

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA
KARDİYOVASKÜLER RİSK VE İNFLAMATUAR
SÜREÇLER İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fatih Özel

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA
KARDİYOASKÜLER RİSK VE İNFLAMATUAR
SÜREÇLER İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fatih Özel

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI

Prof. Dr. Behice Elif Onur Aysevener

Doç. Dr. Neşe Direk Tecirli

Bu araştırma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 218S271 proje numarasıyla desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TEŞEKKÜR.....	VII
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Depresyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	6
2.2. Depresyon Patogenezi.....	7
2.2.1. Monoamin hipotezi.....	7
2.2.2. Nöroendokrin değişiklikler.....	8
2.2.3. Nöroplastisite ve nöroenez ile ilişkili değişiklikler.....	9
2.2.4. Yapısal ve fonksiyonel beyin değişiklikleri.....	10
2.2.5. Genetik ve epigenetik faktörler.....	11
2.2.6. Nörosteroidler, nöropeptitler ve diğer nörotransmitterler.....	12
2.2.7. Ödül yolağı ile ilişkili değişiklikler.....	12
2.3. Depresyon ile Vasküler Hastalıklar İlişkisi ve Vasküler Depresyon Hipotezi.....	13
2.4. Depresyon Patogenezinde İnflamasyonun Rolü.....	15
2.4.1. İnflamazomlar ve NLRP3 inflamazom kompleksi.....	18
2.4.2. NLRP3 inflamazomu ile depresyon ilişkisi.....	20
2.4.3. NLRP3 inflamazomu ile diğer psikiyatrik bozuklukların ilişkisi.....	22
2.4.4. NLRP3 inflamazomu ile kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların ilişkisi...22	

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Araştırmanın Dizaynı ve Örneklem.....	23
3.2. Veri Toplama Araçları.....	24
3.2.1. Veri kayıt formu.....	24
3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme.....	25
3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu İçin Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu.....	25
3.2.4. Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru.....	25
3.3. Laboratuvar Yöntemleri.....	26
3.3.1. Kan örneklerinin alınması ve saklanması.....	26
3.3.2. PMKH izolasyonu.....	26
3.3.3. RNA izolasyonu.....	27
3.3.4 cDNA sentezi ve kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR).....	27
3.3.5. ELISA assay.....	28
3.4. İstatistiksel Analiz.....	29
3.5. Etik Kurul Onayı.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Sosyodemografik Özellikler.....	31
4.2. Tıbbi Özgeçmiş ve Soygeçmiş ile İlgili Özellikler.....	31
4.3. Depresyon Hastalarının Klinik Özellikleri.....	33
4.4. Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları ile İlgili Özellikler.....	34
4.5. NLRP3, ASC, Kaspaz-1, NEK7 mRNA Ekspresyonları ve IL-1 β Düzeyleri ile İlgili Özellikler.....	35
4.6. NLRP3 İnflamazomunu Oluşturan Bileşenlerin ve NEK7'nin mRNA Ekspresyonları ile Depresyon İlişkisi.....	36

4.7. Plazma IL-1 β Düzeyi ile Depresyon İlişkisi.....	37
4.8. NLRP3 İnflamazomunu Oluşturan Bileşenlerin ve NEK7'nin mRNA Ekspresyonları, Plazma IL-1 β Düzeyleri, Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları ile HDDÖ Skorları ve Atipi İndeksleri Arasındaki Korelasyonlar.....	38
4.9. NLRP3 İnflamazomunu Oluşturan Bileşenlerin ve NEK7'nin mRNA Ekspresyonları, Plazma IL-1 β Düzeyleri ile Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları Arasındaki Korelasyonlar.....	39
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR.....	50
EKLER.....	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Depresyon hastaları ve sağlıklı kişilerin sosyodemografik özelliklerinin tanımlayıcı analizleri.....	31
Tablo 2	Depresyon hastalarının ve sağlıklı kişilerin tıbbi özgeçmişleri ve soygeçmişleri ile ilgili özelliklerin tanımlayıcı analizleri.....	32
Tablo 3	Depresyon hastalarının klinik özelliklerinin tanımlayıcı analizleri.....	33
Tablo 4	Depresyon hastaları ile sağlıklı kişilerin kardiyovasküler risk faktörleri ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları ile ilgili özelliklerinin tanımlayıcı analizleri.....	34
Tablo 5	Depresyon hastaları ile sağlıklı kişilerin NLRP3, ASC, Kaspaz-1, NEK7 mRNA ekspresyonlarının ve IL-1 β düzeylerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 6	NLRP3 mRNA ekspresyonu ile depresyon ilişkisi.....	36
Tablo 7	ASC mRNA ekspresyonu ile depresyon ilişkisi.....	36
Tablo 8	Kaspaz-1 mRNA ekspresyonu ile depresyon ilişkisi.....	37
Tablo 9	NEK7 mRNA ekspresyonu ile depresyon ilişkisi.....	37
Tablo 10	IL-1 β düzeyi ile depresyon ilişkisi.....	38
Tablo 11	İnflamatuar bileşenler ve kardiyovasküler risk skorları ile depresyon skorları ilişkisi.....	38
Tablo 12	İnflamatuar bileşenler ile kardiyovasküler risk skorları ilişkisi.....	39

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

APG: Allopregnanolon

ASC: Apoptoz ilişkili parçacık benzeri protein

AVP: Arjinin-vazopressin

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

BKİ: Beden kitle indeksi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

COX: Siklooksijenaz

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

CRP: C-reaktif protein

DAMP: Hasar ilişkili moleküler patern

DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

DKB: Diyastolik kan basıncı

DTI: Difüzyon tensör görüntüleme

EDTA: Etilen diamin tetraasetik asit

EKT: Elektrokonvülsif terapi

fMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

FTS: Fosfat tampon solüsyonu

GABA: Gama amino bütirik asit

GWAS: Genom boyu ilişkilendirme çalışması

HDDÖ: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HPA: Hipotalamo-pitüiter-adrenal

IFN- γ : İnterferon gama

IL: İnterlökin

KVH: Kardiyovasküler hastalık

MDB: Majör depresif bozukluk

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NEK7: NIMA ilişkili kinaz 7

NLR: NOD benzeri reseptör

NLRP3: NOD, LRR ve pyrin bölgesi içeren protein 3

NMDA: N-metil-D-aspartik asit

NSAID: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç

PAMP: Patojen ilişkili moleküler patern

PET: Pozitron emisyon tomografi

PKMH: Periferik kan mononükleer hücresi

PRR: Patern tanıma reseptörleri

SERT: Serotonin taşıyıcısı

SKB: Sistolik kan basıncı

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi

SSS: Santral sinir sistemi

TLR: Toll benzeri reseptör

TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa

TSSB: Travma sonrası stres bozukluğu

YAB: Yaygın anksiyete bozukluğu

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca her zaman yanımda olup tecrübesi, birikimi ve sağduyusu ile yol gösterici olan, nasıl bir psikiyatrist olmam gerektiğini güzel sohbetlerimiz sırasında kendisini örnek alarak öğrendiğim, kıymetli hocam Prof. Dr. Elif Onur Aysevener'e,

Eğitimime birlikte çalışma şansı yakalayarak başladığım ve bunu bilgisiyle, neşesiyle, koşulsuz desteğiyle her zaman keyifli bir tecrübeye dönüştüren, asistanlığım boyunca hayallerime ve hedeflerime ulaşmamda bana yalnız inanmakla kalmayıp ilham veren, yoluma ışık tutan, öğrettikleri ve öğretecekleri için minnettar olduğum değerli hocam ve ablam Doç. Dr. Neşe Direk Tecirli'ye,

Tez çalışmama olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Tunç Alkın başta olmak üzere, eğitim sürecimde tecrübelerini benden esirgemeyen ve kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm hocalarıma,

Psikiyatri yolculuğum boyunca beraber öğrenmekten çok keyif aldığım ve gurur duyduğum, hayata olumlu bakışıyla çevresini aydınlatan ve bana her gün değer katan dayanağım, yol arkadaşım Bilge'ye,

Tez çalışmam boyunca kıymetli tecrübelerini ve laboratuvarlarının tüm imkanlarını sunan Dr. Öğr. Üyesi Yavuz Oktay'a, Burcu'ya ve Tutku'ya,

Asistanlığımı renklendirip unutulmaz anılarla dolduran sevgili arkadaşlarım Elif, Doğukan, Mervegül, Çağrı ve Seçil'e,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli psikologları, hemşireleri, sekreterleri ve personellerine,

Her zaman arkamda olduklarını bildiğim, karşılıksız destekleyen, bugünlerimi borçlu olduğum güzel aileme,

Teşekkür ederim.

Fatih Özel

ÖZET

MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA KARDİYOVASKÜLER RİSK VE İNFLAMATUAR SÜREÇLER İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Fatih Özel

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklarla depresyon arasında yıllardır bilinen bir ilişki mevcuttur. Bu ilişkinin nedenine yönelik çok sayıda farklı hipotez bulunmaktadır. Bunlardan biri de kardiyovasküler hastalıklarla depresyon arasındaki ilişkiye inflamatuvar süreçlerin aracılık ettiğine dair olan hipotezdir. Bu araştırmada majör depresif bozukluğu olan hastalarla sağlıklı kontrollerin kardiyovasküler risk ve NLRP3 inflamazomunu oluşturan biyomoleküller açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Depresyon hastalarında NLRP3 inflamazomunu oluşturan bileşenlerin ekspresyonlarının ve kardiyovasküler riskin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olacağı ve depresyon şiddeti ile korelasyon göstereceği öngörülmüştür.

Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvurmuş, majör depresif bozukluk tanısı almış, 21 maddelik Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçek puanı 18 ve üzerinde saptanmış 58 kişi ile, benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip, sağlıklı 58 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Kardiyovasküler risk değerlendirmesi için beden kitle indeksini içeren 10 yıllık Framingham Kardiyovasküler Risk Skorlaması kullanılmıştır. NLRP3, ASC, kaspaz-1 ve NEK7 proteinlerini kodlayan genlerin mRNA ekspresyonları gerçek zamanlı kantitatif PCR ile, plazma IL-1 β seviyeleri ELISA ile belirlenmiştir.

Bulgular: Depresyon hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla NLRP3 ($p=0,037$) ve ASC ($p=0,002$) ekspresyonları artmış olarak bulunmuştur. Artan NLRP3 ($p=0,046$), ASC ($p=0,003$) ve NEK7 ($p=0,011$) ekspresyonlarının depresyon ihtimalini anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır.

Sonuç: NLRP3 inflamazomunun depresyon oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Kardiyovasküler riskin depresyon ve NLRP3 inflamazomu ilişkisindeki rolünü değerlendirmek için farklı sosyodemografik özelliklere sahip örneklerde yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: depresyon, NLRP3, inflamazom, NEK7, IL-1 β , kardiyovasküler risk

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ASSOCIATIONS BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK AND INFLAMMATORY PROCESSES IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Fatih Özel, MD

Dokuz Eylül University Medical School Department of Psychiatry, İzmir, Turkey

Objective: An association between cardiovascular diseases and depression is known for a long time. There are many hypotheses for the reasons of that association. One of them is that inflammation could mediate the relation between cardiovascular risk and depression. In this thesis, comparing depressive and healthy individuals in terms of biomolecules consisting of NLRP3 inflammasome and cardiovascular risk scores was aimed. It was hypothesized that depressive persons would present higher expressions of NLRP3 inflammasome and cardiovascular risk scores, and those would be positively correlated to the severity of depression.

Methods: At Dokuz Eylül University Hospital Psychiatry Clinic, 58 patients who were diagnosed as major depressive disorder and rated 18 points or above according to 21 item Hamilton Depression Rating Scale and 58 healthy persons who had similar features for age and sex were included in the current study. To determine cardiovascular risk, 10-year Framingham Cardiovascular Risk Score based on body mass index was used. mRNA expressions of NLRP3, ASC, caspase-1 and NEK7 coding proteins was evaluated with quantitative PCR, plasma IL-1 β levels were detected by ELISA.

Results: Depressive patients showed higher expressions of NLRP3 ($p=0,037$) and ASC ($p=0,002$) compared to healthy persons. Higher expressions of NLRP3 ($p=0,046$), ASC ($p=0,003$) and NEK7 ($p=0,011$) were demonstrated to be related with increased likelihood of depression.

Conclusion: NLRP3 inflammasome is believed to be involved in the pathogenesis of depression. Further studies with different population characteristics are required to understand the impact of cardiovascular risk on the relation of depression and NLRP3 inflammasome.

Keywords: depression, NLRP3, inflammasome, NEK7, IL-1 β , cardiovascular risk

1. GİRİŞ VE AMAC

Majör depresif bozukluk (MDB), işlevselliği ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri olan ciddi bir psikiyatrik bozukluktur [1]. Dünya Sağlık Örgütü, hastalıkları getirdikleri yükler açısından değerlendirildiğinde MDB'nin 2030 yılında birinci sırada yer alacağını öngörmektedir [2]. Her yıl dünya genelindeki tüm popülasyonun yaklaşık %5-7'si MDB'den etkilenmektedir, MDB'nin yaşam boyu görülme sıklığı ise yaklaşık %20'dir [3, 4]. Emosyonel, kognitif ve vejetatif belirtiler ile seyreden MDB, mevcut tanı kriterleri ve oluşumuna katkıda bulunan patofizyolojik mekanizmalar açısından değerlendirildiğinde oldukça heterojen bir bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır.

Vasküler hastalıkların depresyon etiolojisinde yer aldığını öne süren vasküler depresyon hipotezi, 20 yılı aşkın bir süre önce ortaya atılmıştır ve bu hipotezle vasküler hastalıkların yaşamın ileri dönemlerinde MDB etiyopatogenezinde role sahip olduğu ileri sürülmüştür [5, 6]. Zamanla yapılan diğer çalışmalarda otonomik disregülasyon, hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksı disregülasyonu, metabolik düzensizlikler ve immüno-inflamatuar sistem değişiklikleri nedeni ile MDB'de artmış kardiyovasküler risk bulunduğu saptanmıştır [7].

MDB'nin patofizyolojisinde; psikolojik stres, nöroendokrin değişiklikler, oksidatif stres ve inflammatuar süreçlerin etkili olduğu bilinmektedir [8, 9]. Depresyon patofizyolojisinde inflammatuar sitokinlerin rol alıyor olabileceği ilk kez 1991 yılında “depresyonda makrofaj teorisi” olarak ileri sürülmüş ve sonrasında inflammatuar süreçlerin patogeneizde etkili olduğuna dair kanıtlar sunan önemli çalışmalar yapılmıştır [10]. Yapılan çalışmalarda, sonuçlar değişmekle birlikte, ortaya çıkan genel kanı, MDB'de vücutta proinflammatuar bir durum olduğu yönündedir [11, 12]. Araştırmalarda çoğunlukla proinflammatuar ve anti-inflamatuar sitokinler incelenmiş; ancak inflammatuar süreçlerin oluşum aşamaları detaylandırılmamıştır. Bunun nedeni inflammatuar süreçlerin ve bunların santral sinir sistemi (SSS) ile etkileşimlerinin yeterince anlaşılamamış olmasıdır. Bu bağlamda, doğal ve adaptif immün sistemde hücrel stresin kritik aracılığı olan NOD-benzeri reseptör (NLR) proteinlerin oluşturduğu “inflamazom” adı verilen oligomerik yapılar ile yapılan çalışmalar önemli ipuçları sunmaktadır [13]. NOD, LRR ve pyrin bölgesi içeren protein 3 (NLRP3), pro-kaspaz-1 ve apoptoz ilişkili parçacık benzeri protein (ASC) adlı proteinlerin bir araya gelmesi ile oluşan NLRP3 inflamazomunun, MDB, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik bozukluklar ile Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz gibi nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynadığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır [14-16]. Çeşitli uyarıcı sinyaller (bakteriyel toksinler, ATP, yağ asitleri

gibi) hücre içine iletildiğinde NLRP3 aktif duruma geçerek inflamazom olarak bilinen oligomerik yapıyı oluşturur, aktif inflamazom pro-kaspaz-1'i kırarak aktif kaspaz-1 oluşturur, kaspaz-1 ise IL-1 β , IL-18 gibi sitokinleri işleyerek aktif formlarına dönüştürür [17]. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, akut psikolojik stresin hipokampusta hücre dışı ATP seviyesini arttırarak hücre yüzeyindeki P2X7R reseptörü aracılığı ile NLRP3 inflamazomunu aktifleştirdiği gösterilmiştir [18]. NLRP3 gen ekspresyonu susturulmuş sıçanlarda stres ilişkili depresif semptomatolojinin azaldığı gösterilmiştir [18, 19]. MDB tanılı kişilerle sağlıklı kişileri karşılaştıran klinik araştırmalarda, depresyon hastalarında NLRP3 inflamazomunu oluşturan proteinlerin gen ekspresyonlarında, IL-1 β ve IL-18 düzeylerinde anlamlı düzeyde yükseklik saptanmıştır [20-22].

İnflamatuvar sistem düzensizlikleriyle ilgili öncü bir kompleks olan NLRP3 inflamazom kompleksinin kardiyovasküler riskin arttığı hipertansiyon, obezite, diyabet gibi hastalıkların patofizyolojisinde önemli olduğu bilinmektedir [23-26]. Ayrıca aterosklerotik plak oluşum sürecinde NLRP3 inflamazom kompleksinin etkilerini araştıran pek çok preklinik ve klinik araştırma bulunmaktadır [27, 28].

Bu araştırmanın amacı; MDB etiyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen kardiyovasküler hastalık riskinin ve NLRP3 inflamazom kompleksinin depresyon ile ilişkisini incelemektir. Literatürde kardiyovasküler risk ve inflamatuvar süreçler ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur; ancak inflamasyonu oluşturan mekanizmalara yönelik klinik çalışmalar kısıtlı sayıda bulunmaktadır. NLRP3 inflamazom kompleksinin depresyon patogenezindeki rolünü kardiyovasküler hastalık riski bağlamında araştıran klinik çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Bu doğrultuda araştırmanın hipotezleri;

- MDB tanılı hastalarda, kardiyovasküler risk skorları sağlıklı kişilere kıyasla daha yüksektir.
- MDB tanılı hastalarda, NLRP3 inflamazom kompleksini oluşturan bileşenleri ve NEK7 proteinini kodlayan genlerin ekspresyonları ile IL-1 β düzeyleri sağlıklı kişilere kıyasla artmıştır.
- MDB tanılı hastalarda, NLRP3, ASC, kaspaz-1, NEK7 proteinlerini kodlayan genlerin ekspresyonları, IL-1 β düzeyleri ve kardiyovasküler risk skorları ile depresyon şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.

- MDB tanılı hastalarda, NLRP3, ASC, kaspaz-1, NEK7 proteinlerini kodlayan genlerin ekspresyonları ve IL-1 β düzeyleri ile kardiyovasküler risk skorları arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi

Majör depresif bozukluk; çökkünlük, anhedoni, uyku ve iştah değişiklikleri, yorgunluk, dikkat ve konsantrasyon problemleri, değersizlik ve suçluluk düşünceleri, psikomotor retardasyon veya ajitasyon, özkıyım düşünceleri ile karakterize, yaygın olarak görülen ve yeti yitimine yol açan bir psikiyatrik bozukluktur [29]. Kùltürler arasında farklar gör÷lmekle birlikte, depresyonun 12 aylık yaygınlığı yaklaşık %6, yaşam boyu yaygınlığı ise %15 dolaylarındadır [30]. Bir başka deyişle, her altı kişiden biri yaşamı boyunca en az bir kez depresif epizot yaşamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılında açıkladığı verilere göre, dünya üzerindeki 322.000.000 kişi depresyondadır [31]. Bununla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü tarafından MDB'nin 2030 yılında en çok hastalık yükü oluşturan hastalık olacağı öngör÷lmüştür [2]. Ülkemizde 2013 yılında yayımlanan bir çalışmada, katılımcıların %9'u kendilerine doktorları tarafından depresyon tanısı konduğunu bildirmişlerdir [32]. Sağlık Bakanlığı verileri ile uyumlu olarak, İzmir ilinde yapılan toplum temelli bir epidemiyolojik çalışmada 12 aylık MDB yaygınlığı %8,2 olarak saptanmıştır [33].

Depresyon tanısında kullanılan mevcut tanı kriterleri göz önüne alındığında oldukça heterojen bir klinik tablo olduğu kolayca fark edilebilir. Depresyonun fenomenolojik özelliklerinin çoğunlukla bozukluğa özgü olmaması da heterojeniteyi arttırmaktadır. MDB'nin seyri kişiler arasında farklılık göstermektedir; remisyon ve rekürrens dönemleri ile seyredabilen, kronik özellik gösterebilen bir bozukluktur. Toplum temelli çalışmalarda MDB hastalarının %70-90'ının bir yıl içerisinde iyileştiği gösterilmişken [34, 35]; klinik çalışmalarda hastaların %50'sinden fazlasının iki yıllık süre sonrasında hala tam olarak iyileşmediği ortaya konmuştur [36, 37]. Bunun yanı sıra, hastaların yaklaşık %80'inin yaşamları boyunca en az bir kez daha depresif epizot yaşadığı bilinmektedir [38].

MDB, yaşam boyu her yaşta ortaya çıkabilir; ancak görülme sıklığı erken erişkinlik döneminde (20'li yaşlarda) ve yaşlılık döneminde (65 yaş ve sonrası) artış göstermektedir [39]. Cinsiyetler arasında görülme sıklığı açısından belirgin fark bulunmaktadır; kadınların erkeklerin iki katı oranında depresyon yaşadığı belirlenmiştir [40]. Boşanmış veya ayrı yaşıyor olmak, düşük eğitim düzeyi, yoksulluk, işsizlik, düşük sosyoekonomik düzey gibi sosyodemografik özelliklerin yüksek MDB yaygınlığı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [30, 33]. Tüm bunlara ek olarak, çocukluk dönemi yaşam olaylarının MDB oluşumunda rol sahibi olduğu bilinmektedir. Fiziksel veya cinsel şiddet, ihmal, aile içi şiddet, yaşamın erken

dönemlerinde ebeveynlerden ayrı kalma gibi yaşam olaylarının MDB riskini ve bozukluğun şiddetini arttığı gösterilmiştir [41].

2.2. Depresyon Patogenezi

Depresyonun patogenezi anlamak amacıyla çok uzun yıllardan beri çalışmalar yapılmaktadır; ancak bozukluğun patogenezi açıklayabilecek tek bir nörobiyolojik mekanizma ortaya konamamıştır. Yapılan çalışmalar depresyon oluşumunda pek çok farklı biyolojik mekanizmanın rol aldığını düşündürmektedir. Semptomlara dayalı tanı koyma ve bozukluğun fenotipindeki heterojenite, hayvan modellerinin kısıtlı fayda sağlaması ve bulguların insanda yapılan çalışmalara aktarılmasındaki güçlükler [42], patogenezin aydınlatılmasının önündeki başlıca engeller olarak görülmektedir.

2.2.1. Monoamin hipotezi

Depresyon etiopatogenezinin beyindeki monoaminlerin (serotonin, noradrenalin ve dopamin) azalmasından kaynaklandığını öne süren monoamin hipotezi, ilk olarak 1950’li yıllarda yapılan gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır [43]. Psikiyatrik olmayan durumlar için kullanılan iproniyazid ve imipraminin antidepresan etkilerinin gözlenmesi ve serotonin ile noradrenalin transmisyonu üzerindeki etkilerinin bulunması, bir antihipertansif ilaç olan rezerpinin veziküler monoaminlerde azalmaya yol açtığının ve depresyona neden olabildiğinin fark edilmesi üzerine hipotez ortaya atılmıştır [44]. Antidepresan tedavi olarak ilk kullanılmaya başlanan ilaçlardan olan trisiklik antidepresanların monoaminlerin presinaptik nöronlar tarafından geri alımını inhibe etmesi ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin monoaminlerin yıkımını önleyerek antidepresan etkiler oluşturmaları bu hipotezi destekler nitelikte kanıt oluşturmıştır.

Hipotezin ortaya atılmasından sonra yapılan pek çok çalışmanın sonuçları ise depresyon etiopatogenezini açıklamak için monoamin hipotezinin fazlaca indirgemeci olduğunu düşündürmüştür. MDB hastalarının plazmaları, idrarları, beyin omurilik sıvıları (BOS) ve post-mortem beyin dokuları kullanılarak serotonin ve noradrenalin düzeylerini ölçen çalışmaların sonuçları tutarsızdır [45]. Kullanılan antidepresan tedaviler sinaptik aralıkta monoamin konsantrasyonlarında hızlı bir artışa neden olsa da klinik etkinin ortaya çıkması günler ile haftalar arasında değişmektedir. Triptofanın azaltılması veya serotonin taşıyıcısının (SERT) indüklenmesi gibi monoamin konsantrasyonlarının sinaptik aralıkta düşürülmesine yönelik girişimlerin sağlıklı kişilerde depresyon gelişimine neden olmadığı gözlenmiştir [46, 47]. SERT fonksiyonunda artışa yol açan genetik varyasyonların (5-HTTLPR’nin l alleli) fonksiyonda

azalmaya neden olan varyasyonlara (5-HTTLPR'nin s alleli) göre düşük depresyon riski ve daha iyi hastalık prognozu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [48]. Bahsedilen tüm çalışmaların sonuçları, tedaviye dirençli depresyon olguları ve depresyondaki kişiler arasındaki farklılıklar göz önüne alındığında hipotezin geliştirilmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır ve yerini monoamin reseptör hipotezine bırakmıştır; bu hipotez, monoamin otoresptörlerinin aktivitesinin antidepresan etkinin esas belirleyicisi olduğunu ileri sürmektedir [49].

Güncel yaklaşım; depresyon patogenezi monoamin hipotezi ile açıklamaya çalışmanın basite indirgenmiş olduğu, monoaminlerin patogenezi de rol sahibi olmakla birlikte pek çok farklı etiyolojik faktörün katkıda bulunduğu yönündedir.

2.2.2. Nöroendokrin değişiklikler

Homeostazisi tehdit eden her türlü durum stres olarak adlandırılır ve vücutta stres sistemi tarafından uygun yanıtlar oluşturularak homeostazisin devamlılığı sürdürülmeye çalışılır [50]. Fizyolojik stres yanıtı zamansal olarak hızlı ve yavaş olmak üzere iki farklı fazda değerlendirilir. Stres yanıtının ilk ve hızlı aşaması otonom sinir sistemi aktivasyonunu içerir, adrenal medulladan adrenalin ve noradrenalin salgılanır. Stres yanıtının ikinci ve daha geç ortaya çıkan aşaması ise HPA aksının aktivasyonudur [51].

HPA aksı çok çeşitli stresörler tarafından aktive edilebilir. İlk olarak hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) sentezi artar, üretilen CRH hipofizyal portal sisteme salgılanarak hipofiz bezinin ön lobuna ulaşır [52]. CRH, hipofizde G-protein kapılı reseptörüne bağlanarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) yapımını uyarır, üretilen ACTH sistemik dolaşıma salgılanır [53]. ACTH adrenal bezde transmembran G-protein kapılı reseptörüne bağlanarak glukokortikoidlerin sentezine ve sistemik dolaşıma salgılanmasına sebep olur [54]. Glukokortikoidler hipotalamus ve hipofiz üzerine negatif geribildirim yaparak CRH ve ACTH üretimini kontrol altında tutarlar [55]. Glukokortikoidler vücutta pek çok organ üzerinde çok çeşitli etkiler gösterirler ve temel görevleri homeostazın devamlılığını sağlamaktır [56].

