

## Serum leptin düzeyinin depresif bozukluk alt tipleriyle ilişkisi

Ömer GEÇİCİ,<sup>1</sup> Murat KULOĞLU,<sup>2</sup> Murad ATMACA,<sup>3</sup> A. Ertan TEZCAN,<sup>4</sup>  
Hikmet TUNÇKOL,<sup>5</sup> Bilal ÜSTÜNDAĞ<sup>6</sup>

---

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, depresif bozukluklarda DSM-III-R tanı ölçütlerindeki alt tiplerine göre serum leptin düzeyi ve leptinin depresif bozukluklar üzerine olası etkilerinin araştırılması amaçlandı. **Yöntem:** Çalışmaya 101 depresif bozukluğu olan hasta ve 35 sağlıklı kontrol alındı. Hastalar majör depresif epizod (MDE), distimik bozukluk (DB), başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk (BTADB) şeklinde gruplandırıldı. Hastalara DSM-III-R için yapılandırılmış klinik görüşme formu uygulanarak DSM-III-R'ye göre tanı konduktan sonra depresyonun şiddeti Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ile değerlendirildi. Hasta ve kontrollerde beden kitle indeksi (BKİ) ölçümüyle beraber 12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-09.00 saatlerinde serum leptin, kortizol, GH, insülin ve lipid profiline bakıldı. **Bulgular:** Majör depresif epizod, distimik bozukluk, başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk hasta grupları ve kontrol grubu arasında karşılaştırmalarda, serum leptin düzeyinin yanı sıra serum kortizol, GH, insülin, lipid profil düzeyleri yönünden de istatistiksel bir fark bulunmadı. Hasta ve kontrol gruplarında, serum leptin düzeyi ve BKİ arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulundu. **Tartışma:** Çalışmamızda depresif hasta gruplarında serum leptin düzeyinin etkilendiğini destekleyen anlamlı sonuçlar bulunmamıştır. (Anadolu Psikiyatri Dergisi 2004; 5:92-100)

**Anahtar sözcükler:** Depresyon, leptin, DSM-III-R

## The association between serum leptin and the subtypes of depressive disorder

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we planned to evaluate the association between serum leptin and depression (according to DSM-III-R subtypes). **Methods:** The study was consisted of 101 depressive patients and 35 healthy controls. The patients were assigned to subgroups as major depressive episode, dysthymic disorder, not other specified depressive disorder. The patients were assessed by structured clinical interview for DSM-III-R and then, Hamilton Depression Rating Scale was administered to all patients. Body mass index was calculated for all subjects. Fasting serum leptin, cortisol, GH, insulin and lipid levels were measured at 08.00-09.00. **Result:** With respect to serum leptin levels, there were no statistical differences among the patients with major depressive episode, dysthymic disorder, not other specified depressive disorder and controls. With respect to serum cortisol, GH, insulin, lipid profile, there were no statistical

---

<sup>1</sup> Yrd.Doç.Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, AFYON

<sup>2</sup> Doç.Dr., <sup>3</sup> Yrd.Doç.Dr., <sup>4</sup> Prof.Dr., <sup>5</sup> Arş.Gör.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ELAZIĞ

<sup>6</sup> Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, ELAZIĞ

**Yazışma adresi:** Dr. Ömer GEÇİCİ, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği (Pembe Hastane), AFYON  
E-posta: ogecici@hotmail.com

differences among the patient groups and between the patients and controls. In all patient groups and controls, there was strongly positive correlation between serum leptin levels and BMI. **Discussion:** We suggest that there was no relation between depressive subtypes and serum leptin levels. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2004; 5:92-100)

**Key words:** Depression, leptin, DSM-III-R

## GİRİŞ

Depresif bozuklukların oluşumunda en geçerli nöroendokrin bozukluk kuramı hipotalamus-pitüiter-adrenal (HPA) eksen aşırı aktivitesidir.<sup>1</sup> Depresyon olgularında kortizol aşırı salgılanması olabilir. Hayvan deneylerinde kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF) uygulanmasının uykusuzluk, iştahsızlık, libido azlığı ve anksiyete gibi belirtilerle giden depresyon tablosuna neden olduğu gösterilmiştir. Depresyonda kolinerjik kontrol altında olan büyüme hormonu (GH) da azalmaktadır. Ayrıca glukokortikoidlerin plazma leptin düzeyini artırdığı bilinmekte ve bu yolla stres karşısında ve depresyonda oluşan iştahsızlık ve kilo kaybının açıklanabileceği düşünülmektedir.<sup>2</sup> Bunun yanında leptinin CRF ve nöropeptid-Y (NPY) üzerinden duygulanımı etkileyebileceği ileri sürülmektedir.<sup>1</sup> Leptin, etkili olabilmesi için önemli bir hedef olan hipotalamusta bir protein olan NPY'nin üretimi üzerinde etkilidir.<sup>3</sup> NPY, kuvvetli bir iştah uyarıcısıdır. NPY'i m-RNA ekspresyonunu, insulin ve glukokortikoidler artırırken, leptin ve östrojen baskılamaktadır.<sup>4</sup> CRF santral olarak verildiğinde besin alımını ve kiloyu azaltır ve yapımı leptin ve insulin tarafından kısmen kontrol edilir.<sup>5</sup> Leptin, plazma ACTH ve kortizol düzeyi ile negatif bir korelasyon halindedir. Leptinin GH salgılanmasını da düzenlediği gösterilmiştir.<sup>6</sup>

