

T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**YENİ TANI ALMIŞ MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA
GLUKAGON-LİKE PEPTİDE 1(GLP-1), TNF- α DÜZEYİ VE METABOLİK
PARAMETRELERİN SEMPTOM ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammet İkbāl GÜNGÖR

Balıkesir, 2023

T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**YENİ TANI ALMIŞ MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK HASTALARINDA
GLUKAGON-LİKE PEPTİDE 1(GLP-1), TNF- α DÜZEYİ VE METABOLİK
PARAMETRELERİN SEMPTOM ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammet İkbāl GÜNGÖR

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Nazan DOLAPOĞLU

Balıkesir, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimlik sanatını incelikleriyle aktaran, bilgilerinden ve deneyimlerinden son derece fayda bulduğum değerli hocam Prof. Dr. Tunay Karlıdere' ye,

Asistanlığım süresince ilgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, birçok alanda bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Hayriye Baykan'a,

Tez sürecimde anlayışını ve bilgi birikimini hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Nazan Dolapoğlu'na,

Yardımlarını ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, bilgilerini ve deneyimlerini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Merve Şahin Can, Dr. Öğr. Üyesi Deniz Alçı ve Dr. Öğr. Üyesi Rıza Gökçer Tulacı'ya,

Asistanlığımın başlangıcında bilgisini ve deneyimini paylaştan değerli hocam Doç. Dr. Murat Beyazyüz'e,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve desteklerini esirgemeyen, Nöroloji Anabilim Dalı hocalarıma,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım, eğitim sürecimi neşe ve uyum içerisinde geçirdiğim, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim asistan doktor arkadaşlarıma, kliniği bizlere aile yapan, hastalarımıza birlikte şifa sağladığımız değerli hemşirelerimiz ve sağlık personelimize,

Bu günlere gelmemde emeğe sahip, her zaman arkamda olduklarını hissettiğim aileme, yine bu sürecin her aşamasında bana destek olan sabır ve sevgisini her zaman en yakından hissettiğim sevgili eşim, yol arkadaşım Dürdane Güngör'e, biricik kızım Elif'e teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Majör Depresif Bozukluk	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	2
2.1.3 Etiyoloji.....	3
2.2 Majör Depresif Bozukluk ve GLP-1	6
2.3 Majör Depresif Bozukluk ve TNF- α İlişkisi	10
2.4 GLP-1 ve TNF- α İlişkisi	11
3.AMAÇ	11
4.YÖNTEM VE GEREÇLER.....	12
4.1 Araştırmanın Tipi:.....	12
4.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı:	12
4.3 Çalışma Grubunun Seçimi:	12

4.3.1 Hasta Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri.....	12
4.3.2 Kontrol Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri.....	13
4.3.3 Hasta ve Kontrol Grubu İçin Araştırmadan Dışlama Kriterleri	13
4.4 Etik Onay	13
4.5 Onam Formu	13
4.6 GLP-1 ve TNF- α Ticari Kitlerin Çalışma Prensibi.....	14
4.7 Klinik Değerlendirme Ölçekleri.....	14
4.7.1 Sosyodemografik Veri Formu.....	14
4.7.2 SCID-5-CV(DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme).....	14
4.7.3 Hamilton Depresyon Ölçeği.....	15
4.7.4 Hamilton Anksiyete Ölçeği.....	15
4.8 İstatistiksel Analiz Yöntemi.....	15
5.BULGULAR	16
5.1 Örneklemin Tanıtılması ve Sosyodemografik Özellikler	16
5.2 Metabolik Parametrelerin İncelenmesi	19
5.3 Katılımcıların HAM-D ve HAM-A Ölçeklerinin Değerlendirilmesi.....	20
5.4 Katılımcıların GLP-1 ve TNF- α Değerleri.....	21
5.5 GLP-1 ve TNF- α ile HAM-D İlişkisi Verileri	22
5.6 GLP-1, TNF- α ile İntihar Girişimi İlişkisinin Değerlendirmesi	22
5.7 TNF- α ve GLP-1'e cinsiyetin etkisinin değerlendirilmesi.....	23
6.TARTIŞMA	24
6.1 Sosyodemografik bulgular	24
6.2 Metabolik parametreler	25
6.3 TNF- α ile Majör Depresif bozukluk ve Semptom şiddeti ilişkisi	25

6.4 GLP-1 ile Majör Depresif Bozukluk ve Semptom Şiddeti İlişkisi.....	26
7. SONUÇLAR	27
8.KISITLILIKLAR.....	27
9. KAYNAKLAR	28
10. EKLER.....	44
10.1 Onam Formu	45
10.2 Sosyodemografik Veri Formu.....	47
10.3 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği.....	49
10.4 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği.....	51
10.5 Etik Kurul Karar Formu.....	53

KISALTMALAR

5-HIAA: 5-hidroksiindol asetik asit

5-HT: 5-Hidroksitriptamin

5-HT: Serotonin

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

APP: Amiloid Prekürsör Protein

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

CRP: C-reaktif Protein

DA: Dopamin

DPP: Dipeptidil Peptidaz

DSM-V: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GABA: Gama Aminobütirik Asit

GLP: Glukagon Benzeri Peptid

GSK3: Glikojen sentaz kinaz 3

HAM-A: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HPA: Hipotalamopitüiter Aks

LTP: Uzun Dönemli Güçlendirme

MDB: Majör Depresif Bozukluk

m-TOR: Mammalian Target of Rapamycin

NDGİ: Dopamin Geri Alım İnhibitörü

NE: Norepinefrin

PKA: Protein Kinaz A

PS1: Presenilin-1

SCID-5-CV: DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme

SNGİ: Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri

SSGİ: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

SSRİ: Serotonin Geri Alım İnhibitörü

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α

TSA: Trisiklik Antidepresanlar

Val (8) GLP-1-Glu-PAL: GLP-1 Reseptör Agonisti

VTa: Ventral Tegmental Alan

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet ve Yaş Yönünden İncelenmesi

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun eğitim durumu ve medeni durumu yönünden incelenmesi

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Meslek, Aile tipi ve Sosyoekonomik düzeyleri Yönünden İncelenmesi

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunda Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarının HAM-D ve HAM-A Skorları Açısından Karşılaştırılması

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunda TNF- α ve GLP-1 Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Gruplarının HAM-D Skoru ile TNF- α ve GLP-1 Düzeyi Arasındaki İlişki

Tablo 8. Hasta Grubunda İntihar Girişimi Olan ve Olmayanların TNF- α ve GLP-1 Düzeyi Arasındaki İlişki

Tablo 9. Hasta Grubunda Cinsiyete Göre TNF- α ve GLP-1 Düzeyi Arasındaki İlişki

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda yeni tanı alan majör depresif bozukluk hastalarının GLP-1, TNF- α düzeyi ve metabolik parametreler ile semptom şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM VE ARAÇLAR: Çalışmaya 30.10.2022-15.07.2023 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine ayaktan başvuran, SCID-5-CV uygulanan ve DSM V ölçütlerine göre majör depresif bozukluk tanısı konulan, daha önce bu yönde medikal tedavi kullanmamış ve eşlik eden metabolik hastalığı olmayan 57 hasta ile sosyodemografik olarak benzer 48 sağlıklı gönüllü alındı. Hastalardan onam alındıktan sonra sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği uygulandı. Kanda GLP-1, TNF- α düzeyleri ve metabolik parametrelerini değerlendirmek açısından açlık kan şekeri, HbA1c, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid değerlerine bakıldı. GLP-1 ve TNF- α için kan örnekleri hastalardan toplandıktan sonra analiz süresine kadar -80 derecede saklandı. Analizler ticari kit kullanılarak ELISA yöntemi ile gerçekleştirildi.

BULGULAR: TNF- α ortanca değeri hasta grubunda (132,28 pg/mL) kontrol grubundan (592,40 pg/mL) anlamlı şekilde ($p=0,00$) düşük bulunmuştur. GLP-1 ortanca değeri hasta grubunda (30,74 ng/mL), kontrol grubundan (103,28 ng/mL) anlamlı şekilde ($p=0,00$) düşük olarak saptandı. Hasta ve kontrol gruplarında HAM-D skoru ile GLP-1 ve TNF- α düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi için korelasyon analizi uygulandı. Hasta grubunda HAM-D skoru ile GLP-1 ve TNF-a değerler arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r:-0,41$ $p=0,001$, $r: -0,31$

p=0,016). Kontrol grubunda HAM-D skoru ile GLP-1 ve TNF-a değerler arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla r:-0,34 p=0,017, r: -0,39 p=0,005).

SONUÇ: Bu çalışma GLP-1'in majör depresif bozukluğun semptom şiddeti ile ilişkili olabileceğini ve majör depresif bozukluğun patofizyolojisinde rol alabileceğini destekliyor.

Anahtar Kelimeler: *GLP-1, Majör Depresif Bozukluk, TNF- α* ,

ABSTRACT

AIM: The aim of the study was to evaluation of the relationship of Glucagon-Like Peptide 1(GLP-1), TNF- α level and metabolic parameters with symptom severity in patients with newly diagnosed majör depressive disorder.

METHODS: Between the dates of October 30, 2022, and July 15, 2023, a total of 57 patients who presented to the Psychiatry Outpatient Clinic of Balıkesir University Hospital, underwent SCID-5-CV assessment, were diagnosed with major depressive disorder according to DSM-V criteria, had not previously received medical treatment for this condition, and did not have any accompanying metabolic diseases were included in the study. Additionally, 48 healthy volunteers with similar sociodemographic characteristics were recruited. After obtaining consent from the patients, a sociodemographic data form, the Hamilton Depression Scale, and the Hamilton Anxiety Scale were administered. Fasting blood glucose, HbA1c, HDL, LDL, total cholesterol, and triglyceride values were assessed in order to evaluate metabolic parameters, along with GLP-1 and TNF- α levels in the blood. Blood samples for GLP-1 and TNF- α were collected from the patients and stored at -80 degrees Celsius until the time of analysis. The analyses were performed using the ELISA method with commercial kits.

RESULTS: The median value of TNF- α was found to be significantly lower in the patient group (132.28 pg/mL) compared to the control group (592.40 pg/mL) with a significant p-value of 0.00. Similarly, the median value of GLP-1 was significantly lower in the patient group (30.74 ng/mL) compared to the control group (103.28 ng/mL) with a p-value of 0.00. To investigate the relationship between HAM-D scores and GLP-1 as well as TNF- α levels in both patient and control groups, a correlation analysis was conducted. In the patient group, a significant negative correlation was observed between HAM-D scores and both GLP-1 and TNF- α values (r: -0.41, p=0.001 for GLP-1; r: -0.31, p=0.016 for TNF- α). Similarly, in the control group, there was a significant negative correlation between HAM-D scores and both GLP-1 and TNF- α values (r: -0.34, p=0.017 for GLP-1; r: -0.39, p=0.005 for TNF- α).

CONCLUSION: This study supports the possibility that GLP-1 could be associated with the severity of major depressive disorder symptoms and may have a role in the pathophysiology of major depressive disorder.

Key Words: *GLP-1, Major depressive disorder, TNF- α*

1.GİRİŞ

Depresyon, temel olarak yetersiz teşhis, tedavi ve kötü yönetim nedeniyle yaşam kalitesi üzerinde derin etkisi olan, yaygın zayıflatıcı bir zihinsel durumdur. Depresyon, karmaşık patogenezi kapsayan heterojen bir sendromdur ve bazı nörobiyolojik faktörler bu durumu etkiler. Ayrıca prefrontal korteks, amigdala, hipokampus ve merkezi sinir sisteminin tüm alanlarındaki anatomik yapısal faktörlerde bu durumun gelişmesine neden olabilir. Ayrıca günümüzde depresyonun patofizyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin de rol oynadığı bilinmektedir. Ancak bu alandaki tüm araştırmalara rağmen bu durum hala tam olarak anlaşılamamıştır. Diyabet ve obezitenin nörofizyolojik durumlar için önemli bir risk faktörü olduğu bilinirken bunun yanında yapılan bir çalışmada depresyon ve metabolizma arasındaki ilişkiyi de göstermiştir (1). Serebral korteks ve hipokampusta GLP-1(Glukagon-Like-Peptid 1) reseptörlerinin uyarılması, serotonin, dopamin, gama-aminobütirik asit ve glutamatin modülasyonu ile ilgilidir (2). Ek olarak, GLP-1, dopamin reseptörü 2 üzerindeki etkilerinden dolayı amigdala da dopamin döngüsünü uyarır (3). Yapılan bir çalışmada bir GLP-1 agonisti olan duloglutid tedavisinin DM(Diyabetes Mellitus) hastalarında depresyondan koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiş (119). GLP-1 bu etkileri nedeniyle, depresif semptomların iyileştirilmesi ile ilgili olabilir. Majör depresif bozukluğun patofizyolojisinde immün sisteminde etkisi olduğu biliniyor. Yapılan bir çalışmada proinflamatuvar sitokinlerin, özellikle TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü alfa)'nın majör depresif bozukluğun patofizyolojisinde ve antidepresan tedavi mekanizmasında bütünleyici bir rol oynadığını ortaya koymuştur (4). Başka bir çalışmada majör depresif bozukluk hastalarında TNF- α plazma seviyelerinin artmış olduğu ve antidepresan tedavi ile plazma TNF- α seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (5). GLP-1 ile TNF- α 'nın birbiri ile nasıl etkileştiğini gösteren bir çalışma GLP-1'in astrositler aracılı anti-inflamatuvar etkisinin olduğunu ve bunun TNF- α , IL-6 ve IL-1b gibi inflamasyon belirteçlerinde önemli düşüşe yol açtığını göstermiştir (6).