Depresyon hastalarında çeşitli HPA aksı anormalliklerinin görülme sıklığı %35 ile %65 arasında değişmektedir [57], bu nedenle MDB'de stres yanıtını değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır [58, 59]. Plazma, tükürük ve idrar kortizol düzeylerinde yükseklikler, deksametazon supresyon testinde bozulmuş baskılanma yanıtı, ACTH ve CRH'ya hedef organlarda yanıt farklılıkları, glukokortikoid reseptör fonksiyonlarında değişiklikler, hipofizer ve adrenal hipertrofi, glukokortikoidlerin sirkadyen ritimlerinde değişiklikler gibi

çeşitli bulgular, farklı araştırmalar ile MDB’de gösterilmiştir [58-64]. Yaşlanma ile birlikte bazal kortizol aktivitesinin arttığı, kortizol salgılanmasının diüurnal paterninde değişiklikler olduğu bilinmektedir [65]; depresyon hastalarında da yaş arttıkça HPA aks değişikliklerinin daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir [66]. Kortizol düzeyinde görülen yüksekliğin MDB gelişimi için risk faktörü olabileceğini ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır [67, 68]. Bunların yanı sıra, HPA aksında gözlenen disregülasyonun depresyon alt tiplerine göre değiştiğini öngören çalışmalar bulunmaktadır [69]. Melankolik depresyonun patofizyolojisinde HPA aks aktivasyonunun, atipik depresyon patofizyolojisinde ise immun ve metabolik faktörlerin daha belirgin rol oynadığı öne sürülmüştür [70]; melankolik ve atipik alt tiplerde HPA aksına ilişkin parametrelerde farklılıklar ortaya konmuştur [71]. Psikotik depresyonda psikotik olmayan depresyona göre deksametazon supresyon testinde baskılanma yanıtının olmayışının daha çok gözlenmesi, alt tiplere ilişkin bir diğer farklılık olarak bulunmuştur [72].

MDB’de HPA aksının rolünü araştıran pek çok çalışma yapılmasına rağmen literatürdeki sonuçlar arasında tutarsızlıklar göze çarpmaktadır. Birbiriyle çelişen sonuçların temel nedeninin çalışmaların örneklemeleri ile kullandıkları metotlardaki farklılıklar ve stres yanıtının kişisel arasında hayli varyasyon göstermesi olduğu düşünülmektedir.

2.2.3. Nöroplastisite ve nöroenez ile ilişkili değişiklikler

Nöroplastisite, nöronal sistemin içsel ve dışsal uyaranlara adaptasyon yeteneği, gelecek uyaranlara uygun cevaplar oluşturabilme potansiyeli olarak tanımlanabilir; nöroenez, sinaptogenez, yeni dendritlerin oluşumu ve dallanması gibi biyolojik süreçleri içerir [73]. MDB’de kronik stres maruziyetinin HPA aksında aktivasyona yol açması, dolaşımda artan glukokortikoidlerin hipokampusteki nöronal morfolojide değişikliklere neden olması, depresyonda nöroplastisite teorisi olarak bilinmektedir [74]. Depresyon hastalarının hipokampuslerinde ve prefrontal kortekslerinde gösterilmiş olan nöroplastisite değişiklikleri, depresyonda nörotrofik faktörlerin azalması, antidepresanların nörotrofik faktörlerin düzeylerini arttırarak nöroplastisitede olumlu değişikliklere sebep olması teoriiyi destekler niteliktedir [75]. Tekrarlayan stres maruziyetinin hipokampusta beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) mRNA ekspresyonunu azalttığı [76], depresyon hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla BDNF düzeylerinin düşük olduğu [77] ve BDNF geninin DNA metilasyon paterninde farklılıklar bulunduğu [78] gösterilmiştir.

Nöroenez, erişkin yaşamda hipokampuste dentat girusta ve lateral ventriküllerde subventriküler alanda gerçekleşmektedir [79]. Nöroenezin depresyon patogenezindeki rolü ile

ilgili literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır [80]. Nörogenezde azalmanın depresyona neden olduğuna yönelik bulgular mevcuttur [81, 82]; buna karşın hayvan modellerinde depresyon benzeri davranışa her zaman azalmış nörogenezin eşlik etmediği ortaya konmuştur [83, 84]. Antidepresan ilaçlar çoğunlukla nörogenez ile doğrudan ilişkili etkinlik göstermezler [84]; ancak strese verilen yanıtın şiddetini düşürerek nörogenezi arttırıcı etkileri olduğu düşünülmektedir [80]. Mevcut çalışmaların sonuçları ışığında araştırmacıların çoğu, nörogenezin depresyon patogenezinde ve tedavisinde önemli rol oynadığını düşünmektedir [85, 86].

2.2.4. Yapısal ve fonksiyonel beyin değişiklikleri

Depresyonun nörobiyolojisi halen tam olarak ortaya konamamışsa da, depresyon hastalarının beyinlerindeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri anlayabilmek için pek çok çalışma yapılmıştır. Yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), pozitron emisyon tomografi (PET), manyetik rezonans spektroskopisi ve son yıllarda giderek önem kazanan difüzyon tensör görüntüleme (DTI), MDB nörobiyolojisini anlamak için kullanılan başlıca görüntüleme metotlarıdır.

Depresyon hastaları ile sağlıklı kişileri karşılaştıran yapısal MRG çalışmalarında ortaya konan en tutarlı bulgulardan biri, depresyon hastalarında hipokampus hacminin sağlıklı kişilere kıyasla daha düşük oluşudur [87-89]. Amigdala, orbitofrontal korteks, inferior parietal girus, anterior ve posterior singulat korteks, insula, kaudat, putamen gibi beyin bölgelerinin de hacimlerinin depresyon hastaları ve sağlıklı kişiler arasında farklılık gösterdiğini ortaya koyan çeşitli araştırmalar mevcuttur [88, 90, 91]. Bölgesel hacim farklılıklarının yanı sıra, laküner infarkt, mikrokanaama, beyaz cevher hiperintensiteleri gibi MRG bulgularının depresyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir [92-94]. Depresyon hastaları fMRG ile değerlendirildiğinde, anterior singulat korteks ile insula ve talamus arasındaki devrelerde, prefrontal-limbik-talamik yapılarda fonksiyonel farklılıklar saptanmıştır [95-97]. PET çalışmalarında ise subgenual korteks ve frontostriatal beyin devrelerinde metabolizmanın azaldığına yönelik bulgular ortaya konmuştur [98, 99]. Son yıllarda giderek daha çok önem kazanan konnektom analizleri ile de depresyon hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla yapısal ve fonksiyel bağlantısallıkta değişiklikler olduğu gösterilmiştir [100].

Beyin görüntüleme çalışmaları depresyon patogenezinin aydınlatmak yolunda önemli veriler sağlamakla birlikte, yapılmış olan çalışmaların sonuçları arasında büyük oranda tutarsızlıklar mevcuttur. Depresyonun spesifik beyin bölgelerini ilgilendiren bir psikiyatrik

bozukluk olmaktan çok birbiri ile ilişkili pek çok nöronal ağın etkileşimi ile oluştuğu göz önüne alındığında, nöronal devreleri hedef alan ve daha büyük popülasyonlarda yapılan yeni çalışmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir [101].

2.2.5. Genetik ve epigenetik faktörler

MDB etiyolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığı uzun yıllardan beri bilinmektedir. Yapılan aile çalışmalarında birinci derece akrabalarda depresyon öyküsünün bulunmasının riski yaklaşık üç kat arttırdığı, yapılan ikiz çalışmalarında ise depresyonun kalıtılabilirliğinin %37 oranında olduğu ortaya konmuştur [102]. Patogeneizde rol oynayan genetik faktörlerin tespiti amacıyla, hastalar ve sağlıklı kişiler arasındaki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) allel frekanslarındaki farklılıkları saptamayı amaçlayan genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) yapılmıştır. Yapılan bazı GWAS'larda herhangi bir SNP istatistiksel olarak depresyon ile ilişkili bulunmamış ve örneklem büyüklüğünün yetersiz oluşu sorumlu tutulmuştur [103, 104]. Farklı örneklem ve farklı depresyon değerlendirme yöntemleri kullanılarak yapılan daha sonraki GWAS'larda depresyon ile anlamlı düzeyde ilişkili bazı gen bölgeleri tanımlanmıştır [105-108]. 2018 yılında yayımlanan bir GWAS'ta ise 44 farklı lokus depresyon ile ilişkili olarak saptanmıştır; depresyon için genetik riskin eğitim düzeyi, beden kitle indeksi (BKİ) ve şizofreni ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [109]. Yapılan tüm çalışmalara rağmen depresyon riskini öngören güçlü bir genetik varyant tanımlanamamıştır. Depresyonun poligenik bir bozukluk olması, fenotipinin oldukça heterojen olması, kalıtılabilirliğinin diğer psikiyatrik bozukluklara kıyasla (şizofreni, bipolar bozukluk) daha az olması gibi faktörler, riskli lokusların tanımlanabilmesinde güçlükler yol açmaktadır [110].

DNA diziliminde değişiklik olmaksızın, çevresel faktörlerce düzenlenen ve kalıtılabilen gen ifadesi değişiklikleri epigenetik olarak tanımlanabilir [111]. Epigenetik düzenlemeler DNA metilasyonu, histon proteinlerinin modifikasyonu, kodlanmayan RNA'lar aracılı düzenlemeler gibi çeşitli biyolojik mekanizmaları içerir. Yapılan çalışmalarda BDNF genini de içeren çeşitli genlerin metilasyonunun depresyon ile ilişkili olduğu ve biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür [112-114]. Histon deasetilaz enzimini kodlayan mRNA düzeylerinin [115], diğer histon modifikasyon belirteçlerinin [116], depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeyde olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalarda farklı mikro RNA'ların depresyon patogenezi ile ilişkisi ortaya konmuştur ve potansiyel biyobelirteç olarak önerilmişlerdir [117-119]. Epigenom boyunca yaş ile ilgili değişiklikler epigenetik yaş olarak ifade edilmektedir; yakın geçmişte yapılan bir çalışmada, depresyon hastalarının sağlıklı kişilere kıyasla artmış epigenetik yaşlanma gösterdikleri saptanmıştır [120].

2.2.6. Nörosteroidler, nöropeptitler ve diğer nörotransmitterler

Pek çok nöron tarafından nörosteroid olarak adlandırılan ve nöronal uyarılmayı düzenleyen moleküller sentezlenmektedir, allopregnanolon (APG) en iyi tanımlanmış olandır [121]. APG, Gama amino bütirik asit (GABA) reseptörleri üzerine allosterik modülasyon yapar ve HPA aksına negatif geri bildirim sağlar [121]. Çeşitli antidepresan ilaçların APG düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir [122]. Androstenedionun da depresyon ile ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır; ancak net ilişki henüz ortaya konabilmiş değildir [123, 124].

Nörosteroidlerle birlikte nöropeptitler de depresyon araştırmalarının ilgi alanına girmiştir, en çok araştırılan iki molekül oksitosin ve arjinin-vazopressin (AVP) olmuştur. Santral oksitosinin antidepresan ve anksiyolitik etkili olduğu, buna karşın AVP'nin depresan ve anksiyojen etkiler gösterdiği bilinmektedir [125]. Bu moleküllerin yanı sıra, nörokinin-1, nöropeptit Y ve galanin gibi diğer nöropeptitlerin de depresyon patogenezindeki potansiyel rollerini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır [126-128].

Glutamat insan beynindeki temel eksitatör nörotransmitterdir; normal koşullar altında öğrenme, bellek, sinaptik plastisite gibi biyolojik süreçlerde rol alır; ancak patolojik koşullar söz konusu olduğunda nörotoksisitenin başlatıcısı olarak görev yapmaktadır [129]. Glutamaterjik ajanlarla yapılan pek çok çalışma, glutamatın depresyon patofizyolojisindeki rolünü destekler niteliktedir [125]. N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör antagonisti ketaminin hızlı etkili antidepresan etkilerinin gösterilmesi, non-selektif muskarinik reseptör antagonisti skopolaminin glutamat modülasyonu yaparak antidepresan etkiler ortaya çıkarabildiğinin ortaya konması, glutamat modülatörü riluzolün depresyon tedavisinde olumlu etkilerinin gösterilmesi destekleyen bulgulara örnek olarak verilebilir [130-132]. GABA ise insan beynindeki ana inhibitör nörotransmitterdir; antikonvülsanlar gibi GABA'nın etkilerini modüle eden ilaçların depresyon tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir [133, 134]. Ortaya konan ilişki göz önüne alınarak, GABA'nın depresyon patogenezindeki ve tedavisindeki rolünü araştıran pek çok çalışma sürdürülmektedir.

2.2.7. Ödül yolağı ile ilişkili değişiklikler

Ödül sistemi temel olarak ventral tegmental alandan başlar ve nükleus akumbens, hipotalamus, amigdala, lateral hipotalamus, lateral septum, lateral mamiller cisim, prefrontal korteks, anterior singulat korteks gibi beyin bölgelerine olan projeksiyonları içerir [135]. Motivasyonel süreçlerden sorumlu dopaminerjik nörotransmisyon ile haz ilişkili süreçlerden sorumlu GABAerjik, opioid ve endokannabinoid sinyaller karşılıklı etkileşim halindedir [136,

137]. Mevcut çalışmalar, depresyonda görülen anhedoni ve motivasyon kaybı gibi belirtilerin ödül sistemindeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile ilgili olduğunu ortaya koymuştur [138].

Opioidlerin yüksek dozda ve uzun süreli kullanımı, depresyon görülme sıklığını, relaps ve rekürrens oranlarını arttırsa da, uygun dozlardaki opioid agonistlerinin antidepresan etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. Endokannabinoidler ise depresyon hastalarının BOS örneklerinde depresyon şiddetiyle pozitif korele olarak saptanmıştır [125]. Endokannabinoid reseptörlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin depresif semptomlar ve tedavi yanıtı ile ilişkisi, ödül sisteminin rolünü destekleyen diğer kanıtlar arasındadır [139, 140].

2.3. Depresyon ile Vasküler Hastalıklar İlişkisi ve Vasküler Depresyon Hipotezi

Depresyon ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH) sıklıkla bir arada bulunmaktadır ve aralarında çift yönlü bir ilişki olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir [141]. Depresyon ve KVH yüksek komorbiditesini destekleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. 2004 yılında yapılan bir meta-analizde depresyonun koroner arter hastalığı olan kişilerde mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur [142]. Benzer bir şekilde, orta yaşlı erkeklerde depresif semptomların KVH ilişkili ölümler nedeniyle mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir [143]. Depresyonu olan kişilerde yaşam boyu KVH geliştirme riskinin iki ile dört kat yüksek olduğu belirlenmiştir [144, 145]. Daha özgül olarak, depresyonu olan kişilerin miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olay geçirme riskinin arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır [146]. Bunun yanı sıra, depresyon ve depresif belirtiler, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı için kötü prognoz ve klinik seyir ile ilişkilendirilmiştir [147, 148]. KVH'leri araştırmayı hedefleyen Framingham Çalışması'na göre, altı yıllık izlemde depresif semptomların tüm sebeplere bağlı mortaliteyi arttırdığı büyük bir örneklemede doğrulanmıştır [149]. 2014 yılında yapılan büyük örneklemlili başka bir kohort çalışmasında da artmış vasküler risk faktörlerinin yeni gelişebilecek olan depresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [150].

Pek çok klinik ve toplum temelli çalışma, yüksek depresyon ile KVH komorbiditesini gösteriyor olsa da, aradaki ilişkiyi oluşturan nedensel faktörler tam olarak ortaya konulamamıştır. Depresyon ile KVH'ler arasındaki iki yönlü ilişkide genetik ve epigenetik pek çok faktörün rol aldığı, bu ilişkide depresyonun sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Depresyon; otonom sinir sistemi ve immün sistem aktivasyonu, nöroendokrin değişiklikler, artmış oksidatif stres, hiperkoagülabilité gibi KVH için risk teşkil edebilecek biyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Bunların yanı sıra, depresif kişilerde

görülmesi muhtemel yaşam tarzı değişiklikleri (fiziksel inaktivite, artmış sigara ve alkol tüketimi gibi) ve kullanılan psikiyatrik tedavilerin olası yan etkileri gibi faktörlerin de artmış komorbiditeye katkıda bulunabiliyor olacağı düşünülmektedir [151].

Depresyon ile vasküler hastalıkların karşılıklı ilişkisinde serebrovasküler hastalıklar önemli role sahiptir. Serebrovasküler hastalıkların depresyon patogeneziindeki rolünü açıklamak için “Vasküler Depresyon Hipotezi” ortaya atılmıştır. 1997 yılında ilk olarak Alexopoulos tarafından tanımlanan hipoteze göre; serebrovasküler hastalıklar geriatrik depresif sendromlara yatkınlık oluşturabilir, sendromları başlatabilir veya sendromların devam etmesine neden olabilir [152]. Hipotez, tanımlanan depresyonun farklı özelliklerini merkeze alan çeşitli araştırmacılar tarafından destek görmüştür. Alexopoulos ve arkadaşları, vasküler risk faktörleri varlığında ortaya çıkan depresyonun psikomotor retardasyon, kognitif belirtiler, içgörü yoksunluğu ile karakterize olduğunu ve antidepresan tedaviye düşük oranda yanıt verdiğini vurgulamışlardır [153, 154]. Krishnan ve arkadaşları ise MRG ile beyinde birtakım lezyonların varlığının gösterilmesinin vasküler depresyon için belirleyici olduğunu öne sürmüşlerdir [155]. Her iki yaklaşım da hipotezin geliştirilmesi sürecine önemli katkılar sağlamıştır.

Vasküler depresyon için ilk olarak öne sürülen karakteristik MRG bulgusu, T2 ağırlıklı görüntülemelerde beyaz cevherde hiperintens lezyonların varlığıdır [155]. Beyaz cevher hiperintensitelerinin varlığının, ileri yaş ve çeşitli vasküler risk faktörleri (diyabet, hipertansiyon, KVH) ile ilişkili olduğu ve sıklıkla iskemik orijinli olduğu çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur [156-158]. Yüksek oranda lezyon bulunmasının yaşamın ileri safhalarında görülen depresyonla ilişkili olduğunun gösterilmesi, subkortikal lezyonların şiddetinin vasküler depresyon için bir kriter olabileceğini düşündürmüştür [159]. Beyaz cevher hiperintensitelerinin yanı sıra, başka serebrovasküler lezyonları ve MRG bulguları da depresyon ile ilişkilendirilmiştir. Gri ve beyaz cevher hacimlerinde azalmanın, depresyon ve depresif semptomlarla ilişkili olduğu kesitsel ve uzunlamasına desenli epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konmuştur [93, 160, 161]. Beyaz cevher hiperintensiteleri, laküner infarktlar, mikrokranamalar, genişlemiş perivasküler alanlar gibi çeşitli MRG bulgularının serebral küçük damar hastalığına ilişkin MRG bulguları olduğu bilinmektedir [162], serebral küçük damar hastalığının depresyon ile ilişkisi de vasküler depresyon hipotezi doğrultusunda sıklıkla araştırılmıştır [163]. Laküner infarktlar ve mikrokranamalar dahil olmak üzere mikrovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açan çeşitli lezyonların depresyon ile ilişkili olduğunun gösterilmesi, vasküler depresyon hipotezini destekler niteliktedir [92, 94, 164, 165].

Alexopoulos'un tanımladığı modele göre depresyon, duygudurumu ve kognisyonu düzenleyen nöronal ağların çeşitli nörobiyolojik faktörlerin katkıda bulunduğu bir süreçte hasarlanması sonrasında ortaya çıkmaktadır [166]. Etiyolojik faktörlerin etkilerinin belirli bir eşik noktaya ulaştığında klinik olarak depresyon olduğu, eşiğe ulaşmaya kadar geçen süre içerisinde kişilerin depresyon gelişimine yatkın olduğu tanımlanmaktadır [6]. Patogeneizde rol alan faktörlerin çeşitli beyin bölgeleri arasındaki bağlantıları bozarak, hipoperfüzyona ve inflamasyona yol açarak depresyon oluşumuna neden oldukları düşünülmektedir [6]. İnflamasyonu merkeze alan açıklamalar, spesifik olarak immün disregülasyonun depresyon patogenezinin olan etkilerine odaklanmaktadır. Yaş ile artan proinflamatuvar yanıt, SSS ve perifer arasındaki etkileşimi etkilemekte ve beyinde artmış bir immün aktivasyona yol açmaktadır [167]. Mikrogliaların artmış aktivasyonu, nörotoksik moleküllerin birikmesi ve nöronların hasar görmesi ile sonuçlanmaktadır [168]. Sitokinlerin indolamin 2,3-dioksijenaz enzim indüksiyonu yaparak vücutta serotonin düzeylerini azaltması [169], proinflamatuvar yanıtın HPA aktivasyonu yapması ve reseptör düzeyinde glukokortikoid direnci oluşturmaları [170], serebrovasküler hastalıkların inflamasyon aracılığıyla etki ettiği diğer nörobiyolojik mekanizmalar arasındadır. Bu bilgiler ışığında, depresyon ile vasküler hastalıklar ilişkisinde inflamatuvar yolların payının azımsanmayacak ölçüde olduğu sonucu çıkarılabilir.

2.4. Depresyon Patogenezinde İnflamasyonun Rolü

Depresyonun patogenezinde inflamatuvar süreçlerin yer aldığı uzun yıllardır kabul görmektedir ve bu alanda pek çok çalışma yapılmıştır. Beynin immün sistemden korunmuş bir organ olmadığının anlaşılması bu alanda yapılan çalışmalara hız kazandırmıştır. Depresyon ile immün sistem arasında bir ilişki varlığı ve immün disregülasyonun depresyon patogenezinde etkili bir mekanizma olduğu ilk olarak 1991 yılında Smith ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır [10]. Literatürde depresyon ile inflamasyon ilişkisini farklı perspektiflerden destekleyen çalışmalar bulunmaktadır.

Sitokinler, hücreler arası sinyal iletiminde görev alan ve immün sistem fonksiyonlarının gerçekleştirilmesine aracılık eden protein yapıda moleküllerdir [171]. Depresyon ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların bir kısmında depresyon hastaları ile sağlıklı kişiler arasındaki sitokin düzeyleri karşılaştırılmıştır. 2009 yılında yapılan bir meta-analizde depresyon hastalarının IL-1, IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri sağlıklı kişilere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde yüksek bulunmuştur [172]. Daha güncel bir meta-analizde IL-6, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) , sIL-2R düzeyleri depresyon hastalarında artmış olarak gösterilirken; IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, interferon gama (IFN-

γ) düzeylerinde sağlıklı kişilere kıyasla anlamlı bir fark saptanmamıştır [173]. IL-6 ve CRP düzeylerinin depresyon hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu; IL-1 β düzeylerinin ise yalnızca 40 yaş üstü depresyon hastalarında belirgin olarak yükseldiği yönünde bulgular da mevcuttur [12]. Yapılan uzunlamasına çalışmalar daha kısıtlı olmakla birlikte, dokuz uzunlamasına çalışmanın meta-analizinde CRP ve IL-6 düzeylerindeki yüksekliğin izlemde depresyon gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [174]. Sitokinlerin yanı sıra MDB'nin nötrofili ve monositoz ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir [175]. Benzer dizaynda pek çok çalışma yapılmasına karşın sonuçlar arasındaki tutarsızlıklar belirgindir. Genetik varyasyonlar, beynin yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri, nörogelişimsel faktörler gibi diğer parametlerin de depresyon ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi etkilemesi, inflamasyonun depresyonun belirli semptom boyutları ile ilişkili olabileceği, bulgulardaki heterojenitenin nedenleri olarak düşünülmektedir [12].

Depresyon ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlardan bir diğeri, inflamatuvar ve anti-inflamatuvar tedavi gören kişilerde depresyon gelişimi ve seyrinin gözlemlenmesiyle ortaya konmuştur. Çeşitli kanserler nedeniyle IFN- γ ve IL-2 gibi sitokin tedavileri alan kişilerde depresyon gelişme olasılığının arttığı gösterilmiştir [176]. Hayvan çalışmalarında ise bir endotoksin olan lipopolisakkarit enjeksiyonunun hastalık davranışının yanı sıra depresyon benzeri davranışlar da ortaya çıkardığı gözlenmiştir [177]. Sitokinlerin depresif belirtilerin gelişmesine neden olduğunun ortaya konması, anti-inflamatuvar ajanların depresyon hastalarında tedavi amaçlı kullanımını gündeme getirmiştir. TNF- α antagonisti monoklonal antikör olan infliksimab, IL-6 reseptör antikoru tokilizumab, IL-12/23 antikoru ustekinumab depresyon tedavisinde etkili olabilecek ajanlar olarak ileri sürülmüştür [178-180]. Güncel bir meta-analizde anti-sitokin tedavilerin depresif semptomlar üzerinde etkili olduğu, depresif semptom şiddeti, yaş, cinsiyet ve izlem süresinin tedavi yanıtını öngördürücü olduğu belirtilmiştir [181]. Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların (NSAID) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü selekoksibin de depresyon tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir [182, 183]; ancak NSAID tedavilerinin depresyon tedavisinde etkinliğinin halen tartışmalı olduğu ve bu alanda yapılacak olan yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir [184].

Depresyon ve kronik inflamatuvar hastalıkların sık olarak birlikte görülmesi, depresyon ile inflamasyon birlikteliğini destekleyen savlardan bir diğeridir [185]. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklar [186, 187] ve tip 2 diyabet, obezite ile diğer kardiyovasküler hastalıklar [188], depresyon ile sık birliktelik göstermektedir; tüm bu hastalıkların patogenezinin esas olarak kronik inflamasyon sorumlu tutulmaktadır. Bunlara ek

olarak, inflamasyon Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde de rol oynamaktadır ve Alzheimer hastalığı olan kişilerde normal popülasyona göre artmış depresyon oranları bildirilmektedir [189, 190]. Tüm bu sonuçlar kronik inflamatuvar süreçlerin depresyon gelişimine yatkınlık oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Depresyon ve inflamasyon ilişkisini ortaya koyan pek çok prelinik ve klinik çalışma yapılmışsa da, patogeneizde inflamasyonun rolünü açıklayabilmek için nöroimmün fonksiyonları gözden geçirmek gereklidir. İlk olarak, SSS ve periferal immün sistem arasında iki yönlü bir ilişki olduğu uzun yıllardan beri kabul görmektedir; periferal immün sistem nöronal fonksiyonları etkilerken, SSS de immün sistem üzerinde değişiklikler yapmaktadır [191]. Normal fizyolojik koşullar altında, monosit, granülosit, dendritik hücre ve T lenfosit gibi periferik immün sistem hücreleri koroid pleksus ve meninkslerde kısıtlı miktarda bulunurlar ve nöronal fonksiyonları desteklerler [192]. Uzamış, tekrarlayan stres maruziyeti sempatik sinir sistemi aracılığıyla HPA aks aktivasyonu yapar ve sonucunda vücutta proinflamatuvar bir durum oluşur, bunun sonucunda periferal immün hücrelerin üretimi ve SSS'ye geçişi hızlanır [177]. SSS'de artan proinflatatur hücreler ve sitokinler duygudurumu ve davranışları etkileyen sonuçlar doğurur [193]. SSS'nin kendi immün hücrelerine bakıldığında ise mikroglialar karşımıza çıkmaktadır. Mikroglialar mezenkimal kökenli immün sistem hücreleridir; fizyolojik koşullarda sinaptik aktivitenin düzenlenmesi, SSS hücreleri etkileşiminin sağlanması, nöronal döngülerin organizasyonu, nöronal homeostazın ve nöroplastisitenin devamlılığı gibi görevleri vardır [194].

