



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**PSİKOTİK BOZUKLUĞU VE DUYGUDURUM BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUK VE ERGENLERDE PEROKSİZOM PROLİFERATİF AKTİVATÖR
(PPAR) GAMA RESEPTÖRÜNÜN SERUM DÜZEYİNİN DUYGUDURUM,
YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER VE KAN BİYOBELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ayça KARACA

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2023



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**PSİKOTİK BOZUKLUĞU VE DUYGUDURUM BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUK VE ERGENLERDE PEROKSİZOM PROLİFERATİF AKTİVATÖR
(PPAR) GAMA RESEPTÖRÜNÜN SERUM DÜZEYİNİN DUYGUDURUM,
YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER VE KAN BİYOBELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ayça KARACA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Caner MUTLU

Bursa-2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET	viii
İNGİLİZCE ÖZET.....	x
GİRİŞ	1
1.1. Major Depresif Bozukluk (MDB)	4
1.1.1. Tanım ve Tanı Ölçütleri	4
1.1.2. Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk (PÖD).....	6
1.1.3. Epidemiyoloji	8
1.1.4. Etiyoloji	9
1.1.4.1. Genetik ve Çevre	9
1.1.4.2. Biyolojik Aminler	10
1.1.4.3. Hipotalamo-Pituter-Adrenal Aks (HPA).....	10
1.1.4.4. İnflamasyon	11
1.1.5. Komorbidite	12
1.2. Peroksizom Proliferatif Aktivatör Reseptörleri (PPAR):.....	12
1.2.1. Psikiyatrik Hastalıklar ile PPAR gama ilişkisi.....	13
1.3. Yürütücü İşlevler.....	14
1.3.1. Yürütücü işlevler ile PPAR gama ilişkisi	15
1.4. Metabolik Sendrom.....	15
1.4.1. Metabolik Sendrom ve Psikiyatrik Hastalıklar	16
1.4.2. Metabolik Sendrom ve İnflamasyon.....	17
1.4.3. PPAR gama ve Metabolik Sendrom ilişkisi.....	18
1.5. Hipotez.....	19
GEREÇ VE YÖNTEM	21
2.1. Araştırmanın Türü.....	21

2.2. Araştırmanın Etik Kurul Onayı.....	21
2.3. Araştırmanın Örneklemi	21
2.4. Örneklemenin Seçimi	22
2.4.1. Hasta Grubu için Çalışmaya Alınma Kriterleri	22
2.4.2. Kontrol Grubu için Çalışmaya Alınma Kriterleri	22
2.4.3. Hasta Grubu için Çalışmadan Dışlama Kriterleri	23
2.4.4. Kontrol Grubu için Çalışmadan Dışlama Kriterleri	23
2.5. Klinik Veri Toplama Araçları	24
2.5.1. Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu.....	24
2.5.2. Sosyodemografik Veri Formu	24
2.5.3. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-DSM-5-T (ÇDŞG- ŞY-DSM-5-T) (K-SADS-PL-DSM-5-T).....	25
2.5.4. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (Children's Depression Inventory, CDI):.....	25
2.5.5. Klinik Global İzlem-Şiddet (CGI-S) Formu:	25
2.5.6. Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği (ÇGDÖ) (CGAS: Children's Global Assessment Scale)	26
2.5.7. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ) (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS).....	26
2.5.8. Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu (Behaviour Rating Inventory of Executive Function-BRIEF):.....	26
2.5.9. Duygusal Reaktivite İndeksi (DRI).....	27
2.5.10. Nöropsikolojik Testler	27
2.5.10.1. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Verbal Learning Test)	28
2.5.10.2. Görsel Kopyalama (Visual reproduction):	28
2.5.10.3. Sayı Sembolleri Yer Değiştirme Testi (Digit Symbol):.....	28

2.5.10.4. Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT):.....	29
2.5.10.5. Kategori Akıcılık Testi.....	29
2.5.11. Sürekli Performans Testi (CPT).....	30
2.5.12. Winconsin Kart Eşleme Testi (Winconsin Card Sorting Test, WCST).....	30
2.6. Kan Numunelerinin Alınması ve Saklanması	31
2.7. Yöntem	31
2.8. Biyokimyasal Değerlendirme.....	32
2.8.1. Kan Biyobelirteçlerinin Ölçümü ve Hesaplanması (Açlık glikoz, Total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserit, Hemogram)	33
2.8.2. PPAR gama ve Hs-CRP'nin Ölçümü ve Hesaplanması	33
2.9. İstatistiksel Analiz:	34
BULGULAR.....	35
3.1. Sosyodemografik Değişkenlerin İncelenmesi.....	35
3.2. PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Değerlendirilmesi.....	37
3.3. Sosyodemografik Veriler ile PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması.....	38
3.4. Cinsiyetin PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerine Etkisi	40
3.5. Komorbid Hastalıkların Değerlendirilmesi	40
3.6. Hastalık Süresi ve Başlangıç Yaşı İlişkisinin Değerlendirilmesi..	41
3.7. Geçmişte Kullanılmış İlaçların Değerlendirilmesi	42
3.8. Kullanılan İlaçların Değerlendirilmesi	43
3.9. Soygeçmiş ve Alışkanlıkların Değerlendirilmesi.....	44
3.10. CGI-S Puanlarının İncelenmesi.....	45
3.11. BRIEF, DRI, CDI, CGAS Puanlarının İncelenmesi	46
3.12. CGI-S, BRIEF, DRI, CDI, CGAS Puanları ile PPAR gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması	48

3.13. PANSS Puanlarının İncelenmesi	51
3.14. PANSS Puanları ile PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması.....	52
3.15. Nöropsikolojik Test Puanlarının (Rey testi, Görsel Kopyalama testi, Sayı Sembolleri Yer Değiştirme Testi, Gözlerden Zihin Okuma testi (GZOT), Kategori Akıcılık Testi) Değerlendirilmesi	53
3.16. Nöropsikolojik Test Puanları (Rey testi, Görsel Kopyalama testi, Sayı Sembolleri Yer Değiştirme Testi, Gözlerden Zihin Okuma testi (GZOT), Kategori Akıcılık Testi) ile PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması.....	55
3.17. CPT ve Wisconsin Kart Eşleme Test Puanlarının İncelenmesi..	57
3.18. CPT ve Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları ile PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması.....	58
3.19. Hemogram Değerlerinin İncelenmesi.....	61
3.20. Hemogram ile PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması.....	62
3.21. Açlık Glikoz ve Lipid Değerlerinin İncelenmesi.....	64
3.22. Açlık Glikoz ve Lipid Değerleri ile PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması.....	64
3.23. Metabolik Değişkenlerin Değerlendirilmesi.....	65
3.24. Metabolik Değişkenler ile PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması.....	66
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	68
KAYNAKLAR	82
EKLER.....	94
TEŞEKKÜR	115
ÖZGEÇMİŞ.....	117

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: IDF MetS Tanı Kriterleri

Tablo-2: Gruplar Arasında Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo-3: Çalışma Grupları Arasında PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo-4: Çalışma Gruplarında PPAR Gama ve Hs-CRP Değerleri ile Sosyodemografik Özellikler Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo-5: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP Değerlerinin Cinsiyetler Arasında Karşılaştırılması

Tablo-6: Çalışma Gruplarına Göre Komorbid Hastalıkların Dağılımı

Tablo-7: Hastalık Süresi, Hastalık Başlangıç Yaşı ve Tedavi Başlangıç Yaşı Değişkenlerinin Hasta Grupları Arasında Karşılaştırılması

Tablo-8: Hastalık Süresi, Hastalık Başlangıç Yaşı ve Tedavi Başlangıç Yaşı Değişkenlerinin PPAR gama ve Hs-CRP Değerleri İle Korelasyon Analizi

Tablo-9: Çalışma Gruplarına Göre Geçmişte Kullanılmış İlaçların Dağılımı

Tablo-10: Çalışma Gruplarına Göre Kullanılan İlaçların Dağılımı

Tablo-11: Soygeçmiş ve Alışkanlıkların Karşılaştırılması

Tablo-12: Çalışma Grupları Arasında CGI-S Kategorileri Karşılaştırılması

Tablo-13: Çalışma Grupları Arasında BRIEF, DRI, CDI, CGAS Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo-14: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP Değerleri ile CGI-S, BRIEF, DRI, CDI, CGAS Ölçek Puanları Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo-15: PANSS Toplam ve Alt Ölçek Puanlarının Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırılması

Tablo-16: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP değerleri ile PANSS Puanları Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo-17: Nöropsikolojik Test Puanlarının Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırılması

Tablo-18: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP Değerleri ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasında Korelasyon Analizi

Tablo-19: CPT ve Wisconsin Kart Eşleme Test Puanlarının Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırılması

Tablo-20: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP Değerleri ile CPT ve Wisconsin Kart Eşleme Test Puanları Arasında Korelasyon Analizi

Tablo-21: Hemogram Değerlerinin Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırılması

Tablo-22: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP Değerleri ile Hemogram Değerleri Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo-23: Açlık Glikoz ve Lipid Değerlerinin Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırılması

Tablo-24: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP Değerleri ile Açlık Glikoz ve Lipid Değerleri Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo-25: Metabolik Değişkenlerin Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırılması

Tablo-26: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP Değerleri ile Metabolik Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi

KISALTMALAR

BRIEF: Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu

BKİ: Beden Kitle İndeksi

CDI: Çocuklar için Depresyon Ölçeği

CGAS: Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği

CGI-S: Klinik Global İzlem-Şiddet Formu

CPT: Sürekli Performans Testi

DKB: Diastolik Kan Basıncı

DRI: Duygusal Reaktivite İndeksi

GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi

HDL: High Density Lipoprotein

HPA: Hipotalamo-Pituter-Adrenal Aks

Hs-CRP: High Sensitive C-Reaktif Protein

K-SADS-PL: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu

LDL: Low Density Lipoprotein

MetS: Metabolik Sendrom

MDB: Major Depresif Bozukluk

MLO: Monosit/Lenfosit Oranı

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

PLO: Trombosit/Lenfosit Oranı

PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk

PPAR: Peroksizom Proliferatif Aktivatör Reseptörleri

SKB: Sistolik Kan Basıncı

WCST: Winconsin Kart Eşleme Testi

ÖZET

Çalışmamızın amacı major depresif bozukluk (MDB) ve psikotik özellikli major depresif bozukluk (PÖD) tanılı çocuk ve ergenlerdeki peroksizom proliferatif aktivatör reseptör gama (PPAR gama) düzeyini kontrol grubuyla kıyaslayarak bu düzeyin duygudurum, yürütücü işlev, inflamatuvar ve metabolik parametrelerle ilişkisini incelemektir.

Çalışmaya Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı'mıza başvuran 10-18 yaş arasındaki MDB/PÖD tanılı 56 kişi ve sağlıklı 25 kişi dahil edilmiştir. Katılımcılar Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-V yarı yapılandırılmış (K-SADS-PL) görüşmesi ve sosyodemografik veri formu ile değerlendirilmiştir. Ebeveynleri tarafından Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu (BRIEF) doldurulmuştur. Katılımcıların depresyon ve psikotik özelliklerinin düzeyi için Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (CDI) ve Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) uygulanmıştır. Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi için Rey, Şifre, Görsel Kopyalama, Gözlerden zihin okuma, Kategorik Akıcılık, bilgisayar tabanlı Conners Sürekli Performans (CPT) ve Wisconsin Kart Eşleme testi yapılmıştır. Katılımcıların boy, kilo, bel çevresi, tansiyon değerleri not edilerek kanı alınmıştır. Kanların PPAR gama ve Hs-CRP (high sensitive-CRP) düzeyleri incelenmiştir.

PPAR gama düzeyi MDB ve PÖD gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, Hs-CRP serum düzeyi MDB grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. MDB grubunda PPAR gama ve Hs-CRP ile bazı REY testi puanları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur. PÖD grubunda PPAR gama ile BRIEF toplam puanları arasında negatif yönde, Hs-CRP ile Şifre testi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon

bulunmuştur. Bazı yürütücü işlev zorluklarının PPAR gama ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Major Depresif Bozukluk, Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, Peroksizom Proliferatif Aktivatör Reseptör Gama, Yürütücü İşlevler



SUMMARY

The Relationship of the Serum Level of the Peroxisom Proliferative Activator (PPAR) Gamma Receptor with Mood, Executive Functions and Blood Biomarkers in Children and Adolescents with Psychotic and Mood Disorders

The aim of our study was to compare the peroxisome proliferative activator receptor gamma (PPAR gamma) level in children and adolescents diagnosed with major depressive disorder (MDD) and major depressive disorder with psychotic features (PDD) with the control group and to examine the relationship of this level with mood, executive function, inflammatory and metabolic parameters.

The study included 56 people with a diagnosis of MDD/PDD and 25 healthy people between the ages of 10-18 who applied to our Department of Child Psychiatry. Participants were evaluated with the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Now and Lifetime Form (CDSD-PL) DSM-5 semi-structured interview and sociodemographic data form. The Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) was filled out by their parents. Children's Depression Scale (CDI) and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) were applied to measure the level of depression and psychotic characteristics of the participants. Rey, Digit Symbol, Visual Copying, Mind Reading from the Eyes, Categorical Fluency, computer-based Conners Continuous Performance (CPT) and Wisconsin Card Matching tests were conducted to evaluate executive functions. The participants' height, weight, waist circumference, blood pressure values were noted and their blood was taken. PPAR gamma and Hs-CRP (high sensitive-CRP) levels of blood were examined.

While PPAR gamma level was found to be higher in MDD and PDD groups compared to the control group, Hs-CRP serum level was found to be

higher in the MDD group compared to the control group. In the MDD group, a significant positive correlation was found between PPAR gamma and Hs-CRP and some REY test scores. In the PDD group, there was a negative correlation between PPAR gamma and BRIEF total scores, and a positive correlation between Hs-CRP and Digit Symbol test. It has been thought that some executive function difficulties may be related to PPAR gamma.

Keywords: Major Depressive Disorder, Major Depressive Disorder with Psychotic Features, Peroxisome Proliferative Activator Receptor Gamma, Executive Functions



GİRİŞ

Major depresif bozukluk (MDB) depresif duygudurum, anhedoni, uyku bozukluğu, psikomotor ajitasyon/retardasyon, konsantrasyonda azalma, karar vermede zorlanma ile giden oldukça rekürren bir psikopatolojidir (1). Tipik olarak ilk kez ergenlik döneminde ortaya çıkan, ilk depresif epizodu yaşayan kişilerin %50'sinde ve ikinci bir epizod yaşayanların %80'inde tekrarlayan epizodlar görülebilen bir rahatsızlıktır (2). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada major depresif bozukluğun 12 aylık ve yaşam boyu yaygınlığı sırasıyla %10,4 ve %20,6 bulunmuştur (3).

Yapılan bir meta analizde depresyonda yürütücü işlevlerde, hafıza ve dikkatte önemli orta düzeyde eksiklikler olduğu gösterilmiştir. Depresyon gerilese dahi bilişsel bozulmanın devam ettiği bildirilmiştir (4). Başka bir çalışmada yüksek depresif belirti puanlarının yüksek yürütücü işlev bozukluğu, öğrenme sorunları ve dikkatsizlik ile ilişki olduğu gösterilmiştir (5). Nonsuicidal kendine zarar verme davranışı olan ve olmayan depresif bireylerle sağlıklı bireylerin yürütücü işlevlerinin kıyaslandığı çalışmada nonsuicidal kendine zarar verme davranışı olan depresif bireylerin yürütücü işlev bozuklukları diğer gruplardan yüksek bulunmuştur (6).

Depresyonun hem akut fazında hem remisyon fazında bilişsel bozuklukların devam ettiği düşünülen bir çalışmada inflamatuvar süreçler çalışılmıştır. Yüksek C-Reaktif Protein (CRP) seviyelerinin depresyonda, akut veya remisyon fazında olsa da, olmasa da yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkili olduğu, akut depresyon tanılı bireylerde daha kötü yürütücü işlevler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2). Yapılan çalışmalar depresyonun metabolik sendromun başlangıcını öngördüğü ve metabolik sendromun da zaman içinde depresyonun başlangıcını öngördüğü çift yönlü bir ilişkiyi doğrulamaktadır (7). Depresyonun intihar davranışı ve kardiyovasküler hastalık gibi olumsuz sonuç riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinmekte ve

yüksek prevalansı, erken başlangıcı ve tekrarlayan seyrinden dolayı özellikle ilk ortaya çıktığı ergenlik döneminde etiyolojisinin daha iyi anlaşılması önemlidir (2).

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar için risk olabilen, kliniğinde insülin direnci, artmış kan basıncı, dislipidemi, abdominal obezite görülen bir durumdur. Metabolik sendrom riskinin şizofreni, bipolar bozukluk ve major depresif bozukluğu olanlarda yüksek olması, metabolik sendromun farklı psikiyatrik hasta gruplarında görülen genel bir komorbidite olduğunu düşündürmektedir. Spesifik olmayan hastalık mekanizmalarının metabolik sendrom-psikiyatrik hastalık komorbiditesine katkıda bulunuyor olabilir (8). Bu durumun şizofreni hastalarında sık görülmesi hastaların genetik polimorfizmi, yaşam tarzı ve antipsikotik kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Peroksizom proliferatif aktivatör gama reseptörünün (PPAR gama) adiposit farklılaşmasında, glikoz ve lipid metabolizmasında rol oynadığı düşünülmüş ve metabolik disregülasyondaki yeri çokça araştırılmıştır (9). Şizofrenide PPAR gama gen varyasyonlarının değişen kan şekeri düzeyi ile psikoz profili arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır (10). Daha önce yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrol ile kıyaslanan erişkin şizofreni hastalarında PPAR gama seviyesinde düşüklük bulunmuştur (11). MDB tanısı veya psikotik özellikler gösteren depresyon tanısı olan grupta yapılan bu anlamdaki çalışmalar kısıtlı görünmektedir.

Peroksizom proliferatif aktivatör reseptörleri (PPAR) hücre farklılaşması, gelişmesi ve enerji metabolizması üzerine etkisi olan bir grup nükleer reseptör proteinleridir (12). PPAR'lar farklı kanser tiplerine, metabolik hastalıklara, ruhsal hastalıklara yol açan genlerin ekspresyonu ve taşınmasında görev alırlar (13). PPAR-alfa, PPAR-beta ve PPAR gama olmak üzere 3 alt tipi vardır (14). Farklı yapı ve fonksiyonellik göstermelerine rağmen hepsi glikoz-lipid metabolizmasında ve inflamasyonda rol oynamaktadır (11). Santral sinir sisteminde anti-inflamatuar etkileri vardır (9). Özellikle PPAR gama beyin dokusunda çokça bulunup santral sinir sisteminin inflamasyon ve metabolizma yanıtında, proliferasyon, gelişme ve

farklılaşmasında rol oynar (14). PPAR gama gen modifikasyonun mu psikoz ve metabolik sendroma yol açtığı, yoksa psikoz gelişiminin mi metabolik bozukluğa yol açtığı yönünde araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (10).

Son zamanlarda, PPAR izoformları, nöropatoloji ve nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde ilgi kazanmaktadır. Birkaç çalışmada reseptör ekspresyonunun ya da bunların endojen modülatör seviyelerinin çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda rolü olduğuna dair kanıtlar ilgili hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu endojen veya sentetik ligandların duygudurumu ve bilişi iyileştirdiği düşünülmektedir. PPAR'lar, birkaç nöropatolojiyi iyileştirmek için önemli bir farmakolojik hedef sunabilir. Ayrıca çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar kronik sistemik inflamasyon ile ilişkilidir. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar PPAR'lar ile birlikte hareket ederek güçlü antidepresan etki gösterirler. Bu durum, bu reseptörlerin çeşitli nöropatolojilerin gelişmesine yol açan mekanizmalara katılımını güçlü bir şekilde doğrular (15).

PPAR agonistlerinin davranış üzerindeki etkinliği rosiglitazon uygulaması ile kemirgenlerin anksiyete ve depresyon modellerinde gösterilmiştir (16). Pioglitazon veya rosiglitazon uygulamasının major depresyonlu hastalarda semptomları iyileştirdiği klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Depresyondaki iyileşme, inflamatuvar biyobelirteçlerin (örneğin IL-6) ve insülin direncinin normalleşmesiyle korele bulunmuştur. Bu da PPAR aktivasyonu ile depresyon, inflamasyon ve metabolizma arasında ilgi çekici bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (17). Daha önceki çalışmalar şizofreni tanılı hastaların duygudurumunun, bilişsel mekanizmalarının ve yürütücü işlevlerinin PPAR gama gibi anti-inflamatuar mekanizmalar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (18). PPAR gama'nın spesifik ligandlar kullanılarak farmakolojik aktivasyonu, hipokampus dahil olmak üzere belirli beyin bölgelerinde nöral kök hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını sağlamaktadır. Hayvan modellerinde nörodejenerasyonu önlediğini, biliş ve anksiyete/depresyon benzeri davranışları geliştirdiğini biliyoruz (19).

Komorbidite sıklığı yüksek olduğu bilinen depresif bozukluk ve metabolik sendromda rol oynayabileceği düşünülen PPAR gama proteinlerinin MDB/PÖD tanısı olan çocuk ve ergenlerde bir biyomarker olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sebeple psikotik özellikleri olan ve olmayan major depresif bozukluk tanılı hastalarda anti-inflamatuvar, metabolik mekanizmalar ile duygudurum ve yürütücü işlevler arasındaki ilişkiyi anlamak önemlidir.

1.1. Major Depresif Bozukluk (MDB)

1.1.1. Tanım ve Tanı Ölçütleri

Çocuk ve ergenlikte görülen major depresif bozukluk süregelen ve yineleyici çökkün duygudurum veya irritabl duygudurumun yanında, isteksizlik ile karakterize, dikkat, uyku, iştah alanlarında da işlevselliğin kaybı ile giden bir psikiyatrik bozukluktur (20).

DSM 5 tanı ölçütlerine göre MDB tanısı en az iki hafta boyunca, 9 belirtiden 5'i (ya da daha çoğu) bulunması ve işlevselliği bozması ile konulur. Belirtilerden en az biri çökkün duygudurum ya da zevk veren etkinliklere karşı ilgi ve istek kaybı (anhedoni) olmalıdır. Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde vücut ağırlığının %5'inden daha fazla değişiklik) veya çocuklarda beklenen kilo alımının sağlanmaması, neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma, psikomotor ajitasyon veya retardasyon, bitkinlik ya da enerji azlığı, değersizlik ya da aşırı suçluluk duyguları, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama ve yineleyici ölüm düşünceleri tanı için kullanılan diğer ölçütlerdir. DSM 5 tanı ölçütleri aşağıda belirtilmiştir (20).

DSM 5 Depresif Epizot Tanı Ölçütleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin (ya da daha

fazlasının) bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.

- (1) Hastanın kendi bildirmesi (örn. üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum olması. Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.
- (2) Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da bu etkinliklerden zevk alamıyor olma (ya hastanın kendi bildirmesi ya da başkalarının gözleniyor olması ile belirlenir).
- (3) Diyetle bir kısıtlama olmada önemli ölçüde kilo kaybetme ya da kilo alma (örn. bir ayda beden ağırlığında %5'den fazla değişim) ya da hemen her gün iştahta artma ya da azalma olması. Not: Çocuklarda beklenen kilo artışının olmaması
- (4) Hemen her gün uykusuzluk ya da aşırı uyuma olması
- (5) Hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon olması (sadece huzursuzluk ya da yavaşlama olduğu duygularının hasta tarafından belirtilmesi değil, bunların başkaları tarafından gözleniyor olması gerekir.)
- (6) Hemen her gün yorgunluk ya da enerji kaybı olması
- (7) Hemen her gün değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duyguları (sanrısallık olabilir) olması (sadece hasta olmaktan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma değil)
- (8) Hemen her gün düşünme ya da yoğunlaşma yetisinde azalma ya da kararsızlık olması (ya hastanın söylemesi ya da başkaları tarafından gözlenmesi gerekir)
- (9) Yineleyici ölüm düşünceleri (sadece ölüm korkusu değil), özgül bir plan olmaksızın yineleyici intihar düşünceleri, özkıyım girişimi ya da özkıyım etmek üzere özgül bir tasarının olması

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

C. Bu belirtiler bir maddenin ya da genel bir tıbbi durumun fizyolojisi ile ilgili etkilerine bağlı değildir.

D. Major depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoaffectif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni spektrumu kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklar ile daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman mani veya hipomani dönemi geçirilmemiştir (20).

1.1.2. Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk (PÖD)

Psikotik özellikli major depresif bozukluğun (PÖD) kliniğinde depresif belirtilerin yanı sıra sanrı ve/veya varsanılar bulunur. Paranoid, persekütif, nihilistik, suçluluk veya bedensel sanrı veya varsanılarla gelebilir. Kişisel yetersizlik ile ilgili sanrı ve varsanılar duygudurumla uyumlu iken duygudurumla uyumsuz temalara örnek olarak perseküsyon sanrıları, düşünce sokulması, düşünce yayılması, kontrol edilme sanrıları verilebilir. Psikotik özellikli depresyonda duygudurum ile uyumsuz sanrılar varsa şizoaffectif bozukluk ya da şizofreniyi düşündüren kanıtlar vardır (21). Başlangıçta psikotik özelliklerin major depresyonun şiddetli bir ucu olduğu düşünülürken bu durumun bağımsızca değişen şiddetteki duygudurum bozukluklarına eşlik edebileceği sonradan gösterilmiştir (22).

Amerika'da yapılan bir çalışmada MDB teşhisi konan bireylerin yaklaşık %14'üne psikotik deneyimler eşlik etmiştir. Psikotik özellikler içeren depresyon ile psikotik olmayan depresyon hastaları karşılaştırıldığında psikotik özellikler içeren depresyon daha şiddetli bir seyir izlemiştir (23). Psikotik özellikler içeren depresyon hastalarının retardasyon ve bilişsel bozukluk maddelerindeki artışlardan dolayı psikotik içerik olmayan depresyon hastalarından daha yüksek depresyon puanlarına ve anksiyete belirtilerine sahip olduğunu bildiren çalışmalar vardır (24). Psikotik özellikli depresyon hastalarının hem yaşamları boyunca hem de akut fazda intihar girişiminde bulunma riskinin psikotik özellik göstermeyen depresyon hastalarına göre iki kat daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (25). Psikotik

özellikli depresyonda daha uzun depresyon dönemleri ve depresyonun tekrarlama olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (26). Erişkin yaş grubunda hastanede yatan psikotik olan ve olmayan depresyon hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada yatan psikotik hastalar daha kötü klinik izlenim ve işlevsellik göstermiş bununla birlikte gruplar depresif semptom şiddeti açısından farklılık gösterilememiştir. Bu bulgular, psikotik özellikli depresyonun afektif semptomatolojinin yoğunluğundan bağımsız olduğunu ve hastalığın daha şiddetli bir formu olduğunu düşündürmektedir (27). PÖD hastalarında psikotik olmayan MDB hastalarına göre 2 kat daha fazla antipsikotik ilaç kullanım oranının olduğu gösteren araştırmalar mevcuttur (28).

Psikotik bozukluğu ve psikotik benzeri deneyimleri olan bireylerin yaşam boyu bilişsel eksiklikleri hakkındaki literatürü gözden geçiren bir yazında psikotik bozuklukların bir belirtisi olmasa da bilişsel işlev bozukluğunun, psikotik belirtileri içeren hastalıkların temel bir özelliği olduğunu vurgulamaktadır. Psikotik depresyon hastalarının hem sağlıklı deneklerle hem de psikotik olmayan depresyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında geniş bir bilişsel bozukluk profili ortaya koyduğu görülmektedir (29). Psikotik depresyonu olan yaşlı hastalarda önemli bilişsel eksikliklerin olduğu görüşünden yola çıkarak yapılan bir metaanaliz çalışmasına göre psikotik özellikler içermeyen depresyon hastalarına kıyasla psikotik depresyonu olanların sözel akıcılık dışında tüm bilişsel alanlarda daha fazla bilişsel eksiklik gösterdiği bulunmuştur (30).

Psikotik özellikler gösteren şizofreni, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk gibi hastalıklardaki bilişsel bozukluk profilinin hastalık başlangıcından önce mi yoksa bozukluk sonrasında mı geliştiği açık değildir. Bu riski anlamak için psikotik ve psikotik olmayan bu grup tanılı ebeveynlerin çocuklarındaki biliş araştırılmıştır. Bu çalışmaların birinde psikotik özellikler barındıran ailesel durumların risk altındaki genç kuşaklarda hafif ila orta derecede bilişsel bozukluklara yol açtığı gözlenmiştir (31).

1.1.3. Epidemiyoloji

Çocuk ve ergenlerde MDB prevelansı yaşa göre değişkenlik gösterir. Prevelans oranı ergenlik öncesi dönemde %1-2 iken ergenlikte yaşam boyu prevelansı %11, 12 aylık prevelansı %7,5 olduğu gösterilmiştir. MDB prevelansı, ergenlik öncesi dönemde kız ve erkekte eşit bulunmuş ancak ergenlik boyunca artarken kadınlar arasında erkeklere göre belirgin şekilde daha fazla arttığı (3:1) gösterilmiştir (32,33). Çocukluk boyunca MDB ve distimi semptomlarının araştırıldığı bir çalışmada özellikle ergenliğe geçiş döneminin savunmasızlığından bahsedilmektedir. Bu dönemde daha kararlı ve tutarlı semptom kümesi görülürken depresyonun düzeyi artar ve bu artış depresyonun artış hızını da öngördüğü düşünülmektedir (34).

