



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI
HASTALARDA ÇİNKO-ALFA-2-
GLİKOPROTEİN DÜZEYLERİ
VE OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ESRA ARSLAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 1090



BALIKESİR
2025

**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA
ÇİNKO-ALFA 2-GLİKOPROTEİN DÜZEYLERİ VE OBEZİTE
İLE İLİŞKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ESRA ARSLAN

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÖZGÜR BAYKAN**

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 1090

BALIKESİR

2025



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde **Esra ARSLAN** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Çinko-Alfa-2 Glikoprotein
ve Obezite ile İlişkisi”**

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08/01/ 2025

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Ali AKBAŞ
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan)

Doç. Dr. Özgür BAYKAN
Balıkesir Üniversitesi
Üye **(Danışman)**

Doç. Dr. Medeni ARPA
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi, sınav jüri üyeleri tarafından
imzalanarak 15/01/2025 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim**.

15/01/2025

İmza

Esra Arslan

İTHAF

*Bu Tez 6 Şubat Elbistan Depreminde Kaybettiğim Sevdiklerime ve Depremde
Hayatını Kaybeden Tüm Canlara İthaf Edilmiştir.*

TEŞEKKÜR

Tez konusu seçimi ve çalışmaların yürütülmesi başta olmak üzere her zaman ve her konuda bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan, profesyonelliği, disiplini ile kendime örnek aldığım ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Doç.Dr.Özgür BAYKAN'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Ali AKBAŞ ve Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nın ve Psikiyatri Anabilim Dalı'nın değerli tüm akademisyenlerine, çalışmamda büyük emekleri olan Balıkesir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Asistan Hekimleri; Dr.Tuğçin MUTLU, Dr. Mehmet Orbay SOĞUCAK, Dr. Mervan Uğur YAĞCI ve Dr. Meryem GÜL'e, Balıkesir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı personellerine, bilgileriyle çalışmama katkı sağlayan Dr.Furkan AKBAŞ'a tüm emekleri için Gülsüm ÖZEL'e ve çalışmaya katılan tüm gönüllülere teşekkür ederim.

Her anımda yanımda olan ve bana koşulsuz inanan babam Hüseyin Cahit ARSLAN'a ve desteğini, sevgisini esirgemeyen annem Arife ARSLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Majör Depresif Bozukluk.....	4
2.2. Obezite.....	5
2.3. Çinko-Alfa 2-Glikoprotein.....	6
3. GEREÇ VE YÖNTEM	7
3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması.....	7
3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	7
3.1.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....	7
3.1.3. Kan Örneklerinin Toplanması.....	8
3.1.4. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması.....	8
3.1.5. Kan Analizlerinin Yapılması.....	9
3.1.6. Çinko-Alfa 2-Glikoprotein Düzeylerinin Ölçümü.....	9
3.1.7. ELISA Sonuçlarının İstatistiksel Analizinin Yapılması.....	9
4. BULGULAR	10
5. TARTIŞMA	17
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	20
KAYNAKÇA	22
ÖZGEÇMİŞ	25
EKLER	26
EK-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	26
EK-2. Etik Kurul Raporu.....	29

ÖZET

MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA ÇİNKO-ALFA 2-GLİKOPROTEİN DÜZEYLERİ VE OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ

Majör depresif bozukluk (MDB) en sık görülen duygudurum bozukluğudur ve çeşitli zihinsel, fiziksel ve bilişsel semptomlara neden olur. Klinisyenler, majör depresif bozukluğu yapılandırılmış klinik görüşmeler ve görüşmeler sırasında genel izlenim kullanarak teşhis ederler. Bu durum da majör depresif bozukluk tanısını oldukça subjektif hale getirebilir. Bu amaçla yeni keşfedilecek belirteçlerin varlığı depresyon tanısı koymada yardımcı olacaktır. Çinko-alfa 2-glikoprotein (ZAG) ise ana histokompatibilite kompleksi sınıf I protein ailesine ait 41-43 kDa ağırlığında, çeşitli hücre ve dokularda bulunan ve birçok vücut sıvısına salgılanan bir glikoproteindir

Bu çalışmanın amacı literatürde birçok hastalıkla ilişkisi bulunduğu bildirilen çinko-alfa-2 glikoproteininin majör depresif bozukluk ayırıcı tanısında kullanılma potansiyellerini tespit etmek ve majör depresif bozukluk ve çinko-alfa 2-glikoprotein ile obezite arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu amaçla Balıkesir Üniversitesi Psikiyatri bölümüne kabul edilen majör depresif bozukluk tanı kriterlerini yerine getiren hastalar (n=44) ve sağlıklı gönüllülerden (n=40) oluşan bir grup katılımcı çalışmaya dahil edildi.

Kontrol ve hasta gruplarının ZAG ortanca(min-maks) değerleri sırasıyla 69,0(19-150) µg/ml ve 32,4(0,5-150) µg/ml olarak bulundu. Bu iki grubun çinko-alfa 2-glikoprotein değerleri karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0,020). Ancak katılımcıların ZAG düzeylerinin kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı fark olduğu düşünülse de yaş değişkeninin etkisini değerlendirmek için yapılan regresyon analizinde bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (P_{düz}=0,059). ZAG düzeyleri ile BKİ arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi (P=0.063).

Sonuç olarak, bu alışma ZAG düzeylerinin MDB'li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ve depresyon şiddeti ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bulgular, ZAG düzeylerinin depresyon biyobelirteci olarak potansiyel rolünü araştıran daha ileri alışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: inko-alfa 2-glikoprotein, majr depresif bozukluk, obezite.

ABSTRACT

ZINC ALPHA-2-GLYCOPROTEIN LEVELS IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER AND ITS RELATIONSHIP WITH OBESITY

Abstract: Major depressive disorder (MDD) is the most common mood disorder, characterized by various mental, physical, and cognitive symptoms. Diagnosis is primarily based on structured clinical interviews, making the process subjective. The discovery of new biomarkers may enhance the accuracy of depression diagnoses. Zinc alpha-2-glycoprotein (ZAG) is a glycoprotein weighing 41-43 kDa, found in various cells and tissues, and secreted into many body fluids.

Objective: This study aims to determine the potential of ZAG in the differential diagnosis of MDD and to investigate the relationship between MDD, ZAG, and obesity. The study included 44 patients diagnosed with MDD at the Psychiatry Department of Balıkesir University and 40 healthy volunteers.

Results: The median ZAG levels for the control and patient groups were 69.0 (19-150) $\mu\text{g/ml}$ and 32.4 (0.5-150) $\mu\text{g/ml}$, respectively. The difference between the two groups was statistically significant ($P=0.020$). However, regression analysis, accounting for age, indicated that this difference was not statistically significant ($P_{\text{düz}}=0.059$). Additionally, no statistically significant correlation was observed between ZAG levels and body mass index (BMI) ($P=0.063$).

Conclusion: This study demonstrates that ZAG levels are lower in patients with MDD compared to the control group and may be associated with the severity of depression. The findings highlight the need for further studies investigating the potential role of ZAG as a biomarker for depression.

