPA aks aktivitesini stressiz durumlarda artırması biraz komplike bir durumdur (136).

Hücresel seviyede galaninin otonomik etkisiyle gal reseptörleri cAMP seviyesini azaltarak potasyum kanallarını aktive ederek hiperpolarizasyona neden olur ve reseptörleri eksprese eden nöronların ateşlenmesini azaltır (137). Nöronal aktivitedeki bu azalma presinaptik nörotransmitter salınımında da azalmaya sebep olabilir (138). Hipokampus CA1 bölgesinde bazal ve apikalde uzun süreli potansiyasyonu düşürür (139). Transgenik farelerin dentat girusunda uzun süreli potansiyasyon düşerken knock out farelerde artar (140). Galaninin intraserebroventriküler (i.c.v) alımı ya da galanin agonisti ve antagonistinin periferik alımıyla nörotransmitter salınımında birçok değişiklik olur ve çeşitli beyin bölgelerinde tedaviyle daha fazla aktive ya da daha az aktive olur. Bununla birlikte galanin striatal asetilkolin salınımını anestezi alan hayvanlarda artırırken, uyanık hayvanlarda azaltır (100). Dopamin salınımına cevaben galanin hipofiz hücrelerinden salınabilir ve galanin salınımı için yüksek ateşleme hızı gerektiği düşünülebilir (141).

Yukarıda anlatılan bulguların ışığında NE, Serotonin ve Dopamin ile Galanin arasında sıkı bir ilişki olduğu anlaşılmaktadır. KB’de NE, Serotonin ve Dopaminin olası etkileri bilinmektedir (67). Biz burada daha önce hiç yayınlanmamış olan bir çalışma dizaynı ile KB’de Galanin düzeylerine bakmayı hedefledik.

### **2.2.3. Leptin**

Yapı olarak hematopoietik sitokinlere benzeyen leptin, 4 $\alpha$  sarmal yapmakta ve Cys 96–Cys 146 arasında bir disülfid bağı içermektedir. Leptin beyaz ve kahverengi yağ dokusu, hipotalamus, pituiter bez, gastrik epitelyum, iskelet kası ve sinsisyotrofoblast gibi birçok dokudan sentezlenir (142). Leptin, obezite geninin 167 aminoasitli hormonal protein ürünüdür. Başlangıçta doyumluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu tanımlanan leptinin adipositlerden hipotalamusa geribildirim etkili antiobezite faktörü olduğu ileri sürülmüştür (143). Artan kanıtlar, hem hayvanlarda hem de insanlarda vücut ağırlığı ve yiyecek alımı düzenlenmesinde çok önemli bir hormon olan leptinin önemini vurgulamaktadır (144). Diğer araştırma sonuçlarına göre leptin metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadır (145). Leptin adipöz dokudaki adipositler tarafından sentezlenir ve kana salınır. İnsülinin leptin sentez ve sekresyonuna aracılık ettiği düşünüldükçe doyumluk hormonu olarak kabul edilmiştir ancak insanlarda yapılan in vivo çalışmalarda insülinin leptin konsantrasyonunun yükselmesinde akut bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (146, 147).

Leptin genelde böbrekler tarafından ve karaciğer gibi diğer splanknik organlar tarafından itrah edilir (148). Ghrelin ve leptin, “Ying-Yang” prensibi mekanizması dahilinde organizmada görev yapmakta ve antagonist olarak çalışmaktadırlar. Diğer bir deyişle hipotamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile ghrelin/leptin derişimleri “geribildirim” mekanizma ile kontrol edilmekte, vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır. Her iki hormonun düzeyleri açlık, tokluk, glukoz ve diyet, insülin, barsak hormonları, leptin, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, obezite, cinsiyet, polikistik over sendromu, enerji düzeyi, insülin direnci ve diabetes mellitus, GH eksikliği, akromegali, hipo ve hipertiroidizm, neonatal dönem ve bazı nöroendokrin, gastrointestinal tümörler gibi faktörlere bağılı olarak ayarlanmaktadır. İntraserebroventriküler olarak leptin uygulandığında, arteriyel basınçta yükselme, ghrelin uygulandığında ise düşme olduğı gözlenmiştir (142).

Leptinin tokluk sağlayıcı etkisi birçok çalışmada vurgulanmıştır (149, 150). Leptin tokluk sağlayıcı etkisinden başka immun sistem ve metabolizmada da önemli etkilere sahiptir (151). Leptin reseptörleri çeşitli dokularda gösterilmiştir. Kalp, plasenta, akciğer, karaciğer, kas, böbrek, pankreas, dalak, timus, prostat, testis, over ve kolon leptin reseptörlerinin varlığının bildirildiğı dokulardır (142, 145). Serum ve yağ dokusunda leptin seviyelerinin düşmesi beyinde enerji açığı bulunduğunu göstermektedir (142, 152). Leptin ayrıca sempatik sinir sisteminin aktivitesini de arttırmaktadır (142).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda leptinin ektrahipotalamik yapılarda da etkinliğinin olduğı gösterilmiştir. Orta beyin, hipokampus ve beyin sapında nöronal gelişimi, aksonal büyümeyi, sinaptogenezisi ve dentritik morfolojinin korunumunda leptinin önemli olduğı gösterilmiştir (153, 154). Bunun yanısıra hipokampal hücrelerde nöroprotektif etkileri, glutaminerjik sitotoksiteyi önleyerek ve apoptozisi durdurarak sağladığına inanılmaktadır (155, 156). Bu nöroprotektif etkinliği hipokampusu has değildir, kortikal nöronlarda nöroprotektif etkinliği bulunmaktadır (13, 157).

Leptinin immünitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Enflamasyon sırasında leptin düzeyinin artmasının vücudun enflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir (146, 158).

Enflamasyonda izlenen iştahsızlığın vücudun akut faz yanıtı olduğı düşünülmektedir. Enflamasyon ürünleri de proinflatuvar sitokinlerin (IL’ler, TNF  $\alpha$ , interferonlar) yapımını uyarır. Sitokinler de yağ dokusunda leptin ekspresyonunu artırır. Oluşan bu sitokinler ve leptin gıda alımını azaltır. Bu nedenle, inflamasyon ve

enfeksiyon sırasında gelişen iştahsızlıktan özellikle TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde kısmen leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir (159).

Son yıllarda leptinin üreme sistemi üzerine olan etkileri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. İnsan plasentası leptin üretir ve fetal dolaşıma, amniotik sıvıya verir (160). Ovaryan foliküllerde de leptin salgılır ve oositlere gider (160, 161).

Leptinin birçok periferik ve santral etkilerinin olması, endokrin sistemle etkileşim halinde olması, yeni araştırmaların yolunu açmış ve yapılan araştırmalarda obezitedeki rolü dışında, diyabet, iştah, termogenez, immun sistem ve üreme, uyku, cinsel davranış, impulsivite, depresyon, anksiyete, anoreksiya nervoza, bipolar bozukluk, borderline kişilik bozukluğu, alkol kullanım bozuklukları, psikotropalara bağlı kilo değişiklikleri gibi birçok psikiyatrik durum ile ilgili araştırmaların yapılmasına neden olmuştur (142, 157). Daha önce yapılan çalışmalarda leptinin anksiyete ve depresyonda önemli olabileceği gösterilmiştir (158, 162). Anoreksiya Nervosa (AN) hastalarında iyileşme döneminde serum lipid, total protein, albumin ve prealbumin konsantrasyonları değişmezken, serum leptin seviyesi kilo alımına bağlı olarak değişmektedir. Bu da AN hastalarının beslenme durumuyla ilgili olarak leptinin duyarlı bir parametre olduğunu düşündürmektedir (158). Ying Li ve ark (2000) yaptıkları çalışmada AN'lı hasta grubunda serum leptin, GH, insülin, glukoz, LH, FSH, östradiol, kortizol, T3 ve idrar kortizol düzeyini karşılaştırmıştır. Serum leptin düzeyini kontrol grubundan düşük bulmuş, pulsatil GH salınımını ise yüksek bularak leptinle GH arasında negatif ilişki olduğunu belirtmiştir (163). Hebebrand ve arkadaşlarının (1997) AN'lı hastalarla yaptığı çalışmada, düşük leptin düzeyinin hastalıkta ortaya çıkan amenore ve azalmış metabolizma hızıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (164). Monteleone ve arkadaşları (2002) leptin ve çözünür leptin reseptörlerini ölçmüşlerdir. Sonuçta AN ve normal kilolu BN olanlarda serum leptin seviyesinin düşük, fakat tıkanırcasına yeme atakları olan veya olmayan şişman kadınlarda yüksek bulmuşlardır (165). Leptinin Nöropeptid Y gibi iştahı düzenleyen hormonlarla ilişkisi, Kristensen ve arkadaşlarının (1998) leptin tarafından düzenlendiğini gösterdikleri kokain ve amfetamin tarafından düzenlenen transkript (CART) adlı peptidi bulmaları, leptinin alkol arama davranışında bir modülatör olabileceğini düşündürmüştür (166). Fulton ve arkadaşları (2000) farelerde yaptıkları çalışmada intraserebroventriküler leptin infüzyonunun ödül sisteminin üzerine etkili olduğunu göstermişlerdir (153). Kiefer ve arkadaşları (2001) plazma leptin düzeyinin alkol bağımlısı hastalarda alkolü bıraktıktan

sonra ortaya çıkan arama davranışının şiddetiyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır (167). Rojdmarg ve arkadaşları (2001) 14 sağlıklı insanla yaptıkları çalışmada günlük orta miktarda alkol alımının leptin salınması üzerinde inhibe edici etkisi olduğunu belirtmişlerdir (168). Bu bulgudan yola çıkarak alkolün nokturnal ve diurnal leptin salınımını azaltan bir iştah açıcı gibi etki gösterdiğini söylemişlerdir. Leptin konusunda yapılan çalışmalar oldukça önemli bir kısmını da duygudurum bozuklukları ile ilgili yapılan çalışmalar oluşturmaktadır. Daha önce yapılan çok sayıda çalışmada serum kolesterol seviyesi ile duygudurum bozukluklarının ilişkisi gösterilmiştir. Depresyonda düşük ve yüksek kan kolesterol seviyeleri bildiren çalışmaların yanı sıra manide de düşük kolesterol seviyesi bildiren çalışmalar bulunmaktadır (169, 170). Leptinin de nöroendokrin sistem ve kolesterol ile doğrudan ilişkili olması, ayrıca uyku, hareketlilik, cinsel davranış ve impulsivite ile ilişkili olduğunun düşünülmesi duygudurum bozukluklarında leptin çalışmalarının yolunu açmıştır. Atmaca ve arkadaşları(2002a) bipolar hastalarla yaptıkları çalışmada Young Mani Skoru (YMRS) ile serum leptin ve kolesterol seviyesi arasında negatif ilişki, ortalama kolesterol ve leptin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır (171). Aynı araştırmacılar yaptıkları bir diğer çalışmada, lityum tedavisi alan 15 bipolar I hastada hastalık süresiyle leptin seviyesi arasında pozitif, YMRS skoru ile leptin seviyesi arasında negatif ilişki bulmuşlar ve leptinin lityuma bağlı kilo alımıyla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (172).

Depresyon ve leptinin ilişkisi konusunda Deuschle ve arkadaşları 1996'da yaptıkları çalışmada plazma leptin düzeyleri açısından fark bulmamışlardır. Antonijevic ve arkadaşları (1998) 15 depresyon hastasında serum leptin düzeyini ve bunun nokturnal değişimini incelemişler, serum leptin düzeyinin normal sağlıklı kişilerde BMI ile ilişkili ama depresif hastalarda ilişkisiz olduğunu bulmuşlar (173). Depresif bozuklukta leptin salınımının bozulduğunu belirtmişlerdir. Rubin ve arkadaşları (2002) plazma leptin AVP'ye bağlı leptin supresyonunu ölçtükleri majör depresyon hastalarında ve eşleştirilmiş kontrol grubunda; depresyon tanısı konan kadın hastalarda serum leptin düzeyini sağlıklı kadınlardan anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlar, ancak erkekler arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (174). Bu hem sağlıklı, hem depresif kadınlarda erkeklere göre anlamlı leptin düzeyi yüksekliğini santral obezite ve omental yağ dokusu kaynaklı hiperkortikolizme bağlamışlardır. Miller ve arkadaşları (2003) depresif hastalarda, yağ dokusu ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve yağ dokusundan salınan IL-6 ve leptinin indüklediği IL-6 düzeyini lökositlerde ölçmüşler, sonuçta leptin, yağ dokusu ve inflamasyonu

ilişkilendirebilecek bir depresyon modeli oluşturmamışlardır (175). Leptin ile ilgili yapılan araştırmalardan bir kısmı da intihar girişimleriyle leptin arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalardır. Özellikle düşük kolesterol düzeyi, intihar ve intihar yönteminin şiddetiyle ilişkilendirilmiştir (176, 177).

Leptinle intihar arasındaki ilişki Atmaca ve arkadaşları (2002c) tarafından yapılan çalışmada 24 sağlıklı ve 24 intihar girişiminde bulunan olgular incelenmiş, intihar girişiminde bulunanların serum leptin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (178). Antidepresanlarla yapılan sınırlı sayıda çalışma vardır (179, 180). Serum leptin düzeyi şizofreni hastalarında da araştırılmış olmakla birlikte, psikiyatride en yaygın olarak çalışıldığı alan antipsikotiklere bağlı kilo alımının leptin ile olan ilişkisidir (181, 182). Baptista ve arkadaşları yaptıkları incelemede birçok çalışmacının antipsikotiklere bağlı kilo alımıyla ilgili olarak leptin ve TNF-alfa miktarında artış gözlediklerini, fakat bunun obesitenin ve kilo alımının nedeninden çok sonucu şeklinde yorumlanabileceğini belirtmişlerdir (183). Majör psikiyatrik bozukluklar dışında kişilik bozukluklarından kronik yorgunluk sendromuna kadar geniş bir spektrumda leptinle yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Atmaca ve arkadaşları borderline hastalarda serum leptin ve kolesterol seviyelerini ölçtükleri çalışmada, borderline kişilik bozukluğu olan grupta serum kolesterol ve leptin düzeyini belirgin olarak düşük bulmuşlar ve bunun impulsiviteyle negatif ilişki gösterdiğini ve geçmişte intihar girişimi öyküsü olanların serum leptin düzeylerinin daha düşük olduğu sonucunu elde etmişlerdir (184). Kronik yorgunluk sendromuyla leptin arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, hidrokortizonun kronik yorgunluk sendromu hastalarında leptin düzeyi üzerine etkisine bakılmış. Cleare ve arkadaşları (2001) kronik yorgunluk sendromu hastalarında kontrol grubuyla leptin düzeyi arasında fark bulamamışlar, düşük doz hidrokortizon vermenin leptin düzeyinde düşük ama anlamlı bir yükselmeye yol açtığını bulmuşlardır, son olarak da hidrokortizona olumlu yanıt veren grupta leptin artışının daha fazla olduğu sonucuna ulaşmışlardır (185). Bunu hidrokortizona yanıtta leptinin önemli bir gösterge olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Asakawa ve arkadaşları (2003) ob/ob fareler üzerinde 5 gün boyunca intraperitoneal leptin uygulaması sonucunda vücut ağırlığında %13.2 azalma, bunun yanı sıra farelerde deneysel anksiyetede artma saptamışlardır (186). Thorsell ve arkadaşları(2002) 6 gün boyunca intraserebroventriküler leptin enjekte ettikleri sıçanlarda vücut ağırlığında azalma, hipotalamik NPY salınımında baskılanma gözlemişler, amigdaladaki NPY

ekspresyonunu değiştirmediğini, leptinin deneysel anksiyeteyi etkilemediğini bulmuşlardır (187).