Leptinin duygulanımın düzenlenmesinde etkisi olduğuna ilişkin iki görüş ileri sürülmektedir. Birincisi anksiyolitik aktivitesi olan NPY'nin<sup>7</sup> bazı aktivitelerinin leptin tarafından antagonize edilmesidir.<sup>8</sup> Bu leptinin anksiyojenik etkisini açıklamaktadır. İkinci olarak leptinin etkili olduğu ileri sürülen iştah kaybı ve kilo kaybının depresyonun önemli belirtilerinden olmasıdır.<sup>9</sup> Bu nedenle leptin bu düzeneğin bir parçası olabilir. Depresyon kilo kaybının en sık nedenlerinden biri<sup>10</sup> olduğu gibi, depresyon ve kilo kaybı işlevsel yetersizliğin önemli öncülleri olabilir.<sup>11</sup>

İntihar düşünceleri ve girişimleri depresyonun önemli belirti ve komplikasyonlarıdır. Depresyon olgularının %15'inin intihar sonucu ölmesinin yanı sıra, tüm intiharların %70'i depresyon olgu-

larıdır. Son zamanlarda serum lipid düzeylerindeki değişikliklerin intihar girişiminde etkili olduğu gündeme gelmiştir. Düşük serum total kolesterolün intihar girişimlerini, intiharları ve kazaları artırdığı rapor edilmiştir.<sup>12,13</sup> Ayrıca serum trigliserit düzeylerinde yüksekliğin depresyon ve intihar davranışını artırdığı bildirilmiştir.<sup>13</sup> Serum leptin derişimi ile total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit ve beden yağ oranı arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.<sup>14,15</sup> Bu nedenle leptinin, depresyondaki intihar niyeti ile ilişkisi olabilir.

Çalışmamızda bu bilgiler ışığında depresif bozuklukların alt tipleriyle serum leptin düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## YÖNTEM

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği'nde ve Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde tedavi gören 101 hasta alındı. DSM-III-R Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı (DSM-III-R) tanı ölçütlerine<sup>16</sup> göre depresif bozuklukların temel sınıflandırılması bakımından major depresif epizod (MDE), distimik bozukluk (DB), başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk (BTADB) şeklinde üç hasta grubu oluşturuldu. Polikliniğe sürücü belgesi için sağlık kurulu raporu almak amacıyla başvuran, 18 yaşını doldurmuş, 35 sağlıklı bireyden kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışmadan dışlama ölçütleri şunlardır:

1. Hastada herhangi bir organik hastalığın bulunması,
2. Sosyokültürel düzey, eğitim ya da dil sorunu nedeniyle tanısız nitelikli psikiyatrik görüşmenin yapılması ve sürdürülmesinde güçlük yaşanması,
3. Son bir ay içinde vardiyalı çalışma,
4. Son bir ay içinde deniz aşırı yolculuk yapmış olma,
5. Hastada ilaç, alkol ya da başka maddelerin kötüye kullanımının bulunması,
6. Kadınlarda oral kontraseptif kullanımı ya da

menopozda olma,

7. On sekiz yaşından küçük olma.

#### Çalışmada kullanılan araçlar

1. *Sosyodemografik Bilgi Formu*: Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış yarı yapılandırılmış bir sosyodemografik ve klinik bilgi formu kullanıldı. Bu form; yaş, medeni durum, meslek, eğitim durumu, cinsiyet, sosyoekonomik düzey, kardeş sayısı gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık süresi, aile öyküsü, başlangıç yakınmaları, kullandığı ilaçlar, işlevsellik düzeyi, boy, kilo ve beden kitle indeksi (BMI = Body Mass Index) gibi klinik verileri içermektedir.

