



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

DEPRESYON BOZUKLUĞU TANISI ALMI OLAN 12-18 YAŞ ARASI ÇOCUK  
VE ERGENLERDE SERUM BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR  
SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Erman ESNAFOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2009



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DEPRESYON BOZUKLUĞU TANISI ALMI OLAN 12-18 YAŞ ARASI ÇOCUK  
VE ERGENLERDE SERUM BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR  
SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Erman ESNAFOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Yeşim TANEL

BURSA-2009

## Ç İ NDEK İLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş .....	1
Gereç ve Yöntem.....	35
Bulgular.....	42
Tartışma ve Sonuç.....	63
Kaynaklar.....	73
Ekler .....	81
Teşekkür.....	100
Özgeçmişi .....	101

## ÖZET

Nöroplastik sürecin depresif bozukluğun da içinde bulunduğu pek çok psikiyatrik hastalığın patofizyolojisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Depresif bozuklukta nöroplastisitede beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (brain derived neurotrophic factor=BDNF) önemli bir faktör olduğu öne sürülmektedir. Bu çalışmada 12-18 yaş arası depresif bozukluğu bulunan çocuk ve ergenlerin serumlarında BDNF seviyelerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Depresif bozukluğu bulunan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında BDNF, insülin benzeri büyüme faktörü (Insulin like growth factor-1=IGF-1) ve büyüme hormonu (Growth hormon=GH) seviyeleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca hemogram, rutin biyokimya, tiroit ve seks hormonları çalışılmıştır. Deneklere sosyodemografik form, Kovaks depresyon ölçeği, anlık ve süreklilik anksiyetesi ölçekleri uygulanmıştır.

35 denek (26 kız; 9 erkek) hasta grubunu, 22 denek (14 kız;8 erkek) kontrol grubunu oluşturmuştur. Hasta grubunun yaş ortalaması  $189,46 \pm 24,93$  ay (15 yaş - 3 ay) ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $179,81 \pm 18,03$  ay (14 yaş - 11,8 ay) olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda hasta ve kontrol grupları arasında BDNF, GH ve IGF-1 seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p değerleri 0,547; 0,646 ve 0,968). Gruplar kız-erkek olarak alt gruplara ayrılarak parametreler karşılaştırıldı. İnanılmazda yine istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada yaşın, cinsiyetin, menstrüel durumun, intihar girişiminin, gelecekteki intihar düşüncesinin, sigara içmenin ve vücut kitle indeksi gibi faktörlerin GH ve BDNF seviyeleri üzerine etkileri saptanmamıştır. Yaşadığında diğer parametrelerin IGF-1 seviyeleri üzerine etkileri de saptanmamıştır. Yalnızca tüm denekler içinde, hasta erkek grubunda ve hastalar 144-180 ay (12-15 yaş) ve 181-216 ay (15-18 yaş) alt gruplara ayrıldığında yaş ile IGF-1 arasında ters ilişki saptanmıştır. Fakat bu faktörlerin etkilerini daha iyi de erlendirebilmek için geniş örneklemliler çalışmaları yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** BDNF, IGF-1, GH, depresif bozukluk, çocuk ve ergen, çocuk psikiyatrisi.

## SUMMARY

### **Investigation of Serum Brain Derived Neurotrophic Factor Levels in Children and Adolescents Aged 12 to 18 Years with Depressive Disorder**

It has been suggested that neuroplastic process was associated with the pathogenesis of psychiatric disorders including depressive disorder. It is thought that brain derived neurotrophic factor (BDNF) is an important factor in neuroplasticity in the depressive disorder. In this study we aimed to evaluate serum BDNF levels in children and adolescents between 12-18 years with depressive disorder. The serum BDNF, Insuline-like growth factor (IGF-1) and growth hormon (GH) levels were compared between the depressive disorder patient group and the healthy control group. Moreover complete blood count, biochemical tests, thyroid and sex hormones were tested. In addition sociodemografic form, Kovaks depression scale, state-trait anxiety inventory were applied to all subjects.

The patient group was composed of 35 subjects (26 female; 9 male), while the control group was composed of 22 subjects (14 female; 8 male). The mean age of patient group and control group was found  $189,46 \pm 24,93$  and  $179,81 \pm 18,03$  months respectively. There was no significant difference between the patient group and the control group among the BDNF, GH and IGF-1 levels (respectively p values 0,547; 0,646 and 0,968 ). When the groups divided into female and male subgroups, statistically significant differences were not found again. Moreover age, gender, menstrual states, suicide attempts, suicide thoughts, smoking and Body Mass Index had no effects on the BDNF and GH levels. There was also no effects on IGF-1 levels, except age. There was negative correlation between age and IGF-1 in all subjects, in male patient group and the age group subdivided as 144-180 and 181-216 months. But larger prospective studies are needed to show better the effects of these factors.

**Key words:** BDNF, GH, IGF-1, depressive disorder, child and adolescent, child psychiatry.

## GR

### I.1.Tanım

Depresif Bozukluk (DB) sık görülen, süre enle meye ve yinelemeye yatkın, fiziksel ve psikososyal yeti kaybına neden olan bir bozukluktur (1). DB tanısı DSM-IV'te ve ICD-10'da belirtilen ölçütlere göre konulur (2,3). Bu ölçütler Tablo 1ve 2'de gösterilmi tir.

**Tablo–1:DSM IV tanı kriterleri (2)**

A.	ki haftalık bir dönem sonunda, daha önceki i levsellik düzeyinde bir de i iklik olması ile birlikte a a idaki semptomlardan be inin (ya da daha fazlasının) bulunmu olması; semptomlardan en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2)ilgi kaybı ya da artık zevk alamama, olması gerekir.
1.	ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da ba kalarının gözlemesi ile belirli, hemen her gün, yakla ık gün boyu süren depresif duygudurum. Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurumu bulunabilir.
2.	Hemen her gün, yakla ık gün boyu süren, tüm etkinlikler kar ı ya da bu etkinliklerin ço una kar ı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da ba kalarınca gözleniyor olması ile belirlendi i üzere)
3.	Perhizde de ilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün i tahın azalmı ya da artmı olması. Not: Çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması
4.	Hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnianın (a ırı uyku) olması.
5.	Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da a ırla tı ı duygularının oldu unun bildirilmesi yeterli de ildir, bunların ba kalarınca da gözleniyor olması gerekir).
6.	Hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması.
7.	Hemen her gün, de ersizlik, a ırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak de il)
8.	Hemen her gün, dü ünme ya da dü üncelerini belirli bir konu üzerinde yo unlula tırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da ba kaları bunu gözlemi tir).
9.	Yineleyen ölüm dü ünceleri (sadece ölmekten korkma olarak de il), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme dü ünceleri, intihar giri imi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması.
B.	Bu semptomlar bir mikst epizodun tanı ölçütlerini kar ılamamaktadır.
C.	Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli di er i levsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
D.	Bu semptomlar bir madde kullanımının ya da genel bir tıbbi durumun do rudan fizyolojik etkilerine ba lı de ildir.
E.	Bu semptomlar Yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir i levsel bozulma, de ersizlik dü ünceleriyle hastalık düzeyinde u ra ıp durma, intihar dü ünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.



**Tablo-2: ICD-10'a göre tanı kriterleri (3)**

**F32 Depresif Epizod**

- Depresif epizod en az 2 hafta sürmelidir.

- Manik ya da hipomanik epizod ölçütlerini tutacak kadar manik ya da hipomanik belirti bulunmamalıdır.

-Belirtiler psikoaktif madde kullanımı ya da organik mental bozukluğa bağlı olmamalıdır.

ICD-10'a göre depresif epizod hafif, orta ve ağır (psikotik belirtilerin olmadığı ya da psikotik belirtilerle giden ağır depresif epizod) olmak üzere üçe ayrılmıştır.

**F32.0 Hafif Depresif Epizod**

A. Depresif epizod (F32) ölçütlerinin bulunması

B. A şağıdaki üç belirtiden en az ikisinin bulunması:

1. Depresif duygudurum
2. Zevk veren etkinliklerden zevk almama ya da ilgi kaybı
3. Enerji azlığı ya da artmış yorgunluk

C. Toplam en az dört belirti olacak şekilde aşağıdaki belirtilerden bir ya da birkaç tanesinin bulunması:

1. Benlik saygısının ve kendine güvenin azalması
2. Suçluluk duyguları
3. Tekrarlayan ölüm ve intihar düşünceleri, intihar girişimi
4. Düşünce ve dikkati toplamada zorluk
5. Psikomotor aktivitede deşiklik
6. Uyku bozukluğu
7. İştah deşikliği (artma ya da azalma) ve buna bağlı vücut ağırlığında deşiklik

**F32.1 Orta Depresif Epizod**

A. Depresif epizod (F32) ölçütlerinin bulunması

B. Hafif depresif epizodun B ölçütlerindeki belirtilerden en az ikisinin bulunması

C. Hafif depresif epizodun C ölçütündeki belirtilerden en az altı belirti olacak şekilde belirti bulunması

**F32.2 Psikotik belirtilerin eşlik etmediği ağır depresif epizod**

A. Depresif epizod (F32) ölçütlerinin bulunması

B. Hafif depresif epizodun B ölçütlerindeki üç belirtinin de bulunması

C. Hafif depresif epizodun C ölçütündeki belirtilerden toplam en az sekiz belirti olacak şekilde belirti bulunması

D. Sanrı, halüsinasyon ya da depresif stuporun bulunmaması

**F32.3 Psikotik belirtilerle giden ağır depresif epizod**

A. Depresif epizod (F32) ölçütlerinin bulunması

B. D ölçütü hariç psikotik belirtilerin eşlik etmediği ağır depresif epizod ölçütlerinin bulunması

C. İzoafektif ya da izoafektif bozukluk (depresif tip) ölçütlerinin karılanmaması

D. A şağıdakilerden birinin bulunması

1. Sanrı ya da halüsinasyon
2. Depresif stupor

## I.2. Epidemiyoloji

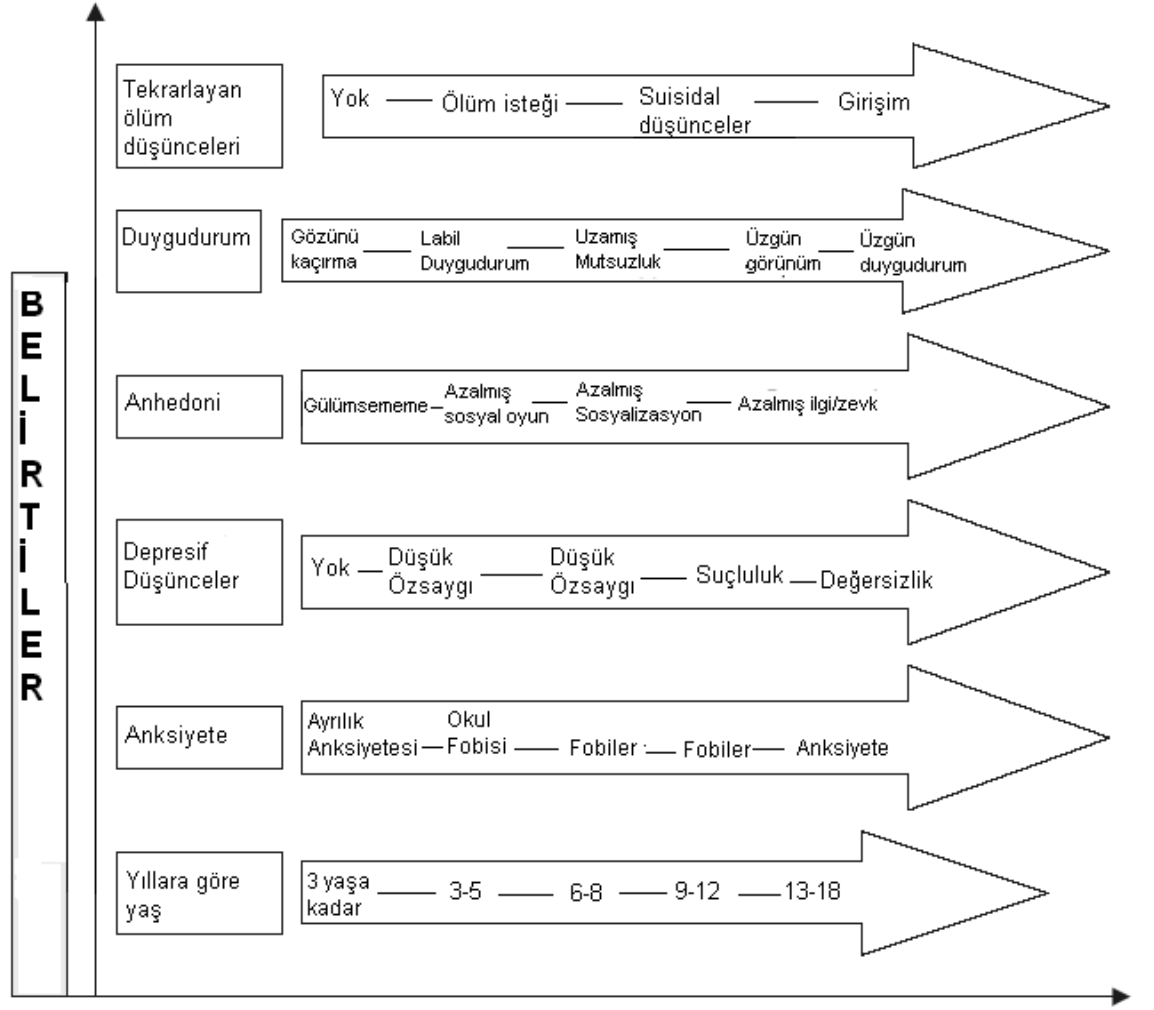
DB'un ya am boyu prevalansı %15 olarak bildirilmiştir (4). Richolson'ın (5) bildirisine göre ABD'de erişkin nüfusun %10 ile %20'si ya am süreleri içinde depresyon geçirmektedir. Kadınlardaki depresyon riski erkeklerdekinin 2-3 katıdır. Majör depresyonlu hastalarda ya am süresi içinde intihar olasılığı insidansı %25 ile %30 olarak hesaplanmıştır. İntihar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ölüm nedenleri sıralamasında 8. sırada yer almaktadır.

Çocuk ve ergenlerde ise DB oranları kesin olarak bilinmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda depresyon prevalansının çocuklarda %2-4 ve ergenlerde %5-8 arasında olduğu bildirilmektedir (1, 6, 7). Depresyon, ba langıcından itibaren 5 yıl içinde çocuk ve ergenlerin %70'inde yineleme göstermektedir. Üstelik erişkinlerde erken ba langıçlı depresyon yüksek oranlarda intihar davranışları, suç işleme, madde kullanım bozuklukları, düşük sosyoekonomik durum, doyumsuzluk ve önemli sosyal i lev bozukluğu ile birliktelik göstermektedir (1, 8). Depresyondaki çocuk ve ergenlerin takip çalışmalarında, DB'un ba langıcından sonra 5 yıl içinde %20 ile %40 kadarında bipolar bozukluk geli tti i bulunmu tur (6, 9). Bununla birlikte depresyondaki ergenler suicidal ve parasuicidal davranışlardan dolayı artmış mortalite ayrıca madde kullanımı, olumsuz hayat olayları, zayıf akademik ve psikososyal i levler göstermektedirler (7). Çocuklarda erkek-kız oranı 1:1 iken ergenlikte bu oran 1:2 olur (6,9). Özellikle 13 ya ndan sonra kızlarda DB oranı ikiye ve üçe katlanabilir (10). Ayrıca ara tırmalar, DB'ü bulunan ergenlerin sadece %50'sine erişkinliğe ulaşmadan önce tanı konuldu unu göstermektedirler (11).

Çocuklarda depresyon 9 ya ndan önce nadir görülürken, özellikle kızlarda 9-19 ya arasında keskin bir artış görülür (9). Sonuçta pek çok epidemiyolojik çalışmalarda, majör depresyonun çocuklarda ve özellikle ergenlerde oldukça sık görüldü ü ve ya la artış gösterdi i do rulanmaktadır (12).

### I.3. Klinik

Klinik olarak çocukluk ça ı depresyonu, çocu un içinde bulundu u gelişimsel basama a göre çe itli belirtilerle ortaya çıkar fakat bunların ço u eri kin depresyonuna benzer. Büyük çocuklarda belirtiler eri kinlere daha çok benzemekle birlikte yine de farklı yönleri vardır. Deprese çocuklar ise eri kinlerden farklı olarak daha az ciddi intihar giri imi gösterirler fakat deprese görünüm, anksiyete (özellikle seperasyon anksiyetesi), irritabilite, hüzün, tutturma-sinir krizleri (temper-tantrum), apati, ilgisizlik, ileti im eksikli i, aileden ve arkada lardan uzaklaşma, fiziksel ikayetler (ba a rısı, mide a rısı gibi) gösterirler. Olguların üçte ikisinden fazlasında kolay a lama, dü üncelere dalma, huzursuzluk, kötümser dü ünceler, konsantrasyon zorlukları, de ersizlik dü ünceleri, yorgunluk, kilo ve i tah de i iklikleri görülür. Uykusuzluk olguların be te dördünü etkiler ve ço unlukla uykuya dalmada zorluk vardır. Sabah erken uyanma daha nadirdir (9). (Bkz: ekil1) Ayrıca eri kin ve çocuk-ergen depresyonu arasındaki en temel farklardan biri de farmakoterapiye yanıtıdır. Örne in trisiklik antidepresanlar çocuk ve ergenlerde klinik olarak etkili gözükmemekle birlikte bazı SSRI' ların klinik olarak etkinli i gösterilmiştir. Amerika Birle ik Devletleri'nde sadece bir tek farmakolojik ajan, bir SSRI olan fluoksetin, 18 ya ının altındaki hastalarda depresyon tedavisi için onay almıştır. Bu durum serotonerjik sistemin gelişiminin eri kinlik a masına noradrenerjik sisteme göre daha hızlı ulaşmasından kaynaklanıyor olabilir (4).



**ekil-1:** DB'ta ya a göre belirtilerin da ılımı (9'dan Türkçe ile tirilerek alınmıştır).

#### I.4. Seyir

Çocuk ve ergenlerde majör depresyon epizodu ortalama 7 ila 9 ay sürer. Yaklaşık olarak majör depresif epizodların %90'ı başlangıçtan 1 ila 2 yıl sonra hafiflerken %6 ila %10 kadarında hafifleme daha geç görülür. Çocuk ve ergen depresyonlarında başlangıçta bir akut tedaviden sonra %40 ile %60 kadarı relaps gösterir. Rekürrens olasılığı da remisyondan sonra 1-2 yıl içinde %20 ile %60'a ulaşır ve 5 yıl içinde %70'lere tırmanır (6, 9, 12). DB'taki tutucu (kindling) hipoteze göre epizod sayısı arttıkça yeni epizod görülme riski artmaktadır (13). Ergenlikte depresyon geçirmiş olmak, erişkin dönem depresyonu için artmış bir risk getirir (14). Ergen

depresyonu ayrıca eri kinlikte suisidalite ve ki ilerarası ili ki güçlükleri açısından artmış risk ile birlikte (15). Eri kinlikte erken ba langıçlı depresyon artmış suisidal davranış lar, suç davranış ları, madde kullanımı, bipolar bozukluk, maddi kayıplar ve önemli sosyal i lev bozuklukları ile birliktelik gösterir (1, 17).

## **I.5.Etyoloji**

Depresif bozuklukların etyolojisi, yıllarca ara tırılmasına ra men henüz kesinlik kazanmamıştır. Birçok biyolojik ve psikososyal etkenin depresyondaki rolü ara tırılmış , ancak hiçbir model tek ba ına depresyonu açıklamaya yetmemiştir. Günümüzde depresif bozuklukların etyolojisinde pek çok etkenin birlikte rol oynadığı kabul edilmektedir.

Çocuk ve ergenlerde MDB için risk faktörleri biyomedikal faktörler arasında kronik hastalıklar, bayan olma, puberte sırasındaki hormonal de i iklikler, anne-babada depresyon veya ailede depresyon öyküsü, spesifik serotonin-ta ıyıcı gen varyantları, bazı ilaçların kullanımı (izotretinoin gibi) gibi nedenleri içerir. Psikososyal faktörler arasında çocukluk ça ı ihmal ve istismarı (fiziksel, duygusal veya cinsel), sosyoekonomik durumu içeren genel stres nedenleri, sevilen birini, anne-babadan birini veya duygusal ili ki içindeki birini kaybetme bulunur. Di er faktörler de anksiyete bozuklukları, dikkat eksikli i hiperaktivite bozuklu u, davranış veya öğrenme bozuklukları, sigara içme ve depresyon gibi ki isel psikiyatrik öykü ile ili kilidir (18).

### **I.5.1.Genetik Etkenler**

Depresyonun etyolojisinde rol oynayan genetik etkiler oldukça karma ık olmakla birlikte, bu bozuklu un genetik heterojenite ve multifaktöryel kalıtım gösterdiği dü ünülmektedir. Psikiyatrik ara tırmalar duygudurum bozukluklarının ortaya çıkı ında genetik yakla ımlara ek olarak, psikososyal faktörlerin etkisi üzerinde de yo unla maktadır ve gen-çevre etkileimli modeller üzerinde durulmaktadır. Fakat gen-çevre

etkile iminin niteli i ve çevrenin etkisinin derecesi tam olarak bilinmemektedir (19). Örne in geli imin kritik basmaklarında fiziksel ya da cinsel istismar, anne-baba ölümü gibi maruz kalınan olumsuz olaylar hem anksiyete hem de depresif bozukluk gibi psikiyatrik bozuklukların geli imine katkıda bulunmaktadır ve bu durum merkezi sinir sisteminde kalıcı düzensizliklere neden olmaktadır (20). İnsan beyni 100 milyar kadar nöron ve bunun 10 katı kadar glia hücresi içerir. Hücreler fonksiyonel birimler olu turacak ekilde ba lantı kurarlar ve organize olurlar ve herbir fonksiyonel birimin spesifik görevleri vardır. Bu hücrelerden her biri aynı genetik materyale (genotip) sahiptir. Bununla birlikte her hücre tipi farklılaşma yoluyla genotipin farklı parçalarını aktif olarak kullanarak de i ik i lev ve özellikler gösterir. Nöronların büyük kısmı do uma kadar olu makla (nörogenezis) birlikte, bunların ço u bireysel geli imlerini tamamlamamı lardır. Do umu takip eden 3 yıl içinde nöronal migrasyon, akso-dendritik projeksiyon, myelinizasyon, sinaptogenezis ve nörokimyasal farklılaşma gibi önemli i lemler devam eder. Beyin geli tikçe nöronlar kimyasal “mikroçevre” uyarılarına (morfojen:nöronlarda yapısal de i iklikler yol açan çevresel uyarıcılar) yanıt olarak göç ederler ve farklılaşma olurlar. Böylece bir nöronun yapısı, biyokimyası ve i levleri o nöronun kar ıla tı ı mikroçevresel uyarıların öyküsünün bir sonucu olarak olu ur. En önemli mikroçevresel uyarılardan bazıları reseptör aracılı nörotransmitter ve hormon iletileridir ve bunlar morfojen olarak davranırlar. Bu yüzden “stres cevabı” beyin organizasyonu için son derece önemlidir. Gerçek ya da algılanan tehlikeye kar ı verilen adaptif fizyolojik yanıtlar serisi; beyin, otonomik sinir sistemi, hipotalamik-pituitar adrenokortikal (HPA) eksen ile immün sistemde karma ık ve birbiriyle etkile en nörofizyolojik reaksiyonları içerir. Akut stres sonucunda görülen nörofizyolojik aktivasyon genellikle hızlıdır ve geri dönü ümlüdür. E er stresli olay yeterli sürede, yo unlukta veya sıklıkta olu ursa, beyin de i ir. Stres nedenli hassasiyet olu abilir. Stres yanıtına aracılık eden nörokimyasal sistemler de i ir ve gelecekte asıl deneyimle ili kili gelecek stresörlere kar ı daha hassas olur. Stresli deneyimler bir nörokimyasal

olaylar silsilesi yoluyla santral sinir sisteminde mikroçevresel ortamı de i tirir bu da gen ekspresyonlarının de i imiyle sonuçlanır. Yeni gen ürünleri duyarlılık, öğrenme, bellek süreçleri ile geli mekte olan beyindeki farklılaşma ile ilgili kalıcı yapısal de i ikliklere yol açar. Nörotransmitterlerin geli mekte olan beyindeki ana nörogeli imsel süreçlerde önemli görevleri vardır. Çocuklukta katekolamin aktivitesinde travma ile ilgili de i imler beyin geli imini etkileyerek beynin i levlerini bozabilmektedir. Maternal ya da prenatal travmatik stresin nörogeli im üzerinde önemli etkisi oldu una dair deliller de mevcuttur. Genel olarak travma ne kadar erken olu mu ve ıddetliyse, nörogeli im o ölçüde bozulacaktır (21).

Genetik ara tırmalar depresyon geli imi için ailesel risk faktörlerinin bulundu u yönünde kanıt sunmaktadırlar. kız çalı malarında çocukluk ça ı ba langıçlı depresyonun eri kinlik depresyonuna göre iki kat daha fazla kalıtsallık ta ıdı ı bildirilmi tir. Bu fenomene “genetik beklenti” denilmi tir. Brain derived neurotrophic factor (BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör) ile ilgili olan kromozom 11p14’teki genetik defektlerin erken ba langıçlı depresyon ile ilgili oldu u da saptanmı tır (12).

Depresyon geneti i ile ilgili olarak en çok serotonerjik sistem üzerinde çalı ılmı tır. Bu sistemle ilgili çalı malar serotonin ta ıyıcı gen ve serotonin reseptörlerinin polimorfizmi üzerine yo unla maktadır. 17. kromozomda lokalize olan serotonin ta ıyıcı genin polimorfizmi ile depresyon arasında ili ki bulunması bu türde çalı maları daha da yo unla mı tır. Serotonin üretiminin hız sınırlayıcı basama ında rol alan olan triptofan hidroksilaz enziminin gen polimorfizmi ile depresif hastaların belirtileri arasında ve yine aynı genin polimorfizmi ile depresif hastalardaki intihar davranı ı arasında ili ki oldu u gösterilmi tir(19). Yine depresif hastalarda serotonin ta ıyıcı gen L alleleline ve serotonin resptörlerinden Serotonin reseptörü 2A’nın (5-Hidroksitriptamin reseptörü 2A=5-HT2A) C alleleline sahip olanlarda intihar oranı daha yüksek bulunmu tur (22).