Amerika'da yapılan bir çalışmada 3-17 yaş arası çocukların depresyon prevelansı %3,2 bulunmakla beraber ileri yaş, çocuk veya ebeveynin fiziksel ya da ruhsal sağlığının daha kötü olması ile daha yüksek oranlarda olduğu görülmüştür (35). Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre depresif bozukluklar arasında en yaygın olarak görüleni yaygınlığı %1,06 olacak şekilde major depresif bozukluktur (36).

Literatüre bakıldığında genel popülasyonda PÖD'un yaşam boyu yaygınlığının %0,35 ile %1 arasında olduğu söylenmektedir (37). Çin'de yapılan bir çalışmada MDB hastalarında psikotik özelliklerin yaygınlığı %9,2 bulunmuştur. Bu çalışmada regresyon analizleri sonucunda bekar olma hali, sık depresif dönemlerin varlığı, intihar düşüncesi ve girişimi olan depresif dönemlerin olması ve herhangi bir antipsikotik ilaç kullanımı MDB'li hastalarda psikotik özelliklerle ilişkili bulunmuştur (38). PÖD hastalarının MDB hastalarına göre birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü olma olasılığı yüksektir (39).

Depresyonun dünya çapındaki yüksek prevelansı ve tedavi edilmeyen depresyonun sonuçları göz önüne alındığında depresyonun etkili bir şekilde teşhis ve tedavi etme becerisinin oldukça önemli bir husus olduğu bilinmektedir (40).

1.1.4. Etiyoloji

1.1.4.1. Genetik ve Çevre

Depresif semptomlar genetik ve çevresel etkilerin birleşiminden oluşan karmaşık bir etiyolojiye sahiptir. Örneğin, stresli yaşam olayları daha şiddetli depresyon semptomlarına neden olurken genetik yatkınlık da bireylerin stresli yaşam olaylarına daha yatkın olmalarını sağlayabilir. Bu durum etkilerin yönünü belirlemeyi zorlaştırır. Bu anlamda hem genetik hem de çevresel risk faktörlerinin birlikte incelenmesi daha iyi tahmin modelleri oluşturabileceği görüşünden yola çıkan araştırmalar mevcuttur (41). Erken dönemde stresli yaşam olayı deneyimi olan bireylerin olmayan bireylere göre bu olumsuz etkinin gelişimin erken döneminde ortaya çıktığını ve 18 yaşından önce depresyon tanısı alma olasılığının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (42). Depresyon erken yaşam güçlükleriyle başlasa da bağışıklık ve beyin anormallikleri bağlamında ortaya çıktığından kişinin biyopsikososyal süreçlerini anlamak önem arz etmektedir (43).

Bazı durumlarda MDB'nin daha ailesel olabileceğini düşünülebilir. Tekrarlayan depresif atakların olduğu durumlarda ve puberte öncesinde görülen MDB'nin ailesel kalıtılabilirliği daha yüksek görünmektedir (44). Yapılan ikiz çalışmalarında kalıtsallığın %40 civarında olduğu söylenmektedir (45). Yapılan kromozom çalışmaları bazı genlerin yatkınlığı arttırabileceğini göstermektedir. Özellikle erkek bireylerde 12q22-q23.2 kromozomu üzerinde bir MDB yatkınlık geninin varlığı söz konusudur (46). Depresyona eşlik eden psikotik özellikler varlığında daha fazla ailesel yüklülük olduğu düşünülmektedir, bu kişilerin ailelerinde hem depresyon hem psikotik özellikli depresyon görülme sıklığı artmıştır (21).

Depresyon etiyolojisinde stresin epigenetik değişikliklere neden olduğu konusu ile ilgili bir çalışmada NCR31, CRF gibi stres tepkisi ile ilgili genlerin, SLC6A4 gibi nörotransmisyonunda rol alan genlerin ve bazı nörotrofin genlerinin (örn; BDNF, GDNF) bu epigenetik değişiklik mekanizmasında rolü olduğu gösterilmiştir (47). MDB'de genetik, transkriptomik ve fenotipik bilgilerden gen ekspresyonu-özellik ilişkileri çıkarımı yapan bir transkriptom

apında ilişkilendirme çalışması gerçekleştiren bir araştırmada bazı genlerin transkriptom çapında önemli farklılıklar bulundu. Bunlar arasında yüksek güvenilirlikli ilişkilendirmeler ile belirlenen NEGR1, CTC-467M3.3, TMEM106B, LRFN5, ESR2 ve PROX2 genleri yer almaktadır (48).

Doğu Asya kökenli bireylerde depresyonun genom çapında ilişkilendirmesi ile ilgili yapılan bir meta-analizde, Doğu Asya kökenli bireylere özgü olan iki yeni genetik ilişki tanımlanmıştır. Daha nce Avrupa kökenli bireylerde tanımlanan depresyon lokuslarının yalnızca %11'i Doğu Asya kökenli bireylerde nominal anlamlılık seviyelerine ulaşmış ve aktarılabilirlik için sınırlı kanıtlar içermiştir. Bu alışma, depresyon için genetik risk faktörleri hakkındaki bulguları çalışılan popülasyonun ötesine genellemeye karşı dikkatli olunmasını önermiştir (49).

1.1.4.2. Biyolojik Aminler

Serotonin monoamin yapıda olup depresyon etiyolojisinde suçlanan bir nörotransmitterdir. MDB etiyolojisinde serotonerjik dengesizlik önemli bir patofizyolojik mekanizmadır (50). MDB'li hastalarda prefrontal korteks, talamus hipokampus, bazal ganglionlarda beyin dokusunda önemli azalmalar olduğu bilinmektedir. Azalan serotonin düzeyleri depresyona yol açabilir. Serotonin nroplastisitede görev alır. Son dönemde depresyonun serotoninin nroplastisitedeki bozulmuş rolü sebebiyle oluşabileceği düşünülmektedir (51).

1.1.4.3. Hipotalamo-Pituter-Adrenal Aks (HPA)

HPA aksındaki dengesizliklerin depresyon etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda depresif gençlerin depresif olmayan gençlere göre daha yüksek bazal kortizol seviyeleri olduğu ve deksametazon baskılanma testinde baskılanmama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52). Hem depresif bozuklukta hem de anksiyete bozukluklarının etiyolojisinde HPA ekseninin hiperaktivitesini gösteren çalışmalar vardır (53).

Psikotik özellikli depresyonda da major depresif bozukluktakine benzer şekilde biyolojik çalışmalar HPA aks ve serotonerjik aktivite üzerinde odaklanmaktadır (21).

Depresyon etiyolojisinde nüks ve nüksün biyobelirteçlerini araştıran prospektif tasarımlı bir çalışmada, MDB başlangıcını ve tekrarlama olasılığını artıran tek önemli biyobelirteç kortizol olarak bulunmuştur (54).

1.1.4.4. İnflamasyon

Depresyon etiyolojisinde proinflatuar sitokinlerin önemli bir rolü olduğu gösterilmektedir. TNF-alfa, IL-6, CRP gibi değerlerin depresyonda yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (55). Şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyonda inflamasyonun katkısını araştıran başka bir çalışma, IL-6 ile depresyon arasında olası nedensel ilişkilerini destekleyen kanıtlar bulmuştur (56).

Komorbiditesi olmayan MDB hastalarının plazmada önemli ölçüde daha yüksek proinflatuar IL-12 ve IL-6 seviyeleri sergilediğini ve bu sitokinlerin artan sayıda monosit sayısı ile ilişkisinin olduğu söylenmiştir (57). MDB, bipolar bozukluk ve şizofreni tanılı hastalarda immün sistem ile ilgili gen ekspresyonunun artması sonucunda kandaki monosit seviyelerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (58). Duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde immün ve inflamatuvar sistem belirteçleri olarak nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (PLO) ve monosit/lenfosit oranı (MLO) gibi biyobelirteçler bulunabilir. Yapılan bir metaanalizde MDB tanısı olanlarda sağlıklılara kıyasla daha yüksek NLO değerleri bulunmuştur (59).

Çocuklar ve ergenlerdeki depresyon ve inflamasyon üzerine araştırılan bir metaanalizde eşzamanlı ve gelecekteki inflamasyonun depresyon ile pozitif ilişkide olduğu aynı zamanda depresyon ile proinflatuar durum arasında çift yönlü ilişkilerin de olduğu gösterilmiştir (34).

Türkiye’de yapılan depresyon ve sağlıklı kontrollerin kıyaslandığı bir çalışmada depresyon tanılı grubun B12 vitamini düzeyinde eksiklik veya

yetersizlik ile homosistein düzeyinde yükseklik olduğu gösterilmiştir. Bu alışma sonuçlarına göre B12 vitamini ve homosistein düzeylerinin depresyon etiyopatogeneze katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (60).

1.1.5. Komorbidite

MDB tanısı ile en sık beraber görülen psikiyatrik hastalık anksiyete bozukluğudur. Yapılan çalışmalarda bu iki bozukluğun yüksek düzeyde birlikteliği ve heterojenliği söz konusudur (53,61). Anksiyete bozuklukları genellikle ergenlik öncesi ve erken ergenlik döneminde başlarken major depresyon ergenlik döneminde veya erken ila orta yetişkinlik döneminde ortaya çıkma eğiliminde olduğu bilinmektedir. Komorbiditeleri ile ilgili literatür çalışmaları incelendiğinde anksiyete bozukluklarının major depresif bozukluğun ortaya çıkışından genellikle önce başladığı görülmektedir (62).

Major depresif bozuklukta uzun vadeli morbiditenin erken klinik belirteçlerini araştıran bir çalışmada daha uzun süreli depresif morbiditeyi yordayan faktörler arasında depresif atakların ajite-karma tipte veya psikotik özellikler içermesi, anksiyete belirtilerinin erken yaşta başlaması olduğu gösterilmiştir (63).

1.2. Peroksizom Proliferatif Aktivatör Reseptörleri (PPAR):

Peroksizom proliferatif aktivatör reseptörleri, nükleer reseptörler olup PPAR α , PPAR β/δ ve PPAR gama şeklinde sınıflandırılabilirler. Aynı zamanda ligandla indüklenebilir transkripsiyon faktrleridirler (64).

PPAR'lar organlar arasında farklı fizyolojik özellikler gösterir. PPAR α hepatositlerde, kardiyomiyositlerde, proksimal renal tübüler hücrelerde ve kahverengi adipositlerde eksprese edilirken, PPAR β/δ iskelet kası, deri, yağ dokusu, kalp, karaciğer ve inflamatuvar hücrelerde bulunur (65). PPAR gama astrositler, mikrogliya, oligodendrosit gibi beyin dokusundaki nöronlarda çokça bulunur. Piriform korteks, dopaminerjik nöronlar, retiküler oluşum ve bazal

gangliyonlar en çok olarak bulunduğu bölgelerdendir (14). PPAR gama, aynı DNA bağlanma özgüllüğü olan her yerde bulunan gama1, adipoz dokusunda bulunan gama2 ve makrofajlarda yer alan gama3 izoformuna sahiptir (65).

1.2.1. Psikiyatrik Hastalıklar ile PPAR gama İlişkisi

PPAR agonistlerinin metabolik hastalıklar, kronik enflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar gibi çeşitli alanlarda klinik etkileri vardır (66). PPAR gama merkezi sinir sisteminde nöronları, glial hücreleri ve serebrovasküler endotelyal hücreleri koruyan güçlü bir anti-inflamatuvar moleküldür. Etiyolojisinde inflamatuvar süreçlerin olduğu bilinen depresif bozuklukta, anti-inflamatuvar ajanların depresyon tedavisinde faydalı olduğunu gösteren çalışmalara istinaden PPAR gama'nın yeri artık anlaşılmaya başlamıştır. PPAR gama agonisti olan pioglitazonun antiinflamatuvar, nöroprotektif ve nörotropik etkileri, major depresyonu olan hastalarda tanımlanan çoğu patofizyolojik parametrelerle kesiştiğini söylenmektedir (67). PPAR gama'nın merkezi sinir sisteminde bulunan endojen ligandlar ile harekete geçirilebileceğini ve nöroproteksiyon için önemli bir molekül olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur (14). Beyinde anti-inflamatuvar etkiler gösterebileceğinden santral nöroprotektif bir mediyatör olarak da işlev görebilir (68).

Yapılan çalışmalar antiinflamatuvar yolda rolü bilinen PPAR gama'nın ligandlarının, strese maruz kalma sonucunda beyinde oluşan inflamatuvar ve oksidatif-nitrosatif sonuçları önleyebildiğini göstermiştir (69). Stresli beyinlerde PPAR gama agonistleri için nöronal glikoz metabolizmasını ve enerji düzeyini arttırdığı ayrıca glutamat alım mekanizmalarındaki bozulmayı önlediği ileri sürülmüştür (70).

İnsülin direnci ile afektif bozukluklar arasında bir ilişki olduğunu düşünen bir çalışmada insülin direnci olan depresyonlu hastaların tedavisine 12 haftalık rosiglitazon tedavisi eklenmesi sonrasında depresif belirtilerde düşüş izlenmiştir (71). Başka bir çalışmada şizofreni hastalarında, sonuçlarda bölgesel bir tutarsızlık olsa da pioglitazonun depresif semptomları ve

antipsikotiklerin neden olduğu metabolik disfonksiyonu önemli ölçüde iyileştirdiğini gösteren bulgular vardır (72).

PPAR gama tarafından düzenlenen adiponektin/fibroblast büyüme faktörü 9 yolunun depresyon gelişiminde anahtar rol oynadığı düşünülerek planlanan bir çalışmada verilen karnosik asitin adipositlerde peroksizom proliferatörü ile aktive olan bu yolağı düzenlenmesi ile depresif bozukluğu iyileştirebileceğini gösteren çalışmalar vardır (73).

1.3. Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler, düşünce ve eylemin izlenmesine ve kontrolüne yardımcı olan, hedefe yönelik davranışı kolaylaştıran üst düzey bilişsel süreçlerdir (74). Yürütücü işlevler dikkat, davranış ketleme, işleyen bellek, bilişsel esneklik, organizasyon, problem çözme gibi işlevleri içerir. Bilgileri akılda tutma ile ilgili kısım çalışan bellek, uygun olmayan tepkiyi bastırmak engelleyici kontrol, görevler arasında esnek bir şekilde gidip gelme durumu bilişsel esnekliği ifade etmektedir (75).

Literatürdeki çalışmalar depresyon tanılı çocuk ve ergenlerin sözel akıcılık, ketleme, durum değiştirme ve planlamada gibi alanlarda belirgin yürütücü işlev zayıflığına sahip olduğunu gösterir. Çocuklardaki depresyonun dikkat bozuklukları ve bilişsel eksiklikler sonucunda öğrenme problemleri yarattığı düşünülmektedir (5). Literatürde yer alan bir metanaliz çalışmasında maternal perinatal depresyonun çocuklardaki yürütücü işlev üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu göstermiştir (76).

Depresyon etiyolojisinde rolünü bildiğimiz HPA eksen, yürütme işlevi ve dikkat kontrolü üzerinde etkisi bilinen dorsolateral prefrontal korteksi (DLPFC)'i düzenleyen serotoninin transkripsiyonunu da düzenler. DLPFC'nin amigdala üzerindeki kontrolü azalır. Bu durumda uzun süreli olumsuz duygulanım dönemleri ve inhibisyon eksiklikleri ortaya çıkar. Bozulmuş

inhibisyon ve artan amigdala aktivasyonunun bir sonucu olarak negatif olaylara karşı artmış dikkatin ruminasyonu sağladığını varsayan çalışmalar vardır (77). Yapılan bir metaanalizde özellikle ileri yaş yetişkin depresyonlu hastalarda bilişsel disfonksiyon hem klinik depresyon hem de eşik altı depresif semptomlar ile ilişkili bulunmuştur (78). Ergenlik çağındaki gelişen bellekte yetişkinlerdekine benzer şekilde depresyon ile epizodik bellek eksiklikleri, duygu düzenleme bozuklukları ve hipokampal hacim arasında bağlantı kurulmuştur (79).

Çocuklarda yürütücü işlevler ile dışa yönelim ve içe yönelim sorunlarına ilişkin yapılan bir meta analiz çalışmasında yürütücü işlevin ileriye dönük olarak çok sayıda dışa yönelim ve içe yönelim davranışı öngördüğü, yüksek yürütücü işlevlerin ileride daha az depresif semptom ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (80). Uzunlamasına yapılan başka bir çalışma azalan yürütücü işlevlerin depresyon gibi birçok psikiyatrik tanıyı öngörebildiğini doğrulamıştır (81).

1.3.1. Yürütücü işlevler ile PPAR gama ilişkisi

Yürütücü işlevler ile PPAR gama ilişkisi bazı hayvan deneylerinde gösterilmeye çalışılmıştır. Hipotiroidili sıçanlarda yapılan bir çalışmada PPAR gama agonisti olan pioglitazonun beyin dokularını oksidatif hasardan koruduğu, öğrenme ve hafıza alanlarında etkili olduğu gösterilmiştir (82). Amiloidogenez model farelerde, fenofibrat ve pioglitazonun davranışsal, nörokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri iyileştirmede etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Aynı zamanda Alzheimer hastalığına eklenen diyabet ve hiperkolesterolemi varlığında PPAR alfa ve gamanın tedavide etkililiği yönünde umutları artırmıştır (83).

1.4. Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom etiyolojisinde insülin direncinin olduğu ve patogenezinde bireysel metabolik durumların yer aldığı durumdur. Kliniğinde

santral obezite, glikoz tolerans bozukluğu, diabetes mellitus, dislipidemi esansiyal hipertansiyon, artmış kardiyovasküler hastalık riski görülür (84).

Obezite eğilimlerindeki hızlı artışlar, yüksek sağlık komplikasyonu riski taşıyan çocukları anlayabilmek adına birtakım kriterler oluşturulmasına yol açmıştır. International Diabetes Foundation (IDF)'in 2007 yılında belirlediği kriterlere göre üç veya daha fazlasının karşılandığı duruma en az biri santral obezite olmak şartıyla metabolik sendrom denmiştir (Tablo-1) (85).

Tablo-1: IDF MetS Tanı Kriterleri (85)

Yaş Grubu	Obezite/Bel Çevresi	Trigliserit (mg/dL)	HDL (mg/dL)	Kan Basıncı	Glikoz (mg/dL)
6-10 yaş	≥90 p				
10-16 yaş	≥90p veya erişkin cut-off	≥150	<40	>130/85	AKŞ≥100 veya T2DM
>16 yaş Erişkin	E≥94 cm K≥80 cm	≥150	E<40 K<50	>130/85	AKŞ≥100 veya T2DM

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, HDL: High Density Lipoprotein, MetS: Metabolik Sendrom, T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

6 yaşından küçük çocukları veri yetersizliği sebebiyle hariç tutan bu tanımda, 6-10 yaş arası çocuklara metabolik sendrom teşhisi konulmaması gerektiği ancak abdominal obezitesi olanlara kilolarını azaltmalarını şiddetle tavsiye edilmesi gerektiği ifade edilmiştir. 10-16 yaş arası çocuklar için metabolik sendrom tanısı için abdominal obezite ve yüksek trigliseritler, azalmış HDL, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık plazma glikozu dahil olmak üzere iki veya daha fazla klinik özellik bulunmalı şeklinde ifade edilmiştir. 16 yaşından büyüklerde yetişkin tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir (86).

1.4.1. Metabolik Sendrom ve Psikiyatrik Hastalıklar

Major depresif bozukluk, bipolar bozukluk, şizofreni, anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu gibi psikiyatrik hastalarda erken ölüm nedeni olan kardiyovasküler

hastalıklar bu hastalarda artmış metabolik sendrom tablosuyla ilişkili olduğu düşünülebilir (87).

Yüksek depresif veya anksiyete semptomlarını ve antidepresan kullanımını genel olarak daha kötü metabolik sendrom kriterleriyle bağımsız olarak ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. Özellikle bel çevresi ve trigliseritlerin en çok etkilenen parametreler oldukları gösterilmiştir (88).

Genetik olarak öngörülen depresyonun metabolik sendrom ve bileşenleri riski ile karşılıklı ilişkili olup olmadığını araştıran bir çalışmada depresyona genetik yatkınlığın bel çevresi, hipertansiyon ve trigliseritler ile pozitif, HDL değerleri ile negatif ilişkili olduğu gözlemlenmiş ancak metabolik sendrom ve bileşenleri için depresyon riski üzerinde nedensel bir ilişki tanımlanamamıştır (89).

Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerle yapılan bir çalışmada psikiyatrik komorbidite oranlarının 2-3 kat daha fazla olabileceği ve ana problemlerin anksiyete ve depresyon olduğu ve bununla ilgili psikososyal yönleri araştıran çalışmalar mevcuttur (90).

Ülkemizde yapılan duygudurum bozukluğu ve psikotik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde metabolik özelliklerin araştırıldığı bir çalışmada psikiyatrik hastalığı olan grupta ortalama ağırlık, ortalama beden kitle indeksi (BKİ) değerleri, bel çevresi uzunluğu, açlık glikoz ve trigliserit değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (91).

1.4.2. Metabolik Sendrom ve İnflamasyon

Metabolik sendromda insülin direnci ve obezite kaynaklı sistemik oksidan stres, doku fibrozisine, aterogeneze ve ardından kalp damar hastalıklarına yol açan inflamatuvar yolağı arttırır. Bu hastalarda artmış IL-6, CRP ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi çeşitli inflamatuvar belirteçler bulunmaktadır (92).

Yapılan çalışmalarda inflamatuvar belirteçlerden yüksek CRP düzeylerinin metabolik sendromda kardiyak olaylar ile güçlü korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmada ölçülen belirteçlerden Hs-CRP (high

sensitive CRP) değerleri kardiyovasküler olay riskinin en güçlü tek değişkenli belirleyicisi olarak gösterilmiştir (93).

Yüksek beden kitle indeksi ve inflamasyonun depresif çocuklardaki yürütücü işlevlere etkisini araştıran bir çalışmada daha yüksek BKİ değerleri prospektif olarak daha yüksek IL-6 seviyeleri ve depresif semptomlarla ilişkilendirilirken hem daha yüksek depresif belirtiler hem de daha yüksek bir BKİ, IL-6 artışı ile gelecekteki daha kötü yürütücü işlevleri öngörebilmiştir (94).

1.4.3. PPAR gama ve Metabolik Sendrom İlişkisi

Peroksizom proliferatif aktivatör reseptörleri, glikoz ve lipid metabolizmasında rol alırlar. Bunlar, diyabetik tedavi için iyi bilinen birer molekül olup metabolik sistemde ve kardiyovasküler olaylarda etkileri vardır. Diyabet tedavisinde önemli bir ajandırlar (64).

Hücre farklılaşmasında ve enerji metabolizmasında önemli bir rol oynadığını bildiğimiz PPAR gama esas olarak adipositlerde eksprese edilir ve PPAR gama agonistleri tiazolidindionların fare deneylerinden edinilen bilgilere göre hipoglisemik bir etkiye sahip olduğu ve çeşitli obezite ve diyabet modellerinde insülin etkisini iyileştirdiği düşünülmektedir (95,96).

Mitokondriyal biyogenezin temel bir transkripsiyonel aktivatörü olan PPAR gama koaktivatörü-1 α (PGC-1 α) metabolik sendromda görülen sedanter yaşam tarzına bağlı olarak azalan enerji gereksinimlerinden dolayı düşük seviyelerde olduğu söylenmektedir (92).

PPAR- α sentetik ligandlarından fibratların (örneğin fenofibrat, klofibrat) yüksek kolesterol ve trigliseritler kan düzeylerini düşürmek için yaygın olarak kullanılmakta olduğunu biliyoruz. PPAR- α ve gama endojen ve sentetik ligandları, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için iyi karakterize edilmiş olsa da, bunların merkezi nöronal etkileri ancak son zamanlarda ortaya çıktığını söyleyen çalışmalar mevcuttur (15).

1.5. Hipotez

Depresif bozukluk ve metabolik sendrom komorbidite sıklığının yüksek olmasından yola çıkarak ortak bir biyomarker olabileceğini düşündüğümüz PPAR gama proteinin serum düzeyini MDB/PÖD tanısı olan çocuk ve ergenler ile kontrol grubu arasında kıyaslamayı amaçladık. Serum PPAR gama proteini düzeylerinin inflamatuvar ve metabolik parametrelerle ilişkisini incelemeyi hedefledik. İnflamatuvar ve metabolik parametreler arasında açlık kan şekeri, kan lipidleri (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit), Hs-CRP (high sensitive-CRP), hemogram (Nötrofil/Lenfosit, Monosit/Lenfosit, Platelet/Lenfosit, ortalama platelet hacmi (MPV) oranları) ve boy, kilo, bel çevresi, tansiyon değerlerini kıyaslamayı amaçladık. Diğer bir hedefimiz de PPAR gama serum seviyeleri ile duygudurum ve yürütücü işlev ilişkisini uygulanan psikometrik testler aracılığıyla birlikte incelemektir. Bu çalışmadaki hipotezlerimiz aşağıdaki gibidir.

1. Depresyon tanısı olan çocuk ve ergenlerin kontrol grubuna kıyasla literatürdeki çalışmalarla uyumlu şekilde PPAR gama serum düzeyinin düşük olduğunu düşünmekteyiz.
2. Psikotik özellikli major depresyon tanılı çocuk ve ergenlerde, major depresyon tanısı olanlara göre PPAR gama serum düzeyinin daha düşük olduğunu düşünmekteyiz.
3. İritabilite skoru daha yüksek olanlarda, diğerlerine göre PPAR gama serum düzeyinin daha düşük olduğunu düşünmekteyiz.
4. PPAR gama serum seviyesi daha düşük olan çocuk ve ergenlerde depresif belirti puanının daha yüksek olmasını bekliyoruz.
5. PPAR gama serum seviyeleri daha düşük olan depresyon tanılı çocuk ve ergenlerde daha fazla yürütücü işlev sorunları bekliyoruz.

6. PPAR gama serum seviyesi daha düşük olan çocuk ve ergenlerin inflamatuvar ve metabolik belirteçlerinin daha yüksek olmasını bekliyoruz.



GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Türü

Bu çalışma, 10-18 yaş aralığında, PPAR gama proteinin serum düzeyini major depresif bozukluk/psikotik özellikli major depresif bozukluk tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında kıyaslayarak bu değerlerin duygudurum, yürütücü işlevler, inflamatuvar ve metabolik parametrelerle ilişkisini karşılaştıran bir olgu-kontrol çalışmasıdır.

2.2. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.02.2022 tarih ve 2022-4/59 karar numarası ile onay almış olup çalışmaya alınması planlanan psikotik bozukluk olgularının yeterli sayıya ulaşamaması nedeniyle yerine psikotik özellikli depresyon olgularının alınmasını içeren revizyon talebimizin ardından son hali ile 23.11.2022 tarih ve 2022-18/12 karar numarası ile onaylanmıştır.

THIZ-2022-1011 proje kodlu ve 1011 proje ID numaralı çalışmanın bütçesi Bilimsel Araştırmalar Projeler (BAP) Komisyonu tarafından hızlı destek projesi kapsamında karşılanmıştır.

2.3. Araştırmanın Örneklemi

Çalışmada iki hasta ve bir kontrol grubu bulunmaktadır. Çalışma örnekleme Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh

Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 10-18 yaş aralığındaki major depresif bozukluk veya psikotik özellikli major depresif bozukluk tanılı çocuk ve ergenler ile sağlıklı katılımcıların oluşturduğu kontrol grubundan oluşturmaktadır.

2.4. Örneklemin Seçimi

2.4.1. Hasta Grubu için Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. 10-18 yaş arasında olması
2. Major depresyon tanısı veya psikotik özellikli major depresyon tanısının olması
3. Depresyon için CDI skorunun ≥ 19 olması; her iki hasta grubu için klinik global izlemi-şiddet ölçeği skorunun ≥ 4 olması
4. Ebeveynlerinin/yasal vasilerinin çalışmaya gönüllü olarak katılmak için yazılı onam vermesi
5. Çalışmanın yönergesini izleyecek yetide olması
6. Çocuk/ergenlerin mental kapasitesinin klinik olarak normal entellektüel işlevsellik düzeyinde olması

2.4.2. Kontrol Grubu için Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. 10-18 yaş arasında olması
2. Bilinen psikiyatrik hastalığın olmaması
3. Ebeveynlerinin/yasal vasilerinin çalışmaya gönüllü olarak katılmak için yazılı onam vermesi
4. Çalışmanın yönergesini izleyecek yetide olması

5. Çocuk/ergenlerin mental kapasitesinin klinik olarak normal entellektüel işlevsellik düzeyinde olması

2.4.3. Hasta Grubu için Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. 10 yaşından küçük veya 18 yaşından büyük olması
2. Çalışmanın yönergelerini izleyemeyecek derecede psikiyatrik semptomları olması (ajitasyon, katatoni, mutizm v.b.)
3. Çocuk/ergenlerin veya ebeveynlerinin/yasal vasilerinin çalışmada uygulanacak ölçekleri doldurmasını, psikometrik testlerin uygulanmasını veya görüşmelere katılımını önleyecek kadar şiddetli ruhsal (otizm spektrum bozukluğu, mental retardasyon vb.) veya bedensel sorunlarının olması
4. Nörolojik ve/veya kronik tıbbi bir hastalığının olması
5. Diyabetik rahatsızlığı olması ve/veya antidiyabetik kullanması
6. Herhangi bir nedenle düzenli NSAID kullanması
7. Ölçek psikometrik özelliklerinin doğru bir biçimde belirlenebilmesinin gerekliliği göz önünde tutularak ölçeklerde herhangi bir soruyu boş bırakması
8. Çalışmaya gönüllü olarak katılmak için yazılı onam vermemesi.
9. Çocuk/ergenlerin görme ve/veya işitme engeli olması

2.4.4. Kontrol Grubu için Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. 10 yaşından küçük veya 18 yaşından büyük olması
2. Bilinen psikiyatrik hastalığının olması
3. Nörolojik ve/veya kronik bir hastalığının olması

4. Diyabetik rahatsızlığı olması ve/veya antidiyabetik kullanması
5. Herhangi bir nedenle düzenli NSAID kullanması
6. Ölçek psikometrik özelliklerinin doğru bir biçimde belirlenebilmesinin gerekliliği göz önünde tutularak ölçeklerde herhangi bir soruyu boş bırakması
7. Çalışmaya gönüllü olarak katılmak için yazılı onam vermemesi
8. Çocuk/ergenlerin veya ebeveynlerinin/yasal vasilerinin çalışmada uygulanacak ölçekleri doldurmasını, psikometrik testlerin uygulanmasını veya görüşmelere katılımını önleyecek kadar şiddetli ruhsal (otizm spektrum bozukluğu, mental retardasyon vb.) veya bedensel sorunlarının olması
9. Çocuk/ergenlerin görme ve/veya işitme engeli olması

2.5. Klinik Veri Toplama Araçları

2.5.1. Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu

Aydınlatılmış onam formu, çocuk ve ergenler ile ebeveynlerine çalışmada uygulanacak görüşmeler, yapılacak girişimler ve nöropsikolojik testler hakkında kapsamlı bilgi vermektedir. Çalışma hakkında bu bilgiler anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmak için gönüllü olunması durumunda çocuk ya da ergenlerin ve ebeveynlerinin ayrı ayrı doldurduğu ve imzalarının alındığı bölümlerden oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grubunun ayrı ayrı oluşturulmuş aydınlatılmış onam formları mevcuttur.