Prelinik çalışmaların sonuçlarına göre, stres koşulları altında mikroglialarda morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler olmaktadır [195]. Hormonlar, sitokinler, nörotransmitterler, pürinler gibi çeşitli moleküller tarafından uyarılan mikroglial hücreler proinflamatuvar yanıt oluştururlar [196, 197]. Depresyon hastalarının beyinlerinin post-mortem incelemesinde aktive mikrogliaların sayıca artmış olduğu gösterilmiştir, depresyonun oluşumunda disregüle glukokortikoid homeostazı, glutamat ile GABA sinyal iletilerinde değişiklikler ve bozulmuş nöron mikroglia etkileşimi sorumlu tutulmuştur [177]. IL-1 β başta olmak üzere, stresle uyarılan proinflamatuvar sitokinlerin hipokampusta nörogenezde azalmaya ve sonucunda depresif ve kognitif belirtilere yol açtığı hayvan modellerinde ortaya konmuştur [198, 199]. Stres koşulları altında proinflamatuvar sitokinlerin mikroglialardan salgılanan BDNF düzeylerini de değiştirmektedir; mikroglia kaynaklı BDNF'nin ise nöroplastisite süreçleri için gerekli olduğu belirtilmiştir [200]. Bahsedilen tüm nörobiyolojik süreçlere ek olarak, proinflamatuvar aktivasyon nöroplastisite süreçleri için gerekli bir hücre grubu olan astrositlerin de sayısında ve

fonksiyonlarında azalmaya yol açmaktadır [201]. Yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, mikrogliaların farklı biyolojik mekanizmalar aracılığıyla nöronal homeostazda değişikliklere yol açarak depresyon gelişiminde rol aldığını düşündürmektedir.

2.4.1. İnflamazomlar ve NLRP3 inflamazom kompleksi

İnflamazomlar, doğal immün yanıtta görev alan multi-protein yapıda anahtar moleküller olup ilk kez 2002 yılında tanımlanmışlardır [202]. Sensör, adaptör ve efektör olarak adlandırılan, farklı işlevler üstlenmiş proteinlerin bir araya gelmesi ile oluşurlar. SSS'de tanımlanmış birkaç adet inflamazom kompleksi bulunmaktadır. NLRP1, AIM2 nöronlarda; NLRP2 astrositlerde tanımlanmış inflamazom kompleksleri arasında yer almaktadır [203, 204]. SSS'de en iyi tanımlanmış ve çeşitli hastalıkların patogenezi ile en iyi bağlantısı kurulmuş inflamazom kompleksi ise NLRP3 inflamazomudur. NLRP3 inflamazomu sensör molekül olan NLRP3 proteinini, adaptör molekül olan ASC'yi ve pro-kaspaz-1'i içermektedir. Aktivasyon sırasında ASC proteini PYD bölgesi ile NLRP3 proteinine, CARD bölgesi ile pro-kaspaz-1'e tutunur ve inflamazom kompleksi oluşur [24].

Mikrogliaların hücre yüzeyinde patern tanıma reseptörleri (PRR) adı verilen, patojen ilişkili moleküler paternler (PAMP) ve hasar ilişkili moleküler paternler (DAMP) tarafından uyarılan, inflamatuvar yanıtı başlatmada görev alan reseptörler bulunmaktadır [205]. NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu iki aşamadan oluşmaktadır. Hazırlık aşaması olan birinci kısımda, PRR'nin bir alt grubu olan toll benzeri reseptörlerin (TLR) uyarılması ile veya doğrudan TNF- α veya IL-1 β uyarısı ile inflamazomu oluşturan protein bileşenlerinin sentezinin artışı gerçekleşir. Bu aşamada aynı zamanda sentezi artan inflamazomu oluşturan proteinlerin post-translasyonel modifikasyonlarının gerçekleşmesi sağlanır [206]. İkinci aşama olan aktivasyon aşamasında, PAMP ve DAMP'ları da içeren çeşitli biyolojik sinyaller aracılığı ile bir araya gelen inflamazom kompleksinin kaspaz-1 aktivitesi ile IL-1 β ve IL-18 sekresyonu gerçekleşir ve sonucunda piropitoz ortaya çıkar. Hücre içinden dışarı K⁺ ve Cl⁻ çıkışı, hücre içine Na⁺ girişi, hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonundaki değişiklikler, çeşitli mikroorganizmalar, mitokondriyal hasar ve sonucunda oluşan reaktif oksijen ürünleri, lizozom ve golgi membranlarının yapısal bütünlüğünün bozulması ile ortaya çıkan metabolik ürünler gibi pek çok farklı biyolojik uyarıcı ile NLRP3 inflamazom kompleksinin aktivasyonu gerçekleşebilmektedir [206, 207]. NLRP3 inflamazomunun aktifleşmesi ile ortaya çıkan piropitoz, kaspazlar aracılığıyla kesilen gasdermin D isimli bir molekülün hücre membranına yerleşip porlar oluşturması ile oluşan bir programlı hücre ölümüdür [208]. Oluşan hücre ölümü inflamazom aktivasyonu sonucu üretilen sitokinlerin ekstraselüler alana yayılmasına ve

inflamatuvar yanıtın artmasına yol açmaktadır [209, 210]. IL-1 β ve IL-18, NLRP3 inflamazom kompleksinin aktivitesi sonrası üretilen temel sitokinlerdir. İnflamasyonun başlamasında, sürdürülmesinde ve düzenlenmesinde görev almalarının yanı sıra nöronal ağların modülasyonunda da rol almaktadırlar [211-213]. Oluşan proinflamatuvar yanıtın HPA aksında aktivasyona yol açarak depresyon patogenezeine rol aldığı bilinmektedir [185, 214].

NLRP3 inflamazom kompleksinin klasik iki aşamalı aktivasyonundan farklı aktivasyon mekanizmaları da ortaya konmuştur. İnsanlarda kaspaz-4 ve kaspaz-5'in doğrudan uyarılması sonucu inflamazomun oligomerizasyonu ve sonrasında proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile piropitoz gerçekleşebilmektedir [215, 216]. Lipopolisakkaritler doğrudan IL-1 β üretimini ve sekresyonunu uyatabilmektedir [217]. Bunların yanı sıra, TLR4 sinyalinin ikincil bir uyarıya ihtiyaç duymaksızın NLRP3 inflamazomunu aktive edebildiği bilinmektedir; bu mekanizma alternatif inflamazom aktivasyonu olarak isimlendirilmektedir [218].

Post-translasyonel modifikasyonlar, immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlemek için kullanılan biyolojik mekanizmalar arasında yer almaktadır; NLRP3 inflamazomunun hazırlık ve aktivasyon aşamalarının düzenlenmesinde de görev almaktadır [206]. NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu ile ilişkili birkaç modifikasyon mekanizması gösterilmiştir. Birincisi, aktif olmayan makrofajlarda NLRP3'ün ubikuitin ile işaretlenmesi, hazırlık ve aktivasyon aşamalarında deubikuitinasyon gerçekleşmesidir [219]. İkincisi, TLR ile uyarılma sonrası NLRP3'ün fosforilasyonu ve bunu takiben aktivasyonunun gerçekleşmesidir [220]. Üçüncüsü ise, NLRP3'ün kendisini aktivasyondan koruyan SUMO proteini ile işaretlenmesi (sumolasyon) ve aktivasyon öncesinde ligaz enzimleri aracılığıyla desumolasyon yapılmasıdır [221].

NLRP3 inflamazomunun aktivasyonunu, işlevlerini ve diğer protein yapılarla etkileşimini düzenleyen çeşitli biyomoleküller tanımlanmıştır [222]. NIMA ilişkili kinaz ailesine ait bir protein olan ve mitoz bölünmede rol alan NIMA ilişkili kinaz 7 (NEK7), NLRP3 aktivasyonunu düzenleyen önemli moleküllerden biridir [223, 224]. NEK7'nin, NLRP3'ün NOD ve LRR bölgelerinin etkileşime geçmesinde, inflamazomun oligomerizasyonunda ve aktivasyonunda görev aldığı düşünülmektedir [224, 225]. NEK7'nin NLRC4 ve AIM aktivasyonu için gerekli olmayışı, NLRP3 inflamazomuna özgü bir biyomolekül olduğunu düşündürmektedir [222]. NEK7'nin NLRP3 inflamazomuna olan etkileri henüz tam olarak ortaya konulamamış olup, yeterli verilerin ortaya konabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.2. NLRP3 inflamazomu ile depresyon ilişkisi

NLRP3 inflamazom kompleksi psikojenik stresörlerin inflamatuvar yanıt oluşturmaya aracılık eden moleküler yapıdır [226]. Psikojenik stresin DAMP aracılığıyla NLRP3 inflamazomunu aktive ettiği, bunun sonucunda steril bir inflamasyon olduğu, inflamatuvar yanıtın psikiyatrik bozukluklara yol açtığı ve mevcut psikiyatrik bozukluğun inflamatuvar yanıtın devamına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [227]. NLRP3 inflamazom kompleksi ile depresyon ilişkisi araştıran preklinik ve klinik çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır; ancak inflamazom kompleksinin stresi etkileyiş biçimi ve depresif belirtilerin ortaya çıkmasına nasıl aracılık ettiği henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Depresyon ile NLRP3 inflamazomu arasındaki ilişkiye ışık tutan ilk bulgular, sistemik olarak lipopolisakkarit uygulanan farelerde depresif semptomatolojinin ortaya çıktığının gözlenmesi ve bu duruma NLRP3, ASC, kaspaz-1, IL-1 β mRNA ekspresyonu ile protein düzeylerindeki artışın eşlik ettiğinin gösterilmesi ile ortaya konmuştur. Spesifik bir kaspaz-1 inhibitörünün uygulanması ile depresif belirtilerin ortadan kalktığı da aynı çalışmada gözlenmiştir [228]. Uzamış kronik strese maruz bırakılan farelerde de NLRP3 aktivasyonu, IL-1 β üretiminde artış, mikrogial aktivasyon, hipokampal nörojenizde azalmanın eşlik ettiği depresif belirtiler gösterilmiştir ve NLRP3 inflamazomunun negatif düzenleyicisi olan iptakalim isimli bir molekülle depresif belirtilerde iyileşme sağlanmıştır [229]. Benzer şekilde, prenatal stres uygulanan farelerde de NLRP3 inflamazomu bileşenlerinin üretiminde artış gösterilmiştir [230]. Kronik stres maruziyeti sonrası NLRP3 aktivasyonunun eşlik ettiği depresif belirtiler ve ortaya çıkan biyolojik etkilerin inflamazom blokajı aracılığıyla geri döndürüldüğü pek çok farklı preklinik çalışma tarafından ortaya konmuştur [231-235]. NLRP3 gen ifadesi susturulmuş farelere uygulanan kronik stres sonucunda depresif belirtilerin ortaya çıkmaması, mikrogial aktivasyon gözlenmemesi ve IL-1 β sekresyonunun olmaması stres aracılı inflamatuvar yanıtta NLRP3 inflamazomunun anahtar rolünü ortaya koymaktadır [19, 236]. Preklinik çalışmalar sıklıkla yapılmasına rağmen insanda gözlenen depresyonu ve insan beynindeki immün yanıtı ne ölçüde yansıtabildiği halen tartışma konusudur.

Preklinik çalışmaların bir kısmında antidepresanların NLRP3 inflamazomu ile depresyon ilişkisine nasıl etki ettiği de araştırılmıştır. İlk olarak, 12 hafta boyunca kronik strese maruz kalan sıçanlarda ortaya çıkan depresif belirtilerin ve NLRP3 inflamazom aktivasyonunu içeren biyolojik değişiklerin fluoksetin uygulanmasını takiben azaldığı ortaya konmuştur [231]. Bunun yanı sıra, makrofaj ve mikrogia hücre kültürlerinde fluoksetinin ATP aracılı reaktif oksijen üretimini azaltarak NLRP3 inflamazom aktivasyonunu azalttığı da gösterilmiştir [237].

Fluoksetinin yanı sıra tianeptinin de NLRP3 inflamazomu üzerinde etkileri olduğu ortaya konmuştur; yakın zamanlı yapılan bir çalışmada tianeptinin lipopolisakkarit aracılı NLRP3 aktivasyonunu inhibe ettiği ve TLR4 reseptör düzeylerinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir [238]. Antidepresan özellikleri olduğu bilinen poliamin yapıda bir molekül olan agmatinin de sıçanların hipokampuslerinde ve prefrontal kortekslerinde NLRP3 inflamazomunun bileşenlerinin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir [234].

Depresyon ile NLRP3 inflamazomu arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. 2014 yılında Alcocer-Gomez ve arkadaşları tarafından yapılan ilk çalışmada MDB tanılı hastalar ile sağlıklı kişiler karşılaştırılmıştır. MDB tanılı hastaların periferik kan örneklerinde NLRP3 ve kaspaz-1 gen ekspresyonlarının, IL-1 β ve IL-18 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yükseklik gösterdiği belirlenmiştir. IL-1 β ve IL-18 düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Amitriptilin ile tedavi edilmiş MDB hastalarında NLRP3 ve kaspaz-1 gen ekspresyonlarının, IL-1 β ve IL-18 serum düzeylerinin azaldığının gösterilmesi çalışmanın bir diğer bulgusudur [20]. Aynı araştırma grubunun 2017 yılında yaptığı başka bir çalışmada tedavisiz MDB hastaları, antidepresan tedavi kullanmakta olan MDB hastaları (dokuz farklı antidepresan ilaç alan kişilerden oluşturulmuş bir grup) ve sağlıklı kişiler karşılaştırılmıştır. Antidepresan tedavinin NLRP3 inflamazom aktivasyonunu azalttığı, antidepresan ilaçlar arasında inflamazom inhibisyonu açısından belirgin fark olmadığı saptanmıştır. Antidepresanların otofaji aracılığıyla NLRP3 inflamazom inhibisyonu yaptığı in-vitro olarak gösterilmiştir [21]. Yakın dönemde yapılan bir başka çalışmada da MDB hastalarında sağlıklı kişilere oranla artmış NLRP3 ve kaspaz-1 gen ekspresyonu olduğu replike edilmiştir; ancak antidepresan tedavi alan ve almayan MDB hastaları arasında NLRP3 ve kaspaz-1 gen ekspresyonu düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır [22]. Özetle depresyon ile NLRP3 inflamazomunun arasındaki ilişkiyi araştıran klinik araştırma sayısı oldukça sınırlıdır ve depresyonun heterojen bir bozukluk olması, inflamatuvar süreçleri etkileyen pek çok biyolojik faktörün çalışmaların dizaynları sırasında ele alınamaması sonuçların genellenebilirliğinin önündeki temel engeller gibi görünmektedir. Çeşitli inflamatuvar hastalıkların tedavisinde NLRP3 inflamazomunun aktivitesini inhibe eden ajanlar kullanılmaktadır [239]. Depresyon patogenezinde NLRP3 inflamazomunun rolünü araştıran yeni çalışmaların ortaya konması, yeni gelişecek tedavi seçenekleri için oldukça önemli görünmektedir.

2.4.3. NLRP3 inflamazomu ile diğer psikiyatrik bozuklukların ilişkisi

NLRP3 inflamazom kompleksi ile depresyon dışındaki psikiyatrik bozuklukların ilişkisini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır. Bipolar bozukluk tanılı kişilerle sağlıklı kişileri karşılaştıran bir çalışmada, bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla NLRP3, ASC, pro-kaspaz-1 gen ifadelerinde, IL-1 β ve IL-18 düzeylerinde yükseklik saptanmıştır [240]. Post-mortem frontal korteks doku örnekleri kullanılarak yapılan bir başka çalışmada ise, bipolar bozukluk hastalarının beyin dokusunda, şizofreni hastalarının ve psikiyatrik hastalığı olmayan kişilerin beyin dokularına oranla artmış NLRP3, ASC, kaspaz-1, IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeyleri gösterilmiştir [15]. Örnek alımı sırasında bipolar bozukluk hastalarının hastalığın hangi döneminde olduklarına dair bir bilgi paylaşılmamıştır. NLRP3 inflamazomunun patogenezinde rol aldığı bir diğer hastalık da Alzheimer hastalığıdır [241]. Amiloid-beta fagositozunun NLRP3 aracılı IL-1 β sekresyonuna yol açtığı, NLRP3 inflamazom aktivasyonunun Alzheimer hastalığında sinaptik plastisite hasarında rol aldığı, oksidatif stres baskılayıcı bir molekül olan edavaronun β -amilod aracılığıyla oluşan proinflamatuvar yanıtı azalttığı öne sürülmüştür [242, 243].

Psikiyatrik bozukluklar dışındaki diğer santral sinir sistemi hastalıkları ile NLRP3 inflamazomunun ilişkisini gösteren veriler mevcuttur. Serebrovasküler hastalıklar, multiple skleroz, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, NLRP3 inflamazom kompleksi ile ilişkisi gösterilen nöropsikiyatrik hastalıklar arasındadır [244].

2.4.4. NLRP3 inflamazomu ile kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların ilişkisi

Obezite, diyabet, hipertansiyon gibi kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların patogenezinde vücuttaki proinflamatuvar durumun rolü bilinmektedir [245]. Kilo kaybının NLRP3 ekspresyonunu azalttığı ve NLRP3 inflamazomu gen ifadesi susturulmuş farelerde obezite ile insülin direncinin ortaya çıkmadığı gözlenmiştir [23]. Hiperglisemi ile tetiklenen NLRP3 inflamazom aktivasyonunun tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunduğu [24], diyabet hastalığı sırasında görülen pankreatik hücre ölümünde ve insülin direnci gelişiminde NLRP3 inflamazomunun rol aldığı yönünde kanıtlar mevcuttur [25, 246]. 2015 yılında yayımlanan bir kohort çalışmasında NLRP3 gen polimorfizminin sistolik ve diastolik kan basıncı ile ilişkili olduğu saptanmıştır [26]. Pek çok vasküler hastalığın patogenezinde yer alan aterosklerozun oluşumunda da NLRP3 inflamazomunun görev aldığı bilinmektedir [27, 28].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Dizaynı ve Örneklem

Bu çalışma Ocak, 2018 – Ocak, 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmadaki hasta grubu Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, MDB tanısı alan, psikotrop tedavi kullanmayan, çalışmaya katılmak için sözlü ve yazılı onam vermiş kişilerden oluşturulmuştur. Çalışmadaki sağlıklı kontrol grubu DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders, SCID-I) ile değerlendirilmiş ve yaşamı boyunca MDB, distimi, bipolar ve ilişkili bozukluklar, şizofreni ve psikozla giden diğer bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu, panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu tanısı almamış, herhangi bir psikotrop tedavi kullanmayan, sözlü ve yazılı onam vermiş kişilerden oluşturulmuştur.

Araştırmaya dahil edilme ve araştırma dışı bırakılma ölçütleri şu şekildedir:

Hasta gönüllülerin araştırmaya dahil edilme ölçütleri

- 30 – 75 yaş arasında olmak,
- DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme ile yapılan değerlendirme ile MDB tanısı almış olmak,
- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu İçin Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu ile yapılan değerlendirme ile 18 veya üzerinde puan almış olmak

Sağlıklı gönüllülerin araştırmaya dahil edilme ölçütleri

- 30 – 75 yaş arasında olmak,
- DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme ile yapılan değerlendirme ile MDB, distimi, bipolar ve ilişkili bozukluklar, şizofreni ve psikozla giden diğer bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu, panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu tanını almamış olmak

Araştırma dışı bırakılma ölçütleri

- Anjina, miyokart infarktüsü, geçici istemik atak, inme gibi yeti yitimine yol açan kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık öyküsünün bulunması,
- Crohn hastalığı, ülseratif kolit, multiple skleroz, Hashimoto tiroiditi, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, vaskülit, inflamatuvar spondiloartropati,

glomerülo nefrit, psöriazis, liken planus, pemfigus tanılarında herhangi birinin bulunması,

- Cushing hastalığı, Addison hastalığı gibi HPA aksında değişikliğe neden olabilecek endokrinolojik veya metabolik hastalık öyküsünün bulunması,
- Antikoagülan, antiagregan, immünomodülatör veya steroid (sistemik veya topikal) ilaç kullanımının olması,
- Son bir ay içerisinde benzodiyazepinler ve anti-histaminikler hariç psikotrop ilaç kullanımının olması,
- Aktif gebelik, gebelik veya laktasyon durumu,
- Mental retardasyon,
- Kan örneğinin alınmadaki önceki son bir hafta içerisinde herhangi bir enfeksiyon belirtisinin bulunması veya kan örneği alımı sırasında ateş yüksekliği saptanması,
- Araştırmaya uyumu bozacak düzeyde görme veya işitme engelinin olması,
- Okur-yazar olmamak veya yazılı onam vermeye engel teşkil edecek ölçüde bilişsel bozukluğun bulunması

3.2. Veri Toplama Araçları

Araştırmaya dahil edilme ölçütlerine uyan, psikiyatrik değerlendirme ile MDB tanısı konan ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu İçin Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu ile değerlendirildiğinde 18 veya üzeri puan almış kişilere SCID-I ile klinik görüşme yapılmıştır. Yapılandırılmış klinik görüşme ile MDB tanısı kesinleştirilmiş, komorbid psikiyatrik bozuklukların var olup olmadığı saptanmıştır.

Araştırmaya dahil edilme ölçütlerine uyan sağlıklı gönüllüler için de benzer bir süreç izlenmiştir. SCID-I hasta olmayan formu kullanılarak kişiler değerlendirilmiş ve herhangi bir psikiyatrik bozukluğa sahip olmadıkları doğrulanmıştır.

3.2.1. Veri kayıt formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan bu formda katılımcılara ilişkin sosyodemografik veriler, gerekli olan ek değişkenler ve karıştırıcı faktörler yer almaktadır. Literatürde bulunan depresyon, inflamasyon ve KVH ilişkisini değerlendiren çalışmalar göz önüne alınarak bu form oluşturulmuştur. Veri kayıt formunda, olguya ait kod, görüşmecinin ismi, görüşme tarihi, iletişim bilgileri, yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma

durumu, özgeçmiş ve soygeçmişe ait özellikler, varsa geçmiş psikiyatrik tanı ve tedavilere ilişkin özellikler, biyolojik materyallerin alım saati, toplanan örneklerin nicel ve nitel özellikleri bulunmaktadır.

3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme

DSM-IV Eksen I bozukluklarının sorgulanması için 1995 yılında tasarlanan bir yapılandırılmış klinik görüşme formudur [247]. Psikiyatrik bozukluklara ilişkin belirtileri sistemli bir biçimde sorgulamak, tanısal değerlendirmeyi standardize etmek ve tanısal geçerlilik ile güvenilirliği arttırmak amacıyla oluşturulmuş bir formdur. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1999 yılında Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [248].

3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu İçin Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu

Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), MDB'yi değerlendirmek ve şiddetini belirlemek için sıklıkla kullanılan bir ölçektir. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği için Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu, ölçeğin kullanımını standardize etmek için geliştirilmiştir. 21 maddelik HDDÖ'ye atipik depresyonu tanımlamak üzere eklenen sekiz madde ile birlikte oluşturulmuştur. Her bir madde için dörtlü likert tipte değerlendirme yapmaya olanak sağlamaktadır. Atipik depresyon özelliklerini sorgulayan maddelerin toplam puanının, 29 maddelik toplam puana oranlanması atipi indeksi olarak tanımlanmıştır [249]. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2006 yılında Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [250].

3.2.4. Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru

Framingham Kalp Çalışması, 1948 yılında ABD'nin Massachusetts Eyaleti'nin Framingham Kasabası'nda başlatılan bir kohort çalışmasıdır [251]. 1950'li yılların başına gelindiğinde KVVH görülme sıklığının oldukça artmış olması, KVVH ve ilişkili durumları araştırmayı hedefleyen bu kohortun başlatılmasına sebep olmuştur. KVVH'ler ile ilişkili pek çok faktör değerlendirilmiştir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin bir arada bulunmasının hastalık gelişim ihtimalini arttırdığının ortaya konması ile birlikte, toplam risk skorunu hesaplamaya yönelik girişimler hız kazanmıştır [252].

On yıl içerisindeki KVVH gelişim riskini öngörmeye hedeflenen risk skoru; yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, antihipertansif kullanma durumu, ortalama sistolik kan basıncı, diyabet tanısının bulunma durumu, total kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri

kullanılarak hesaplanmaktadır [252]. İnvazif olmayan bir hesaplama yapılabilmesi amacıyla total kolesterol ve HDL düzeyi parametrelerinin yerine BKİ kullanılabilen bir risk skorlaması geliştirilmiştir [253]. İki farklı kardiyovasküler risk skorlamasının tutarlılığını değerlendiren çalışmalar mevcuttur [254].

Bu araştırma sırasında BKİ'nin dahil edildiği Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru kullanılmıştır. Katılımcıların yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, antihipertansif kullanma durumu, sistolik kan basıncı, diyabet tanısının bulunma durumu, BKİ'leri kullanılarak 10 yıllık kardiyovasküler riskleri, kalp ve vasküler yaşları hesaplanmıştır.

3.3. Laboratuvar Yöntemleri

3.3.1. Kan örneklerinin alınması ve saklanması

Onamların alınması ve klinik değerlendirmenin tamamlanmasının ardından katılımcılardan kan örnekleri alınmıştır. Periferik kan örnekleri, araştırmaya dahil edilen tüm katılımcılardan 09:00 – 12:00 saatleri arasında üçer tüp (toplam 16,5 ml) olacak şekilde alınmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Merkezi'nde (İBG) kan örneklerine, DNA ve RNA izolasyonu ile genetik materyalin kalitesinin değerlendirilmesi, periferik kan mononükleer hücresi (PKMH) izolasyonu, serum ve plazmanın ayrıştırılması, örneklerin saklanması içeren bir dizi işlem uygulanmıştır. Bir koagülasyon inhibitörü olan etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere alınan periferik kan örneklerinden PKMH'ler RNA ve protein izolasyonu için ayrıştırılmıştır ve Trizol içerisinde -80 °C'de muhafaza edilmiştir. Aynı tüplerden alınan kan örneklerinin bir kısmı da çöktürülerek kandan plazma izolasyonu yapılmıştır. Sarı kapaklı, jelli, serum separatör tüpüne alınan örneklerden, 30 dakika oda sıcaklığında bekletilmesinin ardından, serum izolasyonu yapılmıştır.

3.3.2. PMKH izolasyonu

EDTA'lı tüpte bulunan taze periferik kan örneklerinden PKMH izole edilmiştir. Her bir hasta ve sağlıklı kişi için 6 ml taze kan kullanılmıştır. EDTA'lı tüplerde bulunan 6 ml taze kan, 15 ml'lik tüp içerisine santrifüj edilmesi amacıyla alınmıştır. 6 ml fosfat tampon solüsyonu (FTS) 1/1 oranında eklenerek seyreltilmiştir. Her örnek için 15 ml'lik iki yeni santrifüj tüpü kullanılmıştır ve 3 ml lenfosit ayırma solüsyonu eklenmiştir (Lonza, Cat#BE17-829E). 6 ml PBS ile dilüe edilen kan, içinde lenfosit ayırma solüsyonunu bulunan her santrifüj tüpüne, solüsyonla karışmayacak biçimde konulmuştur. Hazırlanan örnek 2.200 rpm'de 25 dk boyunca sıfır olan hızlanma ve yavaşlama ivmesi ile santrifüj edilmiştir. Santrifüjün ardından tüp içinde

aşağıdan yukarıya doğru kırmızı kan hücreleri, lenfosit ayırma solüsyonu, PKMH ve plazma şeklinde katmanlara ayrılan örneklerden PKMH'ler lenfosit ayırma solüsyonuna dokunmadan toplanmış ve 15 ml'lik farklı bir santrifüj tüpüne konulmuştur. PKMH içermekte olan yeni tüp, 14 ml'ye kadar FTS ile doldurulmuş ve normal ivmelenmede (9,9) 1.500 rpm'de, 10 dk santrifüj edilmiştir. Üstteki sıvı atıldıktan sonra santrifüj tüpü 10 ml'e kadar FTS ile tamamlanmış ve hücreler PBS içinde tekrar homojen bir karışım oluşturan kadar pipetlenmiştir. Normal ivmelenmede (9,9) 1.500 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Üstteki sıvı tamamen atılmış, her bir tüpte 250 µl olacak şekilde, hücre pelleti 500 µl trizol içerisinde çözülerek 1,5 ml'lik santrifüj tüpleri içerisinde -80 °C'de edilmiştir. Her bir örnek için dört tüp PKMH saklanmıştır.