2. *DSM-III-R Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi [Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID-I)]*: SCID-I, DSM-III-R sınıflandırmasına göre eksen I bozuklukların tanısı için geliştirilmiş yapılandırılmış bir görüşme formudur. Türkçe versiyonu Sorias ve arkadaşları<sup>17</sup> tarafından düzenlenmiştir.

3. *Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)*: Klinisyen tarafından tanı konduktan sonra depresyonun şiddetini ölçmek ya da belirti örüntüsünü saptamak için kullanılan, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Hamilton tarafından geliştirilen 17 maddeli ölçeğe, sonraki yıllarda bazı maddeler eklenerek 21 ve 24 maddeli ölçekler geliştirilmiştir. Depresif duygudurum, intihar, iş ve aktivitelerde yitim, yavaşlama (retardasyon), ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi alt gruplar bulunmaktadır. HDDÖ'de 0-2 arası üçlü ve 0-4 arası beşli Likert tipi puanlandırma şekilleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada 17 maddeli form kullanılmıştır. HDDÖ'ne göre toplam puan yorumlaması şöyledir: 0-7 puan, depresyon yok; 8-12 puan hafif düzeyde depresyon; 13-17 puan orta düzeyde depresyon; 18-29 puan majör depresyon ve 30-52 puan ağır majör depresyon şeklindedir (Hamilton 1960). HDDÖ, depresyonu olan hastaların depresyon düzeyini ölçmede sık kullanılan bir ölçektir ve ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları<sup>18</sup> tarafından yapılmıştır.

#### Biyokimyasal analizler

Leptin düzeylerinin saptanması için gece boyu 12

saatlik açlığın ardından heparinli tüplere kan alınarak serum elde edildi. Elde edilen serumlar çalışma zamanına kadar -25 °C'de saklandı ve ELISA kiti (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA) kullanılarak çalışıldı.

Serum total kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ölçümleri Randox kitleri kullanılarak (Randox Laboratories, San Francisco, USA) OLYMPUS AU600 marka otoanalizörde yapıldı. Serum insülin, büyüme hormonu ve kortizol DPC firması tarafından hazırlanan kitler (Diagnostik Products Corporation, Los Angeles, USA) ile ve IMMULITE adlı hormon analizörü kullanılarak çalışıldı.

#### Uygulama

Çalışmaya başlamak için etik kurul onayı alındı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm bireylerden, çalışmanın şekli ve amacı ayrıntılı şekilde anlatılarak imzalı onay alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerle psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubunda, SCID-I uygulanarak DSM-III-R tanı ölçütlerine göre, klinik görüşme ve aile anamnezi sonucunda tanısal değerlendirme yapıldı. Hasta grubuna ayrıca HDDÖ uygulandı. Bir psikiyatri uzmanı tarafından hastalar ikinci kez değerlendirilerek tanıları doğrulandı. Kontrol grubu ve hasta grubundan en az 12 saatlik bir açlık sonrası sabah saat 08.00-09.00 arasında kan örnekleri alındı.

#### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, sosyal bilimler için istatistik paketi (SPSS/PC 9.05 versiyonu, 1998) kullanılarak gerçekleştirildi. Sosyodemografik veriler ve biyokimyasal parametrelerin gruplar arası nominal değerlerin karşılaştırmalarında non-parametrik testlerden Pearson'un ki-kare testi ve Fisher Exact testi, sayısal değerlerin karşılaştırılmasında parametrik testlerden One-way ANOVA Post Hoc Tukey HSD testi ve Student-t testi kullanıldı. Verilerin birbirleriyle aralarındaki ilişkilerin istatistiksel analizinde, nominal değerler için Spearman Korelasyon testi, sayısal değerler için Pearson Korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel analizde iki-yönlü (two-tailed) varsayım testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmada elde edilen veriler ortalama±standard sapma (SD) şeklinde sunuldu.

**BULGULAR****Hasta ve kontrol grubunun özellikleri**

Çalışmaya 62 (%61.4) kadın ve 39 (%38.6) erkek olmak üzere toplam 101 hasta alınırken, 20 (%57.1) kadın ve 15 (%42.9) erkekten oluşan toplam 35 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu (Fisher'in exact testi için  $p=0.692$ ). Hasta grubunun yaş ortalaması  $34.12\pm 9.44$  iken, kontrol grubunun yaş ortalaması  $36.80\pm 10.07$  idi ( $t=1.423$ ,  $p=0.157$ ). Hasta grubuyla kontrol grubu BMI bakımından eşleştirildi (sırasıyla,  $25.00\pm 3.80$  ve  $25.44\pm 3.52$ ;  $t=0.597$ ,  $p=0.552$ ). Total hasta grubunun ortalama HDDÖ skoru  $25.59\pm 4.54$  idi (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol ve hasta gruplarında sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