Keywords: *Zinc alpha-2-glycoprotein, major depressive disorder, obesity.*

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BKİ	Beden Kitle İndeksi
Cm	Santimetre (Centimeter)
CV	Coefficient of Variation (Varyasyon Katsayısı)
DSM-5 Disorders	The Diagnostic and Statistical Manual of Mental (Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Kılavuzu)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
HAM-A	Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HAM-D	Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
IBM	International Business Machines
K2C1	Kreatin Tip II Sitoskelet 1
Kda	Kilodalton
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
LC-MS	Liquid Chromatography–Mass Spectrometry (Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi)
MDB	Major Depresif Bozukluk
mL	Mililitre
SCID	Structured Clinical Interview for DSM Disorders
µg	Mikrogram
UCP-1	Uncoupling Protein-1
ZAG	Zinc-alpha 2-glicoprotein (Çinko-alfa 2-glikoprotein)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarının BKİ dağılımları	11
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun çinko-alfa 2-glikoprotein düzeylerinin arşılaştırılması ...	13
Şekil 3. BKİ ile çinko-alfa-2-glikoprotein dağılımları	14
Şekil 4. Yaş ile çinko-alfa-2-glikoprotein dağılımları	15
Şekil 5. HAM D ile çinko-alfa-2-glikoprotein dağılımları	16

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Grupların cinsiyetlere göre dağılımı	10
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda alkol kullanımı.....	11
Tablo 3. Grupların sigara kullanımı açısından değerlendirilmesi	12
Tablo 4. Grupların kronik hastalık varlığı açısından karşılaştırılması	12
Tablo 5. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve ZAG düzeyleri.....	13
Tablo 6. ZAG düzeyleri ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon	15

1.GİRİŞ

Majör depresif bozukluk (MDB) en sık görülen duygudurum bozukluğudur. Birçok zihinsel, fiziksel ve bilişsel semptomlara sebep olmaktadır (Choi ve ark. 2021). Depresyon kronik ve tekrar eden bir hastalık olarak kabul edilmektedir. (Siwek ve ark. 2010) Depresyon Dünya Sağlık Örgütüne göre önemli bir morbidite sebebidir ve 2030 yılına kadar küresel hastalıklar arasında 2. sırada olacağı öngörülmektedir (Mathers, 2006).

Majör depresif bozukluk tanı kriterleri: Günün çoğunluğunda da depresif ruh hali veya anhedoni ve bunlara ilaveten; iştahta artış veya azalma, uykusuzluk veya hipersomniya, psikomotor ajitasyon, yorgunluk veya enerji kaybı, değersizlik duyguları veya aşırı suçluluk duygusu, düşünme veya konsantrasyon yeteneğinin azalması veya kararsızlık, tekrarlayan ölüm düşünceleri veya intihar düşüncesi gibi belirtilerden en az dört tanesi 2 haftalık bir süre boyunca nerdeyse her gün olmalıdır. Semptomlar klinik olarak önemli bir sıkıntıya veya işlevsellikte bozulmaya neden olur (Goodwin ve Stein, 2021).

Depresyon için risk faktörleri arasında ailede depresyon öyküsü olması (riskin yaklaşık %35'i kalıtsaldır), hayatın ilk yıllarındaki istismar ve ihmal, kadın cinsiyet ve yakın zamandaki stres faktörleri yer almaktadır. Tıbbi hastalıklar depresyon riskini artırabilir, özellikle metabolik hastalıklar (örneğin, kardiyovasküler hastalıklar) ve otoimmün bozukluklar yüksek oranlarda depresyonla birliktelik göstermektedir (Beurel ve ark. 2020).

Depresyon ve anksiyete insidansı obezite artışıyla birlikte artmaktadır. Son yıllardaki veriler, obezitenin psikiyatrik sonuçlarının düzensiz beslenme, hareketsiz yaşam ve viseral yağ dokuda artış gibi nedenlerle ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Enflamasyon varlığı, insülin ve leptin direnci, hipertansiyon dahil olmak üzere ortaya çıkan metabolik ve vasküler bozukluklarda; depresyon ve anksiyete gelişimi için önemli riskler olarak ortaya çıkmaktadır (Fulton ve ark. 2022).

Günümüzde depresyon tanısı, DSM“ye göre yapılandırılmış klinik görüşmeler (SCID) ve değerlendirme ölçekleri (HAM-A ve HAM-D) kullanılarak konulmaktadır. (Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960)

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD), halihazırda depresif bozukluk tanısı konmuş hastalarda depresyonun şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için en sık kullanılan ölçektir (Bech P.).

Tanı koymada ve etkili tedavide önemli bir başka engel, mevcut depresif durumun değerlendirilmesine izin veren biyobelirteçlerin eksik olmasıdır. Böyle bir belirtecin keşfedilmesi, hastalığın gelişme riskini, hastalığın nüksetme riskini ve hastanın tedaviye direncini öngörme de faydalı olabilir (Siwek ve ark. 2010).

Yağ dokusu miktarında artış olarak tanımlanan obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülen kronik bir rahatsızlıktır (Motor ve ark.). Mevcut epidemiyolojik veriler, son birkaç senede dünya çapında aşırı kilo ve obezite prevalansında çarpıcı bir artış olduğunu ve küresel olarak 2,1 milyardan fazla insanın bu durumlardan etkilendiğini göstermektedir (Martínez-Montoro ve ark. 2022). Obezite insülin direnci, diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış ile ilişkili bulunduğu için önemli bir halk sağlığı sorunudur (Motor ve ark.).

Vücutta bulunan yağ miktarını doğrudan ölçmek zor olduğu için günümüzde “beden kitle indeksi” (BKİ) kullanılmaktadır. BKİ, kişinin vücut ağırlığı/boyunun karesi olarak hesaplanır (Motor ve ark.).

Depresyon ve anksiyete insidansı ile obezite arasındaki ilişkiye dair çok sayıda çalışmaya rastlamak mümkündür. (Fulton ve ark. 2021) ZAG“ın vücut kitle indeksi ve bel çevresi ölçümleri ile zıt bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Motor ve ark.).

Çalışmamızda, depresyon tedavisinde yeni terapötik yaklaşımlar için olası bir hedef önermek ve obezite ile MDB arasında potansiyel bir bağlantının varlığını ve bunun ZAG proteini ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Ayrı ayrı birçok çalışmaya konu olan ZAG ve MDB“nin birbiriyle olan ilişkisini inceleyen çalışmaların sınırlı olması sebebiyle bu konuda yeni bir bakış açısı ile bilime katkı sağlamayı amaçladık.

Çinko- α 2-glikoprotein, lipid mobilizasyonu ve adipokin üretiminin bir modölatörü olarak adiposit metabolizmasında rol oynayabilecek yeni bir adipokin olarak ortaya çıkmıştır (Martínez-Montoro ve ark. 2022). Son kanıtlara göre, adipoz dokuda üretilen ZAG,yağ metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (Balaz ve ark. 2014).

Adipokinler yağ dokusundan salgılanan hücreden hücreye sinyal taşıyan proteinlerdir. Adipokinler, santral olarak iştahı ve enerji tüketimini regüle ederken periferde ise insülin duyarlılığını, oksidatif kapasiteyi ve lipid alımını etkiler (Motor ve ark.).

Çinko- α 2-glikoprotein (ZAG), fertilizasyon ve lipit mobilizasyonu gibi pek çok önemli işlevi olan 40 kilodalton (kDa) ağırlığında tek zincirli bir polipeptittir. ZAG yapı olarak majör histokompatibilite kompleksi sınıf I moleküllerine benzer ve bir adipokin olarak kabul edilir. ZAG çözünür bir proteindir, lipolizi artırır ve birçok fizyolojik süreci etkilediği de keşfedilmiştir (Hasson ve ark. 2014).