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Majör Depresif Bozukluk

2.1.1 Tanım

Majör depresif bozukluk (MDB), tekrarlayıcı ve kronikleşme eğiliminde olan, işlev kaybının başlıca nedenlerinden biri ve yaygın bir duygudurum rahatsızlığıdır (6). MDB, depresif duygudurum ve ilgi-istek kaybı gibi belirtilerin öne çıktığı; kendini değersiz hissetme, aşağılık kompleksi, çaresizlik, güçsüzlük hissi, bilişsel fonksiyonlarda azalma, uyku ve iştah bozuklukları, fizyolojik işlevlerdeki değişimler, davranışsal değişiklikler, tekrarlanan ölüm veya intihar düşünceleri ve bazen bunaltı semptomlarının eşlik ettiği bir durumdur (7).

DSM-5'e (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013; Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı) göre, en az iki hafta boyunca devam eden ve en az biri depresif duygudurum veya ilgisizlik-zevk alamama olan 9 belirtiden en az 5'ini gösteren bireylere MDB tanısı konulmaktadır (8).

2.1.2 Epidemiyoloji

Depresyon, toplum sağlığını ciddi biçimde tehdit eden durumların başında gelir. Psikiyatrik rahatsızlıklar arasında yaşam boyu en yaygın olanı olmasının yanı sıra, tüm dünyada işlev kaybına yol açan hastalıklar arasında dördüncü sıradadır (9). Yüksek görülme sıklığı, kronikleşme riskinin artması ve intihar eğilimleri, işlev kaybı ve ekonomik etkiler nedeniyle depresyon üzerine yapılan araştırmaların önemi gittikçe artmaktadır(10). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, majör depresif bozukluğun (MDB) dünya genelinde işlevsellik kaybına neden olan hastalıklar listesinde üçüncü sıraya yükseldiği ve 2030 yılına kadar bu listenin başında olacağı tahmin edilmektedir (11). MDB'nin yaşam boyu görülme sıklığı %5 ile %17 arasında değişmekte olup, psikiyatrik rahatsızlıklar arasında en yaygın görülenler arasındadır (12). 2013 yılında

gerçekleştirilen Türkiye Ruh Sağlığı Profili Araştırması'na göre son 12 ayda tüm depresyon rahatsızlıklarının yaygınlığı %7,2 olarak belirlenmiştir. Genel popülasyonda depresif epizodların yaygınlığı kadınlarda %5,4, erkeklerde %2,3 ve tüm popülasyonda %4 olarak saptanmıştır (13). Kadınlarda depresyon görülme sıklığı erkeklere kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksektir (14). Her yaş grubunda görülebilen depresyon, özellikle 25-44 yaş arası bireylerde daha yaygındır. 15 ülkede yetişkinlerle ($n > 72.000$) yapılan bir çalışmada, yaşam boyu majör depresyon ve distimi görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre 1,9 kat daha yüksek bulunmuştur (9).

2.1.3 Etiyoloji

Depresif rahatsızlıkların kökeni, tek bir patofizyolojik sebepten çok birbiriyle bağlantılı psikososyal, biyolojik ve genetik faktörlere dayanmaktadır. Biyolojik kökeni tam anlamıyla aydınlatılamamış olmakla birlikte, bu konuda yürütülen araştırmalar hızla artmaktadır. Depresyon, bu faktörlerin birbiriyle olan yakın etkileşimi nedeniyle çok faktörlü bir etiyolojiye sahip bir sendrom olarak kabul görmektedir (15). Bugün, nörotransmitter, nöropeptid, hormonal, epigenetik düzenleme ve nöroplastisite üzerine kurulan teoriler en çok dikkat çekenlerdir. Literatürdeki pek çok çalışma, majör depresif bozukluğu olan hastaların biyolojik düzeyde anormallikler gösterdiğini rapor etmiştir. Monoamin nörotransmitter teorisi, depresif bozuklukların etiyolojisi üzerine geliştirilen teorilerin temelini oluşturuyordu. Ancak sonraki çalışmalarda, tek bir nörotransmitter sisteminin bozukluğu üzerine odaklanma yerine, nörodavranışsal sistemler, nöronal ağlar, daha karmaşık nöroregülasyon ve nöroplastisite mekanizmalarına odaklanılmıştır (16).

2.1.3.1. Monoamin Hipotezi

Monoamin teorisi, monoamin nörotransmitterlerin eksikliğinin depresyonun sebebi olabileceği fikrini öne sürer. Bu teori, depresyonun biyolojik kökeninin serotonin (5-HT), norepinefrin (NE) ve dopamin (DA) düzeylerindeki azalmalar, işlevlerindeki düşüşler veya bu bileşiklerin reseptörlerindeki sayısal ve duyarlılık değişiklikler olabileceğini ima eder (17). Şimdiye kadar yapılan araştırmalar, depresyon etiyolojisinde yalnızca biyolojik aminlerin rol oynamadığını, aynı zamanda reseptör ve gen

ekspresyonunda moleküler yeniden düzenlemelere odaklandığını göstermiştir (18). 5-HT, NE ve DA gibi monoaminler hakkındaki hipotezler, bugüne kadar MDB'nin etiyojisinde önemli bir yer kazanmıştır. Bu monoaminlerin yanında asetilkolin, gama aminobütirik asit ve glutamat, depresyon üzerine yapılan diğer nörotransmitter araştırmalarında incelenmiştir.

Serotonerjik Sistem

Serotonerjik sistem, merkezi sinir sistemimizin (MSS) rafe nöronlarından türetilmiş bir sistemdir. MSS içerisindeki serotonerjik aktivite, bir dizi işlevle sıkı bir şekilde bağlantılıdır. Bunlar arasında duygusal durumun düzenlenmesi, uyanıklık durumu, dikkat seviyesi, anksiyete hissi, cinsel tutumlar, iştah, sıcaklık düzenlemesi, nefes alma kontrolü, mide bulantısı, ağrı duygusu ve agresif davranışlar yer alır. En etkili serotonin reseptörleri 5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₆ ve 5-HT₇ olarak bilinir (19). Depresyonun nörobiyolojik kökeni üzerine yapılan araştırmalar, "serotonin eksikliği" teorisine dikkat çekmiştir. Bu çalışmalar, depresyona neden olabilen triptofan hidroksilaz inhibitörü olan "paraklorofenilalanin" gibi aminlerin etkisini belirlemiştir. Ayrıca, majör depresif bozukluğa sahip bireylerde 5-HT metabolitlerinin düşük olduğu ve Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSGİ), Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri (SNGİ) ve Trisiklik Antidepresanlar (TSA) gibi ilaçların beyindeki 5-HT ve NE seviyelerini yükselttiği tespit edilmiştir (19). Serotonerjik eksiklik hipotezi dışında, "serotonerjik aşırı aktivite" hipotezi de bazı görüşler tarafından desteklenir. Depresyon tanılı kişilerde, plateletlerindeki 5-HT geri alımının düşmesi nedeniyle sinaptik aralıktaki 5-HT miktarı ve nörotransmisyon artar. Tianeptin gibi bir ilacın antidepresan etki mekanizması, 5-HT geri alım pompasının 5-HT'nin geri alımını artırarak sinaptik aralıktaki 5-HT miktarını azaltması, 5-HT aşırı aktivitesinin depresyonda önemli bir rol oynadığını gösterir (17). Depresyon gelişiminde en çok referans verilen nörotransmitter 5-HT'dir ve genellikle depresyonda serotonerjik fonksiyon eksikliği ve özellikle limbik bölgede 5-HT azalması söz konusudur. Depresif hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) 5-HT'nin yıkım ürünü olan 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) seviyelerinde düşüş ve SSGİ'lerin tedavi etkinliği, depresyonda serotonerjik eksiklik teorisini destekler (18).

Nöradrenerjik Sistem

Nöradrenerjik nöronların büyük bir kısmı, beyin sapındaki lokus sereleus (LC) bölgesinden kaynaklanır. Bu nöronlar, etkilerini G-protein bağımlı reseptörler aracılığıyla gösterirler. Bu reseptörlerin α 1 türü uyanıklık durumunda, α 2 türü ise presinaptik otoreseptör olarak sedasyon sürecinde ve postsinaptik otoreseptör olarak dikkat sürekliliğinde etkin rol oynar. Nöradrenerjik sistemdeki aktivitenin artması titreme, anksiyete ve panik ataklara sebep olurken, azalan aktivite ise depresyon eğilimine yol açar (18). Depresyonun patofizyolojisi üzerine olan nöradrenerjik sistem disfonksiyonu hipotezi; depresyondaki hastalarda düşük noradrenalin (NA) metabolizması, artan tirozin hidroksilaz aktivitesi ve LC'deki NA taşıyıcı yoğunluğunun azalmasına dayanır (16). Majör depresif bozukluk hastalarının büyük bir kısmında, sinir sisteminin noradrenerjik işlevinin ana bozulma ürünü olan 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol (MHPG) seviyelerinin idrarda ve beyin omurilik sıvısında arttığı belirlenmiştir, bu da noradrenerjik aktivitenin arttığı veya azaldığına işaret eder. Noradrenalin (NA) seviyelerini azaltan metildopa, propranolol ve reserpin gibi ilaçların depresyona yol açabilmesi, sinaptik bağlantılarda NA artışına yol açan amfetaminin sinir sistemini uyarıcı etkisi bu hipotezi destekler (18).

Dopaminerjik Sistem

Depresyonun oluşumunda dopaminerjik sistem ve mezolimbik yolun etkilendiği yönünde bulgular bulunmaktadır. Çoğunlukla dopaminerjik nöronlar ventral mezensefalon bölgesinde yer alır ve çeşitli merkezi sinir sistemi (MSS) yollarına doğru dağılırlar. Bu yollar; tuberoinfundibular, mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal yollar olarak adlandırılır. Dopamin (DA), D1 benzeri (D1 ve D5) ve D2 benzeri (D2, D3, D4) olmak üzere iki büyük reseptör grubuna bağlanır. Tüm dopamin reseptörleri, adenilat siklaz sinyal yoluna bağlıdır. Genel kabul gören görüş, depresyonda dopamin aktivitesinin, özellikle psikomotor retardasyonu olan hastalarda daha belirgin şekilde azaldığı yönündedir. Zevk alamama (anhedoni) ve azalmış motivasyon, ödül sistemindeki düzensizliklerle ilişkili olarak görülür. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda depresyon durumunda mezolimbik dopamin aktivitesinin bozulduğu ve antidepresan

ilaçların verilmesiyle dopamin iletişiminin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca serotonerjik nöronların, dopamin seviyelerine göre dolaylı yollarla dopaminerjik nöronları inhibe etme veya aktive etme potansiyeli olduğu düşünülmektedir (23). Parkinson hastalığı gibi dopamin üretimini etkileyen birincil nörolojik bozuklukların da depresyonu tetikleyebileceği bilinmektedir. Norepinefrin-Dopamin Geri Alım İnhibitörü (NDGI) olan bupropionun, beyindeki dopamin seviyelerini yükselterek, dopaminin ruh hali üzerindeki etkisini dolaylı olarak kanıtladığı kabul edilir (24).

Glutamaterjik Sistem

Glutamatın duygudurumun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinir. N-Metil-D Aspartat(NMDA) reseptörlerine karşı antagonist olan ketaminin güçlü ve hızlı antidepresan etkisi, antidepresan tedavilerde bir hedef olarak glutamaterjik sistemi ön plana çıkarmıştır (25).

2.2 Majör Depresif Bozukluk ve GLP-1

Beyinde, nörojenez stres ve yaşlanmaya karşı kritik bir onarım tepkisidir (26). Nörojenez süreciyle üretilen yeni nöronlar, çoğunlukla dentat girusun supragranüler bölgesinde bulunan sinir progenitörlerinden oluşur (26). Nörojenez, hasar görmüş beyni onarır ve bilişsel işlevleri iyileştirir (27). Depresif beyinde, hipokampal nörojenezde bir azalma gözlenmiştir ve bu azalma antidepresan ilaç tedavisi ile düzeltilmektedir (28). Bazı beyin görüntüleme çalışmaları, depresyon hastalarının korteks ve limbik lob bölgeleri, özellikle PFK ve hipokampus dahil olmak üzere nöronal atrofi ve hacim azalması gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bölgeler duyguyu ve bilişsel işlevleri düzenler ve bu bölgelerde depresif durumlarda bozulmuş bilişsel işlevler gözlenir (29). Tekrarlayan depresyonu olan hastalar, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla beyinde azalmış hipokampal hacim ve hipokampal atrofi gösterirler (30). Dahası, hipokampal hacimdeki azalma, depresif epizodların toplam süresiyle önemli ölçüde ilişkilidir (31). Diğer çalışmalar, hipokampal nörojenezdeki azalmanın anksiyete belirtilerinin artmasına ve depresyonun başlamasına yol açtığını bildirmiştir (32). Artan hipokampal nörojenez,

HPA eksenini aracılığıyla anksiyete ve depresif davranışları etkiler ve antidepresan benzeri etkileri teşvik etmek için umut verici bir strateji olarak kabul edilir (33).

