



Psychiatric disorders and nesfatin-1

Psikiyatrik hastalıklar ve nesfatin-1

Sermin Algül¹

Abstract

Nowadays psychiatric disorders is complex group of diseases that many factors play a role in the etiology and prevalence of it's very higher. Neurotransmitters levels such as serotonin, norepinefrin and dopamine in the brain is changed in case of illness. For instance neurotransmitters such as serotonin, norepinefrin and dopamine is decreased in depression and dopamine is increased in schizophrenia. Many of the antidepressant drugs that used in the treatment of depression leads to weight gain in patients. Nesfatin-1 is anorexigenic peptid that expressed recently discovered is derived NEFA/nukleobindin2 (NUCB2) in the being brain's stress-related field. Plasma nesfatin-1 levels were found to be higher in psychiatric patients than normal people. Peptids' brings to mind the idea that may be important in the prognosis of the disease which the decreased of the level of hormone following treatment process and high in case of illness. Its will provide a better understanding of the prognosis of the disease that can also be explained the effect of these hormones under stress in these disease. In future studies, to understand the antidepressant effects of nesfatin-1 the important molecular mechanisms related with the nesfatin-1 receptor should be necessary to define. In light of recent studies, it is thought that nesfatin-1 could be a important antidepressant drug in the near future.

Keywords: Nesfatin-1; psychiatric disorders; depression; antidepressant; weight gain

[\(Extended English abstract is at the end of this document\)](#)

Özet

Psikiyatrik hastalıklar günümüzde prevalansı çok yüksek olan etiolojisinde birçok faktörün rol oynadığı yaygın ve kompleks bir hastalık grubudur. Hastalık durumunda beyinde serotonin, norepinefrin, dopamin gibi nörotransmitterlerin düzeyleri değişmektedir. Örneğin depresyonda serotonin, norepinefrin ve dopamin azalmaktayken; şizofrenide ise dopamin artmaktadır. Major depresyon tedavisinde kullanılan antidepressan ilaçların çoğu hastalarda kilo alımına yol açmaktadır. NEFA/nukleobindin2 (NUKB2)'den kaynaklanan son yıllarda keşfedilen anoreksijenik bir peptid olan nesfatin-1, beyin stresle alakalı alanlarında bulunmaktadır. Psikiyatrik hastalarda normal insanlara kıyasla plazma nesfatin-1 düzeyi çok yüksek bulunmuştur. Hastalık durumunda yüksek iken, tedavi sürecini takiben hormon seviyesinin düşmesi peptidin hastalığın prognozunda önemli olabileceği fikrini akla getirmektedir. Bu rahatsızlıklarda stres altında bu gibi hormonların etkilerinin açıklanması hastalığın prognozunun daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Gelecek çalışmalarda, nesfatin-1'in antidepressif etkisini anlamak için; nesfatin-1 reseptörleri ile ilgili önemli moleküler mekanizmaların tanımlanması gerekmektedir. Son yapılan çalışmaların ışığında, nesfatin-1'in yakın gelecekte önemli bir antidepressan ilacılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nesfatin-1; psikiyatrik hastalıklar, depresyon, antidepressan, kilo alımı

¹Dr. Sermin Algül, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.B.D. Elazığ, Türkiye

Giriş

Majör depresyon; etiolojisinde birçok faktörün rol oynadığı yaygın ve kompleks bir psikiyatrik hastalıktır (Rogers vd., 2012). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı oldukça yüksektir. Depresyon; düşünce, konuşma ve hareketlerde yavaşlama ve durgunluk, isteksizlik, bilişsel alanda suçluluk, karamsarlık, pişmanlık, değersizlik ile karakterize olan bir duygu durum bozukluğudur. Fizyolojik olarak ise uyku, iştah gibi işlevlerde bozulma ve cinsel isteksizlik gibi belirtileri içeren bir sendromdur (Küeyl, 1998; Yüksel, 2000; Uğur, 2008). Ayrıca uzun süreli atakları olan, yüksek yinleme oranları gösteren, ciddi fiziksel ve psikososyal yetenek kaybına neden olan son derece yıkıcı bir hastalıktır (Bandelow, 2003). Patogenezi hipotalamik hipofiz adrenal eksen (HPA) disfonksiyonu, immün sistem anormalliği ve önemli reseptör fonksiyon değişikliği ile monoamin özellikle de serotonin eksikliği ile ilişkilidir (Tamam & Zeren, 2002).