BDNF polimorfizmi çocuklarda gen-gen-çevre etkile imi çerçevesinde depresyon için potansiyel risk olu turmaktadır (23). Çocukluk ça ında

olumsuz artlarla karılaıldıında depresyon geliimi, serotonin transporter proteini (Solute carrier family 6 member 4=SLC 6A4) gen varyasyonlarından etkilenmektedir. Ayrıca gen-gen etkileiminin de depresyon etyolojisine katkıda bulunduğü ünlülmektedir. Bu açıdan depresyon olumunda BDNF polimorfizmi ile SLC6A4 geninin de iebilen kısmı olarak bilinen serotonin transporter'ına baılı polimorfik bölgenin (serotonin transporter-linked polymorphic region=5HTTLPR) etkileebileceğü ünlümü tür. Bu etkileim sonucunda depresyon riskinde artı görülebilmektedir. Ayrıca BDNF gen varyantlarının çocukluk ba langıçlı depresyon ile birliktelik gösterdiğü bildirilmiştir. BDNF ve serotoninin intrasellüler seviyede etkiletikleri de gösterilmiştir (1). BDNF Val66Met polimorfizm varyantlarını sahip depresyondaki hastaların intihar davranı ları için anlamlı olarak artmış risk taşıdığı görülmü tür (24). Hatta çocukluk ça ı cinsel istismarının BDNF disfonksiyonu yoluyla beyinde yapısal de i ikliklere neden olup, eriklinikte katı yöntemler ile gerçekleştirilen intihar davranı nı artırdığı ünlülmektedir (25). Çocukluk ça ı ba langıçlı duygudurum bozuklu u ile BDNF polimorfizmi arasındaki ba lantıyı ara tıran bir çalı mada da BDNF'nin dinükleotid tekrarı (GT)n'in çocukluk ça ı ba langıçlı duygudurum bozuklu u ile yüksek oranda birliktelik gösterdiğü bulunmu tur (26). BDNF reseptörü olan TrkB'nin gen polimorfizmi ile çocukluk ça ı duygudurum bozuklu u arasındaki ba lantı ara tırılmış ve herhangi bir birliktelik tespit edilememi tir (27). Ayrıca üç yol ile etkileim (three-way interaction) yoluyla 5HTTLPR, BDNF Met alleli ve çocukluk ça ındaki zorlu ya antılar birbirleriyle etkileerek depresif bozukluk etyolojisine katkıda bulunabilmektedir (28).

### **1.5.2.Monoamin Hipotezi**

DB'un etyolojisini açıklamak için yapılan biyolojik çalı malarda, ortaya yetmişli yıllarda monoamin hipotezi çıkartılmış tir (29). Bu hipoteze göre depresyonun santral sinir sisteminde nöronal sinapslardaki serotonin ve/veya noradrenalin eksikliğinden kaynaklandığı ileri sürülüyordu. Ancak hiçbir antidepresana cevap vermeyen dirençli depresyon olgularının varlığı ve antidepresan tedavinin etkisinin ortaya çıkması için 2-3 hafta gibi belirli



bir süre geçmesi gereklili i monoamin hipotezinin yeterlili inin sorgulanmasına neden oldu (30).

### I.5.3.Nöroplastisite

Son çalı malar depresyondaki hastaların beyinlerinin duygudurum ile ilgili bölgelerinde bazı yapısal de i ikliklerin meydana geldi ini, glial hücre ve nöronlarında azalma oldu unu gösterdi. Beynin, önceden inanılanın aksine, yüksek bir plastisite kapasitesine sahip oldu u, dendritlerin büyümesi ve dallanması, sinapsların yeniden yapılanması gibi süreçlerin çocukluk ça ı sonrasında da devam etti i anla ıldı. Günümüzde bütün bunların sonucunda, depresyon olu umunda bir nöroplastisite bozuklu unun ya da yetersizli inin rol oynadı ı ve duygudurumun olu masında etkili beyin yapılarında nöroplastisitenin yetersiz kalmasının depresyona yol açabilece i görü ü önem kazanmı tır. Nöroplastisite ile beyinde gerçekleşen de i iklikler Tablo 3'de gösterilmi tir (31).

**Tablo-3:** Nöroplastisite ile beyinde gerçekleşen de i iklikler (31)

➤	Dendritlerde dallanmanın azalması veya artması
➤	Dendritlerde kırılma
➤	Dendrit boylarında uzama
➤	Yeni sinaps olu umu veya mevcut sinapsların ortadan kalkması
➤	Var olan sinapsların etkinli inin de i mesi (artması veya azalması)
➤	Yeni nöron olu umu (Nörogenesis)
➤	Nöron ölümü (apoptozis)
➤	Temel beyin metabolitlerinde de i iklikler
➤	Mevcut nöronların hayatta kalma sürelerinde de i iklikler (uzama veya kısalma)
➤	Mevcut nöronların stres altında bozulmaya kar ı dirençlerinin artması
➤	Mevcut nöronların uyarı kar ısında postsinaptik potansiyellerinde de i iklikler
➤	Nörotrofik faktörlerin etkinliklerinde de i iklikler (artma veya azalma)

## I.6.Nörotrofinler

Nörotrofinler santral ve periferik sinir sisteminde hem gelişimi hem de yapısal bütünlüğün devamı için önemli olan, polipeptid yapısındaki sinyal molekülleridir. Birçok nörotrofik faktör bildirilmiştir: Bunlardan bazıları BDNF, Nerve Growth Factor (NGF: Sinir Büyüme faktörü), Nörotrofin-3 (NT-3), Nörotrofin-4 (NT-4) gibi faktörlerdir. Bu nörotrofik faktörler iki farklı reseptör tipi ile etki gösterirler: tirozin kinaz reseptör (Trk) ailesi ve p75 nörotrofin reseptörü (p75NTR). Bütün nörotrofinler p75NTR'e benzer afinite ile bağlanırlar fakat her biri farklı Trk reseptörlerine farklı afinitelerle bağlanırlar. Üç Trk reseptörü vardır: TrkA, TrkB ve TrkC. NGF TrkA'ya, BDNF ve NT-4 TrkB ve NT-3 ise TrkC reseptörlerine bağlanır. Bütün nörotrofinler prekürsör olarak sentez edilirler veya hücre içinde prohormon konvertazlar ile veya ekstrasellüler plazmin veya matriks metalloproteinazlar (MMP) etkisi ile matür nörotrofinlere dönüşürler. BDNF, nöronların büyümesinden sorumlu küçük bir dimerik proteindir. BDNF, NT-3 ve NT-4'ün yapıları NGF'nin yapısına oldukça benzer (32, 33). Bu faktörler dışında ikinci sınıf nörotrofinler, silier nörotrofik faktör (CNTF) ailesidir. Bunlar CNTF, lökemi inhibitör faktör (LIF), Interlökin 6 ve 11 ve Kardiyotrofin 1'i içerir. Son zamanlarda glial hücre dizisi kaynaklı nörotrofik faktör de tespit edilmiştir (33). Nörotrofinler, beynin gelişim döneminde immatür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Nöronların yaşamlarını sürdürmesinde rol oynarlar. Noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişimini güçlendirip, onları toksik zedelenmelerden korur. Dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkileri ile nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler (34). BDNF, diğer nörotrofinlerle birlikte nöronal gelişimi de yönetir. Bunun yanında vasküler endotelial büyüme faktörü ile birlikte angiogenezisi de sağlar ve böylece beynin vaskülarizasyonuna katkıda bulunur (35).

BDNF'yi düzenleyen genler birçok faktörün etkisi altındadır. Stres, iskemi, hipoglisemi gibi birçok faktörün BDNF ekspresyonu üzerine azaltıcı etkisi söz konusudur. Stres altında BDNF geninin baskılandığı, bunun da

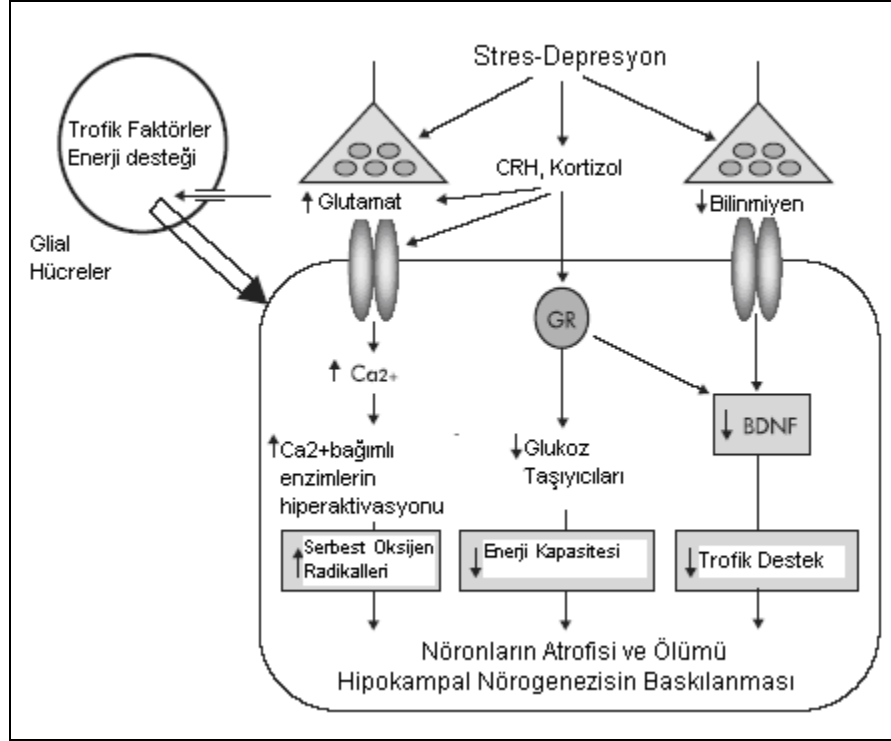
hipokampüste BDNF deste i kesilen nöronların atrofilerine ve olasılıkla apoptozlarına yol açtı ı bildirilmi tir (29). BDNF ekspresyonundaki de i ikliklerin aralarında depresyon ve izofreninin de bulundu u birçok psikiyatrik bozuklu a yol açabildi i bildirilmi tir (36). Dü ük BDNF düzeylerinin DB'un ve ili kili bozuklukların patofizyolojisinde rol oynadı ı ve BDNF miktarının antidepresanlarla ve elektrokonvülsif tedavi ile arttı ı yapılan pek çok çalı mada gösterilmi tir. (37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48) Ayrıca sa lıklı kontrollerde de BDNF konsantrasyonları ile nörotisizm arasında önemli negatif korelasyon bulunmu tur. Nörotisizm, depresyon ve e lik eden anksiyete, depresif duygudurum ve dü manlık gibi ki ilik özelliklerine yatkınlık için güçlü bir i arettir. Depresyona e ilimli ki ilikle birlikte sa lıklı ki ilerde dü ük BDNF seviyeleri, depresyona yatkınlık ile ba ıntılı genetik profilin bir yansıması olabilir. Bu durumda serum BDNF seviyeleri bir risk i aretçisi olarak de erlendirilebilir (49). Bütün bu çalı malar plazmada veya serumda BDNF seviyeleri ara tırılarak yapılmı tır. BDNF beyinde bundan çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (50). BDNF'nin kan-beyin bariyerinden geçti i bilinmektedir (50). Deney hayvanlarında beyindeki ve serumdaki BDNF seviyeleri maturasyon ve ya lanmayla birlikte benzer de i iklikler u ramı tır (50). Bütün bunların sonucunda serumdaki BDNF seviyelerinin beyin BDNF seviyelerinin bir yansıması olaca ı (50) ve BDNF'nin depresif duygudurumunun geli mesinde merkezi bir rolünün olabilece i (49) kanaatine varılmı tır.

### **I.7.Stres Ve Depresyonun Neden Oldu u Morfolojik De i iklikler**

“Majör depresyon olgularında en çok gözlenen morfolojik de i iklik, manyetik rezonans görüntüleme teknikleri ile ilgili çalı malarda da gösterildi i gibi, hipokampal volüm azalmasıdır (30). Hipokampüs eri kin beyinde progenitör hücrelerin bölündü ü ve yeni nöron olu turdu u birkaç bölgeden biridir (30). Hipokampüste hergün yakla ık 9000 yeni

hücre olu tu u, bir ayda bu hücrelerin yakla ık %3.3'ünün nörona dönü t ü bildirilmi tir (30). Ayrıca depresyonlu hastalarda serebral korteks de i iklikleri de bildirilmi tir. Bunlar subgenual prefrontal korteks volümünde azalma ve nöron-glia sayısında azalmayı da içerir (51). Hipokampal volüm azalmasına CA3 nöronlarındaki atrofinin neden olması olasıdır (51). Strestin hipokampüste CA3 nöronlarında apikal dendritlerin uzunlu unda ve sayısında azalmayı da içeren atrofiye neden oldu u bildirilmi tir (51).

Genel olarak depresyondaki hastalarda hipokampal volumü azaltan pek çok faktör vardır: Bunlar azalmı nörogenesis, varolan nöronların ölümü veya atrofisi, nöropillerde, sinaps sayısında ve hacminde azalmayı içerir. DB'lu hastalarda gözlenen bu morfolojik de i ikliklere BDNF-PKA ve MAP kinaz aracılı sinyal yollardaki disfonksiyonun katkıda bulundu u bildirilmektedir (52). Stresle kar ıla ıldı ında durumunda BDNF ekspresyonu dramatik olarak azalır (downregulation). Bu etki akut ve kronik stresten sonra dentat girusta, CA3 ve CA1 piramidal hücre tabakalarında görülür. BDNF'nin azalması, ayrıca yükselmi glukokortikoidlerin (Hipotalomik-pitüiter-adrenal (HPA) aksının hiperaktivasyonu ) katkısı da olmasına ra men, CA3 nöronlarındaki atrofiye ve granüler hücrelerin azalmı nörogenesisine neden olur. (34, 51, 53) Ayrıca bu, glutamerjik eksitotoksisite, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, eksitotoksinler, hipoksi-iskemi, strese hassasiyet ve genetik geçmi in etkisini içerir. (Bkz: ekil2) (51, 54, 55) Manyetik Rezonans görüntüleme yöntemi kullanılarak yapılan çalı malarda depresif epizoda giren hastaların hipokampal volümleri ölçüldü ünde, volüm kaybının ortalama %9 oranında oldu u gösterilmi tir (52).

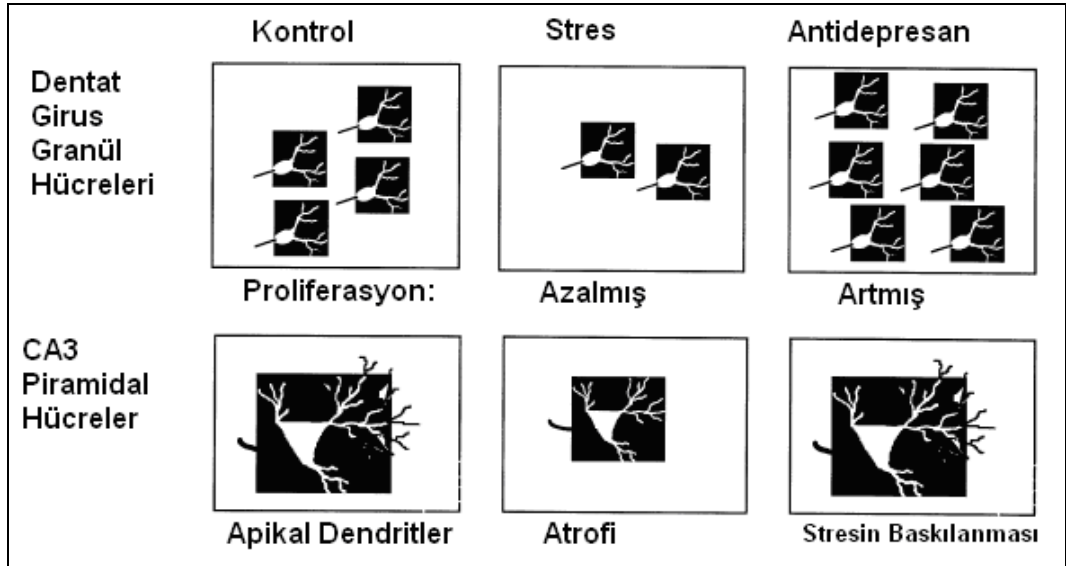


**ekil-2:** Stresin ve duygudurum bozukluklarının yapısal plastisitede yetmezli e yol açan hüresel mekanizmaları. (55'ten Türkçele tirilerek alınmı tir)

Postmortem çalı malarda depresyondaki hastaların prefrontal korteksi de içeren serebral kortikal bölgelerde nöron ve glia hücre sayısında azalma oldu unu gösterilmi tir (54, 56). Ayrıca bu çalı malardan birinde kortikal alanlardaki nöronların büyüklü ünde bir azalma bulunmu tur (54, 56). Bu çalı malar depresyonda hücre hasarının ve kaybının hipokampüs ile sınırlı olmadı rını göstermi tir (54, 56). Stresin ve depresyonun serebral kortekste ve hipokampüste neden oldu u nöronal atrofi ve hücre ölümü bulguları Tablo-4' de özetlenmi tir (34, 57).

**Tablo-4:** Stresin ve depresyonun beyinde neden olduğu yapısal değişiklikler (34).

➤ <u>Prefrontal korteks:</u>
Depresyondaki hastalarda azalmış nöron sayısı ve büyüklüğü
Depresyondaki hastalarda azalmış glia sayısı
Subgenual prefrontal kortekste volüm azalması
Stresin etkileri tespit edilememiştir
➤ <u>Hipokampus:</u>
Strese maruziyet sonrası gelişen CA3 nöronlarının sayısı ve büyüklüğünde azalma
Strese maruziyet sonrası gelişen granül hücrelerinin nörogenesisinde azalma
Depresyondaki hastalarda azalmış hipokampal volüm



**ekil 3:** Hipokampüste gözlenen yapısal değişikliklerin bir modeli. Stres hipokampüsün hem granül hücre tabakasında hem de CA3 piramidal hücre tabakasında yapısal değişikliklere neden olabilir. Stres granül hücre tabakasında hücre çoalmasını azaltır ve CA3 piramidal nöronların apikal dendritlerinde atrofiye neden olur. Buna karşılık antidepresan tedavi hücre çoalmasını artırır ve CA3 nöronlarında atrofiyi durdurur (51'den Türkçeleştirilerek alınmıştır).

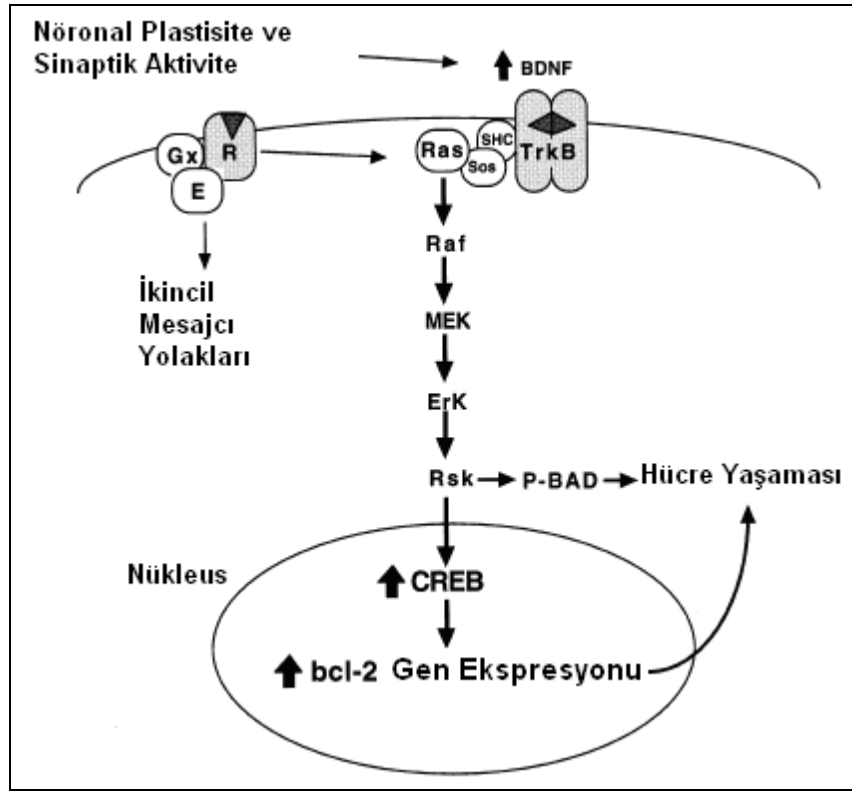
Stres ve depresyonun bu bulgulara neden olan etkilerinden biri de, hipokampüste BDNF gen ekspresyonunu azaltmalarıdır. BDNF, nöronların

ya aması, gelişmesi, farklılaşması gibi etkileri yanında öğrenme ve hafızayı da etkiler. Erişkin beyinde BDNF gibi nörotrofik faktörlerin hasarlı nöronun yaşlanmasını arttırıcı bir etkisi vardır. Gelişme sırasında nöronların hayatta kalması hedefe yönelik BDNF ekspresyonunun varlığına bağlıdır. Nörotrofik faktörlerin yokluğunda nöronlar programlı hücre ölümüne yani apoptozise giderler (34).

### **I.8. Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element-Binding Protein (CREB: Siklik Adenozin Monofosfat Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein) ve Nörotrofik Faktörün Aracılık Ettiği Nöronların Yaşlanması**

Nörotrofik faktörlerin nöronların yaşlanmasını sağlayıcı etkisine hücre ölüm yolunun inhibisyonu aracılık eder. Programlı hücre ölümü (PHÖ), hücre ölüm yolunu baskılayan ve ilerleten çeşitli faktörler tarafından kontrol edilir. PHÖ için gerekli olan kaspaz proteinleri sistein proteaz ailesindedir. Kaspazlar proteolitik yıkım tarafından aktive edilir ve bu durum nöronların yaşlanması için gerekli hücre proteinlerinin parçalanmasıyla sonuçlanır. Buna karşılık antiapoptotik protein Bcl-2 benzeri proteinler gibi diğer faktörler hücre ölüm yolunu inhibe ederler ve böylece nöronal yaşlanmayı arttırırlar. Bcl-2 hücre ölümünü, kaspazları aktive eden yolu inhibe ederek engeller. Bununla beraber bu grubun başka bir üyesi olan Bad, Bcl-2 i levlerini bloke eder ve hücre ölümünü ilerletir. Eğer Bad fosforillenirse inaktif olur ve Bcl-2 blokajını gerçekleştiremez. Son yapılan çalışmalar, nörotrofik faktörlerin hücre ölümünü inhibe etmesinin altında yatan mekanizmaları aydınlatmıştır. Bu mekanizmalar Bcl-2 ve Bad'ın her ikisinin de düzenlenmesini içerir. Nörotrofik faktörün kendi reseptörü Trk'a bağlanmasıyla hücre içi MAP kinaz kaskadı aktive olur. Bu yolun bir hedefi de CREB'dir. CREB'in MAP kinaz kaskadı ile aktivasyonuna ribozomal S6 kinaz (Rsk) aracılık eder. Böylece aktive olmuş cAMP bağımlı protein kinaz ve diğer ikincil haberciler (protein kinaz C ve Kalsiyum/kalmodülün bağımlı protein kinaz) yoluyla CREB, Rsk tarafından fosforillenerek aktive olur. BDNF'nin indüklediği nöronların

ya aması, Rsk aktivasyonuna ve bu kinazın iki önemli i levine ba lıdır. Birincisi Rsk, Bad'ın fosforilasyonunu artırır ve böylece bu hücre ölüm faktörü inaktive edilmi olur. kincisi Rsk, CREB'in fosforilasyonunu artırır bu da hücre ölüm yola nı inhibe eden Bcl-2 ekspresyonunun artmasıyla sonuçlanır. Bcl-2 geninin promotör bölgesi CRE içerir, böylece gen CREB'e yanıt verebilmektedir. Sonuç olarak depresyonda gözlenen hücre kaybı, PHÖ'ü kontrol eden faktörlerdeki (artımı Bad veya azalmı Bcl-2 benzeri proteinler gibi) ve bu proteinlerin ekspresyonunu-i levini kontrol eden yollardaki (azalmı Rsk ve CREB gibi) de i iklikler sonucu olu abilmektedir (34, 58). (Bkz: ekil 4)



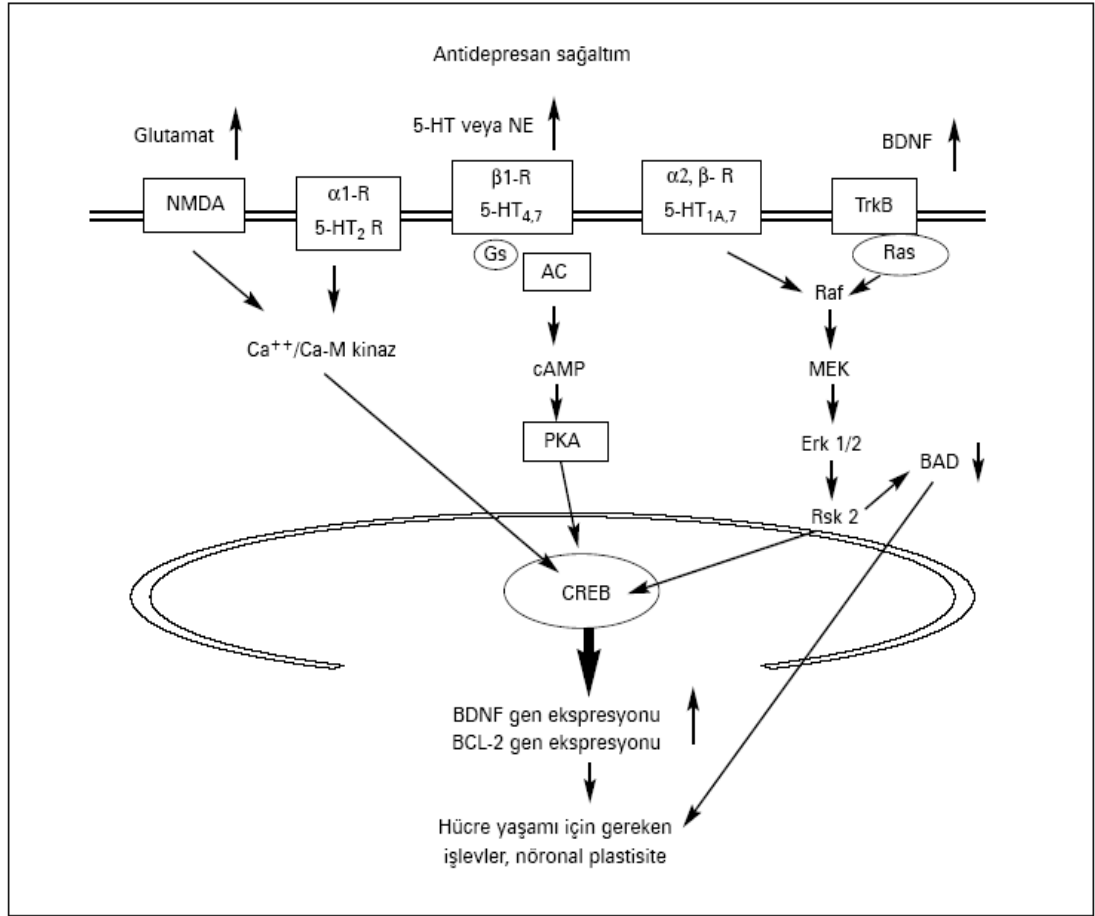
**ekil 4:** Nörotrofik Faktör–Mitojen ile aktive olmu protein (mitogen-activated protein=MAP) kinaz kaskadı ve hücre ya amasının düzenlenmesi modeli (34)

Postmortem yapılan bir çalı mada da bununla uyumlu olarak depresyondaki hastaların serebral kortekslerinde azalmı CREB seviyeleri tespit edilmi tir (59).