2.5.2. Sosyodemografik Veri Formu

Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, hastalık ve hastalığı ile ilgili tedavi süreleri, almakta olduğu tedaviler, bilinen tıbbi hastalıklar, ailede tıbbi

ve psikiyatrik hastalık öyküsü olup olmadığı, sigara, alkol ve madde kullanımının olup olmadığının sorgulandığı klinisyen tarafından doldurulan bir veri formudur. Ortalama gelir düzeyi sorgulanmaktadır. Değerlendirmede ortalama gelir 2022-2023 T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı verileri baz alınarak asgari ücret altı, asgari-yoksulluk sınırı, yoksulluk sınırı üstü şeklinde gruplandırılmıştır (<https://www.csgeb.gov.tr/asgari-ucret/>).

2.5.3. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-DSM-5-T (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) (K-SADS-PL-DSM-5-T)

Kaufman ve ark. tarafından 1997 yılında geliştirilmiş, çocuk ve ergenlerin DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (97). Kaufman ve ark. tarafından 2016 yılında DSM-5 tanı ölçütlerine göre yeniden uyarlanmış. Güncellenen yarı yapılandırılmış bu görüşme çizelgesinin Türkçe uyarlaması 2016 yılında Ünal ve ark. tarafından yapılmıştır (98).

2.5.4. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (Children's Depression Inventory, CDI):

Çocuklardaki depresyon düzeyini saptamak amacıyla Kovacs, tarafından 1981 yılında geliştirilen ve çocukluk çağı depresyonunda kendini değerlendirme amacıyla kullanılan ölçektir. 6–17 yaş arasındaki çocuklara uygulanabilmektedir. Toplam 27 maddeden oluşan 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 değişen puanlar verilir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 54'tür. Kesim puanı olarak 19 önerilir. 19 ve üstü patolojik kabul edilir (99). Türkiye'de geçerlik güvenirlik çalışması Öy tarafından 1991 yılında yapılmıştır (100).

2.5.5. Klinik Global İzlem-Şiddet (CGI-S) Formu:

Psikiyatrik bozuklukların klinik seyrini değerlendirme amaçlı olarak 1976 yılında Guy ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Her yaştaki

hastalara uygulanabilen üç boyutlu bir ölçektir. İlk bölümü (Klinik Global İzlenim-Hastalık Şiddeti) ölçek doldurulduğu sıradaki hastalık şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1=Normal, hasta değil, 2=Ruhsal hastalık sınırda, 3=Hafif derecede hasta, 4=Orta derecede hasta, 5=Belirgin derecede hasta, 6=Şiddetli derecede hasta, 7=En ağır derecede hasta. (101)

2.5.6. Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği (ÇGDÖ) (CGAS: Children's Global Assessment Scale)

DSM-IV'ün beş eksenli tanı sistemi temel alınarak işlevselliği genel olarak değerlendirir; 1'den 100'e kadar puanlanır. Tedavi çalışmalarında yaygın olarak kullanılır. Tedavinin etkinliğine duyarlı bir ölçektir. Sağlık ve hastalık arasındaki düzlemde, çocuk veya ergenin işlevselliğini en ağır şekilde bozan durumu göz önüne alarak klinisyenin yaptığı tahmini ölçmeyi içerir (102).

2.5.7. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ) (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilen 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirilmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeği olup parametreden yedisi pozitif belirtiler alt ölçeğine, yedisi negatif belirtiler alt ölçeğine ve geri kalan on altısı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Her madde için, şiddete göre 1 ile 7 (1=Yok; 7=Çok ağır) arasında değerlendirme yapılır. Her alt ölçekteki madde puanlarının toplanmasıyla alt ölçek puanları ve toplam PANSS skoru hesaplanır. (103). Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (104).

2.5.8. Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu (Behaviour Rating Inventory of Executive Function-BRIEF):

5-18 yaş arası çocuk ve ergenlerin ev ve okul ortamındaki davranışlarının ilgili kişilerce (nöropsikolog, klinik psikolog, okul psikoloğu, psikolojik danışman, nöropsikiyatrist, davranış nöroloğu, gelişimsel pediatrist, genel pediatrist) yürütücü işlevler dikkate alınarak değerlendirilmesini

sağlayan bir ölçme aracıdır. 2000 yılında Gerard ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Yine aynı kişiler tarafından normları belirlenmiş, güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır (105). Bu formda 86 tane farklı bir davranışı belirten ifade yer almaktadır. İfadeler 3'lü likert tipi ölçekte değerlendirilmektedir. Alt ölçekler verilen cevaplar üzerinden yorumlanır. Ebeveyn ve öğretmen formlarının, sağlıklı Türk örneklemelerindeki güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları 2011 yılında Batan ve ark. tarafından yapılmış olup yüksek ham puanlar, t puanları ($t > 65$) ve yüzdelikler BRIEF alt ölçeklerinin (Bastırma, Set değiştirme, Duygusal kontrol, Davranışsal düzenleme, Başlatma, Çalışma belleği, Planlama, Düzenli olma, İzleme, Üst biliş) ve toplam ölçeğin yüksek düzeyde yürütücü işlev bozukluğuna işaret ettiğini gösterir (106).

2.5.9. Duygusal Reaktivite İndeksi (DRI)

Stringaris ve ark. irritabilite hakkında 6 semptom maddesi ve 1 bozulma maddesi içeren bir skala olan Duygusal Reaktivite İndeksi'ni (DRI) geliştirmiştir. Ölçek genel anlamda kronik irritabiliteyi sorgulamaktadır. Bu ölçekte öfke patlamaları ve kızgınlıkla karakterize olan, kolay kızma ve alınan bir duygudurum olarak ifade edilen irritabiliteyi değerlendirmek için geniş kapsamlı ve kolay anlaşılabilir maddeleri tercih etmişlerdir. İrritabiliteyi değerlendiren sorular katılımcının son 6 ayını sorgulamaktadır (107). Türkçe güvenilirlik çalışması 2015 yılında Kocaeli ve arkadaşları tarafından yapılmış olup öz bildirim ve ebeveyn formları mevcuttur. Katılımcılar her madde için 3 puanlık bir skalayı (0=doğru değil, 1=bazen doğru, 2=kesinlikle doğru) doldururlar. Toplam DRI puanı ilk 6 maddenin toplamıyla belirlenir (0-12 arası dağılım). Daha yüksek skorlar daha yüksek düzeyde irritabiliteyi göstermektedir (108).

2.5.10. Nöropsikolojik Testler

Yürütücü işlevlerin daha objektif değerlendirilebilmesi aşağıda bahsi geçen nöropsikolojik testler çalışmada kullanılmıştır.

2.5.10.1. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Verbal Learning Test)

Testin orijinal formu 1958 yılında Rey tarafından geliştirilmiştir (109). Türkçe’de standardizasyon çalışması Öktem ve arkadaşları tarafından yapılmış ve yayınlanmıştır. Bu testte amaç, sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirmektir. Beş kez tekrarlanan ilk kelime listesi ile verilen ikinci listenin ardından, kişinin ne kadar oranda sözcüğü kaydedebildiği; teste 20 dakika ara verdikten sonra ilk listeden ne kadarını hatırlayabildiği değerlendirilir. Değerlendirmede, beş denemede hatırlanan toplam kelime sayısı, 20 dakika sonra doğru hatırlanan kelime sayısı, toplam doğru ve yanlış tanınan kelime sayısı dikkate alınır (110). Yüksek puanlar sözel öğrenme ve belleğin daha iyi olduğuna işaret etmektedir.

2.5.10.2. Görsel Kopyalama (Visual reproduction):

Wechsler Bellek Ölçeği’nin alt testlerinden biridir. 1945 yılında Wechsler tarafından geliştirilmiş olup daha sonra yeniden düzenlenmiştir (111). Görsel belleği değerlendirir. Türkçe için geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır. Testte, üzerinde tek şekil olan üç kart ve iki şekil olan bir karttan oluşan toplam dört kartlık bir seri kullanılır. Tek şekil bulunan her kart ortalama 10 saniye gösterilir, iki şekilli kart ise 12 saniye gösterilir. Kartlar kişiye gösterilip kaldırıldıktan hemen sonra ve 30 dk sonra kişiden gördüklerini hatırlayıp şekilleri kağıda kopya etmesi istenir. Kılavuz kullanılarak şekiller puanlanır. Maksimum puan 41’dir. Yüksek puan alınması o oranda iyi hatırlanması ve çizim yapılması anlamına gelir.

2.5.10.3. Sayı Sembolleri Yer Değiştirme Testi (Digit Symbol):

Bu test WAIS-R’in (Wechsler Yetişkinler için Zeka Testi-Revize edilmiş, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeğidir. Dikkati değerlendirir. 36 Test, 1 ile 9 arası rastgele rakamlar bulunan boş karelerden oluşur. Üst sırada her rakamın eşleştirildiği bir anahtar sembol bulunmaktadır. Teste katılan kişiden doksan saniye içinde, kutucuklardaki rakamlara sırayla uygun sembolleri doldurması istenir. Doksan saniye içinde doğru olarak eşleştirilen sembol sayısı kişinin test puanını oluşturmaktadır

(112). Doğru eşleşen sayı sembol sayısı ne kadar yüksekse testin o kadar başarılı olduğunu gösterir.

2.5.10.4. Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT):

Gözlerden Zihin Okuma Testi, Baron-Cohen ve ark. tarafından Asperger sendromu ya da otizm olan çocuklardaki sosyal bilişsel yetileri ölçmek üzere tasarlanmıştır (113). Test duygu tanıma, görsel alan ve dil ile ilişkili becerileri kapsayan karmaşık zihinsel süreçlere dayanır. Özgün test her sayfada bir resim ve dört seçenek olacak şekilde 36 sorudan oluşmaktadır. Katılımcıya 36 soruyu içeren test bataryası, 93 sözcüğü içeren sözlük ve doğru olduğunu düşündükleri yanıtları kaydetmeleri için yanıt çizelgesi verilir. Zaman kısıtlaması olmadan her sorudaki resme bakıp 4 seçenekten kendilerine en doğru geleni yanıt çizelgesinde işaretlemeleri söylenir. Testin Türkçe uyarlamasında 5., 19., 21., ve 34. soru güvenilirlik çalışmasında yeterli güvenilirlik göstermemesi nedeni ile testten çıkarılmıştır. Türkçe güvenilirlik çalışması 2011 yılında Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (114). Resimlerin içerdiği duygu ifadesi ve cinsiyet doğru eşleştirildiği takdirde puan alınır. Doğru bilinen yüz sayısı arttıkça puanı artmaktadır.

2.5.10.5. Kategori Akıcılık Testi

Bu testte, belirlenmiş koşullar altında spontan kelime üretimi (sözel akıcılığı) değerlendirilir. Sözel akıcılık testleri kişinin düşüncelerini örgütleyip, örgütleyemediğini ya da ne derecede örgütleyebildiklerini saptamak için iyi bir yöntemdir. Dil becerilerini değerlendirir. Kişiden belirli bir kategoriye giren sözcüklerin üretilmesi istenir. Bu çalışmada kullanılan kategori hayvandır. Uygulamada katılımcıdan 60 saniye içerisinde aklına gelen her türlü farklı hayvan ismini söylemesi istenir. Değerlendirmede, söylenen farklı hayvan ismi sayısı ve perseverasyon sayısı dikkate alınmıştır. Puan hesaplaması doğru ve hatalı yanıt sayısının çetelesini içerir (115). Alzheimer hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada Alzheimer hastalarının daha az kelime ürettiği bulunmuştur (116).

2.5.11. Sürekli Performans Testi (CPT)

CPT temel olarak sürdürülen dikkat, seçici dikkat ve baskılamayı ölçen bir testtir. Bu test 8 yaş ve üstündeki bireylerde 14 dakika süren bir test sırasındaki dikkat ve dürtüsellik seviyesini ölçmek için kullanılmaktadır. CPT’de bilgisayar ekranında harfler çıkar ve olgudan X dışındaki harfler çıktığında bir tuşa basması, X harfinde ise basmaması istenir. Bu testte toplam doğru yanıt, atlama (hedef harften sonra basmama: omission) ve eylem hatası (hedef harf görülmeden basma: commission) değerlendirilir. Omission ve commission değerlerinin yüksek gelmesi kötü yürütücü işlevleri göstermektedir (117).

2.5.12. Winconsin Kart Eşleme Testi (Winconsin Card Sorting Test, WCST)

Bu test, Berg ve Grant tarafından geliştirilmiştir. Heaton tarafından testin uygulaması, değerlendirmesi ve puanlaması tekrar gözden geçirilerek, standardize edilmiştir. Yürütücü işlevleri ölçmek için en sık kullanılan nörobilişsel testlerden biridir. Amacı, frontal lob işlevlerinden olan soyutlama becerisini ölçme ve alınan geribildirimlere göre davranışlarda değişiklik yapmayı test etmektir (118). Karakaş ve ark. tarafından 1998 yılında Türkçe’ye uyarlanmıştır (119). Testin manuel ve bilgisayar olmak üzere iki versiyonu vardır. Çalışmamızda, bu testin bilgisayar versiyonu kullanılmıştır. Testte, bilgisayar ekranında dört anahtar kart yer alır (tek kırmızı üçgen, iki yeşil yıldız, üç sarı artı, dört mavi daire). Teste katılan kişiden, ekranda beliren yanıt kartını bu anahtar kartlardan biriyle doğru olarak eşleştirmesi istenir. Her eşlemeden sonra ekranda beliren “doğru” ya da “yanlış” sözcükleriyle geri bildirim verilir. Ardı ardına doğru eşleştirilen 10 karttan sonra bilgisayar strateji değiştirir ve ayrıca, artarda doğru eşleştirilen her 10 kart tamamlanmış bir kategori sayılır. Testte toplam 128 kart kullanılır ve zaman sınırlaması yoktur. Altı kategori ya da 128 kart tamamlanınca test sona erer. Değerlendirmede, tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru kart sayısı, toplam yanlış kart sayısı, perseveratif hatanın (hatalı olduğu geribildirimine rağmen aynı eşleştirme ilkesinde ısrar etme) yüzdesi dikkate

alınmıştır. Tamamlanan kategori sayısı ve toplam doğru kart sayısının yüksek olması, toplam yanlış kart sayısı ve perseveratif hatanın düşük olması daha iyi sonuçları ile ilişkilidir.

2.6. Kan Numunelerinin Alınması ve Saklanması

Çalışmaya katılan katılımcılardan bölüm hemşirelerince bir kez koldan yaklaşık 10 cc venöz kan alınmıştır. Kanların serumları hastane biyokimya laboratuvarında ayrılarak -80°C’de derin dondurucuda saklanmıştır. Daha sonra bu kanların biyokimyasal PPAR gama ve hs-CRP düzeyleri için analizi yapılmıştır.

2.7. Yöntem

Çalışmaya 2022-Mart ve 2022-Aralık tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’na başvuran 10-18 yaş arasındaki major depresif bozukluk veya psikotik özellikli major depresif bozukluk tanısı alan 56 (30 MDB/26 PÖD tanılı) çocuk ve ergen ile aynı yaş grubundan 25 sağlıklı çocuk ve ergen dahil edilmiştir. Dahil olma kriterlerine uyan çocuk/ergenler ve aileleri ile görüşülmüş, çalışma hakkında bilgi verilmiş ve katılmak isteyen ebeveynlerden, çocuk ve ergenlerden yazılı onam alınmıştır. Hastadan ve ailesinden gerekli sosyodemografik bilgiler alınıp çalışmacılar tarafından oluşturulmuş Sosyodemografik Veri Formu’na her hasta için ayrı olarak kaydedilmiştir. Çalışma kapsamında çocuk ve ergenlerin poliklinik muayenesi esnasında ebeveynleri tarafından bildirilen veya değerlendirme sırasında saptanan semptomları Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (K-SADS-PL) ile DSM-5 kriterlerine göre tanısal açıdan değerlendirilmiştir. Psikiyatrik

bozuklukların klinik seyrini değerlendirme amaçlı Klinik Global İzlem-Şiddet (CGI-S) Formu ve işlevselliği genel olarak değerlendirme amacıyla Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği (CGAS) yapılmıştır. Çocuk ve ergenlerin davranışlarının ebeveynleri tarafından yürütücü işlevler dikkate alınarak değerlendirildiği Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu (BRIEF) uygulanmıştır. Çocuk ve ergenlerin irritabilite (sinirlilik) düzeyinin belirlemek için Duygusal Reaktivite İndeksi (DRI) ölçeği kullanılmıştır. Çocuk ve ergenlerdeki depresyon düzeyini saptamak amacıyla Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (CDI) uygulanmıştır. Psikotik belirtileri olanlarda pozitif ve negatif belirtiler ile genel psikopatolojiyi anlamak için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) uygulanmıştır. Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi için Rey testi, Görsel Kopyalama testi, Sayı Sembolleri Yer Değiştirme Testi, Gözlerden Zihin Okuma testi (GZOT), Kategori Akıcılık Testi uygulanmıştır. Bilgisayar tabanlı yürütücü işlevler ile ilgili sonuç veren Conners Sürekli Performans (CPT) testi ve Wisconsin Kart Eşleme testi yapılmıştır. Katılımcıların kullandıkları ilaçların nöropsikolojik test sonuçlarını kısa dönemde etkilememesi için testler ilaç alımı öncesinde uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların poliklinik veya klinik hemşiresi tarafından boy, kilo, bel çevreleri, arteriyel tansiyon değerleri ölçülmüş ve koldan yaklaşık 10 cc venöz kan alınmıştır. Tam kan sayımı, açlık kan şekeri, lipidler (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit) değerleri Bursa Uludağ Üniversitesi SUAM Biyokimya Merkez Laboratuvarında çalışılmış ve araştırmacılar tarafından kaydedilmiştir. Kanların serumları ayrılarak -80°C'de derin dondurucuda saklanmış ve sonrasında kanların biyokimyasal PPAR gama ve Hs-CRP düzeyleri için analizi yapılmıştır.

2.8. Biyokimyasal Değerlendirme

2.8.1. Kan Biyobelirteçlerinin Ölçümü ve Hesaplanması (Açlık glikoz, Total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserit, Hemogram)

Açlık glikoz, Total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserit seviyeleri Abbott Architect c-16000 Clinical Chemistry Analyzer cihazında spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. Tam kan sayımı (Hemogram) ise CELL-DYN Ruby Hematology Analyzer/ Abbott Alinity Hq Hematology Analyzer cihazında MAPPS (Çok Açılı Polarize Saçılım Separasyonu) + spektrofotometrik (hemoglobin) yöntemiyle Bursa Uludağ Üniversitesi SUAM Biyokimya Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır.

2.8.2. PPAR gama ve Hs-CRP'nin Ölçümü ve Hesaplanması

Çalışmaya katılması uygun görülen her iki grubun katılımcılarından 12 saatlik açlık dönemini takiben biyokimya tüpüne 10 cc miktarında venöz kan örnekleri alınmıştır. Toplanan numunelerden oda sıcaklığında iki saat bekledikten sonra yaklaşık 1000×g'de 20 dakika santrifüjlenerak elde edilen taze hazırlanmış serum numuneleri daha sonra kullanılmak üzere biyokimyasal analize kadar -80°C'de alikotta saklanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi SUAM Biyokimya Merkez Laboratuvarında PPAR gama'ya ait serum değerleri enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile Human PPAR gama ELISA Kit (Marka: SunRed Biotechnology Company–ölçüm aralığı: 2,5-720 ng/mL) aracılığıyla belirlenmiştir. Bu kitte uygulanan test prensibi Sandviç tip ELISA yöntemidir. Bu kitte sağlanan mikrotitre plakası, PPAR gama'ya özgü bir antikorla önceden kaplanmıştır. Standartlar veya numuneler uygun mikrotitre plaka kuyularına eklenir ve ardından PPAR gama'ya özgü biyotin-konjuge antikor eklenir. Daha sonra Horseradish Peroxidase'e (HRP) konjuge Avidin her mikropilaka kuyusuna eklenir ve inkübe edilir. TMB substrat solüsyonu eklendikten sonra, yalnızca PPAR gama, biotin konjuge antikor ve enzim konjuge Avidin içeren kuyucukların renginde bir değişiklik gözlenecektir. Enzim-substrat reaksiyonu, sülfürik asit çözeltisi ilave edilerek sonlandırılır ve renk değişimi 450nm ± 10nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Numunelerdeki PPAR gama konsantrasyonu standart eğriyle karşılaştırılarak belirlenmiştir.

PPAR gama için sağlanan alım ve saklama koşullarında aynı yöntem ile aynı laboratuvarıda Hs-CRP'ye ait serum değerleri sandviç tip enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile Hs-CRP ELISA Kit (Marka: SunRed Biotechnology Company–ölçüm aralığı: 0,15-40 mg/L) aracılığıyla belirlenmiştir.

2.9. İstatistiksel Analiz:

Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normallik varsayımının ve varyans homojenite varsayımının sağlanması durumunda ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanılmış olup, anlamlı çıkan değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Bonferroni testi kullanılmıştır. Varsayımların sağlanmaması durumunda ise ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, anlamlı çıkan değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nicel değişkenler için betimleyici istatistikler normallik varsayımının sağlanmadığı durum için medyan (minimum-maksimum) değerler olarak, sağlandığı durumda ise ortalama±standart sapma değerleri ile verilmiştir. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) değerler ile verilmiş olup, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Tüm istatistiksel testlerde $\alpha=0,05$ olarak alınmış olup iki-yönlü hipotez testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 28.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

3.1. Sosyodemografik Değişkenlerin İncelenmesi

Gruplara göre sosyodemografik özelliklerin dağılımı Tablo-2’de verilmiştir. Gruplar cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında; PÖD grubu ile MDB ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmazken (sırasıyla $p=0,519$ ve $p=0,069$), MDB grubunda kontrollere göre kız oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,013$).

Anne eğitim seviyesi bakımından karşılaştırıldığında; MDB ve PÖD grupları arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,509$), hem MDB hem PÖD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. (sırasıyla $p=0,022$, $p<0,001$).

2022-2023 yılına ait asgari ücret ve yoksulluk sınırı göz önünde bulundurularak belirlenen gelir düzeyi bakımından gruplar karşılaştırıldığında, MDB ve PÖD grupları arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,172$), hem MDB hem PÖD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,011$ ve $p<0,001$).

Gruplar arasında yaş, anne-baba yaşı, adres, eğitim düzeyi, baba yaşı, birlikte yaşayan kişi, kaçınıcı çocuk, öz ve üvey kardeş sayısı, anne-baba birlikteliği, baba eğitim seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-2: Gruplar Arasında Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Değişkenler		MDB	PÖD	Kontrol	p-değeri
Cinsiyet	Erkek	8(26,7)	9(34,6)	15(60,0)	0,035
	Kız	22(73,3)	17(65,4)	10(40,0)	
Yaş (yıl)		15.0 (11.0-17.0)	14.5 (11.0-17.0)	14.0 (11.0-17.0)	0,129
Anne yaşı (yıl)		42.27±6.21	41.00±6.78	42.92±5.48	0,531
Baba yaşı (yıl)		46.0 (38.0-58.0)	46.0 (31.0-57.0)	46.0 (38.0-56.0)	0,652
Adres	Bursa	28(93,3)	26(100,0)	25(100,0)	0,327
	Bursa dışı	2(6,7)	0(0,0)	0(0,0)	
Eğitim düzeyi	İlkokul	1(3,3)	0(0,0)	0(0,0)	0,315
	Ortaokul	6(20,0)	9(34,6)	10(40,0)	
	Lise	23(76,7)	17(65,4)	15(60,0)	
Birlikte yaşayan kişi	Çekirdek	20(66,7)	22(84,6)	23(92,0)	0,082
	Geniş	4(13,3)	0(0,0)	1(4,0)	
	Boşanmış	6(20,0)	4(15,4)	1(4,0)	
Kaçınıcı çocuk	1	12(40,0)	13(50,0)	16(64,0)	0,139
	2	15(50,0)	9(34,6)	5(20,0)	
	3	1(3,3)	3(11,5)	4(16,0)	
	4+5	2(6,7)	1(3,9)	0(0,0)	
Öz kardeş sayısı	0	3(10,0)	1(3,8)	5(20,0)	0,073
	1	23(76,7)	14(53,8)	13(52,0)	
	2	3(10,0)	9(34,6)	7(28,0)	
	3	1(3,3)	2(7,7)	0(0,0)	
Üvey kardeş sayısı	0	27(90,0)	25(96,2)	25(100,0)	0,547
	1	2(6,7)	0(0,0)	0(0,0)	
	Diğer (5 ve 9)	1(3,3)	1(3,8)	0(0,0)	
Anne ve baba birlikteliği	Birlikte	21(70,0)	20(76,9)	24(96,0)	0,156
	Boşanmış	6(20,0)	4(15,4)	1(4,0)	

	Ölü	3(10,0)	2(7,7)	0(0,0)	
Anne eğitim seviyesi	İlkokul	11(36,7)	12(46,2)	6(24,0)	0,004
	Ortaokul	6(20,0)	6(23,1)	0(0,0)	
	Lise	8(26,7)	7(26,9)	8(32,0)	
	Üniversite	5(16,7)	1(3,8)	11(44,0)	
Baba eğitim seviyesi	İlkokul	10(33,3)	7(28,0)	4(16,0)	0,104
	Ortaokul	6(20,0)	7(28,0)	1(4,0)	
	Lise	7(23,3)	7(28,0)	9(36,0)	
	Üniversite	7(23,3)	4(16,0)	11(44,0)	
Ortalama gelir	Asgari ücret altında	11(36,7)	16(61,5)	2(8,0)	<0,001
	Asgari-yoksulluk sınırı	17(56,7)	9(34,6)	16(64,0)	
	Yoksulluk sınırı üstü	2(6,7)	1(3,8)	7(28,0)	

Veriler n(%), ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. MDB: Major Depresif Bozukluk, n: olgu sayısı, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk

3.2. PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Değerlendirilmesi

Yukarıda belirtilen yöntemler ve koşullar ile Bursa Uludağ Üniversitesi SUAM Biyokimya Merkez laboratuvarında çalışılan 81 katılımcının ayrılan numunelerinin değerlendirilmesi sonucu 2 tane hemolizli ve 14 tane hafif hemolizli numune olduğu ancak sonuçları ciddi oranda bozmayacağı bildirilmiştir. MDB, PÖD ve kontrol grupları için PPAR gama ve Hs-CRP değerleri Tablo-3'te verilmiştir.

PPAR gama bakımından gruplar karşılaştırıldığında; MDB ve PÖD grupları arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,178$); MDB ve PÖD gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,006$ ve $p<0,001$).

Hs-CRP bakımından gruplar karşılaştırıldığında; MDB grubunda PÖD ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken (sırasıyla $p=0,021$ ve $p=0,003$), PÖD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,470$).

Tablo-3: Çalışma Grupları Arasında PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	MDB	PÖD	Kontrol	p-değeri			
				Genel	İkili karşılaştırma		
					MDB-PÖD	MDB-Kontrol	PÖD-Kontrol
PPAR gama	83,13 (30,52-584,96)	95,71 (33,51-222,46)	67,48 (52,68-330,06)	<0,001	0,178	0,006	<0,001
Hs-CRP	6,14 (2,64-52,80)	5,07 (2,17-16,80)	5,18 (3,17-25,04)	0,006	0,021	0,003	0,470

Veriler n(%), ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Hs-CRP: High Sensitive-C-Reaktif Protein, MDB: Major Depresif Bozukluk, n: olgu sayısı, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, PPAR gama: Peroksizom Proliferatif Aktivatör Gama Reseptörü

3.3. Sosyodemografik Veriler ile PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması

Her bir çalışma grubunda sosyodemografik özellikler ile PPAR gama ve Hs-CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo-4'te verilmiştir.

MDB grubunda babanın eğitim düzeyi ile PPAR gama değerleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunurken ($r=0,370$; $p=0,044$); Hs-CRP değeri ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($P>0,05$) (Tablo-4). Bu grupta diğer sosyodemografik özellikler ile PPAR gama ve Hs-CRP değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($P>0,05$).