Majör depresyon hastalarının iştah ve yemek yeme davranışları değişkenlik göstermektedir (Appelhans vd., 2012). Buna ilave olarak literatürde vücut kilosunun düzenlenmesinde birçok hormonun rol oynadığı gösterilmektedir (Yüksel, 2006). Beta endorfin, galanin ve dinorfin gibi hormonlar bireylerin özellikle yağlı gıdalara yönelmesini uyarırken, opioid antagonistlerinin beslenmeyi baskılayıcı etki gösterdikleri rapor edilmiştir. Ayrıca nöropeptid Y, kortikosteron ve aldosteron da karbonhidrat alımını artırıcı etki göstermektedir (Bray, 2000; Morley vd., 1983; Akabayashi vd., 1994). Literatürde kolesistokinin, anoreksin, bombesin, kalsitonin-gebenzeri peptid (CGRP), kortikotropin-serbestleştirici hormon (CRH), enterostatin, glukagon, insülin, nörotensin, oksitosin, somatostatin, tirotropin-serbestleştirici hormon (TRH), vazopressin gibi hormonların da hipotalamus üzerinden veya bu hormonların periferik etkileriyle doymayı uyarıcı etki gösterdikleri belirtilmiştir (Havel, 2004; Kappeler vd., 2004; Geiselman, 1996; Valassi vd., 2008).

Tüm bu hormonlara ilave olarak son yıllarda keşfedilmiş hormonlardan biri olan leptin ise; yağ dokudan salgılanarak, hipotalamusta bulunan kendi reseptörüne bağlanır ve nöropeptid Y salgılanmasını baskılayarak, tokluk hissinin devam etmesini sağlamaktadır (Jéquier, 2002; Havel, 2002). Leptin ayrıca hipotalamik melanin konsantre edici hormon salgısını da azaltarak bu hormonun etkisi ile indüklenen besin alımındaki artışı da azaltmaktadır (Shimizu vd., 2007; Lee, 2009). Yine son zamanlarda keşfedilmiş bir diğer hormon olan grelin de iştahı artırıcı etki göstermektedir (Kojima vd., 1999). Bu hormonların keşfinden sonra bulunan nesfatin-1 de bu peptidler gibi iştahın kontrolünde rol oynamaktadır (Oh-I vd., 2006).

Major depresyon tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçların çoğu hastalarda kilo alımına neden olmaktadır. Literatürde yapılmış çalışmalara göre, antidepresan kullananların, özellikle de " seçici

serotonin geri-alım inhibitörleri" (SSRI) grubunda yer alan "fluoxetine HCl", "escitalopram", "paroxetine HCl", "sertraline HCl" kullanıcılarının yüzde 25'inde vücut ağırlığında 5 kg veya daha fazla artış olduğu belirtilmektedir. Altı ayı geçen, uzun süreli kullanımlarda ise bu artışın daha fazla olduğunu gösteren klinik çalışmalar mevcuttur. Yalnızca SSRI grubu antidepresanların kilo alımından sorumlu olmadıkları; "amitriptiline", "imipramine HCl" gibi trisiklik antidepresanlar, "tranylcypromine", "phenelzine" gibi monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin de uzun ya da kısa süreli kullanımları sonucunda vücut kilo alımında artışa neden oldukları da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Patten vd., 2011).

Depresyonun nedenleri arasında gösterilen;

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT): Beyinde nörotransmitter ve nöromodülatör görevi olan bir monoamindir. Serotonerjik sinaps aralığına salınan serotoninin inaktivasyonu esas olarak geri-alım (re-uptake) suretiyle olmaktadır. Sinir ucu membranında, bu olaya özgü bir serotonin pompası veya serotonin transportörü mekanizması bulunmaktadır. Sinir ucundaki otoresptörler serotonin salınmasını düzenlemektedir (Kayaalp, 2009). Serotonin düzeyi değişiklikleri duygudurum değişikliklerine neden olmaktadır. Serotonerjik sistemin aynı zamanda beslenme davranışının düzenlenmesine de katkısı vardır. Medyal hipotalamusta bulunan tokluk merkezi (satiety center), uyarıcı nitelikte serotonerjik inervasyona sahiptir (Kayaalp, 2009; Yüksel, 2005).

Şizofreni ve diğer psikiyatrik rahatsızlıklarda da serotoninin önemli bir nörotransmitter olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda serotonin antagonistlerinin şizofreni tedavisinde kullanılabilirliği araştırılmaktadır. Dopamin blokuna ek olarak bu ilaçların verilmesi klinik yanıtı arttırmaktadır. Klozapin, risperidon ve ritanserin gibi antipsikotikler bu şekilde etki gösteren maddelerdir. Bu gözlemler serotoninin, dopamin metabolizması üzerinde inhibitör etkiye yol açtığını göstermektedir. Diğer bir ifadeyle, beyinde bu iki nörotransmitter arasında bir denge vardır. Elektrofizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal kanıtlar serotoninin dopaminerjik sistemi modüle ettiğini desteklemektedir. Bu modülasyon dopaminerjik sistem aktive olduğunda daha da belirginleşmektedir.