Yukarıda özetlediğimiz bilgiler ışığında KB’de Leptin düzeylerini inceleyecek olacağımız bu çalışma alanında ilk olacaktır.

#### **2.2.4.Ghreltin**

Ghreltin, 1999 Japon araştırıcı Masayasu Kojima tarafından bulunmuştur (188). Ghreltin büyüme hormonu (GH) salgılatıcı hormon olarak tanımlanmıştır. 28 aminoasit polipeptid yapıya sahiptir (188). Mide oksintik mukozasındaki P/D1 ve X/A hücreleri tarafından salgılanır (188, 189). Aktif ve inaktif olmak üzere iki formda sentezlenir. Hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince bağırsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir (188, 189). “Appetite hormone” (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (190). Yarılanma ömrü 15-20 dakikadır. Açlık durumunda seviyesi artar gıda alımı sonrasında azalır (188, 189). Ghreltin; GH, ACTH, Prolaktin salınımını artırır. Ayrıca ghreltinin; beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi birçok farklı sistemi etkilediği bilinmektedir (189, 190). Son yıllarda ghreltinin alkol bağımlığı, depresyon ve anksiyete üzerinde de etkileri olduğu belirtilmiştir (191-193).

Büyüme hormonu salgılatıcı (Growth Hormone Secretagogues, GHS) ya da ghreltinin hipofiz membranında bulunan büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (Growth Hormone Secretagogues Receptor, GHS-R) vasıtasıyla hipofiz içine girmesi ve fosfolipaz C aktivasyonu sonucu intrasellüler kalsiyum iyonu derişiminin yükseltmesiyle GH salınımı uyarılır (194). Ghreltin ve GHRH’nın birlikte verilmesi sinerjik olarak GH salınımını arttırmaktadır (194, 195). Ghreltinin GH salgılatıcı özelliği ile vagus sinir arasında ilişki bulunmaktadır (195). Vagus siniri kesildiğinde ghreltin verilmesine rağmen GH salınımı aşırı derecede azalmaktadır (195, 196).

Santral ya da periferel yolla uygulanan ghreltin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmakta, uygulama şekline göre ise ısı artışında farklılık oluşturmaktadır. Bu ısı değişimin altında yatan neden henüz bilinmemesine rağmen ghreltinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (197).

Ghrelinin iştah üzerinde de etkileri bulunur. Ghrelin, midede sentezlenerek kan dolaşımı ile arkuat nükleus ve beynin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ulaşmakta ve iştahı arttırmaktadır. Periferal olarak sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır. Ghrelin, hipotalamusta Nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide (NPY/AGRP) ve diğer hücreleri uyarmaktadır (198). Ghrelin bu etkileri ile iştahın düzenlenmesinde oldukça aktif rol almaktadır.

Ghrelin verildiğinde arterial basıncı değiştirmeden kalp atım hızını düşürdüğü bulunmuştur. Ghrelin kardiyak kan atım miktarını arttırmaktadır ve bu etkisinin sistemik vasküler direnci azaltmasına bağlı olduğu saptanmıştır (199). Ghrelinin gönüllü deneklerde ortaya çıkarılmış olduğu bu etki, ghrelinin vücut dengesindeki önemini göstermektedir.

Uykuyu arttırdığı d ş n lmekteyse de bu kesin değildir. İnsanlarda hafif uyku getirdiği daha önceki bazı çalışmalarda gösterilmiştir (200).

Ghrelin akut olarak intravenöz enjeksiyon sonrasında insanlarda insülin sekresyonunu inhibe eder ve glukoz düzeyleri artar (201). Ghrelin GH reseptör antagonisti benzer etkiler göstererek insülin direncini arttırır (202). Kemirgenlerde kronik ghrelin alımı vücut yağ düzeylerini arttırır (203). Ghrelin veya GHS'lar dolaşımdaki leptin düzeylerini ve mRNA ekspresyonunun arttırır ve resistin mRNA ekspresyonunu inhibe eder (204). İnsulin direncinde ve obezitede patogenezi bildirilen adiponektin kahverengi yağ dokusuna, in vitro ghrelin uygulanmasından sonra inhibe olur (205). Bunlar ghrelinin adipogenezde ve enerji depolanmasında önemli rol oynadığını gösterir.

Yapılan çalışmalarda intravenöz ghrelin uygulanmasının doza bağımlı gastrik asit salgılanmasını ve gastrik hareketliliği arttırdığı gösterilmiştir (206). Ghrelinin intraserebroventriküler uygulanması da gastrik asit salgılanmasını arttırır (207).

Leptin sempatik aktiviteyi arttırmasına karşın ghrelin, sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürmektedir. İntraserebroventriküler (ICV) ghrelin enjeksiyonu nükleus tractus solitarius ile kan basıncı ve otonom sinir sisteminin düzenlenmesinde görevli olan vagusun dorsomotor nükleusunda c-fos ekspresyonuna sebep olmaktadır.    nc  ventriküle ghrelin enjeksiyonu, kahverengi yağ dokusunda ısı düzenlemesinde etkili sempatik aktiviteyi azaltmaktadır (208). Ghrelinin sempatik aktivitedeki kardiyovasküler ve vagal boşalma

üzerinde durdurucu, gastrointestinal parasempatik aktivite üzerinde ise hızlandırıcı bir etki yaptığı bulunmuştur (209).

Ghrelin reseptörlerinin vagal afferent nöronlarında sentezlendiği ve afferent uçlara gönderildiği açıkça kanıtlanmıştır. Vagal afferentin blokajı periferel ghrelinin indüklediği beslenme etkisini kesmekte, NPY nöronlarının aktivasyonu ile oluşan GH salınımı ise vagatomi ile inhibe edilmektedir (210). Ghrelin spontan vagal afferent frekansını düşürmekte buna karşın bombesin, kolesistokinin, obestatin gibi anorektik peptidler ile leptin vagal afferent aktivitesini arttırmaktadır. Böylece, ghrelinin vagal sinir aktivitesi ile beslenme üzerine olan etkileri zıttır. Vagus siniri kesildiğinde iştah değişmektedir. Bu da ghrelin derişiminden bağımsız olarak vagus sinirinin iştahı etkilediğini göstermektedir (210).

Ghrelin ve leptinin hipotalamusta iştah üzerine antagonist etkisi gibi zıt düzenleyici etkilerinin immun sistemde sitokin ekspresyonu üzerinde de olduğu düşünülmektedir. İnsan T hücrelerinden ghrelin salgılandığı gösterilmiştir. Buna bağılı olarak immun sistemde ghrelinin anti-inflamatuar etkisi olabileceği ifade edilmiştir (211).

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda grelin uygulaması hipofizden salınan ACTH, prolaktin, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH) veya tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerine etki yapmazken GH salgısını arttırdığı belirlenmiştir (212). Gönüllü bireylerle yapılan deneysel çalışmalarda ghrelin uygulaması iştahı, GH, ACTH ve kortizolü stimüle etmektedir.

Ghrelin farelerde antidepresan etki gösterir, ayrıca sağlıklı insanlarda uykuyu, HPA ve somatotropik aksı aktive ederek plazma kortizol ve büyüme hormonu düzeyini artırır, uyku ve endokrin aksın ikisi de depresyonda bozulduğu için ghrelinin psikopatoloji, uyku, kortizol büyüme hormonu salınımında etkili olduğu görülmüş ve major depresyon hastalarının ghrelin alımını takiben depresif semptomlarında belirgin düzelme gözlenmezken ghrelin alan erkek hastaların daha az uyanık olduğu saptanmıştır. Ayrıca kadınlarda daha az REM uykusu ve daha uzun REM latansı saptanmıştır (213). Her iki cinsiyette de büyüme hormonu ve kortizol seviyesinin ghrelin alımını takiben yükseldiği görülmüştür (214).

Hillemacher (2010) iştah ve kilo alımını düzenleyen peptitlerin alkol aşermesinde de etkili olabileceğini belirtmiş, leptin, adiponektin, ghrelin, AVP, ANP, POMC'nin santral etkilerinin olduğu ve beynin çeşitli devrelerini özellikle de HPA aksını etkileyerek iştah uyarımı ya da yemek alımında önemli olduğunu, bunun da

çeşitli psikiyatrik rahatsızlıklarda depresyon, anksiyete, bağımlılıkta tedavi yöntemlerinde yeni bir yol açacağı üstünde durmuştur (214). Steiger ve ark.(2011) ghrelinin sistemik alımıyla erkeklerde ve farelerde nonREM uykusunun düzenlendiği, bu etki için ghrelinin alım zamanı ve cinsiyetin önemli olduğunu belirtmiş, hafızada da etkin olduğu için merkezi sinir sistemi hastalıklarında önemli rolü olduğu düşünülmüştür (215).

Tsai ve ark.(2011) şizofren hastaların serum adiponektin, leptin, ghrelin seviyesine bakmış kontrol grubuyla karşılaştırmış ve leptin seviyesi yüksek bulunurken diğer peptitlerin seviyesinin değişmediğini görmüşlerdir (216). Kluge ve arkadaşları(2010) ghrelinin tiroid bezi üstündeki ghrelin reseptörleri vasıtasıyla tiroksini artırıp plazma TSH'sını düşürerek HPA aksını etkilediğini belirtmiştir (217). Barry ve ark.(2009) aşırı yemenin de bir bağımlılık şekli olabileceğini öne sürmüş, bununla ilgili nöropeptitler üstüne dikkat çekmiştir (218).

Yukarıda özetlendiği gibi ghrelin vücudun birçok yerinde etkinliği olan bir moleküldür. Ghrelinin sempatik sistemde düşüşe neden olması ile anksiyete arasında bağlantı olduğu düşünülebilir. HPA aksı üzerindeki etkileri de gösterilmiştir (219). Bu bağlamda KB'de ghrelinin incelendiği ilk çalışma olarak çalışmamız öne çıkmaktadır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Yöntem**

Çalışma, Ekim 2010- Eylül 2011 tarihleri arasında Turgut Özal Tıp Merkezi psikiyatri polikliniğinde KB tanısı alan hastalarda yapılmıştır. Çalışmaya 15-65 yaş arası 45 hasta ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri açısından eşleştirilmiş 31 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Olası karıştırıcı faktörleri dışlamak için DSM-IV'e göre başka bir eksen I ve eksen II tanısı alan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma için İnönü Üniversitesi Etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışmanın amacı ayrıntılı biçimde açıklandıktan sonra çalışmaya katılmayı kabul ederek aydınlatılmış onam formunu imzalayan hasta ve sağlıklı gönüllüler çalışmaya alınmıştır.

##### **3.1.1. Hastalar İçin Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri**

- a- SCID-I/CV'e (Structured Clinical Interview for DSM-IV-Clinical Version, Turkish version; DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Türkçe versiyonu) göre konversiyon bozukluğu tanısı alma
- b- 15-65 yaşları arasında olma
- c- En az 3 hafta süreyle psikotrop bir ilaç almıyor olma
- d- Herhangi bir nörolojik hastalığı olmaması ve/veya beyin cerrahi operasyonu geçirmemiş olma
- e- Çocukluk çağında sekel bırakan bir hastalık ve/veya kafa travması geçirmemiş olma
- f- Mental retardasyon tanısı almama
- g- Ek tıbbi problemi olmama

- h- Son 1 yıl içinde alkol-madde kullanım bozukluğu ya da kötüye kullanımı tanı ölçütlerini karşılamıyor olma
- i- DSM-IV-TR'e göre ek başka bir psikiyatrik bozukluk ve/veya kişilik bozukluğu tanısı olmama
- j- En az okuryazar olma

### **3.1.2. Kontrol Grubu İçin Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri**

- a- 15-65 yaş arası olma
- b- DSM-IV-TR'e göre bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamış olması ve kişilik bozukluğu tanısı almama
- c- Herhangi bir nörolojik hastalığı olmaması ve/veya beyin cerrahi operasyonu geçirmemiş olma
- d- Çocukluk çağında sekel bırakan bir hastalık ve/veya kafa travması geçirmemiş olma
- e- Mental retardasyon tanısı almama
- f- Ek tıbbi problemi olmama
- g- Son 1 yıl içinde alkol-madde kullanım bozukluğu ya da kötüye kullanımı tanı ölçütlerini karşılamıyor olma
- h- En az okuryazar olma
- i- Herhangi bir ilaç kullanmıyor olma

### **3.1.3. Araştırmanın Uygulanması**

DSM-IV-TR'ye göre konversiyon bozukluğu tanısı alanlar çalışmaya alındı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna sosyodemografik veri formu doldurtulduktan sonra, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-A), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) ve serum galanin, ghrelin, leptin, adiponektin düzeylerinin analizi yapıldı. Analiz için alınan örnekler sabah 08:00 ile 10:00 arasında alındı. Numune alınmadan önceki gece hastalar ve kontrollerden sigara içmemeleri istendi. Kanları alınmadan önce dün geceden bu yana sigara içmedikleri teyid edildi. Alınan numuneler ELISA yöntemi ile çalışıldı.

### **3.2. Gereçler**

#### **3.2.1. SCID-I**

KB tanısının konulması için hastalara SCID-I/CV uygulanmıştır. SCID-I, I. eksen bozuklukları için DSM-IV'e göre yapılandırılmış, bireysel olarak uygulanabilen tanı koyma ve tarama testidir. Spitzer, Gibbon ve Williams tarafından 1987'de geliştirilmiştir (220). First ve arkadaşları tarafından 2000 yılında DSM-IV-TR için uyarlanmıştır (221). Türkiye'de geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları ise Özkürkçügil ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır (222).

#### **3.2.2. Sosyodemografik Bilgi Formu ve Hastalık Bilgi Formu**

Araştırmacılar tarafından hazırlanan bir form olup cinsiyet, yaş, eğitim, meslek, yetiştiği ve yaşadığı yer, medeni durumu, aile tipi, sosyal güvence, sürekli tedavi gerektiren bedensel hastalık, özgeçmiş ve soygeçmişte psikiyatrik öykü, belirtiler, belirtilerin süresi ve başlangıç yaşı, stres etkeni ve eşlik eden psikiyatrik tanılarının kaydedildiği bir formdur (Ek 1). Bu form araştırmacı tarafından okunarak, araştırmaya katılan kişi ile birlikte doldurulmuştur.

#### **3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)**

Hamilton tarafından geliştirilen ölçeğin son şekli 1967'de verilmiştir. Depresyon tanısını koymaktan ziyade şiddetini ölçmek ve şiddetindeki değişimleri izlemek için kullanılır. Bu çalışmada 17 maddelik formu kullanılmıştır. Bu ölçekte depresif duygudurum, suçluluk, intihar düşünceleri, uyku sorunları, iş ve sosyal aktivite zorlukları, psikomotor retardasyon, psişik ve somatik anksiyete, gastrointestinal, genel somatik ve genital belirtiler, cinsel istek kaybı, hipokondriyak ilgi ve iştah değerlendirilmektedir. Belirtilerin şiddetine göre uygulayıcı tarafından her madde 0-4 arasında puanlanmaktadır. Tanı koydurmamakla birlikte test puanlarının değerlendirmesi ise şu şekilde yapılır: 0-13 puan depresyon yok; 14-27 puan hafif depresyon; 28-41 puan orta derecede depresyon; 42-53 puan şiddetli depresyon olarak değerlendirilir (223). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Akdemir ve

arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır (224). Araştırmamızda HAM-D uygulama ve puanlama işlemi, araştırmacı psikiyatrist tarafından yapılmıştır (Ek 2).