ZAG aşırı ekspresyonu, yağ asidi β -oksidasyonunu teşvik ederken ZAG ekspresyonunun azalması, lipogenezi önemli ölçüde teşvik eder ve hepatositlerdeki lipit seviyesini artırır (Tan ve ark. 2020).

ZAG obezite ile yakından ilişkilidir. ZAG ile beden kitle indeksi ve bel çevresi ölçümleri arasında zıt bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (Gong ve ark. 2005). Ancak başka bir çalışmada ise ZAG'ın yağ hücrelerinde lipolizi arttırdığı gösterilmiş olsada , ZAG ve serbest yağ asitlerinin serum seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Yeung ve ark. 2009). Bir başka araştırma, obez bireylerin adipoz dokusunda çinko-alfa 2-glikoproteininin azalmasının lipid mobilizasyon kapasitesini tehlikeye attığını ve metabolik hastalık gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Balaz ve ark. 2015).

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Majör Depresif Bozukluk

Majör depresif bozukluk, depresif ruh hali, azalmış ilgi alanları, bozulmuş bilişsel işlev, uyku bozuklukları veya yeme bozuklukları gibi vejetatif ayırıcı semptomlara sahip bir hastalıktır. Kadınlarda majör depresif bozukluk erkeklerden yaklaşık iki kat daha fazla görülür ve her yıl dünya genelinde yetişkin nüfusun yaklaşık %6'sını etkiler (Otte ve ark. 2016).

Majör depresif bozukluk en yaygın duygudurum bozukluğudur. Başlıca belirtileri motivasyonun azalması ve depresif ruh halidir ve çeşitli bilişsel ve fiziksel semptomlara yol açar. Majör depresif bozukluk genellikle serotonin eksikliği veya serotonin reseptörü ile bağlantılıdır (Choi ve ark. 2021).

Obezite ve depresyon arasında güçlü bir bağlantı kurulmuştur. Aşırı kilolu olmak (BKİ = 25.0-29.9) ile erkeklerde ve kadınlarda depresyon arasında çift yönlü bir ilişki olduğu, obezite (BKİ \geq 30) için ise daha güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur. Meta-analitik bir genel bakış, obez yetişkinlerin öz-bildirim semptomlarının, obez olmayan kontrollere kıyasla depresif ruh hali geliştirme olasılığının %23-36 arttığını, klinik olarak teşhis edilen majör depresif bozukluğun %14-34 oranında arttığını göstermektedir (Fulton ve ark. 2022).

Majör depresif bozukluk etiyolojisi multifaktöriyeldir ve kalıtsallığının yaklaşık %35 olduğu tahmin edilmektedir. Çocukluk döneminde cinsel, fiziksel veya duygusal istismar gibi çevresel faktörler, majör depresif bozukluk gelişme riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Yapılan çalışmalara göre hastalığın tüm yönlerini açıklayan yerleşik bir sistemin henüz olmadığı düşünülmektedir (Otte ve ark. 2016).

Majör depresif bozukluk, bölgesel beyin hacimlerindeki, özellikle hipokampusdaki değişikliklerle ve bilişsel kontrol ağı ve duyuşsal-dikkat çekici ağ gibi beyin devrelerindeki fonksiyonel değişikliklerle ilişkilidir. Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen ve bağışıklık sistemi de dahil olmak üzere ana nörobiyolojik strese duyarlı sistemlerdeki bozukluklar majör depresif bozuklukta ortaya çıkar (Otte ve ark. 2016).

Yapılan bir çalışmada depresyon hastalarında ZAG ve keratin tip II sitoskelet 1 olmak üzere iki protein tanımlanmıştır. Bu biyobelirteç düzeylerinin depresyon varlığında düştüğü gözlenmiştir ($p < 0.05$, ROC AUC > 0.7). Keratin tip II sitoskelet 1 (K2C1), beyinde bir anti-enflamatuar arabulucu olan bradikinin üreten kinin-kallikrein sisteminde rol oynar. Sonuçlara göre iki protein adayının inflamasyonla ilişkili olduğunu ve majör depresif bozukluğun da inflamasyonla yüksek oranda ilişkili olduğunu göstermektedir (Choi ve ark. 2021).

Majör depresif bozukluk tanısı çoklu görüşmeler ve genel izlenim sonucunda konulur. Buna bağlı olarak tanı koymak güçleşir. Biz bu çalışmada majör depresif bozuklukta kullanabileceğimizi düşündüğümüz bir protein biyobelirteç olan ZAG düzeyleri ile ilişkisini incelemeyi hedefledik. Bu çalışmada majör depresif bozukluk için biyobelirteç araştırırken inflamasyon durumunu kilit nokta olarak göz önünde bulundurduk ve ZAG, majör depresif bozukluk ve obezite arasındaki ilişkileri değerlendirmek istedik.

Yapmış olduğumuz literatür incelemesinde ZAG düzeyleri ile Majör depresif bozukluk arasında sınırlı sayıda araştırmaya rastlanmıştır.

2.2. Obezite

Aşırı kilo ve obezite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sağlığı bozabilecek anormal veya aşırı vücut yağ depolanması olarak tanımlanmaktadır. Bu koşulların değerlendirildiği ölçüt beden kitle indeksidir (BKİ). 25 kg/m²'nin üzerindeki bir BKİ kilolu, 30 kg/m²'nin üzerindeki bir beden kitle indeksi obez olarak tanımlanır ve 40 kg/m²'nin üzerindeki bir BMI morbid obez olarak kabul edilir. (Prodan ve ark. 2024).

Obezite ve buna bağlı metabolik hastalıklar ve alt sağlık etkileri, modern dünyada önemli morbidite ve mortalite kaynaklarıdır. Obezite salgınında rol oynayan kilit oyuncu yağ dokusudur. Önceleri yalnızca enerji depolama amaçlı bir doku olarak görülen yağ dokusunun; endokrin fonksiyonlarda, enerji metabolizmasında ve fiziksel homeostazda dinamik bir rolü olduğu gösterilmiştir. (Ge ve ark. 2023)

2.3.Çinko-Alfa 2-Glikoprotein

ZAG 41-43 kDa ağırlığında bir glikoprotein olup, ana histokompatibilite kompleksi sınıf I protein ailesine aittir. Bu protein, pek çok epitel dokusunda bulunur ve çeşitli vücut sıvılarına salgılanır. Yapılan araştırmalara göre, ZAG'in adenilat siklazın $\beta 3$ adrenoreseptöre bağlanarak uyarılmasıyla lipoliz (yağ yıkımı) aktivitesini artırdığı belirlenmiştir. ZAG'in ayrıca melanositler tarafından melanin üretiminin düzenlenmesi, prostat ve mesane kanserleri, kaşeksi, obezite ve hücre çoğalmasının baskılanması gibi birçok biyolojik süreçte rol oynadığı öne sürülmektedir (Wang ve ark. 2016).

ZAG seviyelerindeki artışın, vücut ağırlığı ve yağ oranındaki azalmaya yol açtığı düşünülmektedir. Bu durum, ZAG'in kahverengi yağ dokusunda UCP-1 proteinini etkileyerek lipidlerin ısı üretimi için kullanılmasına ve enerji harcamasının artmasına neden olmasına bağlanabilir (Banaszak ve ark. 2021). ZAG'in lipolitik etkileri, $\beta 3$ -adrenerjik reseptör aktivasyonunun neden olduğu termojeninin artışıyla da ilişkilendirilmiştir (Banaszak ve ark. 2021).