1950'lerde MAO inhibitörlerinin ve trisiklik antidepresan ilaçların psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla birlikte duygudurum bozuklukları ve özellikle depresyonun biyolojik etiyopatogenezi, nörotransmitterler ve nöroendokrin özellikleri konusunda sayısız araştırma yapılmıştır (Van Praag, 1984; Lucki, 1998; Kırılı, 2000).

Beyindeki serotonerjik sistem, normal davranış şeklinin sürdürülmesini sağlamaktadır. İlaçlarla serotonerjik etkinliğin değiştirilmesi suretiyle insan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, kısmen

tartışmalı olmakla beraber, bu konuda bazı somut bilgilerin elde edilmesine olanak sağlamıştır. Majör depresyon olgularının bir alt grubunda, bu klinik durumun santral sinir sisteminde serotonerjik sistemin hipoaktivitesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Ceylan vd., 2001). Bu alt gruptaki olgularda, serebrospinal sıvıda ve postmortem alınıp incelenen beyin numunelerinde serotonin ve 5- Hidroksi indol asetik asit (HIAA) düzeyi düşük bulunmuştur. İntihar ederek ölen depresyon hastalarında da beyinde serotonin ve 5–HIAA düzeyinin, normal kontrol grubundakilere göre düşük olduğu saptanmıştır (Ceylan vd., 2001). Söz konusu varsayımı destekleyen fakat ters yönde elde edilen bir bulgu imipramin ve bir MAO inhibitörü olan tranilsiprominin antidepresan etkisinin serotonin sentez inhibitörleri ile antagonize edilmesidir. Serotonin prekürsörü olan triptofanın (günde 8-10 gr dozunda) ve selektif olarak serotonin geri-alımını inhibe eden fluoksetin, paroksetin, setralin, fluvoksamin ve benzeri ilaçların insanda güçlü antidepresan etki yaptığı bilinmektedir (Kayaalp, 2009). Bazı araştırmacılar ise; depresyonun iyileşme tanısı için, bu grup hastaların bozulmuş beyin serotonin işlevlerini farmakolojik olarak düzeltmenin iyileşme için yeterli olacağı görüşündedirler (Baldwin vd., 1995; Mann, 1999).

Norepinefrin: Depresyon belirtilerini oluşturan en önemli değişikliğin, sinaps öncesi norepinefrin (NE) terminali üzerindeki alfa 2-adrenerjik otoreseptörün inhibitör potansiyelinde artış olduğu şeklindeki kanının genel olarak kabul görmesidir. Depresyonla ilgili çalışmalar, beyin-omurilik sıvısında (BOS), NE'in başlıca metaboliti olan 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol (MHPG)'ün idrarda çok düşük veya çok yüksek olduğunu göstermiştir. NE depolarını boşaltan ve düzeyini düşüren rezepin, tetrabenzin, metildopa gibi ilaçların depresyona yol açtığı bulunmuştur (Yuksel, 2006; Ceylan vd., 2001; Maes vd., 2000).

Dopamin: Özellikle psikotik ve bipolar depresyon ile mevsimsel depresyonda dopamin işlev bozukluğu tespit edilmiştir. D2 ve D3 reseptörlerinin duyarlılığının antidepresanlarla arttırılması ile hareket azlığının ve anhedoninin düzelmesi, depresyonun patofizyolojisinde dopaminin önemli olduğunu göstermektedir (Kayaalp, 2009)

Nesfatin-1

Son yıllarda keşfedilen nesfatin-1, hipotalamusta bulunan bir tokluk molekülüdür (Oh-I vd., 2006). Nesfatin-1'in yiyecek alımını baskılaması leptinden bağımsız ancak melanokortin $\frac{3}{4}$ reseptörlerine bağımlı bir mekanizma aracılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Oh-I vd., 2006; Yosten vd., 2009; Shimizu vd., 2007; Stengel vd., 2010; Shimizu vd., 2009). NUCB2'nin 396 aa'ından ilk 1– 82 aa arası nesfatin-1'i, 85–163 aa arası nesfatin-2'yi, 166–396 aa arası ise nesfatin-3'ü oluşturmaktadır. Bunlardan nesfatin-1 iştahın kontrolünde rol oynamaktadır (Oh-I vd., 2006; Stengel vd., 2012). Nesfatin-1'in; paraventriküler çekirdek (PVN), traktus solitarus çekirdek (NTS),

lokus seruleus, rafe pallidus çekirdeğinin de aralarında bulunduğu beynin stresle alakalı alanlarında dağılmış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ek olarak beyin sapında 5-hidroksitriptamin ve noradrenalin ile paraventriküler çekirdekte ise CRH ile beraber bulunduğu rapor edilmiştir (Brailoiu vd., 2007). Serotonin agonistinin periferik enjeksiyonunun hipotalamusta NUCB2 mRNA miktarını artırdığı ve çeşitli hayvan modellerinde nesfatin-1'in santral enjeksiyonunun ise anoreksijenik ve korkuyla ilişkili davranışlara yol açtığı gösterilmiştir (Nonogak, 2008; Merali, 2008).

