

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**DEPRESYON ALT TIPLERİNDE İRİSİN,
ADROPİN VE PREPTİN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Mehmet Ali ÇİÇEK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr.Öğr.Üye. Fatma Tuygar OKUTUCU

ERZURUM-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Depresif Bozukluk.....	3
2. 1. 1. Tanım ve Tarihçe	3
2. 1. 2. Epidemiyoloji.....	4
2. 1. 3. Fenomenoloji ve Klinik Özellikler	5
2. 1. 3. 1. Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri	7
2. 1. 3. 2. Depresif Bozukluk Alt Tipleri	8
2. 1. 4. Etiyoloji	10
2. 1. 4. 1. Nörobiyolojik Faktörler	10
2. 1. 4. 2. Enflamasyon.....	13
2.1.4.3. Genetik	13
2.1.4.4. Epigenetik	14
2.1.4.5. Psikososyal Faktörler.....	15
2.2. Bipolar Depresyon.....	16
2.3. İrisin.....	18
2. 4. Adropin.....	20
2. 5. Preptin	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3. 1. Çalışma Örnekleme ve Uygulama	24
3. 2. Etik Kurul Onayı	24
3. 3. Veri Toplama Gereçleri.....	25
3.3.1. Sosyodemografik Veri Toplama Formu	25

3.3.2. DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinisyen için (SCID-5-CV)	25
3.3.3. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)	25
3.3.4. Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A)	26
3.3.5. Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Sürümü (WHOQOL-BREF TR).....	26
3.3.6. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ)	26
3.4. Biyokimyasal Değerlendirme	26
3.5. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
Grupların Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması	28
4.2. Grupların İrisin, Adropin ve Preptin Seviyelerinin Karşılaştırılması.....	31
4.3. Grupların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	33
4.4. Depresyon Alt Tiplerinde İrisin, Preptin ve Adropin Seviyelerinin Karşılaştırılması.....	34
4.5. Depresyon Alt Tiplerinde Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	34
4.6. İrisin, Preptin ve Adropin Seviyelerinin Ölçek Puanlarıyla Karşılaştırılması	35
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ.....	48
7. KAYNAKLAR	49
8. EKLER.....	60
EK-1. ETİK KURUL ONAYI.....	60
EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	61
EK-3. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	65
EK-4. HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ.....	67
EK-5. HAMILTON ANKSİYETE ÖLÇEĞİ	68
EK-6. WHOQOL-BREF TR	69
EK-7. KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	72

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yeğın (major) depresyon tanı kriterleri.....	7
Tablo 2. Yeğın (Major) Depresyon Dönemi Tanı Kriterleri.	16
Tablo 3. Grupların Sosyodemografik Verileri	30
Tablo 4. Depresyon alt tiplerinin kişi sayıları ve hasta grubu içerisindeki yüzdeleri	30



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hasta grubu ve kontrol grubunda irisin seviyeleri	32
Şekil 2. Hasta grubu ve kontrol grubunda adropin seviyeleri.....	32
Şekil 3. Hasta grubu ve kontrol grubunda preptin seviyeleri.....	33
Şekil 4. HAMD skorları ve irisin seviyeleri	35
Şekil 5. HAMD skorları ve adropin seviyeleri.....	36
Şekil 6. HAMD skorları ve preptin seviyeleri.....	36
Şekil 7. Yaşam kalitesi puanları ve irisin seviyeleri.....	37
Şekil 8. Yaşam kalitesi puanları ve adropin seviyeleri.....	37
Şekil 9. Yaşam kalitesi puanları ve preptin seviyeleri	38
Şekil 10. Toplam işlevsellik puanları ve irisin seviyeleri	38
Şekil 11. Toplam işlevsellik puanları ve adropin seviyeleri.....	39
Şekil 12. Toplam işlevsellik puanları ve preptin seviyeleri.....	39

KISALTMALAR DİZİNİ

5HTR2A: Serotonin 2A reseptör geni

BB: Bipolar bozukluk

BDNF: Brain derived neurotrophic factor

COMT: Ketokol-o-metiltransferaz

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSM-5: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

ENCHO: Enerji Homeostazis İlişkili Geni

FNDC5: Fibronectin type III domain-containing protein 5

GR: Glukokortikoid reseptörü

GWAS: Genomic wide association study

HAM-A: Hamilton Anksiyete Ölçeği

HAM-D: Hamilton Depresyon Ölçeği

HPA: Hipotalamik-hipofizer-adrenal

KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği

KKH: Koroner kalp hastalığı

MAOI: Monoaminooksidaz inhibitörleri

MDB: Majör depresif bozukluk

NO: Nitrik oksit

PGC1 α : Transcriptional co-activator PPAR- γ co-activator-1 α

PHQ: Hasta Sağlık Anketi-9

PKOS: Polikistik over sendromu

ProIGF2: Pro insulin benzeri büyüme faktörü 2

SCIT-5-CV: DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinisyen için

SVO: Serebrovasküler olay

TPH 1: Ttriptofan hidroksilaz 1

VEGFR: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

WHOQOL-BREEF-TR: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu
Türkçe Sürümü



TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen tüm hocalarıma; tez hocam Dr. Öğretim Üyesi Fatma Tuygar OKUTUCU'ya, Doç.Dr.Halil ÖZCAN, Dr. Öğretim Üyesi Esat Fahri AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Serap SARI ve Dr. Öğretim Üyesi Hacer Akgül CEYHUN, Prof. Dr. Mine ŞAHİNGÖZ hocalarımıza, biyokimya laboratuvarında yapılan tüm işlemlerde benden desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e ve biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, BAP projesi ile tezimi destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Ayrıca bu süreçte desteklerini esirgemeyen birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Psikiyatri Kliniği'nin tüm hemşire, personel ve sekreterlerine, her daim yanımda olan ve benden desteğini hiç ama hiç esirgemeyen çok değerli eşim Uzman Klinik Psikolog Gözde ÇİÇEK'e, çocuklarım Mustafa Ege ve Kıvanç'a, sevgili annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Ali ÇİÇEK

Erzurum-2022

ÖZET

Depresyon Alt Tiplerinde İrisin, Adropin ve Preptin Düzeylerinin İncelenmesi

Amaç: Depresyon ve ilişkili sendromlar, küresel olarak yetişkinlerin önemli bir bölümünü etkilemektedir. Genetik, psikolojik ve çevresel etkiler dahil olmak üzere karmaşık faktörler bu duygudurum bozukluğunun ana nedenleri olarak kabul edilmiştir. Depresyonda sıklıkla enerji azlığı, yorgunluk, halsizlik görülür ve bu belirtiler tedaviye zor yanıt verirler. Çalışmamızda enerji metabolizması ile ilgili önemli işlevleri olan irisin, adropin ve preptin düzeylerinin depresyon hastaları ve depresyon alt tiplerinde değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışmaya SCID-5-CV yapılarak DSM-5 kriterlerine göre depresif bozukluklar tanı kategorisinden bir tanı konulmuş konmuş 117 hasta ve 59 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Ek psikiyatrik tanımlar SCID-5-CV taraması ile dışlandı. Sistemik hastalıklar dışlandı. Katılımcıların sosyodemografik verileri alındıktan sonra HAM-D, HAM-A, WHOQOL-BREF-TR ve KİDÖ uygulandı. Serum örneklerinde irisin, adropin ve preptin düzeyleri ELİSA yöntemi ile analiz edildi. İstatistik analizleri SPSS 26.0 (SPSS, Chicago, IL, United States) programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda depresif bozukluk grubu 90 kadın (%76,1), 27 erkek (%23,1) katılımcıdan oluşurken sağlıklı kontrol grubu 45 kadın (%76,3), 14 erkek (%23,7) katılımcıdan oluşmaktaydı. Depresif bozukluk grubunun yaş ortalaması $35,02 \pm 12,93$, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $34,64 \pm 12,36$ olarak hesaplandı. Depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla irisin, adropin ve preptin düzeylerinin daha düşük olduğu belirlendi. Ayrıca irisin, adropin ve preptin seviyeleri ile yaşam kalitesi arasında pozitif ilişki, işlevsellikte bozulma ile negatif ilişki belirlendi. Depresyon alt tiplerinde irisin, adropin ve preptin seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Melankolik ve bipolar alt tiplerde KİDÖ puanları diğer alt tiplere kıyasla anlamlı derece yüksek bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda irisin, adropin ve preptin düzeylerini depresyon hastalarında kontrollere kıyasla düşük tespit ettik. Çalışmamız azalan serum irisin, adropin ve preptin seviyelerinin depresif bozukluğun biyolojik zemininde olası bir rolü

olabileceğini ayrıca bu azalmanın yaşam kalitesi ve işlevsellikte bozulma ile ilişkisi olabileceğini vurguladı. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızın sonuçları irisin, adropin ve preptinin depresif bozukluk ile ilişkili biyobelirteçler veya terapötik hedefler olarak araştırılmasını destekleyebilir.

Anahtar kelimeler: depresyon, depresyon alttipleri irisin, adropin, preptin



ABSTRACT

Irisin, Adropin and Preptin Levels in Depression Subtypes

Objective: Depression and related syndromes affect a significant proportion of adults globally. Complex factors, including genetic, psychological and environmental influences, have been recognized as the main causes of this mood disorder. Lack of energy, fatigue, and weakness are often seen in depression, and these symptoms hardly respond to treatment. In our study, it was aimed to evaluate irisin, adropin and preptin levels, which have important functions related to energy metabolism, in depressive patients and depression subtypes and to compare them with healthy controls.