Gruplar	Sayı	Yaş	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	HDDÖ	Cinsiyet		İlaç kullanımı	
					Kadın Sayı(%)	Erkek Sayı(%)	Var Sayı(%)	Yok Sayı(%)
Kontrol	35	36.80±10.07	25.44±3.52		20(57.1)	15(42.9)		
MDE	35	36.14±10.13	25.18±4.22	29.46±3.08	21(60.0)	14(40.0)	17(48.6)	
BTA DB	33	34.21±8.07	24.41±4.09	23.67±4.09	20(60.6)	13(39.4)	21(63.6)	12(36.4)
Distimi	33	31.88±9.72	25.41±2.99	23.42±3.56	21(63.6)	12(36.4)	21(63.6)	12(36.4)

*İstatistiksel Analiz\**II-III\*\*  $p<0.001$ II-IV\*\*  $p<0.001$ 

\* Tabloda İstatistiksel anlamlılık bulunan veriler belirtilmiştir.

\*\* ANOVA Posthoc Tukey HSD Testi kullanılmıştır.

**DSM-III-R'e göre depresif bozuklukların temel alt tiplerine ait bulgular**

MDE'lu grup 21 (%60.0) kadın ve 14 (%40.0) erkek olmak üzere toplam 35, DB'lu grup 21 (%63.6) kadın ve 12 (%36.4) erkek olmak üzere toplam 33, BTADB'lu grup 20 (%60.6) kadın ve 13 (%39.4) erkek olmak üzere toplam 33 hastadan oluşturuldu (kontrol grubuna göre,  $\chi^2=0.302$ ,  $df=3$ ,  $p=0.96$ ). Yaş ortalamaları bakımından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, her üç hasta grubu içinde istatistiksel anlamlılık yoktu (sırasıyla;  $36.14\pm 10.13$ ,  $p=0.992$ ;  $34.21\pm 8.07$ ,  $p=0.68$ ;  $31.88\pm 9.72$ ,  $p=0.146$ ). Yine BMI (kg/m<sup>2</sup>) ortalamaları da kontrol grubuyla eşleştirildi (sırasıyla;  $25.18\pm 4.22$ ,  $p=0.991$ ;  $24.41\pm 4.09$ ,  $p=0.67$ ;  $25.41\pm 2.99$ ,  $p=1.00$ ). Hasta gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmalarında yaş ve BMI ortalamaları açısından istatistiksel anlamlılık belirlenmedi. MDE'lu hasta grubunda HDDÖ skor ortalamaları ( $29.46\pm 3.08$ ) hem BTADB'lu gruba ( $23.67\pm 4.09$ ) göre, hem de DB'lu

gruba ( $23.42\pm 3.56$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (her ikisi için  $p<0.001$ ). Buna karşın BTADB'lu grup ile DB'lu grup arasında HDDÖ skor ortalamaları için herhangi bir istatistiksel anlamlılık bulunmadı ( $p=0.959$ ). MDE'lu hasta grubunda 17 (%48.6), BTADB'lu grupta 21 (%63.6) ve DB'lu grupta 21 (%63.6) hastada SSRI kullanımı vardı ( $\chi^2=2.13$ ,  $df=2$ ,  $p=0.344$ ) (Tablo 1).

Serum leptin düzeyi MDE grubunda  $12.00\pm 10.82$  ng/ml, BTA depresif bozukluk grubunda  $12.39\pm 10.93$  ng/ml, DB grubunda  $14.79\pm 10.46$  ng/ml ve kontrol grubunda  $8.67\pm 7.35$  ng/ml idi. Özellikle DB grubunda ( $p=0.056$ ) olmak üzere her üç bozukluk grubunda da serum leptin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek çıkmasına karşın istatistiksel yönden anlamlılık bulunmadı. Hasta grupları arasında da serum leptin düzeyi bakımından istatistiksel bir fark bulunmadı. Yine hasta gruplarının kendi içinde birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılmaları sonrasında serum kortizol, GH, insülin, total

Tablo 2. DSM III-R tanı ölçütlerine göre sınıflandırılan depresif bozukluklarda ve kontrol grubunda, leptin ve diğer biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Gruplar	Sayı	Leptin (ng/ml)	Kortizol (ug/dl)	GH (ng/ml)	İnsülin (uIU/ml)	T. Kolesterol (mg/dl)
MDE	35	12.00±10.82	12.75±4.12	0.34±0.44	8.10±3.42	157.17±33.83
BTA DB.	33	12.39±10.93	13.24±3.89	0.49±0.72	7.91±2.86	164.18±25.54
Distimi	33	14.79±10.46	11.80±3.89	0.62±0.81	9.00±4.02	166.00±30.25
Kontrol	35	8.67±7.35	10.76±4.00	0.63±0.80	7.68±2.69	170.32±37.43

*İstatistiksel Analiz\**

I-II	0.999	0.957	0.807	0.995	0.806
I-III	0.657	0.761	0.348	0.665	0.671
I-IV	0.502	0.157	0.303	0.950	0.318
II-III	0.762	0.458	0.877	0.527	0.996
II-IV	0.417	0.051	0.846	0.991	0.860
III-IV	0.056	0.704	1.000	0.339	0.945

\* ANOVA Posthoc Tukey HSD Testi kullanılmıştır.