Nesfatin-1'in Psikiyatrik Yönleri

Stres Cevabı ve Depresyon

Son zamanlarda yapılan çalışmaların çoğu akut sınırlandırılmış stresin; PVN, supraoptik nükleus (SON), NTS ve Edinger-Westphal nükleus (EW) nöronlarındaki nesfatin-1'i aktive eden faktörlerden biri olduğunu önermektedir (Stengel vd., 2010; Goebel vd., 2009). İntra venöz nesfatin-1 enjeksiyonu ise serumdaki kortikosteron ve adrenokortikotropik hormon gibi stres hormonlarını yükseltmektedir (Konczol vd., 2010). Ek olarak sınırlandırılmış stres, abdominal cerrahi, lipopolisakkarit uygulanması gibi çeşitli streslere maruz kalınması raphe nükleus, lokus seruleus, EW nöronlarındaki nesfatin-1 ekspresyonunu arttırmaktadır (Okere vd., 2010; Goebel vd., 2009; Stengel vd., 2010; Bonnet vd., 2009).

Nesfatin-1 sırayla PVN, CRH nöronlarını uyarıp daha sonra HPA eksenini aktive ederek strese duyarlı rafe nükleusun serotonerjik nöronlarını ve noradrenerjik lokus seruleus nöronlarını aktive etmektedir (Yoshida vd., 2010). Rafe nükleusu ve lokus seruleusun aynı zamanda serotonerjik ve noradrenerjik beyin sinyal sisteminin anahtar merkezleri olduğu bilinmektedir. Bunların disfonksiyonu depresyonun patogenezi ve anksiyete bozukluğu ile yakından ilişkilidir. Günümüzde nesfatin-1'in bu mekanizmaların bazılarında nonspesifik ve kuramsal bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar nesfatin-1'in melanokortin yolunun aktivasyonu aracılığıyla anksiyete ya da korku davranışlarını ve belki de depresif davranışları indükleyebileceğini önermektedirler (Merali vd., 2008; Oh vd., 2006; Chaki vd., 2007). Bu arkuat nükleustaki nöropeptid Y nöronlarının hiperpolarizasyonundaki GABA-erjik ya da onun alternatiflerinin inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır (Domschke vd., 2010).

Yapılan çalışmalarda; majör depresif hastalarda normal insanlara kıyasla plazma nesfatin-1 düzeyi çok yüksek bulunmuştur (Ari vd., 2011). Ayrıca uygulanan kısa ve uzun dönem SSRI grubu antidepresan tedavilerinin sonunda da bu peptid, iyileşmeyle doğru orantılı olarak azalmaktadır (Algül vd., 2013). Hastalık anında serotonin düzeyi düşüktür, uygulanan SSRI grubu ilaç tedavisi sonunda serotonin düzeyi yükselmektedir. Bu çalışma sonuçlarına dayanarak nesfatin-1'in hastalığı indükleyip indüklediğini açığa çıkarmak için daha ileri araştırmalara ihtiyaç

duyulmaktadır. Bu durumda nesfatin-1 ve serotonin arasındaki ters orantı da göz önünde bulundurularak serotonin düşüklüğünün nesfatin-1 tarafından indüklenip indüklenmediği ya da düşük olan serotoninin nesfatin-1 düzeyini yükseltip yükseltmediği araştırılması gereken konular arasındadır.

Literatürde nesfatin-1 peptidinin kan beyin bariyerini iki yönlü olarak geçebildiği gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise insan EW çekirdeğindeki NUCB2 mRNA/nesfatin-1 ekspresyonunun intihar olaylarında erkekler arasında daha yüksek (tüm deneklere daha önce psikiyatrik ya da nörolojik bozukluk tanısı konulmamış), bayanlar arasında ise kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük olarak bulunmuştur (Bloem vd., (2011). EW nükleusunda nesfatin-1/NUCB2 ile kokain ve amfetamin düzenleyici transkript (CART) beraber bulunmaktadır. Beyin sapındaki nöropeptid düzeylerindeki değişiklikler intihar davranışlarına karşı kontrollerde cinsiyetle ilişkili olarak bulunmuştur.