## **I.9. Nörotrofik Faktörlerin Düzenlenmesinde Görevli Hücre İçi Sinyal Yolakları**

Nörotrofik faktörlerin düzenlenmesini anlayabilmek için öncelikle hücre içi sinyal iletimini açıklamak gerekmektedir. Norepinefrin, beta reseptörleri gibi hücre yüzey reseptörleri, Gs (stimulan) proteinleri ile kenetlidir. Nörotransmitter bağlanması sırasında Gs adenilat siklazı aktive eder bu da adenozin trifosfattan (ATP) siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumuna neden olur. Oluşan cAMP fosfodiesterazlar ile tekrardan adenozin monofosfata (AMP) yıkılabilir. cAMP, protein kinaz A'ya (PKA) bağlanarak yapısal bir düzenleyici olarak görev yapar. PKA'nın katalitik alt birimleri hedef proteinleri fosforilleme yeteneğine sahiptir. Bu proteinlerden biri de cAMP yanıt elemanı bağlama proteinidir (CREB). CREB fosforillenmesiyle çekirdeğe girer ve cAMP yanıt elemanı (CRE) içeren gen promotör bölgelerine bağlanarak BDNF ve Bcl-2 gibi genlerin ekspresyonunun artmasına yol açar. Diğer bir paralel yolak da (5HT2A gibi) diğer bir uyarıcı G proteini olan Gq ile kenetli reseptörlerle bağlanarak, fosfolipaz C'yi (PLC) aktive eder. Aktive PLC, fosfatidilinositol'ü (IP) diaçilgliserol (DAG) ve inositol trifosfata (IP3) parçalar. IP3 hücre içi depolardan kalsiyumun mobilize olmasına neden olur. DAG, protein kinaz C'ye (PKC) bağlanır ve CREB ve PKA gibi hedef proteinlerin fosforilasyonuna neden olur. PKA'nın fosforilasyonu CREB'in fosforilasyonunu düzenler. Aşağıdaki ekil 5'te bu sinyal yolakları özetlenmiştir (20, 53, 60).



**ekil 5:** BDNF'nin etkiledi i hücre içi sinyal yolları (53)

### I.10. Antidepresan Tedavinin Camp-CREB Kaskadını ve BDNF Ekspresyonunu Düzenlemesi

cAMP-CREB kaskadı stimülatör guanozin trifosfat (GTP)-ba layıcı proteinin adenilat siklaza ba lanmasını, artımı cAMP-ba ımlı protein kinaz seviyelerini, ve artımı CREB ekspresyonunu içerir. Bir çalı mada antidepresan tedavinin limbik beyin bölgelerinde CREB fosforilasyonunu ve CRE-aracılı gen ekspresyonunu arttırdı ı tespit edilmi tir. CREB ve BDNF'nin artımı düzenlenmesinin, norepinefrin ve serotonin selektif gerialım inhibitörlerini içeren birkaç çe it antidepresan tedavisine ve elektrokonvulsif tedavi'ye yanıt olarak olu tu u gösterilmi tir (61). Bu da bu terapötik ajanların ortak postreseptör hedeflerinin cAMP-CREB kaskadı ve BDNF oldu unu gösterir. CREB ve BDNF'nin artımı düzenlenmesinin

altında yatan mekanizmalar araştırılmaktadır. BDNF geninin CRE içeren promotör bölgesinin CREB tarafından indüklendiği gösterilmiştir. CREB düzenlenmesinin altında yatan mekanizmalar henüz net değildir. Fakat bir modelde antidepresan tedavinin CREB fosforilasyonunu ve ekspresyonunu, cAMP-bağımlı protein kinaz ve Ca-bağımlı kinazlar yoluyla arttırdığı öne sürülmüştür (61). Bu durum, bu kinazları uyaran NE ve serotonin reseptörleri ve bunların cAMP ve fosfatidilinozitol kaskatları gibi ikincil habercileri yoluyla gerçekleşir. Antidepresan tedavinin CREB'in artması düzenlenmesini sağlayan başka bir olası yol da MAP kinaz yolunun ve Rsk'nın aktivasyonudur. Antidepresan tedavi sonuç olarak CREB ve BDNF'yi arttırarak hücre ölüm yollarını inhibe eder (34, 53, 62). (Bkz: ekil5) Antidepresan tedavinin etkisinin ancak 2-4 hafta gibi bir süreden sonra görülebilmesi; antidepresan etkisi konusundaki araştırmaları akut monoamin aracılı mekanizmadan CREB, BDNF ve İnsuline-like growth factor (IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü) gibi uzun dönemde etkili transkripsiyonel düzenleyicilere doğru genişletmiştir (61).

Antidepresan ile tedavi, hücre yapmasındaki rolünün yanı sıra, nöronların sayısını etkileyen nörogenesis gibi diğer süreçleri de düzenleyebilir. Bazı çalışmalarda kronik antidepresan tedavisinin dentat girus granül hücrelerinde nörogenesisini arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmaları göstermiştir ki, noradrenalin ve serotonin selektif geri alım inhibitörleri ve elektrokonvulsif tedavi gibi antidepresan tedavilerin uzun süre uygulanması yeni nöronların yapmasını ve proliferasyonunu arttırmaktadır (62). In vitro çalışmaları cAMP-CREB kaskadının ve BDNF'nin yeni hücrelerin nöronlara dönüşmesini arttırdığını fakat progenitör hücrelerin bölünmesini doğrudan etkilemediğini göstermiştir. Bu bulgular antidepresan tedaviye yanıt olarak artan CREB ve BDNF'nin nöronların farklılaşmasını ve yapmasını arttırdığını fakat hücre proliferasyonunu arttırmadığını düşündürmüştür (62).

Son dönemde stresin ve depresyonun “kromatin yeniden yapılanması” denilen epigenetik mekanizmalarla BDNF gen ekspresyonunu azalttı ı bildirilmi tir. Yapılan alı malarda farelerde stresin, BDNF geninin promotör bölgesindeki Histon-3 subunitinin uzun süreli metilasyonuna neden oldu u ve böylece artımı olan metilasyonun BDNF gen transkripsiyonunun baskılanmasıyla ba lantılı oldu u bildirilmi tir. Kronik stres, bu baskılanmanın uzun sürmesine neden olabilir ve bu durum stresin sona ermesinden 1 ay kadar sonraya dek sürebilir. Kronik antidepresan tedavi ise bu durumu tersine çevirir. Tedavi histon-3 metilasyonunu tersine çevirmez fakat bunun yerine aynı histon subunitinde ba ka bir modifikasyon olan asetilasyonu indükler. Bu etkiye antidepresanın indükledi i histon deasetilaz-5’in downregulasyonu neden olur. Farelerde antidepresanların neden oldu u histon asetilasyonunun strese maruz kalan grupta görüldü ü, stres altında olmayan kontrol grubunda ise buna neden olmadı ı bulunmu tur. Bu da antidepresan tedavinin depresyondaki hastalara yardımcı oldu unu ve sa lıklı kontrollerde duygudurumu etkilemedi ini gösteren çalı malar destekler (62).

Sonuç olarak stres ve depresyonun en önemli nörotrofik faktörlerden biri olan BDNF’yi azalttı ı, bunun da beyinde özellikle hipokampüste ve prefrontal kortekste yapısal de i ikliklere neden oldu u gösterilmi tir. Antidepresan tedavinin ise BDNF seviyelerini arttırdı ı ve stresin neden oldu u olumsuz de i iklikleri geri çevirebilme özelli inde oldu u tespit edilmi tir.

Serumdaki temel BDNF kayna ı beyindir (63). BDNF beyinde serebellar korteks, striatum, beyin kökü ve serebellumda sentez edilir. Bunun dı nda beyinde en çok sentezlendi i yer hipokampüs ve hipotalamustur (36). BDNF 32 kDa moleküler a ırlı nda bir prekürsör olarak sentezlenir ve yıkıma u rayarak 14 kDa moleküler a ırlı nda 120 aminoasit sayısında matür protein halini alır (36). BDNF sentezi hormonlardan, ya tan ve nörotransmitter sistemlerden etkilenir (36). Bunun yanında affektif bozukluklar, izofreni ve yeme bozuklukları gibi

psikiyatrik bozukluklarda azalma ekinde etkilenir (36,64). Ayrıca Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda BDNF seviyelerinde artma bulunmu tur (65).

DB'ta periferik nörotrofik faktörlerin seviyeleri ya , cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKI), ilaç kullanımı ve depresif epizodun iddeti gibi birçok faktörden etkilenir. Benzer ekinde, DB'ta serum BDNF seviyelerini etkileyen bazı faktörler de unlardır: sigara içimi, intihar giri imi, seks hormonları.

### **I.11. Sigara ve BDNF**

BDNF'deki de i ikliklerin bazı ba ımlılık davranı larını düzenledi i son yıllarda gösterilmi tir. BDNF, ba ımlılı ın geli mesine katkıda bulunan nöroadaptasyon ile ilgili olabilmektedir. BDNF ayrıca ba ımlılık ile yakından ilgili dopamin ve serotonin düzeylerini de etkileyebilmektedir. Üstelik BDNF gen varyantları ya a ve ırka ba lı olarak nikotin ba ımlılı ında rol oynayabilmektedir. Sigara içicili inin sonuç olarak yapısal beyin hasarına neden olabildi i bildirilmi tir. Nikotine maruz kalan deney farelerinde serebral korteks, hipokampus, ortabeyin ve serebellumda azalmı hücre sayısı, artmı apoptozis belirteçleri ve sinaptik aktivitede de i iklikler gözlenmi tir. İnsanlarda sigara içiciler ile yapılan volümetrik MR görüntüleme çalı malarında, hiç içmeyenlere oranla gri cevher hacminde azalma ve frontal bölgeler, oksipital lop ve temporal lopta yo unluk azalması bulunmu tur (66). Kim ve arkadaş larının yaptı ı, 9 veya daha çok yıldır günde en az 5 sigara içen 20 erkek ile sigara içmeyen 20 erkek gönüllünün ortalama plazma BDNF seviyelerinin karşılaştırıldı ı bir çalı mada plazma BDNF seviyeleri, sigara içenlerde içmeyenlere göre anlamlı olarak dü ük bulunmu tur. Sigara içenler içmeye 2 ay ara verdiklerinde bazal seviyelerine göre plazma BDNF seviyelerinde anlamlı olarak artı bulunmu tur (66). Ba ka bir çalı mada da BDNF'nin Val66Met polimorfizminin sigara içicili inde sigaraya ba lama ve devam etmede daha yatkınlık yaratabilece i dü ünülmü tür (67).

## I.12. İntihar Girişimi ve BDNF

DB, bütün intiharlar arasında en sık konulan tanıdır. Ergenlerin %20 kadarı önemli düzeyde intihar tasarımı yapmaktadırlar. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 yılında 10-18 yaş arasında 1833 intihar gerçekleşmiştir ve 2000 yılında 10-19 yaş arasında intihar ölüme yol açan üçüncü nedendir (18). İntihar girişimi ile ilgili pek çok biyolojik belirtecin birlikteliği imdiye dek araştırılmıştır. Fakat BDNF seviyeleri ile birlikteliğini araştıran az sayıda araştırma vardır. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 30 kontrol olgusu (13 erkek, 17 kadın), intihar girişimi olmayan 32 DB hastası (13 erkek, 19 kadın) ve intihar girişimi olan 32 DB hastası (10 erkek, 22 kadın) plazma BDNF seviyeleri açısından karşılaştırılmış ve intihar girişimi bulunan ve DB'li grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük BDNF seviyeleri tespit edilmiştir (45). Deveci ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı benzer bir çalışmada 25 kontrol olgusu (6 erkek, 19 kadın), intihar girişimi olmayan 24 DB hastası (7 erkek, 17 kadın) ve intihar girişimi olan 10 DB hastasının (1 erkek, 9 kadın) serum BDNF seviyeleri karşılaştırılmış ; intihar girişimi olan ve olmayan DB gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüklük tespit edilmiş , intihar girişimi olan ve olmayan DB grupları arasında ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir (41). Sonuç olarak plazma BDNF seviyelerindeki azalmanın DB' ta intihar davranışları ile ilişkili olduğu ve BDNF seviyelerinin intiharla giden depresyon için biyolojik bir belirteç olabileceği önerilmektedir (41).

## I.13.BDNF Seviyeleri ve Kilo

BDNF ve onun tirozin kinaz reseptörü TrkB yeme davranışları, enerji homeostazisi ve vücut kilosunun düzenlenmesine katkıda bulunur. Santral ve periferik BDNF uygulaması gıda alımını azaltır, enerji harcanmasını artırır, hiperinsülinemi iyileştirir ve diyabetik farelerde kiloyu azaltır (68). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda BDNF'nin Val66Met varyantının yeme bozuklukları ile güçlü birliktelik gösterdiği tespit edilmiştir (69). BDNF

kanda glukoz, serbest ya asitleri ve kolesterolü dü ürmektedir ve enerji harcamasını artırmaktadır (65). BDNF reseptörü TrkB'nin azalmı ekspresyonu ve/veya BDNF geninde bir delesyon sonucunda do umdan sonra hiperfaji, a ırı kilo alımı ve artımı plazma glukoz ve kolesterol seviyeleri görülebilmektedir. Lommatzsch ve arkadaşlarının (65) yaptı ı bir çalı mada plazma BDNF seviyeleri ile plazma kolesterol seviyesi ve vücut a ırlı ı arasında negatif bir korelasyon bulunmu tur. Ayrıca vücut kitle indeksi (VK) ile plazma BDNF'si arasında negatif bir korelasyon saptanmı tır. Bu ba lamda bu sonucun bir mekanizması da BDNF' nin merkezi i tahı baskılamasıdır. BDNF ve reseptörü TrkB hipotalamik bölgede yaygın olarak bulunmaktadır ve normal vücut a ırlı ının devamının sa lanmasında önemli bir rol oynadı ına inanılmaktadır. Kronik izofreni hastası 196 ki i ile yapılan bir çalı mada, BDNF gen varyasyonunun erkek izofreni hastalarından uzun dönem antipsikotik alanlarda kilo alımı için bir risk faktörü olabilece i ve azalmı BDNF seviyelerinin kadın izofreni hastalarında kilo alımı ile birlikte olabilece i tespit edilmi tir (69). El-Gharbawy ve arkadaşlarının (68) 224 a ırı kilolu (133 kız, 91 erkek) ve 104 normal kilodaki (55 kız, 49 erkek) 3-19 ya arası çocuk ve ergenlerde yaptı ı bir çalı mada ise serum BDNF seviyelerinin, a ırı kilolu çocuklarda normal kilolulara göre dü ük oldu u tespit edilmi tir. Bunun tam tersi bir sonuç olarak Monteleone ve arkadaşları serum BDNF'yi obez kadınlarda normal kontrollere ve Anoreksiya Nervosa'sı bulunan kadınlara göre anlamlı olarak fazla bulunmu tur. Anoreksiya Nervosa'sı bulunan kadınlarda ise anlamlı olarak di er gruplardan dü ük bulunmu tur (70). Nakazato ve ark.nın (64) yeme bozuklu u olan bayan hastalardaki serum BDNF seviyelerini ara tırdıkları çalı mada ise Anoreksiya Nervosa (14-34 ya arası 12 bayan hasta) ve Bulimiya Nervosa'sı (16-34 ya arası 18 bayan hasta) bulunan hastalardaki serum BDNF seviyelerinin normal kontrol grubuna göre belirgin olarak dü ük oldu u bulunmu tur. Bununla birlikte VK ile serum BDNF seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmu tur. Daha sonra yine Nakazato'nun yaptı ı bir çalı mada Anoreksiya Nervosa hastalarında

kısmi kilo alımından sonra BDNF düzeylerinde anlamlı bir düzelme görülmemiştir. Bu sonuçlar önceki çalışmaları ile çelişki bulursa da bütün bulgular birlikte değerlendirildiğinde BDNF'nin yeme davranışlarının düzenlenmesinde rol oynadığı ve VK ile ilgili olduğu düşünülmektedir (64, 71).

#### **I.14. Seks Hormonları ve BDNF**

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda hipokampüste BDNF seviyelerinin östrojen siklusünden ve ovariectomi sonrası östrojen replasmanından etkilendiği gösterilmiştir. Bu da BDNF'nin işlevsel rolü ve reproduktif sistem arasında güçlü bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Begliuomini ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada BDNF plazma seviyeleri, normal kadın grubunun hormonal durumuna göre (menstrüel siklus, amenore ve menapoz) değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda fertil kadınlarda plazma BDNF seviyeleri luteal faz boyunca, foliküler faza göre anlamlı miktarda yüksek bulunmuştur. BDNF seviyeleri, erken foliküler fazda en düşük seviyede bulunmuştur, ardından menstrüel siklusun 10. gününde anlamlı bir artış oldu ve 14. günde pik yaptıktan sonra saptanmıştır. Ovulasyondan sonra BDNF seviyeleri bir dümeleşimi göstermiş ve hemen ardından mid-luteal fazda tekrardan artma göstererek 24. günde ikinci pikini yapmıştır. Ardından siklusun sonuna doğru belirgin dümeleşimi gözlenmiştir. Düzenli menstrüel siklusü olan kadınlarda, amenoreik ve postmenapozal kadınlara göre ortalama BDNF seviyesi daha yüksek olarak saptanmıştır. Buna göre seks steroid hormonlarının nörotrofin ekspresyonunun düzenlenmesinde belirgin bir rolü olduğu, özellikle de östrojen ve BDNF arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Östrojenin kognitif fonksiyonlar üzerine olan koruyucu etkisine BDNF aracılık ediyor olabilir. Ayrıca östrojenin BDNF'ye bağımlı bir mekanizma yoluyla hipokampal nöronlarda dendrit sayısını arttırdığı gösterilmiştir. Östrojen ve BDNF, santral sinir sistemi fonksiyonları üzerine benzer etkilere sahiptir. BDNF ve östrojenin siklus boyunca dalgalanmaları çok ilginç bir şekilde



benzerdir. kisi de siklüsün ilk günlerinde çok dü üktür, ardından 14.günde artar ve ovulasyondan az önce pik yapar ve midluteal fazda ikinci pik gerçekleşir. Siklüs sonuna doğru ikisi de azalır (72). Östrojenin hücre içindeki i levlerinden sorumlu olan östrojen yanıt elemanının (ERE) BDNF geninde bulunmakta olduğu ve östrojenin BDNF ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (73). Lommatzsch ve arkadaşlarının (65) yaptığı bir çalışmada kadınlar ile erkekler arasında plazma BDNF seviyeleri açısından önemli bir fark bulunmamıştır. Bunun yanında çalışmada kadınlar menstrüel siklüsün ilk yarısı ve ikinci yarısı olmak üzere iki gruba ayrılmış ve bu iki grup arasında BDNF seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Katoh- Semba'nın (63) yaptığı bir çalışmada 0-60 yaş arası onar yıllık gruplamada hiçbir grupta cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Lang ve arkadaşlarının (49) yaptığı bir çalışmada da her iki cinsiyet arasında BDNF seviyeleri açısından bir fark tespit edilememiştir. Trajkovska ve arkadaşlarının (74) yaptığı demografik bir çalışmada ise kadınlarda erkeklere göre BDNF seviyelerinin daha fazla kan BDNF konsantrasyonuna sahip olduğu gösterilmiştir.

### **I.15. Yaş ve BDNF**

BDNF prenatal hayat boyunca bulunmaktadır. BDNF maksimum seviyesine doğumdan sonra ulaşır ve neonatal dönemde nöronların farklılaşması ve akson oluşmasını artırır (72). BDNF pre- ve postnatal beyin gelişimine katkıda bulunur. Dolaşımdaki BDNF'nin çoğunun kaynağı beyin olduğuna göre (63) korteksin gelişim dönemi boyunca yüksek BDNF seviyeleri beklenmektedir. İndiyedeki çocuklarda kanda BDNF seviyeleri ile ilgili literatürde fazla araştırma yoktur. Katoh-Semba ve arkadaşlarının (63) yaptıkları otistik hastalar (56 hasta;0-60 yaş arası) ve normal kontrol grubu (218 olgu;0-60 yaş arası) arasında yaşa bağlı de i iklinin araştırıldığı bir çalışmada hayatın ilk birkaç yılında serum BDNF seviyelerinin artmakta olduğu ve ardından erişkinlikte yavaşça azaldığı, otistik grupta ise gecikmeli bir artış olduğu tespit edilmiştir.

Lommatzsch ve arkadaşlarının (65) yaptığı bir çalışmada 20-60 yaş arası 140 kişilik sağlıklı grupta (72 erkek, 68 kadın), plazma BDNF seviyeleri ile yaş arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Yaş arttıkça plazma BDNF seviyeleri de azalmaktadır. Lang ve arkadaşlarının (49) 118 sağlıklı gönüllü (64 erkek, 54 kadın;  $42.1 \pm 13.0$  yaş) üzerinde yaptıkları bir çalışmada da yaş ile BDNF konsantrasyonları arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Bunların yanında demografik inceleme yapan başka bir çalışmada ise 206 kişilik sağlıklı kontrol grubunda (20-70 yaş arası 122 kadın, 84 erkek) yaşla ilgili belirgin bir deşiklik saptanmamıştır (74).

### **I.16. İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1)**

İnsulin like growth factor (IGF-1), santral sinir sistemindeki büyümeyi arttırıcı etkisi bulunan polipeptid bir hormondur. IGF-1 esas olarak karaciğerde sentezlenmesine ve oradan dolaşıma geçmesine rağmen, IGF-1 ayrıca hipokampusu da içeren santral sinir sisteminde de üretilir (75). IGF-1 ayrıca hemen hemen bütün dokularda parakrin hormon olarak üretilir. IGF-1 geni 12q23-23 lokalizasyonunda bulunur. IGF-1, 70 aminoasit içeren 7649 Da moleküler ağırlığında küçük bir peptidtir (76). Periferik olarak sentez edilen IGF-1 kan-beyin bariyerini geçer ve böylece hem dolaşımdaki hem de santral sinir sistemindeki IGF-1 hipokampüsteki nöronal fonksiyonları etkiler. IGF-1 esas olarak tip-1 IGF reseptörüne bağlanır. Bu reseptör beyinde hipokampusun dentat girusunu da içeren bölgelerinde eksprese edilmektedir. Gelişen SSS'daki rolüne ilave olarak IGF-1 erişkin hipokampal nörogenezinde kritik bir rol oynar. IGF-1'in sistemik enjeksiyonu hipokampüste nörogenezisi arttırır. Bu sonuçlarla tutarlı olarak periferik IGF-1'in blokajı hipokampüste nöronal progenitör hücrelerin proliferasyonunu azaltır (52). Genel olarak IGF'lerin hücresel proliferasyon, farklılaşma, ve metabolizma/hipertrofi (besin nakli, enerji depolanması, gen transkripsiyonu ve protein sentezi) fonksiyonlarını destekleme yetenekleri gibi özellikleri vardır. IGF sistemi Büyüme

Hormonu (Growth Hormone=GH) ile birlikte postnatal vücut büyümesinin %83'ünden sorumludur (77). Ayrıca kronik antidepresan tedavinin hipokampüste IGF-1'in ekspresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (78). Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde antidepresan tedaviye hücresel yanıtta kısmen IGF-1'in aracılık edebileceği düşünülmektedir. Ayrıca hayvan çalışmalarında IGF-1'in antidepresan etkisinin olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak IGF-1, DB'un patofizyolojisinde ve tedavisinde BDNF gibi nörotrofik faktörler ile birlikte rol oynayabilir. IGF-1 bu özellikleriyle bir nörotrofin olarak da değerlendirilir. Hipokampüste IGF-1, BDNF ile sinerjik olarak çalışır ve birbirlerinin etkilerini arttırmaları. Bu iki nörotrofin birlikte hücre içi kalsiyum seviyelerini düzenler ve glutamat eksitotoksitesinden nöronları koruyarak nöron yaşamını arttırmaları. Yapılan çalışmalarda IGF-1'in bu etkisini BDNF sekresyonunu güçlendirerek ve BDNF reseptörü olan Trk-B'nin ekspresyonunu arttırarak gösterdiği bulunmuştur. (75) Ayrıca IGF-1, BDNF ve serotonin ile birlikte nöronlarda enerji metabolizması, strese yanıt ve yaşlanmayla ilgili işlevleri düzenler (79). Depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada ise (20-60 yaş arası 19 bayan hasta ve 16 sağlıklı bayan kontrol olgusu) IGF-1'in DB'ta artmış olduğu tespit edilmiştir (80).

### **I.17. Growth Hormon (GH)**

GH ön hipofizden salınan bir hormondur. Moleküler ağırlığı 21500 Da'dır ve 191 aminoasitten oluşur. Geni 17 kromozomun uzun koluna(17q22-24) lokalizedir (81). Hormonun salınımı GH-salgılatıcı (GHRH) hormon tarafından stimüle edilirken, somatostatin tarafından inhibe edilir. Alfa 2-adrenoreseptörlerin veya muskarinik kolinerjik reseptörlerin stimülasyonu, muhtemelen GHRH stimülasyonu ve somatostatin inhibisyonu yoluyla GH salınımına yol açar (81).

Ara tırmacılar depresyondaki ergenlerin (15,4 ortalama yaşında 34 DB'u bulunan ergen; 14,4 ortalama yaşında 43 sağlıklı kontrol) uyku bozulduğundan önce sıklıkla azalmış GH'a sahip olduklarını

gözlemlenmektedir ve bunların intihar eilimi olanlarında uyku bozukluğu sonrası hızlı bir GH artışı belirlenmiştir (82). Bozulmuş uyku süreçleri, depresif epizod sırasında biyolojik ve psikolojik düzensizlikleri arttırabilmektedir. Özellikle prepubertal depresyondaki kız ve erkeklerde (23 normal, 37 hasta sayısı) serotonin ili kili ilaç zorlamasında (serotonin-related drug challenge) azalmış kortizol ve GH yanıtları elde edilmiştir (83). Uzunlamasına çalımlar, özelliklede ailesinde duygudurum bozukluğu olan gençlerde, düzensiz GH salınım ekilerinin (pattern) depresyonda nedensel bir rol oynayabileceğini düündürmüştür (12).

Ayrıca depresyondaki çocuklar (53 erkek, 29 kız;  $11.2 \pm 1.7$  ya) kontroller (33 erkek, 22 kız;  $11.2 \pm 1.8$  ya) ile kıyaslandığında, GHRH'a yanıt olarak GH salınımında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Aynı çalı mada depresyonun klinik olarak remisyonundan sonra bile GHRH'a GH yanıtındaki azalmanın devam ettiğini bulunmuştur (84). Bununla birlikte kişisel depresyon öyküsü bulunmasa bile ailelerinde yüksek oranda affektif bozukluk bulunan çocuk ve ergenlerde de GHRH'a GH yanıtında azalma bulunmuştur. Bu sonuçlar GHRH'a azalmış GH yanıtının affektif hastalıklarda, ya tan ve olgunlaşma dönemlerinden bağımsız olarak, depresyon bozukluğundan önce, epizod sırasında ve iyileşmeden sonra da devam eden, karakteristik bir marker olabileceğini hipotezini düündürmüştür (84).

Diğer yandan farmakolojik stimülasyon çalımlarında yüksek risk altındaki çocuk ve ergenlerde depresyon olmadığı halde GNRH'e GH sekresyon yanıtında azalma bulunmuştur (85). Buna karşılık 24 saatlik GH sekresyonunun değerlendirildiği çalımlarda akut olarak deprese çocuk ve ergenlerde (38 DB'ü bulunan hasta; 19 saatlik kontrol grubu) tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (86). GNRH'e GH sekresyon yanıtının altında yatan mekanizma henüz net değildir. DB gelişimi için en iyi işaret (predictor) ailede olan duygudurum bozukluğudur. Özellikle ailesinde böyle bir öykü bulunan çocuk ve ergenlerde GNRH stimülasyonuna azalmış GH yanıtının gelecekteki depresyon gelişiminin bir işaretçisi olduğu düşünülebilir (85).