#### **3.2.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)**

Hamilton (1959) tarafından geliştirilen ve anksiyete düzeyini ölçmekte kullanılan bir testtir (225). Anksiyetenin şiddetini ve bu şiddetteki değişimleri izlemek için kullanılır. Hem somatik, hem psişik anksiyete belirtilerini değerlendirir. 14 maddeden oluşan ölçekte, belirtilerin şiddetine göre her madde uygulayıcı tarafından 0 ile 4 puan arasında puanlanmaktadır. Toplam puan 0-56 arasında değişir. Klinik olarak belirgin anksiyete için 14 puan sınır puan olarak önerilmiştir (226). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır (227). Araştırmamızda HAM-A uygulama ve puanlama işlemi araştırmacı psikiyatrist tarafından yapılmıştır (Ek 3).

### **3.3. İstatistik**

Çalışmamızda elde edilen veriler, ‘SPSS (Statistical package for the social sciences) 16.0 for Windows’ paket programı ile analiz edildi. İki grubun ortalamaları t-testi ile karşılaştırıldı. Değer dağılımları normal olmadığı için Mann-Whitney U testi uygulandı. Hasta yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık sürelerine ilişkin veriler ortalama  $X \pm$  Standart Sapma (SD) olarak sunuldu. Kategorik verilerin tanımlanmasında sayı ve yüzde kullanıldı.  $P < 0.05$  olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.4. Biyokimyasal Analiz**

Adiponektin ve leptin düzeylerinin saptanması için human adiponektin ELİSA ve human leptin kitleri enzyme-linked immunosorbent assay teknolojisi kullanıldı. Sabah saat 8.00-10.00 saatleri arasında hastalardan ve sağlıklılardan alınan serum örneklerinde adiponektin ve leptin düzeylerine bakıldı.

Hasta ve sağlıklı gruptan aynı saatte alınan serum galanin seviyesine bakmak için USCN ticari isimli kitlerle enzyme linked immunosorbent assay tekniği kullanıldı.

Hasta ve sağlıklı kontrollerde serum ghrelin seviyesini saptamak için RayBio ticari isimli kitlerle enzim immünoassay tekniği kullanıldı.

Alınan kan örneklerinden total kolesterol, TG, HDL, LDL, VLDL düzeyleri olympus au 600 otanalizörde olympus ticari kitleri ile ölçüldü.

### **3.5. Uygulamalar**

Çalışmaya başlamak için etik kurul onayı alındı. Ekim 2010- Eylül 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi Araştırma Hastanesine başvuran KB tanısı alan hastalara ve sağlıklı kontrollere çalışmanın amaç ve şekli ayrıntılı biçimde açıklandı ve yazılı onam alındı. Akabinde sabah aç ve sigara sigara kullanmamışken 10 cc. kan alınarak serumu ayrıştırıldı. -80 derecede saklanmak üzere biriktirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri bakımından karşılaştırması Tablo 1’de sunulmuştur. Çalışmaya katılan KB atnısı alan hasta grubunun yaş ortalaması 32.7, kontrol grubunun yaş ortalaması 34.3 olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından karşılaştırıldığında istatistiki fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmaya katılan 45 konversiyon bozukluğu olan hastadan 38’i kadın, 7’si erkek, kontrol grubunun 24’ü kadın, 7’si erkekti. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet bakımından karşılaştırıldı, istatistiki fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmaya katılan 45 KB olan hastadan 8’i okuryazar, 15’i ilkokul, 15’i lise, 6’sı yüksekokul, 1’i üniversite çıkışlıdır. Kontrol grubunun 1’i okuryazar, 10’u ilkokul, 10’u lise, 5’i yüksekokul, 5’i üniversite çıkışlıdır. Hasta ve kontrol grubu eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında istatistiki fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmaya katılan 45 konversiyon bozukluğu olan hastadan 26’sı evli, 19’u bekâr, kontrol grubunun 18’i evli, 13’ü bekârdı. Hasta ve kontrol grubu arasında medeni durum bakımından karşılaştırıldı, saptanan farklılık istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0,05$ ). Çalışmaya katılan 45 konversiyon bozukluğu olan hastadan 22’si ev hanımı, 8’i memur, 3’ü işçi, 12’si serbest meslek, kontrol grubunun 9’u ev hanımı, 10’u memur, 4’ü işçi, 8’i serbest meslek olmak üzere çalışmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu arasında meslek açısından karşılaştırıldı ve istatistiki fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

#### 4.2. Nöropeptitler açısından Hasta ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının nöropeptit düzeyleri bakımından karşılaştırması Tablo 2’de sunulmuştur. Adiponektin ortalama düzeyi KB grubunda  $4.44 \pm 1.54$ , kontrol grubunda  $2.24 \pm 0.86$  olarak bulundu. İki grup adiponektin düzeyleri bakımından karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ,  $z = -6.099$ ). KB olan hasta grubunda adiponektin düzeyleri daha yüksek bulundu. Ghrelin ortalama düzeyi KB grubunda  $56.10 \pm 17.79$ , kontrol grubunda  $58.10 \pm 21.85$  olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları ghrelin düzeyleri bakımından karşılaştırıldı, saptanan fark istatistiki olarak anlamsızdı ( $p = 0.96$ ,  $z = -0.048$ ). Leptin ortalama düzeyi KB grubunda  $5.34 \pm 5.33$ , kontrol grubunda  $2.30 \pm 2.58$  olarak bulundu. Leptin düzeyleri bakımından iki grup karşılaştırıldı, saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ,  $z = -2.225$ ). Galanın ortalama düzeyi KB grubunda  $1.58 \pm 0.52$ , kontrol grubunda  $2.44 \pm 0.78$  olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları galanın düzeyleri bakımından karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ,  $z = -4.709$ ). Ortalama galanın düzeyleri hasta grubunda düşüktü.

TG düzeyleri bakımından KB grubu ve kontrol grupları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.14$ ,  $z = -1.480$ ). Kolesterol düzeyleri açısından KB ve kontrol grubu karşılaştırıldığında saptanan gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p = 0.24$ ,  $z = -1.184$ ). KB ve kontrol grubu VLDL düzeyi bakımından karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.23$ ,  $z = -1.206$ ). LDL düzeyleri açısından KB ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, gruplar arası istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p = 0.85$ ,  $z = -1.196$ ). HDL düzeyleri açısından KB ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p = 0.23$ ,  $z = -1.206$ ). BMI açısından KB ve kontrol grupları karşılaştırıldı ve gruplar arası istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p = 0.66$ ,  $z = -0.444$ ).

KB grubu ve kontrol grubu HAM-A ve HAM-D puanları bakımından karşılaştırıldı, saptanan gruplar arası farklılık istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p < 0.05$ ,  $z = -7.404$ ). HAM-A ve HAM-D puanları KB grubunda daha yüksekti. Hastaların yaş, HAM-A ve HAM-D puanları ile adiponektin, galanın ve leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ( $r = -0.149$   $p > 0.05$ .  $r = -0.196$   $p > 0.05$ .  $r = -0.323$   $p > 0.05$ ). Hasta grubun adiponektin düzeyleri ile galanın düzeyleri arasında ters bir ilişki vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $r = -0.249$ ,  $p = 0.09$ ).

**Tablo 1:** Sosyodemografik özellikleri bakımından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırması

|                   |            | Konversiyon<br>bozukluğu<br>(n=45) |     | Kontrol<br>Grubu<br>(n=31) |     | P     |
|-------------------|------------|------------------------------------|-----|----------------------------|-----|-------|
| Yaş               |            | Ort: 32.7<br>SS: 10.79             |     | Ort: 34.3<br>SS: 8.92      |     | 0,26  |
| Cinsiyet          | Kadın      | 38                                 | %84 | 25                         | %81 | 0,45  |
|                   | Erkek      | 7                                  | %16 | 6                          | %19 |       |
| Eğitim<br>durumu  | Okuryazar  | 8                                  | %18 | 1                          | %2  | 0,1   |
|                   | İlkokul    | 15                                 | %33 | 10                         | %32 |       |
|                   | Lise       | 15                                 | %33 | 10                         | %32 |       |
|                   | Yüksekokul | 6                                  | %14 | 5                          | %17 |       |
|                   | Üniversite | 1                                  | %2  | 5                          | %17 |       |
| Evlilik<br>durumu | Evli       | 26                                 | %58 | 18                         | %58 | 0,7   |
|                   | Bekar      | 19                                 | %42 | 13                         | %42 |       |
| Mesleği           | Ev hanımı  | 22                                 | %49 | 9                          | %29 | 0,243 |
|                   | Memur      | 8                                  | %18 | 10                         | %32 |       |
|                   | İşçi       | 3                                  | %7  | 4                          | %13 |       |
|                   | Serbest    | 12                                 | %26 | 8                          | %26 |       |

**Tablo 2:** Nöropeptit düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması

|             | <b>Konversiyon<br/>bozukluğu<br/>(n=45)</b> | <b>Kontrol Grubu<br/>(n=31)</b> | <b>p</b>        | <b>Z</b> |
|-------------|---------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|----------|
| Adiponektin | 4.44±1.54<br>(1,43-10)                      | 2.24±0.86<br>(0.95-4.18)        | <b>&lt;0.05</b> | -6.099   |
| Ghrelin     | 56.10±17.79<br>(31.59-111.98)               | 58.10±21.85<br>(35.22-110.27)   | 0.96            | -0.048   |
| Leptin      | 5.34±5.33<br>(0.21-19.06)                   | 2.30±2.58<br>(0.24-12.17)       | <b>&lt;0.05</b> | -2.225   |
| Galanin     | 1.58±0.52<br>(0.61-2.40)                    | 2.44±0.78<br>(1.20-4.86)        | <b>&lt;0.05</b> | -4.709   |
| TG          | 111.09±44.65<br>(50-241)                    | 148.84±84.43<br>(40-321)        | 0.14            | -1.480   |
| Kolesterol  | 161.87±29.18<br>(113-221)                   | 172.74±37.40<br>(108-261)       | 0.24            | -1.184   |
| HDL         | 46.62±8.35<br>(29-69)                       | 48.90±8.46<br>(32-68)           | 0.23            | -1.206   |
| VLDL        | 23.09±11.39<br>(10-72)                      | 29.55±17.0<br>(8,64-20)         | 0.23            | -1.210   |
| LDL         | 92.16±3.01<br>(17.6-32.5)                   | 95.29±26.60<br>(51-168)         | 0.85            | -0.196   |
| BMI         | 21.83±3.01<br>(17.6-32.5)                   | 21.98±2.83<br>(17.1-27.6)       | 0.66            | -0.444   |
| HAM A       | 27.29±5.69<br>(16-38)                       | 3.65±1.11<br>(2-6)              | <b>&lt;0.05</b> | -7.404   |
| HAM D       | 6.38±2.04<br>(3-10)                         | 3.65±1.02<br>(2-6)              | <b>&lt;0.05</b> | -5.552   |

## 5. TARTIŞMA

Konversiyon bozukluğu; duyu ya da istemli motor işlevleri etkileyen, nörolojik ya da diğer bir genel tıbbi durumu düşündüren, bir ya da birden fazla semptomun olduğu psikiyatrik bir bozukluktur. Bu semptomların psikolojik etkenlere eşlik ettiği düşünülür, çünkü bu semptomların başlamasından önce çatışmalar ya da diğer stres etkenleri vardır. Psikiyatrik rahatsızlıkların biyolojik, psikolojik ve sosyal yanı mevcuttur. Etiyolojik faktörler içinde biyolojik nedenlerin son yıllarda özellikle üstünde durulmakta ve yeni tedavi seçeneklerinin önünü açmaktadır. Biz de çeşitli psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezinde rolü olduğu ileri sürülen nöropeptitlerin KB etyopatogenezinde de rolü olabileceğini düşünerek bu çalışmayı gerçekleştirdik. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma KB’de adiponektin, ghrelin, galanın ve leptin düzeylerini inceleyen ilk çalışmadır. Tartışmaya önemli bulgularımızı özetleyerek başlamak istiyoruz.

Sosyodemografik özellikler (yaş, cinsiyet, meslek, medeni durum ve eğitim durumu) açısından gruplar arasında istatistiki anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kontrollere göre KB grubunda adiponektin ve leptin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek iken galanın düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Ghrelin düzeyi açısından ise KB ve kontrol grubu arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır. KB ve kontrol grupları arasında TG, Kolesterol, VLDL, LDL, HDL düzeyleri ve BMI açısından farklılık olmadığı saptanmıştır.

Adiponektin endotelial hücreler ve makrofajlarda anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar etkileri bulunan ve bu sebeble erken dönem aterosklerozda protektif rolü olan bir moleküldür. Adiponektinin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisi net anlaşılamamıştır ancak limbik önbeyin alanlarındaki AdipoR1, R2’nin fazlaca ifade edilmesi birçok fizyolojik rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu reseptörlerin aktivasyonu AMPK ve mitojenle aktive olan protein kinaz (p38MAPK)’ı uyardığı ve

bunun da glikojen sentaz kinaz 3 beta inhibisyonu ile adiponektinin antidepresan benzeri etkilerinden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (228). I.C.V. adiponektin nötralize eden antikör alımıyla stresin indüklediği depresyon benzeri davranışları presipite ettiği, tam tersine ekzojen adiponektin alımıyla antidepresan benzeri etkilerin geliştiği gözlenmiştir. Kronik sosyal engelleme modeliyle adiponektinin düştüğü ve adiponektin haplo yetmezliğinin HPA aks üstündeki negatif geribildirim bozduğu gösterilmiştir (228). Pioglitazon diyabetik hastaların tedavisinde kullanılan, insülin direncini kıran, adiponektin seviyesini artıran bir ilaçtır. Orta ve şiddetli depresyonda olan hastalarla yapılan bir çalışmada, metabolik bozukluğu olmayan hasta grubunda dahi pioglitazonun depresyonu tedavi açısından plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir. Bu ilaçla depresif diyabetik hastaların glikoz regülasyonu yanında depresyonunun tedavi edilebileceği ileri sürülmüştür (229).