3.3.3. RNA izolasyonu

Trizol içerisindeki PKMH hücrelerine -80 °C'den çıkarıldıktan sonra 1/1 oranında %100 etanol eklenmiş ve iyi bir biçimde dağılması için pipetlenmiştir. Direct-zol RNA Miniprep Plus (Zymo, Cat# R2072) kiti, RNA izolasyonu amacıyla kullanılmıştır. Karışım kit ile sağlanan kolona yüklenmiş ve 16.000 g'de 30 sn santrifüj edilmiştir; kolonun altında bulunan toplama tüpüne toplanan sıvı atılmıştır. 1,5 ml'lik santrifüj tüpü içerisinde 5 µl DNaz (altı U/ µl) ve 75 µl DNA parçalama tampon çözeltisi içeren DNaz reaksiyon karışımı farklı bir yerde oluşturulmuştur. Oluşturulan DNaz reaksiyon karışımı (80 µl) santrifüjden alınan kolonun üzerine eklenerek 15 dk oda sıcaklığında bekletilmiştir. 400 µl RNA yıkama tampon çözeltisi-1 kolon üstüne eklenmiş ve 16.000 g'de 30 sn süreyle santrifüj yapılmıştır; kolonun altında bulunan toplama tüpüne toplanan sıvı atılmıştır. 700 µl RNA yıkama tampon çözeltisi-2 kolonun üstüne eklenmiş ve 16.000 g'de iki dk süreyle santrifüj yapılmıştır; kolonun altında bulunan toplama tüpüne toplanan sıvı atılmıştır. Kolon yeni bir toplama tüpü üstüne alınarak, 60 µl DNaz/RNase-İçermeyen distile su eklenerek 16.000 g'de 30 sn süreyle santrifüj yapılmış ve ardından mikrosantrifüj tüpüne toplanmıştır. Oluşturulan örnek -80 °C'ye kaldırılmıştır.

3.3.4. cDNA sentezi ve kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR)

İlgili genlerin mRNA ekspresyon düzeylerini belirlemek için gerçek zamanlı PCR yapılmıştır. Her bir örnek için PKMH'lerden RNA izole edildikten sonra, Nanodrop 2100c (Thermo) cihazıyla izole edilmiş her bir RNA örneğinin uygun kalite ve miktarda olduğu kontrol edilmiştir. Uygun kalite ya da miktarda olmayan örnekler için RNA izolasyonu tekrarlanmıştır. First Strand cDNA Sentez Kiti (ProtoScript Cat# E6300), cDNA sentezi için kullanılmıştır. Her örnek için izole edilen RNA, kit içerisinde bulunan rastgele (random) primer, reaksiyon karışımı ve enzim karışımı ile cDNA'ya dönüştürülmüştür. Buz üzerinde,

cDNA kullanılarak her bir gen için qRT-PCR reaksiyonu kurulmuştur. GoTaq qPCR Master Mix (Promega, Cat# A6001) ve ilgili geni özgül olarak tanınması için tasarlanmış ileri ve revers primerler qRT-PCR reaksiyonu sırasında kullanılmıştır. 8 µl GoTaq qPCR Master Mix, 3 µl cDNA, 0,5 µl primer (ileri), 0,5 µl primer (revers), 4 µl H₂O kullanılarak oluşturulan reaksiyon karışımı LightCycler 480 (Roche) cihazında yürütülmüştür. Tüm qRT-PCR reaksiyonları üçlü tekrar olarak gerçekleştirilmiş ve erime eğrisi (“melting-curve”) analiziyle PCR ürününün saflığı kontrol edilmiştir. Her bir gen için (Kaspaz-1, NLRP3, ASC ve NEK7) belirlenen döngü eşik değeri (CT, logaritmik fazda belirli bir sinyal seviyesine ulaşmak için gereken siklus sayısı) belirlenmiş ve house-keeping gen olarak seçilen GAPDH’in döngü eşik değeri çıkarılarak her bir reaksiyon normalize edilmiştir (Delta-Delta-C_T ya da $\Delta\Delta C_T$) (11846609). Logaritmik fazda her siklusta sinyal düzeyinin iki katına çıktığı varsayımı ile $2^{-\Delta\Delta C_T}$ formülü kullanılarak farklı örneklerdeki gen ifadesi göreceli olarak hesaplanmıştır. Her bir hasta ve sağlıklı kişi için üç farklı tekrar reaksiyonun ortalaması alınmıştır.

qRT-PCR için kullanılan primerler şu şekildedir:

- NEK7_ileri primer 5'-TGTGACTACCCACCTCTTCC -3'
- NEK7_revers primer 5'-TCGCTTCTCTGGATCTGGGT -3'
- Kaspaz 1_ileri primer 5'- CTCAGGCTCAGAAGGGAATG-3'
- Kaspaz 1_revers primer 5'-CGCTGTACCCCAGATTTTGT -3'
- GAPDH_ileri primer 5'- ACCACAGTCCATGCCATCAC -3'
- GAPDH_revers primer 5'- TCCACCCTGTTGCTGTA -3'
- NLRP3_ileri primer 5'- GCAGCAAACCTGGAAAGGAAG-3'
- NLRP3_revers primer 5'- CTTCTCTGATGAGGCCCAAG-3'
- ASC_ileri primer 5'-AGTTTCACACCAGCCTGGAA -3'
- ASC_revers primer 5'- TTTTCAAGCTGGCTTTTCGT-3'

3.3.5. ELISA assay

Enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) IL-1 β 'nın serum ve plazmadaki protein miktarlarının ölçümünde kullanılmıştır. Serum izolasyonu için, kan örnekleri sarı kapaklı jelli test tüplerindeki örnek oda sıcaklığında 30 dk inkübe edildikten sonra 4.000 rpm'de (2.850g) beş dk santrifüj edilmiştir. Tüpün üst kısmında biriken serum, her kriyotüpe 500 µl olacak şekilde konulmuş ve -80 °C'de saklanmıştır. Plazma izolasyonu için; EDTA'lı tüplerdeki örneklerin dört ml'si 15 ml santrifüj tüplerine alınmıştır. 3900 rpm'de, + 4°C'de, 10 dk santrifüj

yapılarak tüpün üst kısmında toplanan kan plazması 500 µl olacak şekilde kriyotüplere konularak -80°C’de saklanmıştır.

ELISA assay için kullanılan kitteki protokol takip edilmiştir. IL-1β için “IL-1beta Human ELISA Kiti (Thermo Scientific, Invitrogen, Cat# BMS224-2)” kullanılmıştır. 50 µl’lik serum örnekleri, kitler ile birlikte gelen IL-1β standart örnekleri ile aynı anda spesifik antikorlarla reaksiyona sokularak, 450 nm – 620 nm absorbans değerleri plaka okuyucu spektrofotometrede (Varioskan, Thermo) ölçülmüştür. Örneklerdeki IL-1β seviyeleri standart eğriyle karşılaştırılarak hesaplanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan sayısal değişkenlerin dağılım özellikleri, normallik eğrisinin eşlik ettiği histogram grafikleri ile kontrol edilmiştir. Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru değişkenin pozitif kayma gösterdiği saptanmış ve doğal logaritması alınmıştır. Tanımlayıcı analizler dışındaki analizlerde doğal logaritması alınmış değişken kullanılmıştır.

Tanımlayıcı analizlerde normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma ile, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca ve çeyrekler arası aralık ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında, sayısal değişkenler için t-testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi (uygun koşulların sağlanmadığı durumlarda Fisher exact testi), normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

NLRP3, ASC, kaspaz-1, NEK7 ekspresyonları ve IL-1β seviyeleri ile depresyon arasındaki kesitsel ilişkiler lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Lojistik regresyon analizlerinde farklı karıştırıcı faktörler için kontrol sağlanan üç farklı model kullanılmıştır. Birinci modelde yaş ve cinsiyet, ikinci modelde ek olarak eğitim süresi ve kişi başına düşen aylık gelir değişkenleri için kontrol sağlanmıştır. Üçüncü ve son modelde ise, ikinci modele ek olarak kardiyovasküler risk skoru karıştırıcı faktör olarak kabul edilmiş ve kontrol edilmiştir.

NLRP3, ASC, kaspaz-1, NEK7 ekspresyonları, IL-1β seviyeleri ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları ile 21 maddelik HDDÖ puanları ve atipi indeksleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi amacıyla Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. NLRP3, ASC, kaspaz-1, NEK7 ekspresyonları, IL-1β seviyeleri ile Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları arasındaki korelasyon da benzer şekilde Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon analizleri sadece depresyon grubunda yapılmıştır.

ASC, NEK7 ekspresyon değeri ve IL-1 β düzeyi değışkenleri dışında hiçbir değışken için kayıp veri saptanmamıştır. Kayıp veri barındıran değışkenlerde, kayıp veri oranının en yüksek olduğu değışken için %2,6 olduğu kaydedilmiştir. Kayıp veri içeren katılımcılar dışlanarak ve kayıp veriler yerine ortalama değerler atanarak analizler yapılmıştır, sonuçlar arasında neredeyse hiç fark saptanmadığı gerekçesiyle ortalama değerlerin atanması ile yapılan analizlerin sonuçlarına bağı kalınmıştır. Uç değerler içeren vakaların çıkarılması ile analizler tekrarlanmıştır, sonuçlar arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Tüm analizlerde anlamlılık için eşik p değeri 0,05 olarak kabul edilmiştir. Tüm analizler IBM SPSS Statistics 24. versiyon kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu araştırma için Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.12.2017 tarih ve 416-SBKAEK protokol numaralı 2017/22-32 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Depresyon hastaları ile sağlıklı kişilerin sosyodemografik özelliklerine ilişkin karşılaştırmalı tanımlayıcı analizler Tablo 1’de sunulmuştur. Yaş, cinsiyet, eğitim süresi, medeni durum, çocuk sayısı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Depresyon hastaların kişi başına düşen aylık geliri ortalama 1597,64 TL (SS= 1031,01) iken, sağlıklı kişilerin kişi başına düşen aylık geliri ortalama 2377,50 TL (SS= 1440,45) olarak saptanmıştır ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).

Tablo 1: Depresyon hastaları ve sağlıklı kişilerin sosyodemografik özelliklerinin tanımlayıcı analizleri

	Depresyon Grubu (n=58)	Sağlıklı Grup (n=58)	İstatistiksel Parametre t (df) / χ^2 (df)	p değeri
Yaş, yıl, ortalama (SS)	43,62 (10,27)	44,14 (10,29)	0,27 (114)	0,79
Cinsiyet, sayı (%)			0 (1)	1,00
Kadın	46 (%79,3)	46 (%79,3)		
Erkek	12 (%20,7)	12 (%20,7)		
Eğitim süresi, yıl, ortalama (SS)	11,10 (4,57)	11,31 (5,18)	0,23 (114)	0,82
Medeni durum, sayı (%)			3,82	0,29
Bekar, partneri yok	4 (%6,9)	6 (%10,3)		
Bekar, partneri var	3 (%5,2)	3 (%5,2)		
Evli	36 (%62,1)	42 (%72,4)		
Boşanmış, dul	15 (%25,9)	7 (%12,1)		
Çocuk sayısı, ortalama (SS)	1,83 (1,93)	1,36 (0,99)	-1,64 (114)	0,10
Kişi başına düşen aylık gelir, TL, ortalama (SS)	1597,64 (1031,01)	2377,50 (1440,45)	3,41 (104,76)	0,001

Kısaltmalar SS: standart sapma, df: serbestlik derecesi

4.2. Tıbbi Özgeçmiş ve Soygeçmiş ile İlgili Özellikler

Depresyon hastaları ile sağlıklı kişilerin tıbbi özgeçmişleri ve soygeçmişleri ile ilgili özelliklerin karşılaştırmalı tanımlayıcı analizleri Tablo 2’de sunulmuştur. Gruplar arasında

sigara, alkol ve madde kullanım özellikleri açısından herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında daha fazla psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmaktadır, bu bulgu anlamlılık sınırına yakındır ($p=0,06$). Birinci derece akrabalarda kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunması açısından her iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır.

Tablo 2: Depresyon hastalarının ve sağlıklı kişilerin tıbbi özgeçmişleri ve soygeçmişleri ile ilgili özelliklerin tanımlayıcı analizleri

	Depresyon Grubu (n=58)	Sağlıklı Grup (n=58)	İstatistiksel Parametre t (df) / χ^2 (df)	p değeri
Sigara kullanımı, sayı (%)			1,15 (2)	0,56
Hiç içmemiş	20 (%34,5)	21 (%36,2)		
Geçmiş içici	11 (%19,0)	15 (%25,9)		
Aktif içici	27 (%46,6)	22 (%37,9)		
Alkol kullanımı, sayı (%)			1,94	0,44
Hiç içmemiş	29 (%50,0)	22 (%37,9)		
Sosyal içici	28 (%48,3)	34 (%58,6)		
Bağımlılık	1 (%1,7)	2 (%3,4)		
Madde kullanımı, sayı (%)				1,00
Kullanmamış	57 (%98,3)	56 (%96,6)		
Kullanmış	1 (%1,7)	2 (%3,4)		
1. derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü, sayı (%)			3,57 (1)	0,06
Yok	38 (%65,5)	47(%81,0)		
Var	20 (%34,5)	11 (%19,0)		
1. derece akrabalarda kardiyovasküler hastalık öyküsü, sayı (%)			2,25 (1)	0,13
Yok	37 (%63,8)	29 (%50)		
Var	21 (%36,2)	29 (%50)		

Kısaltmalar SS: standart sapma, df: serbestlik derecesi

4.3. Depresyon Hastalarının Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen depresyon hastalarının geçmişteki ve çalışmaya dahil edilme sırasındaki klinik özellikleri Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 3: Depresyon hastalarının klinik özelliklerinin tanımlayıcı analizleri

Depresyon Grubu (n=58)	
Mevcut psikiyatrik hastalık, sayı (%)	
Sadece MDB	55 (%94,8)
MDB ve Panik Bozukluk	1 (%1,7)
MDB ve YAB	2 (%3,4)
Geçmiş psikiyatrik hastalık, sayı (%)	
Yok	19 (%32,8)
Var	39 (%67,2)
Geçmiş psikiyatrik hastalık türü, sayı (%)	
MDB	30 (%51,7)
Uyum Bozukluğu	6 (%10,3)
Distimik Bozukluk	4 (%6,9)
YAB	4 (%6,9)
Panik Bozukluk	2 (%3,4)
TSSB	2 (%3,4)
DEHB	1 (%1,7)
Özgül Fobi	1 (%1,7)
Alkol Bağımlılığı	1 (%1,7)
Geçirilmiş depresif epizot sayısı, ortalama (ÇAA)	0,50 (1,25)
Geçirilmiş depresif epizotlarda tedavi alma durumu, sayı (%)	
Farmakoterapi	26 (%44,8)
Psikoterapi	2 (%3,4)
EKT	0
Tedavisiz	32 (%55,2)
Geçirilmiş depresif epizotlarda hastaneye yatış sayısı, ortalama (ÇAA)	0 (0)
Depresyon alt tipi, sayı (%)	

	Depresyon Grubu (n=58)
Melankolik	29 (%50,0)
Atipik	6 (%10,3)
Bunaltılı	1 (%1,7)
Diğer	22 (%37,9)

Kısaltmalar SS: standart sapma, ÇAA: çeyrekler arası aralık, MDB: majör depresif bozukluk, YAB: yaygın anksiyete bozukluğu, TSSB: travma sonrası stres bozukluğu, DEHB: dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, EKT: elektrokonvulsif terapi

4.4. Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları ile İlgili Özellikler

Depresyon hastaları ile sağlıklı kişilerin hipertansiyon ya da diyabet tanılarının bulunma durumu, ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları, BKİ'leri ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları Tablo 4'te karşılaştırılmıştır. Herhangi bir parametrede gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tablo 4: Depresyon hastaları ile sağlıklı kişilerin kardiyovasküler risk faktörleri ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları ile ilgili özelliklerinin tanımlayıcı analizleri

	Depresyon Grubu (n=58)	Sağlıklı Grup (n=58)	İstatistiksel Parametre t (df) / χ^2 (df) / U	p değeri
Hipertansiyon, sayı (%)			0,05 (1)	0,82
Yok	46 (%79,3)	45 (%77,6)		
Var	12 (%20,7)	13 (%22,4)		
Diyabet, sayı (%)			0,10 (1)	0,75
Yok	53 (%91,4)	52 (%89,7)		
Var	5 (%8,6)	6 (%10,3)		
Ortalama SKB, mmHg, ortalama (SS)	117,09 (18,93)	119,69 (21,05)	0,70 (114)	0,48
Ortalama DKB, mmHg, ortalama (SS)	79,25 (10,50)	80,72 (9,80)	0,78 (114)	0,44
BKİ, kg/m², ortalama (SS)	27,24 (6,05)	26,20 (5,54)	-0,96 (114)	0,34

	Depresyon Grubu (n=58)	Sağlıklı Grup (n=58)	İstatistiksel Parametre t (df) / χ^2 (df) / U	p değeri
Framingham	0,05	0,07	1668,0	0,94
Kardiyovasküler Risk Skoru, ortanca (ÇAA)	(0,12)	(0,08)		

Kısaltmalar SS: standart sapma, ÇAA: çeyrekler arası aralık, df: serbestlik derecesi, U: Mann-Whitney U, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, BKİ: beden kitle indeksi

4.5. NLRP3, ASC, Kaspaz-1, NEK7 mRNA Ekspresyonları ve IL-1 β Düzeyleri ile İlgili Özellikler

Depresyon hastaları ile sağlıklı kişilerin NLRP3, ASC, kaspaz-1, NEK7 proteinlerini kodlayan genlerin mRNA ekspresyonlarının ve plazma IL-1 β düzeylerinin karşılaştırmalı tanımlayıcı analizleri Tablo 5'te sunulmuştur. Depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla NLRP3 (p=0,037) ve ASC (p=0,002) ekspresyonları yüksektir. Kaspaz-1 ve NEK7 ekspresyonları ile IL-1 β düzeyleri, iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Tablo 5: Depresyon hastaları ile sağlıklı kişilerin NLRP3, ASC, Kaspaz-1, NEK7 mRNA ekspresyonlarının ve IL-1 β düzeylerinin karşılaştırılması

	Depresyon Grubu (n=58)	Sağlıklı Grup (n=58)	İstatistiksel Parametre t (df)	p değeri
NLRP3, ortalama (SS)	32,30 (2,73)	31,21 (2,80)	-2,11 (114)	0,037
ASC, ortalama (SS)	33,83 (1,84)	32,65 (2,22)	-3,12 (114)	0,002
Kaspaz-1, ortalama (SS)	31,63 (2,11)	31,35 (2,25)	-0,69 (114)	0,49
NEK7, ortalama (SS)	33,15 (2,20)	32,42 (2,44)	-1,68 (114)	0,09
IL-1β, pg/ml, ortalama (SS)	29,24 (15,40)	30,98 (15,32)	0,61 (114)	0,54

Kısaltmalar SS: standart sapma

4.6. NLRP3 İnflamazomunu Oluşturan Bileşenlerin ve NEK7'nin mRNA Ekspresyonları ile Depresyon İlişkisi

NLRP3 inflazomunu oluşturan proteinleri kodlayan genlerin mRNA ekspresyonu ile depresyon arasındaki ilişkisinin araştırılması için lojistik regresyon modelleri oluşturulmuştur. Birinci modelde yaş ve cinsiyet, ikinci modelde ek olarak eğitim süresi ve kişi başına düşen

aylık gelir, üçüncü model ise ek olarak Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru karıştırıcı faktörleri için kontrol edilmiştir.

Tablo 6’da NLRP3’e ilişkin bulgular sunulmuştur; NLRP3 mRNA ekspresyon düzeylerinde yükselme, artmış depresyon riski ile ilişkili olarak saptanmıştır (OR=1,16 ; %95 GA: 1,01 – 1,35 ; p=0,046). Tablo 7’de gösterildiği üzere, ASC mRNA ekspresyon düzeylerinde yükselme de, artmış depresyon riski ile ilişkilidir (OR=1,40 ; %95 GA: 1,12 – 1,74 ; p=0,003). Kaspaz-1 mRNA ekspresyon düzeyleri ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (Tablo 8). NEK7 mRNA ekspresyon düzeylerindeki artış da yüksek depresyon riski ile ilişki bulunmuştur (OR=1,30 ; %95 GA: 1,06 – 1,58 ; p=0,011) (Tablo 9).

Tablo 6: NLRP3 mRNA ekspresyonu ile depresyon ilişkisi

	OR	%95 GA	p değeri
NLRP3	1,15	1,01 – 1,32	0,039
Model 1*			
NLRP3	1,16	1,01 – 1,35	0,047
Model 2**			
NLRP3	1,16	1,01 – 1,35	0,046
Model 3***			

Kısaltmalar OR: odds oranı, %95 GA: %95 güven aralığı

*Model 1, yaş ve cinsiyet değişkenleri için kontrol edilmiştir.

**Model 2, yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve kişi başına düşen aylık gelir değişkenleri için kontrol edilmiştir.

***Model 3, yaş, cinsiyet, eğitim süresi, kişi başına düşen aylık gelir ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru değişkenleri için kontrol edilmiştir.

Tablo 7: ASC mRNA ekspresyonu ile depresyon ilişkisi

	OR	%95 GA	p değeri
ASC	1,36	1,11 – 1,67	0,003
Model 1*			
ASC	1,39	1,12 – 1,73	0,003
Model 2**			
ASC	1,40	1,12 – 1,74	0,003
Model 3***			

Kısaltmalar OR: odds oranı, %95 GA: %95 güven aralığı

*Model 1, yaş ve cinsiyet değişkenleri için kontrol edilmiştir.

**Model 2, yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve kişi başına düşen aylık gelir değişkenleri için kontrol edilmiştir.
 ***Model 3, yaş, cinsiyet, eğitim süresi, kişi başına düşen aylık gelir ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru değişkenleri için kontrol edilmiştir.

Tablo 8: Kaspaz-1 mRNA ekspresyonu ile depresyon ilişkisi

	OR	%95 GA	p değeri
Kaspaz-1	1,07	0,90 – 1,27	0,44
Model 1*			
Kaspaz-1	1,15	0,95 – 1,40	0,16
Model 2**			
Kaspaz-1	1,15	0,95 – 1,40	0,16
Model 3***			

Kısaltmalar OR: odds oranı, %95 GA: %95 güven aralığı

*Model 1, yaş ve cinsiyet değişkenleri için kontrol edilmiştir.

**Model 2, yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve kişi başına düşen aylık gelir değişkenleri için kontrol edilmiştir.

***Model 3, yaş, cinsiyet, eğitim süresi, kişi başına düşen aylık gelir ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru değişkenleri için kontrol edilmiştir.

Tablo 9: NEK7 mRNA ekspresyonu ile depresyon ilişkisi

	OR	%95 GA	p değeri
NEK7	1,17	0,98 – 1,39	0,08
Model 1*			
NEK7	1,29	1,06 – 1,57	0,010
Model 2**			
NEK7	1,30	1,06 – 1,58	0,011
Model 3***			

Kısaltmalar OR: odds oranı, %95 GA: %95 güven aralığı

*Model 1, yaş ve cinsiyet değişkenleri için kontrol edilmiştir.

**Model 2, yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve kişi başına düşen aylık gelir değişkenleri için kontrol edilmiştir.

***Model 3, yaş, cinsiyet, eğitim süresi, kişi başına düşen aylık gelir ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru değişkenleri için kontrol edilmiştir.

4.7. Plazma IL-1β Düzeyi ile Depresyon İlişkisi

IL-1β plazma düzeyleri ile depresyon ilişkisini araştırmak için aynı karıştırıcı faktörleri içeren üç farklı lojistik regresyon modeli oluşturulmuştur. Tablo 10’da sunulan bulgular, IL-1β düzeyleri ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermektedir.

Tablo 10: IL-1 β düzeyi ile depresyon ilişkisi

	OR	%95 GA	p değeri
IL-1β	0,99	0,97 – 1,02	0,56
Model 1*			
IL-1β	0,99	0,97 – 1,02	0,67
Model 2**			
IL-1β	0,99	0,97 – 1,02	0,67
Model 3***			

Kısaltmalar OR: odds oranı, %95 GA: %95 güven aralığı

*Model 1, yaş ve cinsiyet değişkenleri için kontrol edilmiştir.

**Model 2, yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve kişi başına düşen aylık gelir değişkenleri için kontrol edilmiştir.

***Model 3, yaş, cinsiyet, eğitim süresi, kişi başına düşen aylık gelir ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru değişkenleri için kontrol edilmiştir.

4.8. NLRP3 İnflamazomunu Oluşturan Bileşenlerin ve NEK7'nin mRNA Ekspresyonları, Plazma IL-1 β Düzeyleri, Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları ile HDDÖ Skorları ve Atipi İndeksleri Arasındaki Korelasyonlar

Depresyon grubundaki kişilerde NLRP3, ASC, kaspaz-1, NEK7 ekspresyonları, IL-1 β düzeyleri ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları ile HDDÖ skorları ve atipi indeksleri arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon bulunmamıştır, bulgular Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11: İnflamatuar bileşenler ve kardiyovasküler risk skorları ile depresyon skorları ilişkisi

	HDDÖ	Atipi İndeksi
NLRP3	0,21	-0,14
ASC	0,02	0,05
Kaspaz-1	-0,12	0,03
NEK7	-0,07	0,14
IL-1β	0,13	0,01
Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru⁺	0,03	0,17

Tabloda Pearson korelasyon katsayıları (r) sunulmuştur.

Kısaltmalar HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

⁺doğal logaritması alınmış, *p<0,05

4.9. NLRP3 İnflamazomunu Oluşturan Bileşenlerin ve NEK7'nin mRNA Ekspresyonları, Plazma IL-1 β Düzeyleri ile Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları Arasındaki Korelasyonlar

Depresyon grubundaki kişilerde NLRP3, ASC, kaspaz-1, NEK7 ekspresyonları, IL-1 β düzeyleri ile Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon bulunmamıştır, bulgular Tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 12: İnflamatuvar bileşenler ile kardiyovasküler risk skorları ilişkisi

Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru ⁺	
NLRP3	-0,05
ASC	0,19
Kaspaz-1	0,04
NEK7	0,13
IL-1 β	0,06

Tabloda Pearson korelasyon katsayıları (r) sunulmuştur.

⁺doğal logaritması alınmış, * p<0,05

5. TARTIŞMA

Bu klinik araştırmaya MDB hastaları ile sağlıklı kişiler dahil edilmiştir. MDB hastaları ve sağlıklı kişiler; sosyodemografik ve klinik özellikler, kardiyovasküler risk profilleri, NLRP3 inflamazom kompleksini oluşturan bileşenlerin ve regülatör protein olan NEK7'nin mRNA ekspresyonları ile plazma IL-1 β düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Bunun yanı sıra, inflamatuvar moleküllerin ve toplam kardiyovasküler risk skorlarının MDB ile ilişkisi incelenmiştir. Son olarak, MDB hastalarında ölçülen inflamatuvar moleküllere ilişkin parametreler ile toplam kardiyovasküler risk skorlarının, depresyon şiddeti ve atipik özellikler ile korelasyon gösterip göstermediği; inflamatuvar moleküllere ilişkin parametreler ile toplam kardiyovasküler risk skorları arasında korelasyon bulunup bulunmadığı değerlendirilmiştir.