## I.18. Hipotalamo-Pituiter-Adrenal (HPA) Eksen

nsanlarda strese cevap olarak görülen temel endokrinolojik reaksiyon Hipotalamo-Pituiter-Adrenal (HPA) ekseninin aktivasyonudur. Bu aktivasyon, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arjinin vazopressin (AVP) tarafından başlatılır. CRH ve AVP sinerjistik olarak ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve beta endorfin salınımına neden olur. İnsanlarda prefrontal korteks ve hipokampus gibi daha yüksek beyin yapıları hem strese bağlı HPA eksen aktivasyonunda hem de eksenin negatif geri bildirimini düzenlenmesinde rol oynarlar (87). Depresyonlu hastalarda Deksametazon Supresyon Testi (DST) kullanılarak, HPA ekseninde %50 fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir (87). DST testinde sentetik bir glukokortikoid olan deksametazon verildikten sonra kortizolün endojen sekresyonu baskılanmamaktadır. Depresyonda hiperaktif HPA ekseninin sonucu olarak veya belki de primer bir defekt olarak, epizodlar sırasında beyin kortikosteroid reseptörlerinde defektlik olduğu, bunun glukokortikoid direncine yol açtığı, bu yüzden glukokortikoid hormonların HPA ekseninin defektik seviyelerinde yapmaları gereken geribildirim etkisini gösteremedikleri ve bunun da kalıcı HPA eksen hiperaktivasyonuna yol açtığı ileri sürülmüştür (87). Bazı çalışmalarda DST’de supresyon olmamasının depresyonun ciddiyeti, melankolinin varlığı, DB açısından pozitif aile öyküsü ve psikomotor ajitasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (88). Bu durum, depresyon hastalarının %50-70’inin neden DST supresyonu göstermediğini açıklamıştır (81). Geribildirim inhibisyon yetmezli ek olarak, HPA ekseninin aşırı aktivasyonuna epizod sırasında CRH’nin aşırı salgılanması ve ACTH’a daha fazla kortizol yanıtına yol açan adrenokortikal hipertrofi gibi diğer faktörler de katkıda bulunurlar. DST, depresyonun iyileşmesinden sonra normale döner ve supresyonun bozulması olarak kalması erken relapsa veya kötü prognoza işaret eder. Çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda (27 hasta, 34

normal kontrol) DST'nin çocuklarda ergenlere göre daha sensitif oldu u (%58'e kar ı %44 baskılanmama), fakat ergenlerde ise daha spesifik oldu u (%84'e kar ı %74 baskılanmama) gözlenmi tir (81). Bunun yanında depresyon hastalarında serebrospinal sıvıda yükselmiş kortizol ve CRH tespit edilmiştir. Yüksek kortizol seviyeleri depresyonu olmayan fakat öyküsünde ve ailesinde depresyon bulunması dolayısıyla yüksek risk altındaki bireylerde de tespit edilebilir. Yani HPA hiperaktivitesi depresyon riski için bir i aret olabilmektedir. Depresyon için bir risk faktörü olarak değerlendirilen HPA eksen hiperaktivitesinin, hangi faktörler tarafından etkilendi i araştırılmış ve bazı genetik mekanizmaların bu eksen üzerine etkisi oldu u bulunmu tur. Glukokortikoid reseptör ve anjiyotensin dönü türücü enzim genleri gibi bazı genlerin HPA hormonlarını etkiledi i tespit edilmiştir (89).

Nöroendokrin çalı malarda depresyondaki gençlerde gelişimle de i en bir nörokimyasal düzensizlik bildirilmiştir. Prepubertal depresyonda çocuklarla yapılan çalı malarda stres hormonu düzensizliğine e ilim saptanmamıştır. Depresyonda istirahat kortizol düzensizlikleri puberteden sonra ortaya çıkma e ilimi göstermektedir. Depresyondaki ergenlerin (42 DB' u bulunan ergen; 35 sa lıklı kontrol) eriklinli e dek izlendi i longitudinal çalı malarda uyku öncesi kortizol seviyesinde anlamlı yükseklik ile daha sonraki intihar girişimleri arasında bir ili ki gösterilmiştir (12).

### **I.19. Hipotalamo-Pitüiter-Tiroit Ekseni**

Hipotalamustan salınan üç aminoasitle bir peptid olan tirotropin salgılatıcı hormon (Tyrotropin releasing hormone:TRH), hipofizer portal dola ım yoluyla ön hipofize ta ınarak tirotropin (Tyroid stimulating hormone: TSH) salınmasını uyarır. TSH ise tiroit bezinden tiroksin (T4) ve 3,5,3-triiodotironin (T3) salınmasını indükler. Dola ımdaki T3 ve T4 negatif geribildirim mekanizmalarıyla TSH ve TRH salınımını kontrol eder. TRH aynı zamanda amigdala ve hipokampus gibi hipotalamus dışındaki beyin bölgelerinde de bulunur ve santral sinir sisteminde bir nörotransmitter gibi

görev yaparak birçok davranı sal cevaba yol açar (81,87). Hipotalamo-Pitüiter-Trioit eksenini, beyinde serotonin sistemini düzenleyici etkiye sahiptir ve rafe bölgesinde 5HT1A otoreseptör duyarlılı nı azaltarak serotonerjik nörotransmisyonu artırabilir ve 5HT2A reseptör duyarlılı nı artırır (90). Duygudurum bozukluklarında HPT eksenini ara tıran pek çok çalı ma yapılmı tır. Eri kin depresyondaki hastalarda normal kontrollere göre (40 hasta, 40 kontrol) serebrospinal sıvıda azalmı transtropin seviyeleri, TRH stimülasyonuna körelmi TSH yanıtı, serumda azalmı nokturnal TSH seviyeleri ve azalmı T3 seviyeleri gibi bulgular tespit edilmi tir (91). Depresyondaki çocuk ve ergenlerde tiroid fonksiyonları ile ilgili yapılan çalı malarda tutarsız sonuçlar bildirilmi tir. T3, serbest tiroksin indeksi ve serbest T4 seviyeleri majör depresyonu bulunan çocuk ve ergenlerde (27 hasta) normal olarak bulunmu tur (92). Bazı çalı malarda (21 hasta, 20 kontrol) depresyonda daha dü ük T3, T4 seviyeleri bulunmu tur (93).

## **I.20. Prolaktin**

Prolaktin ön hipofizden salınan bir hormondur ve dopaminin inhibitör kontrolü altındadır. TRH, prolaktin salınmasını uyaran ba lıca maddelerden biridir. Majör depresyonda genellikle bazal prolaktin de erlerinin pek de i medi i bildirilmektedir. Majör depresyonlu hastalarda ço unlukla serotonerjik ajanlara prolaktin cevabının azalmı oldu u bulunmu ve bu durum depresyonda beyin serotonin reseptör duyarlılı nın azalmı olmasına ba lanmı tır (87). Depresyondaki çocuk ve ergenlerde prolaktin seviyelerinin ara tırıldı ı bir çalı mada hasta grubu (25 erkek, 15 kız;  $9.4 \pm 1.3$  ya ) ile kontrol grubu (2 erkek, 4 kız;  $9.0 \pm 1.4$  ya ) ve di er psikiyatrik kontrol grubu (DB'un olmadı ı anksiyete bozukluklarından olu turulmu 12 erkek, 6 kız hasta;  $8.7 \pm 1.4$ ) arasında bir fark tespit edilememi tir (94).

## I.21. Hipotalamo-Pitüiter-Gonadal Eksen

Hipotalamo-Pitüiter-Gonadal (HPG) eksen, birbirini negatif ve pozitif geribildirimlerle etkileyen hormonal sistemleri içerir. Majör gonadal steroidler olan östrojen ve progesteronun salınımları kadında menstrüel döngü boyunca olunan sıklık değişimlerinden etkilenir. Hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımı, pitüiter gonadotroplardan luteinizan hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) salınımını sağlar. Estradiolün FSH üzerine negatif, LH üzerine ise negatif ve geç pozitif geribildirim etkisi vardır. Gonadal steroidlerin pulsatil salınımının GnRH üzerine negatif geri bildirim etkisi vardır (95).

Kadınların, özellikle gonadal steroidlerde hızlı değişimlerin olduğu dönemlerde (premenstrüel, postpartum) depresif semptom geliştirmeye yatkınlıkları bilinse de, depresyondaki olası gonadal hormon anormallikleri üzerinde pek durulmamıştır. Ergenlikte aniden daha yüksek östrojen düzeylerinin ortaya çıkmasının nörotransmitter sistemlerin duyarlılığında depresyona yatkınlığı arttıran değişikliklere yol açabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca gonadal steroidlerin döngüsel değişimi duyarlı kadınlarda, nörotransmitter sistemleri üzerinde olan etkisiyle duygudurum sorunlarını tetikleyebilecek kronik depresifliklerin artmasına neden olabilir. Perimenapozal dönemde gözlenebilen depresif belirtiler ise yüksek ve kararsız östrojen düzeylerinin ani düşüşüyle bağlantılı bulunmuştur. Depresyonu olan peri ve postmenapozal kadınlarda HPG eksenini düzensizdir.

DB'si olan erkek hastalarda HPG eksenini dengeleyen hormonal kesitsel ve uzunlamasına nöroendokrin çalışmalar yapılmıştır. Genel olarak depresif erkeklerde testosteron düzeyini kontrollere göre düşük bulunan çalışmalar, testosteron düzeyleri açısından fark olmadığını gösteren çalışmalarla karşılaştırılabilecek sayıda; çalışmaların hiçbirinde depresif durumdayken testosteron düzeylerinin yüksek olduğu saptanmamıştır. Klinik veriler testosteron düzeyinde görülen, yıllar içinde devam eden,



ya la ili kili dü ü ün; distimi gibi kronik, hafif iddette bir depresif hastalı a yol açabilece ini dü ü ndürmektedir. Testosteronun duygudurum üzerinde i ken ve muhtemelen idyosinkratik etkileri vardır (95).

Eri kinlerde yapılan pek çok çalı mada DB'u bulunan hastaların serumlarında BDNF seviyelerinin dü tü ü tespit edilmi tir. Eri kinlerde yapılan bu türde çalı malara kar ılık, çocuk ve ergenlerde böyle bir çalı maya bilgilerimize göre rastlanmamı tır. Özellikle nöroplastistenin yo un olarak görüldü ü çocuk ve ergenlik yıllarında, depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların BDNF seviyelerini azaltmasının ayrı bir önemi vardır.

Bu çalı mada DB'u bulunan ve bulunmayan 12-18 ya arası çocuk ve ergenlerin serumlarındaki BDNF seviyelerinin ara tırılması amaçlanmı tır. Ayrıca çocuk ve ergenlerde büyüme parametreleri olarak kabul edilen Büyüme hormonu ve nsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1: Insuline-like growth factor) serumda tespit edilecektir. Yapılan çalı malara göre bu büyüme faktörlerinin BDNF yanıtında artı a neden oldu u bilinmektedir. Bu çalı mada BDNF ile bu büyüme faktörleri arasındaki ili ki ve bu ili kinin DB'tan nasıl etkilendi i de ara tırılacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### II.1. Olgular

Denekler, 03.06.2008-30.12.2008 tarihleri arasında Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde yatarak takip edilen veya polikliniğe ayaktan başvuran kişiler arasından seçildi. Bunlar arasında DSM-IV “Majör Depresif Bozukluk” tanısı (DSM-IV/ICD-10) alanlardan 35 denek (26 kız, 9 erkek) hasta grubunu, herhangi bir psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalık tanısı almayanlardan 22 denek (14 kız, 8 erkek) kontrol grubu oluşturdu. Çalışmaya katılmayı kabul eden her hasta ve velisi araştırmanın amacıyla ilgili hem sözel olarak bilgilendirilmiş, hem de yazılı materyal okutulmuş ve Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nca onaylanmış olan “Tıbbi Araştırmalara Katılım için Aydınlatılmış Hasta Onam Formu” (Ek-1A ve Ek-1B) hasta ve velisi tarafından imzalandıktan sonra uygulama yapılmıştır. Çalışma ile ilgili gerekli etik kurul onayı 19.02.2008 tarihinde 2008-4/26 karar numarası ile alınmıştır. Bu çalışma Uluda Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi 29.01.2009 tarih ve T(U-2009/3) karar numaralı onayı ile desteklenmiştir.

### II.2. Çalışmaya Alma Ölçütleri (Ek 2A ve Ek 2.B)

Hasta grubu 12-18 yaş arasında olan, DSM-IV/ICD-10’a göre DB tanısı almış olan Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran veya kliniğinde yatarak takip edilen hastalar arasından seçilmiştir. Çalışma için hastadan onay ve velisinden onam alınmıştır.

Kontrol grubu 12-18 yaş arasında olan, DSM-IV/ICD-10’a göre DB tanısı almamış olan Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı

ve Hastalıkları poliklini ine ayaktan ba vuran, kendisinden onay ve velisinden onam alınan olgular arasından seçildi.

### **II.3. Çalı madan Dı lama Ölçütleri (Ek 2A ve Ek 2B)**

Hasta grubunu olu turan denekler arasına, DSM-IV/ICD-10'a göre DB ve e lik edebilecek Yaygın Anksiyete Bozuklu u dı nda herhangi bir psikiyatrik tanı almı olanlar, herhangi bir aktif kronik sistemik veya nörolojik hastalı ı olanlar, son 3 haftada herhangi bir psikiyatrik ilaç almı olanlar, madde ve alkol kötüye kullanımı veya ba ımlılı ı olanlar ve onam vermeyenler alınmamı tır.

Kontrol grubunu olu turan denekler arasına, herhangi bir psikiyatrik hastalı ı olanlar, kronik sistemik veya nörolojik hastalı ı olanlar, herhangi bir psikiyatrik ilaç kullananlar, madde ve alkol kötüye kullanımı ve ba ımlılı ı olanlar ve onam vermeyenler alınmamı tır.

### **II.4. Çalı ma Akı eması**

Uluda Üniversitesi Çocuk Ruh Sa lı ı ve Hastalıkları Klini inde yatarak takip edilen veya Poliklini ine ayaktan ba vuran olgular arasından, hasta grubu için DSM-IV/ICD-10'a göre DB tanısı konan, çalı maya alma kriterlerini kar ılayan ve dı lama kriterlerini kar ılamayan hastalardan onay ve velilerinden onam alınarak çalı maya ba landı. Hastaların psikiyatrik ve genel tıbbi muayeneleri yapıldı. Aynı gün içerisinde çalı ma kanları ve rutin hemogram, biyokimya, tiroit fonksiyon testleri, prolaktin, seks hormonları için kan alındı ve di er anketler ve formlar dolduruldu. Hastaların tedavilerine çalı ma için gerekli i lemlerin yapılmasından sonra ba landı.

Kontrol grubu, Uluda Üniversitesi Çocuk Ruh Sa lı ı ve Hastalıkları Poliklini ine ayaktan ba vuran olgular arasından, kontrol grubu için hazırlanan çalı maya alma kriterlerini kar ılayan ve dı lama kriterlerini kar ılamayan olguların kendilerinden onay ve velilerinden onam alınarak

ba landı. Olguların psikiyatrik ve genel tıbbi muayeneleri yapıldı. Aynı gün içinde çalı ma kanları alındı ve di er anketler ve formlar dolduruldu.

## **II.5. Uygulanan Form ve Ölçekler**

Çalı maya alınan tüm deneklerin demografik bilgileri, çalı mayı yürüten ki i tarafından yüz yüze görü lerek bu çalı ma için olu turulmu olan sosyodemografik form doldurularak alındı. (Ek 3) Bundan sonra tüm denekler Kovaks Depresyon De erlendirme Ölçe i (Ek4), Durumluluk Anksiyete De erlendirme ölçe i STAI-1, Süreklilik Anksiyete De erlendirme Ölçe i STAI-2 (Ek5) ve Psikiyatrik Kısa Semptom Envanteri ( Ek6) ölçeklerini doldurdular.

### **II.5.1. Sosyodemografik Bilgiler (Ek 3)**

Bu alı ma için geli tirilmi olan Sosyodemografik Bilgi Formu ile gönüllülerin demografik bilgileri, ölçeklerden alınan puanları, boy-kilo-Vücut Kitler ndeksleri, cinsiyeti, karde sayısı, mezuniyet derecesi, kiminle ya adı ı, beraberinde ya adı ı ailesinin öz olup olmadığı, anne ve babasının e itim seviyeleri, ailenin aylık geliri, sigara içip içmedi i, e er içiyorsa günde kaç tane içti i, imdiye dek intihar giri iminin olup olmadığı ve kız denekler için adetlerinin olup olmadığı, e er olduyorsa ba langıç ya ı, adetlerinin kaçınıcı gününde oldukları ö renildi. Ailenin aylık geliri asgari ücret 400 YTL kabul edilerek, 400 ve katları olacak ekilde gruplara ayrılmı tır.

### **II.5.2. Çocuklar için Depresyon Ölçe i (Children's Depression Inventory-CDI) (Ek 4)**

Çocukluk depresyonunda kendini de erlendirme ölçekleri arasında en sık kullanılan ve psikometrik özellikleri en fazla ara tırılmı olan ölçektir. M. Kovacs tarafından 'çocukluk depresyonu vardır, gözlenebilir ve ölçülebilir, özellikleri eri kinlerdekine benzer' görü lerinden yola çıkarak hazırlanmı tır (96). Türkiye'de geçerlik güvenirlik çalı ması Öy tarafından 6-17 ya arasında 1991 yılında yapılmı tır (97). Çocuklar için depresyon ölçe i 6-17 ya arasındaki çocuklara uygulanabilmektedir. Ölçe i doldurmak yakla ık 30 dakika alır. Toplam 27 maddeden olu ur. Kesme

puanı 19 olarak belirlenmiştir. Ölçek çocuğa okunarak veya çocuğun kendisi tarafından okunarak doldurulur. Çocuğun son iki hafta içindeki tutumunu değerlendirip üç seçenek arasından kendisine en uygun cümleyi seçerek işaretlemesi istenir. Verilen cevaplara 0 ile 2 arasında değerlendirilen puanlar verilir. B, E, G, H, J, L, N, O, P, R, S, T, Ü, V maddeleri ters olarak puanlanan maddelerdir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 54'tür. Alınan puan depresyonun şiddeti ile artar.

### **II.5.3. Durumluluk- Sürekli Kaygı Envanteri (State-Trait Anxiety Inventory- STAI-I, STAI-II) (Ek 5)**

1970 yılında C.D. Spielberger tarafından geliştirilmiştir (98). Türkiye'de geçerlik güvenirlik çalışması 1985 yılında Öner ve Le Compte tarafından yapılmıştır (99). Grup olarak da uygulanabilen bu ölçeği, ortaokul okuma yazma düzeyine sahip bireyler yaklaşık 10 dakika içinde cevaplandırabilirler.

Ölçeğin her biri 20 maddelik 2 ayrı alt ölçektir; Durumluluk Kaygı Ölçeği: Bireyin belirli bir anda ve belirli bir koşulda kendini nasıl hissettiğini belirler. Cevaplandırmada, maddelerin ifade ettiği duyuyu, düşünce ve davranışların şiddet derecesine göre "hiç", "biraz", "çok", "tamamıyla" ifadelerinden biri seçilir. Sürekli Kaygı Ölçeği ise bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini belirler. Cevaplandırmada, sıklık derecesine göre "hemen hiçbir zaman", "bazen", "çok zaman", "hemen her zaman" ifadelerinden biri seçilir. Cevaplar soru formuna işaretlenir. Okuma yazması olmayan veya yeterli olmayan kişilerle uygulayıcı tarafından okunabilir.

Ölçekte doğrudan ve tersine çevrilmeli ifadeler vardır. Olumlu duyguları dile getiren ters ifadeler puanlanırken 1 ağırlık değerinde olanlar 4'e, 4 ağırlık değerinde olanlar ise 1'e çevrilir. Olumsuz duyguları dile getiren doğrudan ifadelerde 4 değerindeki yanıtlar kaygının yüksekliğini gösterir. Tersine çevrilmeli ifadelerde ise 4 değerindeki yanıtlar düşük, 1 değerindeki yanıtlar yüksek kaygıyı gösterir. Durumluluk kaygı ölçeğinde 10 tane (1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20), sürekli kaygı ölçeğinde ise 7 tane (21, 26, 27, 30, 33, 36, 39) tersine çevrilmeli ifade vardır. Doğrudan ve

tersine çevrilmi ifadelerin toplam a ırlıklarının saptanması için 2 ayrı anahtar hazırlanır. Do rudan ifadeler için elde edilen toplam a ırlıklı puandan, ters ifadelerin toplam a ırlıklı puanı çıkartılır ve bu sayıya de i meyen bir de er (50) eklenir. Her iki ölçekten elde edilen toplam puan de eri 20 ile 80 arasında de i ir. Büyük puan yüksek kaygı düzeyini gösterir. Kesme puanı her iki alt ölçek için 45'dir.

#### **II.5.4. Psikiyatrik Kısa Semptom Envanteri (Ek6)**

Derogatis (100) tarafından geli tirilen ve ülkemizde ahin ve arkada ları (101) tarafından 2002 yılında ergenler (13-17 ya arası) üzerinde geçerlili i ve güvenilirlili ini yaptıkları "Kısa Semptom Envanteri" kullanılmı tır. 53 maddelik bu ölçek genel psikiyatrik belirtileri de erlendirme için kullanılmaktadır. Öz bildirim ölçe idir.

Ölçe in yanıtlanmasında duygu, dü ünçe ya da davranı ların ifade etti i sıklık derecesine göre "hiç yok", "biraz var", "orta derecede var", "epey var", "çok fazla var" ıklarından biri i aretlenir. Her soru için i aretlenen "hiç yok" 0 puan, "biraz var" 1 puan, "orta derecede var" 2 puan, "epey var" 3 puan ve "çok fazla var" 4 puan almaktadır. Herhangi bir kesme puanı yoktur ve soruların puanları toplanarak 0 ile 212 arasındaki toplam puan elde edilir. Alınan puanın yüksekli i patolojiye i aret etmektedir. Depresyon, Anksiyete, Olumsuz Benlik, Somatizasyon ve Hostilite alt ölçekleri bulunmaktadır. Depresyon için 9, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 27, 35, 37 ve 39. maddelere, Anksiyete için 12, 13, 28, 31, 32, 36, 38, 42, 43, 45, 46, 47 ve 49. maddelere, Olumsuz Benlik için 15, 21, 22, 24, 26, 34, 44, 48, 50, 51, 52 ve 53. maddelere, Somatizasyon için 2, 5, 7, 8, 11, 23, 29, 30 ve 33. maddelere ve Hostilite için 1, 3, 4, 6, 10, 40 ve 41. maddelere bakılmaktadır. Yine bu alt ölçek toplam puanının yüksekli i patolojiye i aret etmektedir.

#### **II.6. Numunelerin Toplanması ve Saklanması**

Kan örnekleri, tüm olgulardan bir gecelik açlı ı takiben alındı. Rutin testler için alınan kanlar aynı gün içinde çalı ıldı. Kan örnekleri, bir kuru

tüp, 0.18 x 40 mm' lik i ne yardımı ile (Vacutainer, ngiltere) ön kol antekübital bölgedeki venlerinden alındı. Ardından 3000 rpm' de 5 dakika santrifüj edilerek ayrılan serum aspire edildi. Çalı ma için ayrılan serum analiz edilinceye kadar -80 C derecede saklandı. BDNF, GH ve IGF-1 düzeyleri bütçe onayı sonrasında Kit alımını takiben belirlendi.

### **II.7. BDNF Tespit Yöntemi**

Serum BDNF seviyeleri solid-faz sandwich iki yönlü enzim-linked immunassay (ELISA) ile BDNF (Human) ELISA Kit (Phoenix Pharmaceuticals,Inc. California,USA) kullanılarak ölçüldü. Test kit prensibine uygun olarak çalı ıldı.

### **II.8. GH ve IGF-1 Tespit Yöntemi**

Serum GH ve IGF-1 seviyeleri Immulite 2000 cihazında (Siemens, UK) kendi kitleri kullanılarak kemilüminesans immunassay yöntemi ile ölçüldü. Testler kit prensibine uygun olarak çalı ıldı.

### **II.9.Di er Parametrelerin Tespit Yöntemi**

Rutinde çalı ılan ve bu çalı manın sonuçlarının de erlendirilmesinde sonuçları kar ıla tırılan parametreler hemoglobin, TSH ve Prolaktin idi. Bunlardan hemoglobin Drupkin yöntemi ile, serum TSH ve Prolaktin düzeyleri immunokemilüminesnans yöntemiyle saptanmı tır.

### **II.9. statiksel Analiz**

Bu çalı mamızın analizinde SPSS for Windows 16.0 (Chicago, IL) paket programı kullanıldı. Çalı mada sürekli de er alan de i kenler ortalama, standart sapma, maksimum ve minimum de erleriyle birlikte verilmi tir. Sürekli de er alan de i kenlere Shapiro-Wilk testiyle normallik testi uygulanmı tır. Normal da ılım gösteren ba ımsız de i kenlerin iki

grup arasındaki karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi kullanılmı tır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) bağımsız de ğerkenler ise iki grup arasında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmı tır. Kategorik de ğer alan de ğerkenlerin gruplarla olan karşılaştırmalarında Pearson Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanılmı tır. Korelasyon hesabında nonparametrik de ğerkenlerde ve kategorik de ğerkenlerde Spearman testi uygulanmı tır. Normal dağılım gösteren de ğerkenlerde Pearson testi uygulanmı tır. Çalışmamızda anlamlılık düzeyi olarak  $p<0.05$  kabul edilmi tır. Çocuk ve ergenlerdeki hızlı gelişim dikkate alınarak yaş (ay) olarak hesaplanmı , (yıl;ay) olarak gösterilmı tır.



## BULGULAR

### III.1.Sosyodemografik Bulgular

#### III.1.1. Denek Sayıları ve Cinsiyet Bulguları

Çalı maya 12-18 ya arası toplam 60 gönüllü dahil edildi. Bunlardan biri veri yetersizli i nedeniyle çalı ma dı ı bırakıldı. Kontrol grubundaki deneklerin birinde hiperprolaktinemi tespit edildi i için ve hasta grubundaki deneklerin birinde (Melisa Do anay) de BDNF seviyesi ölçülemedi i için iki denekte çalı ma dı ı bırakıldılar. Toplamda 3 denek çalı ma dı ı bırakılmı oldu. Kalan 57 ki iden çalı manın grupları olu turuldu. Bunlardan 35'i hasta grubunu, 22'si kontrol grubunu olu turdu. Hasta grubunun 26'sı kızlardan ve 9'u erkeklerden olu mu tur. Kontrol grubunun ise 14'ü kızlardan, 8'i erkeklerden olu mu tur. Hasta ve kontrol gruplarında kız-erkek oranı sırasıyla 3,25 ve 1,75 olarak bulundu. Gruplar arasında cinsiyet farkı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ( $p=0,392$ ). Grupların cinsiyete göre da ılımı Tablo-5'de gösterilmi tir.