GABA reseptör aktivasyonu sonucu oluşan kalsiyum sinyalleşmesinin, nöronal farklılaşmayı teşvik ettiği ve nöron öncü hücrelerin sinaptik entegrasyonunu kontrol ettiği bulunmuştur (34). Bir serotonin 5-HT_{2A} reseptör antagonistinin nöronal proliferasyonu azalttığı ve kronik olarak verilen 5-HT_{1A} reseptör agonistinin nöronal proliferasyonu artırdığı gösterilmiştir (35). Bu perspektifle, nörotransmitter salınımının düzenlenmesi, depresif beyinde nörojenezin aktivasyonu ile önemli ölçüde ilişkili olabilir. Ayrıca, kemokinler nöronal proliferasyonu ve sinir progenitör hücre farklılaşmasını düzenleyen önemli düzenleyicilerdir (36). Bu nedenle, sitokin ve kemokin düzensizliğinin depresif beyinde bozulmuş nörojenez katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, beynin nörojenezini teşvik etmenin depresyonu tedavi etmek için önemli bir strateji olabileceğini bekliyoruz.

GLP-1R agonisti exendin-4, nörodejeneratif bir hastalık fare modelinde subventriküler bölge bölgesinde nörojenez artırdığı gösterilmiştir (37). İlginç bir şekilde, birçok çalışma exendin-4'ün nörotrofik ve nöroprotektif etkilere sahip olduğunu, nörojenez ve nöral proliferasyonu artırdığını göstermiştir (38, 39, 40).

Ayrıca, başka bir çalışmada GLP-1 agonisti uygulamasının hipokampus dentat girus bölgesinde nörojenez artırdığını, yetişkin farelerde yüzme testi aracılığıyla ruh hali ve bilişsel işlevlerinde iyileşme gösterdiklerini göstermiştir (41). Dahası, GLP-1'in hipokampusta sinaptik plastisiteyi ve sinaptik oluşumu artırdığı bildirilmiştir (42). Hipokampal nörojenezin artması, egzersiz gibi çevresel faktörler tarafından indüklenen bilişsel işlevin iyileştirilmesi için önemlidir (43). Önceki çalışmalar, nörojenezin yetişkin farelerde duygusal düzenlemeyi etkilediğini göstermiştir (44). Ayrıca, hipokampusta artmış nörojenezin, serotonin reseptör aktivitesini artırarak antidepresan etki gösterdiği bulunmuştur (45). Hipokampal nörojenez kaybedilen nöronları yerine koyarak nöronal hasarı azaltır ve depresif benzeri davranışları iyileştirdiği gözlenmiştir (46). Liraglutid ve exendin-4 gibi GLP-1 analoglarının, kemirgen modellerinde hipokampusta nörojenez ve nöral progenitör hücre proliferasyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir (47, 48, 49). Liraglutidin APP/PS1 nörodejeneratif hastalık modelinde nöral kök

hücre proliferasyonunu ve nöronal farklılaşmayı artırdığı bildirilmiştir (50). Dahası, GLP-1 analogu olan Val (8) GLP-1-Glu-PAL'in obez farelere yüksek yağlı bir diyet verildiğinde hipokampal nörojenez ve hücre proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (51). Farelerde GLP-1R stimülasyonu ile cAMP/PKA ve Akt/GSK3 sinyal yollarının aktivasyonu aracılığıyla nörojenezle ilgili proteinlerin ekspresyonu artırılmıştır (52). İnsan SH-SY5Y nöronal hücrelerini kullanan in vitro çalışmalardan elde edilen bulgular, GLP-1 tedavisiyle hücre proliferasyonunun arttığını göstermiştir (53, 54).

Bazı çalışmalar, antidepresanların hipokampal nörojenezi artırarak ve sinaptik bağlantıları geliştirerek depresif ruh halinde iyileşme sağladığını göstermiştir (55, 56, 57, 58). Beyinde nörojenezin artırılması, depresif benzeri davranışları azaltmak için etkili bir terapötik yaklaşım olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (59, 60, 61). Bipolar bozukluk ve depresyonu olan hastalarda GLP-1 agonisti olan liraglutid tedavisi, bilişsel fonksiyonun düzelmesine ve depresif semptomların azalmasını sağlayabileceği gösterilmiştir (62).

Bu kanıtları dikkate alarak, GLP-1 yolak aracılığıyla beyinde nörojenezin artırılması, depresyon hastalarında depresif benzeri davranışların iyileştirilmesi için yeni bir yaklaşım sağlayabilir.

Depresyonlu hastalarda, nöronlar arasındaki anormal iletişim sonucu sinir devreleri bozulur (63). Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları, depresyonlu hastalarda PFK (prefrontal korteks) ve hipokampus gibi bölgelerde sinaptik bağlantının ve nöronal devrelerin azaldığını rapor etmiştir (64, 65). Elektron mikroskopuyla yapılan bazı nöronal morfoloji çalışmaları, depresyonlu hastaların PFK'de sinaps sayısında ve sinaptik iletim proteinlerinde azalma olduğunu göstermiştir (66). PFK ve hipokampusta azalmış glutamat reseptörleri, presinaptik nörotransmitter proteinleri ve postsinaptik fonksiyonel proteinler de gözlemlenmiştir (67, 68).

Depresyon modeli olarak kabul edilen kronik öngörülemez stres, PFK nöronlarında apikal dendritlerin dallanması ve dendrit uzunluklarının azalması, fonksiyonel sinaptik dikenlerin kaybı ve hipokampal CA3 piramidal nöron hücre

tabakasında dendritik karmaşıklığın azalmasıyla sonuçlanır (69, 70). Ayrıca, kronik stres, amigdala ve nucleus accumbens'teki nöronal hasarı kötüleştirir. Motivasyon ve ödül sisteminin bozulmasına neden olur (71). Başka bir çalışma, kronik stresle oluşan depresyonun glutamat sinyallemesini ve sinaptik iletimi engellediğini ve bunun sonucunda bilişsel işlev bozukluğuna yol açtığını bildirmiştir (72). Ayrıca, depresyonlu hastalarda stres yanıtı olarak sinaptik yoğunluk proteinlerinde azalma görülmektedir (66). Depresyon, sinaptik plastisite ile ilişkili ERK sinyalleme negatif düzenlemesini artırır (73) ve normal sinaptik fonksiyon için gerekli olan BDNF ve neuritin proteininin aşağı akım sinyallemesini inhibe eder (74). GSK3, beyinde sinaptik homeostazı düzenlemekte gösterilmiştir (75). Depresyonlu hastalarda GSK3-dekonsolidasyonun aşırı aktivasyonunun sinaptik dikenlerin azalmasına yol açtığını gösteren birçok araştırma vardır (76, 77). Önceki çalışmalar, depresif beyinde sinaptik plastisite, sinaptik iletim ve uzun dönemli güçlendirme (LTP) dramatik olarak azaldığını göstermiştir (78, 79). Nöronun dendritleri ve hücre gövdelerinde memeli hedefe rapamisin (mTOR) sinyalleşme yolunun aktivasyonu uzun süreli sinaptogenezin hızlanmasına neden olur (80). Depresif beyinde mTOR aktivasyonu azalmış olup, bunun sonucunda BDNF salınımı ve sinaptik protein sentezi azalır (81).

Depresyonlu çoğu hastada aynı zamanda bilişsel bozulma da görülebilir. Bu durum, bu tür hastalarda demans gelişimi riskinin iki kat daha fazla olmasını açıklayabilir (82, 83, 84, 85). Bir nörogörüntüleme çalışması, depresyonun hafıza bozukluğuna güçlü bir şekilde yol açtığını öne sürmüştü ve depresyonlu hastaların beyinlerinde atrofi ve frontal korteks, talamus ve hipokampusta anormal değişiklikler gibi morfolojik değişikliklerin bilişsel bozuklukla ilişkili olduğunu göstermiştir (86).

Bu çalışmalara dayanarak, sinaptik fonksiyonun ve sinaptik iletimin bozulması ile sinaptik yoğunluk proteinlerinin kaybının depresif beyinde yaygın olarak gözlemlendiğini söyleyebiliriz. Sinaptik işlev bozukluğu, depresyonlu hastalarda hafıza bozukluğuna yol açabilir. Bu nedenle, sinaptik fonksiyonun iyileştirilmesi, depresif nöropatolojinin tedavisinde önemli bir bileşendir. Bir çalışmada, GLP-1'in vücut kitle indeksi (VKİ) ile negatif korele olduğunu ve immün boyama görüntülerine dayanarak dentat girus nörojenezisini artırdığını göstermiştir (87). Son araştırmalar, liraglutidin şiddetli oksidatif

stres koşullarında kortikal sinir hücrelerinin Wnt sinyalizasyonu aracılığıyla nörit çıkışını teşvik ettiğini göstermiştir (88). Ayrıca, başka bir çalışma liraglutidin, hipokampal nöron sinaptik plastisitesini artırarak depresyon benzeri davranışları önlemedeki rolünü vurgulamıştır (61). DPP inhibitörü sitagliptin (50 mg/kg) oral olarak uygulandığında bilişsel fonksiyonu artırdığını ve yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde nöronları oksidatif stres karşısında koruduğunu göstermiştir (89). Bir in vitro çalışma, exendin-4'ün nörit sayısını artırdığını, nöronal büyümeyi teşvik ettiğini ve nörit uzunluğunu önemli ölçüde artırdığını bildirmiştir (90). GLP-1 reseptörünün, presinaptik ve postsinaptik mekanizmalar aracılığıyla GABA-A sinyallemesini artırarak sıçan hipokampusundaki nöronal işlevi kontrol edebileceğini göstermiştir (91). Önceki çalışmalarda GLP-1R agonisti exendin-4'ün (25 nmol/kg, günde iki kez) sinaptik plastisiteyi baskılayarak öğrenme ve bellek oluşumunu inhibe ettiğini göstermiştir (92, 51). LTP, sinir hücrelerinin senkron aktivitesinden kaynaklanır ve hafıza oluşumunun bir göstergesi olarak genellikle kabul edilir. Bir çalışma, GLP-1'in beyinde LTP'yi aktive edebildiğini ve nörodejeneratif bir bozukluk modelinde bilişsel işlevi düzelterek hafıza bozukluğunu iyileştirdiğini göstermiştir (93). Başka bir çalışma, GLP-1R knockout farelerin kontrol hayvanlarına kıyasla LTP'sinin bozulduğunu göstermiştir (94). Fare beyinde GLP-1R'lerin uyarılması ile Morris su labirenti ve öğrenme testlerinde başarıyı artırdığı gözlenmiştir (95). Exendin-4'ün kronik uygulanması depresyon benzeri davranışları önemli ölçüde azaltır (96).

2.3 Majör Depresif Bozukluk ve TNF- α İlişkisi

Majör depresif bozukluğun patofizyolojisinde immün sistemin de rol aldığı biliniyor. Bir çalışmada TNF- α ve interlökin (IL)-6, IL-1b ve C-reaktif protein (CRP) gibi proinflamatuvar sitokinlerin, depresyonlu hastaların kanında ve beyin-omurilik sıvısında belirgin şekilde arttığını bulmuştur (97). IL-1, IL-6, IL-1b, TNF- α ve CRP, depresyonun başlangıcı, nüksü ve ilerlemesinin belirteçleri olarak kabul edilir (98).

2.4 GLP-1 ve TNF- α İlişkisi

GLP-1'in, yağ dokusu, pankreas ve beyin dahil olmak üzere çeşitli organlarda anti-inflamatuar sitokin üretimini artırdığını bildirilmiştir (99). Ayrıca, GLP-1, inflamatuvar koşullar altında immün hücre infiltrasyonunu ve proinflamatuvar sitokin üretimini artırabilir (100). Başka bir çalışmada, Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetli sıçanlarda DPP-4 inhibitörü vildagliptin (10 mg/kg) tedavisinin plazma TNF- α konsantrasyonlarını baskıladığını ve serumdaki nitrik oksit konsantrasyonlarını inhibe ettiği bildirilmiştir (101).