Önceleri atipik antipsikotiklerin adiponektin, leptin, ghrelin seviyelerindeki etkilerine bakılmış, metabolik sendrom riski açısından değerlendirilmiştir (46, 48). Daha sonra adiponektin ile serotonin arasında ilişki olduğu ve bu bağlamda yapılan birçok çalışmada anksiyete ve depresyon ile adiponektin düzeyleri ilişkilendirilmiştir. Adiponektinin HPA aksı üzerindeki etkilerinin stres cevabında rolü olduğu düşünülerek psikiyatrik bozukluklarda araştırılmaya başlanmıştır (42, 46). Sadece duygudurum bozukluklarının değil aynı zamanda anksiyete bozukluklarının, madde kötüye kullanımının, yoksunluk semptomlarının, alkol bağımlılığının da nöropeptitlerle ilişkisine bakılmıştır (45, 230). Stresle semptomları artan OKB’de, panik bozuklukta plazma adiponektine bakılmış ve seviyesi düşük çıkmıştır (51, 231). Adiponektin yüksekliği, yapılan bir çalışmada angina hastalarında mortaliteyi artırıcı bir faktör olarak belirtilmiştir (231). Angina hastalarında yapılan bu çalışma önceki yayınlara ters olan bulgusu ile dikkat çekmektedir. Yapılan başka bir çalışmada kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek adiponektin seviyesinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (232). Çalışmamızda artmış adiponektin bulunması KB hastalarının artmış kardiyovasküler hastalıklar açısından izlenmesi gerektiğini düşündürülebilir. Yapılan başka bir çalışmada adiponektin seviyesi AN’li hastalarda yüksek bulunmuştur bu yüksekliği adipoz dokunun kendi üzerindeki negatif geribildirimin ortadan kalkmasına bağlamışlardır. AN’de azalan adipoz doku ile adiponektin üstündeki inhibisyon kalkmakta ve adiponektin seviyesi artmaktadır (233). KB grubunda adiponektin seviyesinin yüksek olmasında negatif geribildirim etkileyen başka faktörlerin

olabileceğini düşündürür. Atmaca ve ark. yapmış olduğu çalışmada OKB hastalarında adiponektinin düşük olduğunu göstermiştir (9).

Ghreltin, GH salgılatıcı hormon olarak bilinmektedir. Daha önce yapılan birçok psikiyatrik çalışmada ghreltin incelenmiştir (188, 203). Depresyonda, yeme bozukluklarında, panik bozukluğunda ghreltin çalışılmıştır (188, 194). Ancak KB’de ilk olarak çalışılmaktadır. Ghreltin iştah hormonu olarak bilinmektedir. Bu bağlamda yeme bozukluklarında fazlaca çalışılmıştır (182, 186, 198, 207). Yapılan tüm çalışmalar göstermiştir ki ghreltin sadece iştah ve büyüme üzerinde etki göstermiyor, hafıza öğrenme, uyku, alkol bağımlılığı, anksiyete ve depresyonla da ilgili bir nöropeptiddir (191, 192). İlk olarak enerji dengesi, vücut ağırlığının kısa ve uzun dönemde düzenlenmesi, insülin rezistansı gibi konular üzerinde çalışılmış ghreltinin, son yıllarda anksiyojenik bir peptid olduğu ve depresyonda plazma ya da serum seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Oreksijenik bir peptid olan ghreltinin anoreksijenik bir peptid olan leptinle ters ilişkileri olduğu anksiyete ve depresyonda bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yine bazı çalışmalarda ghreltin anksiyetede ya da depresyonda artarken, leptinin düştüğü gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda da değişmedikleri gösterilmiştir (234, 235, 236). Ayrıca yapılan bir çalışmada ghreltinin HPA aksı üzerinde etkisinin saptanmış olması da ruhsal hastalıklarda ghreltinin çalışılmasını gündeme getirmiştir (219). Bu sebeplerle biz de KB’de ghreltin düzeylerinin değişmesini bekledik. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da KB grubunda ghreltin düzeyleri kontrollerden düşük saptanmıştır.

Leptin, yapı olarak hematopoietik sitokinlere benzer. Adipoz dokudan adiponektinle birlikte salınır ve benzer etkileri vardır, enerji dengesi, yemek alımı ve stres cevabında önemli rolleri vardır. Leptin vücudun ağırlık kontrolunda oldukça önemlidir. Kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri arasında son yıllarda anksiyete bozukluklarını içeren psikolojik faktörlerin de olduğu büyük saha çalışmalarıyla gösterilmiştir (237). Kardiyak hastalıklar açısından geleneksel risk faktörlerinin aksine anksiyete özellikle kadınlar arasında yaygındır. Çeşitli saha çalışmalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerde kadınlarda daha yaygın görülen fobik anksiyetenin de rolü olduğu gösterilmiştir (238).

Brennan ve ark. 984 diyabetik kadınlarda yaptığı çalışmada fobik anksiyetenin adipokinlerle ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisine bakmışlar; yüksek seviyedeki fobik anksiyetenin yüksek leptin ve TNF alfa seviyesiyle ilişkili olduğunu, ancak adiponektin seviyesiyle ilişkili olmadığını saptamışlardır (239). Tip 2 diyabet gibi kardiyak hastalıklara açık kronik durumlarda artmış sempatik tonus ve enflamatuvar

yanıtın, birlikte gelişen anksiyete semptomlarından da sorumlu olabileceğinden yola çıkılarak nöropeptitlerle psikiyatrik bozuklukların ilişkisine bakılmaya başlanmıştır. Bir çalışmada leptinin akut alımının anksiyolitik benzeri etkiler ortaya çıkardığı saptanmıştır (240). Fareler üzerinde yapılan çalışmada dopamin nöronlarındaki leptin reseptörlerinin delesyonu ile anksiyojenik davranışların geliştiği bildirilmiştir (240).

Bulgular leptinin psikiyatrik hastalıklarda önemli olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda KB grubunda leptin düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Beklediğimiz gibi ghrelin ile olan ters ilişki vardı ancak istatistiki olarak anlamlı değildi. Daha önce AN'li hastalarla yapılan çalışmada kilo ve yağ oranından bağımsız leptinin depresif hasta grubunda düşük çıktığı bulunmuş, anksiyete bulgularından da düşük leptin seviyesi suçlanmıştır (234, 236). Depresyon modeli oluşturulmuş ratlarda leptin seviyesi düşük çıkmış, periferik ya da hipokampal leptin alımıyla semptomlar gerilemiştir (241). Yamada ve ark. obezitedeki depresyonu MSS'de leptin aksiyonunun bozulmasına bağlamıştır (242). Lawson ve ark. yaptığı çalışmada yüksek leptine rağmen depresyon ölçeklerinin yüksek olmasını leptin direncine bağlı olacağını savunmuştur (243). Bizim çalışmamızda da leptin yüksekliği olmasına rağmen HAM-A puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. Bunun sebebi belirtilen çalışmayla da uyumlu olarak leptin direnciyle ilgili olabilir. Ob/ob leptin geni defisitli farelerde anksiyete davranışının yüksek olduğu görülmüştür (244). Farelere intraperitoneal leptin verilmesiyle deneysel anksiyete davranışları gözlenmiştir (245). Yine farelerle yapılan bir çalışmada leptinin hipokampusta BDNF'yi upregüle ederek depresif davranışları azalttığı gösterilmiştir (242). Farelerde ayrıca dopaminerjik orta beyin nöronlarındaki inhibisyonla leptinin anksiyolitik etkileri gösterilmiştir (240). Yamada ve ark.(2011) farelerle yaptığı çalışmada diyetle indüklenen obezitede leptin yüksekliğinin antidepresan etkisinin kaybolduğunu göstermiştir (242). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında BMI açısından farklılık olmaması leptin yüksekliğinin kompensatuvar olarak artmış olabileceği ya da leptine direnç geliştiği biçiminde yorumlanabilir.

Galaninin, farmakolojik ve genetik çalışmalarla, stres bağlantılı davranışlarda etkin olduğu gösterilmiştir. Depresyon ve panik bozukluğu olan kadın hastalarda galanin gen polimorfizmi çalışılmış ve cinsiyete özgü hastalık semptom ve şiddeti ile tedaviye cevap arasında ilişki saptanmıştır (246, 247).

Galaninerjik mekanizmaların öğrenme, hafıza, anksiyete, depresyon, ödül ve ilaç arama davranışında önemli olduğu anlaşılmıştır (248, 249, 250). Bu fonksiyonlara

katılan beyin bölgelerinde galanin çokça exprese edilir ve bu bölgelerde sayıca fazla bağlanma bölgeleri bulunur (251). Öğrenme, beslenme ve emosyonda önemli role sahip önbeyin, hipotalamus, amigdala ve LC'de galanin yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Dorsal rafe nukleusu (DRN) ve birçok hipotalamik çekirdekte çokça sentezlenir ve bu bölgelerde galanin bağlanma bölgeleri de yoğundur (252, 253, 254). Kohler ve ark.(1990) postmortem insan ve maymun beyinlerini incelediği çalışmada galanin bağlanma bölgelerini neokorteks, anterior ve lateral hipotalamus, preoptik alan, stria terminalisin bed nukleusu, daha hafif olarak santral ve medial amigdala çekirdeklerinde, hipokampusun bazı bölgelerinde saptamış, benzer biçimde maymunların da hipokampus ve neokorteksinde göstermiştir (254, 255). Bu bilgiler ışığında KB'de izlenen galanin düşüklüğü KB etyolojisi için önemli bir ipucu sağlayabilir. Belirtilen bölgeler ilaç bağımlılığı, emosyon, stres, anksiyete, ödül davranışı, beslenme, hafızanın sağlamaştırılması, öğrenmede rolü olan beyin bölgeleridir. Hipotalamusta preoptik alan, perifornikal alan, PVN, lateral hipotalamus beslenme davranışını uyarırken, ventromedial hipotalamus beslenme davranışını azaltır (256-261). Santral ve medial amigdala çekirdekleri, bed nukleus stres ve emosyonel cevapta rol alır (260, 262, 263). Lateral hipotalamus yeme davranışını uyarır, aynı zamanda öğrenme ve ilaç arama davranışını düzenler (264, 265). Hipokampus hafızanın dönüştürölüp sağlam bir şekilde saklanmasını sağlar (259). Hipotalamusta VTA'dan arkuat nukleusa olan galaninerjik projeksiyonlar iştah ve yeme davranışında önemli role sahiptir (266, 267). KB'de düşük çıkan galanin arkuat nukleusta az da olsa dopaminle birlikte salınan galanin PVN'de de dopamin ve NA ile birlikte eksprese edilir. Ek olarak nukleus akumbenste dopamin salınımında da hipotalamik galaninin rolü vardır (267). LC'deki nöronların %80'inde galanin NA ile birlikte eksprese edilir ve LC'deki galaninerjik nöronlar beyin hipokampus, önbeyin, hipotalamus, VTA, PVN, hipotalamus gibi birçok kısmına projekte olur (268-270). LC'de GALR1,3 reseptörleri üzerinden nöronları hiperpolarize ederek önbeyine NE salınımını inhibe ettiği in vitro çalışmalarla gösterilmiştir (269, 271). DRN'deki nöronların %40-60'ı galaninle birlikte eksprese olur ve GALR1, 3 ve alttiplerinin hiperpolarizan etkileriyle 5-HT salınımını azaltır. DRN'deki galaninerjik projeksiyonlar lateral ve medial talamus ve bazı korteks bölgelerine gider (252, 270). DRN ve LC'de galaninin önemi bu çalışmalar ile gösterilmiştir. KB'de galanin düşüklüğü bu bağlamda önem kazanmaktadır. Santral amigdalada galanin, GABA ile birlikte bulunur, stres ve korkuya verilen cevapta galaninin rolü olabileceğini gösterir (272). Santral amigdalada galanin olması korku ve stres ile galanin arasında bir ilişki

olabileceğini düşündürmektedir. Bilindiği gibi KB hastaları stres sonrası tetiklenen ataklar ile kliniğe gelmektedir. Bu bulgular stres ile galanin arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bed nukeusta galanin salınımının da strese cevaben geliştiği ileri sürülmektedir (273). Ratlarda ventral hipokampusta asetil kolin (Ach) ile galanin birlikte bulunur ve yüksek Ach miktarını inhibe eder. Hipokampustaki yüksek Ach öğrenme ve hafızanın desteklenmesine katkıda bulunur. İlaç bağımlılığını öğrenmede de bu yolun etkin olduğu önerilmiştir (271, 274). Galanin limbik bölgelerde dopamin salınımını düzenler (269, 275). Bizim çalışmamız ile KB hastalarında limbik bölgenin dopamin salınımında sorun olabileceğini düşünmekteyiz. Mezolimbik dopamin sistemi hoş giden tecrübelerde ödül yolağı vasıtasıyla kilit rol oynar. Endojen ve ekzojen maddelerin vücuda girmesiyle yemek, alkol ya da kötüye kullanılan bir ilaçla bu sistem aktive olabilir. Madde bağımlılığı ve kötüye kullanımında, yeme davranışı, öğrenme, hafıza, stres cevabı, anksiyete ve depresyondaki önemi prelinik ve klinik çalışmalarla kanıtlanan galaninin inhibitör etkinliği bizim çalışmamızla da desteklenmiştir (252, 274, 275).

Yukarıdaki çalışmalarla nöropeptitlerin stres cevabında rolü olduğu gösterilmiştir. Bireylerin strese verdikleri cevabın oranı dayanıklılık–incinebilirlik (resilience-vulnerability) kavramlarını ortaya çıkarmıştır. Özellikle travma sonrası psikolojik rahatsızlıkların nörobiyolojisi aydınlatılmaya çalışılırken aynı travmaya farklı bireysel yanıtların verildiği gözlenmiş, bu duruma bazı biyolojik moleküllerin sebep olduğu düşünülmüştür (276). Hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarda strese cevaben sempatik sinir sistemi ve HPA aksı aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (277). Bazı nörobiyolojik faktörler artmış sempatik sinir sistemi ve HPA aksı cevabını dengeleyerek strese dayanıklılığa neden olur. Örneğin NE ile birlikte salınan NPY aşırı salınan NE’yi dengeler. Ağır eğitim şartlarında çalışmış askerlerle yapılan bir çalışmada serum yüksek NPY seviyesi yüksek dayanıklılıkla ilişkili bulunmuştur (278). PTSB tanısı alan savaş gazilerinin ise serum NPY seviyesinin düşük çıktığı görülmüştür (279). NPY gibi galaninin de stres dayanıklılık faktörü olduğu düşünülmektedir. LC’deki nöronların çoğunda galanin ve NE birlikte eksprese edilir. NE salınımı artınca LC’nin ateşlenmesini azaltır. Santral galanin alımı anksiyete benzeri davranışları düzenler, doğrudan amigdalaya enjeksiyonuyla ise anksiyete benzeri davranışlar gelişir (280). Strese cevaben aktive olan HPA aksı ile CRH artar. CRH ACTH’yı, ACTH da DHEA’yı artırır. Kortizolla bağlantılı salınan DHEA’nın stres cevabında düzenleyici ve koruyucu olduğu gösterilmiştir (281). DHEA kronik stres cevabıyla artan CRH’nin

optimal seviyede kalmasını sağlayarak psikobiyolojik dayanıklılığa sebep olur. DHEA strese cevaben artan kortizolun toksik etkilerini engeller (Charney ve ark. 2003). Bazı bireylerde CRH antagonisti ya da DHEA alımıyla psikobiyolojik dayanıklılık artabilir (282).