**Tablo-5: Grupların cinsiyete göre da ılımı.**

			Cinsiyet		Toplam
			kız	erkek	
Grubu	kontrol	Sayı	14	8	22
		% grup içinde	63,6%	36,4%	100,0%
		% cinsiyet içinde	35,0%	47,1%	38,6%
		% Toplam	24,6%	14,0%	38,6%
	hasta	Sayı	26	9	35
		% grup içinde	74,3%	25,7%	100,0%
		% cinsiyet içinde	65,0%	52,9%	61,4%
		% Toplam	45,6%	15,8%	61,4%
Toplam	Sayı	40	17	57	
	% grup içinde	70,2%	29,8%	100,0%	
	% cinsiyet içinde	100,0%	100,0%	100,0%	
	% Toplam	70,2%	29,8%	100,0%	

### III.1.2. Ya ile İlgili Bulgular

Çalı maya katılan gönüllüler için ortalama ya 187,5 ay (15ya ;7,5 ay) bulunmu tur. En küçük ya 146 ay (12 ya ;2 ay) ve en büyük ya 215 ay (17 ya ;11 ay) olarak bulunmu tur. Hasta grubunda ortalama ya 189,4 ay (15 ya ;3 ay) bulunmu tur. En küçük ya 165 ay (13 ya ;9 ay) en büyük ya 215 ay (17 ya ;9 ay) olarak bulunmu tur. Kontrol grubunda ise ortalama ya 179,8 ay (14 ya ;11,8 ay) olarak bulunmu tur. En küçük ya 146 ay (12 ya ;2 ay) ve en büyük ya 206 ay (17 ya ;2 ay) olarak bulunmu tur. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre aldıkları ortalama de erler ve anlamlılık de erleri Tablo-6'de gösterilmi tir. Hasta ve kontrol grupları arasında ya bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ( $p=0,007$ ); buna göre hasta grubunun ortalama ya ı kontrol grubuna göre daha büyük bulundu.

**Tablo-6:** Grupların cinsiyete göre aldıkları ya de erleri

Ya ortalama± standart sapma	Kız (n:40)	Erkek (n:17)	P de erleri
Hasta grubu (n:35)	188,77± 27,72	191,44± 15,29	0,069
Kontrol grubu (n:22)	183,29± 17,13	173,75± 19,08	0,061
p de erleri	0,092	0,059	

### III.1.3. Do um Yeri, Ö renim Durumu, Aile Tipi ve Gönüllünün Kiminle Ya adı ı ile li kili Bulgular

Do um yeri, ö renim durumu, aile tipi ve dene in kiminle ya adı ı ile li kili bulgular Tablo-7'de gösterilmi tir. Sayı yetersizli i nedeni ile do um yerleri il ve il dı ı olarak de erlendirilerek, grupların do um yerleri kar ıla tırıldı nda hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamı tır ( $p>0,05$ ). ki grup arasında ö renim durumu kar ıla tırıldı nda anlamlı bir farklılık bulunmamı tır ( $p=0,101$ ). Aile tipi iki grup arasında kar ıla tırıldı nda anlamlı bir farklılık bulunmamı tır ( $p>0,05$ ). Dene in kiminle ya adı ı de erlendirildi inde iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamı tır ( $p=0,553$ ).

**Tablo-7:** Grup da ılımına göre sosyodemografik bulgular.

GRUP	Gruplar					p değerleri	
	Hasta	(%)Grup	Kontrol	(%)Grup	(%)Toplam		
Do um yeri	Köy	1	2,8	1	4,5	3,5	>0,05
	İçe	4	13,9	1	4,5	10,5	
	İ	30	83,3	20	90,9	86,0	
Ö renim durumu	İkö retim	6	16,7	8	36,6	24,6	0,10
	Lise	29	83,3	14	63,6	75,4	
Aile Tipi	Çekirdek	33	94,4	20	90,9	93	>0,05
	Geni	1	2,8	0	0	1,8	
	Da ılımı	1	2,8	2	9,1	5,3	
Kiminle ya adı ı	Anne-baba	34	97,2	20	90,9	94,7	0,55
	İ Anne	1	2,8	2	9,1	5,3	

### III.1.4. Aylık Gelir ile İgili Bulgular

Hasta grubunda ailenin ortalama aylık geliri en sık olarak 801-1200 YTL olarak bulundu. Kontrol grubunda ise en sık 1201-1400 YTL arasında bulundu. Gözelerdeki birim sayıları yetersiz oldu u için p de erleri belirlenememi tir. Grupların ailenin ortalama aylık gelirine göre da ılımı Tablo-8'de gösterilmi tir.

**Tablo-8:** Gruplara göre ailenin ortalama aylık geliri

			Aylıkgelir					Toplam
			400 ve aşağısı	401-800	801-1200	1201-1400	1401 ve yukarısı	
grubu kontrol	Sayı	0	0	5	12	5	22	
	%grup içinde	,0%	,0%	22,7%	54,5%	22,7%	100%	
	%Aylık gelir içinde	,0%	,0%	20,8%	57,1%	62,5%	38,6%	
	%Toplam	,0%	,0%	8,7%	21,0%	8,7%	38,6%	
hasta	Sayı	1	3	19	10	3	35	
	%grup içinde	2,8%	8,3%	52,8%	27,8%	8,3%	100,0%	
	%Aylık gelir içinde	100,0%	100,0%	79,2%	47,6%	37,5%	61,4%	
	%Toplam	1,8%	5,3%	33,3%	17,5%	5,3%	61,4%	
Toplam	Sayı	1	3	24	22	8	57	
	%grup içinde	1,8%	5,3%	42,1%	38,6%	14,0%	100,0%	
	%Aylık gelir içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100%	100,0%	100,0%	
	%Toplam	1,8%	5,3%	42,1%	38,6%	14,0%	100,0%	

### III.2. Sigara çme ile ilgili Bulgular

Sigara içme açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. (  $p=0,287$ ) Gruplara göre sigara içmenin dağılımı Tablo-9'te gösterilmiştir.

**Tablo-9:** Gruplara göre sigara içmenin dağılımı

			Sigara içimi		Toplam
			yok	var	
grubu kontrol	Sayı	20	2	22	
	% Grup içi	90,9%	9,1%	100,0%	
	% Sigara içme içinde	42,6%	20,0%	38,6%	
	% Toplam	35,1%	3,5%	38,6%	
hasta	Sayı	27	8	35	
	% Grup içinde	77,1%	22,9%	100,0%	
	% Sigara içme içinde	57,4%	80,0%	61,4%	
	% Toplam	47,4%	14,0%	61,4%	
Total	Sayı	47	10	57	
	% Grup içinde	82,5%	17,5%	100,0%	
	% Sigara içme içinde	100,0%	100,0%	100,0%	
	% Toplam	82,5%	17,5%	100,0%	

### III.3. Menstrüel Siklüs le İlgili Bulgular

Hasta grubundaki kızlar menstrüel siklüs durumuna göre de erlendirildiklerinde en çok Foliküler Fazda (1-14.günler) oldukları bulundu. Kontrol grubunda ise kızların en çok Mens Döneminde oldukları bulundu. Bütün kız denekler içinde premenstrüel dönemde olan denek saptanmamı tır. Menstrüel siklüs durumuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamı tır ( $p>0,05$ ). Menstrüel Siklüs Durumunun gruplara göre dağılımı Tablo-10'da gösterilmi tir.

**Tablo-10:**Gruplara göre kız deneklerin menstrüel siklüs durumları

	Siklüs Durumu				Toplam	
	Menste	Foliküler faz (1-14.günler)	Luteal faz (15-28.günler)	düzensiz		
grubu kontrol	Sayı	7	5	2	2	16
	% Grup içinde	43,8%	31,3%	12,5%	12,5%	100,0%
	% Siklüs Durumu içinde	53,8%	33,3%	25,0%	50,0%	40,0%
	% Toplam	17,5%	12,5%	5,0%	5,0%	40,0%
hasta	Sayı	6	10	6	2	24
	%Grup içinde	25,0%	41,7%	25,0%	8,3%	100,0%
	%Siklüs Durumu içinde	46,2%	66,7%	75,0%	50,0%	60,0%
	% Toplam	15,0%	25,0%	15,0%	5,0%	60,0%
Toplam	Sayı	13	15	8	4	40
	%Grup içinde	32,5%	37,5%	20,0%	10,0%	100,0%
	%Siklüs Durumu içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% Toplam	32,5%	37,5%	20,0%	10,0%	100,0%

### III.4. ntiyar Durumu ile İlgili Bulgular

Hasta grubundaki 35 ki iden 23'ünün (%65,7) daha önce intihar giri iminde bulundu u tespit edildi. Kontrol grubundaki 22 ki iden hiçbirinde daha önce intihar giri iminde bulunmadı ı bulundu. ki grup arasında anlamlı bir farklılık bulundu ( $p=0.001$ ), hasta grubunda intihar giri imi öyküsü anlamlı ölçüde daha sıktı. Gelecekteki intihar riskini de erlendirmek amacıyla sorulan Kovaks depresyon ölçe indeki "I" sorusuna verilen cevaba göre gruplar de erlendirildi inde hasta grubunda 5 ki inin (%14,28) "kendimi öldürmeyi dü ünmiyorum" u seçti i, 20 ki inin

(%57,14) “kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama yapmam” ı seçti i ve 10 ki inin de (%28,57) “kendimi öldürmeyi düşünüyorum” u seçti i bulunmu tur. Kontrol grubunda ise 21 ki inin (%95,45) “kendimi öldürmeyi düşünmüyorum” u seçti i, 1 ki inin (%4,5) “kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama yapmam” ı seçti i hiçbirinin (%0) “kendimi öldürmeyi düşünüyorum” u seçmedi i bulunmu tur. ki grup arasındaki farklılı ın anlamlı oldu u bulunmu tur ( $p<0,001$ ), hasta grubunda intihar düşünçesi anlamlı düzeyde daha sık olarak tespit edilmi tir. Hasta grubunun Kovaks depresyon ölçe indeki “I” sorusuna verilen cevaba göre aldığı GH, IGF-1 ve BDNF se erleri Tablo-11’da gösterilmi tir.

**Tablo-11:** Hasta grubunun Kovaks depresyon ölçe indeki “I” sorusuna verilen cevaba göre aldığı GH, IGF-1 ve BDNF se erleri.

Kovaks “I” sorusuna göre a		GH	IGF-1	BDNF
Alınan de erler				
Kendimi öldürmeyi düşünmem	N	5	5	5
	Ortalama	8,70	372,00	1,42
	Medyan	8,74	370,00	1,58
	Std. Sapma	6,41	91,73	0,73
	Range	14,94	241,00	1,63
	Minimum	0,26	247,00	0,49
	Maksimum	15,20	488,00	2,12
Kendimi öldürmeyi düşünürüm ama yapmam	N	20	20	20
	Ortalama	3,02	308,65	2,36
	Medyan	0,44	298,00	2,43
	Std. Sapma	4,40	71,66	0,89
	Range	16,23	326,00	3,35
	Minimum	0,07	176,00	0,40
	Maksimum	16,30	502,00	3,75
Kendimi öldürmeyi düşünüyorum	N	10	10	10
	Ortalama	3,47	315,40	2,67
	Medyan	0,34	318,00	2,66
	Std. Sapma	5,43	85,30	0,38
	Range	12,95	320,00	1,13
	Minimum	0,05	115,00	1,98
	Maksimum	13,00	435,00	3,11

### III. 5. Depresyon ve Anksiyete ile İlgili Bulgular

Grupların Kovaks depresyon ölçe i, anlık anksiyete ölçe i (STAI-1) ve süreklilik anksiyete (STAI-2) puanlarından aldıkları puanların aldıkları ortalama, medyan, standart sapma, range, minimum ve maksimum değerler Tablo-12’de gösterilmiştir. ki grup arasında her üç parametre içinde anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0,001$ ), hasta grubunda depresyon, anlık ve süreklilik anksiyete puan ortalamaları daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

**Tablo-12:** Grupların Depresyon, STAI-1, STAI-2 ‘de aldıkları değerler

grubu		depresyon	STAI1	STAI2
kontrol	N	22	22	22
	Mean	7,86	34,50	40,68
	Median	8,00	31,50	38,50
	Std. Deviation	3,71	9,04	8,59
	Range	13,00	32,00	31,00
	Minimum	1,00	23,00	29,00
	Maximum	14,00	55,00	60,00
hasta	N	35	35	35
	Mean	27,94	49,11	59,74
	Median	26,00	48,00	60,00
	Std. Deviation	5,656	11,56	8,42
	Range	20,00	48,00	39,00
	Minimum	19,00	23,00	35,00
	Maximum	39,00	71,00	74,00
Total	N	57	57	57
	Mean	20,19	43,47	52,38
	Median	22,00	43,00	55,00
	Std. Deviation	11,03	12,78	12,58
	Range	38,00	48,00	45,00
	Minimum	1,00	23,00	29,00
	Maximum	39,00	71,00	74,00
p değerleri		<0,001	<0,001	<0,001

Depresyon, STAI-1 ve STAI-2 puanlarının patolojik olup olmadıklarına göre gruplar değerlendirildiklerinde, hasta grubunun tamamının (%100) depresyon puanından patolojik puan (19 ve üstü) aldığı; STAI-1’den 23’ünün (%65,7) patolojik puan (45 ve üstü), 12’sinin (%34,3) normal puan

(45'in altı) aldı ı; STAI-2'den ise 34'ünün (%97,1) patolojik puan (45 ve üstü), birinin (%2,9) normal puan (45'in altı) aldı ı belirlenmi tir. Kontrol grubunun ise tamamının (%100) depresyon puanından normal puan (19'un altı) aldı ı; STAI-1'den 19'unun (%86,4) normal puan (45'in altı), 3'ünün (%13,6) patolojik puan (45 ve üstü) aldı ı; STAI-2'den ise 16'sının (%72,7) normal puan (45'in altı), 6'sının (27,3) patolojik puan (45 ve üstü) aldı ı belirlenmi tir. Gruplar arasındaki bu da ılım her üç parametre içinde anlamlı bulunmu tur ( $p < 0,001$ ). Grupların bu da ılımları Tablo-13'te gösterilmi tir.

**Tablo-13:** Grupların depresyon, STAI-1 ve STAI-2'den aldıkları puanlarından patolojik olup olmamasına göre da ılımları

Gruplar	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	p değerleri
Depresyon Puanı	<19	0 (%0)	<0,001
	≥19	35 (%100)	
STAI-1 Puanı	<45	23 (%65,7)	<0,001
	≥45	12 (34,3)	
STAI-2 Puanı	<45	1 (%2,9)	<0,001
	≥45	34 (%97,1)	

### III.6. Kısa Semptom Envanteri ile İlgili Bulgular

Grupların Kısa Semptom Envanteri (KSE) toplam puanından ve alt grup (depresyon, anksiyete, olumsuz benlik, somatizasyon, hostilite)



puanlarından aldıkları ortalama, medyan, standart sapma, range, minimum ve maksimum değerler Tablo-14'da gösterilmiştir. Gruplar arasında bütün parametreler için anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p < 0,001$ ); toplam ve alt ölçek puanları hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksektir.

**Tablo-14:** Grupların KSE toplam puan ve alt grup (depresyon, anksiyete, olumsuz benlik, somatizasyon, hostilite) puanlarından aldıkları değerler.

grubu		KSEdepre- syon	KSEanksiyete	KSEolum- suzbenlik	KSEsom- atizasyon	KSEhostilite	KSEtoplam
kontrol	N	22	22	22	22	22	22
	Mean	11,04	11,50	9,04	6,72	8,54	46,95
	Median	8,00	11,00	8,00	6,00	7,50	44,50
	Std. Deviation	8,66	7,49	6,29	5,90	5,55	28,18
	Range	33,00	26,00	27,00	22,00	21,00	114,00
	Minimum	2,00	1,00	2,00	,00	2,00	9,00
	Maximum	35,00	27,00	29,00	22,00	23,00	123,00
hasta	N	35	35	35	35	35	35
	Mean	33,60	28,91	28,85	17,71	18,14	127,22
	Median	33,00	30,00	28,00	18,00	18,00	128,00
	Std. Deviation	9,08	9,75	9,41	8,94	4,13	33,13
	Range	33,00	35,00	37,00	34,00	18,00	130,00
	Minimum	14,00	13,00	9,00	2,00	10,00	60,00
	Maximum	47,00	48,00	46,00	36,00	28,00	190,00
Total	N	57	57	57	57	57	57
	Mean	24,89	22,19	21,21	13,47	14,43	95,85
	Median	26,00	21,00	20,00	13,00	15,00	98,00
	Std. Deviation	14,17	12,32	12,78	9,53	6,64	50,57
	Range	45,00	47,00	44,00	36,00	26,00	181,00
	Minimum	2,00	1,00	2,00	,00	2,00	9,00
	Maximum	47,00	48,00	46,00	36,00	28,00	190,00
p değeri	<0,001						

### III.7. Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index=BMI) ile İlgili Bulgular

BMI ile ilgili grupların cinsiyetlere göre aldığı değerler Tablo 15'te gösterilmiştir. Gruplar arasında BMI açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,676$ ). BMI'yi 25'in altı (<25) normal, 25 ile 30 arası (25 ve <30) obez ve 30'un üstü (>30) morbid obez olarak alt gruplara ayrıldığında, kontrol grubunun 19'u (%86,4) normal BMI, birinin (%4,5) obez ve 2'sinin (%9,1) morbid obez altgruplarında oldukları bulunmuştur. Hasta grubunun ise 31'inin (%88,6) normal BMI, birinin (%2,9) obez ve

3'ünün (%8,6) morbid obez alt gruplarında oldukları bulunmu tur. Altgrup da ılımlarında sayı yetersizli i oldu u için anlamlılık de erleri bulunamamı tır.

**Tablo-15:** BMI'inin grupların cinsiyetlerine göre aldığı de erler

BMI ortalama± std sapma	Kız (n=40)	Erkek (n=17)	Toplam (n=57)	p de erleri
Hasta Grubu (n=35)	20,95± 3,76	21,03± 5,08	20,96± 4,06	0,643
Kontrol Grubu (n=22)	21,76± 17,13	19,37± 2,39	20,89± 4,37	0,267
p de erleri	0,967	0,743	0,676	

### III.8. Hemoglobin, TSH ve Prolaktin ile ilgili bulgular

Grupların aldığı Hemoglobin (Hmg), Tiroit Stimüle edici Hormon (TSH) ve Prolaktin (PRL) de erleri Tablo 16'da gösterilmi tir. Gruplar arasında bu parametreler için anlamlı farklılık bulunmamı tır (sırasıyla p de erleri 0,188; 0,825 ve 0,145).

**Tablo–16:** Grupların aldıkları hemoglobın, TSH ve prolaktin de erleri

Grubu	Hasta	Kontrol	Toplam	p değeri	
Hmg Değerleri	Sayı (n)	35	22	57	<b>0,188</b>
	Ortalama	13,51	13,09	13,35	
	Medyan	13,40	12,85	13,20	
	Std.Sapma	1,08	1,29	1,17	
	Range	4,90	5,00	5,40	
	Minimum	11,10	10,60	10,60	
	Maksimum	16,00	15,60	16,00	
TSH Değerleri	Sayı (n)	35	22	57	<b>0,825</b>
	Ortalama	2,09	2,10	2,09	
	Medyan	1,88	2,02	1,99	
	Std.Sapma	1,07	0,95	1,01	
	Range	5,52	3,54	5,65	
	Minimum	0,65	0,52	0,52	
	Maksimum	6,17	4,06	6,17	
PRL Değerleri	Sayı (n)	35	22	57	<b>0,145</b>
	Ortalama	19,41	12,86	16,89	
	Medyan	12,54	11,64	12,18	
	Std.Sapma	14,69	5,10	12,30	
	Range	67,99	22,48	68,67	
	Minimum	5,05	4,37	4,37	
	Maksimum	73,04	26,85	73,04	

Grupların kız ve erkeklere göre aldıkları ortalama hemoglobın de erleri Tablo–17’de gösterilmi tir. Hasta ve kontrol grubunun her ikisinde kızlar ve erkekler arasında hemoglobın de erleri açısından anlamlı farklılık bulunmu tur, kızlarda anlamlı olarak daha dü üktür (Her ikisi için p de eri 0,001). Kızlar kendi arasında hasta ve kontrol gruplarına göre de erlendirildiklerinde hasta grup lehine anlamlı bir farklılık bulunmu tur(p=0,027). Erkekler aynı ekilde de erlendirildiklerinde anlamlı bir farklılık bulunmamı tır (p=0,888).

**Tablo-17:** Grupların kız ve erkeklere göre aldıkları ortalama hemogloblin de erleri

Hemoglobin ortalama± std sapma	KIZ (n=40)	ERKEK (n=17)	TOPLAM (n=57)	p değerleri
HASTA (n=35)	13,19± 0,97	14,42± 0,88	13,50± 1,08	0,001
KONTROL (n=22)	12,42± 0,93	14,24± 0,97	13,07± 1,29	0,001
p değerleri	0,027	0,888	0,188	

Grupların kız ve erkeklere göre aldıkları ortalama TSH de erleri Tablo-18'de gösterilmi tir. Hasta grubunda kızlar ve erkekler arasında TSH de erleri açısından farklılık anlamlı bulunmamı tır (p=0,868). Kontrol grubunda kızlar ve erkekler arasında yine anlamlı bir farklılık bulunmamı tır (p=0,525). Kızlar kendi arasında hasta ve kontrol gruplarına göre de erlendirildiklerinde anlamlı bir farklılık bulunmamı tır (p=0,812). Erkekler aynı ekilde de erlendirildiklerinde anlamlı bir farklılık bulunmamı tır (p=0,481).

**Tablo-18:** Grupların kız ve erkeklere göre aldıkları ortalama TSH de erleri

TSH ortalama± std sapma	KIZ (n=40)	ERKEK (n=17)	TOPLAM (n=57)	p değerleri
HASTA (n=35)	2,12± 1,20	2,00± 0,61	2,09± 1,07	0,868
KONTROL (n=22)	2,01± 1,04	2,25± 0,80	2,10± 0,95	0,525
p değerleri	0,812	0,481	0,825	

Grupların kız ve erkeklere göre aldıkları ortalama prolaktin de erleri Tablo–19’te gösterilmi tir. Hasta grubunda kızlar ve erkekler arasında prolaktin de erleri açısından farklılık anlamlı bulunmamı tır ( $p=0,224$ ). Kontrol grubunda kızlar ve erkekler arasında yine anlamlı bir farklılık bulunmamı tır ( $p=0,165$ ). Kızlar kendi arasında hasta ve kontrol gruplarına göre de erlendirildiklerinde anlamlı bir farklılık bulunmamı tır ( $p=0,243$ ). Erkekler aynı ekilde de erlendirildiklerinde anlamlı bir farklılık bulunmamı tır ( $p=0,371$ ).

**Tablo-19:** Grupların kız ve erkeklere göre aldıkları ortalama Prolaktin de erleri

Prolaktin ortalama± std sapma	KIZ (n=40)	ERKEK (n=17)	TOPLAM (n=57)	p değerleri
HASTA (n=35)	21,67± 16,26	12,87± 5,17	19,41± 14,69	0,224
KONTROL (n=22)	13,95± 5,10	10,97± 4,82	12,87± 5,10	0,165
p değerleri	0,243	0,371	0,145	

### III.9. BDNF, Büyüme Hormonu (GH) ve nsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1) ile İlgili Bulgular

Grupların aldı ı BDNF, GH ve IGF-1 de erleri Tablo–20’de gösterilmi tir. ki grup arasında bu üç parametre için anlamlı farklılık bulunmamı tır (sırasıyla p de erleri 0,547; 0,646 ve 0,968).

**Tablo-20:** Grupların aldığı BDNF, GH ve IGF-1 değerleri

Grubu	Hasta	Kontrol	Toplam	p değeri	
<b>BDNF</b> Değerleri	Sayı (n)	35	22	57	<b>0,547</b>
	Ortalama	2,32	2,45	2,37	
	Medyan	2,39	2,64	2,48	
	Std.Sapma	0,84	0,85	0,84	
	Range	3,35	3,17	3,39	
	Minimum	0,40	0,62	0,40	
	Maksimum	3,75	3,79	3,79	
<b>GH</b> Değerleri	Sayı (n)	35	22	57	<b>0,646</b>
	Ortalama	3,96	3,04	3,61	
	Medyan	0,51	1,04	0,51	
	Std.Sapma	5,23	4,29	4,87	
	Range	16,25	14,13	16,25	
	Minimum	0,05	0,08	0,05	
	Maksimum	16,30	14,20	16,30	
<b>IGF-1</b> Değerleri	Sayı (n)	35	22	57	<b>0,968</b>
	Ortalama	319,63	320,55	319,98	
	Medyan	305,00	319,00	305,00	
	Std.Sapma	79,15	91,13	83,18	
	Range	387,00	315,00	387,00	
	Minimum	115,00	164,00	115,00	
	Maksimum	502,00	479,00	502,00	

Grupların kız ve erkeklere göre aldıkları ortalama BDNF değerleri Tablo-21’de gösterilmiştir. Hasta grubunda kızlar ve erkekler arasında BDNF değerleri açısından farklılık anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,492$ ). Kontrol grubunda kızlar ve erkekler arasında yine anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,330$ ). Kızlar kendi arasında hasta ve kontrol gruplarına göre değerlendirildiklerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,510$ ). Erkekler aynı şekilde değerlendirildiklerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,963$ ).

**Tablo-21:** Grupların kız ve erkeklere göre aldıkları ortalama BDNF de erleri.

<b>BDNF ortalama± std sapma</b>	<b>Kız (n=40)</b>	<b>Erkek (n=17)</b>	<b>Toplam (n=57)</b>	<b>p de erleri</b>
<b>Hasta Grubu (n=35)</b>	<b>2,39± 0,79</b>	<b>2,10± 5,08</b>	<b>2,32± 0,84</b>	<b>0,492</b>
<b>Kontrol Grubu (n=22)</b>	<b>2,51± 1,01</b>	<b>2,35± 0,47</b>	<b>2,45± 0,85</b>	<b>0,330</b>
<b>p de erleri</b>	<b>0,510</b>	<b>0,963</b>	<b>0,547</b>	

Grupların kız ve erkeklere göre aldıkları ortalama GH de erleri Tablo-22'de gösterilmi tir. Hasta grubunda kızlar ve erkekler arasında GH de erleri açısından farklılık anlamlı bulunmamı tır ( $p=0,810$ ). Kontrol grubunda kızlar ve erkekler arasında yine anlamlı bir farklılık bulunmamı tır ( $p=0,365$ ). Kızlar kendi arasında hasta ve kontrol gruplarına göre de erlendirildiklerinde anlamlı bir farklılık bulunmamı tır ( $p=0,878$ ). Erkekler aynı ekilde de erlendirildiklerinde anlamlı bir farklılık bulunmamı tır ( $p=0,743$ ).

**Tablo-22:** Grupların kız ve erkeklere göre aldıkları ortalama GH de erleri.

GH ortalama± std sapma	Kız (n=40)	Erkek (n=17)	Toplam (n=57)	p de erleri
Hasta Grubu (n=35)	3,29± 4,22	5,89± 7,39	3,96± 5,22	0,810
Kontrol Grubu (n=22)	3,85± 5,01	1,63± 2,26	3,04± 4,29	0,365
p de erleri	0,878	0,743	0,646	

Grupların kız ve erkeklere göre aldıkları ortalama IGF-1 de erleri Tablo-23'de gösterilmiştir. Hasta grubunda kızlar ve erkekler arasında IGF-1 de erleri açısından farklılık anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,753$ ). Kontrol grubunda kızlar ve erkekler arasında yine anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,095$ ). Kızlar kendi arasında hasta ve kontrol gruplarına göre de erlendirildiklerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,292$ ). Erkekler aynı ekilde de erlendirildiklerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,167$ ).

Bütün deneklerin aldığı IGF-1 de erleri kit kitapçığında verilen her yaş için normal aralık de erleri ile karşılaştırıldığında, deneklerden 55'inin (%96,5) normal de er aldı, ikisinin (%3,5) ise düşük de er aldı bulunmuştur. Bu iki denekten birisi hasta grubundan 207 aylık (17 yaş; 3ay) bir kız denek idi. Aldığı IGF-1 de eri: 115 ng/ml (normal aralık: 193-731 ng/ml). Diğer denek kontrol grubundan 204 aylık (17 yaş) bir kız idi. Aldığı IGF-1 de eri: 164 ng/ml (normal aralık: 193-731 ng/ml).