PÖD ve kontrol grubunda hiçbir sosyodemografik özellik ile PPAR gama ve Hs-CRP değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($P>0,05$).

Tablo-4: Çalışma Gruplarında PPAR Gama ve Hs-CRP Değerleri ile Sosyodemografik Özellikler Arasındaki Korelasyon Analizi

Değişkenler		MDB		PÖD		Kontrol	
		PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP
Yaş	r	0,206	0,269	0,107	0,264	-0,121	-0,243
	p-değeri	0,274	0,150	0,601	0,192	0,566	0,243
Eğitim düzeyi	r	0,148	0,328	-0,027	0,296	-0,272	-0,351
	p-değeri	0,435	0,077	0,896	0,141	0,189	0,085
Kaçınıcı çocuk	r	-0,223	-0,098	0,075	0,052	0,256	-0,257
	p-değeri	0,236	0,607	0,715	0,802	0,217	0,215
Öz kardeş sayısı	r	-0,086	0,040	-0,296	-0,110	0,382	-0,208
	p-değeri	0,650	0,834	0,142	0,592	0,059	0,318
Üvey kardeş sayısı	r	-0,141	-0,214	-0,333	-0,333	-	-
	p-değeri	0,459	0,256	0,096	0,096	-	-
Anne yaşı	r	0,119	0,163	0,007	0,168	0,051	-0,293
	p-değeri	0,530	0,389	0,973	0,413	0,808	0,156
Baba yaşı	r	-0,019	0,027	0,147	0,149	0,140	-0,234
	p-değeri	0,922	0,888	0,483	0,476	0,506	0,260
Anne eğitim seviyesi	r	0,197	0,012	0,162	-0,060	-0,132	0,137
	p-değeri	0,296	0,951	0,428	0,771	0,531	0,513
Baba eğitim seviyesi	r	0,370	0,241	0,087	0,289	0,105	0,309
	p-değeri	0,044	0,199	0,678	0,161	0,616	0,133
Ortalama gelir	r	0,090	0,094	0,071	0,225	-0,201	-0,058
	p-değeri	0,638	0,623	0,731	0,269	0,335	0,782

- Üvey kardeş sayısı için tüm değerler 0 olarak elde edildiğinden hesaplama yapılamamıştır. Veriler n(%), ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Hs-CRP: High Sensitive-C-Reaktif Protein, MDB: Major Depresif Bozukluk, n: olgu sayısı, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, PPAR gama: Peroksizom Proliferatif Aktivatör Gama Reseptörü

3.4. Cinsiyetin PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerine Etkisi

PPAR gama değeri her bir çalışma grubunda cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında; MDB ve PÖD gruplarında PPAR gama değerleri ile cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$), kontrol grubunda PPAR gama değeri erkeklerde kızlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,019$) (Tablo-5).

Hs-CRP değeri ile cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında; hiçbir grupta anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo-5: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP Değerlerinin Cinsiyetler Arasında Karşılaştırılması

Gruplar	Değişken	Erkek	Kız	p-değeri
MDB	PPAR gama	91,64 (60,19-584,96)	83,13 (30,52-273,46)	0,447
	Hs-CRP	6,93 (4,22-52,80)	5,98 (2,64-24,39)	0,344
PÖD	PPAR gama	98,77 (56,04-135,04)	94,27 (33,51-222,46)	0,751
	Hs-CRP	4,96 (3,72-10,89)	5,19 (2,17-16,80)	0,711
Kontrol	PPAR gama	75,42 (56,50-330,06)	60,58 (52,68-77,20)	0,019
	Hs-CRP	5,22 (3,50-25,04)	4,63 (3,17-5,61)	0,160

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. MDB: Major Depresif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, PPAR gama: Peroksizom Proliferatif Aktivatör Gama Reseptörü, Hs-CRP: High Sensitive-C-Reaktif Protein

3.5. Komorbid Hastalıkların Değerlendirilmesi

Üç çalışma grubu için komorbid hastalıkların dağılımı Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-6: Çalışma Gruplarına Göre Komorbid Hastalıkların Dağılımı

Komorbid hastalık	MDB		PÖD	
	n	%	n	%
Anksiyete bozukluğu	5	55,6	2	28,6
DEHB	2	22,2	1	14,3
KOKG	0	0,0	1	14,3
OKB	1	11,1	0	0,0
Disosiyatif bozukluk	1	11,1	0	0,0
Anksiyete bozukluğu+DEHB	0	0,0	2	28,6
DEHB+OKB	0	0,0	1	14,3
Toplam	9	100,0	7	100,0

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, KOKG: Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu, MDB: Major Depresif Bozukluk, n: olgu sayısı, OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk

3.6. Hastalık Süresi ve Başlangıç Yaşı İlişkisinin Değerlendirilmesi

Hastalık süresi ay cinsinden, hastalık ve tedavi başlangıç yaşları yıl cinsinden hasta grupları arasında karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo-7).

Tablo-7: Hastalık Süresi, Hastalık Başlangıç Yaşı ve Tedavi Başlangıç Yaşı Değişkenlerinin Hasta Grupları Arasında Karşılaştırılması

Değişkenler	MDB	PÖD	p-değeri
Hastalık süresi (ay)	12 (1-72)	12 (1-60)	0,993
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	14 (9-16)	14 (9-17)	0,888
Tedavi başlangıç yaşı (yıl)	15 (9-17)	14 (9-17)	0,754

(Veriler medyan (minimum-maksimum) değerler ile verilmiştir.)(MDB: Major Depresif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk)

Her iki hasta grubunda, PPAR gama ve Hs-CRP değerleri ile hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve tedavi başlangıç yaşı arasındaki korelasyon incelendiğinde, PÖD grubunda hastalık başlangıç yaşı ile Hs-CRP arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunurken ($r=0,418$; $p=0,034$), hastalık süresi ve tedavi başlangıç yaşı ile anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$). Bu grupta hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve tedavi başlangıç yaşı ile PPAR gama arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo-8).

MDB grubunda hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve tedavi başlangıç yaşı ile hem PPAR gama hem de HS-CRP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo-8: Hastalık Süresi, Hastalık Başlangıç Yaşı ve Tedavi Başlangıç Yaşı Değişkenlerinin PPAR gama ve Hs-CRP Değerleri İle Korelasyon Analizi

Değişkenler		MDB		PÖD	
		PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP
Hastalık süresi (ay)	r	0,105	0,324	-0,234	-0,253
	p-değeri	0,581	0,080	0,249	0,212
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	r	0,176	0,066	0,244	0,418
	p-değeri	0,352	0,728	0,230	0,034
Tedavi başlangıç yaşı (yıl)	r	0,106	0,068	0,367	0,380
	p-değeri	0,615	0,747	0,093	0,081

MDB: Major Depresif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, PPAR gama: Peroksizom Proliferatif Aktivatör Gama Reseptörü, Hs-CRP: High Sensitive-C-Reaktif Protein

3.7. Geçmişte Kullanılmış İlaçların Değerlendirilmesi

Üç çalışma grubu için geçmişte kullanılmış ilaçların dağılımı Tablo-9'da verilmiştir.

Tablo-9: Çalışma Gruplarına Göre Geçmişte Kullanılmış İlaçların Dağılımı

İlaç	MDB		PÖD		Kontrol	
	n	%	n	%	n	%
Fluoksetin	2	28,6	0	0,0	1	100,0
Sertralin	1	14,3	1	16,7	0	0,0
Metilfenidat	0	0,0	2	33,3	0	0,0
Hidroksizin	1	14,3	1	16,7	0	0,0
Paliperidon	0	0,0	1	16,7	0	0,0
Fluoksetin+Aripiprazol	1	14,3	0	0,0	0	0,0
Sertralin+Risperidon	1	14,3	0	0,0	0	0,0
Metilfenidat+Mirtazapin	1	14,3	0	0,0	0	0,0
Fluoksetin+Sertralin+Essitalopram+Aripiprazol	0	0,0	1	16,7	0	0,0

MDB: Major Depresif Bozukluk, n: olgu sayısı, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk

3.8. Kullanılan İlaçların Değerlendirilmesi

MDB ve PÖD gruplarında hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı Tablo-10'da verilmiştir. MDB grubunda 7, PÖD grubunda 6 kişinin herhangi psikotrop ilaç kullanmadığı bulunmuştur (Tablo-10).

Tablo-10: Çalışma Gruplarına Göre Kullanılan İlaçların Dağılımı

İlaç	MDB		PÖD	
	n	%	n	%
Fluoksetin	4	17,4	1	5,0
Sertralin	11	47,8	3	15,0
Essitalopram	0	0,0	1	5,0
Fluoksetin+Aripiprazol	0	0,0	1	5,0
Fluoksetin+Ketiypin	0	0,0	2	10,0
Fluoksetin+Metilfenidat	1	4,3	0	0,0
Fluoksetin+Atomoksetin	1	4,3	0	0,0
Sertralin+Risperidon	1	4,3	2	10,0
Sertralin+ Aripiprazol	2	8,7	0	0,0
Sertralin+ Ketiypin	2	8,7	0	0,0
Sertralin+Metilfenidat	0	0,0	1	5,0
Risperidon+Lorazepam	0	0,0	1	5,0
Risperidon+ Ketiypin	0	0,0	1	5,0
Fluoksetin+ Diğer	0	0,0	1	5,0
Sertralin+Aripiprazol+Lorazepam	0	0,0	1	5,0
Essitalopram+Hidroksizin	0	0,0	1	5,0
Essitalopram+Aripiprazol+Lorazepam	0	0,0	1	5,0
Risperidon+Venlafaksin	1	4,3	0	0,0
Sertralin+Risperidon+Biperiden	0	0,0	1	5,0
Diğer	0	0,0	2	10,0

MDB: Major Depresif Bozukluk, n: olgu sayısı, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk

3.9. Soygeçmiş ve Alışkanlıkların Değerlendirilmesi

Katılımcıların akrabalarında psikiyatrik ve/veya fiziksel hastalık olup olmaması, alışkanlıkları bakımından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo-11).

Tablo-11: Soygeçmiş ve Alışkanlıkların Karşılaştırılması

Değişkenler		MDB		PÖD		Kontrol		p-değeri
		n	%	n	%	n	%	
Akrabada psikiyatrik hastalık	Var	10	33,3	10	38,5	3	12,0	0,084
	Yok	20	66,7	16	61,5	22	88,0	
Akrabada fiziksel hastalık	DM	11	36,7	5	19,2	4	16,0	0,221
	Epilepsi	1	3,3	1	3,8	0	0,0	
	DM ve epilepsi	0	0,0	1	3,8	0	0,0	
	Diğer	0	0,0	1	3,8	0	0,0	
	Yok	18	60,0	18	69,2	21	84,0	
Alışkanlık	Sigara	6	20,0	5	19,2	2	8,0	0,405
	Sigara ve alkol	0	0,0	1	3,8	0	0,0	
	Yok	24	80,0	20	76,9	23	92,0	

(DM: Diyabetes Mellitus, MDB: Major Depresif Bozukluk, n: olgu sayısı, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk)

3.10. CGI-S Puanlarının İncelenmesi

Üç grup arasında CGI-S puanları karşılaştırıldığında, MDB ve PÖD grupları arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,351$), MDB ve PÖD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (her ikisi için de $p<0,001$) (Tablo-12).

Tablo-12: Çalışma Grupları Arasında CGI-S Kategorileri Karşılaştırılması

CGI-S	MDB		PÖD		Kontrol		p-değeri
	n	%	n	%	n	%	
Hasta değil	0	0,0	0	0,0	25	100,0	<0,001
Orta düzeyde hastalık	25	83,3	19	73,1	0	0,0	
Belirgin düzeyde hastalık	5	16,7	7	26,9	0	0,0	

CGI-S: Klinik Global İzlem-Şiddet Formu, MDB: Major Depresif Bozukluk, n: olgu sayısı, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk

3.11. BRIEF, DRI, CDI, CGAS Puanlarının İncelenmesi

BRIEF alt ölçek ve toplam ölçek puanları, DRI aile ve çocuk toplam ölçek puanı, CDI toplam ölçek puanı ve CGAS toplam ölçek puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması sonucunda elde edilen bulgular Tablo-13'te verilmiştir.

BRIEF testi incelendiğinde bastırma alt ölçek puanı bakımından gruplar kıyaslandığında, PÖD grubunda MDB ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla $p=0,047$ ve $p=0,003$) bulunurken, MDB ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,248$).

Set değiştirme alt ölçek puanı bakımından gruplar kıyaslandığında, PÖD grubunda MDB ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla $p=0,034$ ve $p<0,001$) bulunurken, MDB ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,248$).

Duygusal kontrol alt ölçek puanı bakımından gruplar kıyaslandığında, MDB ve PÖD grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek (sırasıyla $p=0,006$

ve $p=0,001$) bulunurken, MDB ve PÖD grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=1,000$).

Davranışsal düzenleme; 'bastırma', 'set değiştirme', 'duygusal kontrol' ölçeklerinin birleşmesiyle oluşan alt ölçektir. Davranışsal düzenleme puanı bakımından gruplar kıyaslandığında, PÖD grubunda MDB ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla $p=0,024$ ve $p<0,001$) bulunurken, MDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,040$).

BRIEF alt ölçeklerinden üst biliş alt ölçek puanı bakımından gruplar kıyaslandığında, PÖD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p= 0,001$).

BRIEF toplam puan davranışsal düzenleme ve üst biliş ölçek puanlarının toplamıyla elde edilmiş olup gruplar arasında kıyaslandığında, PÖD grubunda MDB ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla $p=0,043$ ve $p=0,001$) bulunurken, MDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,037$).

DRI aile ölçek puanı bakımından gruplar kıyaslandığında, PÖD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p= 0,008$), MDB grubuyla hem PÖD hem kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,982$ ve $0,082$). DRI çocuk ölçek puanı bakımından gruplar kıyaslandığında, MDB ve PÖD grupları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$) bulunurken, MDB ve PÖD grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,678$).

CDI ölçek puanı bakımından gruplar kıyaslandığında, MDB ve PÖD gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek (her ikisi için de $p<0,001$) bulunurken, MDB ve PÖD grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,442$).

CGAS ölçek puanı bakımından gruplar kıyaslandığında, MDB ve PÖD grupları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük (her ikisi için de

p<0,001) bulunurken, MDB ve PÖD grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,456).

Tablo-13: Çalışma Grupları Arasında BRIEF, DRI, CDI, CGAS Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçek puanları	MDB	PÖD	Kontrol	p-değeri			
				Genel karşılaştırma	MDB-PÖD	MDB-Kontrol	PÖD-Kontrol
Bastırma	22,50 (15-32)	27 (15-36)	21 (15-31)	0,009	0,047	0,248	0,003
Set değiştirme	20,40±4,43	23,46±4,55	17,72±4,24	<0,001	0,034	0,083	<0,001
Duygusal kontrol	21,77±4,34	22,58±3,89	18,16±4,23	0,001	1,000	0,006	0,001
Davranışsal düzenleme	66 (40-92)	76,50 (39-87)	55 (37-83)	<0,001	0,024	0,040	<0,001
Başlatma	14,97±3,68	16,27±3,28	12,72±3,30	0,002	0,485	0,055	0,001
Çalışma belleği	21,23±5,26	23,15±4,19	17,68±3,63	<0,001	0,339	0,013	<0,001
Planlama	26,33±6,48	28,31±5,24	24,16±6,00	0,051	-	-	-
Düzenli olma	14,77±4,16	16,27±3,79	13,60±3,95	0,061	-	-	-
İzleme	14,30±3,66	15,77±2,73	13,80±3,88	0,111	-	-	-
Üst biliş	97 (60-121)	105 (57-119)	80 (50-110)	0,004	0,102	0,069	0,001
BRIEF toplam	156 (100-213)	181,50 (105-205)	135 (87-191)	<0,001	0,043	0,037	0,001
DRI aile toplam	5.30±3,70	6.19±3,67	3.24±2,57	0,008	0,982	0,082	0,008
DRI çocuk toplam	7 (1-12)	8 (0-12)	4 (0-11)	<0,001	0,678	0,001	<0,001
CDI	27 (19-38)	29 (19-45)	10 (1-18)	<0,001	0,442	<0,001	<0,001
CGAS	61 (41-71)	51 (31-71)	91 (71-91)	<0,001	0,456	<0,001	<0,001

Veriler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. BRIEF: Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu, CDI: Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği, CGAS: Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği, DRI: Duygusal Reaktivite İndeksi, MDB: Major Depresif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk

3.12. CGI-S, BRIEF, DRI, CDI, CGAS Puanları ile PPAR gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması

Her bir çalışma grubunda PPAR gama ve Hs-CRP değerleri ile CGIS, BRIEF alt ve toplam ölçek, DRI, CDI, CGAS puanları arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo-14'te verilmiştir.

MDB grubunda, PPAR gamanın CGIS puanı ile pozitif yönde anlamlı korelasyonu varken ($r=0,485$; $p<0,001$), BRIEF, DRI, CDI ve CGAS puanları ile anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$). Ayrıca, bu grupta Hs-CRP değerleri ile CGIS, BRIEF alt ve toplam ölçek, DRI, CDI, CGAS puanları arasında herhangi anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$).

PÖD grubunda ise, PPAR gama ile set değiştirme ($r=-0,473$; $p=0,015$), başlatma ($r=-0,538$; $p=0,005$), çalışma belleği ($r=-0,536$; $p=0,005$), planlama ($r=-0,448$; $p=0,022$), üst biliş ($r=-0,571$; $p=0,002$) ve BRIEF toplam puanı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardır ($r=-0,466$; $p=0,016$). Bu grupta Hs-CRP değeri ile set değiştirme ($r=-0,408$; $p=0,039$) ve çalışma belleği puanı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardır ($r=-0,493$; $p=0,011$).

Kontrol grubunda ise PPAR gama ile bastırma $r=0,508$; $p=0,010$) ve başlatma alt ölçek puanı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardır ($r=0,453$; $p=0,023$).

Tablo-14: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP Değerleri ile CGI-S, BRIEF, DRI, CDI, CGAS Ölçek Puanları Arasındaki Korelasyon Analizi

Değişkenler		MDB		PÖD		Kontrol	
		PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP
CGI-S	r	0,485	0,022	0,412	0,454	0,070	-0,061
	p-değeri	<0,001	0,881	0,002	<0,001	0,608	0,657
Bastırma	r	-0,042	-0,051	-0,315	-0,357	0,508	0,162
	p-değeri	0,824	0,790	0,117	0,073	0,010	0,439
Set değiştirme	r	0,120	-0,016	-0,473	-0,408	0,107	0,288
	p-değeri	0,526	0,933	0,015	0,039	0,612	0,163

Duygusal kontrol	r	-0,117	-0,130	-0,043	-0,100	0,117	-0,019
	p-değeri	0,537	0,493	0,835	0,628	0,578	0,928
Davranışsal düzenleme	r	-0,027	-0,107	-0,306	-0,367	0,326	0,211
	p-değeri	0,889	0,574	0,129	0,065	0,111	0,311
Başlatma	r	-0,090	-0,241	-0,538	-0,372	0,453	0,255
	p-değeri	0,638	0,199	0,005	0,062	0,023	0,219
Çalışma belleği	r	0,059	-0,069	-0,536	-0,493	0,105	-0,104
	p-değeri	0,757	0,716	0,005	0,011	0,616	0,619
Planlama	r	0,097	0,025	-0,448	-0,270	0,138	-0,073
	p-değeri	0,609	0,895	0,022	0,182	0,509	0,730
Düzenli olma	r	-0,029	-0,130	-0,371	-0,078	0,330	-0,001
	p-değeri	0,877	0,495	0,062	0,703	0,107	0,996
İzleme	r	0,051	-0,008	-0,362	-0,176	0,290	0,048
	p-değeri	0,789	0,968	0,069	0,390	0,159	0,819
Üst biliş	r	0,062	-0,051	-0,571	-0,329	0,306	-0,002
	p-değeri	0,745	0,787	0,002	0,101	0,137	0,993
BRIEF toplam	r	0,050	-0,062	-0,466	-0,376	0,308	0,081
	p-değeri	0,794	0,743	0,016	0,058	0,134	0,700
DRI aile toplam	r	-0,303	-0,260	-0,269	-0,055	0,310	0,127
	p-değeri	0,104	0,165	0,185	0,790	0,131	0,547
DRI çocuk toplam	r	-0,099	0,117	-0,291	-0,344	0,251	0,218
	p-değeri	0,603	0,539	0,150	0,085	0,227	0,294
CDI	r	-0,122	-0,218	-0,269	-0,060	0,073	-0,042
	p-değeri	0,522	0,248	0,183	0,770	0,729	0,840
CGAS	r	-0,011	-0,083	0,071	0,062	0,035	0,184
	p-değeri	0,955	0,663	0,730	0,762	0,868	0,379

BRIEF: Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu, CDI: Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği, CGAS: Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği, CGI-S: Klinik Global İzlem-Şiddet Formu, DRI: Duygusal Reaktivite İndeksi, Hs-CRP: High Sensitive-C-Reaktif Protein, MDB: Major Depresif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, PPAR Gama: Peroksizom Proliferatif Aktivatör Gama Reseptörü

3.13. PANSS Puanlarının İncelenmesi

PANSS alt ölçek ve toplam ölçek puanlarının gruplar arasında karşılaştırılmaları sonucunda elde edilen bulgular Tablo-15'te verilmiştir.

“PANSS pozitif toplam” değeri gruplar arasında kıyaslandığında, PÖD grubunda MDB ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek (her bir grup için $P < 0,001$) bulunurken, MDB ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0,506$).

“PANSS negatif toplam” değeri gruplar arasında kıyaslandığında, PÖD grubunda MDB ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla $p = 0,004$ ve $p < 0,001$) bulunurken, MDB grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

“PANSS genel toplam” değeri gruplar arasında kıyaslandığında, PÖD grubunda MDB ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla $p = 0,014$ ve $p < 0,001$) bulunurken, MDB grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

PANSS toplam ölçek puanları gruplar arasında kıyaslandığında, PÖD grubunda MDB ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, MDB grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (her biri için $p < 0,001$).

Tablo-15: PANSS Toplam ve Alt Ölçek Puanlarının Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırılması

Ölçek puanları	MDB	PÖD	Kontrol	p-değeri			
				Genel karşılaştırma	MDB-PÖD	MDB-Kontrol	PÖD-Kontrol
P1	1,00(1-1)	3,00(1-4)	1,00(1-1)	-	-	-	-
P2	1,00(1-1)	1,00(1-4)	1,00(1-1)	-	-	-	-
P3	1,00(1-1)	2,00(1-5)	1,00(1-1)	-	-	-	-
P4	1,00(1-1)	1,00(1-2)	1,00(1-1)	-	-	-	-
P5	1,00(1-1)	1,00(1-2)	1,00(1-1)	-	-	-	-
P6	1 (1-2)	2,00(1-5)	1,00(1-1)	-	-	-	-
P7	1,00(1-1)	1,00(1-3)	1,00(1-1)	-	-	-	-
PANSS pozitif toplam	7,00(7-8)	11,00(9-21)	7,00(7-7)	<0,001	<0,001	0,506	<0,001
PANSS negatif toplam	8,00(7-10)	9,50(7-17)	7,00(7-7)	<0,001	0,004	<0,001	<0,001
PANSS genel toplam	24,00(21-29)	27,00(23-40)	17,00(16-22)	<0,001	0,014	<0,001	<0,001
PANSS total	39,00(35-45)	47,00(41-78)	31,00(30-36)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Veriler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. MDB: Major Depresif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, P1-7: PANSS Pozitif Alt Ölçekleri

3.14. PANSS Puanları ile PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması

Her bir çalışma grubunda PANSS alt ölçek ve toplam ölçek puanları ile PPAR gama ve Hs-CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo-16'da verilmiştir.

MDB grubunda "PANSS pozitif toplam" puanı ile PPAR gama ve HS-CRP arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=-0,464$; $p=0,010$ ve $r=-0,442$; $p=0,014$). "PANSS negatif toplam", "PANSS genel toplam" ve PANSS toplam puanı ile PPAR gama ve HS-CRP arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$).

PÖD grubunda “PANSS pozitif toplam”, “PANSS negatif toplam”, “PANSS genel toplam” ve PANSS toplam puanı ile PPAR gama ve HS-CRP arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$).

Kontrol grubunda “PANSS genel toplam” ve PANSS toplam puanı ile PPAR gama ve HS-CRP arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo-16: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP değerleri ile PANSS Puanları Arasındaki Korelasyon Analizi

Değişkenler		MDB		PÖD		Kontrol	
		PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP
PANSS pozitif toplam	r	-0,464	-0,442	-0,073	-0,149	-	-
	p-değeri	0,010	0,014	0,724	0,466	-	-
PANSS negatif toplam	r	-0,010	-0,080	-0,056	-0,066	-	-
	p-değeri	0,959	0,673	0,786	0,749	-	-
PANSS genel toplam	r	-0,043	-0,220	0,272	0,365	-0,050	-0,354
	p-değeri	0,823	0,242	0,179	0,067	0,812	0,082
PANSS total	r	-0,096	-0,283	0,044	0,120	-0,050	-0,354
	p-değeri	0,614	0,130	0,830	0,560	0,812	0,082

-Tüm değerler aynı olduğu için hesaplanamamıştır. Hs-CRP: High Sensitive-C-Reaktif Protein, MDB: Major Depresif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, PPAR Gama: Peroksizom Proliferatif Aktivatör Gama Reseptörü

3.15. Nöropsikolojik Test Puanlarının (Rey testi, Görsel Kopyalama testi, Sayı Sembollerini Yer Değiştirme Testi, Gözlerden Zihin Okuma testi (GZOT), Kategori Akıcılık Testi) Değerlendirilmesi

Nöropsikolojik test puanları üç grup arasında karşılaştırıldığında, “REY 7” puanı MDB ve PÖD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha

düşük bulunurken (sırasıyla $p=0,039$ ve $p=0,017$), MDB ve PÖD grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,677$) (Tablo-17).

Sayı sembolleri yer değiştirme testi puanı bakımından gruplar karşılaştırıldığında, MDB grubunda PÖD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p=0,044$), MDB ve PÖD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=1,000$ ve $p=0,165$).

Görsel kopyalama testi birincil ve ikincil puanı bakımından gruplar karşılaştırıldığında, PÖD grubunda MDB ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla $p=0,003$ ve $p<0,001$) bulunurken, MDB ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=1,000$). Görsel kopyalama ikincil puan açısından gruplar karşılaştırıldığında PÖD grubunda MDB ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$) bulunurken, MDB ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,593$).

Tablo-17: Nöropsikolojik Test Puanlarının Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırılması

Ölçek puanları	MDB	PÖD	Kontrol	p-değeri			
				Genel karşılaştırma	MDB-PÖD	MDB-Kontrol	PÖD-Kontrol
REY1	6,00(3-9)	6,00(2-10)	6,00(5-10)	0,396	-	-	-
REY2	8,00(4-13)	9,00(4-14)	10,00(6-12)	0,087	-	-	-
REY3	9,50(6-13)	10,00(4-13)	10,00(7-14)	0,232	-	-	-
REY4	10,50(7-15)	10,00(2-14)	12,00(8-14)	0,093	-	-	-
REY5	11,00(7-15)	10,00(2-15)	12,00(7-14)	0,073	-	-	-
REY toplam	45,17±8,25	44,27±9,82	49,36±6,54	0,072	-	-	-
REYB	5,00(2-7)	4,50(2-8)	6,00(3-10)	0,052	-	-	-
REY6	9,00(7-13)	9,00(2-14)	10,00(5-15)	0,253	-	-	-
REY7	9,00(6-13)	9,00(2-14)	10,00(6-15)	0,037	0,677	0,039	0,017
SIFRE	32,47±6,40	28,38±6,33	31,72±5,48	0,038	0,044	1,000	0,165
GZOT	21,17±3,51	20,92±3,30	20,48±3,22	0,750	-	-	-
Kategori	14,70±3,27	14,04±3,88	15,56±3,34	0,304	-	-	-

Görsel1	33,37±3,31	29,85±4,85	34,08±3,08	<0,001	0,003	1,000	<0,001
Görsel2	31,0(12,0-39,0)	26,0(12,0-35,0)	32,0(17,0-39,0)	<0,001	0,001	0,593	<0,001

Veriler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Görsel1: Görsel kopyalama testi birincil puan, Görsel2: Görsel kopyalama testi ikincil puan, GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi, Kategori: Kategori Akıcılık Testi, MDB: Major Depresif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, REY: İşitsel Sözel Öğrenme Testi, SIFRE: Sayı Sembolleri Yer Değiştirme Testi

3.16. Nöropsikolojik Test Puanları (Rey testi, Görsel Kopyalama testi, Sayı Sembolleri Yer Değiştirme Testi, Gözlerden Zihin Okuma testi (GZOT), Kategori Akıcılık Testi) ile PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması

Her bir çalışma grubunda nöropsikolojik test puanları ile PPAR gama ve Hs-CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo-18'de verilmiştir.

MDB grubunda, "REY 1", "REY 3", "REY4", "REY 5", "REY toplam", "REY 6", "REY 7" puanı ve sayı sembol yer değiştirme test puanı ile PPAR gama arasında (sırasıyla $r=0,395$, $p=0,031$; $r=0,366$, $p=0,047$; $r=0,532$, $p=0,002$; $r=0,662$, $p=0,0$; $r=0,509$, $p=0,004$; $r=0,424$, $p=0,020$; $r=0,377$, $p=0,040$; $r=0,435$, $p=0,016$); "REY4", "REY 5", "REY toplam", "REY 6", "REY 7" puanı ve kategori akıcılık test puanı ile Hs-CRP arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=0,392$, $p=0,032$; $r=0,589$, $p=0,001$; $r=0,397$, $p=0,030$; $r=0,455$, $p=0,011$; $r=0,365$, $p=0,048$; $r=0,412$, $p=0,024$).