Çalışmamızda galanın düşüklüğü stres dayanıklılığının KB’de düşük olduğunu, adiponektin ve leptin yüksekliğinin ise stres dayanıklılığını artırmak amaçlı geliştiğini düşündürmektedir. Adiponektin ve leptin yüksekliği kompensatuar mekanizmanın çalıştığını ya da negatif geribildirim mekanizmasında bir sorun olduğunu gösteriyor olabilir. Galanın ve ghrelin düşüklüğü KB’de inhibitör etkinliğin az olduğunu ve stres karşısında incinebilirliğin arttığını düşündürmektedir. Stres dayanıklılığını güçlendirmek amaçlı nörobiyolojik mediyatörlerden ilerde yararlanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu ve diğer psikiyatrik hastalıklarda bu nöropeptitlerin incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Daha önce stres dayanıklılığına katkıda bulunan psikobiyolojik faktörlere bu çalışmayla yenileri eklenmiş olabilir. KB hastalarının stres dayanıklılığını artırmak için nörobiyolojik mediyatörler ilerde tedavi amaçlı kullanılabilirler. Nöral devreler arası etkileşimler ile korku, ödül, sosyal iletişim, hafıza ve emasyon düzenlenmesinde biyopsikolojik faktörler belirlenerek stres ilişkili hastalıklardan korunmada tedavide denenebilir. Bazı psikoterapi teknikleri ve sosyal destek de korku kaynaklı limbik hiperaktivasyonu engelleyerek strese dayanıklılığı artırabilir, bu bağlamda KB tedavisinde farmakoterapi dışında destekleyici tedavinin önemi de yadsınamaz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızla nöropeptitlerin santral sinir sistemi ve endokrin etkilerinden yola çıkılarak KB etyopatogenezindeki olası rolü incelenmeye çalışılmıştır. KB hastalarında serum adiponektin, galanin, leptin ve ghrelin seviyesine bakılmış ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmada KB'li hasta grubunda adiponektin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. KB olan hasta grubu ve kontrol grubu arasında ghrelin düzeyleri arasında istatistiki olarak fark bulunmadı. Hasta grubunda leptin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta grubunda galanin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Bu bulgular KB etyopatogenezinde nöropeptitlerin rolü olabileceğini düşündürmekle birlikte, KB hastalığının olağan seyrinden nöropeptitlerin etkilenmiş olabileceğini de düşündürmektedir.

Stres dayanıklılığına (resilience) katkıda bulunan psikobiyolojik faktörlere bu çalışmayla yenileri de eklenmiş olabilir. Galanin ve ghrelin düşüklüğü KB hastalarının incinebilirliğinin (vulnerability) yüksek olduğunu destekliyor olabilir. Adiponektin ve leptin yüksekliğinin ise strese dayanıklılığını artırmak amaçlı geliştiği düşünülebilir. Adiponektin ve leptin yüksekliği kompansatuvar mekanizmanın çalıştığını ya da negatif geribildirim mekanizmada bir sorun olduğunu gösteriyor olabilir.

## 7. ÖZET

### KONVERSİYON BOZUKLUĞU HASTALARINDA SERUM ADİPONEKTİN, GALANİN, LEPTİN VE GHRELİN DÜZEYLERİ

**a. Giriş ve amaç:** Bu çalışmada çeşitli psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezinde rolü olduğu ileri sürülen nöropeptitlerin konversiyon bozukluğu (KB) etyopatogenezindeki olası rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

**b. Yöntem:** Çalışma, Ekim 2010- Eylül 2011 tarihleri arasında Turgut Özal Tıp Merkezi psikiyatri polikliniğinde konversiyon bozukluğu tanısı alan hastalarda yapılmıştır. Çalışmaya 15-65 yaş arası 45 hasta ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri açısından eşleştirilmiş 31 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Olası karıştırıcı faktörleri dışlamak için DSM-IV'e göre başka bir eksen I ve eksen II tanısı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

**c. Bulgular:** Bu çalışmada KB olan hasta grubunda adiponektin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. KB olan hasta grubu ve kontrol grubu arasında ghrelin düzeyleri açısından istatistiki olarak fark bulunmadı. Hasta grubunda leptin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta grubunda galanin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu.

**d. Tartışma:** Stres dayanıklılığına (resilience) katkıda bulunan psikobiyolojik faktörlere bu çalışmayla yenileri de eklenmiş olabilir. Galanin ve ghrelin düşüklüğü KB hastalarının incinebilirliğinin (vulnerability) yüksek olduğunu destekliyor olabilir. Adiponektin ve leptin yüksekliğinin ise stres dayanıklılığını artırmak amaçlı geliştiğini düşündürmektedir. Adiponektin ve leptin yüksekliği kompensatuvar mekanizmanın çalıştığını ya da negatif geribildirim mekanizmasında bir sorun olduğunu gösteriyor olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Konversiyon, adiponektin, galanin, leptin, ghrelin, dayanıklılık-incinebilirlik.

## 8. SUMMARY

### CONVERSION DISORDER PATIENTS' SERUM ADIPONECTIN, GALANIN, LEPTIN AND GHRELIN LEVELS

**a. Introduction and aim:** In this study, alleged to be an etiological factor in various psychiatric disorders, we aimed to investigate the possible role of neuropeptides in the etiopathogenesis of conversion disorder (CD).

**b. Methods:** Between the dates of October 2010 - September 2011 the study was performed in patients with conversion disorder who applied Turgut Özal Medical Center between the ages of 15-65, a group of 45 patients matched with similar age, gender and level of education 31 healthy volunteers participated to this study. To exclude the possible confounding factors, DSM-IV axis I and axis II diagnoses excluded from the study.

**c. Results:** In this study, adiponectin and leptin levels were significantly higher in the patient group with CD. There was no significant difference in ghrelin levels. Galanin levels were significantly lower in the patient group.

**d. Discussion:** Psychobiological factors that contribute to stress resilience can be supplemented by new ones in this study. Low galanin and ghrelin may support CD patients' higher vulnerability. High level of adiponectin and leptin may suggest stress resilience. High adiponectin and leptin levels may show working compensatory mechanism or may indicate a problem with negative feedback mechanism.

**Keywords:** Conversion, adiponectin, galanin, leptin, ghrelin, resilience-vulnerability.

## 9. KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000 (çeviri Köroğlu E). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001.
2. Ford CV, Folks DG. Conversion disorders: an overview. Psychosomatics 1985; 26: 371-83.
3. Işık E. Nevrozlar. Ankara: Kent Matbaası 1996: 299-312.
4. Han Almış B. Psödonöbeti olan konversiyon bozukluğu tanıli kadınların nöropsikolojik ve nörofizyolojik profili; T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilimdalı Uzmanlık Tezi. Malatya: 2011.
5. Doğan O. Konversiyon bozukluğu. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri temel kitabı. 2. Baskı, Ankara: HYB basın yayım 2007: 377-85.
6. Parmaksız S. Panik bozuklukta ghrelin, trigliserit, kolesterol ve alt tiplerinin düzeyleri ve klinik değişkenliklerle ilişkisinin araştırılması; T.C. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilimdalı Uzmanlık Tezi. Elazığ: 2008.
7. Cansu A. Valproat ve okskarbazepin kullanan epileptik çocuklarda serum insülin, kortizol, leptin, NPY ve galanin düzeyleri; T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara: 2009.
8. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Ustundağ B, Bayık Y: Serum leptin and cholesterol levels in patients with bipolar disorder. Neuropsychobiology 2002; 46: 176-179.
9. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Ustundağ B. Serum leptin and cholesterol levels in patients on lithium treatment. Neuropsychobiology 2002; 46: 67-69.
10. Liu J, Guo M, Zhang D, Cheng, Liu M, Ding, Scherer, Liu F. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jul 24;109(30):12248- 953.
11. Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: A potential novel antidepressant. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Jan 31;103(5):1593-8.
12. Atmaca M, Ustundag B, Metin K, Topuz M. Low plasma adiponectin levels in obsessive-compulsive disorder. Journal of Affective Disorders 2009; 117:205–207.

13. Udagawa J, Hashimoto R, Suzuki H et al. The role of leptin in the development of the cerebral cortex in mouse embryos. *Endocrinology* 2006; 147: 647–58.
14. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029–1033.
15. Haluzik M, Fiedler J, Nedvinkova J, Ceska R. Serum leptin concentrations in patients with combined hyperlipidemia, relationships to serum lipids and lipoproteins. *Physiol Res* 1999; 48: 363–368.
16. Guze SB, Woodruff RA, Clayton PJ. Sex, age and the diagnosis of hysteria. *Am J Psychiatry* 1972; 129: 121–4.
17. Çelikel F, Saatçioğlu Ö. Konversiyon bozukluğunda aleksitiminin depresyon ve anksiyeteye etkisi. *Klinik Psikiyatri* 2002; 5: 229–34.
18. Deveci A, Özmen E, Demet MM. Bir üniversite hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran konversiyon bozukluklu hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2002; 3: 28–33.
19. Akagi H, House A. The epidemiology of hysterical conversion. In: Halligan PW, Bass CM, Marshall JC, Contemporary approaches to the study of hysteria: Clinical and theoretical perspectives. Oxford, England: Oxford University Press 2001: 73–87.
20. Kaygısız A, Alkın T. Konversiyon bozukluğunda 1. ve 2. Eksen ruhsal bozukluk eştanıları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1999; 10(1): 33–9.
21. Çevik A. Konversiyon Bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası* 1999; 1: 11–14.
22. Deveci A, Aydemir O, Taskin O, Taneli F, Esen-Danaci A. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in conversion disorder: Comparative study with depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007 Oct;61(5):571–3.
23. Şar V, Akyüz G, Kundakçı T et al. Childhood trauma, dissociation and psychiatric comorbidity in patients with conversion disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2271–6.
24. Allet JL, Allet RE. Somatoform disorders in neurological practice. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 420–3.
25. Cloninger CB, Guze SB. Hysteria and parental psychiatric illness. *Psychological medicine* 1975; 5: 27–31.

26. Tiihonen J, Kuikka J, Viinamaki H, et al. Altered cerebral blood flow during hysterical paresthesia. *Biol Psychiatry*. 1995; 37:134–5.
27. Yazici KM, Kostakoglu L: Cerebral blood flow changes in patients with conversion disorder. *Psychiatry Res* 1998; 83(3):163–168.
28. Marshall JC, Halligan PW, Fink GR, et al. The functional anatomy of a hysterical paralysis. *Cognition*. 1997;64:B1–8.
29. Atmaca M, Aydin A, Tezcan E, Poyraz AK, Kara B. Volumetric investigation of brain regions in patients with conversion disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Jun;30(4):708-13.
30. Vuilleumier P, Chicherio C, Assal F, et al. Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensorimotor loss. *Brain*. 2001;124:1077–90.
31. Werring DJ, Weston L, Bullmore ET, et al. Functional magnetic resonance imaging of the cerebral response to visual stimulation in medically unexplained visual loss. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006 March; 2(1): 13–20.
32. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması. Klinik tanımlamalar ve tanı kılavuzu (çeviri Ed. Öztürk M, Uluğ B). Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, Ankara, 1994.
33. Sağduyu A, Rezaki M, Kaplan İ ve ark. Sağlık ocağına başvuran hastalarda disosiyatif belirtiler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1997; 8: 161-9.
34. Özen Ş, Özbek Ö, Altındağ A. Acil serviste konversiyon bozukluğu tanısı konan hastaların sosyodemografik özellikleri, stres faktörleri, I. Ve II. eksen eştanılar. *Türkiye’de Psikiyatri*, 2: 87-96.
35. Bowman ES, Markand NO. Psychodynamics and Psychiatric Diagnoses of 33 Pseudoseizures Subjects. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 57-63.
36. Feehan CJ. Hysteria in Childhood. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 571-2.
37. Tezer F, Ulusahin A, Saygı S. De Nevo Psychogenic Nonepileptic Seizures After Epilepsy Surgery. *Journal of Neurologica* 2007; 24: 170-7.
38. Lowman RL, Richardson LM. Pseudoepileptic seizures of psychogenic origin: A Review of the Literature. *Clinical Psychology Review* 1987; 7: 363-89.
39. Rowan AJ. Diagnosis of nonepileptic seizures. In: Gates JR, Rowan AJ eds. *Nonepileptic seizures*. 2.ed. Boston: Butterworth -Heinemann 2000: 15-30.
40. Sayar K, Işık H. Somatoform Bozukluklar. Işık E, Taner E, Işık U, ed. *Güncel Klinik Psikiyatri*. 2. Baskı, Ankara: Golden Print Matbaası 2008: 271–85.

41. Hollifield MA. Somatoform Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA(eds.) Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005: 1800-29.
42. Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Arica S. Serum adiponectin and resistin levels in patients with obsessive compulsive disorder. J Affect Disord. 2012 Feb;136(3):979-82.
43. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. Nephrol Dial Transplant 2002; 17:191-5
44. Wang LJ ,Ree SC, Huang YS, Chen CK. Adjunctive effects of aripiprazole on metabolic profiles: comparison of patients treated with olanzapine to patients treated with other atypical antipsychotic drugs. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013 Jan 10; 40: 260-6.
45. Wilhelm CJ Choi D, Huckans M, Manthe L, Loftis JM Adipocytokine signaling is altered in flinders sensitive line rats, and adiponectin correlates in humans with some symptoms of depression. Pharmacol Biochem Behav. 2013 Jan;103(3):643-51.
46. Hanssens L, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, Reginster JY, Collette J, Feyskens J, De Hert M. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Schizophrenia Research 2008; 106: 308-14.
47. Hosojima H, Togo T, Odawara T, Hasegawa K, Miura S, Kato Y, Karai A, Uchihuda H, Hirayasu Y Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. Journal of Psychopharmacology 20(1) 2006; 20(1): 75–79.
48. Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. Schizophrenia Research. 2008; 100(1-3):70-85.
49. Leo R, Di Lorenzo G, Tesauro M, Cola C, Fortuna E, Zanasi M. Decreased plasma adiponectin concentration in major depression. Neurosci. Lett. 2006; 407: 211–213.
50. Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: A potential novel antidepressant. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Jan 31;103(5):1593-8.

51. Hillemecher T, Kahl KG, Heberlein A, Muschler MA. Appetite and volume regulating neuropeptides: Role in treating alcohol dependence. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010 Oct;11(10):1097-106.
52. Delporte ML, Lambert MJ, Hermans MP & Brichard SM. Hypoadiponectinemia in anorexia nervosa. *Diabetologia* 2002;45:223-224.
53. Gustafson DR. Adiposity hormones and dementia. *J Neurol Sci*. 2010 Dec 15;299(1-2):30-4.
54. Diniz BS. et al. Reduced serum levels of adiponectin in elderly patients with major depression. *J Psychiatr Res*. 2012 Aug;46(8):1081-5.
55. Sugai T et al. Dysregulation of adipocytokines related to second-generation antipsychotics in normal fasting glucose patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Jun;32(3):390-3.
56. Pejovic S et al. Leptin and hunger levels in young healthy adults after one night of sleep loss. *J Sleep Res*. 2010 Dec;19(4):552-8.
57. McIntyre RS. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord*. 2010 Nov;126(3):366-87.
58. Chen YC, Lin WW, Chen YJ, Mao WC, Hung YJ. Antidepressant effects on insulin sensitivity and proinflammatory cytokines in the depressed males. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:573594.
59. Fujita-Shimizu A, Suzuki K, Nakamura K, Miyachi T. Decreased serum levels of adiponectin in subjects with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Apr 16;34(3):455-8.
60. Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, Tolmunen T. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Mar;121(3):209-15.
61. Bai YM, Chen TT, Yang WS, Chi YC. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: a cohort study. *Schizophr Res*. 2009 Jun;111(1-3):1-8.
62. Graham KA, Cho H, Brownley KA, Harp JB. Early treatment-related changes in diabetes and cardiovascular disease risk markers in first episode psychosis subjects. *Schizophr Res*. 2008 Apr;101(1-3):287-94.
63. Monteleone P, Fabrazzo M, Martiadis V, Fuschino A. Opposite changes in circulating adiponectin in women with bulimia nervosa or binge eating disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov;88(11):5387-91.