**Tablo-23:** Grupların kız ve erkeklere göre aldıkları ortalama IGF-1 de erleri

IGF-1 ortalama± std sapma	Kız (n=40)	Erkek (n=17)	Toplam (n=57)	p de erleri
Hasta Grubu (n=35)	317,88± 86,98	324,67± 54,31	319,63± 79,15	0,753
Kontrol Grubu (n=22)	294,79± 83,77	365,63± 90,74	320,55± 91,13	0,095
p de erleri	0,292	0,167	0,968	

### III.10. Ya ile GH, IGF-1 ve BDNF li kisi

Ya ile GH, IGF-1 ve BDNF arasındaki ili ki toplamda de erlendirildi inde; ya ile GH arasında korelasyon saptanmamı tır ( $p=0,993$ ;  $r:-0,001$ ). Ya ile IGF-1 arasındaki ili ki de erlendirildi inde yine negatif bir korelasyon saptanmı tır ( $p=0,028$ ;  $r:-0,291$ ), ya arttıkça IGF-1 azalmaktadır. Ya ile BDNF ili kisinde ise korelasyon saptanmamı tır ( $p=0,685$ ;  $r:-0,55$ ). Kontrol grubu içindeki denekler kendi içinde, ya ile GH, IGF-1 ve BDNF ili kisi açısından de erlendirildi inde her üç parametre için de anlamlı bir korelasyon saptanmamı tır (sırasıyla p de erleri 0,882; 0,389 ve 0,686). Hasta grubu içindeki denekler kendi içinde, ya ile GH, IGF-1 ve BDNF ili kisi de erlendirildi inde; ya ile GH, IGF-1 ve BDNF arasında bir korelasyon saptanmamı tır (p de erleri sırasıyla 0,783; 0,092 ve 0,294). Kontrol grubu kendi içinde kız ve erkek olarak iki alt gruba ayrıldı nda her iki alt grupta da ya ile GH, IGF-1 ve BDNF seviyeleri arasında anlamlı bir ili ki bulunamamı tır (kızlarda sırasıyla p de erleri 0,953; 0,243 ve 0,621 ve erkeklerde sırasıyla p de erleri 0,237; 0,553 ve 0,663). Hasta grubu aynı ekilde kız ve erkek olarak iki alt gruba

ayrıldı ında kızlarda ya ile GH, IGF-1 ve BDNF arasında anlamlı bir ili ki bulunamamı tır ( kızlarda sırasıyla p de erleri 0,608 ; 0,245 ve 0,118); oysa erkeklerde ya ile IGF-1 arasında ters ili ki saptanmı tır (p=0,011; r=-0,793); ya ile GH ve BDNF arasında ise ili ki saptanmamı tır (sırasıyla p de erleri 0,689 ve 0,297).

Denekler ya a göre 144–180 ay (12-15 ya ) ile 181–216 ay (15-18 ya ) arasında olacak ekilde toplamda iki gruba bölünerek de erlendirildi inde iki ya grubu arasında GH, IGF-1 ve BDNF açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı (sırasıyla p de erleri 0,462; 0,061 ve 0,555). Kontrol grubu kendi içinde bu ya gruplarına bölündü ünde iki grup arasında GH, IGF-1 ve BDNF açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı (sırasıyla p de erleri 0,243; 0,699 ve 0,562). Hasta grubu kendi içinde bu ya gruplarına bölündü ünde iki grup arasında GH ve BDNF açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı (sırasıyla p de erleri 0,773 ve 0,499) Fakat iki grup arasında IGF-1 açısından anlamlı bir farklılık bulundu (p=0,037),ortalama IGF-1 de erleri 144-180 ay arası ya alt grubunda daha yüksek bulundu. Grupların bu ya alt gruplarına göre aldıkları ortalama de erler ve anlamlılık de erleri Tablo–24’de gösterilmi tir.

**Tablo-24:**Grupların ya alt gruplarına göre aldıkları GH,IGF-1 ve BDNF de erleri

Gruplar (ortalama± Std.sapma)	Kontrol Grubu (n=22)			Hasta Grubu (n=35)			Toplam (n=57)		
	GH	IGF-1	BDNF	GH	IGF-1	BDNF	GH	IGF-1	BDNF
144-180 ay (n=19)	3,21± 3,44	329,37 ±96,54	2,42± 0,55	3,53± 5,36	373,75 ±79,31	2,44± 1,02	3,34± 4,22	348,05 ±90,17	2,43± 0,77
181-216 ay (n=38)	2,88± 5,17	311,73 ±89,17	2,49± 1,10	4,09± 5,28	303,59 ±73,02	2,28± 0,80	3,74± 5,21	305,95 ±76,87	2,34± 0,88
p de erleri	0,243	0,699	0,562	0,773	0,037	0,499	0,462	0,061	0,555

### III.11. Menstrüel siklüs durumu ile GH, IGF-1 ve BDNF ili kisi

Bütün kız denekler içerisinde GH, IGF-1 ve BDNF seviyelerinin menstrüel siklüs durumuna göre ili kisi de erlendirildi inde anlamlı bir ili ki bulunamamı tır (Sırasıyla p de erleri 0,586; 0,268 ve 0,484). Kontrol grubu içindeki kızlarda menstrüel siklüs ile GH, IGF-1 ve BDNF arasındaki ili ki de erlendirildi inde anlamlı bir ili ki bulunamamı tır (sırasıyla p de erleri 0,136; 0,060 ve 0,256). Aynı ekilde hasta grubu de erlendirildi inde yine anlamlı bir ili ki bulunamamı tır (sırasıyla p de erleri 0,391; 0,732 ve 0,409)

### III.12. GH, IGF-1 ve BDNF'nin Birbirleri ile li kisi

Tüm denekler için GH, IGF-1 ve BDNF arasındaki ili ki de erlendirildi inde; sadece GH ile BDNF arasında anlamlı negatif bir

korelasyon saptandı ( $p=0,015$ ;  $r=-0,0319$ ). Kontrol grubu kendi içinde de erlendirildi inde üç parametre arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Hasta grubu de erlendirildi inde yine GH ile BDNF arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $p=0,036$ ).

### **III.13. Anksiyete Durumunun GH, IGF-1 ve BDNF ile li kisi**

Kontrol grubu süreklilik anksiyetesinin (STAI-2) patolojik olup olmamasına göre iki alt gruba ayrıldı ında ve hasta grubuyla kar ıla tırıldı ında GH, IGF-1 ve BDNF ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamı tır (sırasıyla p de erleri 0,640; 0,999 ve 0,853). Hasta grubunun çok büyük bir kısmında (%97,1) anksiyete e lik etti i ve 1 ki ide anksiyete bulunmadı ı için bu grup iki altgruba ayrılamadı. Hasta grubu anlık anksiyetesinin (STAI-1) patolojik olup olmamasına göre iki alt gruba ayrıldı ında ve hasta grubuyla kar ıla tırıldı ında GH, IGF-1 ve BDNF ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamı tır (sırasıyla p de erleri 0,578; 0,707 ve 0,683).

### **III.14. ntihar Giri imi ile GH, IGF-1 ve BDNF li kisi**

ntihar giri imi sadece hasta grubunda bulundu undan, hasta grubu intihar giri imi olan ve olmayan olmak üzere iki altgruba ayrıldı. Kontrol grubu ve bu iki altgrupta GH, IGF-1 ve BDNF de erlendirildiklerinde anlamlı farklılık bulunmamı tır (sırasıyla p de erleri 0,765; 0,994 ve 0,702) Kovaks Depresyon ölçe i "I" sorusuna verilen cevaba göre hasta grubu üç alt gruba ayrıldı ında ve kontrol grubu ile kar ıla tırıldı ında GH, IGF-1 ve BDNF ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamı tır (sırasıyla p de erleri 0,156; 0,284 ve 0,062).

### **III.15. Sigara içme ile BDNF li kisi**

Sigara içme açısından karşılaştırıldığında, toplamda sigara içen 10 kişi (%17,5) ile içmeyen 47 kişi (%82,5) arasındaki BDNF farkı anlamlı bulunmadı ( $p=0,726$ ). Hasta grubu içindeki sigara içen 8 kişi (%22,9) ile içmeyen 27 kişi (%77,1) arasında BDNF açısından anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,284$ ). Kontrol grubu içindeki sigara içen 2 kişi (%9) ile sigara içmeyen 20 kişi (%91) arasında BDNF açısından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,173$ ).

### **III.16. BMI ile GH, IGF-1 ve BDNF li kisi**

Tüm deneklerde BMI ile BDNF arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p=0,055$ ;  $r=0,255$ ). Kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde BMI ile BDNF arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p=0,245$ ;  $r=0,249$ ). Kontrol grubu kız ve erkek olarak iki gruba ayrıldı; kız-kontrol grubunda BMI ile BDNF arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ( $p=0,285$ ;  $r=0,307$ ). Erkek kontrol grubunda da anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ( $p=0,464$ ;  $r=-0,866$ ). Hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ( $p=0,137$ ;  $r=0,264$ ). Hasta grubu kız ve erkek olarak iki gruba ayrıldı; kız-hasta grubunda anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ( $p=0,737$ ;  $r=0,069$ ). Erkek-hasta grubunda da anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ( $p=0,078$ ;  $r=0,627$ ).

## TARTI MA VE SONUÇ

### IV.1. Denek Sayıları ve Cinsiyet Da ılımı ile İgili Bulguların De erlendirilmesi

Epidemiyolojik çalı malarda, çocuk ve ergen depresyonlarında kız-erkek oranı özellikle 13 ya ından sonra 2-3 olarak bulunmu tur (10). Bu çalı mada da bu sonuca benzer olarak DB'u olan grupta kız-erkek oranı 3,25 olarak bulunmu tur. Sa lıklı kontrol grubunda ise bu oran 1,75 ile daha dü ük olarak bulunmu tur. Her iki grup arasında cinsiyet da ılımı açısından anlamlı bir fark bulunmamı tır ( $p=0,392$ ). Bu sonuç çalı ma ba ında kız-erkek oranının her iki grupta yakın tutulmaya çalı ılmasıyla açıklanabilir.

### IV.2. Ya ı ile İgili Bulguların De erlendirilmesi

Çalı malarda çocuk ve ergenlerde ya ı ilerledikçe DB sıklı ının arttı ı tespit edilmi tir (9, 10). Bu çalı mada da buna uygun olarak, hasta grubunun ya ı ortalaması ( $189,46\pm 24,93$  ay) kontrol grubuna ( $179,81\pm 18,03$  ay) göre istatistiksel olarak anlamlı bir eilde fazla bulunmu tur ( $p=0,007$ ). Hasta grubunda kızların ya ı ortalaması ( $188,77\pm 27,72$  ay) erkeklere ( $191,44\pm 15,29$  ay) göre daha dü ük bulunmu ken, kontrol grubunda ise kızların ya ı ortalaması ( $183,29\pm 17,13$  ay) erkeklere göre ( $173,75\pm 19,08$  ay) daha yüksek bulunmu tur. Her iki grupta da bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamsız bulunmu tur. Hasta ve kontrol grubunun ya ı ları birbirine yakın tutulmaya çalı ıldı ise de, bu tam olarak mümkün olmamı tır.

### **IV.3. Do ım Yeri, Ö renim Durumu, Aile Tipi ve Dene in Kiminle Ya adı ı ile İlişkili Bulguların De erlendirilmesi**

Hasta ve kontrol gruplarının büyük bir kısmının (sırasıyla %83,3 ve %90,9) ilde ya adı ı bulunmu tur. Bu durum ilçede ve köyde ya ayanların sa lık hizmetlerine ula mada güçlük ya adı ı ile açıklanabilir. Bunun yanında ehir hayatının daha küçük yerle im yerlerine oranla daha fazla stres etkeni barındırdı ı da dü ünülebilir.

Grupların ö renim durumu de erlendirildi inde her iki grubunda büyük bir kısmının (sırasıyla %83,3 ve %63,6) lise seviyesinde oldu u bulunmu tur.

Grupların aile tipi de erlendirildi inde yine her iki grubun çok büyük bir kısmının (sırasıyla %94,4 ve %90,9) çekirdek aile ile ya adı ı bulunmu tur. Aynı ekilde dene in kiminle ya adı ı de erlendirildi inde çok büyük bir kısmının (sırasıyla %97,2 ve %90,9) anne ve babasıyla ya adı ı bulunmu tur.

Sonuçta iki grup arasında sosyodemografik verilerde anlamlı farklılık bulunmamı tır. Bu da gruplar arasında biyolojik parametrelerin daha iyi de erlendirilmesini sa lamı tır.

### **IV.4. Aylık Gelir ile İlgili Bulguların De erlendirmesi**

Hasta grubunda ailenin ortalama aylık geliri en sık (%52,89 olarak 801-1200 YTL olarak bulundu. Kontrol grubunda ise en sık (%54,5) 1201-1400 YTL arasında bulundu. İki grup arasında fark olup olmadığı, alt grupların küçüklü ü nedeni ile hesaplanamadı.

### **IV.5. Sigara İçme ile İlgili Bulguların De erlendirilmesi**

Sigara içme açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (  $p=0,287$ ). Buna karşılık sigara içen 10 kişinin büyük bir kısmı ( $n=8$ ; %80'i) hasta grubunda yer almaktadır. Bu durum DB'u

bulunan çocuk ve ergenlerin daha çok sigara içtikleri ekinde yorumlanabilir. Nitekim çalı malarda depresif bozuklu u bulunan ergenlerin 10 kat daha fazla sigara içme riski bulundu u bildirilmi tir(102).

#### **IV.6. Menstrüel Siklüs ile İgili Bulguların De erlendirilmesi**

Kız denekler çalı maya alınırken menstrüel durumlarına göre bir belirleme yapılmadı ndan gruplar içinde, menstrüel siklüs da ılımları dengesizlik olu turdu. Menstrüel siklüs durumuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamı tır ( $p>0,05$ ). Denekleri siklüsün belirli fazlarında belirli fazlarında incelemeye almak çalı ma süresin uzataca ndan, menstrüel durumun çalı ma parametrelerine olan etkisi incelenememi tir. Ayrıca denek sayısındaki yetersizlikten dolayı kontrol ve hasta gruplarında menstrüel faz gözelerine yeteri kadar denek sayısı dü medi inden, gruplar arasında detaylı bir de erlendirme yapılamamı tır. Bu konuda daha farklı bir çalı ma deseni ile bol sayıda denek içeren bir ara tırma yapılması gerekmektedir.

#### **IV.7. İntihar Durumu ile İgili Bulguların De erlendirilmesi**

Bu çalı mada da DB'u bulunan çocuk ve ergenlerin %65,7'sinin daha önce intihar giri iminde bulunmu tur. ki grup arasında intihar giri iminde bulunma olma açısından anlamlı bir farklılı ın bulunması da bunu desteklemektedir ( $p=0,001$ ). Gelecekteki intihar giri imi tasarımını belirlemek için Kovaks depresyon ölçe indeki "1" sorusuna verilen cevaba göre de, hasta grubunun %57,14'ünün "kendimi öldürmeyi dü ünüyorum ama yapmam" ı seçti i, %28,57'sinin "kendimi öldürmeyi dü ünüyorum" u seçti i göz önüne alınırsa toplamda hasta deneklerin %85,71'inin intihar riski ta ıdı ı söylenebilir. Sa lıklı kontrol grubunun ise %95,45'inin "kendimi öldürmeyi dü ünüyorum" u seçmesi, depresif duygudurumun intihar dü üncesi üzerine olan belirgin etkisini göstermektedir. DB'u bulunan çocuk ve ergenler suicidal ve parasuisidal davranı lardan dolayı



artımı mortalite oranları göstermektedirler (7). Ergenlerin %20 kadar önemli intihar tasarımları yapmaktadırlar. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında 10-19 yaş arasında intihar ölümüne yol açan üçüncü nedendir (18). Bu çalışmanın sonuçlarıyla bu veriler uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Bu sebepten ötürü DB'ü bulunan çocuk ve ergenlerin sağlık hizmetlerine ulaşması, tanınması, tedavisinin düzenlenmesi ve takip edilmesi büyük önem taşımaktadır.

#### **IV.8. Depresyon ve Anksiyete ile İlgili Bulguların Değerlendirilmesi**

Gruplar depresyon puanına uygun olarak 19'un altı sıklıklı kontrol grubunu, 19 ve üstü hasta grubunu oluşturmaktadır. Fakat anksiyete normal sıklıklı grubun %13'ile %27,3 'ünde (sırasıyla patolojik anksiyete ve süreklilik anksiyete oranları) yüksek bulunması, anksiyetenin normal hayatın bir parçası olması ile açıklanabilir. Hasta grubunda anksiyetenin %65,7 ve %97,1 oranında (sırasıyla patolojik anksiyete ve süreklilik anksiyete puanı) yüksek çıkması, anksiyete bozukluklarının DB'ü ile ilişkili en sık psikiyatrik bozukluk olduğunu (12) desteklemektedir.

#### **IV.9. Kısa Semptom Envanteri ile İlgili Bulguların Değerlendirilmesi**

Kontrol ve hasta grupları arasında kısa semptom envanteri toplam puan ve alt grup puanlarında anlamlı bir farklılık bulunması ( $p < 0,001$ ), DB'ü bulunan hastaların anksiyete, olumsuz benlik, somatizasyon ve hostilite geliştirmeye yatkın olduğunu düşündürmektedir. Nitekim anksiyete bozuklukları, somatizasyon bozuklukları, davranış bozuklukları DB'ü ile ilişkili en sık psikiyatrik bozukluklardır (12). Kısa semptom envanteri depresyon alt grup puanının fazla olması, depresyon ile sıklıklı kontrol grubunu karşılaştıran bir çalışmada beklenen bir bulgudur.

#### **IV.10. BMI ile İlgili Bulguların Değerlendirilmesi**

Bu çalışmada BMI açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,676$ ). Bununla birlikte her iki grupta büyük bir kısmının BMI değerinin (hasta grubunda %88,6; kontrol grubunda %86,4) normal kabul ettiği görüldü.

#### **IV.11. Hemoglobin, TSH ve Prolaktin Bulgularının Değerlendirilmesi**

Hemoglobin düzeyi açısından hasta ve kontrol grubundaki kızlar ve erkekler arasındaki anlamlı farklılıklar (her ikisi için  $p < 0,001$ ) bulunmuştur. Bu bulgu genel olarak erkeklerin kızlara göre daha yüksek hemoglobin değerleri göstermesi ile uyumlu bir bulgudur. Bununla birlikte kızlar ve erkekler içinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında serum TSH seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p=0,868$ ). DB'ta TSH seviyeleri ile ilgili yapılan çalışmalarda TSH'ın değeri medyanini gösteren bulgular gösterilmiştir (103). Bu çalışmadaki elde edilen sonuçta bu bulgularla uyumlu bulunmuştur. Buna benzer şekilde kız ve erkekler arasında da kontrol ve hasta grupları açısından TSH farkı anlamlı bulunmamıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında serum Prolaktin düzeyleri açısından önemli bir farklılık gösterilmemiştir ( $p=0,145$ ). Kızlar arasında da hasta ve kontrol grupları açısından anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,243$ ). Erkekler arasında hasta ve kontrol grupları açısından anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,371$ ). Bu bulgular DB'ta Prolaktin değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre değeri medyanini gösteren bir çalışmayla uyumlu olarak bulunmuştur (94).

#### **IV.12. Büyüme Hormonu (GH), nsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1) ve BDNF ile İlgili Bulguların De erlendirilmesi**

Hasta ve kontrol grupları arasında GH açısından anlamlı bir farklılık bulunmamı tır ( $p=0,646$ ). Aynı ekilde kız ve erkekler arasında da hasta ve kontrol grupları açısından anlamlı farklılıklar bulunmamı tır. Bu sonuçlar DB' taki GH seviyelerinin de erlendirilmesi için yetersiz kalmaktadır. Bu konu ayrı bir çalı mada daha büyük bir örnekleme yapılmalı ve ayrıca GH'un uykuyla olan ili kisi, GNRH seviyeleri, GNRH'e GH yanıtı ve farmakolojik stimülasyonlara kar ı GH yanıtı gibi ba ka parametrelerde incelenmelidir.

Hasta ve kontrol grupları arasında IGF-1 de erleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamı tır ( $p=0,968$ ). Aynı ekilde kızlar ve erkekler arasında da hasta ve kontrol gruplarında anlamlı farklılıklar bulunmamı tır. Bu bulgu DB'ta IGF-1 seviyelerinin artımı olarak bulundu u bir çalı manın sonucuna göre çeli kili bulunmu tur (80). Fakat bu konuda da geni çaplı bir ara tırma yapılmasına ve IGF-1 seviyelerini etkileyen di er faktörlerin de incelenmesine ihtiyaç vardır.

Hasta ve kontrol grupları arasında BDNF seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamı tır ( $p=0,547$ ). Aynı ekilde hasta ve kontrol grupları kendi içinde kız ve erkek olarak de erlendirildiklerinde anlamlı farklılıklar bulunmamı tır. Kızlar ve erkekler kendi içinde hasta ve kontrol grubu olarak de erlendirildi inde de anlamlı farklılıklar bulunmamı tır. Bu sonuçlar eri kin DB'unda BDNF seviyelerinin dü ük bulundu unu gösteren pek çok çalı mayla çeli kili bulunmu tur (38,39,44,46). Bununla birlikte DB'ta BDNF seviyelerinin de i medi ini gösteren çalı malar da vardır (47,104). Bu çalı ma bilgilerimize göre çocuk ve ergenlerde DB'ta BDNF seviyelerini ara tırma ilk çalı ma olma özelli ini ta ımaktadır. Çalı manın sonucu daha büyük örnekleme gruplarında ve BDNF'yi etkileyen di er faktörler de göz önüne alınarak teyit edilmelidir.

Bütün denekler içinde ya ile IGF-1 arasında negatif korelasyon bulunmu tur. Hasta grubunda da erkekler içinde ya ile IGF-1 arasında negatif korelasyon bulunmu tur ( $p=0,011$ ). Ayrıca hasta grubu 144-180 ay (12-15 ya ) ve 181-216 ay (15-18 ya ) arası alt gruplara ayrıldı nda, IGF-1 de eri hasta grubu 144-180 ay (12-15 ya ) alt grubunda daha yüksek bulunmu tur ( $p=0,037$ ). Ya ile GH arasında ise anlamlı bir ili ki bulunmamı tır ( $p=0,993$ ). Ya ın ilerlemesiyle pubertal evreye do ru GH ve IGF-1'in arttı ı bildirilmi tir (105). Bu çalı mada elde edilen bulgu bu bilgiyle çeli mektedir. Fakat bu çalı ma sonuçları bu konuda yeterli bilgi sunmamaktadır. Bunun yanında IGF-1 sonuçları, IGF-1 kit normlarına uygun bulunmu tur. Bu nedenler sonuçların toplum normlarına uygun oldu u söylenebilir. Bununla ilgili olarak her ya grubunda yeterli örneklemin bulundu u ayrıntılı inceleme yapılması gerekmektedir. Nitekim hasta ve kontrol grupları kendi içinde, kontrol grupları kız-erkek olarak alt gruplara ayrıldı nda ve hasta grubunda kız alt grubunda ya ile GH ve IGF-1 de erleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamı tır.

Ya ile BDNF ili kisi de erlendirildi inde bütün gruplarda (kontrol, hasta, kontrol-kız, kontrol-erkek, hasta-kız, hasta-erkek), anlamlı bir ili ki tespit edilememi tir. Aynı ekilde 144-180 ay (12-159) ve 181-216 ay (15-18) arası gruplar de erlendirildi inde yine anlamlı bir ili ki tespit edilememi tir. İmkiye dek eri kinlerde yapılan pek çok çalı mada ya ile BDNF arasında negatif bir korelasyon bulunmu tur (63, 65). Çocuk ve ergenlerde ise bu konuda yapılmı ayrıntılı bir çalı ma bilgilerimize göre yapılmamı tır. Yalnızca bir çalı mada hayatın ilk birkaç yılında BDNF'nin arttı ı sonra hafifçe azalmaya ba ladı ı belirlenmi tir (63). Bu çalı mada elde edilen bulgu bu verilerle uyumlu bulunmamı tır. Bunun nedeni bu çalı manın örnekleminin dar bir ya (12-18) grubunda de erlendiriliyor olması olabilir. Ayrıca her ya grubunda yeterli sayıda denek bulunamamı tır. Bunun yanında bu çalı manın bulgusu, ya ile BDNF arasında bir de i iklik bulmayan ba ka bir çalı mayla (74) uyumlu bulunmu tur. Bu konuda her ya grubunda denek sayısının bol oldu u ba ka çalı maların da yapılmasına ihtiyaç oldu u dü ünülmektedir.

Kız denekler menstrüel siklus durumuna göre de erlendirildi inde, siklus durumuna göre BDNF seviyeleri arasında anlamlı bir de i iklik bulunmamı tır. Aynı ekilde hasta grubundaki kızlar ve kontrol grubundaki kızlar ayrı ayrı de erlendirildi inde yine anlamlı bir ili ki bulunmamı tır. Yapılan bazı çalı malarda menstrüel siklusün foliküler fazı ve luteal fazı arasında anlamlı farklılıklar bulunmu tur. Aynı çalı mada BDNF'nin siklus boyuncaki seviyelerinin östrojenin seyrine benzedi i bulunmu tur (72). Bu çalı mada menstrüel siklus alt grupları arasında gerek tüm deneklerde gerekse hasta ve kontrol gruplarında BDNF seviyeleri arasında anlamlı bir ili ki tespit edilememi tir. Bu sonuçlar menstrüel siklus durumuna göre da ılımlarda yeterli sayıya ula ılamamı olması göz önüne alındı ında yeterli bilgi sunmamaktadır. Bunun yanında bu sonuçlar, menstrüel siklus durumuna göre BDNF seviyeleri arasında anlamlı farklılıklar bulmayan bir çalı manın (65) sonuçlarıyla uyumlu bulunmu tur. Bu konuda ergen kızlarda menstrüel siklusün her durumunda (mens, foliküler faz, luteal faz) denek sayısının yeterli oldu u özel bir ara tırma yapmak gerekmektedir.

GH, IGF-1 ve BDNF arasındaki ili ki ile ilgili sonuçlarda tüm denekler içinde ve hasta grubu içinde GH ile BDNF arasında negatif bir korelasyon bulunmu tur. Fakat GH ile BDNF arasındaki ili kinin niteli i bilinmemektedir. IGF-1'in ise santral sinir sisteminde BDNF'nin etkisini arttırdı ı bilinmektedir (75). Fakat bu üç parametrenin birbirlerinin serumdaki seviyelerini ne ekilde etkiledi i henüz incelenmemi tir. Bu kompleks ili kiler a ının özel olarak incelenmesi gerekmektedir.

Hasta grubu intihar giri imi olan ve olmayan olmak üzere iki alt gruba ayrıldı ında ve kontrol grubuyla kar ıla tırıldı ında gruplar arasında GH, IGF-1 ve BDNF seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmamı tır. Bu bulgu intihar giri imi olan hasta grubunun, intihar giri imi olmayan hasta grubu ve sa lıklı kontrol grubuna göre daha dü ük BDNF seviyelerinin oldu u çalı malarla uyumsuz olarak bulunmu tur (41,66). Gelecekteki intihar dü üncesinin de erlendirilmesinde de benzer ekilde tüm gruplar arasında GH, IGF-1 ve BDNF seviyeleri arasında anlamlı farklılıklar

bulunmamı tır. Bu konuda ergen hastalarda intihar giri iminde bulunmu olmanın veya gelecekteki intihar dü üncesinin GH, IGF-1 ve BDNF seviyelerine olan etkisi özel bir çalı mada de erlendirilmesi gerekti i dü ünülmektedir.