Fizyolojik olarak, ZAG'in plazma seviyeleri fetüslerde birkaç mg/dL, gençlerde 8-12 mg/dL, sağlıklı yetişkinler ve yaşlı erkeklerde ise 18-30 mg/dL arasında değişir. ZAG, esas olarak visceral ve subkutan yağ dokusunda adipositler tarafından üretilir (Banaszak ve ark. 2021). Epidemiyolojik çalışmalar, ZAG'in önemli fizyolojik etkileri olduğunu göstermektedir. Artan kanıtlar, ZAG gibi adipoz kaynaklı proteinlerin obezite ve metabolik sendrom gibi hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır (Alenad ve ark. 2022).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması

Çalışma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 2023/120 tarih ve sayılı „Etik Kurul Onayı“ alındı. Balıkesir Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran hastalar arasından çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan 44 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edildi.

3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Çalışmaya girmeyi kabul etmek
- 18-65 yaş aralığında olmak
- Majör depresif bozukluk tanısı almak

3.1.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Çalışmaya girmeyi kabul etmemek
- 18 yaş altında olmak
- Mevcut veya yaşam boyu organik zihinsel bozukluk
- Şizofreni
- Şizofreniform bozukluk veya diğer psikotik bozukluklar
- Gebelik durumu
- Psikoaktif madde kullanımına bağlı bozukluklar
- Nörodejeneratif bozukluklar
- Mevcut anksiyete bozukluğu
- Kontrolsüz veya şiddetli tıbbi durumlar
- 65 yaş üstünde olmak

Çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan tüm hastalara ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan kontrol grubuna çalışma öncesinde çalışma içeriğini anlatan bilgilendirme formu verildi. Kabul eden bireylerin yazılı onayları alındı. Olguların yaş, cinsiyet, sigara kullanım durumu, alkol kullanım durumu, ağırlık, beden kütle indeksi, bel çevresi, gelir düzeyi öyküsü ile ilaç kullanım bilgileri kaydedildi.

3.1.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların 8-12 saatlik açlık sonrası sarı kapaklı biyokimya tüplerine alınan venöz kan örnekleri, 2000 rcf'de 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Elde edilen serum süpernatantı kapaklı ependorflara alınarak çalışma gününe kadar -40°C'de saklandı. Analiz gününden önce örnekler sırasıyla +4°C ve oda sıcaklığına alınarak aşamalı olarak çözdürüldü.

Çalışma grubunun kan örneklerindeki tüm biyokimyasal analizler; Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı ve Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.1.4. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması

Çalışmaya katılan kişilerin boy uzunluğu (cm) belirlenirken boy ölçerli mekanik tartı kullanıldı. Ölçüm, vücut dik pozisyondayken çıplak ayakla, ayaklar yere düz ve basılı ve dizler gergin bir şekilde yapıldı. Bireylerin vücut ağırlığı ise aç karnına 100 gram hassasiyetinde ve mümkün olduğunca ince kıyafetlerle ölçüldü. Deney grubundaki kişilerin kilo ve boyundan yola çıkarak beden kitle indeksi değerleri hesaplandı.

3.1.5. Kan Analizlerinin Yapılması

ZAG düzeyi ELISA test kiti kullanılarak ve „Thermo Scientific-Varioskan Flash Multimode Reader” marka ELISA okuyucu ile sonuçlandırıldı.

3.1.6. Çinko-Alfa 2-Glikoprotein Düzeylerinin Ölçümü

Çinko-alfa 2-glikoprotein ölçümleri ELISA metoduyla ve ticari kitte yer alan direktiflere göre serum numunesinden gerçekleştirildi.

Çinko-alfa 2-glikoprotein ölçümü için ELISA kiti (Human Zinc-alpha-2-glycoprotein ELISA kit, Katalog No: SRB-T-82775, SunRed, Biotechnology Company, China) kullanıldı. İnsan çinko alfa-2 glikoprotein düzeyi tespiti amacıyla üretilen kitin duyarlılığı 0,48 µg/mL, ölçüm aralığı 0,5-150 µg/mL, çalışma içi CV değeri <10%, çalışmalar arası CV değeri <12%’dir.

3.1.7. ELISA Sonuçlarının İstatistiksel Analizinin Yapılması

İstatistiksel analizler SPSS 25.0 paket programı (IBM Corp. ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Dağılımlar görsel grafikler (histogram vb.) ve uygun istatistiksel yöntemler (Shapiro Wilkis veya Kolmogorov Smirnov) kullanılarak belirlendi. Normal dağılan bağımsız 2 grup karşılaştırılmasında Student’s t testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde çapraz tablolar oluşturularak ki-kare testi ya da Fisher’s exact testi yapıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde dağılımlar dikkate alınarak Pearson ya da Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Major depresif bozukluğu öngörmede bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $P < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

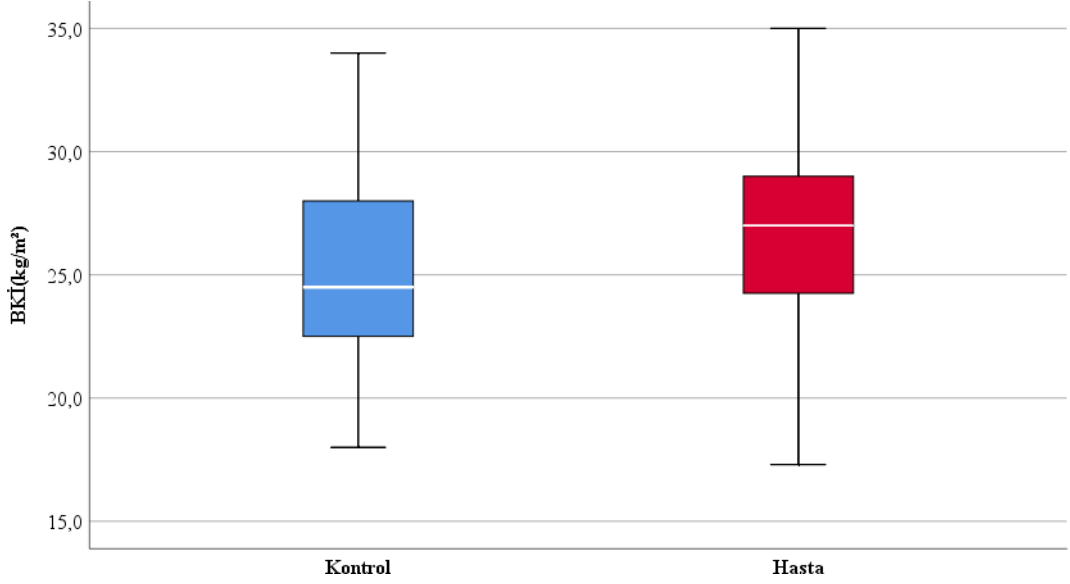
Araştırmamıza majör depresif bozukluğu olan 44 gönüllü katılımcı ve sağlıklı 40 gönüllü dahil edildi. Araştırmamıza dahil olan katılımcıların kontrol grubunun %57,5'i kadın iken hasta grubunda bu oran %61,4 olarak tespit edildi. Cinsiyetler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (P=0,719) (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların cinsiyetlere göre dağılımı.