3.AMAÇ

Majör depresif bozuklukta hipokampal bölgede nörojenezde azalma gözleendiği ve bu durumun antidepresan tedavisi ile düzelebildiği gösterilmiştir(28). Bipolar bozukluk ve depresyonu olan hastalarda GLP-1 agonisti olan liraglutid tedavisi, bilişsel fonksiyonun düzelmesine ve depresif semptomların azalmasını sağlayabileceği gösterilmiştir(62). GLP-1, inflamatuvar koşullar altında immün hücre infiltrasyonunu ve proinflamatuvar sitokin üretimini artırabilir. TNF- α ve interlökin (IL)-6, IL-1b ve C-reaktif protein (CRP) gibi proinflamatuvar sitokinlerin, depresyonlu hastaların kanında ve beyin-omurilik sıvısında belirgin şekilde arttığını bulmuştur(6). Litaratürdeki bu bilgiler ışığında çalışmamızda yeni tanı alan majör depresif bozukluk hastalarının GLP-1, TNF- α düzeyi ve metabolik parametreler ile semptom şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik. Bu bağlamda hipotezlerimiz; MDB' de semptomların şiddeti ile GLP-1 düzeyinde negatif korelasyon olacağı, MDB'de semptomların şiddeti ile TNF- α düzeyinde pozitif korelasyon olacağı, hasta ve kontrol grupları arasında çeşitli metabolik değerler açısından anlamlı fark bulunacağıdır.

4.YÖNTEM VE GEREÇLER

4.1 Araştırmanın Tipi:

Kesitsel bir çalışmadır.

4.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı:

Çalışmaya 30.10.2022-15.07.2023 tarihleri arasındaki Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine ayaktan başvuran, SCID-5-CV(DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme) uygulanan ve DSM V ölçütlerine göre majör depresif bozukluk tanısı konulan, daha önce bu yönde medikal tedavi kullanmamış ve eşlik eden metabolik hastalığı olmayan 57 hasta ile sosyodemografik olarak benzer 48 sağlıklı gönüllü alındı. Hastalardan onam alındıktan sonra sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği uygulandı. Kanda GLP-1, TNF- α düzeyleri ve metabolik parametrelerini değerlendirmek açısından açlık kan şekeri, HbA1c, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid değerlerine bakıldı. GLP-1 ve TNF- α için kan örnekleri hastalardan toplandıktan sonra analiz süresine kadar -80 derecede saklandı. Analizler ticari kit kullanılarak ELISA yöntemi ile gerçekleştirildi.

4.3 Çalışma Grubunun Seçimi:

4.3.1 Hasta Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri

1-Katılımcının DSM-5'e göre MDB tanısı alması,

2-Katılımcının 18-65 yaş arasında olması,

3-En az 5 yıllık öğrenim görmüş olması,

4-Katılımcının çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması ve gönüllü olur formunu imzalamış olması.

4.3.2 Kontrol Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri

- 1- Katılımcının 18-65 yaş arasında olması,
- 2- Herhangi bir ruhsal hastalığının bulunmaması,
- 3- En az 5 yıllık öğrenim görmüş olması,
- 4-Katılımcının çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması ve gönüllü olur formunu imzalamış olması.

4.3.3 Hasta ve Kontrol Grubu İçin Araştırmadan Dışlama Kriterleri

GLP-1 düzeyini etkileyebilecek önemli hastalığı olanlar, diabetes mellitus, kanser, kardiyovasküler sistem hastalıkları, nörodejeneratif hastalığı olanlar, otoimmün hastalığı olanlar, enfeksiyon hastalıkları olanlar, önceden bilinen veya eşlik eden demans tanısı olanlar, deliryumdaki hastalar, mental retarde olan hastalar, psikotik bozukluklar, psikotik belirtili depresyon, bipolar depresyonu olan hastalar, alkol-madde kullanım bozukluğu tanısı alan hastalar ve gebeler dahil edilmemiştir.

4.4 Etik Onay

Çalışmanın etik izni, 26.10.2022 tarihinde 2022/125 karar no ile T.C. Balıkesir Üniversitesi Rektörlüğü Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır.

4.5 Onam Formu

Çalışmada bulunan kişilere uygulamanın öncesinde etik kurul tarafından kabul edilmiş olan bilgilendirilmiş onam formu verilmiş olup, çalışma hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapılmış, akıllarına gelebilecek herhangi bir sorun olduğunda araştırmacıyla iletişime geçebilecekleri telefon numarası verilmiştir ve sonrasında imzalı onamları alınmıştır.

4.6 GLP-1 ve TNF- α Ticari Kitlerin Çalışma Prensipleri

Katılımcılardan kan örnekleri alındıktan 30 dk içinde santrifüj yapıldı. Elde edilen serum analize kadar -80°C’de saklandı. Serum GLP-1(Sunred, Cat. No: 201-12-0023) ve TNF-alfa(Sunred, Cat. No:201-12-0083) düzeyleri sandviç ELISA(Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle analiz edildi. GLP-1 ve TNF- α için ölçüm aralıkları sırasıyla 0,6-180 pmol/L ve 3-960 ng/L’dir. Her iki belirteç için intra ve inter-assay CV(Coefficient of variation)’ler sırasıyla <%10 ve <%12’dir.

4.7 Klinik Değerlendirme Ölçekleri

4.7.1 Sosyodemografik Veri Formu

Tarafımızca geliştirilen bu form, gönüllülerin yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek ve aile tipi, eğitim durumu gibi sosyodemografik özelliklerini; hastalık başlangıç yaşı, psikiyatrik rahatsızlık öyküsü, intihar girişimi öyküsü sorgulayan sorulardan oluşmaktadır.

4.7.2 SCID-5-CV(DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme)

SCID-5-CV, başlıca DSM-5 tanılarını koymak için yarı yapılandırılmış bir görüşme kılavuzudur(102). 10 modülden oluşmaktadır. 32 tanısal kategoride ayrıntılı tanı ölçütleri, 17 tanısal kategoride araştırmacı sorular bulunmaktadır. Modüller; psikoz belirtileri, psikoza giden bozuklukların ayırıcı tanıları, duygudurum bozuklukların ayırıcı tanıları, madde kullanım bozuklukları, kaygı bozuklukları, takıntı zorlantı ve örselenme sonrası gerginlik bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, diğer bozukluklar için araştırmacı sorular ve uyum bozukluğunu içermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır(103).

4.7.3 Hamilton Depresyon Ölçeği

Max Hamilton tarafından 1960'ta yayımlanmıştır ve hala depresyonun derecesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan yöntemdir(104). Son bir hafta içerisindeki depresyon semptomlarını sorgulayan 17 maddeden oluşur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-13 puan arası hafif derecede depresyonu, 14-18 arası orta derecede depresyonu, 19-22 arası ağır depresyonu, 23 ve üzeri çok ağır derecede 22 depresyonu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(105).

4.7.4 Hamilton Anksiyete Ölçeği

Hamilton tarafından 1959 yılında, anksiyete nevrozlarının şiddetinin tayin edilmesi amacıyla geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir ölçektir(106). Anksiyetenin bedensel ve psikik belirtilerinin değerlendirildiği 14 maddeden oluşur. Değerlendirme belirti şiddetine göre 0-4 puan arasında yapılmaktadır. 0-5 arası normal, 6-14 arası hafif, 15 ve üzeri şiddetli anksiyete olarak kabul edilir. Yazıcı ve arkadaşları Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışmasını yapmıştır(107).

4.8 İstatistiksel Analiz Yöntemi

Araştırma verileri kayıp veri ve uçdeğerler bakımından incelenmiştir. Bu bakımından verilerde herhangi bir düzeltme yapılmamıştır. Araştırmanın kontrol ve hasta grubunda yer alan bireylere ilişkin, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, aile tipi ve sosyoekonomik düzey değişkenleri bakımından frekans ve yüzde değerleri belirlenmiştir. Analiz öncesinde veri seti varsayımlar bakımından incelenmiştir. Her bir değişken bakımında verilere ilişkin hesaplanan çarpıklık katsayısının ± 1 aralığında bulunması verilerin normal dağılım varsayımını karşıladığını göstermektedir. Araştırmanın amaçları doğrultusunda AKŞ, HbA1c, HDL, LDL, TG, Total Kolesterol, HAM-A, HAM-D, GLP1, TNF- α değer ortalamalarının kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğinin belirlenebilmesi için veriler normal dağılım

gösterdiğinde Bağımsız Örneklem t-Testi, veriler normal dağılmadığında Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Çalışmamızda normal dağılım gösteren ve normal dağılım göstermeyen veriler mevcut olduğu görüldü. HAM-D ve TNF- α değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Spearman Momentler Çarpımı korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Araştırmaya katılan bireylerin GLP-1 ve TNF- α değer ortalamalarının intihar girişiminde bulunma ve bulunmama durumu bakımından anlamlı farklılık gösterip göstermediğini belirlemek için Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Katılımcıların GLP-1 ve TNF- α değer ortalamalarının cinsiyet değişkeni bakımından anlamlı farklılık gösterip göstermediği incelemek amacıyla Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Araştırma verilerinin analizi için IBM SPSS Statistics version 22.0 (IBM Corp., USA) programı kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5.BULGULAR

5.1 Örneklem Tanıtılması ve Sosyodemografik Özellikler

Çalışmamıza hasta grubu olarak 57, kontrol grubu olarak 48 olmak üzere toplam 105 kişi katılmıştır. Çalışmamıza katılan hasta grubunun 41'ini kadın hastalar (%71, 93), 16'sını erkek hastalar (%28,07) oluşturmuştur. Ayrıca kontrol grubunu ise 29 kadın (%60,41), 19 erkek (%39,59 çalışmaya dahil edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Hasta grubunda yaş ($36 \pm 11,77$ yıl), kontrol grubunda ($32,29 \pm 8,59$ yıl) olarak tespit edildi .(**Tablo 1**)

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet ve Yaş Yönünden İncelenmesi

		Hasta(n:57)		Kontrol(n:48)		X ²	p
		Ort.	SS	Ort.	SS		
Yaş(Yıl)		36 yıl	11,77	32,29 yıl	8,59	43,09	0,16
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	41	71,93	29	60,41	1,55	0,21
	Erkek	16	28,07	19	39,59		

n: Sayı Ort: Ortalama p: İstatistiksel anlamlılık değeri SS: Standart sapma X²: Chi-Square

Gruplar eğitim durumlarına göre karşılaştırıldığında; hem kontrol hem hasta grubunda okuryazar olmayan kişi saptanmadı. Hasta gruptaki kişilerin 15'i ilkokul, 1'i ortaokul, 31'i lise ve 10'u üniversite mezunu olarak saptandı. Kontrol grubunda ise bu dağılımın 3'ü ilkokul, 2'si ortaokul, 14'ü lise, 29'u üniversite mezunu olarak olduğu görüldü. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında eğitim düzeyi yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı (X²=23,41, p=0,00).

Katılımcılar medeni durum yönünden incelendiğinde; hasta grubunda 21 kişi bekar, 34 kişi evli, 1 kişi boşanmış ve 1 kişinin dul olduğu belirlenmiştir. Kontrol durumunda ise; 27 kişi bekar, 21 kişi evli olarak tespit edilmiştir. Dul veya boşanmış kişi kontrol grubunda saptanmamıştır. Bu durumda gruplar arası medeni durum yönünden bir fark saptanmamıştır (X²= 5,08, p=0,16).(Tablo 2)

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Eğitim Durumu ve Medeni Durumu Yönünden İncelenmesi

		Hasta(n:57)		Kontrol(n:48)		X ²	p
		n	%	n	%		
Eğitim Durumu	Okuryazar Değil	0	0	0	0	23,41	0,00
	İlkokul	15	26,31	3	6,25		
	Ortaokul	1	1,75	2	4,16		
	Lise	31	54,38	14	29,17		
	Üniversite	10	17,54	29	60,41		
Medeni Hal	Bekar	21	36,84	27	56,25	5,08	0,16
	Evli	34	59,65	21	43,75		
	Boşanmış	1	1,75	0	0		
	Dul	1	1,75	0	0		

n: Sayı %: Yüzde p: İstatistiksel anlamlılık değeri X²: Chi-Square

Hasta ve kontrol grubu meslekleri yönünden incelendiğinde; hasta grubunda 10 kişi işsiz, 20 kişi ev hanımı, 17 kişi memur, 6 kişi işçi, 1 kişi serbest meslek sahibi ve 3 kişinin emekli olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde kontrol grubunda ise; 2 kişi ev hanımı, 36 kişi memur, 7 kişi işçi, 2 kişi serbest meslek sahibi ve 1 kişinin emekli olduğu saptanmıştır. Meslek dağılımları yönünden hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir farklılık olduğu saptanmıştır (X²= 32,41, p=0,00).