Tablo 3. Hasta grupları ve kontrol grubunda leptin ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

Değişkenler	Depresyon alt tipleri			
	MDE	BTADB	Distimi	Kontrol
Yaş <sup>1</sup>	-.063	-.129	.269	.014
HDDÖ <sup>1</sup>	-.283	.057	-.415*	
BMI <sup>1</sup>	.635**	.570**	.547**	.556**
Kortizol <sup>1</sup>	-.146	.129	-.065	-.150
GH <sup>1</sup>	.407*	.049	.296	.264
İnsülin <sup>1</sup>	.235	.242	.300	.227
T. Kolesterol <sup>1</sup>	.084	.166	.364*	.120
Trigliserid <sup>1</sup>	-.193	-.126	.033	-.185
HDL <sup>1</sup>	.372*	-.104	.095	.237
LDL <sup>1</sup>	.181	.402*	.554**	.085
VLDL <sup>1</sup>	-.183	-.196	-.131	-.167

\* p&lt;0.05, \*\* p&lt;0.001, (Tabloda 'r' değerleri verilmiştir.)

<sup>1</sup> Pearson Korelasyon Testi kullanılmıştır.

kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ve VLDL düzeyleri bakımından herhangi bir fark bulunmadı (Tablo 2).

Her üç bozukluk grubunda ve kontrol grubunda, serum leptin düzeyi ve BMI arasında güçlü bir pozitif korelasyon gözlemlendi (sırasıyla,  $r=0.635$ ,  $r=0.570$ ,  $r=0.547$ ,  $r=0.556$ ; tüm gruplar için  $p<0.001$ ). Bununla birlikte serum leptin düzeyi MDE'da GH ve HDL (sırasıyla;  $r=0.407$  ve  $r=0.372$ , her ikisi için  $p<0.05$ ) ile, BTA depresif bozuklukta LDL ( $r=0.402$ ,  $p<0.05$ ) ile distimik bozuklukta total kolesterol ve LDL (sırasıyla  $r=0.364$ ,  $p<0.05$  ve  $r=0.544$ ,  $p<0.001$ ) ile pozitif korelasyon gösterirken, DB'ta HDDÖ skorları ile negatif korelasyon mevcuttu ( $r=-0.364$ ,  $p<0.05$ ) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda ana bulgu olarak, yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş MDE, DB, BTADB hasta grupları ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda, serum leptin düzeyi yönünden istatistiksel farklılık bulunmadı.

Leptin ve depresyon ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan az sayıdaki çalışmada farklı sonuçlar bildirilmiştir. Depresyonda besin alımının azalmasına ve sonrasında kilo kaybına bağlı, leptinin düşük bulunduğunu bildiren çalışmaların<sup>19,20</sup> yanısıra, yaş ve cinsiyet eşleştirmeli normal kontrollerle karşılaştırılan depresyonlu hastalarda nokturnal leptin salgılanmasında bir artış olduğunu bildiren çalışmalar da<sup>1,21</sup> vardır. Protein ya da yağsız beden kitesindeki kayıp gibi, beden yağında azalma da majör depresyonda kilo kaybına katkıda bulunur.<sup>22</sup> Yağsız beden kitlesinin kaybını engelleyecek şekilde proteinden zengin, yağdan yoksul diyetle kilo kaybı olan bireylerde düşük bir leptin düzeyi bulunmuştur.<sup>23</sup> Deuschle ve arkadaşları<sup>1</sup> depresif hastalarda leptin düzeylerinin belirgin kilo kaybına karşın, BMI'ye göre karşılaştırıldığında kontrollere benzer olduğunu ve bu durumun depresif hastalarda yağsız beden kitlesinin predominant kaybının bir sonucu olabileceğini bildirmişlerdir. Alternatif olarak kilo kaybının yavaş olması ya da beden kilosunun daha düşük düzeylerde korunmasının bu hastalarda plazma leptin derişimindeki beklenen düşmeyi önleyebileceği öne sürülmüştür.<sup>24</sup>