		CİNSİYET		P
		Kadın	Erkek	
Kontrol	n	23	17	0,719
	%	%57,50	%42,50	
Hasta	n	27	17	
	%	%61,40	%38,60	

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması±SS değerleri sırasıyla 40,6±14,9 ve 32,4±7,0 yıl olarak bulundu. Her iki grup yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi(P=0,002).

Kontrol ve hasta gruplarının BKİ (Beden kitle indeksi) ortalaması ±SS değerleri sırasıyla 25,5 ±4,3 ve 26,6 ±4,0 kg/m² olarak bulundu. Kontrol ve hasta grupları arasında BKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (P=0,203) (Şekil 1).



Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarının BKİ dağılımları.

Araştırmamıza dahil olan katılımcıların kontrol grubunun %27,5 alkol kullanıyor iken hasta grubunda bu oran %22,7'dir. Alkol kullanımı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P=0,614$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda alkol kullanımı.

		Alkol kullanmıyor	Alkol kullanıyor	P
Kontrol	n	29	11	0,614
	%	%72,5	%27,5	
Hasta	n	34	10	
	%	%77,3	%22,7	

Araştırmamıza dahil olan katılımcıların kontrol grubunun %35'i sigara kullanıyor iken hasta grubunda bu oran %45,5'tir. Sigara kullanımı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (P=0,330) (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların sigara kullanımı açısından değerlendirilmesi.

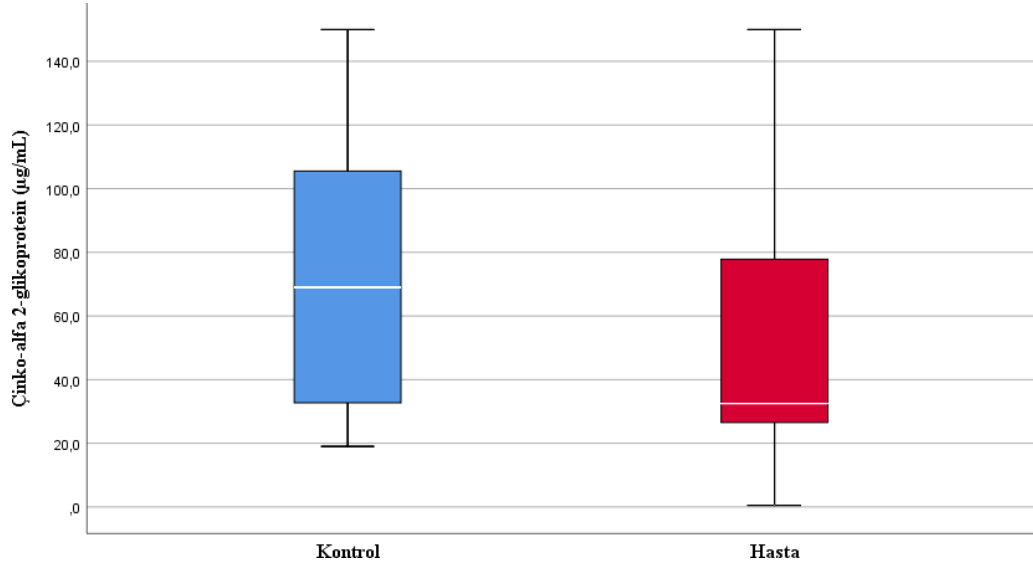
		Sigara kullanmıyor	Sigara kullanıyor	P
Kontrol	n	26	14	0,330
	%	%65,0	%35,0	
Hasta	n	24	20	
	%	%54,5	%45,5	

Araştırmamıza katılan katılımcıların kontrol grubunda %10'unda kronik hastalık varken hasta grubunda bu oran %20,5 olarak belirlendi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (P=0,186) (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların kronik hastalık varlığı açısından karşılaştırılması.

		Kronik hastalık yok	Kronik hastalık var	P
Kontrol	n	36	4	0,186
	%	%90,0	%10,0	
Hasta	n	35	9	
	%	%79,5	%20,5	

Kontrol ve hasta gruplarının çinko-alfa 2-glikoprotein ortanca(min-maks) değerleri sırasıyla 69,0(19-150)µg/ml ve 32,4(0,5-150)µg/ml olarak bulundu. Bu iki grubun çinko-alfa 2-glikoprotein değerleri karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0,020) (Şekil 2).

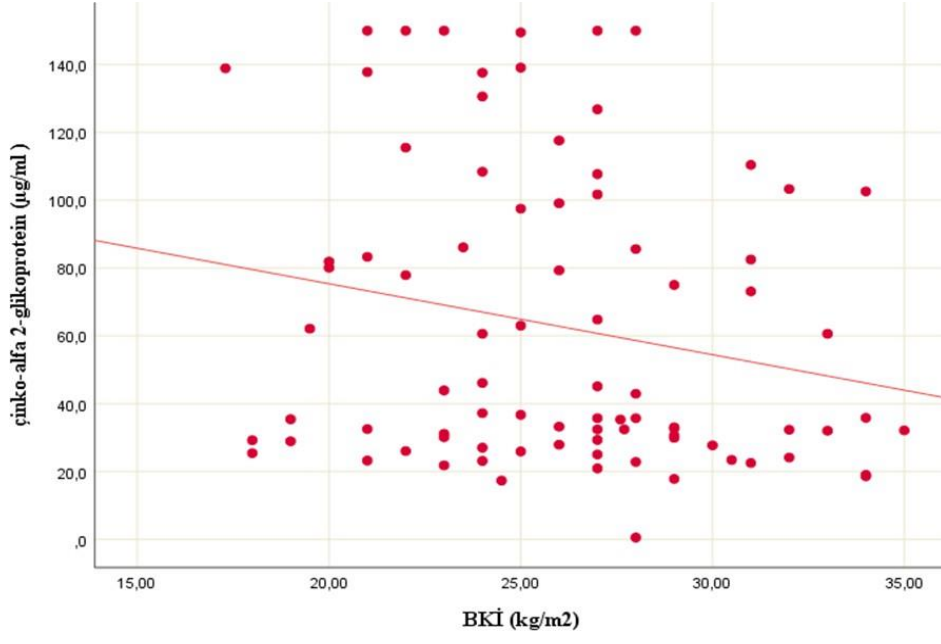


Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun çinko-alfa 2-glikoprotein düzeylerinin karşılaştırılması.

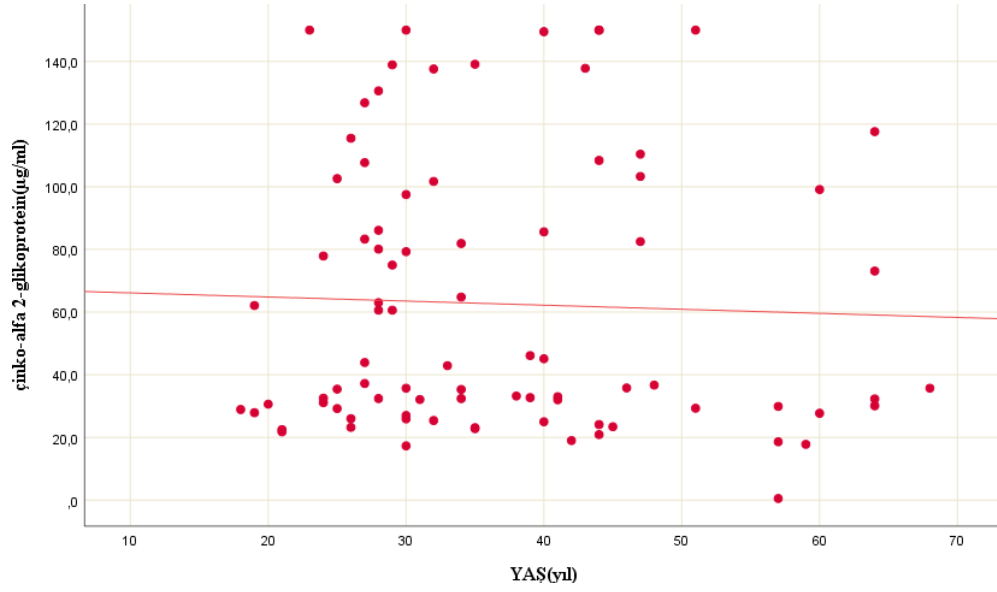
Katılımcıların ZAG düzeylerinin kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı fark olduğu düşünülse de yaş değişkeninin etkisini değerlendirmek için yapılan regresyon analizinde bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($P_{düz}=0,059$) (Tablo 5).