64. Correll CU, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Aug;174(4):477-89.
65. Bai YM, Chen JC, Yang WS, Chi YC, Liou YJ. Adiponectin as a potential biomarker for the metabolic syndrome in Chinese patients taking clozapine for schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007 Dec;68(12):1834-9.
66. Evans H, Baumgartner M, Shine J, Herzog H. Genomic organization and localization of the gene encoding human preprogalanin. *Genomics* 1993; 18 (3): 473–7.
67. Mitsukawa K, Lu X, Bartfai T. Galanin, galanin receptors and drug targets. *Cell. Mol. Life Sci.* 2008; 65 (12): 1796–805.
68. Ito M. Functional roles of neuropeptides in cerebellar circuits. *Neuroscience* 2009; 162 (3): 666–72.
69. Bartfai T. Galanin – A neuropeptide with important central nervous system actions". 2000; 2009.
70. Lundström L, Elmquist A, Bartfai T, Langel U. Galanin and its receptors in neurological disorders. *Neuromolecular Med*. 2005; 7 (1-2): 157–80.
71. Berger A, Santic R, Hauser-Kronberger C, Schilling FH, Kogner P, Ratschek M, Gamper A, Jones N, Sperl W, Kofler B. Galanin and galanin receptors in human cancers. *Neuropeptides* 2005; 39 (3): 353–9.
72. Hökfelt T, Tatemoto K. Galanin-25 years with a multitasking neuropeptide. *Cell. Mol. Life Sci*. 2008; 65 (12): 1793–5
73. Tatemoto K, Rökaeus Å, Jörnvall H, McDonald J. T, Mutt V. Galanin a novel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS* 1012 1983;164: 124-128.
74. Bauer JW, Lang R, Jakab M, Kofler B. Galanin family of peptides in skin function. *Cell Mol Life Sci*. 2008 Jun;65(12):1820-5.
75. Mazarati A, Lu X, Shinmei S, Badie-Mahdavi H, Bartfai T. Patterns of seizures, hippocampal injury and neurogenesis in three models of status epilepticus in galanin receptor type 1 (GalR1) knockout mice. *Neuroscience* 2004; 128 (2): 431–41.
76. Hikida T, Kitabatake Y, Pastan I, Nakanishi S. Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:6169–73.
77. Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron* 2008; 59: 11–34.

78. Rasmussen K, Beitner-Johnson DB, Krystal JH, Aghajanian GK, Nestler EJ. Opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: behavioral, electrophysiological, and biochemical correlates. *J Neurosci* 1990; 10: 2308–2317.
79. Maldonado R, Koob GF. Destruction of the locus coeruleus decreases physical signs of opiate withdrawal. *Brain Res* 1993; 605: 128–138.
80. Nunez C, Foldes A, Laorden ML, Milanes MV, Kovacs KJ. Activation of stress-related hypothalamic neuropeptide gene expression during morphine withdrawal. *Journal of Neurochemistry* 2007a; 101: 1060–1071.
81. Zachariou V, Brunzell DH, Hawes J, Stedman DR, Bartfai T, Steiner RA, Wynick D, Langel U, Picciotto MR. The neuropeptide galanin modulates behavioral and neurochemical signs of opiate withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9028–33.
82. Robinson J, Brewer A. Galanin: A potential role in mesolimbic dopamine-mediated instrumental behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1485–1493.
83. Rada P, Mark GP, Hoebel BG. Galanin in the hypothalamus raises dopamine and lowers acetylcholine release in the nucleus accumbens: a possible mechanism for hypothalamic initiation of feeding behavior. *Brain Res* 1998; 798: 1–6.
84. Tsuda K, Tsuda S, Nishio I, Masuyama Y, Goldstein M. Effects of galanin on dopamine release in the central nervous system of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1475–1479.
85. Tyszkiewicz JP, Fong TM, Dong Y. GABA-B receptors are required for galanin modulation of membrane properties of neurons in the arcuate nucleus of rats. *Brain Research* 2008; 1191: 63–68.
86. Melander T, Hökfelt T, Rokaeus A, Cuello AC, Oertel WH, Verhofstad A, Goldstein M. Coexistence of galanin-like immunoreactivity with catecholamines, 5-hydroxytryptamine, GABA and neuropeptides in the rat CNS. *J Neurosci* 1986; 6: 3640–54.
87. Wang S, Hashemi T, Fried S, Clemmons AL, Hawes BE. Differential intracellular signaling of the GalR1 and GalR2 galanin receptor subtypes. *Biochemistry* 1998; 37: 6711–6717.
88. Mitsukawa K, Lu X, Bartfai T. Bidirectional regulation of stress responses by galanin in mice: Involvement of galanin receptor subtype 1. *Neuroscience* 2009; 160: 837–846.

89. Jacobowitz DM, Kresse A, Skofitsch G, Jacobowitz DM, Kresse A, Skofitsch G. Galanin in the brain: chemoarchitectonics and brain cartography-a historical review. *Peptides* 2004; 25: 433–464.
90. Grenhoff J, Nisell M, Ferre S, Aston-Jones G, Svensson TH. Noradrenergic modulation of midbrain dopamine cell firing elicited by stimulation of the locus coeruleus in the rat. *J Neural Transmission* 1993; 93: 11–25.
91. Bartfai T, Iverfeldt K, Fisone G, Serfozo P. Regulation of the release of coexisting neurotransmitters. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1988; 28: 285–310.
92. Consolo S, Baldi G, Russi G, Civenni G, Bartfai T, Vezzani A. Impulse flow dependency of galanin release in vivo in the rat ventral hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 8047–8051.
93. Seward EP, Chernevskaya NI, Nowycky MC. Exocytosis in peptidergic nerve terminals exhibit two calcium-sensitive phases during pulsatile calcium entry. *J Neurosci* 1995; 15: 3390–3399.
94. Thomas P, Wong JG, Lee AK, Almers W. A low affinity  $Ca^{2+}$  receptor controls the final steps in peptide secretion from pituitary melanotrophs. *Neuron* 1993; 11: 93–104.
95. Elhamdani A, Martin TF, Kowalchuk JA, Artalejo CR.  $Ca^{2+}$ -dependent activator protein for secretion is critical for the fusion of dense-core vesicles with the membrane in calf adrenal chromaffin cells. *J Neurosci* 1999; 19: 7375–7383.
96. O'Donnell D, Ahmad S, Wahlestedt C, Walker P. Expression of the novel galanin receptor subtype GALR2 in the adult rat CNS: distinct distribution from GALR1. *J Comp Neurol* 1999; 409: 469–481.
97. Zachariou V, Thome J, Parikh K, Picciotto MR. Upregulation of galanin binding sites and GalR1 mRNA levels in the mouse locus coeruleus following chronic morphine treatments and precipitated morphine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 127–137.
98. Carlezon WJ, Thomas MJ. Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis. *Neuropharmacology* 2009; 56: 122–132.
99. Rada P, Avena NM, Leibowitz SF, Hoebel BG. Ethanol intake is increased by injection of galanin in the paraventricular nucleus and reduced by a galanin antagonist. *Alcohol* 2004; 33: 91–97.

100. Antoniou K, Kehr J, Snitt K, Ögren SO. Differential effects of the neuropeptide galanin on striatalacetylcholine release in anaesthetized and awake rats. *Br J Pharmacol* 1997;121:1180–1186.
101. Ögren SO, Pramanik A, Land T, Langel Ü. Differential effects of the putative galanin receptorantagonists M15 and M35 on striatal acetylcholine release. *Eur J Pharmacol* 1993; 242: 59–64.
102. Hawes JJ, Brunzell DH, Narasimhaiah R, Langel U, Wynick D, Picciotto MR. Galanin protects againstbehavioral and neurochemical correlates of opiate reward. *Neuropsychopharmacology* 2008;33: 1864–1873.
103. Levran O, Londono D, O'Hara K, Nielsen DA, Peles E, Rotrosen J, Casadonte P, Linzy S, RandesiM, Ott J, Adelson M, Kreek MJ. Genetic susceptibility to heroin addiction: a candidate geneassociation study. *Genes Brain Behav* 2008;7: 720–729.
104. Kuteeva E, Hokfelt T, Ogren SO. Behavioural characterisation of transgenic mice overexpressing galanin under the PDGF-B promoter. *Neuropeptides* 2005a;39: 299–304.
105. Lewis MJ, Johnson DF, Waldman D, Leibowitz SF, Hoebel BG. Galanin microinjection in the thirdventricle increases voluntary ethanol intake. *Alc: Clin Exp Res* 2004; 28: 1822–28.
106. Schneider ER, Rada P, Darby RD, Leibowitz SF, Hoebel BG. Orexigenic peptides and alcoholintake: differential effects of orexin, galanin, and ghrelin. *Alc: Clin Exp Res* 2007;31: 1858–1865.
107. Pieribone VA, Xu ZQ, Zhang X, Grillner S, Bartfai T, Hökfelt T. Galanin induces a hyperpolarizationof norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in the brainstem slice. *Neuroscience*1995; 64: 861–74.
108. Oztürk MO, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. 12. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 1994.
109. Aston-Jones G, Delfs JM, Druhan J, Zhu Y. The bed nucleus of the stria terminalis. A target site fornoradrenergic actions in opiate withdrawal. *Annals of the New York Academy of Sciences*1999;877:486–498.
110. Koob GF, Maldonado R, Stinus L. Neural substrates of opiate withdrawal. *Trends Neurosci*1992; 15: 186–191.
111. Kolakowski LF Jr. O'Neill GP, Howard AD, Broussard SR, Sullivan KA, Feighner SD, SawzdargoM, Nguyen T, Kargman S, Shiao LL, Hreniuk DL, Tan

- CP, Evans J, Abramovitz M, Chateaufneuf A, Coulombe N, Ng G, Johnson MP, Tharian A, Khoshbouei H, George SR, Smith RG, O'Dowd BF. Molecular characterization and expression of cloned human galanin receptors GALR2 and GALR3. *J Neurochem* 1998;71: 2239–2251.
- 112.** Parker EM, Izzarelli DG, Nowak HP, Mahle CD, Iben LG, Wang J, Goldstein ME. Cloning and characterization of the rat GALR1 galanin receptor from Rin14B insulinoma cells. *Mol Brain Res* 1995; 34: 179–189.
- 113.** Hawes JJ, Brunzell DH, Wynick D, Zachariou V, Picciotto MR. GalR1, but not GalR2 or GalR3, levels are regulated by galanin signaling in the locus coeruleus through a cyclic AMP-dependent mechanism. *Journal of Neurochemistry* 2005; 93: 1168–1176.
- 114.** Ma X, Tong YG, Schmidt R, Brown W, Payza K, Hodzic L, Pou C, Godbout C, Hokfelt T, Xu ZQ. Effects of galanin receptor agonists on locus coeruleus neurons. *Brain Res* 2001;919:169–174.
- 115.** Zachariou V, Georgescu D, Kansal L, Merriam P, Picciotto MR. Galanin receptor 1 gene expression is regulated by cyclic-AMP through a CREB-dependent mechanism. *J. Neurochem* 2001; 76: 191–200.
- 116.** Sevcik J, Finta EP, Illes P. Galanin receptors inhibit the spontaneous firing of locus coeruleus neurones and interact with mu-opioid receptors. *Eur J Pharmacol* 1993;230:223–230.
- 117.** File SE, Kenny PJ, Cheeta S. The role of the dorsal hippocampal serotonergic and cholinergic systems in the modulation of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66: 65–72.
- 118.** Xu ZQ, Zhang X, Pieribone VA, Grillner S, Hökfelt T. Galanin-5-hydroxytryptamine interactions: electrophysiological, immunohistochemical and in situ hybridization studies on rat dorsal raphe neurons with a note on galanin R1 and R2 receptors. *Neuroscience* 1998b;87: 79–94.
- 119.** Sharkey L, Madamba S, Siggins G, Bartfai T. Galanin alters GABAergic neurotransmission in the dorsal raphe nucleus. *Neurochem Res* 2007; 33: 285–291.
- 120.** Fuxe K, Marcellino D, Rivera A, Diaz-Cabiale Z, Filip M, Gago B, Roberts DCS, Langel U, Genedani S, Ferraro L, de la Calle A, Narvaez J, Tanganelli S, Woods A, Agnati LF. Receptor-receptor interactions within receptor mosaics. Impact on neuropsychopharmacology. *Brain Res Rev* 2008; 58: 415–452.

121. Karlsson R, Holmes A. Galanin as a modulator of anxiety and depression and a therapeutic target for affective disease. *Amino Acids*. 2006; 31: 231-9.
122. Bellido I, Diaz-Cabiale Z, Jimenez-Vasquez PA, Andbjør B, Mathe AA, Fuxe K. Increased density of galanin binding sites in the dorsal raphe in a genetic rat model of depression. *Neuroscience Letters* 2002; 317:101–105.
123. Swanson C, Blackburn T, Zhang X, et al. Anxiolytic and antidepressant-like profiles of the galanin-3 receptor (Gal3) antagonists SNAP 37889 and SNAP 398299. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 17489–494.
124. Di Matteo V, Di Giovanni G, Pierucci M, Esposito E. Serotonin control of central dopaminergic function: focus on in vivo microdialysis studies. *Prog Brain Res* 2008;172:7–44.
125. Hensler J. Serotonergic modulation of the limbic system. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30: 203–14.
126. Bonsi P, Cuomo D, Ding J et al. Endogenous serotonin excites striatal cholinergic interneurons via the activation of 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, and 5-HT<sub>7</sub> serotonin receptors: implications for extrapyramidal side effects of serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1840–54.
127. Yoshimoto K, McBride WJ. Regulation of nucleus accumbens dopamine release by the dorsal raphe nucleus in the rat. *Neurochem Res* 1992;17: 401–07.
128. Lukkes JL, Forster GL, Renner KJ, Summers CH. Corticotropin-releasing factor 1 and 2 receptors in the dorsal raphe differentially affect serotonin release in the nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 2008;578:185–93.
129. Koob GF. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology* 2009; 56: 18–31.
130. Kreek MJ, Schlussman SD, Reed B, Zhang Y, Nielsen DA, Levrán O, Zhou Y, Butelman ER. Bidirectional translational research: Progress in understanding addictive diseases. *Neuropharmacology* 2009; 56: 32–43.
131. Nunez C, Foldes A, Laorden ML, Milanes MV, Kovacs KJ. Activation of stress-related hypothalamic neuropeptide gene expression during morphine withdrawal. *Journal of Neurochemistry* 2007a;101:1060–1071.
132. Papas S, Bourque CW. Galanin inhibits continuous and phasic firing in rat hypothalamic magnocellular neurosecretory cells. *J Neurosci* 1997; 17: 6048–6056.