Hiperkortizolemi, depresif hastalarda en anlamlı endokrin belirtidir. Glukokortikoidlerin serum

leptinini artırabildiği<sup>25</sup> ve açlığa bağlı serum leptin düzeyinde azalmayı önleyebildiği<sup>26,27</sup> ve yine depresif hastalarda HPA sistem hiperaktivitesini yansıtan yükselmiş plazma kortizolünün leptin salgılanmasında artışa katkıda bulunduğu varsayımı ileri sürülmüştür.<sup>28</sup> Bu varsayımla ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Hayvan deneylerine karşın,<sup>29,30</sup> klinik verilerimiz kortizol düzeylerinin leptin üzerine doğrudan ve majör etkisinin olduğu varsayımını desteklememektedir. Çalışmamızda tüm hasta gruplarında 12 saatlik açlık sonrası sabah serum kortizol düzeylerinde hafif bir artış vardı. Antonijevic ve arkadaşları da depresif hastalarda nokturnal plazma kortizolünde sadece hafif bir artış bildirmişlerdir.<sup>31</sup> Diğer bir çalışmada, hafif bir kilo kaybına nokturnal kortizol salgılanmasında anlamlı bir değişikliğin eşlik etmediği ve kortizol salgılanması ile kilo kaybı arasında korelasyonun bulunmadığı bildirilmiştir.<sup>24</sup> Buna karşılık, özellikle 24 saatlik kortizol salgısı ölçümleri yapıldığında depresyonda hiperkortizolizm bildiren çalışmalar da vardır.<sup>32</sup>

Kısmen de olsa, nöropeptidler leptinin etkisine aracılık eder.<sup>33</sup> Leptinin, farelerde açlığa bağlı plazma GH azalmasını düzeltebildiği<sup>34</sup> ve artmış leptin düzeylerinin depresif hastalarda CRH hipersekresyonu ile sınırlanan somatotropik eksen uyarılmasını yansıtabileceği<sup>28</sup> bildirilmiştir. Leptinin fare hipotalamusunda bazal CRH salınımını artırabildiğini gösteren çalışmalar da vardır.<sup>35,36</sup> Depresyonda artmış leptin HPA sistem hiperaktivitesine katkıda bulunabilir. Leptin, hipotalamustaki nöronlardan salınan gıda alımını uyarıcı ve anksiyeteyi azaltan NPY'yi inhibe eder ve böylece depresyonda görülen belirtilere katkıda bulunur.<sup>37,38</sup> Depresif hastalarda nöropeptid Y'nin değişmediği ile ilgili daha önceki bulgular,<sup>39</sup> depresif hasta gruplarında leptin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı şeklindeki bulgularımızla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda tüm hasta grupları ve kontrol grubunda serum leptin düzeyi ve BMI arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgumuz Deuschle ve arkadaşlarının bulguları<sup>1</sup> ile uyumludur. Antonijevic ve arkadaşlarının<sup>31</sup> sağlıklı kontrollerden farklı olarak, depresyonlu hastalarda serum leptin ve BMI arasındaki doğrusal ilişkinin yokluğu ile depresyonda leptin salgılanma düzenlenmesinin değiştiği varsayımını destekleyen çalışmaları ise, bizim bulgularımızla çelişmektedir. Bununla birlik-

te, çalışmamızda hasta grupları ve kontrollerde serum leptin ve kortizol düzeyleri yönünden pozitif bir korelasyonun bulunmaması, adı geçen çalışma ile uyumludur.

Deuschle ve arkadaşları, 24 saatlik leptin ve kortizol ortalamaları arasında kadın ve erkeklerde anlamlı korelasyonun olmadığını bildirmişlerdir.<sup>1</sup> Diğer bir çalışmada ise, nokturnal kortizol ve leptin arasında negatif korelasyon bildirilmiştir.<sup>40</sup> Antonijevic ve arkadaşları<sup>31</sup> hasta ve kontrol gruplarında erkeklerden daha çok kadınlarda nokturnal kortizol ve leptin arasında negatif korelasyon saptamıştır. Licinio ve arkadaşları,<sup>40</sup> çalışmalarında negatif korelasyonu en çok orta yaşlı erkeklerde bulurken, Antonijevic ve arkadaşlarının<sup>31</sup> yaptığı çalışmada leptin ve kortizol arasında negatif korelasyon bulunan erkekler orta yaşlıydı. Bu nedenle yaşın kortizol ve leptin arasındaki ilişki üzerinde kritik bir etkisinin olduğu söylenebilir. Veriler arasındaki farklılıklar çalışmamızda serum örneklerinin 12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-09.00 saatlerinde alınırken, diğer çalışmalarda<sup>31,32</sup> nokturnal ya da 24 saatlik serum leptin düzeyine bakılmasına bağlanabilir.