Beslenme düzensizliğinin stres ekseninin aktivasyonuna neden olabileceği diğer bir yandan depresyon gibi duygu durum değişimlerinin yemek yemeyi değiştirebileceği gösterilmiştir. Değişmiş yemek yeme HPA ekseninin stres duyarlılığını etkiler. Ayrıca CRF, leptin, oreksin, nöropeptid Y ve kolesistokin gibi peptidler beslenmeyi düzenlemektedir. Bu peptidlerin aynı zamanda stres cevabını düzenlediği de bilinmektedir. Bu yüzden bazı peptidler ve nörotransmitterler hem iştahın düzenlenmesinde hem de stres cevabında rol oynamaktadır (Domschke vd., 2010; Caberlotto., 1998; Rotzinger vd., 2010). Nesfatin-1'de bu peptidlerden biridir. Ek olarak ilk keşfedildiği zaman anoreksijenik bir hormon olarak değerlendirilen nesfatin-1'in; daha sonra yapılan çalışmalarla birçok sistemde etkisi olduğu açığa çıkarılmış ve bu nedenle günümüzde bir biyolojik sinyal olabileceği önerilmektedir.

Stres oluşturulmuş ratlarda kontrol grubuna göre raphe nükleus neuronları ile lokus seruleusta nesfatin-1 daha yüksek bulunmuştur (Kranz vd., 2010). Bazı çalışmalarda nesfatin-1'in melanokortin sistemini aktive ederek anksiyete düzeyinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Melanokortin sisteminin anksiyojenik etkisinin GABA'erjik sistemin inhibitör etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Rao vd., 2003). Melanokortin sisteminin anksiyojenik etkisinin aktivasyonu depresyon ile de ilişkilidir (Chaki vd., 2007). Sağlıklı kontrollerdeki nesfatin-1 ile HAM-D (Hamilton Depresyon Ölçeği) arasındaki pozitif ilişki plazma nesfatin-1 düzeyi ve eşik altı depresif semptomlar arasındaki ilişki hakkında bazı bilgilere sahip olmamızı sağlamaktadır. Bu sonuçlar da nesfatin-1'in merkezi sinir sistemi patofizyolojisinde rolünün olabileceğini göstermektedir. (Ari vd., 2011).

Nesfatin-1 ve Yeme Bozukluğu

Son yapılan çalışmalarda, anoreksiya nervozalı hastalarla sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında plazma nesfatin-1 düzeyinin önemli derecede düşük olduğu ve nesfatin-1'in açile ve desaçile grelin ile negatif korele olduğu gösterilmektedir. Ayrıca nesfatin-1 düzeyi ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında ise pozitif korelasyon olduğu (Ogiso et al., 2011) ve buna zıt olarak normal VKİ'li sağlıklı erkeklerde VKİ ile açlık nesfatin-1 konsantrasyonunun negatif korele olduğu şeklindeki raporlar literatürde bulunmaktadır (Tsuchiya et al., 2010). Nesfatin-1'in anoreksijenik özelliği nedeniyle psikolojik yeme bozukluğunun patogenezindeki potansiyel rolünü analiz eden ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Nesfatin-1 merkezi sinir sisteminin aktivitesinde geniş bir spektrum tarafından karakterize edilmektedir. Antipsikotik, antidepresan ve diğer psikotropik ilaçlar alan psikiyatrik hastalar arasında VKİ'deki artış büyük bir sağlık problemi olarak gösterilmektedir. Diğer bir potansiyel araştırma yönü ise, anoreksiya nervoza gibi yeme bozuklukları tedavisinde yeni bir kapı açmaya katkı sağlayabilecek olan seçici nesfatin-1 antagonistlerinin araştırılmasından oluşabilir. Literatürde yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin ışığında varılacak sonuç, nesfatin-1'in klinik uygulamalar için faydalı olabilecek umut verici bir faktör olabileceğidir. Nesfatin-1'in, gelecekte metabolik bozukluk ve obezite gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğinin yanında psikiyatrik bozuklukların tanı ve tedavisinde de kullanılabilecek önemli bir ajan olabileceği önerilmektedir.