PÖD grubunda, sayı sembol yer değiştirme testi ile Hs-CRP değerleri ile pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunurken ($r=0,410$, $p=0,038$), PPAR gama ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. ($p=0,633$) Bu grupta REY, GZOT, kategori akıcılık ve görsel kopyalama test puanları ile PPAR gama ve Hs-CRP değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$).

Kontrol grubunda ise REY, sayı sembol yer değiştirme testi, GZOT, kategori akıcılık ve görsel kopyalama test puanları ile PPAR gama ve Hs-CRP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo-18: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP Değerleri ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasında Korelasyon Analizi

Değişkenler		MDB		PD		Kontrol	
		PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP
REY1	r	0,395	0,344	0,018	0,184	-0,224	0,149
	p-değeri	0,031	0,063	0,930	0,367	0,282	0,478
REY2	r	0,314	0,199	-0,175	-0,030	0,226	0,192
	p-değeri	0,091	0,291	0,392	0,883	0,277	0,358
REY3	r	0,366	0,272	-0,185	-0,366	0,068	0,102
	p-değeri	0,047	0,146	0,366	0,066	0,746	0,626
REY4	r	0,532	0,392	-0,208	-0,339	0,220	0,161
	p-değeri	0,002	0,032	0,308	0,090	0,290	0,442
REY5	r	0,662	0,589	-0,162	-0,362	0,161	0,200
	p-değeri	0,000	0,001	0,429	0,069	0,441	0,338
REYTOP	r	0,509	0,397	-0,100	-0,249	0,083	0,165
	p-değeri	0,004	0,030	0,626	0,221	0,694	0,431
REYB	r	0,270	0,217	0,046	-0,059	0,121	-0,009
	p-değeri	0,149	0,250	0,825	0,776	0,566	0,967
REY6	r	0,424	0,455	-0,187	-0,233	0,290	0,305
	p-değeri	0,020	0,011	0,359	0,252	0,160	0,139
REY7	r	0,377	0,365	-0,136	-0,238	0,170	0,132
	p-değeri	0,040	0,048	0,508	0,241	0,416	0,530
SIFRE	r	0,435	0,245	0,098	0,410	0,061	0,027
	p-değeri	0,016	0,193	0,633	0,038	0,772	0,898
GZOT	r	0,088	0,120	-0,148	0,115	-0,049	0,007
	p-değeri	0,643	0,527	0,472	0,574	0,818	0,975
Kategori	r	0,359	0,412	0,248	0,201	0,153	0,201
	p-değeri	0,052	0,024	0,222	0,326	0,465	0,337
Grsel1	r	0,230	0,027	0,062	0,236	-0,203	-0,161
	p-değeri	0,222	0,887	0,763	0,246	0,330	0,443
Grsel2	r	0,154	0,105	-0,048	0,082	-0,052	-0,042
	p-değeri	0,415	0,581	0,817	0,691	0,804	0,844

Grsel1: Görsel kopyalama testi birincil puan, Grsel2: Görsel kopyalama testi ikincil puan, GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi, Hs-CRP: High Sensitive-C-Reaktif Protein, Kategori: Kategori Akıcılık Testi, MDB: Major Depresif Bozukluk, PD: Psikotik zellikli Major

3.17. CPT ve Wisconsin Kart Eşleme Test Puanlarının İncelenmesi

CPT ve Wisconsin Kart Eşleme test puanları üç grup arasında karşılaştırıldığında “Experienced Categories” puanı bakımından PÖD grubunda, MDB ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken (sırasıyla $p=0,038$ ve $p=0,024$), MDB grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,779$). Diğer CPT ve Wisconsin Kart Eşleme test puanları gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo-19).

Tablo-19: CPT ve Wisconsin Kart Eşleme Test Puanlarının Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırılması

Ölçek puanları	MDB	PÖD	Kontrol	p-değeri
CPT				
Target Acc Rate 1	0,98(0,86-1,00)	0,97(0,58-1,00)	0,98(0,92-1,00)	0,460
Target Acc Rate 2	0,99(0,88-1,00)	0,99(0,44-1,00)	0,99(0,91-1,00)	0,801
Target Acc Rate 4	0,99(0,86-1,00)	0,99(0,65-1,00)	0,99(0,85-1,00)	0,275
Target Acc Rate Pooled	0,99(0,87-1,00)	0,98(0,58-1,00)	0,99(0,90-1,00)	0,318
Foil Acc Rate1	0,64(0,17-1,00)	0,50(0,17-0,83)	0,58(0,25-1,00)	0,449
Foil Acc Rate 2	0,53±0,23	0,52±0,23	0,53±0,26	0,973
Foil Acc Rate 4	0,46(0,08-1,00)	0,50(0,08-0,83)	0,50(0,17-0,92)	0,935
Foil Acc Rate Pooled	0,54(0,19-0,94)	0,57(0,08-0,72)	0,56(0,19-0,94)	0,910
Comission Error 1	4,50(0,00-10,00)	6,00(2,00-10,00)	5,00(0,00-9,00)	0,483
Comission Error 2	5,63±2,77	5,81±2,80	5,68±3,12	0,974
Comission Error 4	6,50(0,00-11,00)	6,00(2,00-11,00)	6,00(1,00-10,00)	0,935
Comission Error Pooled	16,50(2,00-29,00)	15,50(10,00-33,00)	16,00(2,00-29,00)	0,899
Omission Error 1	2,50(0,00-15,00)	3,50(0,00-45,00)	2,00(0,00-9,00)	0,460
Omission Error 2	1,00(0,00-13,00)	1,00(0,00-60,00)	1,00(0,00-10,00)	0,780
Omission Error 4	1,00(0,00-15,00)	1,50(0,00-38,00)	1,00(0,00-16,00)	0,310

Omission Error Pooled	4,00(0,00-43,00)	7,00(0,00-136,00)	4,00(0,00-34,00)	0,430
WISCONSİN				
Correct Responses Total	101,00(74,00-111,00)	98,50(57,00-112,00)	104,00(77,00-112,00)	0,375
Total Error Total	23,50(14,00-54,00)	29,50(15,00-71,00)	23,00(14,00-51,00)	0,078
Perseverative Responses Total	42,00(27,00-54,00)	40,50(24,00-55,00)	41,00(32,00-56,00)	0,525
Perseverative Errors Total	15,50(9,00-30,00)	17,50(11,00-55,00)	15,00(8,00-34,00)	0,186
Non Perseverative Errors Total	8,00(3,00-24,00)	11,00(2,00-56,00)	9,00(3,00-28,00)	0,242
Completed Categories	8,00(2,00-9,00)	6,00(2,00-9,00)	8,00(3,00-9,00)	0,065
Experienced Categories	9,00(2,00-9,00)	7,00(3,00-9,00)	9,00(4,00-9,00)	0,044

CPT: Conners Sürekli Performans Testi, Major Depresif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, Wisconsin: Wisconsin Kart Eşleme Testi

3.18. CPT ve Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları ile PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması

Her bir çalışma grubunda CPT ve Wisconsin kart eşleme test puanları ile PPAR gama ve Hs-CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo-20'de verilmiştir.

MDB grubunda, PPAR gama ile CPT'de "Target Acc Rate 2" puanı ($r=0,370$; $p=0,044$), "Target Acc Rate 4" puanı ($r=0,369$; $p=0,045$), "Foil Acc Rate 4" puanı ($r=0,447$; $p=0,013$), "Foil Acc Rate Pooled" puanı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon ($r=0,436$; $p=0,016$) bulunurken; "Comission Error 1" puanı ($r=-0,377$; $p=0,040$), "Commision Error 4" puanı ($r=-0,477$; $p=0,013$), "Commision Error Pooled" puanı ($r=-0,436$; $p=0,016$), "Ommision Error 2" puanı ($r=-0,370$; $p=0,044$), "Ommision Error 4" puanı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r=-0,369$; $p=0,045$).

MDB grubunda PPAR gama ile Wisconsin kart eşleme testinde toplam hata sayısı, toplam perseveratif cevap, toplam perseveratif hata ile negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=-0,469$; $p=0,009$; $r=-0,384$, $p=0,036$; $r=-0,518$, $p=0,003$). Aynı grupta PPAR gamanın "Completed

Categories” ve “Experienced Categories” ile pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=0,478$; $p=0,008$; $r=0,567$, $p=0,001$).

Kontrol grubunda yapılan CPT ve Wisconsin kart eşleme testlerinde PPAR gama ile “Foil Acc Rate 1”, “Completed Categories” değerleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon (sırasıyla $r=0,428$; $p=0,033$; $r=0,412$, $p=0,041$) bulunurken, “Comission Error 1” ve “Perseverative Errors Total” değerleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=-0,428$; $p=0,033$; $r=-0,415$, $p=0,039$).

MDB grubunda, Hs-CRP ile “Target Acc Rate 4”, “Target Acc Rate Pooled”, “Foil Acc Rate 2”, “Foil Acc Rate Pooled” puanı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunurken (sırasıyla $r=0,388$; $p=0,034$; $r=0,370$, $p=0,044$; $r=0,378$, $p=0,040$; $r=0,424$, $p=0,019$); “Comission Error 1”, “Comission Error 2”, “Comission Error Pooled”, “Omission Error 4” puanı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=-0,388$; $p=0,034$; $r=-0,378$, $p=0,040$; $r=-0,424$, $p=0,019$).

MDB grubunda, Hs-CRP ile Wisconsin kart eşleme testinde “Correct Responses Total”, “Completed Categories”, “Experienced Categories” puanı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunurken (sırasıyla $r=0,406$; $p=0,026$; $r=0,509$, $p=0,004$; $r=0,619$, $p<0,001$); “Total Error Total” ve “Perseverative Errors Total” puanı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=-0,513$; $p=0,004$; $r=-0,529$, $p=0,003$).

Kontrol grubunda yapılan Wisconsin kart eşleme testi sonucunda Hs-CRP ile “Total Error Total” ve “Non Perseverative Errors Total” puanları arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=-0,407$; $p=0,044$; $r=-0,402$, $p=0,046$).

Tablo-20: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP Değerleri ile CPT ve Wisconsin Kart Eşleme Test Puanları Arasında Korelasyon Analizi

Değişkenler		MDB		PÖD		Kontrol	
		PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP
CPT							
Target Acc Rate 1	r	0,277	0,261	0,024	0,143	-0,018	0,021
	p-değeri	0,138	0,164	0,906	0,485	0,931	0,920
Target Acc Rate 2	r	0,370	0,285	0,074	-0,024	0,239	0,161
	p-değeri	0,044	0,127	0,719	0,909	0,249	0,441
Target Acc Rate 4	r	0,369	0,388	0,043	-0,034	-0,151	-0,023
	p-değeri	0,045	0,034	0,833	0,870	0,471	0,913
Target Acc Rate Pooled	r	0,311	0,370	0,043	0,054	0,051	0,069
	p-değeri	0,095	0,044	0,834	0,792	0,808	0,743
Foil Acc Rate 1	r	0,303	0,315	-0,050	-0,103	0,428	0,089
	p-değeri	0,103	0,090	0,809	0,616	0,033	0,672
Foil Acc Rate 2	r	0,303	0,378	-0,038	-0,212	0,252	0,156
	p-değeri	0,103	0,040	0,853	0,299	0,225	0,457
Foil Acc Rate 4	r	0,447	0,345	-0,127	-0,370	0,217	0,093
	p-değeri	0,013	0,062	0,536	0,063	0,298	0,658
Foil Acc Rate Pooled	r	0,436	0,424	-0,047	-0,256	0,364	0,156
	p-değeri	0,016	0,019	0,819	0,207	0,074	0,456
Comission Error 1	r	-0,377	-0,388	0,050	0,103	-0,428	-0,089
	p-değeri	0,040	0,034	0,809	0,616	0,033	0,672
Comission Error 2	r	-0,303	-0,378	0,038	0,212	-0,252	-0,156
	p-değeri	0,103	0,040	0,853	0,299	0,225	0,457
Comission Error 4	r	-0,447	-0,345	0,127	0,370	-0,217	-0,093
	p-değeri	0,013	0,062	0,536	0,063	0,298	0,658
Comission Error Pooled	r	-0,436	-0,424	0,047	0,256	-0,359	-0,157
	p-değeri	0,016	0,019	0,819	0,207	0,078	0,454
Omission Error 1	r	-0,277	-0,261	-0,024	-0,143	0,018	-0,021
	p-değeri	0,138	0,164	0,906	0,485	0,931	0,920
Omission Error 2	r	-0,370	-0,285	-0,074	0,024	-0,209	-0,168
	p-değeri	0,044	0,127	0,719	0,909	0,316	0,422
Omission Error 4	r	-0,369	-0,388	-0,043	0,034	0,212	0,022
	p-değeri	0,045	0,034	0,833	0,870	0,310	0,915
Omission Error Pooled	r	-0,317	-0,295	-0,043	-0,054	-0,051	-0,069
	p-	0,088	0,114	0,834	0,792	0,808	0,743

	değeri						
WISCONSİN							
Correct Responses Total	r	0,319	0,406	0,044	0,084	0,044	0,211
	p-değeri	0,086	0,026	0,831	0,683	0,833	0,312
Total Error Total	r	-0,469	-0,513	-0,034	-0,059	-0,389	-0,407
	p-değeri	0,009	0,004	0,868	0,773	0,055	0,044
Perseverative ResponsesTotal	r	-0,384	-0,343	0,033	-0,088	-0,302	0,149
	p-değeri	0,036	0,064	0,875	0,669	0,142	0,477
Perseverative ErrorsTotal	r	-0,518	-0,529	0,008	-0,077	-0,415	-0,235
	p-değeri	0,003	0,003	0,968	0,707	0,039	0,257
Non Perseverative ErrorsTotal	r	-0,267	-0,316	-0,102	-0,041	-0,132	-0,402
	p-değeri	0,154	0,089	0,620	0,843	0,530	0,046
Completed Categories	r	0,478	0,509	0,048	0,013	0,412	0,367
	p-değeri	0,008	0,004	0,816	0,952	0,041	0,071
Experienced Categories	r	0,567	0,617	0,072	0,050	0,277	0,284
	p-değeri	0,001	<0,001	0,726	0,809	0,180	0,169

CPT: Conners Sürekli Performans testi, Hs-CRP: High Sensitive-C-Reaktif Protein, MDB: Major Depresif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, PPAR Gama: Peroksizom Proliferatif Aktivatör Gama Reseptörü, Wisconsin: Wisconsin Kart Eşleme Testi

3.19. Hemogram Değerlerinin İncelenmesi

Çalışmada yer alan katılımcıların hemogram değerleri üç grup arasında karşılaştırıldığında, monosit sayısı PÖD grubunda MDB ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken (sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,010$), MDB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,880$). PLO bakımından gruplar karşılaştırıldığında; PÖD grubu ile MDB ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamazken (sırasıyla $p=0,214$ ve $p=0,231$), MDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,014$) (Tablo-21).

Tablo-21: Hemogram Değerlerinin Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırılması

Değişkenler	MDB	PÖD	Kontrol	p-değeri
WBC	7,44(5,08-11,90)	6,44(3,41-9,86)	6,99(4,00-13,45)	0,136
Nötrofil	4,30(2,52-8,80)	3,43(1,76-6,56)	3,95(0,83-10,47)	0,158
Lenfosit	2,16±0,66	2,10±0,50	2,42±0,78	0,177
Monosit	0,61(0,36-0,89)	0,48(0,31-0,72)	0,58(0,35-1,37)	0,012
PLT	280,76±58,99	251,76±51,64	251,11±54,81	0,078
MPV	9,40(5,30-12,50)	8,10(5,20-12,60)	10,20(5,70-12,20)	0,269
NLO	1,98(0,88-5,23)	1,63(0,91-4,59)	1,67(0,32-4,82)	0,125
MLO	0,29(0,14-0,63)	0,23(0,14-0,45)	0,25(0,15-0,77)	0,152
PLO	135,56(67,57-240,46)	122,94(64,00-180,58)	117,92(44,02-261,11)	0,047

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. MDB: Major Depresif Bozukluk, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, PLT: Platelet sayısı, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, WBC: Lökosit sayısı

3.20. Hemogram ile PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması

Her bir çalışma grubunda hemogram değerleri ile PPAR gama ve Hs-CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo-22'de verilmiştir.

MDB grubunda PPAR gama ile PLT ve PLO arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r = -0,378$; $p = 0,039$ ve $r = -0,371$; $p = 0,043$). Aynı grupta HS-CRP ile de PLT ve PLO arasında negatif yönde anlamlı korelasyon (sırasıyla $r = -0,440$; $p = 0,015$ ve $r = -0,453$; $p = 0,012$) bulunmuştur. Bu grupta diğer hemogram parametreleri ile PPAR gama ve Hs-CRP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p > 0,05$).

PÖD grubunda PPAR gama ile NLO ve MLO arasında negatif yönde anlamlı korelasyon (sırasıyla $r = -0,432$; $p = 0,028$ ve $r = -0,419$; $p = 0,033$) bulunmuştur. Bu grupta diğer hemogram parametreleri ile PPAR gama

arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$) Yine bu grupta hiçbir hemogram parametresi ile Hs-CRP arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$).

Kontrol grubunda ise, Hs-CRP ile WBC ve nötrofil arasında negatif yönde (sırasıyla $r = -0,453$; $p=0,023$ ve $r = -0,452$; $p=0,023$), Hs-CRP ile MPV arasında ise pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r=0,398$; $p=0,049$) (Tablo-22). Bu grupta diğer hemogram parametreleri ile Hs-CRP arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$) Yine bu grupta hiçbir hemogram parametresi ile PPAR gama arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo-22: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP Değerleri ile Hemogram Değerleri Arasındaki Korelasyon Analizi

Değişkenler		MDB		PÖD		Kontrol	
		PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP
WBC	r	0,247	0,316	-0,201	-0,120	-0,109	-0,453
	p-değeri	0,187	0,089	0,324	0,559	0,603	0,023
Nötrofil	r	0,258	0,264	-0,300	-0,059	-0,173	-0,452
	p-değeri	0,169	0,159	0,136	0,775	0,408	0,023
Lenfosit	r	0,030	0,094	0,121	-0,068	0,048	-0,271
	p-değeri	0,877	0,622	0,556	0,742	0,821	0,191
Monosit	r	0,140	0,219	-0,314	-0,228	0,002	-0,154
	p-değeri	0,461	0,245	0,118	0,262	0,991	0,462
PLT	r	-0,378	-0,440	-0,109	0,053	0,199	-0,074
	p-değeri	0,039	0,015	0,597	0,796	0,340	0,726
MPV	r	-0,131	0,120	0,026	0,184	0,218	0,398
	p-değeri	0,490	0,528	0,898	0,368	0,295	0,049
NLO	r	0,074	0,064	-0,432	-0,063	-0,267	-0,169
	p-değeri	0,697	0,737	0,028	0,759	0,197	0,419
MLO	r	0,066	0,126	-0,419	-0,141	-0,198	0,033
	p-değeri	0,729	0,506	0,033	0,493	0,342	0,875
PLO	r	-0,371	-0,453	-0,115	0,138	0,145	0,294
	p-değeri	0,043	0,012	0,577	0,502	0,490	0,154

Hs-CRP: High Sensitive-C-Reaktif Protein, MDB: Major Depresif Bozukluk, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, PLT: Platelet sayısı, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, PPAR Gama: Peroksizom Proliferatif Aktivatör Gama Reseptörü, WBC: Lökosit sayısı

3.21. Açlık Glikoz ve Lipid Değerlerinin İncelenmesi

Çalışmada yer alan katılımcıların açlık glikoz ve lipid değerleri üç grup arasında karşılaştırıldığında değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo-23).

Tablo-23: Açlık Glikoz ve Lipid Değerlerinin Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırılması

Değişkenler	MDB	PÖD	Kontrol	p-değeri
Açlık glikoz (mg/dL)	85,00 (76,00-115,00)	87,50 (73,00-115,00)	88,00 (66,00-107,00)	0,750
Trigliserit (mg/dL)	69,50 (28,00-196,00)	77,50 (47,00-165,00)	75,00 (37,00-190,00)	0,665
Total kolesterol (mg/dL)	146,00 (114,00-201,00)	150,00 (108,00-203,00)	152,00 (114,00-252,00)	0,857
HDL (mg/dL)	54,17±8,62	51,46±9,14	49,08±10,08	0,132
LDL (mg/dL)	75,50 (49,00-138,00)	80,00 (42,00-139,00)	83,00 (58,00-184,00)	0,443

Veriler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein, MDB: Major Depresif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk

3.22. Açlık Glikoz ve Lipid Değerleri ile PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması

Her bir çalışma grubunda PPAR gama ve Hs-CRP değerleri ile açlık glikoz ve lipid değerleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo-24'te verilmiştir.

MDB grubunda Hs-CRP ile trigliserit arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunurken ($r=0,422$; $p=0,020$); açlık glukoz, total kolesterol, HDL, LDL değerleri ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$). Yine bu grupta PPAR gama ile açlık glukoz, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL değerleri ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$).

PÖD ve kontrol grubunda hem PPAR gama ile hem de Hs-CRP ile açlık glukoz, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL değerleri ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo-24: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP Değerleri ile Açlık Glikoz ve Lipid Değerleri Arasındaki Korelasyon Analizi

Değişkenler		MDB		PÖD		Kontrol	
		PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP
Açlık glikoz (mg/dL)	r	-0,119	0,055	-0,052	-0,067	0,126	0,056
	p-değeri	0,530	0,774	0,800	0,745	0,547	0,792
Trigliserit (mg/dL)	r	0,194	0,422	-0,018	-0,206	0,262	0,214
	p-değeri	0,304	0,020	0,930	0,314	0,206	0,305
Total kolesterol (mg/dL)	r	0,226	0,280	-0,130	-0,077	-0,002	0,210
	p-değeri	0,230	0,135	0,527	0,710	0,994	0,313
HDL (mg/dL)	r	-0,025	-0,260	-0,258	-0,137	-0,056	-0,045
	p-değeri	0,894	0,166	0,203	0,504	0,789	0,831
LDL (mg/dL)	r	0,083	0,204	-0,053	-0,048	-0,094	0,207
	p-değeri	0,661	0,279	0,798	0,816	0,654	0,320

HDL: High Density Lipoprotein, Hs-CRP: High Sensitive-C-Reaktif Protein, LDL: Low Density Lipoprotein, MDB: Major Depresif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, PPAR Gama: Peroksizom Proliferatif Aktivatör Gama Reseptörü

3.23. Metabolik Değişkenlerin Değerlendirilmesi

Çalışmada yer alan katılımcıların metabolik değişkenleri üç grup arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo-25).

Tablo-25: Metabolik Değişkenlerin Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırılması

Değişkenler	MDB	PÖD	Kontrol	p-değeri
Boy	165,63±10,66	162,77±10,43	164,12±10,34	0,595
Kilo	60,00 (34,00-103,00)	52,50 (38,00-125,00)	57,00 (40,00-90,00)	0,539
BKİ	22,26 (15,38-33,61)	20,87 (15,63-36,92)	21,78 (16,98-33,06)	0,726
Bel çevresi	70,00 (55,00-115,00)	72,00 (59,00-120,00)	78,00 (60,00-104,00)	0,196
Sistolik KB	110,00 (80,00-121,00)	110,00 (90,00-130,00)	110,00 (90,00-125,00)	0,676
Diastolik KB	70,00 (55,00-90,00)	70,00 (55,00-90,00)	70,00 (60,00-85,00)	0,267

Veriler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. BKİ: Beden Kitle İndeksi, KB: Kan Basıncı, MDB: Major Depresif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk

3.24. Metabolik Değişkenler ile PPAR Gama ve Hs-CRP Değerlerinin Kıyaslanması

Her bir çalışma grubunda PPAR gama ve Hs-CRP değerleri ile boy, kilo, BKİ, bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı (SKB ve DKB) arasındaki ilişki incelendiğinde; MDB ve PÖD gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP ile bu değerler arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamışken ($p>0,05$); kontrol grubunda PPAR gama ile bel çevresi arasında pozitif yönde

($r=0,445$; $p=0,026$), Hs-CRP ile BKİ arasında negatif yönde anlamlı korelasyon ($r= -0,402$; $p=0,047$) bulunmuştur (Tablo-26).

Tablo-26: Çalışma Gruplarında PPAR gama ve Hs-CRP Değerleri ile Metabolik Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi

Değişkenler		MDB		PÖD		Kontrol	
		PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP	PPAR gama	Hs-CRP
Boy	r	0,127	0,227	0,117	-0,051	0,000	-0,033
	p-değeri	0,503	0,228	0,569	0,804	0,999	0,876
Kilo	r	0,020	0,150	0,149	0,086	-0,023	-0,264
	p-değeri	0,917	0,429	0,467	0,678	0,914	0,203
BKİ	r	-0,118	0,040	0,185	0,113	-0,027	-0,402
	p-değeri	0,534	0,834	0,366	0,583	0,898	0,047
Bel çevresi	r	-0,128	0,088	0,183	0,022	0,445	0,004
	p-değeri	0,499	0,643	0,371	0,916	0,026	0,985
SKB	r	0,067	0,109	0,125	0,093	0,098	0,212
	p-değeri	0,727	0,567	0,543	0,650	0,640	0,310
DKB	r	0,102	0,083	-0,039	-0,004	0,029	0,276
	p-değeri	0,591	0,664	0,852	0,985	0,891	0,182

BKİ: Beden Kitle İndeksi, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, Hs-CRP: High Sensitive-C-Reaktif Protein, MDB: Major Depresif Bozukluk, PÖD: Psikotik Özellikli Major Depresif Bozukluk, PPAR Gama: Peroksizom Proliferatif Aktivatör Gama Reseptörü, SKB: Sistolik Kan Basıncı

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda MDB ve PÖD tanılı çocuk ve ergenlerde tanıyı öngörebileceği düşünülen ve tedavi noktasında umut ışığı olabilecek anti-inflamatuvar bir molekül olan PPAR gama proteinini ve inflamasyon markeri olan Hs-CRP düzeylerini kontrol grubuyla kıyaslayarak bu düzeylerin duygudurum, yürütücü işlevler, kan biyobelirteçleri ve metabolizma ile ilişkisinin ortaya konması amaçlandı. Güncel literatüre baktığımızda PPAR gama metabolizma, diyabet alanında çokça çalışılmış, tedavi seçeneği olarak sunulmuş olduğu görülmektedir (64). Erişkin psikiyatri alanında özellikle şizofreni, psikotik bozukluklar alanında araştırılmış olsa da bu durum çocuk ve ergen alanında kısıtlı görünmektedir (11).

Çalışmamıza katılan toplam 81 kişiden MDB tanılı 30 kişi (%37,0), PÖD tanılı 26 kişi (%32,1) ve kontrol grubu olarak 25 kişi (%30,9) bulunmaktaydı. MDB prevalansı ergenlik boyunca artarken kadınlar arasında erkeklere göre belirgin şekilde daha fazla arttığını (3:1) gösteren çalışmalarla (32,33) uyumlu şekilde çalışmamızda da hem MDB grubunda hem PÖD grubunda kızların sayısı erkeklerden fazlaydı. Katılımcıların medyan yaşı 14-15 arasında olmakla birlikte cinsiyet açısından hasta ve kontrol grubu benzerliği yakalanamadı. Anne eğitim seviyesi ve ailenin gelir düzeyi MDB ve PÖD grupları arasında anlamlı fark bulunmazken, hem MDB hem PÖD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Diğer sosyodemografik veriler açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı. Buna paralel olarak, bilimsel yazında ebeveyn düşük eğitim düzeyi ve düşük aile geliri ergen depresyonunda risk faktörü olarak bildirilmektedir (120,121).

Sosyodemografik veriler ile PPAR gama ve hs-CRP ilişkisi değerlendirildiğinde, sadece PPAR gama ile MDB grubunda baba eğitim düzeyi pozitif korele ve kontrol grubunda PPAR gama değeri erkeklerde kızlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca anlamlı olmasa da

hasta gruplarındaki erkeklerde kızlara göre PPAR gama düzeyi daha yüksek olduğu görülmüştür. Gebelik diyabeti olan sıçanlarda yapılan bir araştırmada dişi fetüs karaciğerinde değişiklik oluşmazken, erkek fetüslerin karaciğerinde PPAR gama seviyesinin artmış olduğu bildirilen bir çalışma (122) ve bulgularımız PPAR gama düzeyinin sosyodemografik özelliklerden belirgin olarak etkilenmeyebileceğini, ancak erkek cinsiyetten etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda PPAR gama düzeyleri MDB ve PÖD gruplarında kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ancak depresyonun subgenual prefrontal korteks ve hipokampusta nörodejenerasyon, azalmış nöroplastisite ile ilişkili olduğu ve bu alanlarda belirgin şekilde azalan beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF)'ün PPAR gama ile arttırabileceği noktasındaki literatür bilgilerimizden yola çıkarsak hipotezimize göre hasta gruplarında kontrollere göre daha düşük PPAR gama düzeyleri beklemekteydik (67). Depresyon hastalarının etiyolojisinde BDNF molekülünün yeri olduğunu düşündüren çalışmalar vardır (47). Yapılan çalışmalar BDNF sinyallemedeki eksikliklerin depresyon, şizofreni gibi hastalıkların patogenezinde rolü olabileceğini bildirmektedir (123,124). PPAR gama uyarıcı aktiviteye sahip moleküllerin hipokampusta hücre ölümüne karşı koruma sağlayan, sinaptik yapı ve işlevi modüle ederek sinir ağının farklılaşması için gerekli bir nörotrofin olan BDNF'nin yukarı regülasyonu yoluyla bilişsel bozulmayı önlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (125). Depresyondaki BDNF eksiklikleri ve PPAR gama etkisiyle BDNF artışı bizim depresyon hastalarında düşük PPAR gama düzeyi beklememize yol açmıştır. Literatürde psikotik özellikli depresyon ile bu ilişkiyi gösteren kaynaklar kısıtlı olsa da erişkin psikiyatri alanında yapılan çalışmalarda şizofrenide bulunan düşük PPAR gama değerleri sistemik inflamatuvar durumların bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (11). Gruplarımızın inflamatuvar süreçlerinde beklenen bulguların olmaması gelişimsel bir bulgu olabileceği gibi, kullanılan ilaçlar ya da genetik özellikler de belirleyici olabilir.