Bu çalı mada sigaranın tüm gruplarda BDNF seviyelerine olan etkisi tespit edilememi tir. Bir çalı mada plazma BDNF seviyeleri sigara içen deneklerde içmeyenlere göre anlamlı olarak dü ük bulunmu tur (66). Bu sonuç bu çalı manın sonucu ile uyumsuz bulunmu tur. Fakat denekler içinde sigara içen denek sayısı az oldu undan bu sonuçlar, sigaranın BDNF seviyeleri üzerine olan etkisini de erlendirmede yetersiz kalmaktadır. Bu konuda denek sayısının daha fazla oldu u bir çalı ma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Tüm gruplarda ve alt gruplarda (kontrol, hasta, kontrol-kız, kontrol-erkek, hasta-kız, hasta-erkek) BMI ile BDNF arasında anlamlı bir ili ki bulunamamı tır. Lommatzsch ve arkadaşlarının yaptı ı bir çalı mada eri kinlerde BMI ile BDNF arasında negatif korelasyon bulunmu tur (65). Ayrıca El-Garbawy ve arkadaşlarının yaptı ı çalı mada 3-19 ya arasında a ırı kiloluların normal kilolulara göre daha dü ük BDNF seviyeleri gösterdi i bulunmu tur (68). Bu çalı mada elde edilen bu sonuçlar bu iki çalı manın sonucu ile uyumsuzdur. Bu sonuçların ba ka ara tırmalarla teyit edilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak bu çalı manın temel bulgusu 12-18 ya arasında depresif hasta ve kontrol grupları arasında ortalama GH, IGF-1 ve BDNF seviyeleri açısından anlamlı farklılıkların bulunmamı olmasıdır. Ayrıca bu çalı mada ya ın, cinsiyetin, menstrüel durumun, intihar giri iminin, gelecekteki intihar dü üncesinin, sigara içmenin ve BMI gibi faktörlerin GH ve BDNF seviyeleri üzerine etkileri saptanmamı tır. Ya ında di er parametrelerin IGF-1 seviyeleri üzerine etkileri de saptanmamı tır. Yalnızca tüm denekler içinde, hasta erkek grubunda ve hastalar 144-180 ay (12-15 ya ) ve 181-216 ay (15-18 ya ) alt gruplara ayrıldı ında ya ile IGF-1 arasında ters ili ki saptanmamı tır. Bu çalı manın kısıtlılıklarını örneklem sayısının yetersiz olu u, özellikle faktörlerin bu üç parametre

üzerine olan etkisi incelenirken alt gruplara yeterli sayıda denek dü memesi olu turmaktadır. Bu sonuçların çocuk ve ergenlerde geni örneklem grubunda teyit edilmeli, her bir faktörün parametreler üzerine etkisi ayrı ayrı özel olarak incelenmelidir. Fakat çocuk ve ergenlerde DB'u bulunan hastalarda serum BDNF seviyelerinin de i medi i bulgusu, bu konuda bu çalı manın ilk olması nedeniyle önem ta ımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, Krystal JH, Gelernter J. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry* 2006;59:673-80.
2. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Text revision (DSM-IV-TR) Washington DC:APA 2000.
3. World Health Organization Mental and behavioral disorders, clinical descriptions and diagnostic guidelines. In: International Classification of Diseases, 10th ed. Geneva: WHO; 1992.
4. Bylund DB, Reed AL. Childhood and adolescent depression: Why do children and adults respond differently to antidepressant drugs? *Neurochemistry International* 2007;51:246-53.
5. Richelson E. The pharmacology of antidepressants. *Mayo Clinical Proceedings* 2001;76:511-27.
6. Birmaher B, Brent D. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1998;37:63-83.
7. Park RJ, Goodyer IM. Clinical guidelines for depressive disorders in childhood and adolescence. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2000;9:147-61.
8. Rao U, Ryan ND, Birmaher B, Dahl RE, Williamson DE, Kaufman J, Rao R, Nelson B. Unipolar depression in Adolescents: Clinical outcome in adulthood. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1995; 34:566-78.
9. Malhotra S, Das PP. Understanding childhood depression. *Indian J Med Res* 2007;125:115-28.
10. Costello EJ, Pine DS, Hammen C, March JS, Plotsky PM, Weissman MM, Biederman J, Goldsmith HH, Kaufman J, Lewinsohn PM, Hellander M, Hoagwood K, Koretz DS, Nelson CA, Leckman JF. Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2002;52:529-42.
11. Zuckerbrot RA, Cheung AH, Jensen PC, Stein REK, Laraque D, and the GLAD-PC Steering Group. Guidelines for adolescent depression in primary care (GLAD-PC): I. Identification, Assessment, and Initial Management 2007;120:1299-312.
12. Miller A. Social neuroscience of child and adolescent depression. *Brain and cognition* 2007;65: 47-68.
13. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract* 2007;61: 2030-40.
14. Fombonne E, Wostear G, Cooper V, Harrington R and Rutter M. The Maudsley long-term follow up of child and adolescent



- depression. 1. Psychiatric outcomes in adulthood. *British Journal of Psychiatry* 2001;179: 210-17.
15. Fombonne E, Wostear G, Cooper V, Harrington R and Rutter M. The Moudsley long-term follow up of child and adolescent depression. 2. Suicidality, criminality and social dysfunction in adulthood. *British Journal of Psychiatry* 2001;179: 218-23.
  16. Knapp M, McCrone P, Fombonne E, Beecham J and Wostear G. The Moudsley long-term follow up of child and adolescent depression. 3. Impact of comorbid conduct disorder on service use and costs in adulthood. *British Journal of Psychiatry* 2002;180:19-23.
  17. Strauss J, Barr CL, George CJ, Devlin B, Vetró A, Kiss E, Baji I, King N, Shaikh S, Lanktree M, Kovacs M, Kennedy JL. Brain-derived neurotrophic factor variants are associated with childhood-onset mood disorder: confirmation in a Hungarian sample. *Molecular Psychiatry* 2005;10:861-67.
  18. Bhatia SK, Bhatia SC. Childhood and adolescent depression. *American Family Physician*. Vol 75, Num 1, 2007:73-80.
  19. Herken H. Depresyon etyolojisinde genetik kanıtlar. *Klinik psikiyatri* 2002;4:5-10.
  20. Shelton RC. The molecular neurobiology of depression. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30:1-11.
  21. Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehli AC, Müller N, Fallgatter AJ, Riederer P. Consensus paper of the WFSBP task force on biological markers: Biological markers in depression. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2007; 8:141-174.
  22. Du L, Bakish D, Lapierre AV, Ravindran AV and Hrdina PD. Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. *Am J of Med Genetics (Neuropsychiatric genetics)* 2000;96:56-60.
  23. Kalueff AV. Brain-derived neurotrophic factor, serotonin transporter, and depression: Comment on Kaufman et al. *Biol Psychiatry* 2007;61:1112-15.
  24. Sarchiapone M, Carli V, Roy A, Iacoviello L, Cuomo C, Latella MC, di Giannantonio M, Janiri L, de Gaetano M, Janal MN. Association of polymorphism (Val66Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients. *Neuropsychobiology* 2008;57:139-45.
  25. Perroud N, Courtet P, Vincze et al. Interaction between BDNF Val66Met and childhood trauma on adult's violent suicide attempt. *Genes Brain Behav* 2008;7(3):314-22.
  26. Strauss J, Barr CL, George CJ, King N, Shaikh S, Devlin B, Kovacs M, Kennedy JL. Association study of brain-derived neurotrophic factor in adults with a history of childhood onset mood disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2004;131:16-9.
  27. Adams JH, Wigg KG, King N, Burcescu I, Vetró A, Kiss E, Baji I, George CJ, Kennedy JL, Kovacs M, Barr CL. Association study of

- neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 (NTRK2) and childhood-onset mood disorder. *Am J of Med Genetics Part B (Neuropsychiatric genetics)* 2005;132:90-95.
28. Wichers M, Kenis G, Jacobs N et al. The BDNF Val66MetX5-HTTLPRXChild adversity interaction and depressive symptoms: An attempt at replication. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2008;147B:120-123.
  29. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*. 2nd Edition. Cambridge University Press; 2000.
  30. Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007;17:100-10.
  31. Uzbay T. *Nöroplastisite ve Depresyon*. 1. baskı. Ankara: Çizgi Tıp yayınevi; 2005.
  32. Allen SJ and Dawbarn D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clinical Science* 2006;110:175-91.
  33. Shen L, Figurov A, Lu B. Recent progress in studies of neurotrophic factors and their clinical implications. *J Mol Med* 1997;75:637-44.
  34. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S and D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48:732-39.
  35. Kim H, Li Qi, Hempstead BL, Madri JA. Paracrine and autocrine functions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in brain-derived endothelial cells. *The Journal of Biological Chemistry* 2004;279:33538-46.
  36. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L and Aracibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004;25:77-107.
  37. Aydemir C, Yalcin ES, Aksaray S, Kisa C, Yildirim SG, Uzbay T, Goka E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006;30:1256-60.
  38. Aydemir Ö, Deveci A, Taskin OE, Taneli F, Esen-Danacı A. Serum Brain-derived neurotrophic factor level in dystimia: A comparative study with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007;31:1023-26.
  39. Aydemir Ö, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005;29:261-5.
  40. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Bortolomasi M, Abate M, Segala M, Giacomuzzi M, Riva MA, Marchina E, Pasqualetti P, Perez J, Gennarelli M. Electroconvulsive therapy (ECT) increases serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *European Neuropsychopharmacology* 2006;16:620-4.
  41. Deveci A, Aydemir O, Taskin O, Taneli F, Esen-Danacı A. Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial

- stressors: A comparative study with depression. *Neuropsychobiology* 2007;56:93-7
42. Deveci A, Aydemir O, Taksin O, Taneli F, Esen-Danaci A. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in conversion disorder: Comparative study with depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2007;61:571-3.
  43. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: Effects of antidepressants. *Journal of Psychiatric Research* 2007;05:1-5.
  44. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research* 2002;109:143-8.
  45. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee BH, Lee SW, Yoon D, Han C, Kim DJ, Choi SH. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007;31:78-85.
  46. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF levels in depressive patients. *Journal of Affective Disorders* 2007;101:239-44.
  47. Lee HY, Kim YK. Plasma brain-derived neurotrophic factor as a peripheral marker for the action mechanism of antidepressants. *Neuropsychobiology* 2008;57:194-9.
  48. Piccinni A, Marazziti D, Catena M, Domenici L, Del Debbio A, Bianchi C, Mannari C, Martini C, Da Pozzo E, Schiavi E, Mariotti A, Roncaglia I, Palla A, Consoli G, Giovannini L, Massimetti G, Dell'Osso L. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorder* 2007;05:1-5.
  49. Lang UE, Hellweg R, Gallinat J. BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:795-8.
  50. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Research Reviews* 2004;45:104-14.
  51. Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry* 2002;17:306-10.
  52. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behavioural Pharmacology* 2007;18:391-418.
  53. Gönül AS, Akdeniz F. Depresyon, Nöroplastisite, Nörogenesis ve Nörotrofik Faktörler. *Klinik Psikiyatri* 2002;4:51-6.
  54. Duman RS. Depression: A case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry* 2004;56:140-5.
  55. Gould TD, Gray NA, Manji HK. Cellular neurobiology of severe mood and anxiety disorders. In: Charney DC (eds). *Molecular Neurobiology for the Clinician*. First Edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2003.

56. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999;45:1085-98.
57. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cerebral Cortex* 2002;12:386-94.
58. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000;407:802-9.
59. Dowlatshahi D, MacQueen G, Wang JF, Young LT. Increased temporal cortex CREB concentration and antidepressant treatment in major depression. *The Lancet* 1998;352:1754-5.
60. Lu B, Chow A. Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. *Journal of Neuroscience Research* 1999;58:76-87.
61. Malberg JE, Blendy JA. Antidepressant action: to the nucleus and beyond. *Trends in Pharmacological Sciences* 2005;26:631-8.
62. Castren E, Voikar V, Rantamaki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Current Opinion in Pharmacology* 2007; 7:18-21.
63. Katoh-Semba R, Wakako R, Komari T et al. Age-related changes in BDNF levels in human serum: differences between autism cases and normal control. *Int. J. Dev Neuroscience* 2007;25:367-72.
64. Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, Kumakiri C, Koizumi H, Okamura N, Mitsumori M, Komatsu N, Iyo M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biol Psychiatry* 2003;54:485-90.
65. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging* 2005;26:115-23.
66. Kim TS, Kim DJ, Lee H, Kim YK. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in chronic smokers following unaided smoking cessation. *Neuroscience Letters* 2007;423:53-57.
67. Lang UE, Sander T, Lohoff FW et al. Association of the met66 allele of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) with smoking. *Psychopharmacology* 2007;190:433-9.
68. El-Gharbawy AH, Adler-Wailes DC, Mirch MC, Theim KR, Ranzenhofer L, Tanofsky-Kraff M, Yanovski JA. Serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in lean and overweight children and adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91:3548-52.
69. Zhang XY, Zhou DF, Wu GY, Cao LY, Tan YL, Haile CN, Li J, Lu L, Kosten TA, Kosten TR. BDNF levels and genotype are associated with antipsychotic-induced weight gain in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* Nov 2007:1-6.
70. Monteleone P, Tortorella A, Martidis V, Serritella C, Fuschino A, Maj M. Opposite changes in the serum brain-derived neurotrophic

- factorin Anorexia Nervosa and obesity. *Psychosomatic Medicine* 2004;66:744-8.
71. Nakazato M, Hashimoto K, Yoshimura K, Hashimoto T, Shimizu E, Iyo M. No change between serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006;30:1117-21.
  72. Begliomini S, Casarosa E, Pluchino N, Lenzi E, Centofanti M, Freschi L, Pieri M, Genazzani AD, Luisi S, Genazzani AR. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Human Reproduction* 2007;22:995-1002.
  73. Scharfman HE, MacLusky NJ. Estrogen and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in hippocampus: Complexity of steroid hormone-growth factor interactions in the adult CNS. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2006;27:415-35.
  74. Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, Hartvig P, Aznar S, Knudsen GM. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: Methodological aspects and demographical data. *Brain Research Bulletin* 2007;73:143-9.
  75. McCusker RH, McCrea K, Zunich S, Dantzer R, Broussard SR, Johnson RW, Kelley KW. Insulin-like growth factor-I enhances the biological activity of brain-derived neurotrophic factor on cerebrocortical neurons. *Journal of Neuroimmunology* 2006;179:186-90.
  76. Laron Z. Insulin-like growth 1(IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol* 2001;54:311-6.
  77. O'Connor JC, McCusker RH, Strle K, Johnson RW, Dantzer R, Kelley KW. Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: At the interface of immunology and endocrinology. *Cellular Immunology* 2008;252: 91-110.
  78. Hoshaw BA, Malberg JE, Lucki I. Central administration of IGF-1 and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res* 2005;1037: 204-8.
  79. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. A neural signaling triumvirate that influences ageing and age-related disease: insulin/IGF-I, BDNF and serotonin. *Ageing Research Reviews* 2004;3: 445-64.
  80. Franz B, Buysse DJ, Cherry CR, Gray NS, Grochocinski VJ, Frank E, Kupfer DJ. Insulin-like growth factor 1 and growth hormone binding protein in depression: a preliminary communication. *Journal of Psychiatric Research* 1999;33:121-7.
  81. Zalsman G, Oquendo MA, Greenhill L, Goldberg PH, Kamali M, Martin A, Mann JJ. Neurobiology of depression in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2006;15: 843-68.
  82. Coplan JD, Wolk SI, Goetz RR, Ryan ND, Dahl RE, Mann JJ, Weissman MM. Nocturnal growth hormone secretion studies in adolescents with or without major depression re-examined:

- integration of adult clinical follow-up data. *Biol Psychiatry*. 2000;47:594-604.
83. Ryan ND, Birmaher B, Perel JM, Dahl RE, Meyer V, al-Shabbout M, Iyengar S, Puig-Antich J. Neuroendocrine response to L-5-hydroxytryptophan challenge in prepubertal major depression. Depressed vs normal children. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:843-51.
  84. Dahl RE, Birmaher B, Williamson DE, Dorn L, Perel J, Kaufman J, Brent DA, Axelson DA, Ryan ND. Low growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in child depression. *Biol Psychiatry* 2000;48:981-8.
  85. Birmaher B, Dahl RE, Williamson DE, Perel JM, Brent DA, Axelson DA, Kaufman J, Dorn LD, Stull S, Rao U, Ryan ND. Growth hormone secretion in children and adolescents at high risk for major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:867-72.
  86. Ryan ND, Dahl RE, Birmaher B, Williamson DE, Iyengar S, Nelson B, Puig-Antich J, Perel JM. Stimulatory tests of growth hormone secretion in prepubertal major depression: depressed versus normal children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33(6):824-33.
  87. E el E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri* 2002;4:35-50
  88. Brown RP, Stoll PM, Stokes PE. Adrenocortical hyperactivity in depression: effects of agitation, delusions, melancholia, and other illness variables. *Psychiatry Res* 1987;23:167-78.
  89. Tryka AR, Carpenter LL, Carvalho JP, Price LH. Biomarkers in the human stress system: Do they signal risk for depression? *Medicine&Health/Rhode Island*; May 2006;89:180-3.
  90. Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Mol Psychiatry* 2002;7(2):140-56.
  91. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Martin DJ. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression--IV. Pituitary-thyroid axis activity in patients and matched control subjects. *Psychoneuroendocrinology*. 1987;12:333-47.
  92. Sokolov ST, Kutcher SP, Joffe RT. Basal thyroid indices in adolescent depression and bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994 ;33:469-75.
  93. Dorn LD, Dahl RE, Birmaher B, Williamson DE, Kaufman J, Frisch L, Perel JM, Ryan ND. Baseline thyroid hormones in depressed and non-depressed pre- and early-pubertal boys and girls. *J Psychiatr Res* 1997;31:555-67.
  94. Hardan A, Birmaher B, Williamson DE, Dahl RE, Ambrosini P, Rabinovich H, Ryan ND. Prolactin secretion in depressed child. *Biol Psychiatry* 1999;46:506-11.
  95. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF. Duygudurum Bozuklukları (Çeviri editörü: Oral ET). 1. Baskı, İstanbul: Sigma Publishing; 2007.

96. Covacks M. The Children Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacological Bulletin* 1985;21:995-8
97. Öy B. Çocukluk Depresyonu Derecelendirme Ölçe i: Sa lıklı ve Çocuk Ruh Sa lı ı Klini ine Ba vuran Çocuklarda Uygulanması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1991;2:137-40.
98. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RD. STAI Manual. Palto Alto, Calif:Consulting Psychologist Pres;1970.
99. Öner N, Le Compte A (ed). Süreksiz durumluluk/ sürekli kaygı envanteri el kitabı. kinci baskı. stanbul: Bo aziçi Üniversitesi Yayınları 1985:1-26.
100. Derogatis LR. The Brief Symptom Inventory–BSI administration, scoring and procedures manual II. Clinical Psychometric Research Inc 1992, USA.
101. ahin NH, Durak A, U urta S. Kısa Semptom Envanteri (KSE): Ergenler için Kullanımının Geçerlilik, Güvenilirlik ve Faktör Yapısı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13:125–135.
102. Upadhyaya HP, Deas D, Brady KT, Kruesi M. Cigarette smoking and psychiatric comorbidity in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 ;41(11):1294-305.
103. Sullivan P, Wilson D, Mulder R, Joyce P. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in major depression. *Acta Psychiatry Scand* 1997;95:370-8.
104. Ba terzi AD, Yazici K, Aslan E, Delialio lu N, Ta delen B, Acar T, Yazici A. Effects of fluoxetine and venlafaxine on serum brain derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2009;16:1-5.
105. Demers LM. Pituitary Function. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3th Edition. Philadelphia Saunders Company;1999.

## EKLER

EK-1A

### HASTA GRUBU ONAM FORMU

#### HASTA GRUBU Ç N AYDINLATILMI ONAM FORMU:

**ÇALI MANIN BA LI I:** Depresif Bozukluk tanısı almı olan, 12-18 ya arası çocuk ve ergenlerde serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerinin incelenmesi.

**GÖNÜLLÜNÜN ADI:** Sayın.....

**GÖNÜLLÜNÜN VEL S N N/VAS S N N ADI:**

Sayın.....

**ÇALI MANIN ÇER K VE AMACI :** Bu çalı ma depresyonu olan çocuk ve ergenlerin kanlarında bulunan, beyinden salgılanan ve beyin hücrelerinin ya amasını sa layan bir hormonun seviyelerini ara tırmak için yapılmaktadır. Bu çalı ma için sizden 2 çorba ka ı ı (5 ml) miktarında kolunuzdan kan alınacaktır. Ayrıca size yarım saat kadar bir sürede doldurabilece iniz psikolojik testler uygulanacaktır. Bunun yanında sizin fiziksel ve psikiyatrik muayeneleriniz yapılacaktır. Sizin kan ve psikolojik testlerinizden elde etti imiz sonuçları, sa lıklı çocuk ve ergenlerde yapılan aynı testlerin sonuçlarıyla kar ıla tıraca ız. Böylece çocuk ve ergenlerdeki depresyonun do asını anlamamıza katkıda bulunmu olacaksınız.

#### ZLENECEK OLAN YÖNTEMLER N AÇIKLANMASI:

##### A. DENEYSEL LEMLER VE TEDAV

Sizden alınan kanlar Uluda Üniversitesi biyokimya laboratuvarında makinelerde ölçülecektir. Psikolojik testler ise tarafımızdan de erlendirilecektir. Size çalı ma amaçlı herhangi bir ilaç verilmeyecektir.

##### B. ÇALI MANIN TAHM N ED LEN SÜRES VE KATILMASI BEKLENEN GÖNÜLLÜ SAYISI

Bütün deneklerin de erlendirilip, psikolojik ve laboratuvar testlerinin sonuçlanması tahminlerimize göre 6 ay kadar sürecektir. Sizden çalı ma amaçlı olarak 1 saat civarında bir süre ayırmanız istenecektir. Çalı maya katılması beklenen hasta sayısının 30 civarında, sa lıklı kontrol grubunun da 30 civarında olması beklenmektedir.



**BU ÇALIŞMANIN GETİRELECEĞİ OLUMLU NOKTALAR :**

Bu çalışmadaki muayene ve tetkikler için sizden/çocuğunuzdan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışma sonucu elde edeceğimiz bilgiler, çocuk ve ergenlerdeki depresyonun doğasını ve nasıl oluştuğunu anlamamıza katkı sağlayacaktır. Böylece bütün çocuk ve ergenlerin ruhsal sağlığının korunmasına ve hastalıklarının tedavisine bilim insanları olarak yardımcı olmamıza destek vermiş olacaksınız.

**YUKARIDA AÇIKLANAN ÇALIŞMADA ESNASINDA UYGULANACAK****OLAN RİSKLER VE TEDAVİLERİN GÖNÜLLÜYE GETİRİLECEĞİ EK RİSKLER VE RAHATSIZLIKLAR:**

Çalışma sırasında size/çocuğunuza herhangi bir zarar gelmesi beklenmemektedir. Denekler sadece koldan kan alma sırasında azıcık bir acı hissedebilirler.

**KATILMA VE ÇIKMA :**

Çalışmaya katılmak tamamen sizin kendinizin ve ailenizin onayına bağlıdır. Her bir katılımcı istedikleri zaman hiçbir kayba uğramadan çalışmadan çıkma hakkına sahiptir. Çalışmadan çıkmak isteyen katılımcı herhangi bir cezaya uğramayacaktır ve sahip oldukları tedavi haklarından herhangi bir kayba uğramayacaklardır. Ayrıca çalışmayı yürüten doktorlar gerekli görüldüğünde herhangi bir deneği çalışmadan bırakma hakkına sahiptir.

**MASRAFLAR :**

Çalışma için sizden ve çocuğunuzdan herhangi bir ücret talep edilmesi söz konusu değildir.

**G Z L L K :**

Çalı ma esnasındaki muayene ve test sonuçları, deneklerin kimlik bilgileri, çalı mayı yürütenler dı ında kimse tarafından ö renilmeyecek, tamamıyla gizli tutulacaktır. Ancak kanuni bir zorunluluk halinde kayıtlar yalnızca yetkili kurum ve/veya kurulu lar tarafından inceleyebilecektir.

Ben, .....,  
[gönüllünün adı,soyadı **Kendi el yazısı ile**] yukarıdaki metni okudum ve katılmam istenen çalı manın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime dü en sorumlulukları tamamen anladım. Çalı ma hakkında soru sorma ve tartı ma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalı manın muhtemel riskleri ve faydaları açıklandı.

Bu çalı mayı istedi im zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabilece imi ve bıraktı m zaman tedavimi üstlenenlerin herhangi bir ters tutumu ile kar ıla mayaca ımı anladım.

Bu ko ullarda söz konusu Klinik Ara tırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

**Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)****Adı-Soyadı:**

.....  
....

**mzası** :

.....  
....

**Adresi:**

.....  
.....

**(varsa Telefon No, Faks No):**

.....

**Tarih (gün/ay/yıl) :** ...../...../.....

**Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar çin****Veli veya Vasisinin (Kendi el yazısı ile)**

**Adı-Soyadı** :

.....  
....

**mzası** :  
.....  
.....

**Adresi:**  
.....  
.....

**(varsa Telefon No, Faks No):**  
.....

**Tarih (gün/ay/yıl) :** ...../...../.....

**Açıklamaları Yapan Ara tırıcının (Doktorun)**

**Adı-Soyadı**  
:.....  
.....

**mzası**  
:.....  
.....

**Tarih (gün/ay/yıl) :** ...../...../.....

**Onay Alma İemine Ba ndan Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kurulu Görevlisinin**

**Adı-  
Soyadı:**.....  
.....

**mzası:**.....  
.....

**Görevi:**.....  
.....

**Tarih (gün/ay/yıl) :** ...../...../.....

**Bu çalı ma U.Ü. Tıp Fakültesi "Tıbbi Ara tırma Etik Kurulu" tarafından onaylanmı tır.**

Onay Tarihi:  
Onay No:

Not: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacaktır

## KONTROL GRUBU ONAM FORMU

### KONTROL GRUBU ÇALIŞMA AYDINLATILMI ONAM FORMU:

**ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI:** Depresif Bozukluk tanısı almış olan, 12-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerinin incelenmesi.

**GÖNÜLLÜNÜN ADI:** Sayın.....

**GÖNÜLLÜNÜN VELİSİNİN/VASİSİNİN ADI:**

Sayın.....

**ÇALIŞMANIN ÇERÇİVE VE AMACI :** Bu çalışmada depresyonu olan çocuk ve ergenlerin kanlarında bulunan, beyinden salgılanan ve beyin hücrelerinin yaşlanmasını sağlayan bir hormonun seviyelerini arttırmak için yapılmaktadır. Bu çalışmada sizde depresyon bulunmadığından dolayı, siz kontrol grubunu oluşturacaksınız. Sizden 1 çorba kaşığı miktarında (5 ml) kolunuzdan kan alınacaktır. Ayrıca size yarım saat kadar bir sürede doldurabileceğiniz psikolojik testler uygulanacaktır. Bunun yanında sizin fiziksel ve psikiyatrik muayeneleriniz yapılacaktır. Sizin kan ve psikolojik testlerinizden elde ettiğimiz sonuçları depresyondaki hastaların sonuçları ile karşılaştıracaktır. Böylece depresyonu bulunan çocuk ve ergenlerin hastalıklarının doğasını anlamamıza katkıda bulunmuş olacaksınız.