Kaynaklar

- Akabayashi, A., Koenig, J.I., Watanabe, Y., et al. (1994). Galanin-containing neurons in the paraventricular nucleus: a neurochemical marker for fat ingestion and body weight gain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91(22): 10375-10379.
- Algül, S., Erman, F., Kara, B., et al. (2013). Major depresif hastalarda kısa süreli depresyon tedavisinin nesfatin-1, nitrik oksit ve grelin düzeylerine etkileri. *F Ü Sağ Bil Tıp Derg*, 27(2): 69-73.
- Ari, M., Ozturk, O.H., Bez, Y., et al. (2011). High plasma nesfatin-1 level in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(2): 497-500.
- Appelhans, B.M., Whited, M.C., Schneider, K.L., et al. (2012). Depression severity, diet quality, and physical activity in women with obesity and depression. *J Acad Nutr Diet*, 112(5): 693-698.
- Baldwin, D., Rudge, S. (1995). The role of serotonin in depression and anxiety. *Int Clin Psychopharmacol*, 9(4): 41-45.
- Bandelow, B. (2003). Epidemiology of depression and anxiety, In: Kasper S, Boer JA and Sisten JM, Handbook of Depression and Anxiety. Newyork: 49-68.
- Bloem, B., Xu, L., Morava, E., et al. (2012). Sex specific differences in the dynamics of cocaine and amphetamine-regulated transcript and nesfatin-1 expressions in the midbrain of depressed suicide victims vs. controls. *Neuropharmacology*, 62(1): 297-303.

- Brailoiu, G.C., Dun, S.L., Brailoiu, E., et al. (2007). Nesfatin-1: Distribution and Interaction with a G Protein-Coupled Receptor in the Rat Brain. *Endocrinology*, 148(10): 5088-5094.
- Bray, G.A. (2000). Afferent signals regulating food intake. *Proc Nutr Soc*, 59(3): 373-384.
- Ceylan, M.E., Oral, E.T. (2001). Duygudurum bozuklukları, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Kitabı. 4. Cilt, Birinci Baskı, İstanbul, 72-135.
- Bonnet, M.S., Pecchi, E., Trouslard, J., et al. (2009). Central nesfatin-1 expressing neurons are sensitive to peripheral inflammatory stimulus. *J Neuroinflammation*, 6: 27.
- Caberlotto, L., Fuxe, K., Overstreet, D.H., et al. (1998). Alterations in neuropeptide Y and Y1 receptor mRNA expression in brains from an animal model of depression: region specific adaptation after fluoxetine treatment. *Brain Res Mol Brain Res*, 59(1): 58-65.
- Chaki, S., Okubo, T. (2007). Melanocortin-4 receptor antagonists for the treatment of depression and anxiety disorders. *Curr Top Med Chem*, 7(11): 1145-1151.
- Domschke, K., Dannlowski, U., Hohoff, C., et al. (2010). Neuropeptide Y (NPY) gene: impact on emotional processing and treatment response in anxious depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20(5): 301-309.
- Geiselman, P.J. (1996). Control of food intake. A physiologically complex, motivated behavioral system. *Endoc Metab Clin North Am*, 25(4): 815-829.
- Goebel, M., Stengel, A., Wang, L., et al. (2009). Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neurosci Lett*, 452(3): 241-246.
- Havel, P.J. (2002). Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol*, 13(1): 51-59.
- Havel, P.J. (2004). Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*, 53(1): 143-151.
- Jéquier, E. (2002). Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci*, 967: 379-388.
- Kappeler, L., Zizzari, P., Grouselle, D., et al. (2004). Plasma and hypothalamic peptide-hormone levels regulating somatotroph function and energy balance in fed and fasted states: a comparative study in four strains of rats. *J Neuroendocrinol*, 16(12): 980-988.
- Kayaalp, O. (2009). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji I, Pelikan Yayıncılık, Ankara, 700.
- Kırlı, S. (2000). Depresyonun Biyolojik Oluşumu ve Farmakolojik Tedavisi, Roche, Bursa.
- Kranz, G.S., Kasper, S., Lanzenberger, R. (2010). Reward and the serotonergic system. *Neuroscience*, 166(4): 1023-35.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., et al. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762): 656-660.
- Konczol, K., Bodnar, I., Zelena, D., et al. (2010). Nesfatin-1/NUCB2 may participate in the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. *Neurochem Int*, 57(3): 189-197.
- Küey, L. (1998). Birinci basamakta depresyon: tanıma, ele alma, yönlendirme. *Psikiyatri Dünyası*, 2(1): 5-12.
- Lee, Y.S. (2009). The role of leptin-melanocortin system and human weight regulation: lessons from experiments of nature. *Ann Acad Med Singapore*, 38(1): 34-11.
- Lucki, I. (1998). The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry*, 44(3): 151-162.
- Maes, M., Meltzer, H.Y. (2000). The serotonin hypothesis of major depression, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress online*. FE Bloom, D Kupfer (Ed).
- Mann, J.J. (1999). Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behaviour. *Neuropsychopharmacology*, 21(2): 99-105.
- Merali, Z., Cayer, C., Kent, P., et al. (2008). Nesfatin-1 increases anxiety and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 201(1): 115-123.
- Morley, J.E., Levine, A.S., Yim, G.K., et al. (1983). Opioid modulation of appetite. *Neurosci Biobehav Rev*, 7(2): 281-305.