Aile tiplendirmesi yönünden hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında hasta grubunda; 30 kişi çekirdek aile yapısına sahipken, 20 kişi geniş aile yapısına, 7 kişi ise diğer tipte aile yapısına sahip olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise; 30 kişi çekirdek aile yapısına sahipken, 1 kişi geniş aile yapısına, 17 kişi ise diğer tipte aile yapısına sahip olduğu gözlenmiştir. Aile yapıları yönünden gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmıştır (X²=20,73, p=0,00). Sosyoekonomik düzey bakımından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında; hasta grubunda 16 kişi üst düzey gelire sahipken, 35 kişi orta gelir, 6 kişi alt gelir düzeyine sahip olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 1

kişi üst düzey gelire sahipken, 30 kişi orta gelir, 17 kişi alt gelir düzeyine sahip olduğu saptanmıştır. Gruplar karşılıklı olarak karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmıştır ($X^2= 18,24$, $p=0,00$).(**Tablo 3**)

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Meslek, Aile Tipi ve Sosyoekonomik Düzeyleri Yönünden İncelenmesi

		Hasta(n:57)		Kontrol(n:48)		X^2	p
		n	%	n	%		
Meslek	İşsiz	10	17,54	0	0	32,41	0,00
	Ev Hanımı	20	35,09	2	4,17		
	Memur	17	29,82	36	75		
	İşçi	6	10,52	7	14,58		
	Serbest	1	1,75	2	4,16		
	Çiftçi	0	0	0	0		
	Emekli	3	5,26	1	2,08		
Aile Tipi	Çekirdek	30	52,63	30	62,5	20,73	0,00
	Geniş	20	35,08	1	2,08		
	Diğer	7	12,28	17	35,41		
Sosyoekonomik Düzey	Üst	16	28,07	1	2,08	18,24	0,00
	Orta	35	61,40	30	62,5		
	Alt	6	10,53	17	35,42		

n: Sayı %:Yüzde p:İstatistiksel anlamlılık değeri X^2 : Chi-Square

5.2 Metabolik Parametrelerin İncelenmesi

AKŞ (Açlık kan şekeri) değeri hasta grubunda ($92,64 \pm 6,51$ g/dL) saptanmışken, kontrol grubunda ($92,77 \pm 5,34$ g/dL) olarak saptanmıştır ($p=0,91$). HbA1c düzeyi ise hasta grubunda ($5,26 \pm 0,22$) kontrol grubundan ($5,15 \pm 0,17$) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,00$). Ancak her iki ortalama değeri de DM açısından klinik anlamlılık taşımamaktadır. HDL değeri hasta grubunda ($54,56 \pm 8,68$ mg/dL), kontrol grubunda

(54,27±11,02 mg/dL) olarak saptanmıştır (p=0,88). LDL değeri hasta grubunda (111,35±26,64 mg/dL), kontrol grubunda (112±28,67 mg/dL) olarak saptanmıştır (p=0,90). TG değeri hasta grubunda (93,8±32,27 mg/dL), kontrol grubunda (96,31±43,59 mg/dL) olarak saptanmıştır (p=0,73). Total Kolesterol değeri hasta grubunda (183,75±31,95 mg/dL), kontrol grubunda (185,39±31,58 mg/dL) olarak saptanmıştır (p=0,79).(Tablo 4)

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunda Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=57)		Kontrol (n=48)		t	p
	Ort.	SS	Ort.	SS		
AKŞ	92,64	6,51	92,77	5,34	- 0,10	0,91
HbA1c	5,26	0,22	5,15	0,17	2,83	0,00
HDL	54,56	8,68	54,27	11,02	0,15	0,88
LDL	111,35	26,64	112,00	28,67	-0,12	0,90
TG	93,80	32,27	96,31	43,59	-0,33	0,73
Total Kolesterol	183,75	31,95	185,39	31,58	-0,26	0,79

n:Sayı SS: Standard sapma Ort: Ortalama t:T testi p:İstatistiksel anlamlılık değeri

5.3 Katılımcıların HAM-D ve HAM-A Ölçeklerinin Değerlendirilmesi

HAM-D ve HAM-A skorlamaları hasta ve kontrol gruplarında karşılıklı değerlendirildiğinde; HAM-D skoru hasta grubunda (20,03±4,13), kontrol grubunda (5,14±1,30) olarak saptanmıştır. HAM-D skora sistemi hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır (t= 23,94, p=0,00). HAM-A skoru hasta grubunda (11,19±2,57), kontrol grubunda (3,89±1,43) olarak saptanmıştır. HAM-A skorlarında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır (t= 17,48, p=0,00).(Tablo 5)

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarının HAM-D ve HAM-A Skorları Açısından Karşılaştırılması

	Hasta (n=57)		Kontrol (n=48)		t	p
	Ort.	SS	Ort.	SS		
HAM-D	20,03	4,13	5,14	1,30	23,94	0,00
HAM-A	11,19	2,57	3,89	1,43	17,48	0,00

n: Sayı SS: Standard sapma Ort: Ortalama t: T testi p: İstatistiksel anlamlılık değeri

5.4 Katılımcıların GLP-1 ve TNF- α Değerleri

TNF- α ve GLP-1 laboratuvar değerleri hasta ve kontrol gruplarında değerlendirildiğinde; TNF- α ortanca değeri hasta grubunda (132,28 pg/mL) kontrol grubundan (592,40 pg/mL) anlamlı şekilde (p=0,00) düşük bulunmuştur. GLP-1 ortanca değeri hasta grubunda (30,74 ng/mL), kontrol grubundan (103,28 ng/mL) anlamlı şekilde (p=0,00) düşük olarak saptanmıştır. (Tablo 6)

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunda TNF- α ve GLP-1 Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=57)					Kontrol (n=48)					P*
	Ort.	SS	Ortn.	Min.	Maks.	Ort.	SS	Ortn.	Min.	Maks.	
TNF-α	306,14	315,15	132,28	80	960	578,79	311,45	592,40	98	960	0,00
GLP-1	59,52	52,63	30,74	17,02	180	104,27	55,25	103,28	21	180	0,00

n: Sayı SS: Standard sapma Ort: Ortalama Ortn: Ortanca Min: Minimum Maks: Maksimum *:

Mann-Whitney U testi p: İstatistiksel anlamlılık değeri

5.5 GLP-1 ve TNF- α ile HAM-D İlişkisi Verileri

Hasta ve Kontrol gruplarında HAM-D skoru ile GLP-1 ve TNF- α düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi için korelasyon analizi uygulandı. Hasta grubunda HAM-D skoru ile GLP-1 ve TNF- α değerler arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla r :-0,41 p =0,001, r : -0,31 p =0,016). Kontrol grubunda HAM-D skoru ile GLP-1 ve TNF- α değerler arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla r :-0,34 p =0,017, r : -0,39 p =0,005). (Tablo 7)

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Gruplarının HAM-D Skoru ile TNF- α ve GLP-1 Düzeyi Arasındaki İlişki

	Hasta (n=57)		Kontrol (n=48)	
	HAM-D Skoru			
	r	p	r	p
GLP-1	-0,41	0,001	-0,34*	0,017
TNF- <i>α</i>	-0,31	0,016	-0,39**	0,005

n: Sayı r: Spearmann correlation coefficient p: İstatistiksel anlamlılık değeri

5.6 GLP-1, TNF- α ile İntihar Girişimi İlişkisinin Değerlendirmesi

Hasta grubu özelinde intihar girişimi olan ve olmayan hastalar TNF- α ve GLP-1 düzeyleri incelenmiş ve bu karşılaştırma sonucuna göre intihar girişimi olan hastalar TNF- α ortanca değeri (130,37 pg/mL), intihar girişimi olmayan hastalarda ise (135,69 pg/mL) olarak saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p =0,85). GLP-1 ortanca değerleri intihar girişimi olan hastalarda (30,34 ng/mL), intihar girişimi olmayan hastalarda ise (32,58 ng/mL) olarak saptanmıştır. GLP-1 düzeyi ile intihar girişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır (p =0,98). (Tablo 8)

Tablo 8. Hasta Grubunda İntihar Girişimi Olan ve Olmayanların TNF- α ve GLP-1 Düzeyi Arasındaki İlişki

	İntihar Girişimi Olanlar (n= 13)					İntihar Girişimi Olmayanlar (n=44)					P*
	Ort.	SS	Ortn.	Min.	Maks.	Ort.	SS	Ortn.	Min.	Maks.	
GLP-1	52,80	45,50	30,34	25	180	61,51	54,93	32,58	17,02	180	0,85
TNF-α	253,25	261,90	103,37	102	960	321,70	330,31	135,69	80	960	0,98

n: Sayı SS: Standard sapma Ort. Ortalama Ortn: Ortanca Min: Minimum Maks: Maksimum

*:Mann-Whitney U testi p:İstatistiksel anlamlılık değeri

5.7 TNF- α ve GLP-1'e cinsiyetin etkisinin değerlendirilmesi

Hasta grubunda hastaların cinsiyeti ile TNF- α ve GLP-1 düzeyleri incelenmiş ve bu karşılaştırma sonucuna göre kadın hastalarda TNF- α ortanca değeri (139,09 pg/mL), erkek hastalarda (128,95 pg/mL) olarak saptanmıştır. Cinsiyetler arasında TNF- α ortalama değerinin bu farklılığı istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p=0,34). GLP-1 ortanca değerleri kadın hastalarda (32,59 ng/mL), erkek hastalarda ise (28,79 ng/mL) olarak saptanmıştır. Cinsiyetler arasında GLP-1 değerinin bu farklılığı istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur(p= 0,44).(Tablo 9)

Tablo 9. Hasta Grubunda Cinsiyete Göre TNF- α ve GLP-1 Düzeyi Arasındaki İlişki

	Kadın(n=41)					Erkek(n=16)					P*
	Ort.	SS	Ortn.	Min.	Maks.	Ort.	SS	Ortn.	Min.	Maks.	
GLP-1	60,41	50,82	32,59	18	180	57,26	58,86	28,79	17,02	180	0,44
TNF-α	317,40	308,90	139,09	80	960	277,29	339,23	128,95	91	960	0,34

n:Sayı SS: Standard sapma Ort. Ortalama Ortn: Ortanca Min: Minimum Maks: Maksimum *:Mann-Whitney U Testi p:İstatistiksel anlamlılık değeri

6.TARTIŞMA

6.1 Sosyodemografik bulgular

Hasta ve kontrol grubunda yaş, medeni durum yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta grubundaki kadın katılımcıların erkek katılımcılardan fazla olduğu saptanmıştır. 15 ülkede yetişkinlerle (n > 72.000) yapılan bir çalışmada, yaşam boyu majör depresif bozukluk ve distimi görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre 1,9 kat daha yüksek bulunmuştur(9). Katılımcıların cinsiyet dağılımı GLP-1, TNF- α düzeylerinde karıştırıcı faktör olabileceği düşünülerek aralarındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmamızda cinsiyet ile GLP-1 ve TNF- α düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada GLP-1 düzeyleri açısından cinsiyetler arasında farklılık olmadığı saptanmıştır(108). Mevcut literatürde GLP-1 düzeylerinin cinsiyetler arasında farklılık bulunan bir çalışma yoktur. Büyük örneklemli bir çalışmada TNF- α düzeylerinin cinsiyetler arasında farklılık gösterilmemiştir(109). Güncel bir çalışmada TNF- α düzeyleri erkeklerde kadınlara göre yüksek bulunmuştur(110). Gruplar arasında sosyoekonomik düzeyi, eğitim düzeyi ve aile tipi yönünden anlamlı farklılık saptandı. Sosyoekonomik düzeyi, eğitim düzeyi ve aile tipi beslenme alışkanlığında farklılığa

sebepe olabilir ve beslenme alışkanlığı GLP-1 düzeyini etkileyebilir. Fakat hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda metabolik parametreler yönünden anlamlı farklılık saptanmamış olduğundan dolayı sosyoekonomik düzeyi, eğitim düzeyi ve aile tipi karıştırıcı faktör olarak değerlendirilmemiştir.

6.2 Metabolik parametreler

Çalışmamızda GLP-1 ve TNF- α düzeylerinde karıştırıcı faktör olarak metabolik parametrelerden AKŞ, HbA1c, Total Kolesterol, LDL, HDL, TG değerlerini hasta ve kontrol grubunda karşılaştırmalı inceledik. Bakılan metabolik parametrelerin tamamında hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı. Daha önceki çalışmalar, majör depresif bozukluk ile lipid profilleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir ve çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar bildirilmiştir (111, 112, 113).

6.3 TNF- α ile Majör Depresif bozukluk ve Semptom şiddeti ilişkisi

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda TNF- α düzeyleri ile majör depresif bozukluk semptom şiddeti arasındaki ilişkiyi inceledik. Hipotezimiz TNF- α ortalama düzeylerinin hasta grubunda daha yüksek olması ve TNF- α 'nın majör depresif bozuklukta semptom şiddetini ölçtüğümüz HAM-D skoru ile pozitif korelasyon olmasıydı. TNF- α ile majör depresif bozuklukta semptom şiddetini incelediğimizde aralarında negatif korelasyon saptadık. Hipotezimizi destekleyen bir çalışmada hem azalmış BDNF seviyeleri hem de beyindeki artmış TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri depresyon ile ilişkili bulunmuştur (114). Diğer yandan TNF- α 'nın artan gen ekspresyonu ile serotonin geri alım taşıyıcılarının upregülasyonuna neden olabileceği gösterilmiştir (115). Başka bir çalışmada TNF- α 'nın artmış seviyeleri, depresyonun patofizyolojisinde kilit bir rol oynadığı ve depresif hastalarda TNF- α antagonistin tedavide bir seçenek olabileceği gösterilmiştir (116). Güncel bir çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalığı ve CRP düzeyi yüksek olan hastalarda TNF- α antagonisti olan infliksimab tedavisi sonrası depresif semptomlarda belirgin azalma saptanmıştır (117). Fakat anti-TNF- α tedavisi ile duygudurum semptomlarındaki iyileşme arasında bir bağlantı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (118, 119). Bir meta-analiz çalışmasında TNF- α düzeyleri majör

depresif bozukluk hastalarında daha yüksek çıktığı görülmüştür (120). Literatürde TNF- α ile HAM-D ölçeği arasındaki ilişkiye dair birbiri ile tutarsız sonuçlar vardır. Bu tutarsızlığın sebebi çalışmamızda ilk kez majör depresif bozukluk tanısı almış hastaları dahil etmemiz olabilir. Bu çıkan sonucu çalışmamıza aldığımız hastaların hastalık belirtilerinin başlamasından ne kadar süre sonra tedavi için başvurduğunu tam olarak tespit edemememiz ve bu süreçte TNF- α düzeyinin çok değişken olabileceğine bağlıyoruz.