Tablo 5. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve ZAG düzeyleri.

		Kontrol	Hasta	P	$P_{düz}$
Cinsiyet (Kadın)	%	%57,5	%61,4	0,719	
BKİ (kg/m ²)	Ortalama ±SS	25,5±4,3	26,6±4,1	0,203	
YAŞ (Yıl)	Ortalama ±SS	32,4±7,1	40,7±14,9	0,002	0,004
ZAG (µg/mL)	Ortanca(min-maks)	69,0(19-150)	32,5(0,5-150)	0,020	0,059



Şekil 3. BKİ ile çinko-alfa-2-glikoprotein dağılımları.

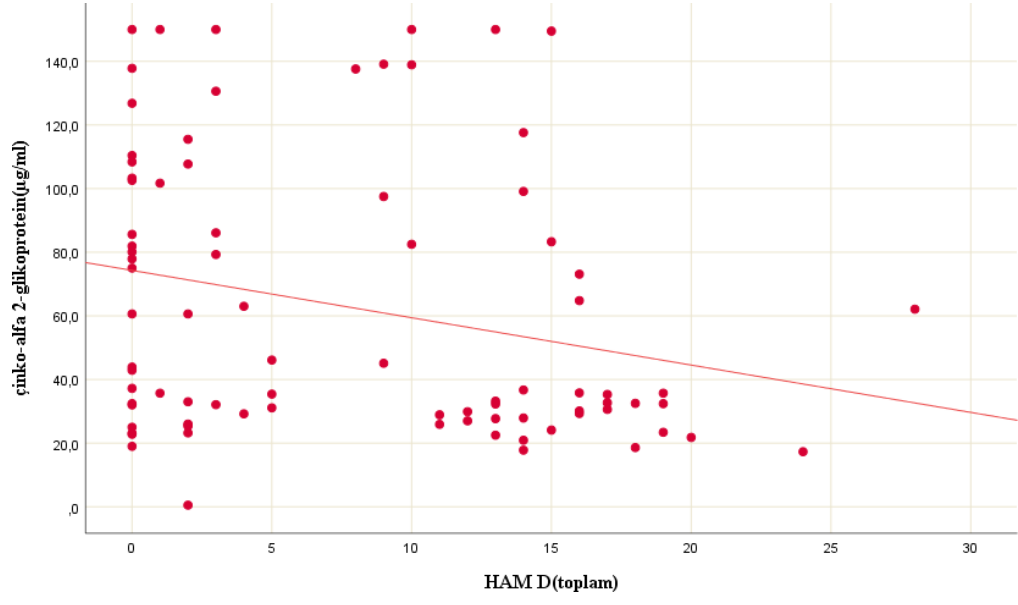


Şekil 4. Yaş ile çinko-alfa-2-glikoprotein dağılımları.

ZAG düzeyleriyle HAM A, HAM D, BKİ, Yaş verileri arasındaki ilişki incelendiğinde ZAG ve HAM D skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve düşük düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi ($P=0,012$, $r_s = -0,272$). ZAG düzeyleri ile HAMA, BKİ ve Yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6. ZAG düzeyleri ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon.

		HAM A	HAM D	Yaş	BKİ
ZAG	r_s	-0,183	-0,272	-0,024	-0,204
	P	0,095	0,012	0,832	0,063



Şekil 5. HAM D ile çinko-alfa2-glikoprotein dağılımları.

5. TARTIŞMA

Majör depresif bozukluğu (MDB) olan hastaların Zinc-Alfa-2-Glikoprotein (ZAG) düzeylerinin MDB tanısı almayan sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması ve ZAG ile MDB ve obezite arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan bu çalışma MDB tanılı hastaların ZAG düzeylerinin MDB tanısı almayan sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu tespit edilmiştir (Choi ve ark. 2021). Çalışmamızda ZAG düzeylerinin yaş değişkeni ile birlikte ele alındığında depresyon tanısını öngörmedeki etkisi her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile anlamlılık düzeyinin sınırda olduğu ($p=0.059$) ve depresyon hastalarında daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle daha geniş bir örneklem grubunda yeni çalışmaların yapılması son derece önemlidir.

MDB, hastalık heterojenliğinden dolayı biyolojik anlayıştan yoksun olduğundan, tanı ve tedavi fenotipik semptomların öznel değerlendirmesine dayanmaktadır. MDB'yi klinik olarak başarıyla teşhis edebilecek kesin testler bulunmamaktadır. Klinisyenler MDB tanısını klinik görüşmeler sırasında belirlemektedir. Buna karşın, MDB'yi teşhis etmeye veya değerlendirmeye dayalı nesnel bir gösterge bulunmamaktadır. Tanısal bir endeks belirlenebilirse, MDB değerlendirmesi ve tedavisi için yararlı olabileceği düşünülmektedir (Choi ve ark. 2021). Bu doğrultuda, MDB ayırıcı tanısında önemli bir rol oynayabileceği düşünülen ZAG düzeyi ile MDB tanısında kullanılan Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) puanları arasındaki ilişki araştırıldı. Elde edilen sonuç ZAG düzeyi ile Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve düşük düzeyde negatif ilişki olduğunu gösterdi. Bu bulgu, ZAG'ın depresyon patofizyolojisinde rol oynayabileceğini desteklemektedir. Önceki çalışmalar, ZAG'ın enerji metabolizması, immün yanıtlar ve inflamasyon süreçleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Depresyonun, inflamatuvar mekanizmalar ve enerji dengesizliđi ile iliřkilendirilebileceđi dűřünüldűđunde, ZAG‘ın depresyon izerinde potansiyel etkileri olabilir. Buna karřılık, ZAG dűzeyleri ile Hamilton Anksiyete Derecelendirme leđi (HAM-A) puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı iliřki bulunmadı. Bu bulgu, ZAG‘ın anksiyete řiddetini belirlemede anlamlı olmadıđını göstermektedir.