133. Kinney GA, Emmerson PJ, Miller RJ. Galanin receptor-mediated inhibition of glutamate release in the arcuate nucleus of the hypothalamus. *J Neurosci* 1998;18: 3489–3500.
134. Kozoriz MG, Kuzmiski JB, Hirasawa M, Pittman QJ. Galanin modulates neuronal and synaptic properties in the rat supraoptic nucleus in a use and state dependent manner. *J Neurophysiol* 2006; 96: 154–164.
135. Tortorella C, Neri G, Nussdorfer G. Galanin in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Int J Mol Med* 2007;19: 639–647.
136. Xu ZQ, Tong YG, Hokfelt T. Galanin enhances noradrenaline-induced outward current on locus coeruleus noradrenergic neurons. *Neuroreport* 2001;12: 1779–1782.
137. Seutin V, Verbanck P, Massotte L, Dresse A. Galanin decreases the activity of locus coeruleus neurons in vitro. *Eur J Pharmacol* 1989;164:373–376.
138. Coumis U, Davies CH. The effects of galanin on long-term synaptic plasticity in the CA1 area of rodent hippocampus. *Neuroscience* 2002;112:173–182.
139. Badie-Mahdavi H, Lu X, Behrens M, Bartfai T. Role of galanin receptor 1 and galanin receptor 2 activation in synaptic plasticity associated with 3',5'-cyclic amp response element-binding protein phosphorylation in the dentate gyrus: Studies with a galanin receptor 2 agonist and galanin receptor 1 knockout mice. *Neuroscience* 2005;133:591–604.
140. Mazarati AM, Hohmann JG, Bacon A, Liu H, Sankar R, Steiner RA, Wynick D, Wasterlain CG. Modulation of hippocampal excitability and seizures by galanin. *J Neurosci* 2000;20: 6276–81.
141. Hyde JF, Keller BK. Galanin secretion from anterior pituitary cells in vitro is regulated by dopamine, somatostatin, and thyrotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 1991; 128:917–22.
142. Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension*. 2001; 37: 936-942.
143. Zhang Y, Proenca R, Maffei M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
144. Considine RV, Sinha MK, Heinman ML. Serum immunoreactive-Leptin concentrations in normal weight and obese human. *New England Journal Of Medicine* 1996; 334: 292-95.

145. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1999; 36: 575-655.
146. Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C et al. Plasma leptin responses to fasting in Pima Indians. *Am J Physiol* 1997; 273: 644–49.
147. Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK et al. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest* 1997; 100: 1882–87.
148. Zeng J, Patterson BW, Klein S. Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo. *Am J Physiol* 1997; 273: E1102–E1106.
149. Vila R, Adan C, Rafecas I. Plasma leptin turnover rates in lean and obese Zucker rats. *Endocrinology* 1998; 139: 4466–4469.
150. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996; 45: 984–987.
151. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903–908.
152. Peelman F, Waelput W, Iserentant H, Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. *Prog Lipid Res*. 2004; 43: 283-301.
153. Fulton S, Pissios P, Manchon RP. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron* 2006; 51: 811–22.
154. Hayes MR, Skibicka KP, Lechner TM. Endogenous leptin signaling in the caudal nucleus tractus solitarius and area postrema is required for energy balance regulation. *Cell Metab* 2010; 11: 77–83.
155. Morrison CD. Leptin signaling in brain: a link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 401–8.
156. Zhang F, Wang S, Signore AP, Chen J. Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia. *Stroke* 2007; 38: 2329–36.
157. O'Malley D, MacDonald N, Mizielinska S, Connolly CN, Irving AJ, Harvey J. Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology. *Mol Cell Neurosci* 2007; 35: 559–72.
158. Haluzik M, Papezova H, Nedvidkova J, Kabrt J. Serum leptin levels in patients with anorexia nervosa before and after partial refeeding, relationships to serum lipids and biochemical nutritional parameters. *Physiol Res* 1999; 48: 197-202.

159. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in theregulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.*2000; 68: 437-446.
160. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K.Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone inhumans. *Nat Med* 1997; 3: 1029–1033.
161. Cioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M, Shafer A, Wittmer S, Snodgrass HR. The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol HumReprod* 1997; 3: 467–72.
162. Deuschle M, Blum WF, Schweiger, Weber B, Pflaum CD, Heuser I. Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. *Horm Metab Res* 1996; 28: 714-717.
163. G Ying Li: Anorexia nervosa: disordered feedback regulation in the Growth Hormone-Insülin-Like Growth Factor I Axis. *Dartmouth Undergraduate Journal of Science* 2000; 2(2).
164. Hebebrand J, Blum WF, Barth N, Coners H, Englaro P, Juul A, Ziegler A, Warnke A, Rascher W, Remschmidt H.Leptin levels in patients with anorexia nervosa reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 330-334.
165. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Fuschino A, Maj M. Opposite modifications in circulating leptin and soluble leptin receptor across the eating disorder spectrum *Mol Psychiatry* 2002; 7: 641-46.
166. Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Larsen PJ, Hastrup S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998; 393: 72-76.
167. Kiefer F, Jahn H, Kellner M, Naber D, Wiedemann K. Leptin as a possible modulator of craving for alcohol. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 509-510.
168. Rojdmarm S, Calissendorff J, Brismar K. Alcohol ingestion decreas both diurnal and nocturnal secretion of leptin in healthy individuals. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 639-47.
169. Kırkpınar İ, Çayköylü A, Coşkun İ, Sevimli F, Altuntaş N. Depresyonda plazma kolestrol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9: 23-27.

170. Ghaemi SN, Shields GS, Hegarty JD, Goodwin FK. Cholesterol levels in mood disorders: high or low? *Bipolar Disord* 2000; 2: 60-64.
171. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Ustundağ B, Bayık Y: Serum leptin and cholesterol levels in patients with bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46: 176-179.
172. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Ustundağ B. Serum leptin and cholesterol levels in patients on lithium treatment. *Neuropsychobiology* 2002; 46: 67-69.
173. Antonijevic IA, Murck H, Frieboes R, Horn R, Brabant G, Steiger A. Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *J Psychiatry Res* 1998; 32: 403-410.
174. Rubin RT, Rhodes ME, Czambel RK. Sexual diergism of baseline plasma leptin and leptin suppression by arginine vasopressin in major depressives and matched controls. *Psychiatry Res* 2002; 113:255-268.
175. Miller GE, Freedland KE, Carney RM, Stetler CA, Banks WA. Pathways linking depression, adiposity, and inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immunity* 2003; 17: 276-285.
176. Lester D. Serum cholestrol levels and suicide: a meta analysis. *Suicide Life Threat Behav* 2002; 32: 333-346.
177. Vevera J, Zukov I, Morcinek T, Papezova H. Cholestrol concentrations in violent and non-violent suicide attempters. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 23-27.
178. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Ustundağ B, Geçici Ö, Firidin B. Serum leptin and cholesterol values in suicide attempters. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 124-127.
179. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, Kuhn M, Uhr M, Haack M. Effects of antidepressants on weight and on plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 13-19.
180. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Koethe D, Pollmacher T. Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 220-225.
181. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Polmacher T. Low leptin levels but normal Body Mass Indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinol* 2001; 73: 243-247.

182. Bromel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C, Remschimid H, Krieg JC, Hebebrand J. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 76-80.
183. Baptista T, Beaulieu S. Are leptin and cytokines involved in body weight gain during treatment with antipsychotic drugs? *Can J Psychiatry* 2002; 47: 742-749.
184. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Geçici O, Ustundağ B. Serum cholesterol and leptin levels in patients with borderline personality disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 167-71.
185. Cleare AJ, Keane VO, Miell J. Plasma leptin in chronic fatigue syndrome and a placebo-controlled study of the effects of low-dose hydrocortisone on leptin secretion. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 113-19.
186. Asakawa A, Inui A, Inui T, Katsuura G, Fujino MA, Kasuga M. Leptin treatment ameliorates anxiety in ob/ob obese mice. *J Diabetes Compl* 2003; 17: 105-107.
187. Thorsell A, Caberlotto L, Rimondini R, Heilig M. Leptin suppression of hypothalamic NPY expression and feeding, but not amygdala NPY expression and experimental anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 425-430.
188. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 402:656-60.
189. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res*. 1997; 48: 23-9.
190. Abizaid A, Liu ZW, Andrews ZB, Shanabrough M, Borok E, Elsworth JD, Roth RH, Sleeman MW, Picciotto MR, Tschöp MH, Gao XB, Horvath TL. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest*. 2006; 116:3229-39.
191. Jerlhag E, Egencioglu E, Landgren S, Salomé N, Heilig M, Moechars D, Datta R, Perrissoud D, Dickson SL, Engel JA. Requirement of central ghrelin signaling for alcohol reward. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; 106:11318-23.

192. Hansson C, Haage D, Taube M, Egecioglu E, Salomé N, Dickson SL. Central administration of ghrelin alters emotional responses in rats: behavioural, electrophysiological and molecular evidence. *Neuroscience* 2011; 180:201–211.
193. Carlini VP, Monzon ME, Varas MM, Cragolini AB, Schioth HB, Scimonelli TN, et al. Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 299:739–43.
194. Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA, Hong A. On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. *Endocrinology* 1984; 114:1537–45.
195. Zhang W, Lin TR, Hu Y, Fan Y, Zhao L, Stuenkel EL, et al. Ghrelin stimulates neurogenesis in the dorsal motor nucleus of the vagus. *The Journal of Physiology*. 2004; 559:729–37.
196. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002; 123 (4): 1120-1128.
197. Kaiya H, Darras VM, Kangawa K. Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science*. 2007; 44 (1): 18
198. Aydin S, Ozkan Y, Caylak E, Aydin S. Ghrelin and its biochemical functions. *Turkiye Klinikleri. J Med Sci*. 2006; 26: 272-83.
199. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001; 280 (5): 1483-87.
200. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, Mathias S, Schmid DA, Uhr M, Steiger A. Ghrelin promotes slow-wave sleep in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 284: 407-415.
201. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083–5086.
202. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Der Lely AJA. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 590-593.

203. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
204. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Kasuga M, Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003; 52: 947-952.
205. Ott V, Fasshauer M, Dalski A, Meier B, Perwitz N, Klein HH, Tschop M, Klein J. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res* 2002; 34: 640-645.
206. Dornonville De La Cour C, Lindstrom E, Norlen P, Hakanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept* 2004; 120: 23-32.
207. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 904-907.
208. Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG. Leptin acts in the central nervous system to produce dosedependent changes in arterial pressure. *Hypertension*. 2001; 37: 936-42.
209. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Central effects of a novel acylated peptide, grelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 275 (2): 477-480.
210. Le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatei MA, Theodorou NA, Bloom SR. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (8): 4521-24.
211. Arnold M, Mura A, Langhans W, Geary N. Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. *J Neurosci*. 2006; 26 (43):11052-11060.
212. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW, Taub DD. Ghrelin inhibits leptin and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.

- 213.** Kluge M et al. Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone in patients with major depression. *J Psychiatr Res.* 2011 Mar;45(3):421-6.
- 214.** Hillemacher T et al. Appetite- and volume-regulating neuropeptides: Role in treating alcohol dependence. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010 Oct;11(10):1097-106.
- 215.** Steiger A et al. Ghrelin in mental health, sleep, memory. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Jun 20;340(1):88-96.
- 216.** Tsai MC, Chang CM, Liu CY, Chang PY, Huang TL. Association of serum levels of leptin, ghrelin, and adiponectin in schizophrenic patients and healthy controls. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2011 Jun;15(2):106-11.
- 217.** Kluge M, Riedl S, Uhr M, Schmidt D, Zhang X. Ghrelin affects the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in humans by increasing free thyroxine and decreasing TSH in plasma. *Eur J Endocrinol.* 2010 Jun;162(6):1059-65.
- 218.** Barry D, Clarke M, Petry NM. Obesity and its relationship to addictions: is overeating a form of addictive behavior? *Am J Addict.* 2009 Nov-Dec;18(6):439-51.
- 219.** Spencer SJ, Xu L, Clarke MA, Lemus M, Reichenbach A, Geenen B, Kozicz T, Andrews ZB. Ghrelin regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and restricts anxiety after acute stress. *Biol Psychiatry.* 2012 Sep 15;72(6):457-65. biopsych.2012.03.010.
- 220.** Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-III-R. Washington, DC: American Psychiatric Press 1987.
- 221.** First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). Washington, DC: American Psychiatric Press 1997.
- 222.** Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu E. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12: 233-6.
- 223.** Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Sdc Clin Psychology* 1967; 6: 278-96.
- 224.** Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon değerlendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4(4): 251-9.

- 225.** Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychology* 1959; 32: 50-5.
- 226.** Blacker D. Psychiatric rating scales. In: Sadock BJ, Sadock VA eds. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Ed.8, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005: 945-6.
- 227.** Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9: 114-7.
- 228.** Liu J, Guo M, Zhang D, Cheng, Liu M, Ding, Scherer, Liu F. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jul 24;109(30):12248- 953.
- 229.** Sepanjnia K, Modabbernia A, Ashrafi M, Modabbernia MJ, Akhondzadeh S. Pioglitazone adjunctive therapy for moderate-to-severe major depressive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 2093-100.
- 230.** Delporte M.L., Funahashi T., Takahashi M., Matsuzawa Y., Brichard S.M. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J*. 2002 November 1; 367(Pt 3): 677–685.
- 231.** Cavusoglu E. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2300-9.
- 232.** Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):1756-62.
- 233.** Pannacciulli N, Vettor R, Milan G, Granzotto M, Catucci A, Federspil G, De Giacomo P, Giorgino R, De Pergola G. Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1748-52.
- 234.** Grinspoon S, Gulick T, Askari H. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81: 3861–63.

235. Nakahara T, Kojima S, Tanaka M. Incomplete restoration of the secretion of ghrelin and PYY compared to insulin after food ingestion following weight gain in anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research* 2007; 41: 814–20.
236. Misra M, Miller KK, Kuo K. Secretory dynamics of ghrelin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2005;289: 347–56.
237. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999;318:1460–67
238. Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Manson JE, Kawachi I. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation* 2005;111:480–7.
239. Brennan AM, Fargnoli JL, Williams CJ, Li T, Willett W, et al. (2009) Phobic anxiety is associated with higher serum concentrations of adipokines and cytokines in women with diabetes. *Diabetes Care* 32: 926–931.
240. Liu J, Perez SM, Zhang W, Lodge DJ, Lu XY. Selective deletion of the leptin receptor in dopamine neurons produces anxiogenic-like behavior and increases dopaminergic activity in amygdala. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 1024–38.
241. Kristensson E, Sundqvist M, Astin M. Acute psychological stress raises plasma ghrelin in the rat. *Regulatory Peptides* 2006; 134: 114-17.
242. Yamada N, Katsuura G, Ochi Y. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology* 2011; 152: 2634–43.
243. Lawson A, Miller K, Blum J, Meenhagan E, Misra M, Eddie T. Leptin Levels are Associated With Decreased Depressive Symptoms in Women Across the Weight Spectrum, Independent of Body Fat. *Clin Endocrinol.* 2012; 76(4): 520-25.
244. Finger BC, Dinan TG, Cryan JF. Leptin-deficient mice retain normal appetitive spatial learning yet exhibit marked increases in anxiety-related behaviours. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010; 210(4):559-68.
245. Liu J, Garza JC, Bronner J. Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: A comparison with fluoxetine. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;207:535–45.