MDB grubundaki Hs-CRP değerinin diğer gruplara göre anlamlı yüksekliği literatür ile uyumlu şekilde (55) hipotezimizi desteklemekle birlikte PD grubunda desteklememiştir. Literatürde psikotik bozukluklar ve yüksek CRP düzeyleri arasındaki ilişki çokça araştırılmış olup ilaç kullanımı kaynaklı inflamatuvar yolak değişikliklerinden söz edilmiştir (126). MDB hastalarında antidepresan tedavisinden sonra CRP seviyelerinde anlamlı bir etki gösterilemese de, IL-4, IL-6 ve IL-10'da önemli düşüşler gösteren bir meta-analiz çalışması mevcuttur (123). Literatürde yer alan bu çalışmaya göre alışmamızda Hs-CRP ve PPAR gama düzeyinin MDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması bazı katılımcıların antidepresan ilaç kullanması bu inflamatuvar yolaklardaki ilişkisinin bu yönde değişmesine sebep olabilir. Ayrıca PPAR gama ile serum CRP düzeyi ve iskemik inme ilişkisini erişkin yaş grubunda araştıran bir çalışmada, bazı PPAR gama genotiplerinin CRP ile ilişkisinin anlamlı olduğu ve bu kişilerde serum CRP düzeylerinin yüksek olabileceği bulunmuştur (127). Çalışmamızda genetik faktörler bu anlamda etkili olmuş olabilir.

Çalışmamıza katılan MDB ve PD gruplarında psikiyatrik komorbidite incelendiğinde literatür ile de uyumlu şekilde (53,61), en sık eşlik eden hastalığın anksiyete bozukluğu olduğu grlmştir. PD grubunda hastalık başlangıç yaşı ile hs-CRP arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Erişkin alanında yaş ilerledikçe değişik antijenlere maruz kalınması ile ortaya çıkan tekrarlayan kronik inflamasyonun CRP düzeyinde artışa neden olduğunu düşündüren bilimsel yayınlar mevcuttur (128). Bulunan bu ilişkiden yaş küçüldükçe inflamatuvar değerin azaldığı çıkarımını yaparsak aldığımız PD rnekleminde inflamatuvar yolakların henüz tam olgunlaşmadığını düşünebiliriz.

Akrabalarında psikiyatrik hastalık bulunma oranı MDB, PD ve kontrol grubunda sırasıyla %33,3, %38,5, %12,0 dı. Ailesinde depresyon öyküsü olan, sosyal stres faktörlerine maruz kalan gençlerin özellikle yüksek depresyon riski altında olduğu bilinmektedir (129). Akrabalarında diyabet tanısı olanların oranı MDB, PD ve kontrol grubunda sırasıyla %36,7, %19,2,

%16,0 idi. Katılımcılarımızın hiçbirinde diyabet tanısı yoktu, fakat depresyon grubunda kontrol grubuna göre sayısal olarak yüksek bulunması literatürdeki depresyona genetik yatkınlığın metabolik sendrom parametreleri ile pozitif yönde ilişkide olduğunu gösteren çalışmalarla uyumlu şekilde genetik yatkınlığı öngörüyor olabilir (89). Akrabalarının hangi tür psikiyatrik bozuklukları olduğu çalışma kapsamında sorulmamıştı ancak katılımcıların akrabalarında psikiyatrik veya fiziksel hastalık olup olmaması bakımından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışmamıza katılan kişilerin ilaç kullanım durumu alım kriterleri arasında yoktu. MDB grubundaki 7 kişinin, PÖD grubunda 6 kişinin, kontrol grubunda ise 1 kişinin geçmiş döneminde en az 1 psikotrop ilaç kullanımı mevcuttu. PPAR'ların diğer aktivatörlerinin yağ asitleri ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAID) olduğunu belirten çalışmalara (130) istinaden çalışmamıza kronik NSAID kullanımı olan hastalar alınmamıştır. Günümüzdeki ilaç kullanım durumu incelendiğinde MDB grubundaki 23 kişinin, PÖD grubunda 20 kişinin en az 1 psikotrop ilaç kullandığı görülmüştür. MDB grubunda 7 kişi, PÖD grubunda 6 kişi herhangi bir psikotrop kullanmamaktaydı. Kontrol grubunda ise günümüzde psikotrop ilaç kullanımı mevcut değildi. Çoklu ilaç kullanımının olması ya da hiç ilaç kullanmamış kişilerin olması sonuçlarımızı etkileyen karıştırıcı faktörlerden biri olabilir. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlardan pioglitazon veya metformin tedavisinin bazı antipsikotiklerin veya antidepresanların kullanımına eşlik eden metabolik yan etkileri tedavi etmek için kullanıldığı düşünülen ve bu ilaçların depresif belirtilerde iyileşmeye neden olduğu, metabolik düzenleme dışında potansiyel yeni bir endikasyon oluşturduğunu gösteren çalışmalarla (131) birlikte düşünüldüğünde örneklemimizde antipsikotik veya antidepresan ilaç kullananların PPAR gama kan düzeyleri değişkenlik göstermiş olabilir. Bu durum PPAR agonisti olan ajanların belki de ileride MDB tedavisinde güçlendirici ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

MDB grubunda kişilerin çoğunluğunun antidepresan monoterapisi aldığı görülürken, PÖD grubunda çoğunluğun çoklu ilaç kullanımına ihtiyaç

duyduğu görülmüştür. Psikotik özellikli depresyonun daha uzun depresyon dönemleri içermesi ve depresyonun tekrarlama olasılığının daha yüksek olduğu literatür bilgisi (26) ile birlikte düşündüğümüzde PÖD grubumuzun çoklu ilaç kullanımını açıklayabiliriz. Psikotik bozuklukların tedavisinde glitazonlar gibi anti-inflamatuar ajanların etkinliğini araştıran kapsamlı bir sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında antipsikotiklere eklenen anti-inflamatuar ajanların psikotik belirtilerde iyileşmeye yol açtığını göstermiştir (132). PÖD grubunda PPAR agonistlerinin bu anlamda bir tedavi ajanı olabileceğini düşünebiliriz.

Hasta grupları arasında CGI-S ve CGAS puanları açısından anlamlı fark bulunamaması, hastalık şiddeti ve genel işlevsellikte anlamlı farkların olmamasına işaret etmektedir. Bu durum PÖD grubunu MDB grubundan farklı kılacak özellikler bakımından hipotezimizi desteklemeyen korelasyon analiz sonuçlarının gelmesine sebep olmuş olabilir. PÖD grubunda hem PPAR gama, hem hs-CRP değerleri ile CGIS puanı arasında puanı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı. PPAR gama ile hastalık ilişkisi açısından bu sonuç kafa karıştırıcı olmuştur.

Yürütücü işlevler açısından bakıldığında, bu çalışmada PÖD grubunun MDB grubuna göre, MDB grubunun da kontrol grubuna göre yürütücü işlevlerden 'bastırma', 'set değiştirme' 'duygusal kontrol' alanlarında anlamlı düzeyde yüksek puanlar göstermesi literatürle uyumlu şekilde depresif belirtilerin daha kötü yürütücü işlev sorunlarına işaret etmektedir (5). Diğer bir ifade ile PÖD grubunun MDB grubuna göre, MDB grubunun da kontrol grubuna göre bu üç alanın temsil ettiği davranışsal düzenlemede belirgin zorluklar yaşadıklarına işaret etmektedir. Bu sonuçlar, hipotezimizi doğrular şekilde psikotik özelliklerin daha kötü yürütücü işlev sorunlarına yol açtığını düşündürmektedir (106).

BRIEF alt ölçeklerinden 'başlatma', 'çalışma belleği', 'planlama', 'düzenli olma', 'izleme' alt ölçek puanlarının toplamıyla elde edilen üst biliş alt ölçek puanı ile davranışsal düzenleme ve üst biliş ölçek puanlarının toplamıyla elde edilmiş BRIEF toplam puanının PÖD grubunda kontrol

grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olması PÖD grubunda yürütücü işlevlerle ilgili daha kötü sonuçlara işaret etmektedir. PÖD grubunda diğer gruplara göre daha yüksek puanların gelmesi psikotik belirtilerin yürütücü işlevlerde daha büyük zorlukları olduğunu düşündürmüş olup, literatürle uyumlu şekilde hipotezimizi destekler niteliktedir (29,106). Psikoz prodromundaki bireylerin özellikle çalışma belleği alt ölçeğinde önemli ölçüde yüksek BRIEF puanları göstermesi sonucunda, BRIEF puanlarını hastalığın ilerlemesi ve psikoz prodromunda işlevsellik ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (133). Üst bilişin 'planlama', 'düzenli olma', 'izleme' alt ölçeklerinin bu farkı yansıtmaması bu hastalarda en son bozulan alanlar olabileceğini ya da orta düzeyde hasta olmaları sonucunda bu alanlardaki bozulmaların şiddet ile ilişki olabileceğini düşündürülebilir.

Yürütücü işlevlerin PPAR gama ile ilişkisi değerlendirildiğinde, PÖD grubunda PPAR gama ile set değiştirme, başlatma, çalışma belleği, planlama, üst biliş alt ölçeği ve BRIEF toplam puanları arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştu. Kontrol grubunda PPAR gama ile bastırma, başlatma alt ölçek puanları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı. PPAR gama serum seviyeleri daha düşük olan PÖD tanılı çocuk ve ergenlerde yürütücü işlev fonksiyonlarında bozukluklarının tespiti, daha önceki şizofreni tanılı hastaların yürütücü işlevlerinin anti-inflamatuar PPAR gama gibi moleküllerle pozitif ilişkide olduğunu gösteren literatür bilgileri ile uyumlu şekilde (18) hipotezimizi güçlendirmiştir. PÖD grubunda özellikle başlatma alt ölçeğinde tespit edilen negatif korelasyon ile karşılaştırdığımızda arasındaki farkın PPAR gama ile ilişkili olabileceğini düşünebiliriz. Ancak aynı grupta hs-CRP ile set değiştirme, çalışma belleği puanları arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olması beklediğimizin tam tersi şeklindeydi. Literatürdeki mevcut yayınlarda depresyon modellerin çoğu, depresyondaki bilişsel kontrol eksikliklerini ve kontrol uygulama yeteneğinin azaldığını bildirmekte olup bu duruma neden olan mekanizmaların üstünde pek durulmadığı görülmektedir (134). PPAR molekülü bu anlamda depresyon ile yürütücü işlevler arasında köprü kurabilir.

Genel anlamda kronik irritabiliteyi sorgulayan DRI ölçek puanı, MDB ve PÖD gruplarında, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. İrritabilitenin içe yönelim bozuklukları ve dışa yönelim bozukluklarının yaygın bir semptomu olduğu bilinmekle birlikte ergenlik döneminde irritabilitenin yalnız içe yönelim bozukluklarının bir göstergesi olduğunu ve bu içe yönelim bozukluklarından da özellikle anksiyete ve MDB'ye özgü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (135,136). Bununla birlikte, psikotik özellikli depresyon hastalarının MDB'nin şiddetli bir ucu olması bilgisinden yola çıkarsak psikotik belirtili hastalarda da yüksek irritabilite beklenmektedir (22,27). Hastaların depresif belirti ve irritabilite skorlarının kontrollerden yüksek olması beklediğimiz bir bulguydu ancak hasta gruplarında psikotik belirtileri olan grupta bu değerler her ne kadar yüksek gibi görünse de anlamlı farklılık yaratmamıştır. Bu durum, örneklem sayısının nispeten düşük olması ile ilişkili olabilir.

Psikotik belirtilerin şiddetini anlamak için uyguladığımız PANSS ölçeğinde alt ölçek ve toplam ölçek puanları PÖD grubunda MDB ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştu. Bu bulgu PÖD hastalarımızın psikotik özellikleri bakımından diğer gruplardan anlamlı bir farklılık yaratabildiğini göstermektedir.

Nöropsikolojik test puanları incelendiğinde PÖD grubunun, REY testinin bazı puanları, görsel kopyalama test birincil ve ikincil puanları ve sayı sembolleri yer değiştirme testi puanları bakımından diğer gruplara oranla zorlukları olduğu gözlenmiştir. MDB hastalarında bilişsel bozukluk alanında araştırma yapan bir çalışmada psikotik özellikleri olan depresyon hastaları psikomotor hız ve sözel bellek alanında önemli ölçüde daha kötü bilişsel işlevsellik sergilemişlerdi (137), bu bizim sonuçlarımızı destekleyici bir çalışmadır. Psikotik depresyon hastalarının hem sağlıklı deneklerle hem de psikotik olmayan depresyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında geniş bir bilişsel bozukluk profili ortaya koyduğunu gösteren çalışmalarla uyumlu şekilde (29) çalışmamızın sonuçları PÖD grubunun bazı alanlarda hem MDB grubunda hem de kontrollerden daha kötü yürütücü işlev sonuçları olduğunu

göstermektedir. Hem akut atak hem de remisyon sırasında psikotik depresyonda psikotik özellikleri olmayan depresyondan daha şiddetli nöropsikolojik işlev bozukluğu olduğu düşünülen diğer bir çalışmada hem psikotik özellikler öyküsünün hem de daha düşük nöropsikolojik performansın, daha sonraki yaşamda MDB'si düzelen hastalarda daha kötü genel işlevsellik ile ilişkili olduğu da söylenmektedir (138). Erişkin alanında MDB ile sağlıklı kontroller arasında nöropsikolojik alanda ayırım yapmak için hangi alanların en duyarlı olacağını belirlemek amacıyla yapılan bir meta-analiz çalışmasında sözel akıcılık performansının daha genç depresyon hastalarında önemli ölçüde bozulduğunu (139) göstermesine rağmen bizim çalışmamızda bu alanda hasta ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Yürütücü işlev sonuçlarını değerlendirirken ebeveynin doldurduğu BRIEF ölçeği çalışmamıza daha subjektif bir yorum katarken, uygulanan nöropsikolojik testlerin daha objektif yorumlar getirdiğini düşünebiliriz. Çalışmamızda objektif yaklaşım ile elde edilen yürütücü işlev zorluklarının subjektif yaklaşımlara göre daha hafif olduğu görülmüştür.

MDB grubunda, PPAR gama ile REY testinin bazı puanları ve sayı sembol yer değiştirme test puanı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı, bu sonuç bize özellikle MDB hastalarında PPAR gama değerlerinin bu nöropsikolojik testlerle ilişkili olabileceğini düşündürebilir. MDB grubunda hs-CRP ile bazı REY testi puanları ve kategori akıcılık test puanı arasında pozitif yönde, PÖD grubunda ise hs-CRP ile sayı sembol yer değiştirme testi ile pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştu. Hem psikotik bozukluklarda bilinen inflamatuvar yolak artışı hem de yürütücü işlevlerdeki bozukluklar düşünüldüğünde (18,29) PÖD grubu için beklenen durum yürütücü işlevler ile inflamasyon arasında negatif yönde ilişki olmasıydı. Bizim çalışmamızın bulgularına göre bu durumun tersi sonuçlar elde edilmiştir.

CPT ve Wisconsin kart eşleme test puanları üç grup arasında karşılaştırıldığında sadece “Experienced Categories” puanı bakımından üç grup arasında anlamlı fark bulunurken, diğer parametrelerde anlamlı farklılık bulunamamıştı. PÖD grubunda “Experienced Categories” puanı, MDB grubu

ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. Depresyonun bilişsel eksikliklerinin tanımlandığı bir modelde ventral PFC ve limbik bölgelerin aşırı aktivitesinin uyaranların olumsuz değerlendirilmesine aracılık ettiği görülürken, dorsal PFC (prefrontal korteks) ve ACC (anterior singulat korteks) bölgelerinin düşük aktivitesinin dikkat ve çalışmaya belleği eksikliklerine aracılık ettiği literatür çalışmalarında gözlenmekte olduğundan (140) depresyonda bu alanlarda eksiklik beklemekteydik. Bilimsel yazında psikotik bozukluklarda daha kötü yürütücü işlevler bildirilmiştir (29). Erişkin alanında yapılan bir diğer çalışmada da depresif ve psikotik semptomların şiddetinin, depresyonu olan bireylerde bilişsel işlevsellik ile negatif ilişkili olduğu söylenmektedir (141). PÖD’de genellikle daha kötü ancak anlamlılık düzeyine ulaşmayan bu sonuçlar, örneklem sayısının azlığı ile ilgili olabilir.

MDB grubunda bazı omission ve commission değerleri ile PPAR gamanın anlamlı yönde negatif korelasyonu olduğu gözlenmişti. Aynı grupta Wisconsin kart eşleme testinde ise toplam hata sayısı, toplam perseveratif cevap, toplam perseveratif hata puanları ile PPAR gamanın anlamlı yönde negatif korelasyonu olduğu gözlenmişti. Kontrol grubunda ise yapılan CPT ve Wisconsin kart eşleme testlerinde PPAR gama ile bazı omission değerleri ve toplam perseveratif hata değeri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon; ‘Completed Categories’ değeri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştu. Kronik stres ve depresif davranışların, medial PFC ve hipokampusta nöronal atrofi ve sinaptik kayıp gibi nöroplastisite bozuklukları ile ilişkili olduğunu (142) bildiğimizden depresyon hastalarının yürütücü alanlarda da zorluklarının olması beklediğimiz bir bulguydu. Hipotezimiz PPAR gama serum seviyeleri daha düşük olan depresyon tanılı çocuk ve ergenlerde daha fazla yürütücü işlev sorunları olmasıydı. Literatür bilgilerimizden PPAR gama agonistleri ile öğrenme ve hafıza alanlarında iyileşme gözlenmesi (82), bizim çalışmamızdaki bazı yürütücü işlev alanları ile PPAR gama arasındaki korelasyonu destekliyor olabilir.

MDB grubunda yapılan CPT testi sonucunda hs-CRP ile bazı omission ve commission değerleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı.

İnflamasyon değerleri arttıkça daha kötü yürütücü işlev sonuçları beklememize rağmen bu bulgu buna zıttır. Yapılan Wisconsin kart eşleme testi sonucunda yine aynı grupta hs-CRP ile 'Correct Responses Total', 'Completed Categories', 'Experienced Categories' puanı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon varken 'Total Error Total' ve 'Perseverative Errors Total' puanı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardır. Kontrol grubunda yapılan Wisconsin kart eşleme testi sonucu ile hs-CRP arasında 'Total Error Total' ve 'Non Perseverative Errors Total' puanları arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştu. Literatürde mevcut olan bazı çalışmalar artan depresyon ve kaygının HPA eksen, CRP, IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerini artırıp allostatik yük oluşturarak gelecekteki yüksek inflamasyonu ve daha düşük yürütücü işlev sonuçlarını tahmin edebileceğini göstermesine rağmen (34,143). sonuçlarımız hastalık inflamasyon ilişkisi ve bunun yürütücü testlere etkisinde hipotezimizi desteklememiştir.

Hemogram parametrelerinden inflamasyon göstergesi olarak kullanabileceğimiz WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, platelet, MPV, NLO, PLO, MLO gibi değerler bakımından karşılaştırıldığında, PÖD grubunda monosit değerlerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük olması ve PLO'nun MDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olması dışında diğer parametrelerle ilgili kıyaslamalar anlamlı bulunmamıştı. Hasta grubunda beklediğimiz inflamasyon belirteçlerinde yüksekliklerin (59) olmaması bize bu gruptaki kişilerin inflamatuvar mekanizmaların henüz devrede olmadığını gösteriyor olabilir (128). MDB hastalarında antidepresan tedavisinden sonra IL-2, TNF- α , IFN- γ ve CRP seviyelerinde anlamlı bir etki gösterilemese de, IL-4, IL-6 ve IL-10'da önemli düşüşler gösteren bir meta-analiz çalışması mevcuttur (123). Bazı kişilerin ilaç kullanımının olması ile birlikte bazı inflamatuvar yolların bastırılmış olabileceğini düşünebiliriz.

PÖD grubunda, PPAR gama ile NLO ve MLO arasında negatif yönde, MDB grubunda ise hs-CRP ile PLT ve PLO arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştu. İnflamasyon mekanizmasını düşündüğümüzde anti-

inflatuar olarak bilinen PPAR gama ile inflammatuar belirteçler ile negatif korelasyonu hipotezimizi desteklerken inflammatuar bir molekül olduğunu bilinen hs-CRP'nin bu yönde korelasyonu beklenmeyen bir bulguydu. Kontrol grubunda hs-CRP ile WBC ve nötrofil değerleri arasında negatif; MPV değeri ile arasında ise pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştu. İnflamasyon markerlerinin kontrol grubundaki bu yöndeki eğilimi çalışmaya alınan kişilerde olabilecek subklinik viral bir enfeksiyon tablosuna bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Özellikle koronavirüs pandemisinden geçtiğimiz dönemde alınmış olan hastalarda olası bir taşıyıcılık durumu inflammatuar dengeyi bozmuş olabilir. SARS-CoV-2 başak proteini, ACE2 reseptörü yoluyla viral hücrel girişe aracılık ettiği bilinmekte ve bu reseptörün uyarılmasının COVID-19'un tedavisinde koruyucu bir rol oynayabileceği söylenmektedir. Bu nedenlerle PPAR gama agonistleri gibi ACE2 ekspresyonunu artıran farmakolojik ajanların COVID-19 tedavisinde faydalı olabileceğini söyleyen çalışmalar mevcuttur (144). Literatürde akut koronavirüs enfeksiyonu sonrası uzun COVID durumunda, günlük yaşam aktivitelerini bozabilecek beyin bulanıklığı ve nörobilişsel eksiklikler tanımlayan olgular mevcuttur (145). Ancak katılımcıların geçirdiği koronavirüs enfeksiyon öyküsü çalışmamız kapsamında sorulmamıştı.

Metabolik değişkenler değerlendirildiğinde, bu çalışmada boy, kilo, BKİ, bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, açlık glikoz, total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL açısından üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Depresyon ile metabolik sendromun her ikisinin de kardiyovasküler komplikasyonlarla bağlantılı olduğu, obezite gibi durumların iki durumda da sık görüldüğünü belirten çalışmalar literatürde mevcuttur (146) Literatür bilgileri ışığında hasta grubumuzda metabolik parametrelerin kontrol grubuna kıyasla yüksek olması beklenmişti (91). Ancak diyabet hastalığı olanlar çalışma dışında tutulmuştu ve katılımcıların metabolik sendrom tanısı bulunmamaktaydı.

MDB grubunda hs-CRP ile trigliserit düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon göstermesi, yüksek CRP düzeylerinin metabolik

sendromda kardiyak olaylar ile güçlü korelasyona sahip olduğunu bildiren çalışmalar (93) ile birlikte düşünüldüğünde metabolik sendrom inflamasyon ilişkisini bize gösterebilir ancak katılımcılarımızın metabolik sendromu bulunmamaktaydı. Kontrol grubunda PPAR gama ile bel çevresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon, aynı grupta hs-CRP ile BKİ arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştu. Metabolik sendromda bel çevresinin, BKİ değerinin, CRP değerinin artması, PPAR gama düzeylerinin düşmesi öngörüldüğünden (92) bu bulgu literatür ile çelişmektedir. Hastalarımızın inflamasyon ve metabolik değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı düzeyde fark bulunmamasından yola çıkarsak PPAR gama ve hs-CRP ile bu mekanizmaların etkileşimlerinin çalışmamıza yansımadığını düşünebiliriz.

Çalışmamız bütünüyle düşünüldüğünde birkaç kısıtlılığa sahipti. Küçük bir örneklem grubunda çalışıldı, büyük örneklem ile genel popülasyon daha iyi yansıtılabilirdi. Median yaşları benzer olsa da 10-18 yaş aralığındaki katılımcılar çalışmaya dahildi. Bu aralığı daraltmak hem kan parametreleri hem yürütücü test sonuçları açısından daha anlamlı olabilirdi ancak 10-18 yaş aralığı ergenlik dönemi baz alınarak seçilmiştir. Hasta ve kontroller arasında cinsiyet ve gelir düzeyi farklılıklarının mevcuttu. Bu durum kısıtlılığının yanında, cinsiyet ve gelir düzeyi farklılıkları üzerinden PPAR gama serum düzeyi hakkında değerlendirme yapmamıza da imkan sağlamıştır. Çalışmamıza diyabeti olan hastaların alınmaması, katılımcıların metabolik sendromunun olmamasından yola çıkarsak toplum örnekleminin tamamını yansıtmadığını düşünebiliriz ancak PPAR gama ile etkileşimlerini göz önünde bulundurarak almamayı tercih etmiştik. İlaç kullanıp kullanmamaları dışlama ölçütümüz değildi, bu durum da sonuçlarımızı karıştıran faktörlerden biri olmuş olabilir. Her ne kadar klinik olarak enfektif hastalık bulgusu olmayan katılımcılarla çalışılsa da katılımcılara son dönemde geçirdiği enfektif hastalık öyküsü sorulmamıştır. Bu durum çalıştığımız parametrelerden PPAR gama ve Hs-CRP'nin inflamatuvar yolaklarla olan ilişkisini bozan bir durum olmuş olabilir.

Çalışmamızın güçlü yönlerine baktığımızda, bu çalışma çocuk ve ergen psikiyatrisi alanında MDB ve PÖD hasta gruplarında PPAR gama

düzeylerini ve bu düzeylerin yürütücü işlevlerle ilişkisini araştıran Türkiye’de yapılan ilk çalışma gibi durmaktadır. Hasta grubumuzun yanında sağlıklı kontrol grubunun da olması bulguların tüm popülasyonuna genellenebilirliğini arttırmaktadır. Tüm gruplarda median yaşı benzer olması sonuçların yaş farklılığından etkilenmesini azaltmıştır. Her ne kadar ilaç kullanımı dışlama ölçütümüz olmasa da yürütücü testler öncesinde ilaç alınmamıştır, bu durum yürütücü işlevler sonuçlarımızı güçlendirmiştir.

Çalışmamızın sonucunda PPAR gama düzeyi MDB ve PÖD gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, Hs-CRP serum düzeyi MDB grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Genel anlamda DRI ve CDI ölçek puanları MDB ve PÖD gruplarında, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak hipotezimiz doğrultusunda yüksek depresyon ve irritabilite skorları PPAR gama düzeyinde anlamlı düşüklük ile ilişkilendirelememiştir. PÖD grubu MDB grubuna göre, MDB grubu da kontrol grubuna göre yürütücü işlevlerden ‘bastırma’, ‘set değiştirme’ ‘duygusal kontrol’ alanlarında anlamlı düzeyde yüksek puanlar göstermiştir. MDB grubunda PPAR gama ve Hs-CRP ile bazı REY testi puanları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur. MDB grubunda CPT testinin bazı omission ve commission değerleri, Wisconsin kart eşleme testinde ise toplam hata sayısı, toplam perseveratif cevap, toplam perseveratif hata puanları ile PPAR gamanın anlamlı yönde negatif korelasyonu olduğu gözlenmiştir. PÖD grubunda PPAR gama ile BRIEF toplam puanları arasında negatif yönde, Hs-CRP ile Şifre testi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur. Hipotezimizle uygun şekilde PPAR gama serum seviyeleri daha düşük olan depresyon tanılı çocuk ve ergenlerde daha fazla yürütücü işlev sorunları beklemekteydik, bu çalışma sonucunda bazı yürütücü işlev zorluklarının PPAR gama ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. PPAR gama serum seviyesi daha düşük olan çocuk ve ergenlerin inflamatuvar ve metabolik belirteçlerinin daha yüksek olmasını beklememize rağmen birkaç parametre dışında diğer parametrelerle ilgili kıyaslamalar anlamlı bulunmamıştır.

Bu çalışmayı sonuçları açısından değerlendirdiğimizde diğer çalışmalar için öncülük edebilecek bir çalışmadır. İleride yapılacak

Çalışmaların daha geniş örnekleme sahip, daha homojen, enfeksiyon öyküsünün detaylandırıldığı, ilaç kullanmayan bir grup olarak daha anlamlı sonuçlar elde edeceğini düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

1. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev.* 2007;27(8):959–85.
2. Mac Giollabhui N, Alloy LB, Hartman CA. Investigating whether depressed youth exhibiting elevated C reactive protein perform worse on measures of executive functioning, verbal fluency and episodic memory in a large, population based sample of Dutch adolescents. *Brain Behav Immun.* 2021;94:369–80.
3. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(4):336–46.
4. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2014;44(10):2029–40.
5. Ciuhan GC, Iliescu D. Depression and learning problems in children: Executive function impairments and inattention as mediators. *Acta Psychol (Amst).* 2021;220:103420.
6. Zhong S, Wang Y, Lai S, et al. Associations between executive function impairment and biochemical abnormalities in bipolar disorder with suicidal ideation. *J Affect Disord.* 2018;241(August):282–90.
7. Pan A, Keum N, Okereke OI, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care.* 2012;35(5):1171–80.
8. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: Overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):63–73.
9. Malan-Müller S, Kilian S, Van Den Heuvel LL, et al. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016;170(1):1–17.
10. Liu YR, Hu TM, Lan TH, et al. Association of the PPAR- γ gene with altered glucose levels and psychosis profile in schizophrenia patients exposed to antipsychotics. *Psychiatry Investig.* 2014;11(2):179–85.
11. Yüksel RN, Titiz AP, Yaylacı ET, et al. Serum PGE2, 15d-PGJ, PPAR γ and CRP levels in patients with schizophrenia. *Asian J Psychiatr.* 2019;46(5):24–8.