Leptinin, yağ asidi ve trigliserit bireşimini azaltarak ve lipit oksidasyonunu artırarak intrasellüler lipit derişimi üzerinde etkili olduğu<sup>3</sup> ve yine serum leptin derişimi ile total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit ve beden yağ oranı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir.<sup>14,15</sup> Leptinin lipit oksidasyonu üzerinde etkili olduğunun gösterilmiş olmasına karşın, leptin yetmezlikli hastalarda lipit düzeyinde belirgin değişiklik olmadığı, bu durumun leptin rezistansının periferik değil, daha çok santral olduğunu gösterdiği bildirilmiştir. Yine leptin tedavisi alan hastalarda enerji harcanmasında değişiklik olmadığı ve lipitler üzerinde belirgin bir etki görülmediği de bildirilmektedir.<sup>41</sup> Bu bulgular serum leptin düzeyi ve serum lipit profili

arasındaki ilişki bakımından bizim çalışmamızda ortaya çıkan gruplar arası farklı sonuçları açıklamaktadır.

İnsülinin, leptin plazma konsantrasyonu ile güçlü ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür.<sup>22</sup> Deuschle ve arkadaşları<sup>1</sup> depresyon grubunda insulin plazma derişimindeki derişimindeki hafif artmanın, bu grupta beklenen leptin plazma derişiminden daha yüksek leptin düzeyi ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmalarda, insanlarda leptin üretimi üzerine insülinin akut ve kronik etkisinin belirgin olarak farklı olduğu öne sürülmüştür.<sup>42</sup> İnsülinin leptin salgılanmasını akut olarak uyarımamasına karşın, leptin üretimi üzerine insülinin uzun süreli uyarıcı etkileri in vivo (72 saatlik hiperglisemik dönemin son 24 saat süresince plazma leptinde artış) ve in vitro (72 saatte kültüre edilmiş adipositlerde *ob* gen ekspresyonunda artış) olarak gösterilmiştir.<sup>43</sup> Çalışmamızda ise, leptinle insülin arasında korelasyon bulunmadığı gibi, gruplar arasında da serum insülin düzeyi bakımından bir fark mevcut değildi.

DB'lu grupta serum leptin düzeyinin diğer hasta gruplarına ve kontrol grubuna göre ılımlı yüksekliği, distimik bozukluğun kronik gidişli olması, besin alımında azalma ve iştahsızlık gibi depresif belirtilerin daha hafif seyretmesine bağlanabilir. Distimik bozukluklu hasta grubunda leptin düzeyinin depresyonun klinik olarak şiddetini gösteren HDDÖ skorları ile negatif korelasyon göstermesi de bu varsayımı desteklemektedir. Distimik bozukluklu hasta grubunda gözlenen hafif insülin artışı serum leptin düzeyindeki yüksekliği açıklayabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda depresif hasta gruplarında serum leptin düzeyinin etkilendiğini, leptin-kortizol etkileşimini ya da leptinin depresif belirtileri etkilediğini destekleyen anlamlı sonuçlar bulunmamıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Deuschle M, Blum WF, Englaro P, Schweiger U, Weber B, Pflaum CD ve ark: Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. *Hormone Metab Res* 1996; 28:714-717.
2. Yüksel N: *Ruhsal Hastalıklar. İkinci baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 2001.*
3. Auwerx J, Steals B: *Leptin. Lancet.* 1998; 351:737-742.
4. Zukowska-Grojec Z: *Neuropeptid I: a novel sympathetic stress hormone and more. Ann N Y Acad Sci* 1995; 771:219-233.
5. Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW: *Signal that regulate food intake and energy homeostasis. Science* 1998; 280:1378-1383.
6. Halifeoğlu İ, Üstündağ B, Canatan H: *Multipl fonksiyonlu bir adipoz doku hormonu: leptin. Fırat Tıp Dergisi* 2000; 4:67-75.