246. Unschild PG, Ising M, Erhardt A, Lucae S, Kohli M, Kloiber S, Salyakina D, Thoeringer CK, Kern N, Lieb R, Uhr M, Binder EB, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Keck ME. Polymorphisms in the galanin gene are associated with symptom-severity in female patients suffering from panic disorder. *J Affect Disord*. 2008; 105(1-3): 177-84.
247. Unschild PG, Ising M, Roeske D, Erhardt A, Specht M, Kloiber S, Uhr M, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB. Gender-specific association of galanin polymorphisms with HPA-axis dysregulation, symptom severity and antidepressant treatment response. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(7):1583-92.
248. Kaplan LM, Spindel ER, Isselbacher KJ, Chin WW. Tissue-specific expression of the rat galanin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85: 1065-69.
249. Mensah ET, Volkoff H, Unniappan S. Galanin systems in non-mammalian vertebrates with special focus on fishes. *EXS* 2011;102: 243-62.
250. Holmes RM. Galanin as a modulator of anxiety and depression and a therapeutic target for affective disease. *Amino Acids* 2006; 31: 231-239.
251. Konkel MJ, Lagu B, Boteju LW, Jimenez H, Noble S. 3-arylimino-2-indolones are potent and selective galanin GAL3 receptor antagonists. *J Med Chem* 2006; 49: 3757-58.
252. Melander T, Staines WA, Rokaeus A, Cuello AC, Oerto WH. Galanin-like immunoreactivity in hippocampal afferents in the rat, with special reference to cholinergic and noradrenergic inputs. *Neuroscience* 1986; 19: 223-40.
253. Sweerts BW, Jarrott B, Lawrence AJ. Expression of preprogalanin mRNA following acute and chronic restraint stress in brains of normotensive and hypertensive rats. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 69: 113-23.
254. Kohler C, Chan-Palay V. Galanin receptors in the post-mortem human brain. Regional distribution of 125I-galanin binding sites using the method of in vitro receptor autoradiography. *Neurosci Lett* 1990; 120: 179-82.
255. Gai WP, Geffen LB, Blessing WW. Galanin immunoreactive neurons in the human hypothalamus: colocalization with vasopressin-containing neurons. *J Comp Neurol* 1990; 298: 265-80.
256. Becker EE, Kissileff HR. Inhibitory controls of feeding by the ventromedial hypothalamus. *Am J Physiol* 1974; 226: 383-96.

257. Dailey MJ, Bartness TJ. Appetitive and consummatory ingestive behaviors stimulated by PVH and perifornical area NPY injections. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296: 877-92.
258. Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature* 2005; 437: 556-59.
259. Kyrkouli SE, Strubbe JH, Scheurink AJ. Galanin in the PVN increases nutrient intake and changes peripheral hormone levels in the rat. *Physiol Behav* 2006; 89: 103-09.
260. Walker DL, Toufexis DJ, Davis M. Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety. *Eur J Pharmacol* 2003; 463: 199-216.
261. Zhu W, Bie B, Pan ZZ. Involvement of non-NMDA glutamate receptors in central amygdala in synaptic actions of ethanol and ethanol-induced reward behavior. *J Neurosci* 2007; 27: 289-98.
262. Fekete EM, Zhao Y, Li C, Sabino V, Vale WW. Social defeat stress activates medial amygdala cells that express type 2 corticotropin-releasing factor receptor mRNA. *Neuroscience* 2009; 162: 5-13.
263. Aston-Jones G, Herzog E, Manzoni O, Georges F. Role of the bed nucleus of the stria terminalis in the control of ventral tegmental area dopamine neurons. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 1336-46.
264. Harris GC, Wimmer M, Randall-Thompson JF, Aston-Jones G. Lateral hypothalamic orexin neurons are critically involved in learning to associate an environment with morphine reward. *Behav Brain Res* 2007; 183: 43-51.
265. Schick RR, Samsami S, Zimmermann JP, Eberl T, Endres C ve ark. Effect of galanin on food intake in rats: involvement of lateral and ventromedial hypothalamic sites. *Am J Physiol* 1993;264: 355-61.
266. Levin MC, Sawchenko PE, Howe PR, Bloom SR, Polak JM. Organization of galanin-immunoreactive inputs to the paraventricular nucleus with special reference to their relationship to catecholaminergic afferents. *J Comp Neurol* 1987; 261: 562-82.
267. Ericson E, Ahlenius S. Suggestive evidence for inhibitory effects of galanin on mesolimbic dopaminergic neurotransmission. *Brain res* 1999; 822: 200- 09.

268. Grenhoff J, Nisell M, Ferre S, Aston-Jones G, Svensson TH. Noradrenergic modulation of midbrain dopamine cell firing elicited by stimulation of the locus coeruleus in the rat. *J Neural Transm Gen Sect* 1993; 93: 11-25.
269. Holets VR, Hokfelt T, Rokaeus A, Terenius L, Goldstein M. Locus coeruleus neurons in the rat containing neuropeptide Y, tyrosine hydroxylase or galanin and their efferent projections to the spinal cord, cerebral cortex and hypothalamus. *Neuroscience* 1988; 24: 893-906.
270. Lechner J, Leah JD, Zimmermann M. Brainstem peptidergic neurons projecting to the medial and lateral thalamus and zona incerta in the rat. *Brain Research* 1993; 603: 47-56.
271. Kask K, Langel U, Bartfai T. Galanin neuropeptide with inhibitory actions. *Cell Mol Neurobiol* 1995; 15: 653-73.
272. Cassell MD, Freedman LJ, Shi C. The intrinsic organization of the central extended amygdala. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877: 217-41.
273. Barrera G, Echevarria DJ, Poulin JF, Laforest S, Drolet G. One for all or one for one: does co-transmission unify the concept of a brain galanin “system” or clarify any consistent role in anxiety? *Neuropeptides* 2005;39: 289-92.
274. Pych JC, Chang Q, Colon-Rivera C, Haag R, Gold PE. Acetylcholine release in the hippocampus and striatum during place and response training. *Learn Mem* 2005; 12: 564-72.
275. Pych JC, Chang Q, Colon-Rivera C, Gold PE. Acetylcholine release in hippocampus and striatum during testing on a rewarded spontaneous alternation task. *Neurobiol Learn Mem* 2005; 84: 93-101.
276. Charney MD. The psychobiology of resilience and vulnerability to anxiety disorders: implications for prevention and treatment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003 September; 5(3): 207–221.
277. Serova LI, Tillinger A, Alaluf LG, Laukova M, Keegan K, Sabban EL. Single intranasal neuropeptide Y infusion attenuates development of PTSD-like symptoms to traumatic stress in rats. *Neuroscience.* 2013: S0306-4522(13)00077-8.
278. Morgan CA, Wang S, Mason J, Southwick SM, Fox P, Hazlett G, Charney DS. Hormone profiles in humans experiencing military survival training. *Biological Psychiatry* 2000; 47: 891-901.

- 279.** Rasmusson AM, Hauger RL, Morgan CA, Bremner JD, Charney DS, Southwick SM. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biological Psychiatry* 2000; 47: 526-39.
- 280.** Bing O, Möller C, Söderpalm B, Heilig M. Anxiolytic-like action of centrally administered galanin. *Neuroscience Letters* 1993; 164: 17-20.
- 281.** Kimonides VG, Khatibi NH, Svendsen CN, Sofroniew MV & Herbert J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEAS) protect hippocampal neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998; 95: 1852-57.
- 282.** Friedman MJ. Future pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: Prevention and treatment. *Psychiatric Clinics of North America* 2002; 25: 427-41.

## **10. EKLER**

### **Ek 1. Bilgilendirilmiş Olur Formu**

#### **BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR**

Hastalığımın biyolojik bağlantısını araştırmak üzere yapıldığı açıklanan bu çalışmanın gerekçeleri doktorum tarafından açıklandı. Elde edilecek bilgilerin bu tür hastalıkların açıklanmasında ve tedavisinde katkıları olabileceği belirtildi. Tarafımca verilen kan numunelerinin, anket verilerimin ve ismimin saklı tutulacağı anlatıldı. Doktorumun herhangi bir dayatması olmaksızın kendi isteğimle bu çalışmaya katılmış bulunmaktayım.

Tarih:

Adı Soyadı:

İmza:

## Ek 2. Sosyodemografik bilgi formu ve hastalık bilgi formu

### SOSYODEMOGRAFIK BİLGİ FORMU

Adı Soyadı: .....

Tarih: .....

Cinsiyeti: ☐ K ☐ E

Yaşı: .....

Yaş aralığı: ☐ 15-24 ☐ 25-34 ☐ 35-44 ☐ 45-54 ☐ 55-65

Yetiştigi yer: ☐ Köy ☐ İlçe ☐ Kent

Halen yaşadığı yer: ☐ Köy ☐ İlçe ☐ Kent

Mesleği: ☐ Ev hanımı ☐ Memur ☐ İşçi ☐ Emekli  
☐ Serbest ☐ Çiftçi ☐ Öğrenci ☐ İşsiz

Eğitim düzeyi: ☐ Okur-yazar ☐ Okur-yazar değil ☐ İlkokul  
☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite

Eğitim yılı: .....

Evlilik durumu: ☐ Evli ☐ Bekar ☐ Boşanmış ☐ Dul

Çocuk sayısı: .....

Aile tipi: ☐ Çekirdek ☐ Geniş ☐ Parçalanmış ☐ Diğer .....

0-1 yaş arasında bakımını kim yapmış: ☐ Anne ☐ Bakıcı+Anne  
☐ Anne+Anneanne/Babaanne ☐ Diğer

Çocukluğunda kim tarafından yetiştirilmiş: ☐ Anne ☐ Baba ☐ Bakıcı+aile  
☐ Anneanne/Babaanne ☐ Diğer

Çocukluğunda nasıl bakılmış: ☐ Aşırı ilgiyle ☐ Yeterince ilgiyle ☐ İlgisiz

Çocukluğunda nasıl bir disiplinle büyütülmüş: ☐ Aşırı kontrol ☐ Yeterince kontrol  
☐ Az kontrol

**Yetiştirilme biçiminin hastalığının oluşumuna katkısı olduğunu düşünüyor mu?**

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Evetse nasıl.....

**Çocukluğunda ailenin durumu:** ☐ Bütün ☐ Parçalanmış ☐ Boşanmış

**Çocukluğunda anne çalışıyor muydu?** ☐ Evet ☐ Hayır

**Çocukluğunda anneden ayrılık:** ☐ Var ☐ Yok

☐ Varsa kaç yaşında..... ☐ Varsa süresi.....

**Çocukluğunda cinsel travma :** ☐ Var ☐ Yok ☐ Varsa kaç yaşında.....

**Çocukluğunda fiziksel travma :** ☐ Var ☐ Yok ☐ Varsa kaç yaşında.....

**Çocukluğunda önemli hastalık öyküsü:** .....

**Sosyal güvencesi:** ☐ Yok ☐ SSK ☐ Em. san. ☐ Bağ-Kur ☐ Yeşil kart

## HASTALIK BİLGİ FORMU

Bugünkü DSM-IV tanısı: .....

Hastalık süresi (ay olarak): .....

Hastalık süresi (aralığı): ☐ 0-2 hft ☐ 2 hft-1 ay ☐ 1-6 ay ☐ 6 ay-1 yıl

☐ 1-5 yıl ☐ 5 yıl üzeri ☐ Bilinmeyen

Hastalık(bayılma) sıklığı: ☐ Haftada birden fazla ☐ Haftada bir ☐ Ayda birden fazla

☐ Ayda bir ☐ Daha seyrek ☐ Değişken

Hastalığın başlangıç yaşı: .....

Psikiyatrik özgeçmiş: ☐ Var ☐ Yok

Varsa, tanısı: .....

Varsa. tedavisi: ☐ Hiç ☐ Yetersiz süre/doz ☐ Yeterli süre/ doz

Yatarak tedavi: ☐ Var ☐ Yok

Psikiyatrik soygeçmiş: ☐ Var ☐ Yok Varsa, tanısı: .....

Sigara kullanımı: ☐ Var ☐ Yok

Alkol ve madde kullanımı: ☐ Var ☐ Yok

Kronik fiziksel hastalık: ☐ Var ☐ Yok

Varsa, tanısı: .....

Varsa, ne zamandır (yıl olarak): .....

Ailede kronik hastalık öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Varsa,kimde:.....

Hastalık başlangıcından önce stres etkeni (psikososyal stres): ☐ Var ☐ Yo k

### **Ek 3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği**

#### **1.Depresif ruh hali** (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0.yok

1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü ya da sözsüz olarak belirtiyor.

#### **2.Suçluluk duyguları**

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığını ceza olarak görüyor. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

#### **3.İntihar**

0. Yok

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. “Keşke ölmüş olsaydım” diye düşünüyor ya da benzer düşünceler besliyor.
3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

#### **4.Uykuya dalamamak**

0. Bu konuda zorluk çekmiyor.

1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

#### **5.Gece yarısı uyanmak**

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

#### **6.Sabah erken uyanmak**

0. Herhangi bir sorun yok

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

#### **7.Çalışma ve aktiviteler**

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).

3. Aktivitelerinde harcadığı süre ya da üretimi azalıyor.
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış.

**8.Retardasyon** (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma).

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

### **9.Ajitasyon**

0. Yok
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

### **10.Psişik anksiyete**

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzülüyor.
3. Yüzünden ya da konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

### **11.Somatik anksiyete**

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

### **12.Gastrointestinal somatik semptomlar**

0. Yok
1. İştahsızlık, karnının şiş olduğunu söylüyor.
2. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

### **13.Genel somatik semptomlar**

#### **0. Yok**

1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

### **14.Genital semptomlar** (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok
1. Hafif
2. Şiddetli
3. Anlaşlamadı.

**15.Hipokondriaklık**

- 0. Yok
- 1. Kuruntulu
- 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda
- 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
- 4. Hipokondriaklık delüzyonları.

**16.Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)**

A.Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0. Kilo kaybı yok
- 1. Önceki hastalığına bağlı olası zayıflama
- 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B.Psikiyatr tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

- 0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama
- 1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama

**17.Durumu hakkında görüşü.**

- 0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
- 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olmasına bağlıyor.
- 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

#### Ek 4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

0. Yok

1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)

2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli ortaya çıkar, hastanın bunlara başa çıkması önemli çabalar gerektirir)

3. Şiddetli (sürekli hastanın yaşamına egemen)

4. Çok şiddetli ( kişiyi inkapasite durumuna getirici)

BİRİNİ İŞARETLEYİN

**1. Anksiyeteli mizaç:** Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, irritabilite 0 1 2 3 4

**2. Gerilim:** Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama 0 1 2 3 4

**3.Korkular:** Karanlıktan, yabancılardan, hayvanlardan, yalnız bırakılmaktan, trafik ve kalabalıktan 0 1 2 3 4

**4.Uykusuzluk:** Uykuya dalmakta güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları 0 1 2 3 4

**5. Entelektüel (Kognitif):** Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması. 0 1 2 3 4

**6.Depresif mizaç:** İlgi yitimi, depresyon, hobilerden zevk alamama, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar 0 1 2 3 4

**7.Somatik (Müsküler):** Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu. (Duygusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu. 0 1 2 3 4

**8. Kardiyovasküler Semptomlar:** Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller. 0 1 2 3 4

**9.Solunum Semptomları:** Göğüste baskı ya da sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne. 0 1 2 3 4

**10.Gastrointestinal Semptomlar:** Yutma güçlüğü, barsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon. 0 1 2 3 4

**11.Genitoüriner Semptomlar:** Sık işeme, amenore, menoraji, frijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans. 0 1 2 3 4

**12.Otonomik Semptomlar:** Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması. 0 1 2 3 4

**13.Görüşme sırasında davranış:** Yerinde duramama, huzursuzluk ya da gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme ya da hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzoftalmus. 0 1 2 3 4

Toplam Puan: Psişik (1, 2, 3, 5, 6) Somatik (4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)