Araştırmanın sonuçlarına göre, MDB hastaları ile sağlıklı kişiler arasında kişi başına düşen aylık ortalama gelir dışında sosyodemografik özellikler bağlamında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Kardiyovasküler risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında ise, MDB hastaları ile sağlıklı kişiler arasında kardiyovasküler riski arttıran parametrelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki grup da Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru açısından benzer profil göstermektedir. MDB hastaları ve sağlıklı kişiler, NLRP3 inflamazomunu oluşturan moleküllerin ve düzenleyici molekül olan NEK7'nin mRNA ekspresyonları ile plazma IL-1 β düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, NLRP3 ve ASC'nin MDB hastalarında anlamlı olarak daha yüksek düzeyde mRNA ekspresyonu gösterdiği saptanmıştır. Kaspaz-1 ve NEK7'nin mRNA ekspresyonunda veya plazma IL-1 β düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. İnflamatuvar biyomoleküllerin MDB ile ilişkisi değerlendirildiğinde, artmış NLRP3, ASC ve NEK7 mRNA ekspresyonları, artmış MDB riski ile ilişkili olarak bulunmuştur. Kaspaz-1 mRNA ekspresyonu ve IL-1 β düzeyleri, MDB riski ile ilişkili olarak gösterilmemiştir. İnflamatuvar biyomoleküller ile MDB arasındaki ilişkide toplam kardiyovasküler risk skorunun istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. MDB hastalarında NLRP3, ASC, kaspaz-1, NEK7 mRNA ekspresyonlarının, IL-1 β düzeylerinin ve kardiyovasküler risk skorlarının; depresyon şiddeti ve atipi indeksi ile korelasyon göstermediği ortaya konmuştur. Ayrıca MDB hastalarında NLRP3, ASC, kaspaz-1, NEK7 mRNA ekspresyonlarının ve IL-1 β düzeylerinin, Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru ile korelasyon göstermediği gözlenmiştir.

On yıllık kardiyovasküler olay gelişimini öngörmeye kullanılan ve BKİ'yi temel alan Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru ile değerlendirildiğinde, bu çalışmaya dahil edilen MDB hastaları ve sağlıklı kişiler arasında kardiyovasküler risk açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Depresyon ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır, geçirilmiş depresif epizot sayısı bunlardan birisidir. Geçirilen depresif epizot sayısının artmış kardiyovasküler risk veya kardiyovasküler hastalık gelişme ihtimali üzerinde nasıl bir etkisi olduğu hakkında fikir birliği bulunmamaktadır [255]. Tekrarlayan depresif epizotların daha yüksek kardiyovasküler hastalık yükü ile ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [256-258]. Bunlarla birlikte, 60 yaş üstü kişilerin değerlendirildiği epidemiyolojik bir çalışmada depresif epizot sayısı ile bu ilişki bulunmamıştır [259]. Çalışmamıza dahil edilen MDB hastalarının neredeyse yarısı ilk depresif ataklarını geçirmektedir, tekrarlayan depresyon hastalarının ise geçirdikleri depresyon atağı sayısı oldukça düşüktür. Gruplar arasında kardiyovasküler risk açısından fark bulunmayışının depresif atak sayısının düşüklüğü ile ilgili olduğu düşünülebilir. Depresyon ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların pek çoğunda depresif atak sayısı, depresyon süresi gibi hastalığa özgü parametreler değerlendirmeye alınmamaktadır. Kardiyovasküler risk açısından gruplar arasında fark olmayışının bir diğer nedeni olarak katılımcıların yaşı düşünülebilir. Vasküler depresyon hipotezine göre kardiyovasküler hastalıkların depresyon patogeneziindeki rolü belirgin olarak ileri yaşta görülen veya ileri yaşta başlangıç gösteren depresyonda (daha spesifik olarak) görülmektedir [260]. Çalışmamızda bulunan depresyon grubunun yaş ortalamasının 43,6 olması ve büyük çoğunluğunun ileri yaş başlangıçlı olmaması, kardiyovasküler risk skorlarının beklenenin altında olmasını ve kardiyovasküler risk skorlarının inflamatuvar parametreler ve depresyon şiddeti ile ilişkili görülmemesini açıklayabilir. Lojistik regresyon analizlerinde kardiyovasküler risk skorunun karıştırıcı faktör olarak kontrol edilmesinin inflamasyon ile depresyon ilişkisinde anlamlı farklılığa yol açmaması da benzer doğrultudadır. Tüm bu bulguların vasküler depresyon hipotezini desteklediği öne sürülebilir.

Çalışmamızda yaygın olarak kabul görmüş olması ve uygulama açısından oldukça kolay olması nedeniyle BKİ'yi içeren Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru kullanılmıştır. MDB hastaları ve sağlıklı kişiler arasında kardiyovasküler risk açısından fark saptanmamış olmasının kullanılan metotla ilişkili olduğu da öne sürülebilir. Kardiyovasküler riski öngören hesaplamalarda yaş riski belirgin arttıran bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru'nun 55 yaş altı kişilerde duyarlılığının belirgin olarak azaldığı

(kadınlarda daha çok azaldığı) gösterilmiştir [261]. Yapılan risk hesaplamalarında kadın cinsiyetin de kardiyovasküler riski belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen kişilerin yaş ortalamasının 43,6 olması ve yaklaşık %80'inin kadın olmasının mevcut kardiyovasküler riskin olduğundan düşük saptandığını düşündürebilir. Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru'na ilişkin kısıtlılıklar yaş ve cinsiyet özellikleri ile sınırlı değildir. Türkiye, Avrupa ülkeleri arasında kardiyovasküler riskin ve ilişkili mortalite oranlarının en yüksek olduğu ülkeler arasında yer almaktadır [262]. Kardiyovasküler riskin çok yüksek olduğu ve sosyoekonomik gelişmişlik düzeyinin düştüğü bölgelerde Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru'nun duyarlılığın azaldığı yönünde veriler bulunmaktadır [263-265]. Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaşadıkları coğrafya itibari ile yüksek kardiyovasküler riske sahip olmaları ve depresyon hastalarının sağlıklı kişilere oranla daha düşük gelir düzeyine sahip olması, depresyon hastalarının kardiyovasküler risklerinin beklenenden düşük saptanmasına yol açmış olabilir. Güncel yaklaşımlarda, kardiyovasküler risk hesaplamalarında geleneksel metotların yanı sıra biyolojik belirteçlerin de kullanımı önerilmektedir [266].

İnflamasyonun depresyon patogenezindeki rolü uzun yıllardır kabul görüyor ve araştırmalara konu ediliyor olsa da, NLRP3 inflamazom kompleksi ile depresyon ilişkisini araştıran çalışmalar çoğunlukla son beş yıl içerisinde ortaya konmuştur. Preklinik ve klinik çalışmaların sonuçlarından yola çıkılarak oluşturulan ortak kanı, stresin çeşitli biyomoleküller aracılığıyla NLRP3 inflamazom kompleksini aktive ettiği, bunun sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın ise MBD gelişimine yatkınlık oluşturduğu veya doğrudan depresyona neden olduğu yönündedir [227]. NLRP3 inflamazomu ile MDB ilişkisini araştıran üç farklı klinik araştırma literatürde yer almaktadır. Her üç çalışmanın ortak sonucu MDB tanılı kişilerde, sağlıklı kişilere kıyasla artmış NLRP3 ve kaspaz-1 ekspresyonu olduğu şeklindedir [20-22]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, NLRP3 ekspresyonu, MDB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla artmış olarak saptanmıştır. Önceki klinik çalışmalardan farklı olarak, kaspaz-1 ekspresyon düzeylerinde MDB ve sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık gözlenmemiştir. NLRP3 ekspresyonunun artışı, NLRP3 inflamazomunun MDB patogenezinde yer aldığı şeklinde yorumlanabilir. NLRP3 inflamazomu aktivasyonu sırasında kaspaz-1'in olgun ve aktive olmuş haline dönüştüğü bilinmektedir [267]. Öte yandan, kaspaz-1'in aktive edilmesi sadece NLRP3 inflamazomunun kontrolünde değildir; NLRP1, NLRC4, AIM2, pyrin inflamazomlarının aktivasyonu da benzer şekilde kaspaz-1'in aktifleşmesi ve inflamatuvar yanıtın ortaya çıkması ile sonuçlanmaktadır [268]. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere, NLRP3 inflamazomunun depresyon ile ilişkisini saptamayı amaçlayan klinik çalışmalarda

kaspaz-1 mRNA ve protein ekspresyonunu etkileyebilecek diğer biyolojik yollar ile ilgili herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmamızda MDB hastalarında NLRP3 ekspresyonu anlamlı düzeyde yüksek iken kaspaz-1 ekspresyon düzeylerinde gruplar arasında farklılık gözlenmemesinin, diğer biyolojik yolların tespit edilmemiş etkileri nedeniyle olabileceği düşünülmektedir.

NLRP3 inflamazomunun depresyon patogenezindeki rolünü araştıran preklinik çalışmalarda, sıklıkla depresyon hayvan modelleri kullanılmıştır. Çeşitli stres modalitelerine maruz bırakılmış kemirgenlerde NLRP3 inflamazomu bileşenlerinin artmış ekspresyonu kaydedilmiştir [13]. Çalışmamızın sonuçları genel anlamda preklinik araştırmalarla aynı doğrultudadır; kaspaz-1 ile ilgili parametrelerdeki farklılıklar önceden açıklandığı gibi çalışmalarda değerlendirilmeyen çeşitli faktörlerle açıklanabilir. Daha önce ortaya konan klinik çalışmalarda inflamazom bileşenlerinden biri olan ASC değerlendirilmemiştir. Depresyon hayvan modellerinde ASC ekspresyonunu değerlendiren çalışmalarda, stres maruziyeti sonrası ASC düzeylerinde artış saptanmıştır [18, 230]. Bizim çalışmamızda da ASC mRNA düzeyleri MDB tanıli hastalarda sağlıklı kişilere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olarak gösterilmiştir. Bu bulgu, benzer biçimde, NLRP3 inflamazomunun depresyon oluşumunda rolünü destekler niteliktedir.

NLRP3 inflamazom kompleksi bileşenlerinin depresyon ile ilişkisini değerlendiren lojistik regresyon analizi modellerinde, NLRP3 ve ASC ekspresyon artışı ile artmış MDB riski ilişkili olarak gösterilmiştir. NLRP3 inflamazomunun ateroskleroz, tip 2 diyabet, metabolik sendrom gibi kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon ve diyabet tanılarının bulunup bulunmadığının da değerlendirildiği total kardiyovasküler risk skoru değişkeninin de kontrol edildiği üçüncü lojistik regresyon modellerinde ilişkinin sürdüğü ve etki büyüklüğünde belirgin bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Bu durumun NLRP3 inflamazomu ile MDB arasında kardiyovasküler riskten bağımsız, özgül bir ilişki olabileceğini yansıttığı düşünülmektedir.

NEK7, temel görevi hücre bölünmesi sırasında sentrozomların ve mikrotübüllerin organizasyonunu sağlamak olan, mitokondriyal işlevlerin düzenlenmesinde ve DNA hasarının tamiri süreçlerinde görev alan regülatör bir proteindir [269]. Normal fizyolojik koşullar altında hücre içerisinde düşük konsantrasyonlarda bulunan ve az miktarda biyolojik aktivite gösteren molekül, homeostazın bozulduğu koşullarda inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasıyla sonuçlanacak olan anormal hücre proliferasyonunu uyarmaktadır [270, 271]. Proinflamatuvar durumun ortaya çıkması sırasında, NEK7'nin NLRP3 ile etkileşime geçerek inflamazom

aktivasyonunu arttırdığı yakın tarihte gösterilmiştir [224]. Çeşitli inflamatuvar hastalıklarda ve kanserlerde NEK7'nin olası rolünü araştıran çalışmalar bulunmaktadır [272-274]; fakat güncel bilgilerimize göre NEK7 ile depresyon ilişkisini araştıran herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda MDB hastaları ile sağlıklı kişilerin NEK7 ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak sınıra yakın bir anlamlılık düzeyinde olmasına rağmen, farklılık saptanmamıştır. Lojistik regresyon analizinde ise NEK7 düzeylerinin MDB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu NEK7 ile depresyon ilişkisini ortaya koyan ilk klinik çalışma sonucu olması açısından önemlidir, depresyon patogenezinde NLRP3 inflamazomunun görev aldığı savını desteklemektedir. NEK7'nin diğer inflamazom komplekslerinin aktivasyonu ile ilişkili olmadığının ve NLRP3'e özgü olduğunun düşünülmesi de NLRP3 inflamazomunun spesifik katkısının önemini desteklemektedir [222].

MDB oluşumunda, hücrelerdeki artmış DNA hasarının, mitokondriyal işlevlerde ortaya çıkan bozulmalar sonrası artmış reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunun, telomerlerdeki kısalmanın etkili olduğuna dair kanıtlar literatürde yer almaktadır [275, 276]. NEK7'nin de hücre siklusu boyunca temel olarak proliferasyon sırasında görev aldığı göz önünde bulundurulduğunda, NEK7 ekspresyon artışının MDB riskini arttırdığı bulgusunun NLRP3 inflamazomu dışındaki olası patofizyolojik mekanizmaları da yansıtır olabileceği düşünülebilir. Araştırmamıza DNA hasarı ve ilişkili mekanizmalarla ilgili herhangi ek bir değişkenin dahil edilmemesi doğrudan çıkarım yapmayı engellemektedir. İleri yorumlar, farklı biyolojik yolların içerdiği diğer molekülleri kapsayan prelinik ve klinik araştırmaların ortaya konması ile mümkün olacaktır.

Depresyon ile inflamasyon ilişkisini araştıran çalışmaların büyük bir kısmında depresyon hastalarının proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin düzeyleri değerlendirilmiştir. IL-1 β , proinflamatuvar yanıtta görev alan temel sitokinlerden birisidir [277]. Klinik çalışmaların bir kısmında depresyon hastalarının plazma ve BOS örneklerinde artmış IL-1 β düzeyleri kaydedilmiştir [278, 279]; ancak bu farkın saptanmadığı klinik çalışmalar da bulunmaktadır [280-282]. MDB hastaları ile sağlıklı kontrolleri kıyaslayan meta-analizlerin büyük bir kısmında, depresyon hastalarında IL-1 β düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır [11, 12, 283]. Köhler ve arkadaşlarının 2017 yılında yayımladıkları güncel bir meta-analizde de 22 klinik çalışma değerlendirilmiş ve IL-1 β ile depresyon arasında herhangi bir ilişki ortaya konmamıştır [284]. Çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde IL-1 β ve MDB ilişkisine yönelik bulgular tutarsız görünmektedir ve sonuçlar yaygın heterojenite göstermektedir. Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsedilen meta-analizlerin çıktıları ile benzer doğrultuda, plazma

IL-1 β düzeyleri, MDB ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir; regresyon analizinde de anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Depresyonda vücutta inflamatuvar bir yanıt ortaya çıktığı düşünülmesine rağmen bu çalışmada plazma IL-1 β düzeyleri ile MDB arasında anlamlı ilişki saptanmamasının çeşitli nedenleri olabilir. Yaşlanma ile birlikte vücudun proinflamatuvar bir duruma geçtiği düşünülmektedir [285] ve artmış inflamasyonun daha çok ileri yaştaki depresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [286]. Haapakoski ve arkadaşlarının meta-analizinde sadece 40 yaş üstü depresyon hastalarının dahil edildiği çalışmalar ayrı olarak analiz edilmiştir ve IL-1 β düzeyleri artmış depresyon riski ile ilişkili bulunmuştur [12]. Çalışmamıza dahil edilen depresyon hastalarının ortalama yaşının 43,6 olması, bu hasta grubunda IL-1 β düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olmayışının bir nedeni sayılabilir.

İnflamatuvar moleküller ile depresyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar cinsiyetler açısından farklı sonuçlar sunmaktadır, birtakım araştırmalarda inflamatuvar moleküller ile depresyon ilişkisi erkeklerde daha güçlü olarak gösterilmiştir [286-288]. Çalışmamıza dahil edilen katılımcıların büyük çoğunluğunun (%79,3) kadın olması, IL-1 β ile MDB arasında bir ilişki gösterilmesine engel olmuş olabilir. Kadınlarda menstürel siklus ile değişen hormon düzeylerinin, reproduktif veya postmenopozal dönemde bulunmanın, inflamatuvar sitokin düzeylerini etkilediği gösterilmiştir [289-291]; kadınlarda erkeklere kıyasla çok daha fazla karıştırıcı faktör bulunduğu aşikardır. Sosyal destek sistemlerinin zayıflığının ve yaşam olaylarının kadınlarda görülen depresyonun etiyolojisinde daha çok rol oynaması, erkeklere kıyasla daha düşük düzeyde görülen inflamasyon ile ilişki için sebep olarak sunulmuştur [286, 292].

Depresyon sıklıkla tekrarlayan bir psikiyatrik bozukluk olmasına rağmen, vücuttaki inflamatuvar yanıtın tekrarlayan depresif epizotlarla ilişkisi konusundaki bilgilerimiz oldukça kısıtlıdır. Mevcut çalışmalar, sıklıkla depresif epizottaki veya erken remisyonadaki hastaları sağlıklı kişiler ile kıyaslamak biçiminde tasarlanmıştır [283]. Çalışmamızdaki depresyon hastalarının yaklaşık %50'sinin ilk depresif epizot sırasında olduğu ve tekrarlayan depresyon hastalarının geçirdikleri depresif epizot sayısının düşük olduğu görülmüştür. Her depresif dönemin inflamatuvar yük oluşturduğu göz önüne alınırsa, ilk epizot depresif hasta sayısının belirgin yüksekliği depresyon ile ilişkili gösterilemeyen inflamatuvar belirteçler için gerekçe olarak sunulabilir.

Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere, depresyon ile IL-1 β düzeyleri arasında ilişki bulunamamasının bir diğer boyutu metodolojik sorunlar olabilir. IL-1 β plazmada oldukça düşük düzeyde bulunan bir interlökin olduğu için konvansiyonel ELISA tekniklerinin ölçümler için yeterince güçlü metotlar olmadığı öne sürülebilir [12]. Vücutta inflamatuvar yanıtı etkileyen pek çok içsel ve dışsal faktör olduğu bilinmektedir; stres düzeyi, ruhsal travma, diyet, egzersiz, sigara içme durumu, uyku düzeni, vitamin D düzeyleri, depresyondaki inflamatuvar yanıtı etkilediği bilinen etmenlerdir [293]. Çalışmamızda sigara içme durumu, BKİ, hipertansiyon ve diyabet tanılarının bulunması gibi karıştırıcı faktörler total kardiyovasküler risk skoru hesaplanarak kontrol edilmiştir; ancak depresyon ile ilişkide olası moderatör etkiye sahip pek çok değişken değerlendirilememiştir. Pek çok karıştırıcı faktörün etkisinin değerlendirilebileceği farklı çalışma dizaynlarına ihtiyaç olduğu açıktır, bu konuda yapılmış öneriler literatürde yer almaktadır [294].

NLRP3 inflamazomu bileşenlerini ve IL-1 β 'yı birlikte değerlendiren üç klinik çalışmada, depresyon hastalarında NLRP3'e benzer biçimde IL-1 β düzeyleri de depresyon hastalarında yüksek olarak saptanmıştır [20-22]. Bizim çalışmamızda NLRP3 ekspresyonları MDB'de artmış olarak saptanmış; ancak IL-1 β düzeyleri arasında fark izlenmemiştir. Kaspaz-1'e benzer biçimde IL-1 β üretimi de farklı inflamazomlar ve biyolojik yollar tarafından uyarılmaktadır [268]. Bu durum çalışmamızın IL-1 β ile ilgili bulguları için gerekçe olarak sunulabilir. Yakın tarihte fareler üzerinde yapılmış ve klomipraminin NLRP3 inflamazomu aracılı anti-inflamatuvar etkilerini araştırmayı hedefleyen bir çalışmada, klomipramin uygulamasının farelerin hipokampuslerinde IL-1 β mRNA ekspresyonunu azaltırken, NLRP3 ve kaspaz-1 mRNA ekspresyonlarında anlamlı farklılığa yol açmadığı gösterilmiştir [295]. Bu çalışmanın sonuçları da NLRP3 ve IL-1 β arasında tek yönlü bir ilişki bulunmadığını desteklemektedir.

Bu çalışmada MDB hastalarının NLRP3 inflamazom kompleksi bileşenlerinin mRNA ekspresyonları ve plazma IL-1 β düzeyleri ile 21 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) skorları arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. NLRP3 inflamazomu ile depresyon şiddeti ilişkisini değerlendiren tek klinik çalışmada, NLRP3 ve kaspaz-1 düzeyleri depresyon skorları ile korele bulunmazken, IL-1 β düzeyleri için anlamlı korelasyon gösterilmiştir [20]. IL-1 β 'yı içermeyen bazı proinflamatuvar sitokinlerin depresyon şiddeti ile ilişkisini değerlendiren büyük örneklemli bir epidemiyolojik çalışmada, sitokin düzeyleri ve depresyon şiddeti arasında herhangi bir ilişki ortaya konamamıştır [286]. Buna karşın, yine IL-1 β 'yı içermeyen bazı proinflamatuvar sitokinlerin şiddetli depresyon ile güçlü

ilişkisi bulunduğunu öne süren kanıtlar da mevcuttur [12]. Mevcut bulgular ile, spesifik olarak IL-1 β düzeyi ile depresyon şiddeti arasındaki ilişkiyi net olarak açıklamak oldukça güç görünmektedir. Bulgularımız patogeneizde yer alan inflamatuvar moleküllerin doğrudan depresyon şiddeti ile ilişkili olmadığı, çeşitli biyolojik bileşenlerin katkısı ile riskin arttığı ve belirli bir eşiğin üzerine çıktığı takdirde klinik olarak MDB ortaya çıktığı şeklinde yorumlanabilir.

Araştırmamızda inflamatuvar biyomoleküller ile depresyon hastalarının atipi indeksleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Melankolik olan ve olmayan depresyon hastaları arasında farklı immün paternler gözlemlendiğini ve atipik depresyonun inflamasyon ile daha çok ilişkili olduğunu iddia eden çalışmalar mevcuttur [296, 297]. Öte yandan, farklı sosyodemografik özellikteki popülasyonlarda bu bulgu replike edilememiştir [298]. Araştırmamızdaki atipik depresyon tanısı alan kişilerin sayısının düşüklüğü, ileri istatistiksel analizler için yetersiz görünmektedir; bu nedenle atipi indeksi kullanılmıştır. Bulgularımız depresyondaki atipik özelliklerin inflamasyon ile ilişkili olmadığı yönündedir; ancak sonuçlar atipik depresyon klinik alt tipi için genellenebilir nitelikte değildir.

Bu araştırmanın güçlü yanlarından bir tanesi klinisyenler tarafından yapılandırılmış görüşme ile MDB tanısı konulmuş kişilerin dahil edilmesidir. Depresyon hastalarının hiçbirinin ilaç kullanmıyor olması oldukça önemlidir, psikotrop ilaçların NLRP3 inflamazomu dahil olmak üzere pek çok inflamatuvar belirteç üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir [21, 237]. Güncel bilgilerimize göre, bu araştırmadan önce NLRP3 inflamazom kompleksi ile depresyon ilişkisini değerlendiren klinik çalışma sayısı yalnızca üçtür; daha önce yapılmış olan çalışmalar daha küçük örneklemeler içermektedir. Araştırmamızda görece daha büyük bir örneklemde NLRP3 inflamazom kompleksi ile depresyon arasındaki bağlantı değerlendirilmiş, NLRP3'ün önemli bir düzenleyici molekülü olan NEK7 ilk kez bir klinik çalışma içerisinde incelenmiş ve kardiyovasküler risk perspektifinden mevcut ilişkiler yorumlanmaya çalışılmıştır.

Araştırmamızın en önemli kısıtlılıklarından bir tanesi kesitsel bir dizayna sahip olmasıdır. Mevcut dizayn, depresyon ile inflamazom kompleksi arasındaki ilişkileri nedensel bir çerçevede değerlendirmeyi olanaksız kılmaktadır. Vücutta inflamatuvar yanıtı etkileyen oldukça fazla parametre bulunmaktadır, araştırmamız kapsamında karıştırıcı faktörlerin oldukça küçük bir kısmı kontrol edilebilmiştir. NLRP3 inflamazomu pek çok biyolojik molekül tarafından uyarılabilen ve birçok biyolojik yolakla etkileşim halinde olan bir komplekstir, potansiyel etkileşim halinde olduğu diğer biyolojik yollara ait herhangi bir veri

bulunmadığı da belirtilmelidir. Örneklem büyüklüğünün düşük olması ve katılımcıların büyük oranda kadınlardan oluşması bir başka kısıtlılık olarak sayılabilir. Sosyodemografik özellikler sonuçların genellenebilirliğinin önünde bir miktar engel oluşturmaktadır. BKİ kullanılarak hesaplanan 10 yıllık Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru büyük çoğunluğunu erken erişkinlik döneminde, kadın, düşük sosyoekonomik profil gösteren ve kardiyovasküler risk açısından yüksek bir coğrafyada yaşayan katılımcıların oluşturduğu depresyon grubu için ideal olmayan bir risk öngörüsü yöntemi olarak görülebilir. Son olarak, katılımcıların kardiyovasküler hastalıklarına ilişkin bilgiler kişilerin beyanına dayanmaktadır ve objektif bir ölçüm yapılmamıştır. Çalışmamızın çıktıları değerlendirilirken tüm bu kısıtlılıklarının göz önünde bulundurulması gerekmektedir.



6. SONUC VE ÖNERİLER

MDB, hem patogenezinde çeşitli biyolojik süreçleri barındırması hem de klinik olarak farklı biçimlerde ortaya çıkması nedeniyle oldukça heterojen bir hastalıktır. 20 yılı aşkın süredir KVH'lerin ve inflamatuvar süreçlerin depresyon oluşumunda rol alıyor olabileceği ile ilgili çalışmalar yoğun biçimde sürmektedir. Son yıllarda çeşitli hastalıkların oluşumunda rol aldığı düşünülen inflamazom komplekslerinin, daha özgül olarak NLRP3 inflamazomu, depresyon oluşumunda görev aldığı düşünülmektedir. Psikolojik stresin NLRP3 inflamazomunu uyararak steril bir inflamatuvar durum oluşturduğu ve sonucunda depresyonun oluşmasına yatkınlık sağladığı hipotezi, bizim çalışmamızın sonuçları ile de desteklenmektedir. Kardiyovasküler risk ile depresyon arasındaki bağlantının ise daha çok ileri yaşlarda güçlü olabileceği, benzer şekilde bu yaş gurubunda proinflamatuvar durumun depresyon oluşumunda söz sahibi olabileceği düşünülebilir.