7. Heilig M, Soderpalm B, Engel JA, Widerlov E: Centrally administered neuropeptide Y (NPY) produces anxiolytic-like effects in animal anxiety models. *Psychopharmacology* 1989; 98:524-529.
8. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK: The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377:530-532.
9. Suomalainen M, Mannistö PT: Lack of effect of leptin on the behaviour of mice predicting the level of anxiety and depression. *Pharmacol Toxicol* 1998; 83:139-142.
10. Morley JE, Kraenzle D: Causes of weight loss in a community nursing home. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:583-585.
11. Alexopoulos GS, Vrontou C, Kakuma T, Meyers BS, Young RC, Klausner E ve ark: Disability in geriatric depression. *Am J Physiol* 1995; 267:959-966.
12. Kunugi H, Takei N, Aoki H, Nanko S: Low serum cholesterol in suicide attempters. *Biol Psychiatry* 1997; 41:196-200.
13. Penttinen J: Pothesis: low serum cholesterol, suicide and interleukin 2. *Am J Epidemiol* 1995; 141:711-717.
14. Kaplan LM: Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998; 115:997-1001
15. Sinha M: Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:461-464.
16. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-III-R). Washington DC, APA Press, 1987.
17. Sorias S, Saygılı R, Elbi H: DSM-III-R Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi Türkçe Versiyonu (SCID) Kullanım Klavuzu. İzmir, Ege Üniversitesi Yayınevi, 1990.
18. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Işcan N, Özbay H: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi* 1996; 4:251-259.
19. Geldzus R, Mayr B, Horn R, Geithovell F, von zur Mühlen A, Brabant G: Serum leptin and weight reduction in female obesity. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:659-662.
20. Weigle DS, Duell PB, Connor WE, Steiner RA, Soules MR, Kuijper JL: Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:561-565.
21. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R ve ark: Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:579-584.
22. Leroy P, Dessolin S, Villageois P, Moon BC, Friedman JM, Ailhaud G ve ark: Expression of ob gene in adipose cells. Regulation by insulin. *J Biol Chem* 1996; 271:2365-2368.
23. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR ve ark: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292-295.
24. Anderson IM, Crook WS, Gartside CG, Fairburn CG, Cowen PJ: The effect of moderate weight loss on overnight growth hormone and cortisol secretion in healthy female volunteers. *J Affect Dis* 1989; 16:197-202.
25. Papaspyrou-Rao S, Schneider SH, Petersen RN, Fried SK: Dexamethasone increases leptin expression in humans in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1635-1637.
26. Larsson H, Ahren B: Short-term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of changes in insulin sensitivity in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4428-4432.
27. Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B: Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997; 46:717-719.
28. Steiger A, Holsboer F: Nocturnal secretion of prolactin and cortisol and sleep EEG in patients with major endogenous depression during an acute episode and after full remission. *Psychiatry Res* 1997; 72:81-88.
29. De Vos P, Saladin R, Auwerx J, Staels B: Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem* 1995; 270:15958-15961.
30. Murakami T, Iida M, Shima K: Dexamethasone regulates obese expression in isolated rat adipocyte. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 214:1260-1267.
31. Antonijevic IA, Murck H, Frieboes R-M, Horn R, Brabant G, Steiger A: Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *J Psychiatric Res* 1998; 32:403-410.
32. Deuschle M, Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Körner A, Schmieder J ve ark: Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:234-238.
33. Smith FJ, Campfield A, Mischera JA, Ballon PS, Burn P: Feeding inhibition by neuropeptide Y. *Nature* 1996; 382:307.
34. Campfield LA: Central mechanisms responsible for the actions OB protein (leptin) on food intake, metabolism and body energy storage. *Front Horm Res* 2000; 26:12-20.



35. Raber J, Chen S, Mucke L, Feng L: Corticotropin-releasing factor and adrenocorticotrophic hormone as potential central mediators of OB effects. *J Biol Chem* 1997; 272:15057-15060.
  36. Schwartz MW, Seely RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG: Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98:1101-1106.
  37. Glaum SR, Hara M, Bindokas VP, Lee CC, Polonsky KS, Bell GI ve ark: Leptin, obese gene product, rapidly modulates synaptic transmission in the hypothalamus. *Mol Pharmacol* 1996; 50:230-235.
  38. Hanson ES, Dallman MF: Neuropeptide Y (NPY) may integrate responses of hypothalamic feeding systems and hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *J Neuroendocrinol* 1995; 7:273-279.
  39. Ordway GA, Stockmeier CA, Meltzer HY, Overholser JC, Jaconetta S, Widdowson PS: Neuropeptide Y in frontal cortex is not altered in major depression. *J Neurochem* 1995; 65:1646-1650.
  40. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Kaklamani V, Wong ML, Bongiorno PB ve ark: Synchronicity of frequently sampled 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:2541-2546.
  41. Özata M: Leptin, genetik ve moleküler biyoloji. *Aktuel Tıp Dergisi* 2001; 2:22-29.
  42. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M: Plasma leptin and insulin relationships in obese and non-obese humans. *Diabetes* 1996; 45:695-698.
  43. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Bolden G, Nolan JJ, Henry R ve ark: Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Studies in vi vo and in vitro. Diabetes* 1996; 45:699-701.
-