6.4 GLP-1 ile Majör Depresif Bozukluk ve Semptom Şiddeti İlişkisi

Çalışmamızda GLP-1 düzeyleri ile majör depresif bozukluk semptom şiddeti ilişkisini inceledik. Literatürde bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda GLP-1 ortalama düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük çıkmıştır. Bu sonuç hipotezimizi destekler nitelikte bir sonuçtur. Başka bir çalışmada bipolar bozukluk hastalarında GLP-1 ortalama düzeyi kontrol grubuna göre düşük çıkmış ve hastalık süresi arttıkça daha düşük çıkmasıyla ilişkili bulunmuştur (121). Hayvan modellerinde, GLP-1'in nöroprotektif ve anti-apoptotik etkiler gösterdiği ve GLP-1 reseptör agonistleri ile yapılan tedavinin öğrenme ve hafıza dahil bilişsel işlev ölçülerini iyileştirdiği ve depresif davranışları azalttığı gösterilmiştir (122). Başka bir çalışmada majör depresif bozukluğu olan hastaların ölüm sonrası beyin dokularında dorsolateral prefrontal korteks ve hipokampüste sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla GLP-1R mRNA ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (123). GLP-1 agonist tedavisi sonrası DM hastalarında depresif ve anksiyete semptomlarında gerileme görülmüştür (124). Yapılan bir çalışmada bir glp-1 agonisti olan duloglutid tedavisi sonrası DM hastalarda depresyondan koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (125). Başka bir çalışmada fluoksetin tedavisi sonrası GLP-1 düzeylerinde artış saptanmıştır (126). Farelerde yapılan bir çalışmada GLP-1 reseptörünün VTA'da uyarılmasının, ön-sinaptik bir etki mekanizması aracılığıyla dopaminerjik nöron aktivitesini artırabileceğini göstermektedir (127). GLP-1 in nöroprotektif etkisi dışında bir hayvan çalışmasında, GLP-1R aktivasyonunun alkol ya da diğer bağımlılık yapan ilaçlar tarafından aktive edilen mezolimbik yolaktaki dopamin

sistemini zayıflatabileceğini ve ödülle ilgili davranışları azaltabileceğini göstermiştir (128). Güncel bir vaka çalışmasında kokain kullanım bozukluğunda GLP-1 agonisti olan exenatid tedavisi sonrası vakalarda kokain aşermesinde ve depresif semptomlarda azalma gözlenmiştir (129). Bu çalışmalar GLP-1'in dopaminerjik yolak üzerinden etkilerinin de olabileceğini göstermiş oluyor. Dopaminerjik sistemin de majör depresif bozukluğun patofizyolojisinde rol aldığı ve GLP-1'in majör depresif bozukluktaki patofizyolojisinde etkili olduğunu destekleyen çalışmalardır. Daha önceki çalışmalardan GLP-1'in nörojenezi artırdığı, majör depresif bozuklukta hem dopaminerjik hem serotonerjik mekanizmalarında etkin rol aldığını değerlendirerek GLP-1'in majör depresif bozuklukta semptom şiddetini gösterebileceği hipotezini ortaya attık. Hipotezimiz olan GLP-1 ile HAM-D ölçeği arasındaki ilişkiyi inceledik. Hasta grubunda GLP-1 ile HAM-D ölçeği arasında negatif korelasyon saptadık. Çalışmamız GLP-1'in majör depresif bozuklukta semptom şiddeti ile ilişkili olabileceğini, majör depresif bozukluk patofizyolojisinde rol alabileceğini göstermektedir.

7. SONUÇLAR

Çalışmamız GLP-1'in majör depresif bozuklukta semptom şiddeti ile ilişkisi olabileceğini, patofizyolojisinde rol alabileceğini destekliyor. Çalışmamızdaki bulgular, majör depresif bozukluk patofizyolojisini anlayabilmemiz açısından önemli katkılar sunmakla birlikte daha geniş örneklem ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

8.KISITLILIKLAR

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem sayısının az olmasıdır. Hasta ve kontrol grubunun eğitim düzeyi arasında istatistiksel farklılık olmasının katılımcıların semptom şiddetini ifade etmelerinde fark yaratabileceğini düşünüyoruz. Daha geniş

örneklem ve benzer sosyodemografik özelliklere sahip katılımcılarla yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. Stanners, M. N., Barton, C. A., Shakib, S., & Winefield, H. R. (2014). Depression diagnosis and treatment amongst multimorbid patients: a thematic analysis. *BMC family practice*, 15, 1-6.

2. Rebosio, C., Balbi, M., Passalacqua, M., Ricciarelli, R., and Fedele, E. (2018). Presynaptic GLP-1 receptors enhance the depolarization-evoked release of glutamate and GABA in the mouse cortex and hippocampus. *Biofactors* 44, 148–157.

3. Lietzau, G., Magni, G., Kehr, J., Yoshitake, T., Candeias, E., Duarte, A. I., et al. (2020). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas prevent the progressive impairment of the nigrostriatal dopaminergic system induced by diabetes during aging. *Neurobiol. Aging* 89, 12–23.

4. Ma, K., Zhang, H., & Baloch, Z. (2016). Pathogenetic and therapeutic applications of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in major depressive disorder: a systematic review. *International journal of molecular sciences*, 17(5), 733.

5. García-García, M. L., Tovilla-Zárate, C. A., Villar-Soto, M., Juárez-Rojop, I. E., González-Castro, T. B., Genis-Mendoza, A. D., & Martínez-Magaña, J. J. (2022). Fluoxetine modulates the pro-inflammatory process of IL-6, IL-1 β and TNF- α levels in individuals with depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 307, 114317.

6. Zhang L.Y., Jin Q.Q., Hölscher C., Li L. Glucagon-like Peptide-1/Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Dual Receptor Agonist DA-CH5 Is Superior to Exendin-4 in Protecting Neurons in the 6-Hydroxydopamine Rat Parkinson Model. *Neural Regen. Res.* 2021;16:1660–1670.

7. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. 11th ed. Bozkurt A, editor. Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins. Ankara; 2016. 347–387 p.

8. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 13. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara; 2015. 261–326 p.

9. American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5. 5th ed. American Journal of Psychiatry. 2013.

10. Kaplan, H.I. and B.J. Sadock, Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences clinical psychiatry: Williams & Wilkins Co. 2018

11. Stein, D., D. Kupfer, and A. Schatzberg, Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. Goodwin RD, Jacobi F, Bittner A ve ark.(editors). T Oral (Çeviren) İstanbul: Sigma Publishing: p. 33-54.

12. Organization, W.H., The global burden of disease: 2004 update. 2008: World Health Organization. 26. Sadock, B.J. and V.A. Sadock, Kaplan & Sadock's concise textbook of clinical psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins. 2008

13. Erol, N. and Z. Şimsek, Çocuk ve Gençlerde Ruh Sağlığı: Yeterlik Alanları, davranış ve duygusal sorunların dağılımı. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu, TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Eksen Tanıtım Ltd. Şti. Ankara, 1998: p. 25-75.

14. Pedersen, C.B., et al., A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA psychiatry*, 2014. 71(5): p. 573-581.

15. Seedat, S., et al., Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. Archives of general psychiatry, 2009. 66(7): p. 785-795.
16. Zunszain, P.A., et al., Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2011. 35(3): p. 722-729.
17. Albayrak, E.Ö. and M.E. Ceylan, Depresyon etiyolojisiinde nörobiyolojik etkenler. Düşünen Adam, 2004. 17(1): p. 27-33.
18. Sadock, B.J. and V.A. Sadock, Kaplan & Sadock's concise textbook of clinical psychiatry. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
19. Buckley, N.A., A.H. Dawson, and G.K. Isbister, Serotonin syndrome. Bmj, 2014. 348.
20. Richelson, E. Pharmacology of antidepressants. in Mayo Clinic Proceedings. 2001. Elsevier.
21. Stahl, S.M., Depression and bipolar disorder: Stahl's essential psychopharmacology. 2008: Cambridge University Press.
22. Nutt, D.J., D.S. Baldwin, and A.H. Clayton, The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. Journal of Clinical Psychiatry, 2006. 67: p. 3
23. Nutt, D.J., D.S. Baldwin, and A.H. Clayton, The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. Journal of Clinical Psychiatry, 2006. 67: p. 3.

24. Watt, D.F. and J. Panksepp, Depression: An evolutionarily conserved mechanism to terminate separation distress? A review of aminergic, peptidergic, and neural network perspectives. *Neuropsychanalysis*, 2009. 11(1): p. 7-51.
25. Iadarola, N.D., et al., Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. *Therapeutic advances in chronic disease*, 2015. 6(3): p. 97-114.
26. Dranovsky, A., Picchini, A. M., Moadel, T., Sisti, A. C., Yamada, A., Kimura, S., et al. (2011). Experience dictates stem cell fate in the adult hippocampus. *Neuron* 70, 908–923.
27. Schmidt-Hieber, C., Jonas, P., and Bischofberger, J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. 2004. *Nature* 429, 184–187.
28. Tanti, A., and Belzung, C. Hippocampal neurogenesis: a biomarker for depression or antidepressant effects? Methodological considerations and perspectives for future research. *Cell Tissue Res.* 2013. 354, 203–219.
29. Price, J. L., and Drevets, W. C. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 35,2010. 192–216.
30. Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L., and Charney, D. S. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *Am. J. Psychiatry* 157, 115–118.
31. Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A., and Gado, M. H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J. Neurosci.* 19, 5034–5043.

32. Smitha, J. S., Roopa, R., Sagar, B. K., Kutty, B. M., and Andrade, C. (2014). Images in electroconvulsive therapy: ECS dose-dependently increases cell proliferation in the subgranular region of the rat hippocampus. *J. ECT* 30, 193–194.
33. Hill, A. S., Sahay, A., and Hen, R. (2015). Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors. *Neuropsychopharmacology* 40, 2368–2378.
34. Ge, S., Goh, E. L., Sailor, K. A., Kitabatake, Y., Ming, G. L., and Song, H. (2006). GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* 439, 589–593.
35. Jha, S., Rajendran, R., Fernandes, K. A., and Vaidya, V. A. (2008). 5-HT_{2A/2C} receptor blockade regulates progenitor cell proliferation in the adult rat hippocampus. *Neurosci. Lett.* 441, 210–214.
36. Tran, P. B., Banisadr, G., Ren, D., Chenn, A., and Miller, R. J. (2007). Chemokine receptor expression by neural progenitor cells in neurogenic regions of mouse brain. *J. Comp. Neurol.* 500, 1007–1033.
37. Bertilsson, G., Patrone, C., Zachrisson, O., Andersson, A., Danneus, K., Heidrich, J., et al. (2008). Peptide hormone exendin-4 stimulates subventricular zone neurogenesis in the adult rodent brain and induces recovery in an animal model of Parkinson's disease.
38. Lee, Y. S., Park, M. S., Choung, J. S., Kim, S. S., Oh, H. H., Choi, C. S., et al. (2012). Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes. *Diabetologia* 55, 2456–2468.
39. Holscher, C. (2014). Central effects of GLP-1: new opportunities for treatments of neurodegenerative diseases.

40. Sango, K., and Utsunomiya, K. (2015). Efficacy of glucagon-like peptide-1 mimetics for neural regeneration. *Neural Regener. Res.* 10, 1723–1724.
41. Isacson, R., Nielsen, E., Dannaus, K., Bertilsson, G., Patrone, C., Zachrisson, O., et al. (2011). The glucagon-like peptide 1 receptor agonist exendin-4 improves reference memory performance and decreases immobility in the forced swim test. *Eur. J. Pharmacol.* 650, 249–255.
42. Cai, H. Y., Holscher, C., Yue, X. H., Zhang, S. X., Wang, X. H., Qiao, F., et al. (2014). Lixisenatide rescues spatial memory and synaptic plasticity from amyloid beta protein-induced impairments in rats. *Neuroscience* 277, 6–13.
43. Petrik, D., Jiang, Y., Birnbaum, S. G., Powell, C. M., Kim, M. S., Hsieh, J., et al. (2012). Functional and mechanistic exploration of an adult neurogenesis-promoting small molecule. *FASEB J.* 26, 3148–3162.
44. Deng, W., Saxe, M. D., Gallina, I. S., and Gage, F. H. (2009). Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain. *J. Neurosci.* 29, 13532–13542.
45. Wang, J. W., David, D. J., Monckton, J. E., Battaglia, F., and Hen, R. (2008). Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J. Neurosci.* 28, 1374–1384.
46. Zhang, R. L., Zhang, Z. G., and Chopp, M. (2008). Ischemic stroke and neurogenesis in the subventricular zone. *Neuropharmacology* 55, 345–352.
47. Darsalia, V., Mansouri, S., Ortsater, H., Olverling, A., Nozadze, N., Kappe, C., et al. (2012). Glucagon-like peptide-1 receptor activation reduces ischaemic brain damage following stroke in Type 2 diabetic rats. *Clin. Sci. (Lond.)* 122, 473–483.