- Nonogaki, K., Ohba, Y., Sumii, M., et al. (2008). Serotonin systems upregulate the expression of hypothalamic NUCB2 via 5-HT_{2C} receptors and induce anorexia via a leptin-independent pathway in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 372(1): 186-189.
- Oh-I, S., Shimizu, H., Satoh, T., et al. (2006). Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*, 443(7112): 709-712.
- Ogiso, K., Asakawa, A., Amitani, H., et al. (2011). Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides*, 32(1): 150-153.
- Okere, B., Xu, L., Roubos, E.W., et al. (2010). Restraint stress alters the secretory activity of neurons co-expressing urocortin-1, cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide and nesfatin-1 in the Mouse Edinger-Westphal nucleus. *Brain Res*, 1317: 92-99.
- Patten, S.B., Williams, J.V., Lavorato, D.H., et al. (2011). Weight gain in relation to major depression and antidepressant medication use. *J Affect Disord*, 134(1-3): 288-293.
- Rao, T.L., Kokare, D.M., Sarkar, S., et al. (2003). GABAergic agents prevent alpha-melanocyte stimulating hormone induced anxiety and anorexia in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 76(3-4): 417-423.
- Rogers, J., Agius, M. (2012). Bipolar and unipolar depression. *Psychiatr Danub*, 24(1): 100-105.
- Rotzinger, S., Lovejoy, D.A., Tan, L.A. (2010). Behavioral effects of neuropeptides in rodent models of depression and anxiety. *Peptides*, 31(4): 736-56.
- Shimizu, H., Inoue, K., Mori, M. (2007). The leptin-dependent and-independent melanocortin signaling system: regulation of feeding and energy expenditure. *J Endocrinol*, 193(1): 1-9.
- Shimizu, H., Oh-I, S., Hashimoto, K., et al. (2009). Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology*, 150(2): 662-671.
- Stengel, A., Goebel, M., Wang, L., et al. (2009). Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor 2 receptor. *Endocrinology*, 150(11): 4911-4919.
- Stengel, A., Taché, Y. (2010). Nesfatin-1 role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept*, 163(1-3): 18-23.
- Stengel, A., Goebel-Stengel, M., Wang, L., et al. (2012). Nesfatin-1(30-59) but not the N- and C-terminal fragments, nesfatin-1(1-29) and nesfatin-1(60-82) injected intracerebroventricularly decreases dark phase food intake by increasing inter-meal intervals in mice. *Peptides*, 35(2): 143-148.
- Tamam, L., Zeren, T. (2002). Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *Klinik Psikiyatri*, 5(4): 11-18.
- Tsuchiya, T., Shimizu, H., Yamada, M., et al. (2010). Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. *Clin Endocrinol*, 73(4): 484-490.
- Uğur, M. (2008). Duygudurum bozuklukları. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi*, 62: 59-84.
- Valassi, E., Scacchi, M., Cavagnini, F. (2008). Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 18(2): 158-168.
- Van Praag, H.M. (1984). Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression. *Psychopharmacol Bull*, 20(3): 599-602.
- Yüksel, N. (2000). Birinci basamakta depresyon tanısı ve tedavisi. Ankara, Çizgi tıp yayınevi.
- Yüksel, N. (2005). Psikofarmakoloji, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 175.
- Yüksel, N. (2006). Ruhsal Hastalıklar. MN Medikal Nobel, Ankara, 1250.
- Yoshida, N., Maejima, Y., Sedbazar, U., et al. (2010). Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging*, 2(11): 775-784.
- Yosten, G.L., Samson, W.K. (2009). Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 297(2): 330-336.

Extended English abstract

Prevalence of psychiatric disorders is very high in developed and developing countries. Depression is mood disorders that pessimism, fatigue, reduced physical activity, diminished ability to think. It's a syndrome that including impairment function such as sleep, appetite. The pathogenesis of the disease is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) dysfunction, immune system abnormality, important receptor function changes that with monoamine especially the lack of serotonin. Neurotransmitter levels such as serotonin, norepinephrine and dopamine in the brain is changed in case of illness. For instance; neurotransmitters such as serotonin, norepinephrine and dopamine is decreased in depression and dopamine is increased in schizophrenia.