12. Villapol S. Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma on Brain and Peripheral Inflammation. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(1):121–32.
13. Li X, Zhu Y, Keaton M, et al. Variants and expression changes in PPAR-encoding genes display no significant association with schizophrenia. *Biosci Rep*. 2020;40(7):1–9.
14. Prashantha Kumar BR, Kumar AP, Jose JA, et al. Minutes of PPAR-γ agonism and neuroprotection. *Neurochem Int*. 2020;140:104814.
15. Balis GU. Neuropsychiatric disorders. *Treat Psychiatr Disord*. 2013;3–123.
16. Rosa AO, Kaster MP, Binfaré RW, et al. Antidepressant-like effect of the novel thiadiazolidinone NP031115 in mice. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2008;32(6):1549–56.
17. Colle R, De Larminat D, Rotenberg S, et al. PPAR-γ Agonists for the Treatment of Major Depression: A Review. *Pharmacopsychiatry*. 2017;50(2):49–55.
18. García-Álvarez L, Caso JR, García-Portilla MP, et al. Regulation of inflammatory pathways in schizophrenia: A comparative study with bipolar disorder and healthy controls. *Eur Psychiatry*. 2018;47:50–9.
19. Lim J, Kim HI, Bang Y, Choi HJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: a novel therapeutic target for cognitive impairment and mood disorders that functions via the regulation of adult neurogenesis. *Arch Pharm Res*. 2021;44(6):553–63.
20. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edition (DSM-V). Washington; 2013.
21. Özen B, Oral ET. Psikotik Özelliikli Depresyon. *Klin Psikiyatr*. 2004;Ek 1:32–40.
22. Dubovsky SL, Ghosh BM, Serotte JC, Cranwell V. Psychotic Depression: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment. *Psychother Psychosom*. 2021;90(3):160–77.
23. Johnson J, Horwath E, Weissman MM. The Validity of Major Depression With Psychotic Features Based on a Community Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(12):1075–81.
24. Keller J, Schatzberg AF, Maj M, Symptoms C, Scale R. Current Issues in the Classification of Psychotic Major Depression. 2007;33(4):877–85.
25. Gournellis R, Tournikioti K, Touloumi G, et al. Psychotic (delusional) depression and suicidal attempts: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(1):18-29.

26. Aronson, T A et al. "Relapse in delusional depression: a retrospective study of the course of treatment." *Comprehensive psychiatry* vol. 29,1 (1988); 12-21.
27. Costa FBP da, Trachtenberg E, Boni A, et al. Psychotic depression in hospitalized patients: Longitudinal outcomes of psychotic vs. nonpsychotic depression among inpatients: The role of depressive symptoms on clinical severity. *J Psychiatr Res.* 2020;129:73–9.
28. Dold M, Bartova L, Kautzky A, et al. Psychotic features in patients with major depressive disorder: A report from the european group for the study of resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(1):E1–7.
29. Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders : A Lifespan Perspective. 2018;509–33.
30. Vermeulen T, Lauwers T, Van Diermen L, et al. Cognitive Deficits in Older Adults With Psychotic Depression: A Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019;27(12):1334–44.
31. MacKenzie LE, Howes Vallis E, Rempel S, et al. Cognition in offspring of parents with psychotic and non-psychotic severe mental illness. *J Psychiatr Res.* 2020;130:306–12.
32. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(8):837–44.
33. Avenevoli S, Swendsen J, He JP, Burstein M, Merikangas KR. Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54(1):37-44.
34. Colasanto M, Madigan S, Korczak DJ. Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;277:940-8
35. Ournal THEJ, Ediatrics OFP, Ghandour RM, et al. Prevalence and Treatment of Depression, Anxiety, and Conduct Problems in US Children. *J Pediatr.* 2018;206:256-67.
36. Karacetin G, Arman AR, Fis NP, et al. Prevalence of Childhood Affective disorders in Turkey: An epidemiological study. *J Affect Disord.* 2018;238:513-21.
37. Jääskeläinen E, Juola T, Korpela H, et al. Epidemiology of psychotic depression - Systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2018;48(6):905–18.
38. Xin LM, Su YA, Yan F, et al. Prevalence, clinical features and prescription patterns of psychotropic medications for patients with

- psychotic depression in China. *J Affect Disord*. 2022;301:248–52.
39. Wang M qi, Wang R ran, Hao Y, et al. Clinical characteristics and sociodemographic features of psychotic major depression. *Ann Gen Psychiatry*. 2021;20(1):24.
 40. McCarron RM, Shapiro B, Rawles J, Luo J. Depression. *Ann Intern Med*. 2021;174(5):ITC65–80.
 41. Kwong ASF, López-López JA, Hammerton G, et al. Genetic and Environmental Risk Factors Associated With Trajectories of Depression Symptoms From Adolescence to Young Adulthood. *JAMA Netw Open*. 2019;2(6):e196587.
 42. LeMoult J, Humphreys KL, Tracy A et el. Meta-analysis: Exposure to Early Life Stress and Risk for Depression in Childhood and Adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(7):842-55.
 43. Zajkowska Z, Walsh A, Zonca V, et al. Review article A systematic review of the association between biological markers and environmental stress risk factors for adolescent depression. *J Psychiatr Res*. 2021;138:163-75.
 44. Rice F, Harold G, Thapar A. The genetic aetiology of childhood depression: A review. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2002;43(1):65–79.
 45. Thapar A, Rice F. Twin Studies in Pediatric Depression. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2006;15(4):869–81.
 46. Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, et al. Predisposition Locus for Major Depression at Chromosome 12q22-12q23.2. *Am J Hum Genet*. 2003;73(6):1271–81.
 47. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:139-52.
 48. Dall’Aglio L, Lewis CM, Pain O. Delineating the Genetic Component of Gene Expression in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2021;89(6):627–36.
 49. Giannakopoulou O, Lin K, Meng X, et al. The Genetic Architecture of Depression in Individuals of East Asian Ancestry: A Genome-Wide Association Study. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(11):1258–69.
 50. Tamam L, Zeren T. Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *Klin Psikiyatr*. 2002;(Ek-4):11–9.
 51. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;77:317–

26.

52. Lopez-Duran NL, Kovacs M, George CJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(9):1272–83.
53. Penninx BWJH, Eikelenboom M, Giltay EJ, et al. Cohort profile of the longitudinal Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) on etiology, course and consequences of depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2021;287:69-77.
54. Kennis M, Gerritsen L, Dalen M Van. Prospective biomarkers of major depressive disorder : a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2020;321–38.
55. Mills NT, Scott JG, Wray NR, Cohen-Woods S, Baune BT. Research review: The role of cytokines in depression in adolescents: A systematic review. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2013;54(8):816–35.
56. Perry BI, Upthegrove R, Kappelmann N, et al. Associations of immunological proteins/traits with schizophrenia, major depression and bipolar disorder: A bi-directional two-sample mendelian randomization study. *Brain Behav Immun*. 2021;97:176–85.
57. Nowak W, Grendas LN, Sanmarco LM, et al. Pro-inflammatory monocyte profile in patients with major depressive disorder and suicide behaviour and how ketamine induces anti-inflammatory M2 macrophages by NMDAR and mTOR. *EBioMedicine*. 2019;50:290–305.
58. Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, et al. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. *J Leukoc Biol*. 2012;92(5):959–75.
59. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2018;84:229–36.
60. Esnafoglu E, Ozturan DD. The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin B12, and vitamin D levels in children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health*. 2020;25(4):249-55.
61. Copeland WE, Shanahan L, Erkanli A, Jane Costello E, Angold A. Indirect comorbidity in childhood and adolescence. *Front Psychiatry*. 2013;4(NOV):1–8.
62. Kalin NH. The critical relationship between anxiety and depression. *Am J Psychiatry*. 2020;177(5):365–7.
63. Serra G, Koukopoulos A, De Chiara L, et al. Early clinical predictors of

long-term morbidity in major depressive disorder. *Early Interv Psychiatry*. 2019;13(4):999–1002.

64. Mirza AZ, Althagafi II, Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *Eur J Med Chem*. 2019;166:502–13.
65. Wang Y, Nakajima T, Gonzalez FJ, Tanaka N. PPARs as Metabolic Regulators in the Liver: Lessons from Liver-Specific PPAR-Null Mice. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2061.
66. Cheng HS, Tan WR, Low ZS, et al. Exploration and Development of PPAR Modulators in Health and Disease: An Update of Clinical Evidence. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5055
67. Gold PW. The pparg system in major depression: Pathophysiologic and therapeutic implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9248.
68. Galea E, Heneka MT, Dello Russo C, Feinstein DL. Intrinsic regulation of brain inflammatory responses. *Cell Mol Neurobiol*. 2003;23(4–5):625–35.
69. García-Bueno B, Madrigal JLM, Lizasoain I, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation decreases neuroinflammation in brain after stress in rats. *Biol Psychiatry*. 2005;57(8):885–94.
70. García-Bueno B, Caso JR, Pérez-Nievas BG, Lorenzo P, Leza JC. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists on brain glucose and glutamate transporters after stress in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(6):1251–60.
71. Rasgon NL, Kenna HA, Williams KE, et al. Rosiglitazone add-on in treatment of depressed patients with insulin resistance: a pilot study. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:321-8.
72. Smith RC, Jin H, Li C, et al. Effects of pioglitazone on metabolic abnormalities , psychopathology , and cognitive function in schizophrenic patients treated with antipsychotic medication : *Schizophr Res*. 2013;143(1):18–24.
73. Wang X qing, Tang Y hui, Zeng G rong, et al. Carnosic acid alleviates depression-like behaviors on chronic mild stressed mice via PPAR-γ-dependent regulation of ADPN/FGF9 pathway. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(2):501–16.
74. Anderson P. Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychol*. 2002;8(2):71–82.
75. Huhdanpää H, Klenberg L, Westerinen H, Bergman PH, Aronen ET. Impairments of executive function in young children referred to child

- psychiatric outpatient clinic. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2019;24(1):95–111.
76. Power J, van IJzendoorn M, Lewis AJ, Chen W, Galbally M. Maternal perinatal depression and child executive function: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;291:218–34.
 77. Kertz SJ, Petersen DR, Stevens KT. Cognitive and attentional vulnerability to depression in youth : A review. *Clin Psychol Rev*. 2019;71:63-77.
 78. Dotson VM, McClintock SM, Verhaeghen P, et al. Depression and Cognitive Control across the Lifespan: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2020;30(4):461–76.
 79. Barch DM, Harms MP, Tillman R, Hawkey E, Luby JL. Early childhood depression, emotion regulation, episodic memory, and hippocampal development. *J Abnorm Psychol*. 2019;128(1):81–95.
 80. Yang Y, Shields GS, Zhang Y, et al. Child executive function and future externalizing and internalizing problems: A meta-analysis of prospective longitudinal studies. *Clin Psychol Rev*. 2022;97:102194.
 81. Halse M, Steinsbekk S, Hammar Å, Wichstrøm L. Longitudinal relations between impaired executive function and symptoms of psychiatric disorders in childhood. *J Child Psychol Psychiatry*. 2022;63(12):1574-82.
 82. Baghcheghi Y, Salmani H, Beheshti F, et al. Effects of PPAR-γ agonist, pioglitazone on brain tissues oxidative damage and learning and memory impairment in juvenile hypothyroid rats. *Int J Neurosci*. 2019;129(10):1024–38.
 83. Assaf N, El-Shamarka ME, Salem NA, Khadrawy YA, El Sayed NS. Neuroprotective effect of PPAR alpha and gamma agonists in a mouse model of amyloidogenesis through modulation of the Wnt/beta catenin pathway via targeting alpha- and beta-secretases. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2020;97:109793.
 84. Higgins V, Adeli K. Pediatric Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Laboratory Assessment. *EJIFCC*. 2017;28(1):25-42.
 85. Wittcopp C, Conroy R. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Pediatr Rev*. 2016;37(5):193-202.
 86. Zimmet P, Alberti GKMM, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - An IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299–306.
 87. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin*

Neurosci. 2018;20(1):63-73.

88. Young-Hyman D, De Groot M, Hill-Briggs F, et al. Psychosocial care for people with diabetes: A position statement of the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2126–40.
89. Zhang M, Chen J, Yin Z, Wang L, Peng L. The association between depression and metabolic syndrome and its components : a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):633.
90. Henríquez-Tejo R, Cartes-Velásquez R. Psychosocial impact of type 1 diabetes mellitus in children, adolescents and their families. Literature review. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(3):391–8.
91. Kavurma C, Kara H, Sapmaz ŞY, Kara DÖ, Önder A. Duygudurum bozukluğu ve psikotik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde metabolik sendrom ve özellikleri. *Anadolu Psikiyatr Derg.*, 2019;20(1):76–83.
92. Fahed G, Aoun L, Zerdan MB, et al. Metabolic Syndrome : Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):786.
93. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-43.
94. Mac Giollabhui N, Swistun D, Murray S, et al. Executive dysfunction in depression in adolescence: The role of inflammation and higher body mass. *Psychol Med*. 2020;50(4):683–91.
95. Botta M, Audano M, Sahebkar A, Sirtori CR, Mitro N, Ruscica M. PPAR Agonists and Metabolic Syndrome: An Established Role?. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1197.
96. Fujiwara T, Yoshioka S, Yoshioka T, Ushiyama I, Horikoshi H. Characterization of New Oral Antidiabetic Agent CS-045 Studies in KK and ob/ob Mice and Zucker Fatty Rats. *Diabetes*. 1988;37(11):1549-58.
97. Kaufman J, Ph D, Birmaher B, et al. Schedule for Mfective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(7):980–8.
98. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, et al. [Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T)]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2019;30(1):42–50.

99. Kovacs M. The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull.* 1985;21(4):995-8.
100. Öy, B. Çocuklar için depresyon ölçeği: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1991 2(2),132-6.
101. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28-37.
102. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(11):1228-31.
103. Opler MGA, Yavorsky C, Daniel DG. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Training: Challenges, Solutions, and Future Directions. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(11-12):77-81.
104. Kostakoglu E, Batur S, Tiryaki A, Gogus A. Reliability and validity of the Turkish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *TURK PSIKOLOJİ DERGİSİ*, 1999; vol.14, no.44, 23-34.
105. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, et al. TEST REVIEW Behavior Rating Inventory of Executive Function Behavior Rating Inventory of Executive Function. *Child Neuropsychology*. 2000; vol.6,pp.235-8.
106. Köylü S, Tanör Öktem Ö, Kalem E. Reliability and validity studies of behavioral rating inventory of executive function (BRIEF) in a Turkish normative sample. *İlköğretim Online (elektronik)*. 2011; 10(3): 894 - 904.
107. Stringaris A, Goodman R, Ferdinando S, et al. The Affective Reactivity Index : a concise irritability scale for clinical and research settings. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(11):1109-17.
108. Kocael Ö. Çocuk ve ergenlerde irritabilite: Duygusal reaktivite indeksi'nin Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması (Tıpta uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi; 2015.
109. Van der Elst W, van Boxtel MP, van Breukelen GJ, Jolles J. Rey's verbal learning test: normative data for 1855 healthy participants aged 24-81 years and the influence of age, sex, education, and mode of presentation. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005;11(3):290-302.
110. Öktem Ö, Topraksever Y, Göregenli M. Yeni bir sözel bellek testi. VIII Ulus Psikol Kongresi Bilim Çalışmaları. 1996;45–7.

111. Tulskey DS, Chelune GJ, Price LR. Development of a new Delayed Memory Index for the WMS-III. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004;26(4):563-76.
112. Crawford JR, Gray CD, Allan KM. The WAIS-R(UK): Basic psychometric properties in an adult UK sample. *Br J Clin Psychol*. 1995;34(2):237–50.
113. Baron-cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. Another Advanced Test of Theory of Mind : Evidence from Very High Functioning Adults with Autism or Asperger Syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(7):813-22.
114. Yildirim EA, Kaşar M, Güdük M, et al. Investigation of the reliability of the “Reading the Mind in the Eyes Test ” in a Turkish population. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2011;22:1–8.
115. Troyer A K, Moscovitch M, Winocur G. “Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults.” *Neuropsychology* vol. 11,1. 1997; 138-46.
116. Weakley A, Schmitter-edgecombe M. Analysis of Verbal Fluency Ability in Alzheimer ’ s Disease : The Role of Clustering , Switching and Semantic Proximities. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014;29(3):256-68.
117. Shaked D, Faulkner LMD, Tolle K et al. Reliability and validity of the Conners' Continuous Performance Test. *Appl Neuropsychol Adult*. 2020;27(5):478-87.
118. Irak M. Relationships between Wisconsin Card Sorting Test and Event-Related Brain Potentials. *Turkish Journal of Psychology*. 2014;29(4):105–7.
119. Yalçın K, Karakaş S. Qualitative and Quantitative Effects of Development In Wisconsin Card Sorting Test Performance. *Turkish J Child Adolesc Ment Heal*. 2007;14(1):24–32.
120. Domènech-abella J, Mundó J, Miret M, et al. From childhood financial hardship to late-life depression : socioeconomic pathways. *Aging Ment Health*. 2021;25(1):86–93.
121. Nisar A, Yin J, Waqas A, et al. Prevalence of perinatal depression and its determinants in Mainland China : A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;277:1022–37.
122. Fornes D, White V, Higa R, et al. Sex-dependent changes in lipid metabolism, PPAR pathways and microRNAs that target PPARs in the fetal liver of rats with gestational diabetes. *Mol Cell Endocrinol*. 2018; 461:12-21.

123. Więdołcha M, Marcinowicz P, Krupa R, et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers – A meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2018;80:217–26.
124. Peng S, Li W, Lv L, Zhang Z, Zhan X. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discov Med*. 2018;26(143):127-36.
125. Kariharan T, Nanayakkara G, Parameshwaran K, et al. Neurobiology of Aging Central activation of PPAR-gamma ameliorates diabetes induced cognitive dysfunction and improves BDNF expression. *Neurobiol Aging*. 2015;36(3):1451–61.
126. Upthegrove R, Khandaker GM. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:49-66.
127. Bazina Martinović A, Merkle A, Čelić I, et al. Moderating effect of ppar- γ on the association of c-reactive protein and ischemic stroke in patients younger than 60. *Gene*. 2022;809:146029.
128. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured?. *Nutr Rev*. 2007;65(12 Pt 2):173-6.
129. Thapar A, Eyre O, Patel V, Brent D. Depression in young people. *Lancet*. 2022;400(10352):617-31.
130. Korbecki J, Bobiński R, Dutka M. Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors. *Inflamm Res*. 2019;68(6):443-58.
131. Toba-Oluboka T, Vochosková K, Hajek T. Are the antidepressant effects of insulin-sensitizing medications related to improvements in metabolic markers?. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):469.
132. Jeppesen R, Christensen RHB, Pedersen EMJ, et al. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents in treatment of psychotic disorders - A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020;90:364-80.
133. Niendam TA, Horwitz J, Bearden CE, Cannon TD. Ecological assessment of executive dysfunction in the psychosis prodrome: A pilot study. *Schizophr Res*. 2007;93(1–3):350–4.
134. Grahek I, Shenhav A, Musslick S, Krebs RM, Koster EHW. Motivation and cognitive control in depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:371-81.
135. Mulraney MA, Melvin GA, Tonge BJ. Psychometric properties of the affective reactivity index in Australian adults and adolescents. *Psychol Assess*. 2014;26(1):148-55.

136. Stringaris A, Goodman R. Longitudinal outcome of youth oppositionality: irritable, headstrong, and hurtful behaviors have distinctive predictions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(4):404-12.
137. Suciú BD, Micluția IV. Clinical Quest for Associated Cognitive Impairment in Major Depressed Patients. *Psychiatr Q*. 2020;91(3):749-59.
138. Bingham KS, Dawson DR, Mulsant BH, Banerjee S, Flint AJ. Relationships Among History of Psychosis, Cognition and Functioning in Later-Life Remitted Major Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2021;29(2):144-55.
139. Lim J, Oh IK, Han C, et al. Sensitivity of cognitive tests in four cognitive domains in discriminating MDD patients from healthy controls: a meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2013;25(9):1543-57.
140. Murrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, Charney DS, Iosifescu DV. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiol Learn Mem*. 2011;96(4):553-63.
141. Vermeulen T, Sabbe BG, Østergaard SD, Giltay EJ, Van der Mast RC. Cognitive performance among older adults with psychotic depression compared to non-psychotic depression. *Psychiatry Res*. 2023;319:114996.
142. Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry*. 2020;25(3):530-43.
143. Zainal NH, Newman MG. Depression and worry symptoms predict future executive functioning impairment via inflammation. *Psychol Med*. 2021;1-11.
144. Fantacuzzi M, Amoroso R, Ammazalorso A. PPAR Ligands Induce Antiviral Effects Targeting Perturbed Lipid Metabolism during SARS-CoV-2, HCV, and HCMV Infection. *Biology (Basel)*. 2022;11(1):114.
145. Hugon J, Msika EF, Queneau M, Farid K, Paquet C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol*. 2022;269(1):44-6.
146. Al-Khatib Y, Akhtar MA, Kanawati MA, et al. Depression and Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(2):e22153.

EKLER

EK-1: Sosyodemografik Veri Formu

EK-2: Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu

EK-3: Çocuklar için Depresyon Ölçeği

EK-4: Duygusal Reaktivite İndeksi

EK-5: Duygusal Reaktivite İndeksi-Aile Formu

EK-6: Global İzlem-Şiddet Formu

EK-7: Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği

EK-8: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

EK-9: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi

EK-10: Sayı Sembolleri Yer Değiştirme Testi

EK-11: Etik Kurul Karar Formları

EK-1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1. Adı-Soyadı: _____ Tarih: _____
2. Cinsiyet: 1) Erkek 2) Kız
3. Doğum tarihi: _____
4. Adres: _____
5. Telefon: _____
6. Eğitim Düzeyi: 1)İlkokul 2)Ortaokul 3)Lise
7. Birlikte Yaşadığı Kişiler: 1)Çekirdek aile 2)Geniş aile 3) Boşanmış ebeveyn
4) Kurum bakımında
8. Kaçınıcı Çocuk: _____
9. Kardeş Sayısı: Öz, kız (yaşı,.....) erkek(yaşı,.....)
Üvey, kız (yaşı,.....) erkek(yaşı,.....)
10. Anne-Baba: 1) Birlikte 2) Boşanmış 3) Üvey anne 4)Üvey baba 5) Anne ya da baba ölü
11. Anne Yaşı: _____
12. Baba Yaşı: _____
13. Anne Eğitim durumu: ()Hiç okula gitmemiş. ()İlkokul mezunu ()Ortaokul mezunu
()Lise mezunu ()Üniversite mezunu
14. Baba Eğitim durumu: ()Hiç okula gitmemiş. ()İlkokul mezunu ()Ortaokul mezunu
()Lise mezunu ()Üniversite mezunu
15. Tüm hanenin ortalama aylık geliri: _____
16. Çocuğunuzun bilinen psikiyatrik rahatsızlık öyküsü: _____
17. Psikiyatrik hastalık varsa süresi: _____
18. Başlangıç yaşı: _____
19. İlk tedavi yaşı: _____
20. Geçmişteki tedavi uygulamaları: _____
21. Şu an kullandığı ilaçlar: _____
22. Çocuğunuzun bilinen kronik veya nörolojik rahatsızlık öyküsü (Diyabet, epilepsi vb.): _____
23. Ebeveyn veya akrabalarda bilinen psikiyatrik rahatsızlık durumu: _____
24. Ebeveyn veya akrabalarda bilinen fiziksel rahatsızlık durumu(diyabet, epilepsi vb.): _____
25. Alışkanlıklar: 1) Sigara 2) Alkol 3) Madde 4) Yok
26. Boy: _____ Kilo: _____ Bel çevresi: _____
27. Sistolik kan basıncı: _____ Diastolik kan basıncı: _____

EK-2

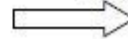
	BUÜ-SUAM ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI (BRIEF) BEHAVIOR RATING INVENTORY OF EXECUTIVE FUNCTION		
	Dok.Kodu : FR-HAD-03-430-54	İlk Yay.Tarihi : 29 Mart 2018	Sayfa 1 / 2
	Rev. No : 00	Rev.Tarihi :	

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

Aşağıdaki cümleleri çocuğunuz için uygun olacak şekilde
 (1:Hiçbir zaman,2:Bazen, 3:Her zaman,sıklıkla) rakamla belirtiniz.

1	Küçük sorunlara aşırı tepkiler verir
2	Yapması için üç şey istendiğinde sadece ilkinin ya da sonuncusunu hatırlar
3	Kendi başına bir işe başlayamaz
4	Oyun odasını dağınık bırakır
5	Okul ödevleri, arkadaşları, günlük ev işleri...vb. ile ilgili sorunlarda farklı bir çözüm yolunu kabul etmekte direnir ya da zorlanır
6	Yeni ortamlarda tedirgin olur
7	Ani sinir patlamaları yaşar
8	İşe yaramasa da bir problemi çözmek için aynı çözüm yolunu deneyip durur, değiştiremez
9	Dikkat süresi kısadır
10	İstedi bile olsa, bir görevi yapmak için bunun ona söylenmesine ihtiyaç duyar
11	Ev ödevlerini, imzalanması gereken kağıtları, araç-gereçleri eve getirmez
12	Planlarda bir değişiklik olduğunda rahatsız olur
13	Öğretmen ya da sınıf değişikliğinden rahatsızlık duyar
14	Yaptığı işlerde hata olup olmadığını kontrol etmez
15	Güzel fikirleri vardır ancak bu fikirleri kağıda dökemez
16	Oyun zamanlarında veya boş zamanlarında ne yapacağı konusunda kendine ait fikirler bulmakta zorluk çeker
17	Okul ödevlerine ve günlük işlere konsantre olmakta güçlük çeker
18	O günün ödevini yapmakla alacağı not arasında bir bağlantı kuramaz
19	Gürültü, hareket ya da görüntülerden ötürü dikkati kolayca dağılır
20	Gözleri hemen dolar
21	Dikkatsizlikten kaynaklanan hatalar yapar
22	Ödevlerini yapmış olsa bile teslim etmeyi unutur
23	Günlük işler, yiyecekler, mekan...vb. ile ilgili değişikliklere karşı direnç gösterir
24	Birden fazla aşamalı olan günlük işleri ve görevleri yerine getirmekte güçlük çeker
25	Küçük bir sebepten dolayı sinir patlamaları yaşar
26	Duygu durumu sık sık değişir
27	Bir görevi yapmayı sürdürebilmek için bir yetişkinin yardımına ihtiyaç duyar
28	Ayrıntılara takılır kalır, geneli göremez
29	Odasını dağınık bırakır
30	Yeni durumlara (derslikler, gruplar, arkadaşlar) alışmakta güçlük çeker
31	El yazısı kötüdür
32	Ne yapmakta olduğunu unutur
33	Bir şey almaya gönderildiğinde ne alması gerektiğini unutur
34	Hareketlerinin diğerlerini nasıl etkilediğinin ya da sıkıntıya soktuğunun farkında değildir
35	Güzel fikirleri vardır ancak uygulamaya koymaz (işin sonunu getirmez)
36	Geniş kapsamlı ödevlerden bunılır
37	Görevlerini (günlük işler, ev ödevleri) bitirmekte güçlük çeker
38	Grup içerisinde diğerlerine göre daha hiddetli ve saçma davranışlar sergiler
39	Aynı konu üzerinde çok fazla düşünür
40	Kendisine verilen görevleri yerine getirmek için gereken zamanı gereğince ayarlayamaz

Lütfen arka sayfaya geçiniz.



Bu doküman Bursa Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü'ne aittir. Başkaları tarafından kullanılamaz ve çoğaltılamaz.