Bu alıřmada, ZAG dűzeyleri ile beden kitle indeksi (BKİ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iliřki bulunmadı. Bu bulgu, ZAG‘nin fiziksel parametreler ile dođrudan iliřkili olmayabileceđini göstermektedir. Fakat, yűksek beden kitle indeksinin, kronik depresyon ve anksiyete semptomlarının seyrini řekillendirebileceđi belirtilmektedir (Fulton ve ark. 2021). Diđer yandan ise dűnya çapındaki mevcut literatűr, kronik dolařım yetersizliđi, kronik böbrek hastalıđı ve kanser gibi hastalıklar sırasında artan ZAG dűzeyi ile kařeksi arasındaki iliřkiyi açıklamaktadır. Obez hastalarda bu proteinin konsantrasyonlarının deđerlendirilmesine giderek daha fazla vurgu yapılmaktadır ve burada lipoliz baskılanması yoluyla obeziteyi teřvik eden bir faktör olduđu öne sűrűlmektedir (Barraco ve ark. 2015; Stejskal ve ark. 2008).

Anna ve arkadaşlarının yaptıđı bir çalıřma anoreksiya nervoza tanılı kadın hastaların kan serumundaki ortalama ZAG konsantrasyonunu kontrol grubu olan obez ve sađlıklı gruplara göre anlamlı derecede yűksek bulmuřtur. Obez hastaların kan serumundaki ZAG konsantrasyon seviyelerinin de diđer iki gruptan önemli lűde daha dűřűk olduđu saptanmıřtır. Ayrıca, alıřma ZAG dűzeyinin BKİ ve vűcut kűtesi gibi beslenme parametreleriyle negatif yönde korele olduđunu ortaya koymuřtur (Anna ve ark. 2023).

Bařka bir çalıřma da obez hastalarda kan serumundaki ZAG konsantrasyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede dűřűk olduđunu göstermiřtir (Selva ve ark., 2009). Bir bařka arařtırmada ZAG dűzeylerinin kanser kařeksisi olan hastalarda yađ kűtesi kaybından sorumlu bir lipit mobilize edici faktörle aynı etkiyi göstererek ZAG dűzeyinin kilo kaybı ile orantılı olarak yűkseldiđini saptamıřtır. Banazsak ve arkadaşları ise ZAG dűzeylerinin obez bireylerde azaldıđını saptamıřtır. Bu da ZAG eksikliđinin obezite ve iliřkili

hastalıkların gelişimini dolaylı olarak daha fazla etkileyebileceğini göstermiştir (Banazsak ve ark. 2021).

Literatürde ZAG düzeylerinin lipolizi artırdığına dair verilere rastlamak mümkün olmakla birlikte, ZAG düzeyleri ile serbest yağ asitleri düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemediğini bildiren araştırmalara da rastlamak mümkündür (Yeung ve ark. 2009).

Araştırmamızda 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması katılımcıya ait değişkenlerin birlikte değerlendirilmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda ZAG düzeyleri ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Bu çalışmadan farklı olarak Barraco ve ark. (2015) normal vücut ağırlığına sahip çocuklarda, ZAG konsantrasyonunun yaşla birlikte artan bir eğilim gösterdiğini, ancak aşırı kilolu/obeziteli çocuklarda bunun gözlenmediği saptamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışma ZAG'ın MDB'li hastalarda kontrol grubuna göre düşük olduğunu ve depresyon şiddeti ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bulgular, ZAG'ın depresyon biyobelirteci olarak potansiyel rolünü araştıran daha ileri çalışmalara zemin hazırlayabilir. Literatürde bu konuda yapılmış sınırlı çalışma olması nedeniyle ZAG'ın MDB tanılı hastaların değerlendirilmesinde basit aynı zamanda pratik bir yöntem olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

SINIRLILIKLAR

Bu alışma bir ilde yer alan belirli sayıda hasta ile yapıldı. Bu bağlamda sonuçlar araştırmanın yapıldığı il, araştırmanın yapıldığı hastane ve örneklem grubu ile sınırlıdır. Dahası, çalışmamızın kesitsel doğası nedeniyle, ZAG düzeylerinin depresyon gelişiminde mi yoksa depresyonun bir sonucu olarak mı değiştiği konusunda kesin bir sonuca varmak mümkün değildir. İleriki alışmalar, daha geniş örneklem gruplarında ve boylamsal tasarımlarla bu ilişkiyi daha derinlemesine araştırmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Alenad, A. M., Alkaltham, L. F., Sabico, S., Khattak, M. N. K., Wani, K., Al-Daghri, N. M., & Alokail, M. S. (2022). Associations of zinc- α -2-glycoprotein with metabolic syndrome and its components among adult Arabs. *Scientific reports*, *12*(1), 4908. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09022-1>
2. Anna J, Elżbieta Ś, Elżbieta M-I, Katarzyna G-J, Katarzyna B-D, Katarzyna Z. ZAG (Zinc-Alpha 2 Glycoprotein) Serum Levels in Girls with Anorexia Nervosa. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(13):4245. <https://doi.org/10.3390/jcm12134245>
3. Balaz, M., Ukropcova, B., Kurdiova, T., Gajdosechova, L., Vlcek, M., Janakova, Z., Fedeles, J., Pura, M., Gasperikova, D., Smith, S. R., Tkacova, R., Klimes, I., Payer, J., Wolfrum, C., & Ukropec, J. (2015). Adipokine zinc- α 2-glycoprotein regulated by growth hormone and linked to insulin sensitivity Obesity (*Silver Spring, Md.*), *23*(2), 322–328. <https://doi.org/10.1002/oby.20856>
4. Balaz, M.; Vician, M.; Janakova, Z.; Kurdiova, T.; Surova, M.; Imrich, R.; Majercikova, Z.; Penesova, A.; Vlcek, M.; Kiss, A.; et al. Subcutaneous adipose tissue zinc- α 2-glycoprotein is associated with adipose tissue and whole-body insulin sensitivity. *Obesity* 2014, *22*, 1821–1829. [Google Scholar] [CrossRef]
5. Banaszak M, Górna I, Przysławski J. Zinc and the Innovative Zinc- α 2-Glycoprotein Adipokine Play an Important Role in Lipid Metabolism: A Critical Review. *Nutrients*. 2021; *13*(6):2023. <https://doi.org/10.3390/nu13062023>
6. Barraco, G.M.; Luciano, R.; Manco, M. Zinc- α 2-glycoprotein is associated with insulin resistance in children. *Obesity* 2015, *23*, 5–6. [Google Scholar] [CrossRef]
7. Bech P. (2009). Fifty years with the Hamilton scales for anxiety and depression. A tribute to Max Hamilton. *Psychotherapy and psychosomatics*, *78*(4), 202–211. <https://doi.org/10.1159/000214441>
8. Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, *107*(2), 234–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
9. Carrozzino, D., Patierno, C., Fava, G. A., & Guidi, J. (2020). The Hamilton Rating Scales for Depression: A Critical Review of Clinimetric Properties of Different Versions. *Psychotherapy and psychosomatics*, *89*(3), 133–150. <https://doi.org/10.1159/000506879>
10. Choi, H., Mun, S., Joo, E. J., Lee, K. Y., Kang, H. G., & Lee, J. (2021). Serum proteomic analysis of major depressive disorder patients and their remission status: Novel biomarker set of zinc-alpha-2-glycoprotein and keratin type II cytoskeletal 1. *International journal of biological macromolecules*, *183*, 2001–2008. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.172>
11. Fulton, S., Décarie-Spain, L., Fioramonti, X., Guiard, B., & Nakajima, S. (2022). The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, *33*(1), 18–35. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.10.005>
12. Gong, F. Y., Zhang, S. J., Deng, J. Y., Zhu, H. J., Pan, H., Li, N. S., & Shi, Y. F. (2009). Zinc-alpha2-glycoprotein is involved in regulation of body weight through inhibition of