The impaired behaviour of food intake and appetite are common problems in patients with major depressive disorders. Most hormones play role in the regulation of body weight. For example; beta-endorphin, dynorphin, galanin, neuropeptide Y, corticosterone, aldosterone, cholecystokinin, bombesin, calcitonin-gene-related peptide (CGRP), corticotropin-releasing hormone (CRH), enterostatin, glucagon, insulin, neurotensin, oxytocin, somatostatin, thyrotropin-releasing hormone (TRH), vasopressin, leptin and ghrelin. Nesfatin-1 plays role in the control of appetite that discovered after these hormones.

Many of antidepressants used in major depressive disorders treatment causes weight gain in patients. According to literature selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors.

Depression is caused by neurotransmitters including serotonin, norepinephrine and dopamine. Serotonin is among the shown that causes of depression. Serotonin inactivation is mainly being from synaptic cleft re-uptaken. Alteration of serotonin levels are lead to changes mood. Serotonergic system has also contributed to the regulation of feeding. It's accepted that serotonin is an important neurotransmitter in schizophrenia and other psychiatric disorders. Using serotonin and dopamine blockade elevates clinical response. Antipsychotics such as clozapine, risperidone and ritanserin act in this way. Serotonergic systems in brain provided that maintained normal behaviour forms. It's partially conflicted that obtained conclusions from changes serotonergic effect with drugs. It's known that making powerful antidepressant effect of selective serotonin reuptake inhibitor drugs such as paroxetine, sertraline, fluvoxamine and tryptophan (daily 8-10 gr) which serotonin precursor. It's suggested that being enough in the treatment of depression which pharmacological recovery of impaired serotonin function in depressive patients.

Decreasing amount of norepinephrine releasing in synaptic cleft lead to depression. Drugs such as reserpine, tetrabenazine, methylphenidate that decreased norepinephrine levels caused depression. It's determined dopamine function disorders especially psychotic, bipolar depression and seasonal depression.

Recently discovered nesfatin-1 is a satiety molecules in hypothalamus. Nesfatin-1 is expressed stress related brain areas such as paraventricular nucleus, locus coeruleus, raphe pallidus nucleus. Central intra cerebro ventricular injections of nesfatin-1 shown that caused anorexigenic and feared related behaviours.

Restraint stress is suggested one of the factors that activated nesfatin-1 in paraventricular nucleus, tract solitarius nucleus, supraoptic nucleus, Edinger-Westphal nucleus in recent study. Intra venous nesfatin-1 injections elevates stress hormone like corticosterone and adrenocorticotropic hormone. In addition to restraint stress, abdominal surgery and lipopolysaccharide increases nesfatin-1 expression in Edinger-Westphal nucleus, locus coeruleus, raphe pallidus nucleus. Locus coeruleus, raphe pallidus nucleus is known also key centers serotonergic and noradrenergic brain signal systems. It's dysfunction is associated closely with depression pathogenesis and anxiety disorders. Nowadays nesfatin-1 believed that plays a role in this mechanism. Some researchers

suggested that activated melanocortin pathways of nesfatin-1 induced fear behaviour and may be depressive behaviour.

Literature in performing study found that nesfatin-1 levels is higher MDD patients than normal subjects. Moreover nesfatin-1 levels decreased that in applied short and long term SSRI groups antidepressant treatment. Serotonin levels low in conditions disease and it's levels elevated with SSRI groups drug treatment. Nesfatin-1 and serotonin is inversely and low of serotonin levels whether induced by nesfatin-1 or nesfatin-1 levels higher is researched topic. Further study is need that researched whether induced disease by nesfatin-1.

On the other hand nesfatin-1 first discovery is thinking just appetite hormone. Eating disorders lead to that activated stress axis and mood changes like depression can alteration eating. Also changed eating affected stress sensitivity of hypothalamic pituitary adrenal axis. This peptides also known that regulated stress response. Thus some peptide and neurotransmitters play role both regulate appetite and stress response. Nesfatin-1 is one such peptide.

Positive relationship between nesfatin-1 and HAM-D in healthy controls provided own some knowledge about relationship between subthreshold depressive symptoms and plasma nesfatin-1 levels. These results shown that nesfatin-1 is being a possible role in central nervous systems pathophysiology.

Nesfatin-1 levels low significantly anorexia nervosa patients than healthy subjects and negative correlated with acyle and desacyle ghrelin. Nesfatin-1 levels and body mass index is positive correlated.

In conclusion, nesfatin-1 characterized by a broad spectrume in central nervous systems. Data obtained resulting study shown that nesfatin-1 believed a promising factors being benefited in clinical practice. In future; nesfatin-1 is suggested that will be using as antidepressant drugs as well as anti-obesity and anti-diabetic drugs.