	BUÜ-SUAM ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI		
	(BRIEF) BEHAVIOR RATING INVENTORY OF EXECUTIVE FUNCTION		
	Dok.Kodu : FR-HAD-03-430-54	İlk Yay.Tarihi : 29 Mart 2018	Sayfa 2 / 2
Rev. No : 00	Rev.Tarihi :		

41	Başkalarının sözünü keser
42	Davranışlarının olumsuz tepkilere neden olduğunu fark etmez
43	Uygun olmayan zamanlarda yerinden kalkar
44	Arkadaşlarına nazaran daha çok kontrolden çıkar
45	Diğer çocuklara nazaran olaylara daha sert tepkiler verir
46	Verilen görevlere ya da günlük işlere en son dakikada başlar
47	Ev ödevlerine ve günlük işlere başlamada güçlük çeker
48	Arkadaşları ile birlikte etkinlik organize etmekte güçlük çeker
49	Söylememesi gereken şeyleri ağızından kaçıır
50	Duygu durumu o anki durumdan hemen etkilenir
51	Okul ödevlerine başlamadan önce plan yapmaz
52	Güçlü ve zayıf yönlerini anlama yetisi zayıftır
53	Yazılı ödevleri pek düzenli değildir
54	Aşırı asi ve kontrolden çıkmış davranışlar sergiler
55	Hareketlerini frenlemekte güçlük çeker
56	Bir yetişkin tarafından yol gösterilmediğinde başını derde sokar
57	Bir kaç dakika için bile olsa bazı şeyleri hatırlamakta güçlük çeker
58	Amaçlara (özel bir şey için para biriktirmek, iyi bir not alabilmek için ders çalışmak) ulaşmak için gerekli olan eylemleri yerine getirmekte güçlük çeker
59	Çok budalaca davranışlar sergiler
60	İşleri baştan savma yapar
61	Girişken değildir
62	Sinir ya da ahlama krizleri şiddetlidir ancak aniden bitiverir
63	Belirli davranışlarının diğerlerini rahatsız ettiğinin farkına varmaz
64	Önemsiz olaylar büyük tepkileri tetikler
65	Uygun olmayan zamanlarda konuşur
66	Yapacak hiçbir şey olmadığından şikayet eder
67	Odasında ya da okuldaki sırasında bazı şeyleri bulamaz
68	Her nereye gitse eşyalarının bir kısmını gittiği yerde unutur
69	Başkalarının düzenlemesini gerektirecek boyutta dağınıklık yaratır
70	Çok kolay üzülür
71	Evde çok zaman geçirir ("çöğünhukda da televizyon izler")
72	Elbise dolabı darmadağındır
73	Sirasını beklemekte güçlük çeker
74	Beslenme çantasını, parasını, izin belgesini, ödevlerini...vb. kaybeder
75	Kıyafetlerini, gözlüğünü, ayaakkabılarını, oyuncaklarını, kitaplarını, kalemelerini...vb. bulamaz
76	Doğru cevapları bilse dahi testlerde başarısız olur
77	Uzun süreli projeleri bitirmez
78	Sıkı bir şekilde gözetlenmelidir
79	Bir şey yapmadan önce düşünmez
80	Bir etkinlikten bir diğerine geçmekte güçlük çeker
81	Yerinde duramaz
82	Fevri hareket eder
83	Aynı konu üzerinde uzun süre konuşamaz
84	Tek bir etkinliğe ya da konuya takılıp kahr
85	Aynı şeyleri söyleyip durur
86	Sabahları okula gitmek için hazırlanmakta güçlük çeker

EK-3

Çocuklar için Depresyon Ölçeği (Children's Depression Scale-CDI)

ÇOCUKLAR İÇİN DEPRESYON ÖLÇEĞİ (CHILDREN'S DEPRESSION INVENTORY - CDI)

Adı Soyadı :

Tarih:

Cinsiyeti :

Okul :

Doğum Tarihi :

Sınıf :

Sevgili Öğrenciler,

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatlice okuyunuz. Her grup için, bugün dahil son iki hafta içinde size en uygun olan cümlelerin yanındaki sayıyı yuvarlak içine alınız.

- A) 1- Kendimi arada sırada üzgün hissederim.
2- Kendimi sık sık üzgün hissederim.
3- Kendimi her zaman üzgün hissederim.
- B) 1- İşlerim hiçbir zaman yolunda gitmeyecek.
2- İşlerimin yolunda gidip gitmeyeceğinden emin değilim.
3- İşlerim yolunda gidecek.
- C) 1- İşlerimin çoğunu doğru yaparım.
2- İşlerimin bir çoğunu yanlış yaparım
3- Herşeyi yanlış yaparım.
- D) 1- Birçok şeyden hoşlanırım.
2- Bazı şeylerden hoşlanırım.
3- Hiçbir şeyden hoşlanmam.

- E) 1- Her zaman kötü bir çocuğum.
2- Çoğu zaman kötü bir çocuğum.
3- Arada sırada kötü bir çocuğum.
- F) 1- Arada sırada başıma kötü bir şeylerin geleceğini düşünürüm.
2- Sık sık başıma kötü bir şeylerin geleceğinden endişelenirim.
3- Başıma çok kötü şeylerin geleceğinden eminim.
- G) 1- Kendimden nefret ederim.
2- Kendimi beğenmem.
3- Kendimi beğenirim.
- 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.
- İ) 1- Her gün içimden ağlamak gelir.
2- Birçok günler içimden ağlamak gelir.
3- Arada sırada içimden ağlamak gelir.
- J) 1- Her şey her zaman beni sıkır.
2- Her şey sık sık beni sıkır.
3- Her şey arada sırada beni sıkır.

- K) 1- İnsanlarla beraber olmaktan hoşlanırım.
2- Çoğu zaman insanlarla beraber olmaktan hoşlanmam.
3- Hiçbir zaman insanlarla beraber olmaktan hoşlanmam.
- L) 1- Herhangi bir şey hakkında karar veremem.
2- Herhangi bir şey hakkında karar vermek zor gelir.
3- Herhangi bir şey hakkında kolayca karar veririm.
- M) 1- Güzel / Yakışıklı sayılırım.
2- Güzel / Yakışıklı olmayan yanlarım var.
3- Çirkinim.
- N) 1- Okul ödevlerimi yapmak için her zaman kendimi zorlarım.
2- Okul ödevlerimi yapmak için çoğu zaman kendimi zorlarım.
3- Okul ödevlerimi yapmak sorun değil.
- O) 1- Her gece uyumakta zorluk çekerim.
2- Birçok gece uyumakta zorluk çekerim.
3- Oldukça iyi uyurum.
- Ö) 1- Arada sırada kendimi yorgun hissederim.
2- Birçok gün kendimi yorgun hissederim.
3- Her zaman kendimi yorgun hissederim.
- P) 1- Hemen her gün canım yemek yemek istemez.
2- Çoğu gün canım yemek yemek istemez.
3- Oldukça iyi yemek yerim.

- R) 1- Ağrı ve sızılardan endişe etmem.
2- Çoğu zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.
3- Her zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.
- S) 1- Kendimi yalnız hissetmem.
2- Çoğu zaman kendimi yalnız hissederim.
3- Her zaman kendimi yalnız hissederim.
- Ş) 1- Okuldan hiç hoşlanmam.
2- Arada sırada okuldan hoşlanırım.
3- Çoğu zaman okuldan hoşlanırım.
- T) 1- Birçok arkadaşım var.
2- Birçok arkadaşım var ama daha fazla olmasını isterim.
3- Hiç arkadaşım yok.
- U) 1- Okul başarımlı iyi.
2- Okul başarımlı eskisi kadar iyi değil.
3- Eskiden iyi olduğum derslerde çok başarısızım.
- Ü) 1- Hiçbir zaman diğer çocuklar kadar iyi olamıyorum.
2- Eğer istersem diğer çocuklar kadar iyi olurum.
3- Diğer çocuklar kadar iyiyim.
- V) 1- Kimse beni sevmez.
2- Beni seven insanların olup olmadığından emin değilim.
3- Beni seven insanların olduğundan eminim.

- Y) 1- Bana söyleneni genellikle yaparım.
2- Bana söyleneni çoğu zaman yaparım.
3- Bana söyleneni hiçbir zaman yapmam.

- Z) 1- İnsanlarla iyi geçinirim.
2- İnsanlarla sık sık kavga ederim.
3- İnsanlarla her zaman kavga ederim



EK-4

	BUÜ-SUAM ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI DUYGUSAL REAKTİVİTE İNDEKSİ		
	Dok.Kodu : FR-HAD-03-430-41	İlk Yay.Tarihi : 01 Ağustos 2017	Sayfa
	Rev. No : 00	Rev.Tarihi :	1 / 1

Hasta Adı/Soyadı:

Doğum Tarihi(gün/ay/yıl): / /

Protokol No:

Lütfen, son altı ay içinde ve yaşitlarınızla kıyaslandığında, aşağıdaki cümlelerden her birinin, duygularınız/davranışlarınızı ne kadar tanımladığını kutucukları işaretleyerek belirtiniz.

Lütfen boş bırakmayınız

	Doğru değil	Biraz doğru	Kesinlikle doğru
1. Başkaları tarafından kolayca kızdırılıyorum.			
2. Sık sık öfkeden kontrolümü kaybederim.			
3. Kızgınlığım uzun bir süre geçmez.			
4. Çoğu zaman sinirliyimdir.			
5. Sıklıkla öfkelenirim.			
6. Kolayca öfkeden kontrolümü kaybederim.			
7. Genel olarak, asabiyetim problemlere neden olur.			

EK-5

	BUÜ-SUAM ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI DUYGUSAL REAKTİVİTE İNDEKSİ AİLE		
	Dok.Kodu : FR-HAD-03-430-42	İlk Yay.Tarhi : 01 Ağustos 2017	Sayfa
	Rev. No : 00	Rev.Tarhi :	1 / 1

Hasta Adı/Soyadı:

Doğum Tarihi(gün/ay/yıl): / /

Protokol No:

Lütfen, son altı ay içinde ve yaşitlarıyla kıyaslandığında, aşağıdaki cümlelerden her birinin, çocuğunuzun duygu ve davranışlarını ne kadar tanımladığını kutucukları işaretleyerek belirtiniz. Lütfen boş bırakmayınız.

	Doğru değil	Biraz doğru	Kesinlikle doğru
1. Başkaları tarafından kolayca kızdırılır.			
2. Sık sık öfkeden kontrolünü kaybeder.			
3. Kızgınlığı uzun bir süre geçmez.			
4. Çoğu zaman sinirlidir.			
5. Sıklıkla öfkelenir.			
6. Kolayca öfkeden kontrolünü kaybeder.			
7. Genel olarak asabiyeti problemlere neden olur.			

Yardımlarınız için teşekkür ederiz.

EK-6

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

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐

COCUKLAR İÇİN GENEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Ara değerler kullanın (örn: 35, 58, 62). Tedavi ve sonlanımı dikkate almadan o suradaki işlevselliği ölçün. Aşağıdaki örnekler yalnızca yol göstermek amacıyla verilmiştir, değerlendirme yapılırken aynı koşulların bulunması gerekli değildir.

- 100-91 Bütün alanlarda çok iyi işlevsellik (evde, okulda ve akran ilişkilerinde); çok çeşitli etkinliklerde bulunur ve bir çok ilgi alanı vardır (hobiler, okul dışındaki etkinliklere katılma ya da izcilik gibi bir organizasyonun içinde yer alma); sevilir, güvenlidir; "süradan" kaygılar hiç bir zaman kontrol dışına çıkmaz; okulda iyidir; herhangi bir belirti yoktur.
- 90-81 Bütün alanlarda iyi işlevsellik; evde, okulda ve yaptıkları ile ilişkileri güvenlidir; geçici zorluklar olabilir ve "süradan" kaygılar nadiren kontrol dışına çıkabilir (önemli bir anıvi olduğunda hafif kaygılanma, nadiren kardeşlerine, ana babasına ya da yaşlılarına karşı yaşanan öfke patlamaları).
- 80-71 Evde, okulda ya da yaşlı ilişkilerinde işlevsellikte yalnızca hafif bir bozulma; zorlu yaşam olayları (anne baba ayrılığı, ölüm, kardeş doğumu) karşısında hafif bir duygusal sıkıntı ya da davranışlarda bir miktar bozulma görülebilir; ancak bunlar kısa süredir ve işlevsellikteki engellenme geçicidir; bu çocuklar başkaları için yalnızca çok az rahatsız edicidir ve onları iyi tanıyan kişiler tarafından sorumlu olarak değiştirilmezler.
- 70-61 Bir alanda bir miktar zorluk fakat genelde işlevselliği oldukça iyidir (nadiren okulu asma, önemsiz hırslılıklar gibi tek tek antisosyal davranışlar; okul ödevlerinde süregelen hafif zorluklar; kısa süreli duygudurum değişimleri; belirgin kaçınma davranışına yol açmayan korku ve kaygılar; kendinden emin olmama); anlamlı bazı kişiler arası ilişkileri vardır; çocuğu iyi tanıyan bir çok kişi onda bir sorun olduğunu düşünmese de iyi tanıyanlar bu sorunları ciddiye alabilir.
- 60-51 Yer yer bozulmalarda giden değişken işlevsellik ya da sosyal alanların hepsinde olmasa da bir çoğunda belirtilerin olması; çocuğun işlevselliğini bozan bir ortamda ya da zamanda değerlendirme yapan için işlevsellikteki bozulma açıktır ama çocuğu diğer ortamlarda gözleyenler bunu fark etmezler.
- 50-41 Çoğu sosyal alanda işlevsellikte orta düzeyde bir engellenme ya da bir alandaki işlevsellikte ciddi bozulma (intihar düşünceleri, okul reddi ve diğer kaygı biçimleri, obsesif ritüeller, majör konversiyon belirtileri, sık anksiyete atakları, zayıf ya da yetersiz sosyal beceriler, anlamlı sosyal ilişkinin bir miktar korunması ile birlikte sık saldırgan ya da antisosyal davranış dönemleri).
- 40-31 Bir çok alandaki işlevsellikte belirgin bozulma vardır ve bu alanların birinde işlevsel değildir; okulda, evde, yaşlı ilişkilerinde ya da topluluk içinde belirgin bir bozulma vardır (Örn: belli bir tehdit olmaksızın süren saldırganlık, belirgin sosyal içine kapanma ve duygulanım ya da düşünce bozukluğu nedeniyle davranışlarda izolasyon, öfke niyetiyle olduğu açık intihar girişimlerinde bulunma); bu çocukların özel eğitim koşullarında okutulmasına, hastaneye yatırılmasına ya da okıldan alınmasına (bu durum bu kategoride yer alması için yeterli bir koşul değildir) gerek olabilir.
- 30-21 İşlevselliğinin hemen her alanında engelli (Örn: sosyal etkinliklere katılmadan bütün gününü evde, kurumda ya da yatağında geçirir; gerçeği değerlendirmesinde ya da iletişimde ciddi bozulma vardır, bazen enkoheran ve uygunsuz davranır).
- 20-11 Başkalarına ya da kendine zarar (Örn: sıklıkla saldırgan olma, yinelenen intihar girişimlerinin olması) vermesini önlemek için belirgin bir düzeyde yardıma gereksinim duyma; kişisel bakımını sürdürme ya da iletişimin tüm boyutlarında ciddi yetersizlik (Örn: sözel iletişim ve jestleri kullanmada ciddi sorunlar, belirgin sosyal kısıpılık, stupor) nedeniyle yardıma gereksinim duyar.
- 10-1 Sürekli denetim gereklidir (24 saat bakım); şiddetli saldırganlık ya da kendine zarar verici davranışlar vardır; gerçeği değerlendirmede, iletişimde, öz bakım becerilerinde duygulanım ve bilişsel alanlarda ciddi bozulma gözlenir.

 Çocuklar için genel değerlendirme ölçeği (Children's Global Assessment Scale) yetişkinler için genel değerlendirme ölçeğinden (Global Assessment Scale for Adults) uyarlanmıştır (Shaffer, D., Gould, M., Brasic, J., Ambrosini, P., Fischer, P., Bird, H., Aluwahlia, S. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). Arch Gen Psychiatry, 1983, 40:1228-1231).

EK-8

	BUU-SUAM ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI PANSS		
	Dok.Kodu : FR-HAD-03-430-35	İlk Yay.Tarihi : 01 Ağustos 2017	Sayfa 1 / 2
	Rev. No : 00	Rev.Tarihi :	

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

Tarih:

Uygulayan doktor:

<i>Pozitif Belirtiler</i>	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
P1 Sanrılar							
P2 Düşünce dağınıklığı							
P3 Varsanılar							
P4 Taşkınlık							
P5 Büyüklük duyguları							
P6 Şüphesizlik kötülük							
P7 Düşmanca tutum							
	Skor:						
<i>Negatif Belirtiler</i>	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
N1 Duygulanımda küntleşme							
N2 Duygusal içe çekilme							
N3 İlişki kurmada güçlük							
N4 Pasif biçimde kendini toplumdan çekme							
N5 Soyut düşünme güçlüğü							
N6 Konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı							
N7 Stereotipik düşünme							
	Skor:						
<i>Genel Psikopatoloji</i>	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
G1 Bedensel kaygı							
G2 Anksiyete							
G3 Suçluluk duyguları							
G4 Gerginlik							
G5 Manyerizm							
G6 Depresyon							
G7 Motor yavaşlama							
G8 İşbirliği kuramama							

Bu doküman Bursa Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü'ne aittir. Başkaları tarafından kullanılamaz ve çoğaltılamaz.

	BUU-SUAM ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI PANSS		
Dok.Kodu	: FR-HAD-03-430-35	İlk Yay.Tarihi	: 01 Ağustos 2017
Rev. No	: 00	Rev.Tarihi	:
Sayfa		2 / 2	

G9 Olağandışı düşünce							
G10 Yönetim bozukluğu							
G11 Dikkat azalması							
G12 Yargılama ve içgörü							
G13 İrade bozukluğu							
G14 Dürtü kontrolsüzlüğü							
G15 Zihinsel aşırı uğraş							
G16 Aktif biçimde sosyal							
						Skor:	
						Toplam skor:	

EK-9

A listesi	I	II	III	IV	V	Toplam I-V	B listesi	B		VI	VII
1. masa							1. ev		(masa)		
2. anne							2. parmak		(anne)		
3. okul							3. havlu		(okul)		
4. burun							4. anahtar		(burun)		
5. zil							5. kuş		(zil)		
6. kitap							6. altın		(kitap)		
7. köpek							7. fırın		(köpek)		
8. çiçek							8. ayakkabı		(çiçek)		
9. düğme							9. Kalem		(düğme)		
10. elma							10. bahçe		(elma)		
11. bulut							11. gözlük		(bulut)		
12. renk							12. tuz		(renk)		
13. balık							13. kahve		(balık)		
14. halı							14. perde		(halı)		
15. ay							15. dağ		(ay)		
Toplam geri çağırma											
Tekrar											

EK-10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\div$	)	+	-	$\square$	$\sqrt{}$	(	$\cdot$	$\rightarrow$

ÖRNEK

2	1	4	6	3	5	2	1	3	4	2	1	3	1	2	3	1	4	2	6	3	1	2	5	1

3	1	5	4	2	7	4	6	9	2	5	8	4	7	6	1	8	7	5	4	8	6	9	4	3

1	8	2	9	7	6	2	5	4	7	3	6	8	5	9	4	1	6	8	9	3	7	5	1	4

9	1	5	8	7	6	9	7	8	2	4	8	3	5	6	7	1	9	4	3	6	2	7	9	3

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psikotik Bozukluğu ve Duygudurum Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerde Peroksizom Proliferatif Aktivatör (PPAR) Gama Reseptörünün Serum Düzeyinin Duygudurum, Yürütücü İşlevler ve Kan Biyobelirteçleri İle İlişkisi
-----------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26
	AÇIK ADRESİ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası Kat.1 Görükle Kampüsü Nilüfer/ Bursa
	TELEFON	0.224. 295 00 20
	FAKS	0.224. 295 00 29
	E-POSTA	uukaek@uludag.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Caner Mutlu
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	Araş.Gör.Dr.Ayça Karaca
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ	-
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif araştırma
	ARAŞTIRMANIN YAPILIŞ AMACI	Uzmanlık tez çalışması
	ARAŞTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ	01.03.2022 / 9 ay + 3 ay ek süre
	GÖNÜLLÜ/DOSYA SAYISI	75
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Dili
	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN DEĞİŞ.KLİK BAŞVURU FORMU	25.10.2022	Türkçe
	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN DEĞİŞ.KLİK BAŞVURU FORMU	25.10.2022	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU-Hasta grubu (10-18 yaş çocuk)	25.10.2022	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU-Hasta grubu (10-18 yaş çocuk ebeveyn için)	25.10.2022	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU-Sağlıklı kontrol grubu (10-18 yaş çocuk)	25.10.2022	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU-Sağlıklı kontrol grubu (10-18 yaş çocuk ebeveyn için)	25.10.2022	Türkçe

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU	☐
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU	☐
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHHÜTNAMESİ	☐
	IKU klavuzunun okunduğuna dair taahhütname	☐
	SONUÇ ÖZET RAPORU	☐
	DİĞER:	☒ Araştırma değişiklik başvuru ön yazısı (Tarih: 25.10.2022)

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psikotik Bozukluğu ve Duygudurum Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerde Peroksizom Proliferatif Aktivatör (PPAR) Gama Reseptörünün Serum Düzeyinin Duygudurum, Yürütücü İşlevler ve Kan Biyobelirteçleri İle İlişkisi
------------------------------	--

Karar No: 2022-18/12

Tarih: 23 Kasım 2022

KARAR BİLGİLERİ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 23 Şubat 2022 tarih ve 2022-4/59 nolu kararı ile uygun bulunan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırmada yapılan değişikliklerin uygun bulunduğuna oybirliği ile karar verildi.

Yapılan değişiklikler:

- Çalışma protokolü
- Çalışmaya dahil edilecek gönüllü sayısının 85'den 75'e düşürülmesi
- Çalışmaya 3 (üç) ay ek süre verilmesi
- Değişikliğe bağlı olarak güncellenen bilgilendirilmiş gönüllü olar formları

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI	Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa UÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Elif BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı/Başkan Vek.	Anesteziyoloji	Bursa UÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.M.Senay YILMAZ Öye	Farmakoloji	Bursa UÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Hüseyin ÖZKAN Öye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa UÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yenidoğan BD	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Hasan ARI Öye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Alpazade TÜRKKAN Öye	Halk Sağlığı	Bursa UÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Özcan ÖZ GÜL Öye	İç Hastalıkları Endokrin ve Metab.	BÜÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Kağan HUYSA Öye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doktor Öğretim Üyesi Engin SAĞDİLEK Öye	Biyofizik	Bursa UÜ Tıp Fakültesi Biyofizik AD	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doktor Öğretim Üyesi Sezer ERER KAFK Öye	Tıp Tarihi ve Etik	Bursa UÜ Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Av. Ahmet BAYRAM	Hukuk	Bursa UÜ Rektörlüğü Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Ayşe ŞEN Öye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest Meslek	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*Toplantıda Bulunma

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Psikotik Bozukluğu ve Duygudurum Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerde Peroksisom Proliferatif Aktivatör (PPAR) Gama Reseptörünün Serum Düzeyinin Duygudurum, Yürütücü İşlevler ve Kan Biyobelirteçleri ile İlişkisi			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26			
	AÇIK ADRESİ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası Kat.1 Görtükle Kampüsü Nilüfer/ Bursa			
	TELEFON	0.224. 295 00 20			
	FAKS	0.224. 295 00 29			
	E-POSTA	uukaek@uludag.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Caner Mutlu			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	Araş.Gör.Dr.Ayça Karaca			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif araştırma			
	ARAŞTIRMANIN YAPILIŞ AMACI	Uzmanlık tez çalışması			
	ARAŞTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ	01.03.2022 / 9 ay			
	GÖNÜLLÜ/DOSYA SAYISI	85			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Dili		
	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU	10.02.2022	Türkçe		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU-Hasta grubu (10-18 yaş çocuk)	10.02.2022	Türkçe		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU-Hasta grubu (10-18 yaş çocuk ebeveyn için)	10.02.2022	Türkçe		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU-Sağlıklı kontrol grubu (10-18 yaş çocuk)	10.02.2022	Türkçe		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU-Sağlıklı kontrol grubu (10-18 yaş çocuk ebeveyn için)	10.02.2022	Türkçe		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU	☒ Tarih:17.12.2021			
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU	☒ Tarih:10.12.2021			
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHHÜTNAMESİ	☒ Tarih:17.12.2021			
	IKU klavuzunun okunduğuna dair taahhütname	☒ Tarih:17.12.2021			
	SONUÇ ÖZET RAPORU	☐			
	DİĞER:	☒ Araştırma ilk başvuru ön yazısı(Tarih:17.02.2022), ilgili anabilim dalı izin yazısı, sorumlu araştırmacı özgeçmişi, tüm araştırmacılar tarafından imzalanmış Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, literatür			

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Psikotik Bozukluğu ve Duygudurum Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerde Peroksizom Proliferatif Aktivatör (PPAR) Gama Reseptörünün Serum Düzeyinin Duygudurum, Yürütücü İşlevler ve Kan Biyobelirteçleri ile İlişkisi						
KARAR BİLGİLERİ		Karar No: 2022-4/59		Tarih: 23 Şubat 2022				
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak tekrar incelendi. 1-Araştırmanın başvurusu dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna, 2- Araştırmanın yürütülmesi sırasında Etik kurul kaşesi bulunan "Onam" formlarının kullanılması ve bu formun çalışmaya katılan gönüllülere çalışma hakkında sözlü bilgi verilmesi sonrasında eksiksiz bir şekilde doldurulmasına, 3-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine, 4-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI		Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU						
ÜYELER								
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	☒	☐	☐	☒	☒	☐
Prof.Dr.Elif BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı	Anesteziyoloji	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	☐	☒	☐	☒	☒	☐
Prof.Dr.M.Sertac YILMAZ Üye	Farmakoloji	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	☒	☐	☐	☒	☒	☐
Prof.Dr.Hünel ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yenidoğan BD	☐	☒	☐	☒	☐	☒
Prof.Dr.Hasan ARI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	☒	☐	☐	☒	☒	☐
Doç.Dr.Alpistan TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	Bursa UÜ. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	☒	☐	☒	☒	☒	☐
Doç.Dr.Kağan HUYSAI Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	☒	☐	☐	☒	☒	☐
Doç.Dr.Özen ÖZ GÜL Üye	İç Hastalıkları Endokrin ve Metab.	BÜÜ.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD	☐	☒	☐	☒	☒	☐
Doktor Öğretim Üyesi Engin SAĞDİLEK Üye	Biyofizik	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Biyofizik AD	☒	☐	☐	☒	☒	☐
Doktor Öğretim Üyesi Sener ERER KAFA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik AD.	☐	☒	☐	☒	☒	☐
Av. Ahmet BAYRAM	Hukuk	Bursa UÜ.Rektörlüğü Hukuk Bürosu	☒	☐	☐	☒	☒	☐
Tolga MUHTAR Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest Meslek	☒	☐	☐	☒	☒	☐

* Toplamda Bilirizmi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde her zaman yol gösterici olan, bilgi ve birikimini paylaşmaktan çekinmeyen, her zaman desteğini arkamda hissettiğim ve aynı zamanda tez danışmanım olan saygıdeğer hocam Sn. Doç. Dr. Caner MUTLU'ya,

Işıklarıyla yolumu aydınlatan, bilgileriyle ufkumu genişleten, tez sürecimde katkılarını esirgemeyen, yakınlıklarıyla bana kendimi değerli hissettiren çok kıymetli hocalarım Sn. Doç. Dr. Şafak ERAY ÇAMLI ve Sn. Dr. Öğr. Üyesi Serkan TURAN'a

Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarında bu meslek ile tanışmamda katkıları büyük olan, bilgisiyle, duruşuyla örnek aldığım sayın hocam Prof. Dr. Ayşe Pınar VURAL'a,

Erişkin psikiyatri rotasyonumda geçirdiğim süreci hem çok keyifli hem çok eğitici kılan, tecrübelerinden çokça faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Selçuk KIRLI'ya, Prof. Dr. Aslı SARANDÖL'e, Prof. Dr. Cengiz AKKAYA'ya, Prof. Dr. Saygın EKER'e, Doç. Dr. Enver Yusuf SİVRİOĞLU'na,

Çocuk nörolojisi alanında eğitim hayatıma çok değerli katkıları olan Prof. Dr. Sema SALTİK'a, ÇEMATEM rotasyonumu yaparken tanıştığım, yardımseverliği ve güler yüzüyle hatırlayacağım Sn. Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Erdem UZUN'a,

Tez proje sürecimi birlikte yürüttüğüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalından saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Melehat DİRİCAN ve Prof. Dr. Esmâ GÜR'e, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tezime çok emek harcayan biyokimya asistanı arkadaşım Dr. Aylin BEYAZ'a,

Tezimin istatistiksel veri analizine kıymetli katkılar sunan Biyoistatistik Anabilimdalı hocası Sn. Prof. Dr. Deniz SİĞİRLİ'ye,

Bu süreçte tanıdığım iyisiyle kötüsüyle zorlukları hep birlikte atlattığımız, dostluklarına güvendiğim, bana hep destek olan asistan arkadaşlarım Dr. Gözde CESUR ÇELEBİ ve Dr. Aylin BANDIRMA'ya, liseden

beri kopmayan arkadaşlığımızı asistanlık sürecinde de devam ettirme şansı bulduğum Dr. Ezgi TOPALOĞLU'na, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum, hepsi birbirinden kıymetli tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu yolculuğun daha da keyifli bir hale gelmesini sağlayan ve ekip işi yapmanın ne olduğunu bana hissettiren kıymetli psikologlarımıza, hemşirelerimize, sekreterlerimize, personellerimize,

Bu günlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, hiçbir zaman desteklerini benden esirgemeyen, her zaman arkamda olduklarını hissettiğim, sevgileriyle beni büyüten canım annem Elmas BEZİR ve sevgili babam Nuri BEZİR'e, canımdan öte biricik kardeşim Hüseyin BEZİR'e,

Bu yolda benimle birlikte yürüyen, her türlü sıkıntıda imdadıma yetişen, yeri geldiğinde akıl hocam olan, canımdan çok sevdiğim, hayatı paylaşmaktan keyif aldığım kıymetli eşim Muhammed Said KARACA'ya, henüz yolda olan, adını henüz koymasak da varlığıyla motive olduğum canım oğluma teşekkürü borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

1994 yılında Bursa'nın Osmangazi ilçesinde doğdum. İlköğretim ve ortaöğretimi Canaydın İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise öğrenimimi bizden sonraki nesillerde Tofaş Fen Lisesi olarak bilinen Bursa Ali Osman Sönmez Fen Lisesi'nde birincilikle tamamladım. 2012 yılında İstanbul-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İngilizce programını kazandım. 6 yıllık tıp eğitimin sonrasında 2018'de mezun oldum. Pratisyen hekim olarak atandığım Bursa Dörtçelik Çocuk Hastanesi acil servisinde 2 aylık mecburi hizmet deneyimim oldu. 3 Aralık 2018 tarihinde Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.