48. McGovern, S. F., Hunter, K., and Holscher, C. (2012). Effects of the glucagon-like polypeptide-1 analogue (Val8)GLP-1 on learning, progenitor cell proliferation and neurogenesis in the C57B/16 mouse brain. *Brain Res.* 1473, 204–213.
49. Porter, W. D., Flatt, P. R., Holscher, C., and Gault, V. A. (2013). Liraglutide improves hippocampal synaptic plasticity associated with increased expression of Mash1 in ob/ob mice. *Int. J. Obes. (Lond.)* 37, 678–684.
50. Parthasarathy, V., and Holscher, C. (2013a). Chronic treatment with the GLP1 analogue liraglutide increases cell proliferation and differentiation into neurons in an AD mouse model. *PLoS One* 8, e58784.
51. Lennox, R., Porter, D. W., Flatt, P. R., Holscher, C., Irwin, N., and Gault, V. A. (2014). Comparison of the independent and combined effects of sub-chronic therapy with metformin and a stable GLP-1 receptor agonist on cognitive function, hippocampal synaptic plasticity and metabolic control in high-fat fed mice. *Neuropharmacology* 86, 22–30.
52. Wang, Y. H., Liou, K. T., Tsai, K. C., Liu, H. K., Yang, L. M., Chern, C. M., et al. (2018). GSK-3 inhibition through GLP-1R allosteric activation mediates the neurogenesis promoting effect of P7C3 after cerebral ischemic/reperfusional injury in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 357, 88–105.
53. Li, Y., Tweedie, D., Mattson, M. P., Holloway, H. W., and Greig, N. H. (2010). Enhancing the GLP-1 receptor signaling pathway leads to proliferation and neuroprotection in human neuroblastoma cells. *J. Neurochem.* 113, 1621–1631.
54. Salcedo, I., Tweedie, D., Li, Y., and Greig, N. H. (2012). Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *Br. J. Pharmacol.* 166, 1586–1599.
55. Duman, R. S., Nakagawa, S., and Malberg, J. (2001). Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 25, 836–844.

56. Toni, N., Teng, E. M., Bushong, E. A., Aimone, J. B., Zhao, C., Consiglio, A., et al. (2007). Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus. *Nat. Neurosci.* 10, 727–734.
57. Boldrini, M., Underwood, M. D., Hen, R., Rosoklija, G. B., Dwork, A. J., John Mann, J., et al. (2009). Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 34, 2376–2389.
58. Denny, C. A., Burghardt, N. S., Schachter, D. M., Hen, R., and Drew, M. R. (2012). 4- to 6-week-old adult-born hippocampal neurons influence novelty-evoked exploration and contextual fear conditioning. *Hippocampus* 22, 1188–1201.
59. Anacker, C., Zunszain, P. A., Cattaneo, A., Carvalho, L. A., Garabedian, M. J., Thuret, S., et al. (2011). Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Mol. Psychiatry* 16, 738–750.
60. Mendez-David, I., Hen, R., Gardier, A. M., and David, D. J. (2013). Adult hippocampal neurogenesis: an actor in the antidepressant-like action. *Ann. Pharm. Fr.* 71, 143–149.
61. Weina, H., Yuhu, N., Christian, H., Birong, L., Feiyu, S., and Le, W. (2018). Liraglutide attenuates the depressive- and anxiety-like behaviour in the corticosterone induced depression model via improving hippocampal neural plasticity. *Brain Res.* 1694, 55–62.
62. Cuomo, A., Bolognesi, S., Goracci, A., Ciuoli, C., Beccarini Crescenzi, B., Maina, G., et al. (2018). Feasibility, Adherence and Efficacy of Liraglutide Treatment in a Sample of Individuals With Mood Disorders and Obesity. *Front. Psychiatry* 9, 784.
63. Williams, L. M. (2016). Precision psychiatry: a neural circuit taxonomy for depression and anxiety. *Lancet Psychiatry* 3, 472–480.

- 64: Perlman, G., Simmons, A. N., Wu, J., Hahn, K. S., Tapert, S. F., Max, J. E., et al. (2012). Amygdala response and functional connectivity during emotion regulation: a study of 14 depressed adolescents. *J. Affect. Disord.* 139, 75–84.
65. Zeng, L. L., Shen, H., Liu, L., Wang, L., Li, B., Fang, P., et al. (2012). Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: a multivariate pattern analysis. *Brain* 135, 1498–1507.
66. Kang, H. J., Voleti, B., Hajszan, T., Rajkowska, G., Stockmeier, C. A., Licznarski, P., et al. (2012). Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nat. Med.* 18, 1413–1417.
67. Zhao, J., Bao, A. M., Qi, X. R., Kamphuis, W., Luchetti, S., Lou, J. S., et al. (2012). Gene expression of GABA and glutamate pathway markers in the prefrontal cortex of non-suicidal elderly depressed patients. *J. Affect. Disord.* 138, 494– 502.
68. Duric, V., Banasr, M., Stockmeier, C. A., Simen, A. A., Newton, S. S., Overholser, J. C., et al. (2013). Altered expression of synapse and glutamate related genes in postmortem hippocampus of depressed subjects. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 16, 69– 82.
69. McEwen, B. S., Eiland, L., Hunter, R. G., and Miller, M. M. (2012). Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology* 62, 3–12.
70. Morrison, J. H., and Baxter, M. G. (2012). The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 240–250.
71. Duman, R. S., and Voleti, B. (2012). Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid acting agents. *Trends Neurosci.* 35, 47–56.

72. Yuen, E. Y., Wei, J., Liu, W., Zhong, P., Li, X., and Yan, Z. (2012). Repeated stress causes cognitive impairment by suppressing glutamate receptor expression and function in prefrontal cortex. *Neuron* 73, 962–977.

73. Duric, V., Banasr, M., Licznarski, P., Schmidt, H. D., Stockmeier, C. A., Simen, A. A., et al. (2010). A negative regulator of MAP kinase causes depressive behavior. *Nat. Med.* 16, 1328–1332.

74. Son, H., Banasr, M., Choi, M., Chae, S. Y., Licznarski, P., Lee, B., et al. (2012). Neuritin produces antidepressant actions and blocks the neuronal and behavioral deficits caused by chronic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 11378–11383.

75. Collingridge, G. L., Peineau, S., Howland, J. G., and Wang, Y. T. (2010). Long-term depression in the CNS. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 459–473.

76. Li, X., and Jope, R. S. (2010). Is glycogen synthase kinase-3 a central modulator in mood regulation? *Neuropsychopharmacology* 35, 2143–2154.

77. Wilkinson, M. B., Dias, C., Magida, J., Mazei-Robison, M., Lobo, M., Kennedy, P., et al. (2011). A novel role of the WNT-dishevelled-GSK3 β signaling cascade in the mouse nucleus accumbens in a social defeat model of depression. *J. Neurosci.* 31, 9084–9092.

78. Karpova, N. N., Pickenhagen, A., Lindholm, J., Tiraboschi, E., Kuleshkaya, N., Agustsdottir, A., et al. (2011). Fear erasure in mice requires synergy between antidepressant drugs and extinction training. *Science* 334, 1731–1734.

79. Bath, K. G., Jing, D. Q., Dincheva, I., Neeb, C. C., Pattwell, S. S., Chao, M. V., et al. (2012). BDNF Val66Met impairs fluoxetine-induced enhancement of adult hippocampus plasticity. *Neuropsychopharmacology* 37, 1297–1304.

80. Hoeffler, C. A., and Klann, E. (2010). mTOR signaling: at the crossroads of plasticity, memory and disease. *Trends Neurosci.* 33, 67–75.

81. Jourdi, H., Hsu, Y. T., Zhou, M., Qin, Q., Bi, X., and Baudry, M. (2009). Positive AMPA receptor modulation rapidly stimulates BDNF release and increases dendritic mRNA translation. *J. Neurosci.* 29, 8688–8697.
82. Bulbena, A., and Berrios, G. E. (1986). Pseudodementia: facts and figures. *Br. J. Psychiatry* 148, 87–94.
83. Kohler, S., Thomas, A. J., Barnett, N. A., and O'brien, J. T. (2010). The pattern and course of cognitive impairment in late-life depression. *Psychol. Med.* 40, 591– 602.
84. Byers, A. L., Covinsky, K. E., Barnes, D. E., and Yaffe, K. (2012). Dysthymia and depression increase risk of dementia and mortality among older veterans. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 20, 664–672.
85. Tsai, J., and Rosenheck, R. A. (2016). US Veterans' Use Of VA Mental Health Services And Disability Compensation Increased From 2001 To 2010. *Health Aff. (Millwood)* 35, 966–973.
86. Zhang, K., Zhu, Y., Zhu, Y., Wu, S., Liu, H., Zhang, W., et al. (2016). Molecular, Functional, and Structural Imaging of Major Depressive Disorder. *Neurosci. Bull.* 32, 273–285.
87. Coplan, J. D., Syed, S., Perera, T. D., Fulton, S. L., Banerji, M. A., Dwork, A. J., et al. (2014). Glucagon-like peptide-1 as predictor of body mass index and dentate gyrus neurogenesis: neuroplasticity and the metabolic milieu. *Neural Plast.* 2014, 917981.
88. He, W., Tian, X., Lv, M., and Wang, H. (2018). Liraglutide Protects Neurite Outgrowth of Cortical Neurons Under Oxidative Stress through Activating the Wnt Pathway. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 27, 2696–2702.
89. Gault, V. A., Lennox, R., and Flatt, P. R. (2015). Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves recognition memory, oxidative stress and hippocampal

neurogenesis and upregulates key genes involved in cognitive decline. *Diabetes Obes. Metab.* 17, 403–413.

90. Luciani, P., Deledda, C., Benvenuti, S., Cellai, I., Squecco, R., Monici, M., et al. (2010). Differentiating effects of the glucagon-like peptide-1 analogue exendin4 in a human neuronal cell model. *Cell Mol. Life Sci.* 67, 3711–3723.

91. Korol, S. V., Jin, Z., Babateen, O., and Birnir, B. (2015). GLP-1 and exendin-4 transiently enhance GABAA receptor-mediated synaptic and tonic currents in rat hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Diabetes* 64, 79–89.

92. Gault, V. A., Porter, W. D., Flatt, P. R., and Holscher, C. (2010). Actions of exendin-4 therapy on cognitive function and hippocampal synaptic plasticity in mice fed a high-fat diet. *Int. J. Obes. (Lond.)* 34, 1341–1344.

93. McClean, P. L., Parthasarathy, V., Faivre, E., and Holscher, C. (2011). The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 31, 6587–6594.

94. Abbas, T., Faivre, E., and Holscher, C. (2009). Impairment of synaptic plasticity and memory formation in GLP-1 receptor KO mice: Interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Behav. Brain Res.* 205, 265–271.

95. During, M. J., Cao, L., Zuzga, D. S., Francis, J. S., Fitzsimons, H. L., Jiao, X., et al. (2003). Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat. Med.* 9, 1173–1179.

96. Anderberg, R. H., Richard, J. E., Hansson, C., Nissbrandt, H., Bergquist, F., and Skibicka, K. P. (2016). GLP-1 is both anxiogenic and antidepressant; divergent effects of acute and chronic GLP-1 on emotionality. *Psychoneuroendocrinology* 65, 54–66.

97. Smith, K. J., Au, B., Ollis, L., and Schmitz, N. (2018). The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: A systematic review and meta-analysis. *Exp. Gerontol.* 102, 109– 132.

98. Haapakoski, R., Ebmeier, K. P., Alenius, H., and Kivimäki, M. (2016). Innate and adaptive immunity in the development of depression: An update on current knowledge and technological advances. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 66.

99. Dobrian, A. D., Ma, Q., Lindsay, J. W., Leone, K. A., Ma, K., Coben, J., et al. (2011). Dipeptidyl peptidase IV inhibitor sitagliptin reduces local inflammation in adipose tissue and in pancreatic islets of obese mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 300, E410–E421.

100. Dobrian, A. D., Ma, Q., Lindsay, J. W., Leone, K. A., Ma, K., Coben, J., et al. (2011). Dipeptidyl peptidase IV inhibitor sitagliptin reduces local inflammation in adipose tissue and in pancreatic islets of obese mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 300, E410–E421.

101. Akarte, A. S., Srinivasan, B. P., Gandhi, S., and Sole, S. (2012). Chronic DPP-IV inhibition with PKF-275-055 attenuates inflammation and improves gene expressions responsible for insulin secretion in streptozotocin induced diabetic rats. *Eur. J. Pharm. Sci.* 47, 456–463.

102. First, M. B., Williams, J. B., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2016). User's guide for the SCID-5-CV Structured Clinical Interview for DSM-5® disorders: Clinical version. American Psychiatric Publishing, Inc..