- lipogenic enzymes in adipose tissue. *International journal of obesity* (2005), 33(9), 1023–1030.
13. Goodwin, G. M., & Stein, D. J. (2021). Generalised Anxiety Disorder and Depression: Contemporary Treatment Approaches. *Advances in therapy*, 38(Suppl 2), 45–51. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01859-8>
 14. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56. PMID: 14399272; PMCID: PMC495331.
 15. Hasson, S. S., Al-Balushi, M. S., Al Yahmadi, M. H., Al-Busaidi, J. Z., Said, E. A., Othman, M. S., Sallam, T. A., Idris, M. A., & Al-Jabri, A. A. (2014). High levels of Zinc- α -2-Glycoprotein among Omani AIDS patients on combined antiretroviral therapy. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 4(8), 610–613. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.201414B126>
 16. Martínez-Montoro, J. I., Ocaña-Wilhelmi, L., Soler-Humanes, R., Motahari-Rad, H., González-Jiménez, A., Rivas-Becerra, J., Rodríguez-Muñoz, A., Moreno-Ruiz, F. J., Tomé, M., Rodríguez-Capitán, J., García-Fuentes, E., Tinahones, F. J., Garrido-Sánchez, L., & Murri, M. (2022). Evaluation of Adipose Tissue Zinc-Alpha 2-Glycoprotein Gene Expression and Its Relationship with Metabolic Status and Bariatric Surgery Outcomes in Patients with Class III Obesity. *Biomedicines*, 10(7), 1502. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071502>
 17. Mathers CD, Loncar D (2006). "Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030". *PLoS Med*. 3 (11). ss. e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442. PMC 1664601 \$2. PMID 17132052.
 18. Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
 19. Reale, M.; Patruno, A.; De Lutiis, M.A.; Pesce, M.; Felaco, M.; Di Giannantonio, M.; Di Nicola, M.; Grilli, A. Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC Neurosci*. 2011, 12, 13–22. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
 20. Selva, D.M.; Lecube, A.; Hernandez, C.; Baena, J.A.; Fort, J.M.; Simo, R. Lower zinc- α -2-glycoprotein production by adipose tissue and liver in obese patients unrelated to insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009, 94, 4499–4507. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 21. Siwek, M., Dudek, D., Schlegel-Zawadzka, M., Morawska, A., Piekoszewski, W., Opoka, W., Zieba, A., Pilc, A., Popik, P., & Nowak, G. (2010). Serum zinc level in depressed patients during zinc supplementation of imipramine treatment. *Journal of affective disorders*, 126(3), 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.024>
 22. Stejskal, D.; Karpíšek, M.; Reutova, H.; Stejskal, P.; Kotolova, H.; Kollár, P. Determination of serum zinc-alpha-2-glycoprotein in patients with metabolic syndrome by a new ELISA. *Clin. Biochem*. 2008, 41, 313–316. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 23. Tan, C., Liu, X., Peng, W., Wang, H., Zhou, W., Jiang, J., Wei, X., Mo, L., Chen, Y., & Chen, L. (2020). Seizure-induced impairment in neuronal ketogenesis: Role of zinc- α -2-glycoprotein in mitochondria. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24(12), 6833–6845. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15337>
 24. Yeung, D. C., Lam, K. S., Wang, Y., Tso, A. W., & Xu, A. (2009). Serum zinc-alpha2-glycoprotein correlates with adiposity, triglycerides, and the key components of the metabolic syndrome in Chinese subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(7), 2531–2536. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0058>)

25. Wang, Y., Li, Y. M., Zhang, S., Zhao, J. Y., & Liu, C. Y. (2016). Adipokine zinc-alpha-2-glycoprotein as a novel urinary biomarker presents earlier than microalbuminuria in diabetic nephropathy. *The Journal of international medical research*, 44(2), 278–286. <https://doi.org/10.1177/0300060515601699>
26. Sedat Motor, Mukadder Canan Keskin, Recep Dokuyucu. Obezite ve Adipokinler. *Mustafa Kemal Üniv. Tıp Derg*, 5(18), 34-45 2014. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.16142>

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	ESRA ARSLAN
Eğitim	
Lise	ELBİSTAN FİNAL ANADOLU LİSESİ (2016)
Lisans	Beykent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu (2017-2021)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2022-)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	(Yökdil: 58, 2023)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Türkiye Diyetisyenler Derneği

EKLER

EK-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Majör depresif bozukluk tanılı hastalarda çinko-alfa-2-glikoprotein düzeyleri ve obezite ile ilişkisi ile ilgili yeni bir araştırma yapmayı planlıyoruz. Bu araştırmanın amacı “**Major Depresif Bozuklukta kan çinko-alfa-2-glikoprotein düzeylerinin, majör depresif bozukluk ve obezite ile ilişkisini ortaya koymak**”tır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki, bu araştırmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu form aracılığı ile elde edilecek bilgiler gizli kalacaktır ve sadece araştırma amacıyla (veya “bilimsel amaçlar için”) kullanılacaktır. Çalışmaya katılmamayı tercih edebilirsiniz veya anketi doldururken istemezseniz son verebilirsiniz. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz, bu formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, **Çinko-alfa-2-glikoprotein Düzeylerinin Majör Depresif Bozukluk Üzerine Etkileri**'nin ortaya konulmasıdır. **Balıkesir Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları** Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarılı bir şekilde tamamlanabilmesi için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Sorumlu araştırmacı **Özgür Baykan** veya onun görevlendireceği bir yardımcı araştırmacı tarafından veri toplanacak ve elde edilen veriler kaydedilecektir. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için veriler **kan tahlili** yöntemleri kullanılarak toplanacaktır. Bu amaçla sizden bir tüp (3cc) kan alınacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan yöntemlerde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahiptiriz.

Sayın Furkan Akbaş tarafından **Balıkesir Üniversitesi'nin Ruh Sağlığı ve**

Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleşecek olan ölçüme dayalı bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımını sırasında kişisel bilgilerimin gizlilikle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacaktır bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence araştırmacılar tarafından verildi (*Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim*).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde, Sayın **Esra Arslan'ı** (cep) no'lu telefonlardan da arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve araştırmacı ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdı iki kopya şeklinde düzenlenir ve bir kopyası katılımcıya verilir.

Tarih: /.... /.....

Gönüllü Katılımcının ya da
Yasal Temsilcisinin

Sorumlu Araştırmacının

Adı ve Soyadı:

Adı ve Soyadı:

Adres:

Adres:

Telefon:

Telefon:

İmza:

İmza:

*Ölçümü yapılacak değişkenlere ilişkin yöntemler detaylı bir şekilde metin içine yazılmalıdır.

** Sorumlu araştırmacı: Araştırma konusu ile ilgili dalda uzmanlık veya doktora eğitimini tamamlamış kişi(leri) ifade eder.

***Yardımcı araştırmacı: Sorumlu araştırmacının gözetiminde araştırma ekibinde yer alan kişi(leri) ifade eder.

****Tüm boşluklar düzenlenirken kalın karakter ile yazılmalıdır.

EK-2. Etik Kurul Raporu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Majör depresif bozukluk tanılı hastalarda çinko-alfa-2-glikoprotein düzeyleri ve obezite ile ilişkisi"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2023/120		Tarih:23.08.2023				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden izin alınması şartıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

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

*:Toplantıda Bulunma

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

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



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