NLRP3 inflamazomu ile depresyon ilişkisini araştıran hayvan modelleri, preklinik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır; ancak halen çok kısıtlı sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Hayvan modellerinin insandaki depresyonu ne kadar yansıtabildiği ciddi bir tartışma konusudur, NLRP3 inflamazomuna ilişkin bulguların büyük örneklemli klinik çalışmalarda replike edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmalarda, inflamatuvar yanıt etkileyebilecek pek çok faktör dikkate alınmalıdır, inflamatuvar özellikler ile depresyonun farklı klinik boyutları arasında ilişki kurmak hayli önemli görünmektedir. Preklinik çalışmaların ise odak noktası inflamazomların aktivitesini etkileyen çeşitli biyolojik yolların aydınlatılması olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Malhi, G.S. and J.J. Mann, Depression. *Lancet*, 2018. 392(10161): p. 2299-2312.
2. Mathers, C., The global burden of disease: 2004 update. 2008: World Health Organization.
3. Kessler, R.C., et al., The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 2003. 289(23): p. 3095-105.
4. Wittchen, H.U., et al., The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011. 21(9): p. 655-79.
5. Alexopoulos, G.S. and S.S. Morimoto, The inflammation hypothesis in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011. 26(11): p. 1109-18.
6. Taylor, W.D., H.J. Aizenstein, and G.S. Alexopoulos, The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*, 2013. 18(9): p. 963-74.
7. Penninx, B.W., Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017. 74(Pt B): p. 277-286.
8. Holsboer, F., Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord*, 2001. 62(1-2): p. 77-91.
9. Miller, A.H., V. Maletic, and C.L. Raison, Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*, 2009. 65(9): p. 732-41.
10. Smith, R.S., The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*, 1991. 35(4): p. 298-306.
11. Dowlati, Y., et al., A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 2010. 67(5): p. 446-57.
12. Haapakoski, R., et al., Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*, 2015. 49: p. 206-15.
13. Kaufmann, F.N., et al., NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings. *Brain Behav Immun*, 2017. 64: p. 367-383.
14. Lenart, N., D. Brough, and A. Denes, Inflammasomes link vascular disease with neuroinflammation and brain disorders. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016. 36(10): p. 1668-1685.

15. Kim, H.K., et al., Nod-like receptor pyrin containing 3 (NLRP3) in the post-mortem frontal cortex from patients with bipolar disorder: A potential mediator between mitochondria and immune-activation. *J Psychiatr Res*, 2016. 72: p. 43-50.
16. Choi, A.J. and S.W. Ryter, Inflammasomes: molecular regulation and implications for metabolic and cognitive diseases. *Mol Cells*, 2014. 37(6): p. 441-8.
17. Jo, E.K., et al., Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*, 2016. 13(2): p. 148-59.
18. Iwata, M., et al., Psychological Stress Activates the Inflammasome via Release of Adenosine Triphosphate and Stimulation of the Purinergic Type 2X7 Receptor. *Biol Psychiatry*, 2016. 80(1): p. 12-22.
19. Alcocer-Gomez, E., et al., Stress-Induced Depressive Behaviors Require a Functional NLRP3 Inflammasome. *Mol Neurobiol*, 2016. 53(7): p. 4874-82.
20. Alcocer-Gomez, E., et al., NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*, 2014. 36: p. 111-7.
21. Alcocer-Gomez, E., et al., Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in Major depressive disorder. *Pharmacol Res*, 2017. 121: p. 114-121.
22. Taene, A., et al., The Association of Major Depressive Disorder with Activation of NLRP3 Inflammasome, Lipid Peroxidation, and Total Antioxidant Capacity. *J Mol Neurosci*, 2020. 70(1): p. 65-70.
23. Vandanmagsar, B., et al., The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*, 2011. 17(2): p. 179-88.
24. Schroder, K., R. Zhou, and J. Tschopp, The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science*, 2010. 327(5963): p. 296-300.
25. Wang, H., et al., Obesity development in caspase-1-deficient mice. *Int J Obes (Lond)*, 2014. 38(1): p. 152-5.
26. Kunnas, T., K. Maatta, and S.T. Nikkari, NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome gene polymorphism rs7512998 (C>T) predicts aging-related increase of blood pressure, the TAMRISK study. *Immun Ageing*, 2015. 12: p. 19.
27. Baldridge, M., Z. Mallat, and X. Li, NLRP3 inflammasome pathways in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2017. 267: p. 127-138.
28. Hoseini, Z., et al., NLRP3 inflammasome: Its regulation and involvement in atherosclerosis. *J Cell Physiol*, 2018. 233(3): p. 2116-2132.

29. Association, A.P., Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). 2013: American Psychiatric Pub.
30. Kessler, R.C. and E.J. Bromet, The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*, 2013. 34: p. 119-38.
31. Depression, W., Other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization, 2017: p. 1-24.
32. Ünal, B., et al., Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2013.
33. Topuzoglu, A., et al., The epidemiology of major depressive disorder and subthreshold depression in Izmir, Turkey: Prevalence, socioeconomic differences, impairment and help-seeking. *J Affect Disord*, 2015. 181: p. 78-86.
34. Ustun, T.B. and R.C. Kessler, Global burden of depressive disorders: the issue of duration. *Br J Psychiatry*, 2002. 181: p. 181-3.
35. Spijker, J., et al., Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry*, 2002. 181: p. 208-13.
36. Boschloo, L., et al., The four-year course of major depressive disorder: the role of staging and risk factor determination. *Psychother Psychosom*, 2014. 83(5): p. 279-88.
37. Penninx, B.W., et al., Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord*, 2011. 133(1-2): p. 76-85.
38. Vos, T., et al., The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. *Arch Gen Psychiatry*, 2004. 61(11): p. 1097-103.
39. 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. 573-81.
40. Van de Velde, S., P. Bracke, and K. Levecque, Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Soc Sci Med*, 2010. 71(2): p. 305-313.
41. Birkeland, M.S., et al., Time-lagged relationships between leadership behaviors and psychological distress after a workplace terrorist attack. *Int Arch Occup Environ Health*, 2016. 89(4): p. 689-97.
42. Nestler, E.J. and S.E. Hyman, Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*, 2010. 13(10): p. 1161-9.

43. Hirschfeld, R.M., History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry*, 2000. 61 Suppl 6: p. 4-6.
44. Liu, B., et al., From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvment of Theories for Major Depressive Disorder. *Front Cell Neurosci*, 2017. 11: p. 305.
45. Otte, C., et al., Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 2016. 2: p. 16065.
46. Ruhe, H.G., N.S. Mason, and A.H. Schene, Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*, 2007. 12(4): p. 331-59.
47. Kasper, S. and B.S. McEwen, Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Drugs*, 2008. 22(1): p. 15-26.
48. Karg, K., et al., The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry*, 2011. 68(5): p. 444-54.
49. Stahl, S.M. and S.M. Stahl, *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 2013: Cambridge university press.
50. Chrousos, G.P., Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*, 2009. 5(7): p. 374-81.
51. Nicolaides, N.C., et al., Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 2015. 22(1-2): p. 6-19.
52. Chrousos, G.P., The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*, 1995. 332(20): p. 1351-62.
53. Calogero, A.E., et al., Regulation of rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro: potential clinical implications. *Adv Exp Med Biol*, 1988. 245: p. 167-81.
54. Bornstein, S.R. and G.P. Chrousos, Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(5): p. 1729-36.
55. Hammes, S.R. and E.R. Levin, Extranuclear steroid receptors: nature and actions. *Endocr Rev*, 2007. 28(7): p. 726-41.
56. Juruena, M.F., Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. *Epilepsy Behav*, 2014. 38: p. 148-59.
57. Lucassen, P.J., et al., Neuropathology of stress. *Acta Neuropathol*, 2014. 127(1): p. 109-35.

58. Stetler, C. and G.E. Miller, Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*, 2011. 73(2): p. 114-26.
59. Knorr, U., et al., Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 2010. 35(9): p. 1275-86.
60. Rubin, R.T., et al., Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Biol Psychiatry*, 1996. 40(2): p. 89-97.
61. Yehuda, R., et al., Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry*, 1996. 40(2): p. 79-88.
62. Weber, B., et al., Increased diurnal plasma concentrations of cortisone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(3): p. 1133-6.
63. Murphy, B.E., Steroids and depression. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1991. 38(5): p. 537-59.
64. Holsboer, F., The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 2000. 23(5): p. 477-501.
65. Deuschle, M., et al., With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system increases and its diurnal amplitude flattens. *Life Sci*, 1997. 61(22): p. 2239-46.
66. Beck-Friis, J., et al., Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*, 1985. 10(2): p. 173-86.
67. Harris, T.O., et al., Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women. *Br J Psychiatry*, 2000. 177: p. 505-10.
68. Goodyer, I.M., et al., Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *Br J Psychiatry*, 2000. 177: p. 499-504.
69. Gold, P.W., The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol Psychiatry*, 2015. 20(1): p. 32-47.
70. Penninx, B.W., et al., Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med*, 2013. 11: p. 129.
71. Juruena, M.F., et al., Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord*, 2018. 233: p. 45-67.

72. Nelson, J.C. and J.M. Davis, DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 1997. 154(11): p. 1497-503.
73. Cramer, S.C., et al., Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*, 2011. 134(Pt 6): p. 1591-609.
74. Boku, S., et al., Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018. 72(1): p. 3-12.
75. Serafini, G., Neuroplasticity and major depression, the role of modern antidepressant drugs. *World J Psychiatry*, 2012. 2(3): p. 49-57.
76. Alfonso, J., et al., Regulation of hippocampal gene expression is conserved in two species subjected to different stressors and antidepressant treatments. *Biol Psychiatry*, 2006. 59(3): p. 244-51.
77. Karege, F., et al., Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*, 2002. 109(2): p. 143-8.
78. Fuchikami, M., et al., DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. *PLoS One*, 2011. 6(8): p. e23881.
79. Curtis, M.A., V.F. Low, and R.L. Faull, Neurogenesis and progenitor cells in the adult human brain: a comparison between hippocampal and subventricular progenitor proliferation. *Dev Neurobiol*, 2012. 72(7): p. 990-1005.
80. Egeland, M., P.A. Zunszain, and C.M. Pariante, Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nat Rev Neurosci*, 2015. 16(4): p. 189-200.
81. Henn, F.A. and B. Vollmayr, Neurogenesis and depression: etiology or epiphenomenon? *Biol Psychiatry*, 2004. 56(3): p. 146-50.
82. Malberg, J.E. and R.S. Duman, Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 2003. 28(9): p. 1562-71.
83. Sahay, A. and R. Hen, Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci*, 2007. 10(9): p. 1110-5.
84. David, D.J., et al., Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron*, 2009. 62(4): p. 479-93.
85. Eisch, A.J. and D. Petrik, Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission? *Science*, 2012. 338(6103): p. 72-5.

86. Jesulola, E., P. Micalos, and I.J. Baguley, Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res*, 2018. 341: p. 79-90.
87. McKinnon, M.C., et al., A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 2009. 34(1): p. 41-54.
88. Arnone, D., et al., Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012. 22(1): p. 1-16.
89. Schmaal, L., et al., Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry*, 2016. 21(6): p. 806-12.
90. Schmaal, L., et al., Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*, 2017. 22(6): p. 900-909.
91. Zhang, F.F., et al., Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS Neurosci Ther*, 2018. 24(11): p. 994-1003.
92. Grool, A.M., et al., Lacunar infarcts in deep white matter are associated with higher and more fluctuating depressive symptoms during three years follow-up. *Biol Psychiatry*, 2013. 73(2): p. 169-76.
93. van Sloten, T.T., et al., Cerebral Small Vessel Disease and Association With Higher Incidence of Depressive Symptoms in a General Elderly Population: The AGES-Reykjavik Study. *Am J Psychiatry*, 2015. 172(6): p. 570-8.
94. Wang, R., et al., Association Between Cerebral Microbleeds and Depression in the General Elderly Population: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*, 2018. 9: p. 94.
95. Lui, S., et al., Resting-state functional connectivity in treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*, 2011. 168(6): p. 642-8.
96. Anand, A., et al., Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Res*, 2009. 171(3): p. 189-98.
97. Connolly, C.G., et al., Resting-state functional connectivity of subgenual anterior cingulate cortex in depressed adolescents. *Biol Psychiatry*, 2013. 74(12): p. 898-907.
98. Drevets, W.C., et al., Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 1997. 386(6627): p. 824-7.

99. Schlaepfer, T.E., et al., Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2008. 33(2): p. 368-77.
100. Weng, J.C., et al., Connectome Analysis of Brain Functional Network Alterations in Depressive Patients with Suicidal Attempt. *J Clin Med*, 2019. 8(11).
101. Castanheira, L., et al., Neuroimaging Correlates of Depression-Implications to Clinical Practice. *Front Psychiatry*, 2019. 10: p. 703.
102. Sullivan, P.F., M.C. Neale, and K.S. Kendler, Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 2000. 157(10): p. 1552-62.
103. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric, G.C., et al., A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 2013. 18(4): p. 497-511.
104. Hek, K., et al., A genome-wide association study of depressive symptoms. *Biol Psychiatry*, 2013. 73(7): p. 667-78.
105. consortium, C., Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*, 2015. 523(7562): p. 588-91.
106. Hyde, C.L., et al., Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet*, 2016. 48(9): p. 1031-6.
107. Okbay, A., et al., Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat Genet*, 2016. 48(6): p. 624-33.
108. Direk, N., et al., An Analysis of Two Genome-wide Association Meta-analyses Identifies a New Locus for Broad Depression Phenotype. *Biol Psychiatry*, 2017. 82(5): p. 322-329.
109. Wray, N.R., et al., Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet*, 2018. 50(5): p. 668-681.
110. Mullins, N. and C.M. Lewis, Genetics of Depression: Progress at Last. *Curr Psychiatry Rep*, 2017. 19(8): p. 43.
111. Wu, C. and J.R. Morris, Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science*, 2001. 293(5532): p. 1103-5.
112. Cordova-Palomera, A., et al., Genome-wide methylation study on depression: differential methylation and variable methylation in monozygotic twins. *Transl Psychiatry*, 2015. 5: p. e557.
113. Autry, A.E. and L.M. Monteggia, Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*, 2012. 64(2): p. 238-58.

114. Davies, M.N., et al., Hypermethylation in the ZBTB20 gene is associated with major depressive disorder. *Genome Biol*, 2014. 15(4): p. R56.
115. Iga, J., et al., Altered HDAC5 and CREB mRNA expressions in the peripheral leukocytes of major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007. 31(3): p. 628-32.
116. Cruceanu, C., et al., H3K4 tri-methylation in synapsin genes leads to different expression patterns in bipolar disorder and major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013. 16(2): p. 289-99.
117. Li, Y.J., et al., Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression. *PLoS One*, 2013. 8(5): p. e63648.
118. Fan, H.M., et al., Differential expression of microRNA in peripheral blood mononuclear cells as specific biomarker for major depressive disorder patients. *J Psychiatr Res*, 2014. 59: p. 45-52.
119. Wang, X., et al., Circulating microRNA-144-5p is associated with depressive disorders. *Clin Epigenetics*, 2015. 7: p. 69.
120. Han, L.K.M., et al., Epigenetic Aging in Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*, 2018. 175(8): p. 774-782.
121. Schumacher, M., et al., Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. *Prog Neurobiol*, 2014. 113: p. 6-39.
122. Schule, C., C. Nothdurfter, and R. Rupprecht, The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog Neurobiol*, 2014. 113: p. 79-87.
123. Kische, H., et al., Associations of androgens with depressive symptoms and cognitive status in the general population. *PLoS One*, 2017. 12(5): p. e0177272.
124. Weber, B., et al., Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2000. 25(8): p. 765-71.
125. Chavez-Castillo, M., et al., Depression as a Neuroendocrine Disorder: Emerging Neuropsychopharmacological Approaches beyond Monoamines. *Adv Pharmacol Sci*, 2019. 2019: p. 7943481.
126. Kramer, M.S., et al., Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*, 1998. 281(5383): p. 1640-5.

127. Heilig, M., et al., Decreased cerebrospinal fluid neuropeptide Y (NPY) in patients with treatment refractory unipolar major depression: preliminary evidence for association with preproNPY gene polymorphism. *J Psychiatr Res*, 2004. 38(2): p. 113-21.
128. Zhao, X., et al., The role of galanin system in modulating depression, anxiety, and addiction-like behaviors after chronic restraint stress. *Neuroscience*, 2013. 246: p. 82-93.
129. Krystal, J.H., et al., NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry*, 1999. 7(3): p. 125-43.
130. Berman, R.M., et al., Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 2000. 47(4): p. 351-4.
131. Drevets, W.C. and M.L. Furey, Replication of scopolamine's antidepressant efficacy in major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Biol Psychiatry*, 2010. 67(5): p. 432-8.
132. Salardini, E., et al., Riluzole combination therapy for moderate-to-severe major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res*, 2016. 75: p. 24-30.
133. Watanabe, M., et al., GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int Rev Cytol*, 2002. 213: p. 1-47.
134. Sanacora, G., G.F. Mason, and J.H. Krystal, Impairment of GABAergic transmission in depression: new insights from neuroimaging studies. *Crit Rev Neurobiol*, 2000. 14(1): p. 23-45.
135. Alcaro, A., R. Huber, and J. Panksepp, Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective. *Brain Res Rev*, 2007. 56(2): p. 283-321.
136. Berridge, K.C., et al., The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Res*, 2010. 1350: p. 43-64.
137. Robledo, P., et al., Advances in the field of cannabinoid--opioid cross-talk. *Addict Biol*, 2008. 13(2): p. 213-24.
138. Russo, S.J. and E.J. Nestler, The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2013. 14(9): p. 609-25.
139. Mitjans, M., et al., Genetic variability in the endocannabinoid system and 12-week clinical response to citalopram treatment: the role of the CNR1, CNR2 and FAAH genes. *J Psychopharmacol*, 2012. 26(10): p. 1391-8.

140. Colino, L., et al., Cannabinoid Receptors, Mental Pain and Suicidal Behavior: a Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep*, 2018. 20(3): p. 19.
141. Krishnan, K.R., Broken heart: depression in cardiovascular disease. *Dialogues Clin Neurosci*, 2003. 5(2): p. 167-74.
142. Barth, J., M. Schumacher, and C. Herrmann-Lingen, Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 2004. 66(6): p. 802-13.
143. Gump, B.B., et al., Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Stroke*, 2005. 36(1): p. 98-102.
144. Ariyo, A.A., et al., Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation*, 2000. 102(15): p. 1773-9.
145. Penninx, B.W., et al., Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 2001. 58(3): p. 221-7.
146. Glassman, A.H., J.T. Bigger, Jr., and M. Gaffney, Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: seven-year follow-up of SADHART participants. *Arch Gen Psychiatry*, 2009. 66(9): p. 1022-9.
147. Junger, J., et al., Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2005. 7(2): p. 261-7.
148. O'Connor C, M., P.A. Gurbel, and V.L. Serebruany, Depression and ischemic heart disease. *Am Heart J*, 2000. 140(4 Suppl): p. 63-9.
149. Wulsin, L.R., et al., Depressive symptoms, coronary heart disease, and overall mortality in the Framingham Heart Study. *Psychosom Med*, 2005. 67(5): p. 697-702.
150. Armstrong, N.M., et al., Cardiovascular risk factors and risk of incident depression throughout adulthood among men: The Johns Hopkins Precursors Study. *J Affect Disord*, 2017. 214: p. 60-66.
151. Halaris, A., Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017. 31: p. 45-70.
152. Alexopoulos, G.S., et al., 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 1997. 54(10): p. 915-22.
153. Alexopoulos, G.S., et al., Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 1997. 154(4): p. 562-5.

154. Alexopoulos, G.S., "The depression-executive dysfunction syndrome of late life": a specific target for D3 agonists? *Am J Geriatr Psychiatry*, 2001. 9(1): p. 22-9.
155. Krishnan, K.R., J.C. Hays, and D.G. Blazer, MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 1997. 154(4): p. 497-501.
156. Dufouil, C., et al., Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology*, 2001. 56(7): p. 921-6.
157. Taylor, W.D., et al., Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects. *Psychiatry Res*, 2005. 139(1): p. 1-7.
158. Thomas, A.J., et al., Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Arch Gen Psychiatry*, 2002. 59(9): p. 785-92.
159. Krishnan, K.R., et al., Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*, 2004. 55(4): p. 390-7.
160. Qiu, W.Q., et al., Effects of white matter integrity and brain volumes on late life depression in the Framingham Heart Study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2017. 32(2): p. 214-221.
161. Grool, A.M., et al., Location and progression of cerebral small-vessel disease and atrophy, and depressive symptom profiles: the Second Manifestations of ARterial disease (SMART)-Medea study. *Psychol Med*, 2012. 42(2): p. 359-70.
162. Wardlaw, J.M., C. Smith, and M. Dichgans, Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*, 2013. 12(5): p. 483-97.
163. Rensma, S.P., et al., Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018. 90: p. 164-173.
164. Direk, N., et al., Markers of cerebral small vessel disease and severity of depression in the general population. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2016. 253: p. 1-6.
165. van Agtmaal, M.J.M., et al., Association of Microvascular Dysfunction With Late-Life Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2017. 74(7): p. 729-739.
166. Alexopoulos, G.S., The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biol Psychiatry*, 2006. 60(12): p. 1304-5.
167. Gruver, A.L., L.L. Hudson, and G.D. Sempowski, Immunosenescence of ageing. *J Pathol*, 2007. 211(2): p. 144-56.
168. Lucin, K.M. and T. Wyss-Coray, Immune activation in brain aging and neurodegeneration: too much or too little? *Neuron*, 2009. 64(1): p. 110-22.

169. Dantzer, R., et al., Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology*, 2011. 36(3): p. 426-36.
170. Slavich, G.M. and M.R. Irwin, From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*, 2014. 140(3): p. 774-815.
171. Zhang, J.M. and J. An, Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*, 2007. 45(2): p. 27-37.
172. Howren, M.B., D.M. Lamkin, and J. Suls, Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 2009. 71(2): p. 171-86.
173. Liu, Y., R.C. Ho, and A. Mak, Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*, 2012. 139(3): p. 230-9.
174. Valkanova, V., K.P. Ebmeier, and C.L. Allan, CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*, 2013. 150(3): p. 736-44.
175. Maes, M., et al., Leukocytosis, monocytosis and neutrophilia: hallmarks of severe depression. *J Psychiatr Res*, 1992. 26(2): p. 125-34.
176. Capuron, L. and R. Dantzer, Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun*, 2003. 17 Suppl 1: p. S119-24.
177. Wohleb, E.S., et al., Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nat Rev Neurosci*, 2016. 17(8): p. 497-511.
178. Raison, C.L., et al., A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*, 2013. 70(1): p. 31-41.
179. Brietzke, E., M. Scheinberg, and B. Lafer, Therapeutic potential of interleukin-6 antagonism in bipolar disorder. *Med Hypotheses*, 2011. 76(1): p. 21-3.
180. Langley, R.G., et al., Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*, 2010. 63(3): p. 457-65.
181. Kappelmann, N., et al., Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry*, 2018. 23(2): p. 335-343.

182. Iyengar, R.L., et al., NSAIDs are associated with lower depression scores in patients with osteoarthritis. *Am J Med*, 2013. 126(11): p. 1017 e11-8.
183. Kohler, O., et al., Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*, 2014. 71(12): p. 1381-91.
184. Eyre, H.A., et al., A critical review of the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015. 57: p. 11-6.
185. Iwata, M., K.T. Ota, and R.S. Duman, The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun*, 2013. 31: p. 105-14.
186. Sheehy, C., E. Murphy, and M. Barry, Depression in rheumatoid arthritis--underscoring the problem. *Rheumatology (Oxford)*, 2006. 45(11): p. 1325-7.
187. Bachen, E.A., M.A. Chesney, and L.A. Criswell, Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2009. 61(6): p. 822-9.
188. Evans, D.L., et al., Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*, 2005. 58(3): p. 175-89.
189. Ownby, R.L., et al., Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 2006. 63(5): p. 530-8.
190. da Silva, J., et al., Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *Br J Psychiatry*, 2013. 202(3): p. 177-86.
191. Irwin, M.R. and S.W. Cole, Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol*, 2011. 11(9): p. 625-32.
192. Schwartz, M., et al., How do immune cells support and shape the brain in health, disease, and aging? *J Neurosci*, 2013. 33(45): p. 17587-96.
193. Wohleb, E.S., et al., Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front Neurosci*, 2014. 8: p. 447.
194. Tremblay, M.E., et al., The role of microglia in the healthy brain. *J Neurosci*, 2011. 31(45): p. 16064-9.
195. Ransohoff, R.M., How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*, 2016. 353(6301): p. 777-83.

196. Frank, M.G., et al., Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun*, 2007. 21(1): p. 47-59.
197. Frank, M.G., et al., Glucocorticoids mediate stress-induced priming of microglial pro-inflammatory responses. *Brain Behav Immun*, 2012. 26(2): p. 337-45.
198. Goshen, I., et al., Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol Psychiatry*, 2008. 13(7): p. 717-28.
199. Koo, J.W. and R.S. Duman, IL-1 β is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. 105(2): p. 751-6.
200. Parkhurst, C.N., et al., Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*, 2013. 155(7): p. 1596-609.
201. Banasr, M., et al., Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. *Mol Psychiatry*, 2010. 15(5): p. 501-11.
202. Martinon, F., K. Burns, and J. Tschopp, The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol Cell*, 2002. 10(2): p. 417-26.
203. de Rivero Vaccari, J.P., W.D. Dietrich, and R.W. Keane, Activation and regulation of cellular inflammasomes: gaps in our knowledge for central nervous system injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014. 34(3): p. 369-75.
204. Minkiewicz, J., J.P. de Rivero Vaccari, and R.W. Keane, Human astrocytes express a novel NLRP2 inflammasome. *Glia*, 2013. 61(7): p. 1113-21.
205. Medzhitov, R. and C.A. Janeway, Jr., Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*, 1997. 91(3): p. 295-8.
206. Swanson, K.V., M. Deng, and J.P. Ting, The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*, 2019. 19(8): p. 477-489.
207. Yang, Y., et al., Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors. *Cell Death Dis*, 2019. 10(2): p. 128.
208. Bergsbaken, T., S.L. Fink, and B.T. Cookson, Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol*, 2009. 7(2): p. 99-109.
209. Baroja-Mazo, A., et al., The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nat Immunol*, 2014. 15(8): p. 738-48.

210. Franklin, B.S., et al., The adaptor ASC has extracellular and 'prionoid' activities that propagate inflammation. *Nat Immunol*, 2014. 15(8): p. 727-37.
211. Dinarello, C.A. and G. Fantuzzi, Interleukin-18 and host defense against infection. *J Infect Dis*, 2003. 187 Suppl 2: p. S370-84.
212. Dinarello, C.A., IL-1: discoveries, controversies and future directions. *Eur J Immunol*, 2010. 40(3): p. 599-606.
213. Dantzer, R., et al., From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 2008. 9(1): p. 46-56.
214. Sugama, S. and B. Conti, Interleukin-18 and stress. *Brain Res Rev*, 2008. 58(1): p. 85-95.
215. Baker, P.J., et al., NLRP3 inflammasome activation downstream of cytoplasmic LPS recognition by both caspase-4 and caspase-5. *Eur J Immunol*, 2015. 45(10): p. 2918-26.
216. Yang, J., Y. Zhao, and F. Shao, Non-canonical activation of inflammatory caspases by cytosolic LPS in innate immunity. *Curr Opin Immunol*, 2015. 32: p. 78-83.
217. Netea, M.G., et al., Differential requirement for the activation of the inflammasome for processing and release of IL-1 β in monocytes and macrophages. *Blood*, 2009. 113(10): p. 2324-35.
218. Gaidt, M.M., et al., Human Monocytes Engage an Alternative Inflammasome Pathway. *Immunity*, 2016. 44(4): p. 833-46.
219. Juliana, C., et al., Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation. *J Biol Chem*, 2012. 287(43): p. 36617-22.
220. Song, N., et al., NLRP3 Phosphorylation Is an Essential Priming Event for Inflammasome Activation. *Mol Cell*, 2017. 68(1): p. 185-197 e6.
221. Barry, R., et al., SUMO-mediated regulation of NLRP3 modulates inflammasome activity. *Nat Commun*, 2018. 9(1): p. 3001.
222. Kelley, N., et al., The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(13).
223. van Ree, J.H., H.J. Nam, and J.M. van Deursen, Mitotic kinase cascades orchestrating timely disjunction and movement of centrosomes maintain chromosomal stability and prevent cancer. *Chromosome Res*, 2016. 24(1): p. 67-76.
224. He, Y., et al., NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux. *Nature*, 2016. 530(7590): p. 354-7.
225. Shi, H., et al., NLRP3 activation and mitosis are mutually exclusive events coordinated by NEK7, a new inflammasome component. *Nat Immunol*, 2016. 17(3): p. 250-8.