### ZULMENECEK OLAN YÖNTEMLERİN AÇIKLANMASI:

#### A. DENEYSEL YÖNTEMLER VE TEDAVİ

Sizden alınan kanlar Uluda Üniversitesi biyokimya laboratuvarında makinalarda ölçülecektir. Psikolojik testler ise tarafımızdan değerlendirilecektir. Size çalışmada amaçlı herhangi bir ilaç verilmeyecektir.

#### B. ÇALIŞMANIN TAHMİN EDİLEN SÜRESİ VE KATILMASI BEKLENEN GÖNÜLLÜ SAYISI

Bütün deneklerin değerlendirilip, psikolojik ve laboratuvar testlerinin sonuçlanması tahminlerimize göre 6 ay kadar sürecektir. Sizden çalışmada amaçlı olarak 1 saat civarında bir süre ayırmanız istenecektir. Çalışmaya katılması beklenen hasta sayısının 30 civarında, sağlıklı kontrol grubunun da 30 civarında olması beklenmektedir.

**BU ÇALIŞMANIN GETİRECEĞİ OLUMLU NOKTALAR :**

Bu alı madaki muayene ve tetkikler için sizden/çocu unuzdan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Çalı ma sonucu elde edece imiz bilgiler, ocuk ve ergenlerdeki depresyonun do asını ve nasıl olu tu unu anlamamıza katkı sa layacaktır. Böylece bütün ocuk ve ergenlerin ruhsal sa lı ının korunmasına ve hastalıklarının tedavisine bilim insanları olarak yardımcı olmamıza destek vermi olacaksınız.

**YUKARIDA AÇIKLANAN ÇALI MA ESNASINDA UYGULANACAK OLAN LEM VE TEDAV LER N GÖNÜLLÜYE GET REB LECE EK R SK VE RAHATSIZLIKLAR:**

Çalı ma sırasında size/çocu unuza herhangi bir zarar gelmesi beklenmemektedir. Denekler sadece koldan kan alma sırasında azıcık bir acı hissedebilirler.

**KATILMA VE ÇIKMA :**

Çalı maya katılmak tamamen sizin kendinizin ve ailenizin onayına ba lıdır. Her bir katılımcı istedikleri zaman hiçbir kayba u ramadan çalı madan çıkma hakkına sahiptir. Çalı madan çıkmak isteyen katılımcı herhangi bir cezaya u ramayacaktır ve sahip oldukları tedavi haklarından herhangi bir kayba u ramayacaklardır. Ayrıca alı mayı yürüten doktorlar gerekli görüldü nde herhangi bir dene i çalı ma dı ı bırakma hakkına sahiptir.

**MASRAFLAR :**

Çalı ma için sizden ve çocu unuzdan herhangi bir ücret talep edilmesi sözkonusu de ildir.

**G Z L L K :**

Çalı ma esnasındaki muayene ve test sonuçları, deneklerin kimlik bilgileri, çalı mayı yürütenler dı ında kimse tarafından  renilmeyecek, tamamıyla gizli tutulacaktır. Ancak kanuni bir zorunluluk halinde kayıtlar yalnızca yetkili kurum ve/veya kurulu lar tarafından inceleyebilecektir.

Ben, .....,  
[gönüllünün adı,soyadı **Kendi el yazısı ile**] yukarıdaki metni okudum ve katılmam istenen çalı manın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime dü en sorumlulukları tamamen anladım. Çalı ma hakkında soru sorma ve tartı ma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalı manın muhtemel riskleri ve faydaları açıklandı. Bu çalı mayı istedi im zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabilece imi ve bıraktı im zaman tedavimi üstlenenlerin herhangi bir ters tutumu ile kar ıla mayaca ımı anladım.

Bu ko ullarda söz konusu Klinik Ara tırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

**Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)**

**Adı-Soyadı:**

.....  
.....

**imzası**

.....  
.....

**Adresi:**

.....  
.....

**(varsa Telefon No, Faks No):**

.....

**Tarih (gün/ay/yıl) : ...../...../.....**

**Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar için**

**Veli veya Vasisinin (Kendi el yazısı ile)**

**Adı-Soyadı**

.....  
.....

**imzası**

.....  
.....

**Adresi:**

.....  
.....

**(varsa Telefon No, Faks No):**

.....

**Tarih (gün/ay/yıl) :** ...../...../.....

**Açıklamaları Yapan Ara tırıcının (Doktorun)**

**Adı-Soyadı**

.....  
.....

**mzası**

.....  
.....

**Tarih (gün/ay/yıl) :** ...../...../.....

**Onay Alma İemine Ba ından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kurulu Görevlisinin**

**Adı-**

**Soyadı:**.....  
.....

**mzası:**.....

.....

**Görevi:**.....

.....

**Tarih (gün/ay/yıl) :** ...../...../.....

**Bu çalı ma U.Ü. Tıp Fakültesi "Tıbbi Ara tırma Etik Kurulu" tarafından onaylanmı tır.**

Onay Tarihi:

Onay No:

Not: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacaktır.

EK-2A

**HASTA GRUBU KABUL EDİLMESİ VE HARİÇ TUTULMA  
FORMU**

Hasta Adı/Soyadı: .....  
Doğum Tarihi gün/ay/yıl: ..... / ..... / .....  
Protokol No: .....

**Çalışmanın Başlığı: ÇRS-2008-07-T-YT-EE**  
Depresif Bozukluk tanısı almış olan 12-18 yaş  
arası çocuk ve ergenlerde serum Beyin Kaynaklı  
Nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerinin  
incelenmesi.....

**Gönüllülerin (Hasta grubu) Çalışmaya Kabul Edilme (Dahil Edilme)  
Kriterleri**

1. 12-18 yaş arası çocuk ve ergen mi?	Evet	Hayır
2. Depresif Bozukluk tanısı almış mı?	Evet	Hayır
3. Kendisi çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve Velisi/vasisi onam vermiştir.	Evet	Hayır

**Gönüllülerin Çalışmadan Hariç Tutulma (Dışlanma) Kriterleri**

1. DB ve epileptik edebilecek Yaygın Anksiyete Bozukluğu dışında psikiyatrik hastalık öyküsü var mı?	Evet	Hayır
2. Kronik sistemik ve nörolojik hastalık öyküsü var mı?	Evet	Hayır
3. Son 3 haftadır herhangi bir psikiyatrik ilaç alımı var mı?	Evet	Hayır
4. Madde ve alkol kötüye kullanımı/bağımlılığı var mı?	Evet	Hayır

Yardımcı araştırmacı: Dr.Erman Esnafoğlu

mza:

Araştırma Sorumlusu: Yrd.Doç.Dr.Yeşim Taneli

mza:



EK-2B

## KONTROL GRUBU KABUL EDİLMEME VE HARİÇ TUTULMA FORMU

Hasta Adı/Soyadı: .....  
Doğum Tarihi gün/ay/yıl: ..... / ..... / .....  
Protokol No: .....

**Çalışmanın Başlığı: ÇRS-2008-07-T-YT-EE**  
Depresif Bozukluk tanısı almış olan 12-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerinin incelenmesi.....

### Gönüllülerin (Kontrol grubu) Çalışmaya Kabul Edilme (Dahil Edilme) Kriterleri

- |   |      |       |
|---|------|-------|
| 1. 12-18 yaş arası çocuk ve ergen mi?                                       | Evet | Hayır |
| 2. Kendisi çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve Velisi/vasisi onam vermiştir. | Evet | Hayır |

### Gönüllülerin Çalışmadan Hariç Tutulma (Dışlanma) Kriterleri

- |   |      |       |
|---|------|-------|
| 1. Herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü var mı?           | Evet | Hayır |
| 2. Kronik sistemik ve nörolojik hastalık öyküsü var mı?       | Evet | Hayır |
| 3. Son 3 haftadır herhangi bir psikiyatrik ilaç alımı var mı? | Evet | Hayır |
| 4. Madde ve alkol kötüye kullanımı/bağımlılığı var mı?        | Evet | Hayır |

Yardımcı araştırmacı: Dr.Erman Esnafoğlu

İmza:

Araştırma Sorumlusu: Yrd.Doç.Dr.Yeşim Taneli

İmza:

**EK-3****SOSYODEMOGRAFİK FORM**  
**DEPRESYON BOZUKLUK TANISI ALMI OLAN 12-18 YAŞ ARASI ÇOCUK**  
**VE ERGENLERDE SERUM BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR**  
**İNCELEMESİ****SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU**

Tarih:...../...../.....

Sıra No:

Ad ve Soyad:

Protokol No:

Veli/Vasinin Adı ve Soyadı:

Çalı maya karde i katılıyorsa,

Karde in Adı ve Soyadı:

Karde in Protokol No'su:

Adres:

Telefon (ev ve cep):

Kovaks Depresyon Ölçe i Puanı:

--	--

STAI-1 Anlık Anksiyete Ölçe i

--	--

Puanı:

STAI-2 Süreklilik Anksiyete

--	--

Ölçe i Puanı:

Kısa semptom Envanteri Sonucu: Depresyon:

Anksiyete:

Olumsuz Benlik:

Somatizasyon:

Hostilite:

Boy:.....cm

Kilo.....kg

BMI:.....

1. Doğum Tarihi: / / . Ay cinsinden ya ı:

2. Cinsiyet:

1. Kız

2. Erkek

3. Doğum Yeri: (.....)

1. Köy

2. Kasaba

3. İlçe

4. İl

4. Karde Sayısı:

1. Yok

2. 1

3. 2

4. 3

5. 4

6. 5 ve üzeri

5. Öğrenim Durumu:

1. Okula gitmiyor                      2. İlköğretim                      3. Lise                      Sınıfı:
6. Ailenin tipi:  
1. Çekirdek aile                      2. Geni aile                      3. Dağınık aile                      4. Kurumda  
yaşıyor
7. Çocuk kiminle yaşıyor:  
1. Anne ve baba ile                      2. Anne ile                      3. Baba ile                      4. Akrabalarının  
yanında                      5. Kurumda
8. Çocuğun yanında yaşadığı yakınları öz mü üvey mi:  
1. Öz                      2. Üvey
9. Ailenin eğitim durumu:                      Anne                      Baba  
1. Okuma yazması yok  
2. Okuma yazması var  
a. İlkokul mezunu  
b. Ortaokul mezunu  
c. Lise mezunu  
d. Yüksekokul- üniversite mezunu
9. Anne ve babanın mesleği                      Anne                      Baba  
1. Çalışmıyor  
2. Çiğci  
3. Memur  
4. Emekli  
5. Serbest Meslek
10. Ailenin toplam aylık geliri:  
1. 400 YTL ve altı                      2. 401- 800 YTL arası                      3. 801-1200 YTL arası  
4. 1201-1400 YTL arası                      5. 1401 YTL ve üzeri
11. Sigara kullanımı var mı, varsa günde ne kadar kullanılıyor.  
1. Evet Sayısı:...../gün                      2. Hayır.
12. Bayanlar adet görüyor mu:  
1. Evet                      2. Hayır
13. Adet görüyorsa kaç yaşından beri :.....yaş .
14. Şu anda en son adet bitiminden itibaren kaç gün geçti: .....gün.
15. Son imdiye kadar herhangi bir intihar girişiminde bulunulmuş mu? Bulunulduysa kaç  
tane?  
1. Evet .....kez                      2. Hayır

#### EK-4

### KOVAKS DEPRESYON ÖLÇE

Adı soyadı:

Cinsiyeti:

Do um tarihi:

Okul:

Sınıf:

Tarih:

A a ıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatlice okuyunuz. Her grup için, bugün dahil son iki hafta içinde size en uygun olan cümlenin yanındaki numarayı daire içine alınız.

A)

- 1- Kendimi arada sırada üzgün hissederim.
- 2- Kendimi sık sık üzgün hissederim.
- 3- Kendimi her zaman üzgün hissederim.

B)

- 1- lerim hiçbir zaman yolunda gitmeyecek
- 2- lerimin yolunda gidip gitmeyece inden emin de ilim.
- 3- lerim yolunda gidecek.

C)

- 1- lerimin ço unu do ru yaparım.
- 2- lerimin ço unu yanlış yaparım.
- 3- Her eyi yanlış yaparım.

D)

- 1- Birçok eyden hoşlanırım.
- 2- Bazı eylerden hoşlanırım.
- 3- Hiçbir eyden hoşlanmam.

E)

- 1- Her zaman kötü bir çocu um.
- 2- Ço u zaman kötü bir çocu um
- 3- Arada sırada kötü bir çocu um.

F)

- 1- Arada sırada ba ıma kötü bir eylerin gelece ini dü ünürüm.
- 2- Sık sık ba ıma kötü bir eylerin gelece inden endişelenirim.
- 3- Ba ıma çok kötü eyler gelece inden eminim.

G)

- 1- Kendimden nefret ederim.
- 2- Kendimi be enmem.
- 3- Kendimi be enirim.

H)

- 1- Bütün kötü şeyler benim hatam.
- 2- Kötü şeylerin bazıları benim hatam.
- 3- Kötü şeyler genellikle benim hatam değil.

I)

- 1- Kendimi öldürmeyi düşünmem.
- 2- Kendimi öldürmeyi düşünürüm ama yapmam.
- 3- Kendimi öldürmeyi düşünüyorum.

J)

- 1- Her gün içimden ağlamak gelir.
- 2- Birçok günler içimden ağlamak gelir.
- 3- Arada sırada içimden ağlamak gelir.

K)

- 1- Her şey her gün beni sıkır.
- 2- Her şey sık sık beni sıkır.
- 3- Her şey arada sırada beni sıkır.

L)

- 1- İnsanlarla beraber olmaktan hoşlanırım.
- 2- Çoğu zaman insanlarla birlikte olmaktan hoşlanmam.
- 3- Hiçbir zaman insanlarla birlikte olmaktan hoşlanmam.

M)

- 1- Herhangi bir şey hakkında karar veremem.
- 2- Herhangi bir şey hakkında karar vermek zor gelir.
- 3- Herhangi bir şey hakkında kolayca karar veririm.

N)

- 1- Güzel/yakışıklı sayılırım.
- 2- Güzel/yakışıklı olmayan yanlarım var.
- 3- Çirkinim.

O)

- 1- Okul ödevlerimi yapmak için her zaman kendimi zorlarım.
- 2- Okul ödevlerimi yapmak için çoğu zaman kendimi zorlarım.
- 3- Okul ödevlerimi yapmak sorun değil.

P)

- 1- Her gece uyumakta zorluk çekerim.
- 2- Birçok gece uyumakta zorluk çekerim.
- 3- Oldukça iyi uyurum.

Q)

- 1- Arada sırada kendimi yorgun hissedirim.
- 2- Birçok gün kendimi yorgun hissedirim.
- 3- Her zaman kendimi yorgun hissedirim.

P)

- 1- Hemen her gün canım yemek yemek istemez.
- 2- Ço u gün canım yemek yemek istemez.
- 3- Oldukça iyi yemek yerim.

R)

- 1- A rı ve sızılardan endi e etmem.
- 2- Ço u zaman a ır ve sızılardan endi e ederim
- 3- Her zaman a rı ve sızılardan endi e ederim.

S)

- 1- Kendimi yalnız hissetmem
- 2- ço u zaman kendimi yalnız hissederim.
- 3- Her zaman kendimi yalnız hissederim.

)

- 1- Okuldan hiç ho lanmam.
- 2- Arada sırada okuldan ho lanırım.
- 3- Ço u zaman okuldan bo lanırım.

T)

- 1- Birçok arkada ım var.
- 2- Birçok arkada ım var ama daha fazla olmasını isterdim.
- 3- Hiç arkada ım yok.

U)

- 1- Okul ba arım iyi.
- 2- Okul ba arım eskisi kadar iyi de il.
- 3- Eskiden iyi oldu um derslerde çok ba arısızım.

U)

- 1- Hiçbir zaman di er çocuklar kadar iyi olamıyorum.
- 2- E er istersem di er çocuklar kadar iyi olurum.
- 3- Di er çocuklar kadar iyiyim.

V)

- 1- Kimse beni sevmez.
- 2- Beni seven insanların olup olmadı ından emin de ilim.
- 3- Beni seven insanların oldu undan eminim.

Y)

- 1- Bana söyleneni genellikle yaparım.
- 2- Bana söyleneni ço u zaman yaparım.
- 3- Bana söyleneni hiçbir zaman yapmam.

Z)

- 1- nsanlarla iyi geçinirim.
- 2- nsanlarla sık sık kavga ederim.
- 3- nsanlarla her zaman kavga ederim.

## EK-5

### **DURUMLULUK- SÜREKLİ KAYGI ENVANTER (STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY- STAI-I, STAI-II)**

#### **STAI -1**

#### **KENDİNDE ERLENDİRME FORMU**

CD. Spielberger, R.L. Gorsuch ve R. Lushene tarafından İngilizce olarak geliştirilmiş ve Hacettepe Üniversitesi Psikoloji bölümünde Necla ÖNER ve Ayhan LECOMPTE tarafından Türkçeye adapte edilmiştir.

**YÖNERGE:** Aşağıda kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o **anda** nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin **anında** nasıl hissettiğinizi gösteren cevabınızı üretleyin.

	<b>Hiç</b>	<b>Biraz</b>	<b>Çok</b>	<b>Tamamıyla</b>
1. u anda sakinim	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Kendimi emniyette hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
3. u anda sinirlerim gergin	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Pişmanlık duygusu içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
5. u anda huzur içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
6. u anda hiç keyfim yok	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Başına geleceklerden endişe ediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
9. u anda kaygılıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
10. Kendimi rahat hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
11. Kendime güvenim var	(1)	(2)	(3)	(4)
12. u anda asabım bozuk	(1)	(2)	(3)	(4)
13. Çok sinirliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
14. Sinirlerimin çok gergin olduğunu	(1)	(2)	(3)	(4)
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
16. u anda halimden memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
17. u anda endişeliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
18. Heyecandan kendimi başına dönüştürmü	(1)	(2)	(3)	(4)
19. u anda sevinçliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
20. u anda keyfim yerinde	(1)	(2)	(3)	(4)

## EK-5 (devam)

### STAI-2

**YÖNERGE:** Aşağıdaki ifadelerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da **genel olarak** nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin **genel olarak** nasıl hissettiğinizi gösteren cevabınızı üretleyin.

	Hemen Hiç bir zaman	Bazen	Çok Zaman	Hemen Her zaman
21.Genellikle keyfim yerindedir	(1)	(2)	(3)	(4)
22.Genellikle çabuk yorulurum	(1)	(2)	(3)	(4)
23.Genellikle kolay ağlarım	(1)	(2)	(3)	(4)
24.Başkaları kadar mutlu olmak isterim	(1)	(2)	(3)	(4)
25.Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıtırım.	(1)	(2)	(3)	(4)
26.Kendimi yalnız hissederim	(1)	(2)	(3)	(4)
27.Genellikle sakin, kendime hakim ve sükunetliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
28.Güçlükleri yenemeyeceğim kadar biriktiklerini hissederim	(1)	(2)	(3)	(4)
29.Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
30.Genellikle mutluyum	(1)	(2)	(3)	(4)
31.Her şeyi ciddiye alır ve etkilenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
32.Genellikle kendime güvenim yoktur	(1)	(2)	(3)	(4)
33.Genellikle kendimi emniyette hissederim	(1)	(2)	(3)	(4)
34.Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım	(1)	(2)	(3)	(4)
35.Genellikle kendimi hüznü hissederim	(1)	(2)	(3)	(4)
36.Genellikle hayatımdan memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
37.Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder	(1)	(2)	(3)	(4)
38.Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırımki hiç unutamam	(1)	(2)	(3)	(4)
39.Aklı başında ve kararlı bir insanım	(1)	(2)	(3)	(4)
40.Son zamanlarda kafama takılan konular beni rahatsız eder	(1)	(2)	(3)	(4)



## EK-6

### KISA SEMPTOM ENVANTER

A a ıda, insanların bazen ya adıkları belirtilerin ve yakınmaların bir listesi verilmi tir. Listedeki her maddeyi lütfen dikkatle okuyun. Daha sonra o belirtinin S ZDE BUGÜN DAH L, SON B R HAFTADIR NE KADAR VAROLDUGUNU yandaki bölmede uygun olan yerde i aretleyin. Her belirti için sadece bir yeri i aretmeye ve hiçbir maddeyi atlamamaya özen gösterin. Yanıtlarınızı kur un kalemle i aretleyin. E er fikir de i tirerseniz ilk yanıtınızı silin.

Yanıtlarınızı a a ıdaki ölçe e göre de erlendirin:

Bu belirtiler son bir haftadır sizde ne kadar var?

0. Hiç yok
1. Biraz var
2. Orta derecede var
3. Epey var
4. Çok fazla var

1- İcinizdeki sinirlilik ve titreme hali	0	1	2	3	4
2- Baygınlık ve baş dönmesi	0	1	2	3	4
3- Bir başka kişinin sizin düşüncelerinizi kontrol edeceği fikri	0	1	2	3	4
4- Başınıza gelen sıkıntılardan dolayı başkalarının suçlu olduğu duygusu	0	1	2	3	4
5- Olayları hatırlamada güçlük	0	1	2	3	4
6- Çok kolayca kızıp öfkelenme	0	1	2	3	4
7- Göğüs bölgesinde ağrılar	0	1	2	3	4
8- Meydanlık yerlerden korkma duygusu	0	1	2	3	4
9- Yaşaminıza son verme duygusu	0	1	2	3	4
10- İnsanların çoğuna güvenilemeyeceği hissi	0	1	2	3	4
11- İştahta bozukluklar	0	1	2	3	4
12- Hiçbir nedeni olmayan ani korkular	0	1	2	3	4
13- Kontrol edemediğiniz duygu patlamaları	0	1	2	3	4
14- Başka insanlarla beraberken bile yalnızlık hissetmek	0	1	2	3	4
15- İşleri bitirme konusunda kendini engellenmiş hissetmek	0	1	2	3	4
16- Yalnızlık hissetmek	0	1	2	3	4
17- Hüzünlü, kederli hissetmek	0	1	2	3	4
18- Hiçbir şeye ilgi duymamak	0	1	2	3	4
19- Ağlamaklı hissetmek	0	1	2	3	4
20- Kolayca incinebilme, kırılmak	0	1	2	3	4
21- İnsanların sizi sevmediğine, kötü davrandığına inanmak	0	1	2	3	4
22- Kendini diğerlerinden daha aşağı görme	0	1	2	3	4
23- Mide bozukluğu, bunaltı	0	1	2	3	4
24- diğerlerinin sizi gözlediği ya da hakkınızda konuştuğu duygusu	0	1	2	3	4
25- Uykuya dalmada güçlük	0	1	2	3	4
26- Yaptığınız şeyleri tekrar tekrar doğru mu diye kontrol etmek	0	1	2	3	4
27- Karar vermede güçlük	0	1	2	3	4
28- Otobüs, tren, metro gibi umumi vasıtalarla seyahatlerden korkmam	0	1	2	3	4
29- Nefes darlığı, nefessiz kalmak	0	1	2	3	4
30- sıcak soğuk basmaları	0	1	2	3	4
31- Sizi korkuttuğu için bazı eşya, yer ya da etkinliklerden uzak kalmaya çalışmak	0	1	2	3	4
32- Kafanızın" bomboş" kalması	0	1	2	3	4
33- Bedeninizin bazı bölgelerinde uyuşmalar, karıncalanmalar	0	1	2	3	4
34- Günahlarınız için cezalandırılmanız gerektiği	0	1	2	3	4
35- gelecekle ilgili umutsuzluk duyguları	0	1	2	3	4
36- Konsantrasyonda (dikkati bir şey üzerinde toplama) güçlük	0	1	2	3	4
37- bedenin bazı bölgelerinde zayıflık ve güçsüzlük	0	1	2	3	4
38- Kendini gergin ve tedirgin hissetmek	0	1	2	3	4
39- Ölme ve ölüm üzerine düşünceler	0	1	2	3	4
40- Birini dövme, ona zarar verme, yaralama isteği	0	1	2	3	4

41- Bir şeyleri kırma, dökme isteği	0	1	2	3	4
42- Diğerlerinin yanındayken yanlış bir şeyler yapmamaya çalışmak	0	1	2	3	4
43- Kalabalıklarda rahatsızlık duymak	0	1	2	3	4
44- Bir başka insana hiç yakınlık duymamak	0	1	2	3	4
45- Dehşet ve panik nöbetleri	0	1	2	3	4
46- Sık sık tartışmaya girmek	0	1	2	3	4
47- Yalnız bırakıldığında / kalındığında sinirlilik hissetmek	0	1	2	3	4
48- Başarılarınız için diğerlerinden yeterince takdir görmemek	0	1	2	3	4
49- Yerinde duramayacak kadar tedirgin hissetmek	0	1	2	3	4
50- Kendini değersiz görmek	0	1	2	3	4
51- Eğer izin verirsiniz insanların sizi sömüreceği duygusu	0	1	2	3	4
52- Suçluluk duyguları	0	1	2	3	4
53- Aklınızda bir bozukluk olduğu fikri	0	1	2	3	4

## TE EKKÜR

Uzmanlık e itimim süresince klinik bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak mesleki geli imime büyük katkılar sa layan Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sa lı ı ve Hastalıkları Anabilim Dalı emekli ö retim üyesi Prof. Dr. Suna TANEL 'ye, Psikiyatri Anabilim Dalı Ba kanı Prof. Dr. Selçuk KIRLI'ya, Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Nöroloji Bilim Dalı Ba kanı Prof. Dr. Mehmet Sait OKAN'a te ekkürü bir borç bilirim. Ayrıca sadece rotasyon dönemi de il her ihtiyaç duydu umda bilgi ve tecrübelerini payla an Doç. Dr. Aslı SARANDÖL, Yard. Doç. Dr. Yusuf S VR O LU, Yard. Doç. Dr. Cengiz AKKAYA, Uzm. Dr. Saygın EKER ve Uzm. Dr. Özlem ÖZDEM R'e te ekkürlerimi sunarım.

Bunun yanında biyokimyasal parametrelerin çalı lmasında katkıları olan Biyokimya Anabilimdalı'ndan Prof.Dr. Melahat Dirican ve Dr.Emine Kırhan'a; istatistiksel analizde yardımcı olan Ar . Gör. Ça atay Büyükuysal'a te ekkür ederim. Yrd.Doç.Dr.Ye im Taneli tezimin danı manlı ını yapmı tır ve tezime GH ve IGF-1'in çalı lmasını eklemi tir. Tezimin finansal kayna ı Uluda Üniversitesi Bilimsel Ara tırma Projeleri Komisyonu tarafından sa lanmı tır.

Ayrıca uzmanlık e itimim süresince birlikte çalı tı m uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hem irelere ve tüm personele te ekkür ederim.

Hayatım boyunca daima yanımda olduklarını hissetti im ve desteklerini gördü üm canım aileme saygı, sevgi ve te ekkürlerimi sunarım.

Dr.Erman Esnafo lu

## ÖZGEÇM

1976 yılında İzmir'e doğdum. İlkokulu Ziya Gökalp İlkokulu'nda bitirdim. Ortaokulu İzmir Alsancak Ortaokul'unda, lise öğrenimimi ise İzmir Namık Kemal Lisesi'nde tamamladıktan sonra 1995 yılında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. Ekim 2001'de mezun oldum. Haziran 2002 ve Ocak 2004 arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Biyokimya ve Klinik Biyokimya asistanlığı yaptım. 05 Nisan 2004'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladım.

Erman Esnafoğlu