103. Elbir, M., Alp Topbaş, Ö., Bayad, S., Kocabaş, T., Topak, O. Z., Çetin, Ş. & Aydemir, Ö. (2019). DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 30(1).

104. Hamilton, M. (1960). The Hamilton Depression Scale—accelerator or break on antidepressant drug discovery. *Psychiatry*, 23(1), 56-62.
105. Akdemir, A., Türkçapar, M. H., Örsel, S. D., Demirergi, N., Dag, I., & Özbay, M. H. (2001). Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive psychiatry*, 42(2), 161-165.
106. Hamilton, M. A. X. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British journal of medical psychology*.
107. MK, Y. (1998). Hamilton anxiety rating scale: interrater reliability and validity study. *Turk J Psychiatry*, 9, 114-117.
108. McKay, N. J., Giorgianni, N. R., Czajka, K. E., Brzyski, M. G., Lewandowski, C. L., Hales, M. L., & Mietlicki-Baase, E. G. (2021). Plasma levels of ghrelin and GLP-1, but not leptin or amylin, respond to a psychosocial stressor in women and men. *Hormones and Behavior*, 134, 105017.
109. Haack, M., Hinze-Selch, D., Fenzel, T., Kraus, T., Kühn, M., Schuld, A., & Pollmächer, T. (1999). Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *Journal of psychiatric research*, 33(5), 407-418.
110. Omeear, H. (2023). Novel SNPs of TNF- α and IL-6 that regulate serum level in obese patients. *J Biomed Biochem*, 2(1), 7-20.
111. Li, H., Zhang, X., Sun, Q., Zou, R., Li, Z., & Liu, S. (2020). Association between serum lipid concentrations and attempted suicide in patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *PLoS One*, 15(12), e0243847.
112. Wei, Y. G., Cai, D. B., Liu, J., Liu, R. X., Wang, S. B., Tang, Y. Q., ... & Wang, F. (2020). Cholesterol and triglyceride levels in first-episode patients with major

depressive disorder: A meta-analysis of case-control studies. *Journal of Affective Disorders*, 266, 465-472.

113. Wang, X., Yang, L., Liu, J., Kang, C., Zheng, Y., Qiu, S., ... & Zhang, X. (2022). Association of serum lipid levels with psychotic symptoms in first-episode and drug naïve outpatients with major depressive disorder: a large-scale cross-sectional study. *Journal of Affective Disorders*, 297, 321-326.

114. Fasick, V., Spengler, R. N., Samankan, S., Nader, N. D., & Ignatowski, T. A. (2015). The hippocampus and TNF: Common links between chronic pain and depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 53, 139-159.

115. Malynn, S., et al., The pro-inflammatory cytokine TNF- α regulates the activity and expression of the serotonin transporter (SERT) in astrocytes. *Neurochemical research*, 2013. 38(4): p. 694-704.

116. Meroni, P. L., Valentini, G., Ayala, F., Cattaneo, A., & Valesini, G. (2015). New strategies to address the pharmacodynamics and pharmacokinetics of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors: A systematic analysis. *Autoimmunity Reviews*, 14(9), 812-829.

117. Çataltepe, E., Ekmen, N., & Cindoruk, M. (2023). Comparison of depression and anxiety in inflammatory bowel patients treated with anti-TNF or immune modulators. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 40(1), 47-51.

118. Bavaresco, D. V., Uggioni, M. L. R., Ferraz, S. D., Marques, R. M. M., Simon, C. S., Dagostin, V. S., & da Rosa, M. I. (2020). Efficacy of infliximab in treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 188, 172838.

119. McIntyre, R. S., Subramaniapillai, M., Lee, Y., Pan, Z., Carmona, N. E., Shekotikhina, M., & Mansur, R. B. (2019). Efficacy of adjunctive infliximab vs placebo in the treatment of adults with bipolar I/II depression: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 76(8), 783-790.

120. Osimo, E. F., Pillinger, T., Rodriguez, I. M., Khandaker, G. M., Pariante, C. M., & Howes, O. D. (2020). Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of regional differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 901–909.
121. Erşan, S., & Kurt, A. (2021). Evaluation of glucagon-like peptide-1, adipon, and desnutrin levels and related factors in patients with bipolar disorder. *Alpha Psychiatry*, 22(1), 1.
122. Rosso, G., Cattaneo, A., Zanardini, R., Gennarelli, M., Maina, G., & Bocchio-Chiavetto, L. (2015). Glucose metabolism alterations in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 184, 293-298.
123. McIntyre, R. S., Powell, A. M., Kaidanovich-Beilin, O., Soczynska, J. K., Alsuwaidan, M., Woldeyohannes, H. O., ... & Gallagher, L. A. (2013). The neuroprotective effects of GLP-1: possible treatments for cognitive deficits in individuals with mood disorders. *Behavioural brain research*, 237, 164-171.
124. Mansur, R. B., Fries, G. R., Trevizol, A. P., Subramaniapillai, M., Lovshin, J., Lin, K., ... & McIntyre, R. S. (2019). The effect of body mass index on glucagon-like peptide receptor gene expression in the post mortem brain from individuals with mood and psychotic disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 29(1), 137-146.
125. Tsai, W. H., Sung, F. C., Chiu, L. T., Shih, Y. H., Tsai, M. C., & Wu, S. I. (2022). Decreased Risk of Anxiety in Diabetic Patients Receiving Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Frontiers in pharmacology*, 13, 765446.
126. Ripken, D., van der Wielen, N., Wortelboer, H. M., Meijerink, J., Witkamp, R. F., & Hendriks, H. F. (2016). Nutrient-induced glucagon like peptide-1 release is modulated by serotonin. *The Journal of nutritional biochemistry*, 32, 142-150.

127. Mietlicki-Baase, E. G., Ortinski, P. I., Rupprecht, L. E., Olivos, D. R., Alhadeff, A. L., Pierce, R. C., & Hayes, M. R. (2013). The food intake-suppressive effects of glucagon-like peptide-1 receptor signaling in the ventral tegmental area are mediated by AMPA/kainate receptors. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 305(11), E1367-E1374.
128. Jerlhag E. Gut-brain axis and addictive disorders: a review with focus on alcohol and drugs of abuse. *Pharmacol Therapeut*. 2019;196:1–14.
129. Yamine, L., Balderas, J. C., Weaver, M. F., & Schmitz, J. M. (2023). Feasibility of Exenatide, a GLP-1R Agonist, for Treating Cocaine Use Disorder: A Case Series Study. *Journal of Addiction Medicine*, 10-1097.

10. EKLER

10.1 Onam Formu

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Hasta ve kontrol grubu için)

Sizi BAÜN Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D.'de yürütülen “Yeni tanı almış Major Depresif Bozukluk Hastalarında Glukagon-Like-Peptid 1(GLP-1), TNF- α Düzeyi ve Metabolik Parametrelerin Semptom Şiddeti ile İlişkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahibsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu çalışma için gerekli tüm masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için Dr. Muhammet İkbâl GÜNGÖR ile günün 24 saatinde erişime geçebilirsiniz. (Telefon No:0 532 248 11 40)

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu çalışmanın amacı “Yeni Tanı Almış Major Depresif Bozukluk Hastalarında Glukan-Like-Peptid 1(GLP-1), TNF- α Düzeyi ve Metabolik Parametrelerin Semptom Şiddeti ile İlişkisinin incelenmesidir. Çalışmada kullanılacak yöntem aşağıda açıklanmıştır.

Buna göre;

Çalışma süresince Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran yatarak ya da ayaktan tedavi gören, çalışma ölçütlerine uyan, Depresif bozukluk tanılı yazılı onamı alınmış 80 hasta 80 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınacaktır. Hastalara Sosyodemografik Veri Formu, Hamilton depresyon ölçeği, Hamilton anksiyete ölçeği uygulanacaktır. Kan örnekleri alınacaktır ve GLP-1, TNF- α , HbA1c, AKŞ, HDL,LDL, Total kolesterol, TG düzeylerine bakılacaktır.

Değerlendirme sonucunda; Sosyodemografik Veri Formu, Hamilton depresyon ölçeği, Hamilton anksiyete ölçeği , GLP-1ve TNF- α düzeyleri arasında karşılaştırma yapılacak ve sonrasında anlamlı olan değerlerin prediktif güçleri analiz edilecektir.

Siz bu araştırmanın gönüllü grubu içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmada oluşturulacak farklı gruplardan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabilmektedir.

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(Hasta ve kontrol grubu için)

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasımın bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün(Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının (Doktorun)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

10.2 Sosyodemografik Veri Formu

Adı soyadı (adının ilk 3 harfi, soyadının ilk 3 harfi): _____

Cinsiyeti: (1)Erkek (2)Kadın

Yaşı: _____

Eğitimi: (1)OY (2)İlkokul (3)Ortaokul (4)Lise (5)Üniversite

Medeni durum: (1)Bekar (2)Evli (3)Boşanmış/ayrı (4)Dul

Meslek: (0)İşsiz (1)Ev hanımı (2)Memur (3)İşçi (4)Serbest (5)Çiftçi (6)Emekli

Aile tipi: (1)Çekirdek (2)Geniş (3)Diğer:.....

Sosyoekonomik düzey: (1)Üst (2)Orta (3)Alt

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastalık süresi (yıl cinsinden, birden küçükse 1 olarak belirtin): _____

Bu dönemin süresi (ay cinsinden): _____

Geçirilen dönem: (1) ilk atak (2) rekürren

Hastaneye yatış sayısı: ____

Öyküde intihar girişimi: (1) yok (2) var



10.3 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

- 1. Depresif ruh hali-----** (Keder, umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik)
- 0.** Yok
1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.
- 2. Suçluluk duyguları-----**
- 0.** Yok
1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.
- 3. İntihar-----**
- 0.** Yok
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).
- 4. Uykuya dalamamak-----**
- 0.** Herhangi bir sorunu yok.
1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor.
- 5. Gece yarısı uyanmak-----**
- 0.** Herhangi bir sorunu yok.
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).
- 6. Sabah erken uyanmak-----**
- 0.** Herhangi bir sorunu yok.
1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.
- 7. Çalışma ve aktiviteler-----**
- 0.** Herhangi bir sorunu yok.
1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yarımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

8. Retardasyon-----

(Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşması normal.

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
4. Tam stuporda.

9. Ajitasyon-----

0. Yok.

1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırtıyor.

10. Psikik anksiyete-----

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Sübjektif gerilim ve iritabilite.
2. Küçük şeylere üzümlüyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik anksiyete-----

0. Yok.

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

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:

Gastrointestinal: Ağz kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solumumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme
Sık idrara çıkma
Terleme

12. Somatik semptomlar-----

Gastrointestinal

0. Yok.

1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13. Somatik semptomlar-----

Genel

0. Yok.

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

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

0. Yok.

1. Hafif.
2. Şiddetli.
3. Anlaşılamadı

15. Hipokondriyaklık-----

0. Yok.

1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyaklık delüzyonları.

16. Zayıflama-----

(A ya da B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok.

1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama.
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrisi tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

0. Haftada 0.5 kg dan daha az zayıflama.

1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17. Durumu hakkında görüşü---

0. Hasta ve depresyonda olduğunu bilincinde.

1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklerle, virtüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

10.4 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

Ek 2: HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-A)

(0) Yok

(1) Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)

(2) Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)

(3) Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)

(4) Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirici)

Birini İşaretleyin

1. ANKSİYETELİ MİZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, iritabilite.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

6. DEPRESİF MİZAÇ: İlgi yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

7. BEDENSEL: (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

8. SOMATİK: (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

9. KARDİYOYASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

10. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

13. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

14. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzozfalmus.

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4

TOPLAM:

PSİŞİK:

SOMATİK

(1,2,3,5,6)

(4,7,8,9,10,11,12,13)

10.5 Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Yeni Tanı Almış Major Depresif Bozukluk Hastalarında Glugakn-Like Peptide-1 (GLP-1) TNF-& Düzeyi ve Metabolik Parametrelerin Semptom Şiddeti İle ilişkisinin Değerlendirilmesi"		
-----------------------	--	--	--

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRESİ:	Çağış Yerleşkesi Uşak Yolu Üzeri, 10145 BALIKESİR		
	TELEFON	266 612 14 61-216707		
	FAKS			
	E-POSTA	bauklinetik@gmail.com		

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Nazan DOLAPOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BALIKESİR (BAÜN TIP FAKÜLTESİ)			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐		

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Yeni Tanı Almış Major Depresif Bozukluk Hastalarında Glugakn-Like Peptide-1 (GLP-1) TNF-& Düzeyi ve Metabolik Parametrelerin Semptom Şiddeti İle ilişkisinin Değerlendirilmesi"			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
	DİĞER:	☐			
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/125	Tarih:26.10.2022		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden izin alınması şartıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	
Prof.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Oğuzhan KORKUT	Tıbbi Farmakoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa ÇOLAK	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Uzm.Dr.Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Balıkesir KEAS Organize Sanayi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Av.Erman ARDA	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	Balıkesir Sağlık Uygulama ve Arş.Hast.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Serhat ALDEMİR	Emekli		E ☒	K ☐	E ☐	H ☒

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.