226. Raison, C.L. and A.H. Miller, Malaise, melancholia and madness: the evolutionary legacy of an inflammatory bias. *Brain Behav Immun*, 2013. 31: p. 1-8.
227. Franklin, T.C., C. Xu, and R.S. Duman, Depression and sterile inflammation: Essential role of danger associated molecular patterns. *Brain Behav Immun*, 2018. 72: p. 2-13.
228. Zhang, Y., et al., Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviors. *CNS Neurosci Ther*, 2014. 20(2): p. 119-24.
229. Lu, M., et al., Iptakalim confers an antidepressant effect in a chronic mild stress model of depression through regulating neuro-inflammation and neurogenesis. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014. 17(9): p. 1501-10.
230. Slusarczyk, J., et al., Beneficial impact of intracerebroventricular fractalkine administration on behavioral and biochemical changes induced by prenatal stress in adult rats: Possible role of NLRP3 inflammasome pathway. *Biochem Pharmacol*, 2016. 113: p. 45-56.
231. Pan, Y., et al., Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β -related inflammation in prefrontal cortex of depressive rats. *Brain Behav Immun*, 2014. 41: p. 90-100.
232. Zhang, Y., et al., NLRP3 Inflammasome Mediates Chronic Mild Stress-Induced Depression in Mice via Neuroinflammation. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015. 18(8).
233. Coll, R.C., et al., A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat Med*, 2015. 21(3): p. 248-55.
234. Sahin, C., et al., Agmatine Reverses Sub-chronic Stress induced Nod-like Receptor Protein 3 (NLRP3) Activation and Cytokine Response in Rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016. 119(4): p. 367-75.
235. Yue, N., et al., Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors. *J Neuroinflammation*, 2017. 14(1): p. 102.
236. Su, W.J., et al., NLRP3 gene knockout blocks NF-kappaB and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model. *Behav Brain Res*, 2017. 322(Pt A): p. 1-8.
237. Du, R.H., et al., Fluoxetine Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation: Implication in Depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016. 19(9).
238. Slusarczyk, J., et al., Targeting the NLRP3 Inflammasome-Related Pathways via Tianeptine Treatment-Suppressed Microglia Polarization to the M1 Phenotype in Lipopolysaccharide-Stimulated Cultures. *Int J Mol Sci*, 2018. 19(7).

239. Bhattacharya, A. and D.N.C. Jones, Emerging role of the P2X7-NLRP3-IL1beta pathway in mood disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 2018. 98: p. 95-100.
240. Scaini, G., et al., TSPO upregulation in bipolar disorder and concomitant downregulation of mitophagic proteins and NLRP3 inflammasome activation. *Neuropsychopharmacology*, 2019. 44(7): p. 1291-1299.
241. Tan, M.S., et al., The NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2013. 48(3): p. 875-82.
242. Qi, Y., et al., NLRP3-dependent synaptic plasticity deficit in an Alzheimer's disease amyloidosis model in vivo. *Neurobiol Dis*, 2018. 114: p. 24-30.
243. Wang, H.M., et al., Edaravone Attenuates the Proinflammatory Response in Amyloid-beta-Treated Microglia by Inhibiting NLRP3 Inflammasome-Mediated IL-1beta Secretion. *Cell Physiol Biochem*, 2017. 43(3): p. 1113-1125.
244. Shao, B.Z., Q. Cao, and C. Liu, Targeting NLRP3 Inflammasome in the Treatment of CNS Diseases. *Front Mol Neurosci*, 2018. 11: p. 320.
245. Davis, B.K., H. Wen, and J.P. Ting, The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu Rev Immunol*, 2011. 29: p. 707-35.
246. Zhou, R., et al., Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol*, 2010. 11(2): p. 136-40.
247. First, M.B., et al., User's guide for the Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version. 1997: American Psychiatric Pub.
248. Çorapçıoğlu, A., O. Aydemir, and M. Yıldız, DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Görüşme Kullanım Kılavuzu (SCID-I). 1999.
249. Williams, J., et al., Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale-Seasonal Affective Disorder Version (SIGH-SAD). New York: New York State Psychiatric Institute, 1988.
250. Aydemir, Ö., A. Deveci, and İ. İçelli, Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygu Durumu Bozukluğu Versiyonu'nun Güvenilirlik ve Geçerliliği. *Psychiatry in Türkiye*, 2006. 8(1).
251. Mahmood, S.S., et al., The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*, 2014. 383(9921): p. 999-1008.
252. D'Agostino, R.B., Sr., et al., Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Glob Heart*, 2013. 8(1): p. 11-23.
253. D'Agostino, R.B., Sr., et al., General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2008. 117(6): p. 743-53.

254. Jones, C.A., et al., Framingham ten-year general cardiovascular disease risk: agreement between BMI-based and cholesterol-based estimates in a South Asian convenience sample. *PLoS One*, 2015. 10(3): p. e0119183.
255. Baune, B.T., et al., Moderators of the relationship between depression and cardiovascular disorders: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012. 34(5): p. 478-92.
256. Jones, D.J., et al., Lifetime history of depression and carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arch Gen Psychiatry*, 2003. 60(2): p. 153-60.
257. Agatista, P.K., et al., Coronary and aortic calcification in women with a history of major depression. *Arch Intern Med*, 2005. 165(11): p. 1229-36.
258. Kendler, K.S., et al., Major depression and coronary artery disease in the Swedish twin registry: phenotypic, genetic, and environmental sources of comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*, 2009. 66(8): p. 857-63.
259. Herbst, S., et al., Lifetime major depression is associated with coronary heart disease in older adults: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med*, 2007. 69(8): p. 729-34.
260. Alexopoulos, G.S., Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*, 2019. 9(1): p. 188.
261. Ketola, E., T. Laatikainen, and E. Vartiainen, Evaluating risk for cardiovascular diseases--vain or value? How do different cardiovascular risk scores act in real life. *Eur J Public Health*, 2010. 20(1): p. 107-12.
262. Onat, A., et al., Age at death in the Turkish Adult Risk Factor Study: temporal trend and regional distribution at 56,700 person-years' follow-up. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 2009. 37(3): p. 155-160.
263. Michos, E.D., et al., Women with a low Framingham risk score and a family history of premature coronary heart disease have a high prevalence of subclinical coronary atherosclerosis. *Am Heart J*, 2005. 150(6): p. 1276-81.
264. Pollin, I.S., et al., High prevalence of cardiometabolic risk factors in women considered low risk by traditional risk assessment. *J Womens Health (Larchmt)*, 2008. 17(6): p. 947-53.
265. Brindle, P.M., et al., The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study. *Br J Gen Pract*, 2005. 55(520): p. 838-45.

266. Cooney, M.T., et al., Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation*, 2010. 122(3): p. 300-10.
267. Shao, B.Z., et al., NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol*, 2015. 6: p. 262.
268. Mathur, A., J.A. Hayward, and S.M. Man, Molecular mechanisms of inflammasome signaling. *J Leukoc Biol*, 2018. 103(2): p. 233-257.
269. Liu, G., et al., NEK7: a potential therapy target for NLRP3-related diseases. *Biosci Trends*, 2020.
270. Saloura, V., et al., WHSC1 promotes oncogenesis through regulation of NIMA-related kinase-7 in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Mol Cancer Res*, 2015. 13(2): p. 293-304.
271. Zhou, L., et al., Nek7 is overexpressed in hepatocellular carcinoma and promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation in vitro and in vivo. *Oncotarget*, 2016. 7(14): p. 18620-30.
272. Lu, Y., et al., Commuting Mode Choice in a High-Density City: Do Land-Use Density and Diversity Matter in Hong Kong? *Int J Environ Res Public Health*, 2018. 15(5).
273. Ma, Z.Z., et al., Expression and clinical significance of the NEK7-NLRP3 inflammasome signaling pathway in patients with systemic lupus erythematosus. *J Inflamm (Lond)*, 2018. 15: p. 16.
274. Zhen, Y. and H. Zhang, NLRP3 Inflammasome and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*, 2019. 10: p. 276.
275. Czarny, P., et al., Elevated level of DNA damage and impaired repair of oxidative DNA damage in patients with recurrent depressive disorder. *Med Sci Monit*, 2015. 21: p. 412-8.
276. Muneer, A. and F.A. Minhas, Telomere Biology in Mood Disorders: An Updated, Comprehensive Review of the Literature. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2019. 17(3): p. 343-363.
277. Zhu, C.B., R.D. Blakely, and W.A. Hewlett, The proinflammatory cytokines interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 2006. 31(10): p. 2121-31.
278. Levine, J., et al., Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology*, 1999. 40(4): p. 171-6.

279. Owen, B.M., et al., Raised levels of plasma interleukin-1beta in major and postviral depression. *Acta Psychiatr Scand*, 2001. 103(3): p. 226-8.
280. Brambilla, F. and M. Maggioni, Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 1998. 97(4): p. 309-13.
281. Kagaya, A., et al., Plasma concentrations of interleukin-1beta, interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor alpha of depressed patients in Japan. *Neuropsychobiology*, 2001. 43(2): p. 59-62.
282. Martinez, J.M., et al., Proinflammatory and "resiliency" proteins in the CSF of patients with major depression. *Depress Anxiety*, 2012. 29(1): p. 32-8.
283. Goldsmith, D.R., M.H. Rapaport, and B.J. Miller, A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*, 2016. 21(12): p. 1696-1709.
284. Kohler, C.A., et al., Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*, 2017. 135(5): p. 373-387.
285. Franceschi, C. and J. Campisi, Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014. 69 Suppl 1: p. S4-9.
286. Vogelzangs, N., et al., Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Transl Psychiatry*, 2012. 2: p. e79.
287. Crosnoe, R., Academic and health-related trajectories in adolescence: the intersection of gender and athletics. *J Health Soc Behav*, 2002. 43(3): p. 317-35.
288. Elovainio, M., et al., Depression and C-reactive protein: population-based Health 2000 Study. *Psychosom Med*, 2009. 71(4): p. 423-30.
289. Cannon, J.G. and C.A. Dinarello, Increased plasma interleukin-1 activity in women after ovulation. *Science*, 1985. 227(4691): p. 1247-9.
290. Jilma, B., et al., Menstrual cycle-associated changes in blood levels of interleukin-6, alpha1 acid glycoprotein, and C-reactive protein. *J Lab Clin Med*, 1997. 130(1): p. 69-75.
291. Cushman, M., et al., Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*, 1999. 100(7): p. 717-22.
292. Kendler, K.S., J. Myers, and C.A. Prescott, Sex differences in the relationship between social support and risk for major depression: a longitudinal study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry*, 2005. 162(2): p. 250-6.

293. Berk, M., et al., So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*, 2013. 11: p. 200.
294. O'Connor, M.F., et al., To assess, to control, to exclude: effects of biobehavioral factors on circulating inflammatory markers. *Brain Behav Immun*, 2009. 23(7): p. 887-97.
295. Gong, W., et al., Involvement of the microglial NLRP3 inflammasome in the anti-inflammatory effect of the antidepressant clomipramine. *J Affect Disord*, 2019. 254: p. 15-25.
296. Rothermundt, M., et al., Inflammatory markers in major depression and melancholia. *J Affect Disord*, 2001. 63(1-3): p. 93-102.
297. Lamers, F., et al., Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*, 2013. 18(6): p. 692-9.
298. Veltman, E.M., et al., Inflammatory markers and cortisol parameters across depressive subtypes in an older cohort. *J Affect Disord*, 2018. 234: p. 54-58.

EKLER

Ek 1:

HASTA GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Çalışma Başlığı: "Majör depresif bozuklukta kardiyovasküler risk, inflamatuvar süreçler ve hastalık başlangıç yaşı ilişkisinin araştırılması"

Hastane veya Enstitü: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Size majör depresif bozukluk tanısı konmuş bulunmaktadır. Bu nedenle yukarıda adı bildirilen majör depresif bozukluk ile ilgili bu çalışmaya katılmaya davet ediyoruz. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Araştırmanın Amacı Nedir?

Majör depresif bozukluk (MDB); mutsuzluk, isteksizlik, ilgi kaybı gibi belirtilerin mevcut olduğu, hemen hemen her gün, günün büyük bölümünde hastalık belirtilerinin gözlemlendiği, kişinin günlük yaşamını sürdürmesini olumsuz olarak etkileyen bir hastalıktır. MDB'nin nedenleri ve eşlik eden hastalıkların araştırılması için pek çok çalışma yapılmış olsa da henüz netlik kazanmamış önemli noktalar bulunmaktadır. Depresyon ve kalp-damar hastalıkları ilişkisi de henüz tam anlamı ile netlik kazanmamış konular içerisinde yer almaktadır. Depresyonun nedenleri içerisinde bulunan bağışıklık sistemi ile ilgili değişiklikler ile damarlarda ortaya çıkan yapısal değişiklikler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Bu araştırmanın birincil amacı; majör depresif bozukluk oluşumunda yer aldığı düşünülen bağışıklık sistemiyle ilgili değişiklikleri değerlendirmemizi sağlayan biyokimyasal belirteçlerin (NLRP3 inflamazom kompleksi, IL-1 β , IL-18) düzeylerinin; hesaplanan 10 yıllık kalp damar hastalıkları riski, hastalık başlangıç yaşı ve bilişsel özellikler ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Çalışmanın Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında yapılması planlanmıştır.

Çalışmaya psikiyatri polikliniğine başvuran 70 majör depresif bozukluk hastası ile herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 70 gönüllü kişi alınacaktır.

Nasıl Bir Uygulama Yapılacaktır?

- Öncelikle sizinle ilgili bazı genel ve sağlık bilgilerini görüşme yoluyla edinmeyi planlıyoruz. Bu görüşmeler, görüşme konusunda eğitim almış görüşmeciler tarafından yapılacaktır. Bu giriş görüşmesinde kimlik bilgilerinizin yanı sıra, yaşadığınız bölge, eğitim durumunuz, maddi durumunuz, genel sağlık durumunuz, alışkanlıklarınız, geçmiş hastalık öykünüz ve ailenize yönelik bazı sorular sorulacaktır.

- Görüşmeci psikiyatri hekimi tarafından depresyon şiddetinin saptanması için size bazı sorular yönetilerek ölçek doldurulacaktır.
- Bilişsel özelliklerinizi saptamaya yönelik; Stroop Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Sayı Sembolleri, İz Sürme A ve B testleri uygulanacaktır.
- Moleküler düzeyde incelemelerin yapılabilmesi için kolunuzdan 3 farklı tüpe toplam 17 ml kan alınacaktır.
- Standart kan alma işlemi ile ilgili risklerin dışında herhangi bir risk bulunmamaktadır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, kan alınan yerde ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Kan alma işlemi uzman hekim gözetiminde ve deneyimli bir hemşire tarafından gerçekleştirilecek, olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.
- Alınan kan örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü laboratuvarlarında saklanacak ve tüm örnekler toplandığında analiz edilecektir.
- Bu çalışmada size herhangi bir ilaç verilmeyecektir.
- Bu çalışmaya katılmanız, gelecekteki tıbbi bakımınızı herhangi bir şekilde etkilemeyecektir.
- Bu çalışmaya katıldığınız için size bir ücret ödenmeyecek, sizden de hiçbir ücret talep edilmeyecektir.
- Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçmeniz durumunda herhangi bir olumsuzluk ya da yaptırım ile kesinlikle karşılaşmayacaksınız.
- Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir.
- Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.
- Kan örnekleriniz daha sonra başka araştırmalarda kullanılma ihtimaline karşı saklanması ya da saklanmaması kararı size bırakılmıştır. Buna dair onamınızı aşağıda "Evet-Hayır" kutucuklarını işaretleyerek belirtebilirsiniz.

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda 05539647146 numaralı telefondan Dr. Fatih Özel'e ulaşabilirsiniz.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Vereceğim kan örneklerinin ve bilgilerin:

	Evet	Hayır
✓ <i>Bu çalışmada ve bundan sonraki psikiyatri ile ilgili çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.</i>	☐	☐
✓ <i>Bu çalışmada ve tekrar iznimi almak şartı ile bundan sonraki psikiyatri ile ilgili çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.</i>	☐	☐
✓ <i>Sadece bu araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.</i>	☐	☐

Hastanın;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Araştırmayı Yapan Araştırmacının;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Ek 2:

SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Çalışma Başlığı: "Majör depresif bozuklukta kardiyovasküler risk, inflamatuvar süreçler ve hastalık başlangıç yaşı ilişkisinin araştırılması"

Hastane veya Enstitü: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Sizi yukarıda adı bildirilen majör depresif bozukluk ile ilgili bu çalışmada sağlıklı kontrol grubuna katılmaya davet ediyoruz. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Araştırmanın Amacı Nedir?

Majör depresif bozukluk (MDB); mutsuzluk, isteksizlik, ilgi kaybı gibi belirtilerin mevcut olduğu, hemen hemen her gün, günün büyük bölümünde hastalık belirtilerinin gözlemlendiği, kişinin günlük yaşamını sürdürmesini olumsuz olarak etkileyen bir hastalıktır. MDB'nin nedenleri ve eşlik eden hastalıkların araştırılması için pek çok çalışma yapılmış olsa da henüz netlik kazanmamış önemli noktalar bulunmaktadır. Depresyon ve kalp-damar hastalıkları ilişkisi de henüz tam anlamı ile netlik kazanmamış konular içerisinde yer almaktadır. Depresyonun nedenleri içerisinde bulunan bağışıklık sistemi ile ilgili değişiklikler ile damarlarda ortaya çıkan yapısal değişiklikler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Bu araştırmanın birincil amacı; majör depresif bozukluk oluşumunda yer aldığı düşünülen bağışıklık sistemi ile ilgili değişiklikleri değerlendirmemizi sağlayan biyokimyasal belirteçlerin (NLRP3 inflamazom kompleksi, IL-1 β , IL-18) düzeylerinin; hesaplanan 10 yıllık kalp damar hastalıkları riski, hastalık başlangıç yaşı ve bilişsel özellikler ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Çalışmanın Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında yapılması planlanmıştır.

Çalışmaya psikiyatri polikliniğine başvuran 70 majör depresif bozukluk hastası ile herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 70 gönüllü kişi alınacaktır.

Nasıl Bir Uygulama Yapılacaktır?

- Öncelikle sizinle ilgili bazı genel ve sağlık bilgilerini görüşme yoluyla edinmeyi planlıyoruz. Bu görüşmeler, görüşme konusunda eğitim almış görüşmeciler tarafından yapılacaktır. Bu giriş görüşmesinde kimlik bilgilerinizin yanı sıra, yaşadığınız bölge, eğitim durumunuz, maddi durumunuz, genel sağlık durumunuz, alışkanlıklarınız, geçmiş hastalık öykünüz ve ailenize yönelik bazı sorular sorulacaktır.

- Bilişsel özelliklerinizi saptamaya yönelik; Stroop Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Sayı Sembolleri, İz Sürme A ve B testleri uygulanacaktır.
- Moleküler düzeyde incelemelerin yapılabilmesi için kolunuzdan 3 farklı tüpe toplam 17 ml kan alınacaktır.
- Standart kan alma işlemi ile ilgili risklerin dışında herhangi bir risk bulunmamaktadır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, kan alınan yerde ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Kan alma işlemi uzman hekim gözetiminde ve deneyimli bir hemşire tarafından gerçekleştirilecek, olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.
- Alınan kan örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü laboratuvarlarında saklanacak ve tüm örnekler toplandığında analiz edilecektir.
- Bu çalışmada size herhangi bir ilaç verilmeyecektir.
- Bu çalışmaya katılmanız, gelecekteki tıbbi bakımınızı herhangi bir şekilde etkilemeyecektir.
- Bu çalışmaya katıldığınız için size bir ücret ödenmeyecek, sizden de hiçbir ücret talep edilmeyecektir.
- Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçmeniz durumunda herhangi bir olumsuzluk ya da yaptırım ile kesinlikle karşılaşmayacaksınız.
- Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir.
- Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.
- Kan örnekleriniz daha sonra başka araştırmalarda kullanılma ihtimaline karşı saklanması ya da saklanmaması kararı size bırakılmıştır. Buna dair onamınızı aşağıda "Evet-Hayır" kutucuklarını işaretleyerek belirtebilirsiniz.

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda 05539647146 numaralı telefonda Dr. Fatih Özel'e ulaşabilirsiniz.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Vereceğim kan örneklerinin ve bilgilerin:

	Evet	Hayır
✓ <i>Bu çalışmada ve bundan sonraki psikiyatri ile ilgili çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.</i>	☐	☐
✓ <i>Bu çalışmada ve tekrar iznimi almak şartı ile bundan sonraki psikiyatri ile ilgili çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.</i>	☐	☐
✓ <i>Sadece bu araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.</i>	☐	☐

Sağlıklı Gönüllünün;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Araştırmayı Yapan Araştırmacının;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Ek 3:



Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp
Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı
Vasküler Depresyon Çalışması

BARKOD

Ad Soyad: _____

Telefon numarası (tercihen cep telefonu numarası):

a) Kendisi: _____

b) Yakını: _____

Ev Adresi: _____

Elektronik posta adresi: _____

VERİ KAYIT FORMU

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	
sd1. Yaş	
sd2. Cinsiyet	0 Erkek 1 Kadın
sd3. Medeni durum	0 Bekar, partnersiz 1 Bekar, partneri var 2 Evli 3 Dul/boşanmış
sd4. Çocuk sayısı	
sd5. Eğitim süresi (yıl)	
sd6. Hane içi toplam aylık gelir	
sd7. Hanede geliri paylaşan kişi sayısı	

DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ	
Miyokart infarktüsü (Yeti yitimine yol açmamışsa dışlama kriteri olarak kullanılmaz)	0 Yok 1 Var 2 Var, yeti yitimi yok
Anjina (Yeti yitimine yol açmamışsa dışlama kriteri olarak kullanılmaz)	0 Yok 1 Var 2 Var, yeti yitimi yok
İnme (Yeti yitimine yol açmamışsa dışlama kriteri olarak kullanılmaz)	0 Yok 1 Var 2 Var, yeti yitimi yok
Geçici istemik atak (Yeti yitimine yol açmamışsa dışlama kriteri olarak kullanılmaz)	0 Yok 1 Var 2 Var, yeti yitimi yok
Cushing hastalığı	0 Yok 1 Var
Addison hastalığı	0 Yok 1 Var
Crohn hastalığı	0 Yok 1 Var
Ülseratif kolit	0 Yok 1 Var
Glomerülonefrit	0 Yok 1 Var
Multiple skleroz	0 Yok 1 Var
Romatoid artrit	0 Yok 1 Var
Sistemik lupus eritematozus	0 Yok 1 Var
Vaskülit	0 Yok 1 Var
İnflamatuvar spondiloartropati	0 Yok 1 Var
Astım	0 Yok 1 Var
Psöriazis	0 Yok 1 Var

Liken planus	0 Yok	1 Var
Pemfigus	0 Yok	1 Var
Aktif kanser	0 Yok	1 Var
Gebelik veya emzirme durumu	0 Yok	1 Var
Aktif enfeksiyon belirtileri	0 Yok	1 Var
Son 1 ay içinde psikotrop ilaç kullanımı (Benzodiyazepin ya da antihistaminik dışı)	0 Yok	1 Var
Sistemik ve topikal steroid, immünomodilatör, anti-koagülan ve anti-agregan ilaç kullanımının bulunması	0 Yok	1 Var
Alopezi varlığı (Saç örneği vermesine engel olacak biçimde)	0 Yok	1 Var
Görme-ışıtme engeli	0 Yok	1 Var
İleri derece mental retardasyon, bilişsel bozukluk	0 Yok	1 Var
Okur-yazarlık	0 Yok	1 Var
Diğer		

- Akut enfeksiyon belirtileri ya da yeti yitimine yol açmayan vasküler patoloji dışındaki hastalıklardan herhangi biri mevcutsa kişi çalışmaya dahil edilmemelidir. Görüşme bu noktada sonlandırılmalıdır.
- Akut enfeksiyon varlığında, enfeksiyon sonlandıktan sonra çalışmaya dahil edilme konusunda görüşülmelidir.
- Yeti yitimine yol açmayan vasküler patoloji varlığında çalışmaya dahil edilebilir.

TIBBİ ÖZGEÇMİŞ	
tozg1. Diabetes Mellitus	0 Yok 1 Var, oral antidiyabetik kullanımı mevcut 2 Var, insülin kullanımı mevcut 3 Var, ilaç kullanmıyor
tozg2. Hipertansiyon	0 Yok 1 Var, ilaç kullanımı mevcut 2 Var, ilaç kullanmıyor
tozg3. Diğer tıbbi hastalıklar	
tozg4. Aktif OKS Kullanımı	0 Yok 1 Var 8 Soru uygulanamaz
tozg5. Aktif hormon replasman tedavisi kullanımı	0 Yok 1 Var 8 Soru uygulanamaz
tozg6. Menapoz	0 Yok 1 Var 8 Soru uygulanamaz
tozg7. Adetleri düzenli mi?	0 Evet 1 Hayır 8 Soru uygulanamaz
tozg8. Son adet tarihi (gg/aa/yyyy)	____/____/_____ 8 Soru uygulanamaz

ALİŞKANLIKLAR	
alis1. Sigara/tütün kullanımı	0 Hiç içmemiş 1 Geçmiş içici (_____ paket/yıl) 2 Aktif içici (_____ paket/yıl)
alis2. Alkol	0 Kullanmıyor 1 Sosyal içici 2 Bağımlılık ya da problemli alkol kullanımı (kadınlar için haftada 7, erkekler için haftada 14 standart içkinin üzeri)
alis3. Madde kullanımı	0 Yok 1 Var

AİLE ÖYKÜSÜ	
soyg1. 1.derece akrabalarda psikiyatrik hastalık	0 Yok 1 Var (_____)
soyg2. 1.derece akrabalarda kardiyolojik/ serebrovasküler hastalık	0 Yok 1 Var

PSİKİYATRİK HASTALIKLAR	
ptani1. SCID-I görüşmesi sonrası <u>şu anda</u> mevcut psikiyatrik tanılar	ptani2. SCID-I görüşmesi sonrası <u>geçmiş</u> <u>dönemdeki</u> psikiyatrik tanılar
ptani1_1.	ptani2_1.
ptani1_2.	ptani2_2.
ptani1_3.	ptani2_3.
ptani1_4.	ptani2_4.
ptani1_5.	ptani2_5.
ptani3. İlk depresif epizod tarihi (gg/aa/yyyy)	
ptani4. Geçirilmiş depresif epizod sayısı	
ptani5. Geçmiş epizodlarda tedavi öyküsü	0 Yok 1 Var 1a ilaç 1b psikoterapi 1c EKT 1d Diğer
ptani6. Psikiyatri servisi hospitalizasyonu sayısı	
ptani7. Son depresif epizod başlangıç tarihi	___/___/___
ptani8. Son depresif epizod alt tipi	0 Yok 1 Bunaltılı-sıkıntılı 2 Karma özellikler gösteren 3 Melankolik özellikler gösteren 4 Atipik özellikler gösteren 5 Psikoz özellikleri gösteren 6 Katatoni ile giden 7 Doğum zamanı (peripartum) başlayan 8 Mevsimsel örüntü gösteren

SCID – I DEPRESİF EPİZOD SEMPTOMLARI

Majör Depresif Epizod		
A1. Depresif duygudurum	0 Yok	1 Var
A2. İlgi kaybı ya da zevk alamama	0 Yok	1 Var
A3. Kilo kaybı/iştah azlığı	0 Yok	1 Var
A4. Kilo alma/iştah kaybı	0 Yok	1 Var
A5. Uyku azlığı	0 Yok	1 Var
A6. Uyku artışı	0 Yok	1 Var
A7. Psikomotor ajitasyon	0 Yok	1 Var
A8. Psikomotor retardasyon	0 Yok	1 Var
A9. Yorgunluk/enerji kaybı	0 Yok	1 Var
A10. Değersizlik/suçluluk	0 Yok	1 Var
A11. Düşünme yetisinde azalma/kararsızlık	0 Yok	1 Var
A12. Ölüm düşünceleri/intihar girişimi/planı	0 Yok	1 Var

ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER, KAN BASINCI, VÜCUT SICAKLIĞI	
apom1. Boy	
apom2. Ağırlık	
apom3. BKİ (beden kitle indeksi)	
apom4. Kan basıncı ölçümleri	
apom4.1a. 1. Ölçüm sistolik	
apom4.1b. 1. Ölçüm diastolik	
apom4.2a. 2. Ölçüm sistolik	
apom4.2b. 2. Ölçüm diastolik	
apom5. Vücut sıcaklığı	

Ek 4:

HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ MEVSİMSSEL DUYGUDURUM BOZUKLUĞU VERSİYONU İÇİN YAPILANDIRILMIŞ GÖRÜŞME KILAVUZU (SIGH-SAD)

GÖZDEN GEÇİRME: Geçen (hangi gün ise onu belirterek) beri, son bir hafta ile ilgili bazı sorular sormak istiyorum. O zamandan bu yana kendinizi nasıl hissediyordunuz?

- H1 (Kendinizi iyi hissettiğiniz zamana göre) geçtiğimiz hafta içinde ruh haliniz nasıldı?
- DEPRESİF RUH HALİ (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)**
- Kendinizi mutsuz ya da çökkün hissediyor muydunuz?
- Üzgün? Ümitsiz? Çaresiz? Değersiz?
- Geçtiğimiz haftada, hangi sıklıkta (hastanın ifadesiyle eşdeğer) hissettiniz? Her gün? Gün boyu?
- Hiç ağlıyor muydunuz?
0. Yok
1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. YALNIZCA ÜSTÜ ÖRTÜLÜ OLARAK: sözel ya da sözel olmayan iletişimde kendiliğinden izleniyor.

EĞER 1-4 ÜZERİNDE PUAN ALMIŞSA, SORUN:
Ne zamandır böyle hissediyorsunuz?

- H2 **EĞER AYAKTAN HASTA İSE:** Bu hafta (evde ya da ev dışında) çalışabildiniz mi?
- EĞER HAYIR İSE:** Neden çalışmadınız?
- EĞER ÇALIŞMAKTA YSA:** (İyi hissettiğiniz zamandaki gibi) her zaman yapabildiğiniz miktarda iş yapabiliyor muydunuz?
- (İş dışında) geçtiğimiz hafta içinde zamanınızı nasıl geçiriyordunuz?
- (Belirttiği şeyleri) yapmaktan zevk alıyor muydunuz, yoksa yapmak için kendinizi zorluyor muydunuz?
- Eskiden yapıp şu anda yapmayı bıraktığınız şeyler var mı? **EĞER EVET İSE:** Neden?
- Olmasını beklediğiniz herhangi bir şey var mı?
- ÇALIŞMA VE AKTİVİTELER**
0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak yetersizlik duyguları ya da düşünceleri
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da kayıtsız, kararsız ya da mütereddit olmasından anlaşılıyor (işine ya da aktivitelerine kendini vermesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerine harcadığı süre ya da üretkenlik azalmış. Hastanede yatarken klinik işlerinin dışında her gün 3 saatten daha az zaman harcıyor.
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermiyor ya da servis işlerini bile yardımsız yapamıyor.

A1 Geçtiğimiz hafta, kendinizi iyi hissettiğiniz zamana göre insanlarla daha az zaman geçiriyor muydunuz ya da daha az sohbet ediyor muydunuz?

EĞER EVET İSE: İnsanlarla birlikte olma konusu daha mı az ilginizi çekiyor ya da gerçekten bu konuya daha mı az zaman harcıyorsunuz? Ailenizle daha mı az ilişki içindeydiniz? Ya iş yerinizdeki arkadaşlarınızla? Bu sizin için ne derece büyük bir değişikliktir?

EĞER HAYIR İSE: İnsanlarla ilişki içinde olsanız bile, insanlarla ilişki içinde olmak daha az ilginizi çekiyor mu?

H3 Normal durumunuza göre, geçtiğimiz hafta cinsel isteğiniz nasıldı? (Yalnızca cinsel ilişkide bulunup bulunmadığınızı değil, aynı zamanda cinselliğe olan ilginizi de soruyorum – ne ölçüde aklınıza geliyordu.)

Cinselliğe olan ilginizde herhangi bir değişiklik oldu mu? (çökkün olmadığınız döneme göre)?

Cinsellik aklınıza sıkça takılan bir konu mudur? Eğer hayır ise: İyi hissettiğiniz zamana göre, bu sizin için farklı bir durum mu? (Biraz daha mı az, yoksa çok daha mı az?)

H4 Geçtiğimiz hafta içinde iştahınız nasıldı? (Normal iştahınızla kıyasladığınız zaman?)

Yemek için kendinizi zorluyor muydunuz?

Çevrenizdeki insanlar yemeniz için sizi zorluyorlar mıydı? (Öğün atlıyor muydunuz?)

Mide ya da barsak rahatsızlığınız oluyor muydu? (Bunlar için herhangi bir şey almak zorunda kaldınız mı?)

KENDİNİ TOPLUMDAN SOYUTLAMA

0-Her zamanki gibi başka insanlarla ilişki içindedir

1-Başka insanlarla ilişki içinde olma konusuyla çok istekli değildir ama kurmayı sürdürür

2-Sosyal (isteğe bağlı) ortamlarda başka insanlarla daha az ilişki içindedir

3-İş ya da aile ortamlarında (gerekli olduğu zaman) başka insanlarla daha az ilişki içindedir

4-İş ya da aile ortamlarında başkalarından belirgin olarak kendini soyutlar

GENİTAL SEMPTOMLAR (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok / Anlaşılamadı

1. Hafif

2. Şiddetli

SOMATİK SEMPTOMLAR GASTROİNTESTİNAL:

0. Yok.

1. İştahsız, ancak ısrar olmaksızın yiyor.

2. Başka biri zorlamasa yemek yemiyor.

Gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

H5 Çökkün ya da moralsiz hissettiğinizden beri, hiç kilo verdiniz mi?

EĞER EVET İSE: Son bir hafta içinde hiç kilo verdiniz mi? (Çökkün hissettiğiniz için miydi?) Ne kadar verdiniz?

EMİN DEĞİLSENİZ: Giysilerinizin artık bol geldiğini düşünüyor musunuz?

ZAYIFLAMA (A ya da B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok.
1. Varolan hastalığına bağlı olası zayıflama.
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı
3. Değerlendirilemedi

B. Psikiyatrist 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
2. Haftada 1 kg'dan daha fazla zayıflama
3. Değerlendirilemedi

Kaydedin: Eğer olanaklıysa, 3 puan vermekten kaçının.

A2 Son bir hafta içinde kilo aldınız mı?

EĞER EVET İSE: Çökkün ya da mutsuz hissetmeniz yüzünden miydi? Ne kadar aldınız?

KİLO ALIM

0-kilo alımı yok

1-varolan depresyona bağlı olası kilo alımı

2-(hastaya göre) depresyona bağlı kesin kilo alımı

A3 Geçtiğimiz hafta içinde, kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre iştahınız arttı mı?

EĞER EVET İSE: Kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre, biraz fazla, oldukça fazla ya da çok daha fazla mı yemek yemek istiyordunuz?

İŞTAH ARTIŞI

0-iştahta artış yok

1-her zamankinden biraz daha fazla yemek istiyor

2-her zamankinden oldukça daha fazla yemek istiyor

3-her zamankinden çok daha fazla yemek istiyor

A4 Geçtiğimiz hafta içinde, kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre daha mı çok yemek yiyordunuz?

EĞER EVET İSE: Kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre, biraz fazla, oldukça fazla ya da çok daha fazla mı?

YEMEDE ARTIŞ

0-her zamankinden fazla yemiyor

1-her zamankinden biraz fazla yiyor

2-her zamankinden oldukça fazla yiyor

3-her zamankinden çok daha fazla yiyor

A5 ÖNCESİ SORULACAK SORULAR

Geçtiğimiz hafta içinde, daha çok hamur işi ya da tatlı gıdaları canınız çekiyor muydu ya da yiyor muydunuz?

EĞER EVET İSE:

1-Temel olarak hamur işi mi yoksa tatlı mı? Özellikle hangi gıdaları canınız çekiyordu?

Liste:

Birini ya da ikisini işaretleyin:

temelde hamur işi

temelde tatlı

2-Hamur işi ya da tatlı gıdaları daha çok yiyor muydunuz, yoksa yalnızca canınız mı çekiyordu?

Birini ya da ikisini işaretleyin:

aşerme

yeme

3-Bu (can çekmesi ya da yeme) çoğu kez günün belli bir zamanında mı ortaya çıkıyordu?

(saat)

Alışılmış aşerme ya da yeme zamanı:

0-değişik zamanlarda ortaya çıkıyor

1-çoğu kez sabah

2-çoğu kez öğleden sonra ya da akşam

3-üstü örtülü olarak hemen her zaman

Değerlendirmeci: Eğer karbonhidrat aşermesi ya da yemesi yoksa, (aşağıdaki) A5 maddesine “0” puanı verin ve soruyu atlayın.

Değerlendirmeci: Eğer hem aşerme hem de yeme var ise, yeme zamanını puanlayın. Bu puanı ölçek toplam puanı içinde saymayın.

A5 İyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre daha fazla hamur işi ya da tatlı gıda (yiyor muydunuz / canınız çekiyor muydu), bu çok daha mı fazlaydı yoksa sizin için karşı konulamaz mıydı?

KARBONHİDRAT YEME YA DA AŞERME (yenilen ya da arzu edilen toplam gıda miktarıyla ilişkili olarak)

0-gıda seçiminde ya da tüketiminde değişiklik yok

1-eskiye göre daha fazla karbonhidrat (hamur işi ya da tatlı) aşerme ya da yeme

2-eskiye göre çok daha fazla karbonhidrat aşerme ya da yeme

3-tatlı ya da hamur işi gıdaları karşı koyulmaz biçimde aşerme ya da yeme

H6 Geçtiğimiz haftadaki uykunuz ile ilgili bazı sorular sormak istiyorum.

İlk yattığınızda uykuya dalmada güçlük çekiyor muydunuz? (Yatağa hemen yattıktan sonra uykuya dalmak ne kadar sürüyordu?)

Bu hafta kaç gece uykuya dalmada güçlük çektiniz?

H7 Geçtiğimiz hafta boyunca, gece yarısı uykudan uyanıyor muydunuz?

EĞER EVET İSE: Yataktan kalkıyor muydunuz? Kalkınca ne yapıyordunuz? (Yalnızca tuvalete mi gidiyordunuz?)

Yeniden yattığınızda hemen uykuya dalabiliyor muydunuz? Bazı geceler uykunuzun rahatsız ya da huzursuz olduğunu hissettiniz mi?

H8 Geçtiğimiz hafta sabahları en geç saat kaçta uyanıyordunuz? (Uyanma saati:.....)

EĞER ERKEN İSE: Çalar saat ile mi, yoksa kendiliğinizden mi uyanıyordunuz? Normalde saat kaçta uyanırsınız (yani kendinizi iyi hissettiğiniz zaman)?

A6 Geçtiğimiz hafta her zamankinden daha mı fazla uyuyordunuz? Saat kaçta uykuya dalıyordunuz? (Uykuya dalma saati:.....)

Gündüz şekerlemesi yapıyor muydunuz? (Günde kaç kez:.....)

Hafta sonu uyku süreniz değişiklik gösteriyor muydu? Yani geçtiğimiz hafta boyunca günde toplam saat uyudunuz? (onaylatın.)

UYKUYA DALAMAMA

0. Uykuya dalmada zorluk çekmiyor.
1. Bazen gece yattığında uyuyamadığından yakınıyor-yarım saatten fazla süreli.
2. Her gece uykuya dalma güçlüğünden yakınıyor.

GECE SIK UYANMA

0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yakınıyor.
2. Gece yarısı uyanıyor- yataktan kalkma (tuvalet gereksinimi hariç).

SABAH ERKEN UYANMA

0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

AŞIRI UYKU (Hipomanik uyku miktarıyla değil, ötimik zamandaki uyku miktarı ile karşılaştırın. Eğer bunu sağlayamazsanız, uykuyu 8 saat değerlendirin):

- 0-uyku miktarında artış yok
- 1-uyku miktarında en az 1 saatlik artış
- 2-2 saat üzeri artış
- 3- 3 saat üzeri artış
- 4- 4 saat üzeri artış

Kendinizi iyi hissederken normalde kaç saat uyursunuz?

Temel alınan uyku süresi (birini işaretleyin)

Ötimik (.....)

8 saat

Değerlendirmeci: H8 ve A6 maddelerinin yanıtlarını da göz önünde bulundurun.

Geçtiğimiz hafta, sabahları uyanmakta ne kadar güçlük çekiyordunuz? Çalar saatle mi uyanmak zorunda kalıyordunuz? Tamamen kendinize gelmek ne kadar zamanınızı alıyordu?

(Uyandığınızda kendinizi zinde mi yoksa uykulu mu hissediyordunuz? Yataktan kalkmakta ne kadar güçlük çekiyordunuz? Çalar saati boş verip yeniden uyuyor muydunuz? Peki ya hafta sonları nasıldı?)

UYANMADA GÜÇLÜK (hafta sonları dahil)

0-güçlük yok

1-istenen zamanda uyanmak için çalar saate gerek duyar. 30 dakika içinde tamamen uyanır

2-çalar saatten en az 30 dakika sonra hala kendini uykulu hissederek

3-yataktan kalkmak büyük çaba gerektirir, çalar saatten en az 3 saat sonra hala uykulu hissederek

4-çalar saatten sonra çoğunlukla uykuya dalar, en az 5 saat sonra hala uykulu hissederek.

Çalar saat zamanı:..... (24 saatlik kadranda)

Değerlendirmeci: Bu puanı ölçek toplam puanı içinde saymayın.

H9 Geçtiğimiz hafta, gücünüz-kuvvetiniz nasıldı?

EĞER ENERJİ EKSİKLİĞİ VARSA: Kendinizi yorgun hissediyor muydunuz? (Zamanın ne kadarında? Ne denli kötü bir durumdu?)

Bu hafta herhangi bir ağrı ya da sızınız var mıydı? (Ya bel ağrısı, baş ağrısı ya da kas ağrıları?)

Kol ve bacaklarınızda, belinizde ya da başınızda ağrı hissediyor muydunuz?

A7 ÖNCEKİ MADDEDE EĞER YORGUN OLDUĞUNU İFADE EDİYORSA: Zamanın ne kadarında kendinizi yorgun hissediyordunuz? (Her gün mü? Her gün günün ne kadarında?)

Çok yorgun mu, yoksa yalnızca biraz mı?

SOMATİK 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

KOLAY YORULMA (ya da enerji eksikliği, ya da ağırlık hissi, külçe gibi olma):

0-her zamankinden daha yorgun hissetmez

1-her zamankinden daha yorgun hissederek ama işlevselliğini belirgin olarak bozmaz; madde 2'den daha seyrek

2-her zamankinden daha yorgun hissederek; günde en az bir saat; haftada en az üç gün

3-çoğu gün günün çoğu zamanı yorgun hissederek

4-hemen her zaman yorgun hissederek

H10 Geçtiğimiz hafta bazı şeyleri yanlış yaptığınızı ya da başka insanları hayal kırıklığına uğrattığınızı hissederek kendinizi eleştiriyor muydunuz?

EĞER EVET İSE: Düşünceleriniz neydi?

Yaptığınız ya da yapamadığınız herhangi bir şey konusunda suçluluk hissediyor musunuz? Ya çok uzun zaman önce olmuş şeyler konusunda?

(BU DEPRESYONU) bir biçimde kendi başınıza kendinizin getirdiğinizi düşünüyor musunuz?

Hastalanmanızın size cezalandırma olduğunu hissediyor musunuz?

SUÇLULUK DUYGULARI

0. Yok
1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Geçmişteki hatalarından ya da günahlarından dolayı suçluluk düşünceleri ya da düşünce uğraşları.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk sanrıları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel varsanılar görüyor.

H11 Geçtiğimiz hafta hayatın yaşamaya değer olmadığına dair düşünceleriniz oldu mu?

EĞER EVET İSE: Peki ya keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler? Kendinize zarar verme ya da öldürme düşünceleri oldu mu?

EĞER EVET İSE: Neler düşündünüz? Gerçekten kendinize zarar verecek bir şey yaptınız mı?

İNTİHAR

0. Yok.
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş.

H12 Geçtiğimiz hafta kendinizi özellikle gergin ya da sinirli hissediyor muydunuz?

EĞER EVET İSE: Peki bu, çökkün ya da üzgün olmadığınız zamankinden daha mı fazla?

Alışık olmadık biçimde kavgacı ya da sabırsız mıydınız?

Normalde kaygılanmayacağınız önemsiz küçük şeyler için çok fazla kaygılandığınız oldu mu?

EĞER EVET İSE: Örneğin ne gibi?

RUHSAL ANKSİYETE

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzülmüyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşıyor.
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

H13 Geçtiğimiz hafta, bazen ruhsal endişeyle birlikte görülen okuyacağım bedensel belirtilerden herhangi biri var mıydı? Ben size listeyi yavaş okuyacağım - eğer belirtilerden biri varsa, lütfen kesip belirtin. (VAROLAN BELİRTİLERİ SAĞ TARAFTA DAİRE İÇİNE ALIN.)

ağız kuruluğu, hazımsızlık, gaz, ishal, mide krampı, geğirme, çarpıntı, baş ağrısı, soluk soluğa kalma, yüksek sesle iç çekme, sık idrara çıkma, terleme

Bunlar yalnızca kendinizi çökkün ya da mutsuz hissetmekteyken mi ortaya çıkıyordu?

EĞER EVET İSE: Geçtiğimiz hafta bunlar sizi ne ölçüde rahatsız etti? (Ne ölçüde rahatsızlık yarattı? Bunlar zamanın ne kadarında ya da ne sıklıkta vardı?)

Herhangi bir bedensel hastalığınız var mı ya da bu belirtilere yol açabilecek herhangi bir ilaç alıyor musunuz?

(EĞER EVET İSE: Bedensel hastalığı ya da ilacı kaydedin, ama her durumda belirtileri puanlayın:

.....)

H14 Geçtiğimiz hafta, düşünceleriniz ne ölçüde beden sağlığınıza ya da bedeninizin nasıl çalıştığına odaklanıyordu (normal düşüncelerinizle kıyaslayınca)?

(Hasta olmaktan ya da hastalanmaktan çok evhamlanıyor muydunuz? Gerçekten bununla meşgul oluyor muydunuz?)

Geçtiğimiz hafta, bedensel olarak kendinizi nasıl hissettiğiniz konusunda çok yakınır mıydınız?

Gerçekten kendinizin yapabileceği şeyler konusunda başkalarından yardım ister misiniz? EĞER EVET İSE: Örneğin ne gibi? Ne sıklıkta oldu?

SOMATİK ANKSİYETE

(anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:

Gastrointestinal - Ağız kuruluğu, hazımsızlık, gaz, ishal, mide krampı, geğirme

Kardiyovasküler - Çarpıntı, baş ağrısı

Solunumla ilgili - hiperventilasyon, iç çekme

Sık idrara çıkma

Terleme)

0. Yok.
1. Hafif
2. İlmli
3. Şiddetli
4. Aşırı şiddetli

HİPOKONDRIYAZİS

0. Yok.
1. Kuruntulu (sağlığı konusunda)
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyak sanrılar

H15 Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.

İÇGÖRÜ

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde ya da depresyonda değil.
1. Hastalığını biliyor ama bunu kötü yiyeceklere, aşırı çalışmaya, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2. Hasta olduğunu hiç kabul etmiyor.

H16 Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.

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

EĞER TELEFON GÖRÜŞMESİ İSE: Konuşmanızın ya da bedensel hareketlerinizin ağırlaştığını hissediyor musunuz? Hiç sizde bu durumu fark edip beliren oldu mu?

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.

H17 Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.

AJİTASYON

EĞER TELEFON GÖRÜŞMESİ İSE: Konuştuğumuz gibi, kıpır kıpır hareket halinde ya da oturduğunuz yerde oturamaz durumda mısınız? Örneğin ellerinizle oynamak, saçınızı çekiştirmek ya da ayağınızı vurmak gibi şeyler yapıyor musunuz? Huzursuz olduğunuzu başkaları da fark ediyor mu?

0. Yok.
1. Kıpır kıpır olma
2. Elleriyle oynama, saçını çekiştirme vb.
3. Hareket etme, sakın biçimde oturamama
4. Elini ovuşturma, tırnak yeme, saçını yolma, dudaklarını ısırma.

17 Maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği Toplam Puanı (işaretli maddeler dışında):

.....

Geçtiğimiz hafta boyunca, uyandıktan sonraki ilk saatlerde, akşam yeniden yatmadan önceki zamana göre kendinizi daha iyi mi, daha kötü mü, yoksa aynı mı hissediyordunuz?

GÜN İÇİ DEĞİŞKENLİK TİP A:

- A. Belirtilerin uyandıktan sonra mı yoksa yatmadan önce mi daha kötü olduğunu kaydedin. Eğer gün içi değişkenlik yoksa, yok diye işaretleyin:
- 0-değişkenlik yok ya da şu anda depresyonda değil
- 1-uyandıktan sonra daha kötü
- 2-yatmadan önce daha kötü

Değerlendirmeci: Bu puanı ölçek toplam puanı içinde saymayın.

H18 EĞER DEĞİŞKENLİK VAR İSE: (SABAH YA DA AKŞAM) kendinizi ne kadar daha kötü hissediyorsunuz?

EĞER EMİN DEĞİLSENİZ: Biraz daha kötü ya da çok daha kötü?

B. Var ise: değişkenliğin şiddetini kaydedin:

0-yok

1-hafif

2-şiddetli

A8 Bu hafta öğleden sonra ya da akşam saatlerinde düzenli biçimde, ruh halinizde ya da enerjinizde bir düşüş oluyor muydu? (Bu “düşüş” ile, bir zaman sonra enerjinizin yerine gelmesini ve gücünüzü yeniden toplamanızı kastediyorum.)

EĞER EVET İSE: Çoğunlukla ruh halinizde mi yoksa enerjinizde mi oluyordu? Her gün oluyor muydu? Genellikle saat kaçta düşüş başlıyordu?

(SAAT). Ne zaman bitiyordu? Yatmadan en az bir saat önce bitiyor muydu? Ne ölçüde bir düşüş yaşıyordunuz – bunun için genellikle hafif, orta ya da şiddetli mi diye belirtebilirsiniz?

GÜN İÇİ DEĞİŞİKLİK TİP B

0-hayır

1-evet, hafif düzeyde

2-evet, orta düzeyde

3-evet, şiddetli düzeyde

Birini ya da ikisini işaretleyin

Ruh hali düşüşü

Enerji düşüşü

Kaydedin: Yatmadan önce, en az bir saatlik ruh hali ya da enerjide düzelmenin izlediği düşüşler var ise puanlayın.

H19 Geçtiğimiz hafta, birdenbire sanki her şeyin gerçek dışı olduğu, ya da bir rüyada olduğunuz, ya da diğer insanların garip bir biçimde sizden koptuğu gibi bir hisse kapıldığınız oldu mu? Boşluk hissi oldu mu?

EĞER EVET İSE: Biraz anlatır mısınız? Ne denli rahatsızlık verdi? Bu hafta bu durum ne sıklıkta ortaya çıktı?

DEPERSONALİZASYON VE DEREALİZASYON (gerçek dışı duygular ve nihilistik düşünceler gibi)

0-yok

1-hafif

2-orta

3-şiddetli

4-işlevini bozucu

H20 Geçtiğimiz hafta, birinin sizinle uğraştığını ya da size zarar vermek istediğini düşündüğünüz oldu mu?

Ya sizin hakkınızda arkanızdan konuşan?

EĞER EVET İSE: Biraz anlatır mısınız?

PARANOİD BELİRTİLER

0-yok

1-kuşkulu

2-alınma düşünceleri

3-alınma ve kötülük görme sanrıları

H21 Geçtiğimiz hafta, kapının kilidini defalarca kontrol etmek ya da elinizi yıkamak gibi tekrar tekrar yapmak zorunda kaldığınız şeyler oldu mu? EĞER EVET İSE: Bir örnek verebilir misiniz?

OBSESİF VE KOMPULSİF BELİRTİLER

0-yok

1-hafif

2-şiddetli

Sizin için herhangi bir anlamı olmayan ama aklınızdan atamadığınız düşünceler oldu mu? EĞER EVET İSE: Bir örnek verebilir misiniz?

21 MADDELİ HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ TOPLAM PUANI (işaretli olmayan maddeler):
.....

8 MADDELİ TOPLAM ATİPİ PUANI (yalnızca işaretli maddeler):

29 MADDELİ SIGH-SAD TOPLAM PUANI:

ATİPİ DENGİ PUANI (8 maddeli toplam atipi puanının SIGH-SAD toplam puanına bölünüp 100 ile çarpılması):

Not: Eğer hasta depresif değil ise ve toplam puan birincil olarak hipomani ile uyumlu belirtilerden (örn. madde H4, H5, H6, H7, H8, H12, H17) elde edilmişse, hipomani için ölçek uygulayın ve her iki toplam puanı da bildirin.

Ek 5:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU			
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Majör Depresif Bozuklukta Kardiyovasküler Risk, İnflamatuvar Süreçler ve Hastalık Başlangıç Yaşı İlişkisinin Araştırılması		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-		
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	416-SBKA EK		

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258
	FAKS	0232 4122243
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Behice Elif Onur AYSEVENER	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D	
	VARSA İDARI 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		☐	
Gözetimsel ilaç çalışması		☐	
Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
İlaç dışı klinik araştırma	☒		
Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLEN DİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26.12.2017	Versiyon I
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu,	mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	26.12.2017 tarihli ıslak imzalı	
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☒		-Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği mevsimsel duygudurum bozukluğu versiyonu için yapılandırılmış görüşme kılavuzu 'SIGH-SAD' -Sorumlu ve yardımcı araştırmacı özgeçmişleri -Literatür	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:

CS Scanner Net: Etik Kurul Başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Majör Depresif Bozuklukta Kardiyovasküler Risk, İnflamatuvar Süreçler ve Hastalık Başlangıç Yaşı İlişkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	416-SBKA/EK

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/22-32	Tarih:28.12.2017
	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 merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu 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:	Prof.Dr.Ayşegül Yıldız

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Bahar KUVAKI BALKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEU Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Taner DAĞCI	Fizyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.M.Cenk ECEVİT	KBB	DEU Tıp Fakültesi KBB A.D	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Uluç YIŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Uğur Önsel TÜRK	Kardiyoloji	Batı Anadolu Mersinli Tıp Merkezi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Öğr.Gör.Dr.Cemal Hüseyin GÜVERCİN	Tıp Tarihi ve Etik	DEU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Av.Fulya TANTAŞ	Hukuk	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Av.İrem TUNCER TIRAŞ	Hukuk	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:



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