Method: In this study, 117 patients who were diagnosed with a diagnosis of depressive disorders according to DSM-5 criteria by performing SCID-5-CV and 59 healthy volunteers were included. Comorbid psychiatric diagnoses were excluded by SCID-5-CV scanning. Systemic diseases were excluded. After the sociodemographic data of the participants were obtained, HAM-D, HAM-A, WHOQOL-BREF-TR and FAST were applied. Irisin, adropin and preptin levels in serum samples were analyzed by ELISA method. Statistical analyzes were performed using SPSS 26.0 (SPSS, Chicago, IL, United States).

Results: In our study, the depressive disorder group consisted of 90 female (76.1%) and 27 male (23.1%) participants, while the healthy control group consisted of 45 female (76.3%) and 14 male (23.7%) participants. The mean age of the depressive disorder group was 35.02 ± 12.93 , and the mean age of the healthy control group was 34.64 ± 12.36 . It was determined that irisin, adropin and preptin levels were lower in depression patients compared to healthy controls. In addition, a positive correlation was determined between irisin, adropin and preptin levels and quality of life, and a negative correlation was determined between the level of impairment in functionality. When irisin, adropin and preptin levels were compared in depression subtypes, no statistically significant difference was found between the groups. FAST scores were found to be significantly higher in melancholic and bipolar subtypes compared to other subtypes.

Conclusion: In our study, we found that irisin, adropin and preptin levels were lower in patients with depression compared to controls. Our study emphasized that decreased serum irisin, adropin and preptin levels may have a possible role in the biological basis of depressive disorder, and that this decrease may be related to quality of life and impaired functionality. From this point of view, the results of our study may support the investigation of irisin, adropin and preptin as biomarkers or therapeutic targets associated with depressive disorder.

Keywords: depression, depression subtypes, irisin, adropin, preptin



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Majör depresif bozukluk (MDB) ve ilişkili sendromlar, küresel olarak yetişkinlerin önemli bir bölümünü etkilemektedir. Depresyonun kesin etiopatogenezi hala net olmasa da, genetik, psikolojik ve çevresel etkiler dahil olmak üzere karmaşık faktörler bu duygudurum bozukluğunun ana nedenleri olarak kabul edilmiştir (1). Şu anda dünya çapında yaklaşık 300 milyon insanı etkileyen ve nüfusun % 5-17'sinin yaşamları boyunca en az bir kez bu bozukluktan muzdarip olduğu depresyon, toplum için önemli bir klinik, duygusal ve sosyoekonomik yüküdür (2).

Birçok çalışma depresyonun heterojen biyolojik mekanizmaları olduğunu göstermiştir (3). Bu bozukluğun moleküler temellerini ve biyolojik risk etmenlerini saptamak, yeni tedavi hedefleri belirlemek, ayırıcı tanı ve tedavi yanıtı için 'biyolojik belirteçler' (biyomarker) sağlama açısından çok önemlidir (4). Son yıllarda, psikiyatrik hastalıklarda non-invasiv yöntemlerle tanı koymaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır ve biyobelirteçler aranmaktadır (5). Kanda belirteç arama çalışmaları birtakım etiyolojik hipotezlere dayanmaktadır. Örneğin depresyondaki enerji azlığı beyindeki enerji metabolizmasını etkileyen faktörlerle ilişkilendirilmiştir (3). Enerji metabolizmasında rol oynayan İrisin, Adropin ve Preptin gibi biyobelirteçlerin depresif bozukluğun biyomekanizmasında rolü olabileceğine ilişkin araştırmalar mevcuttur (4, 5)

Depresyonda sıklıkla enerji azlığı, yorgunluk, halsizlik görülür. Açıklanamayan halsizlik ve yorgunluk başlangıç belirtisi de olabilir. Tedaviye zor yanıt veren enerji azlığı, yorgunluk, halsizlik belirtileri bir kısım hastada kalıntı belirtiler olarak sürebilmektedir (6). Çok sayıda çalışma, beyindeki enerji metabolizmasının düzensizliğinin MDB ile ilişkili olduğunu göstermiştir (7, 8).

İrisin, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek enerji harcamasına yarayan termojenik bir proteindir (9). Fiziksel egzersiz yapmak, santral sinir sistemi bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel ve bilişsel komplikasyonların azaltılması ile ilişkili bulunmuştur (10). Araştırmalar, orta derecede egzersiz uygulamasının artan nörojenez, hayatta kalma ve nöronal farklılaşma ve göç ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (11). Egzersiz sırasında salgılanan ve kas glukoz metabolizmasına katılan bir polipeptit hormonu olan irisin, kronik öngörülemez

strese maruz kalan sıçanlarda doza bağılı bir antidepresan etki gösterirken prefrontal kortekslerinde enerji metabolizmasının düzenlenmesi ile ilgili etkileri vardır (12).

Adropin, enerji homeostazı ile ilişkili gen tarafından kodlanan bir hormondur (13). Adropin, karaciğerde ve beyinde ve ayrıca kalp ve gastrointestinal sistem gibi periferik dokularda üretilir (13). Adropinin vücut ağırlığı düzenlemesine, glikoz ve lipidhomeostazına ve kardiyovasküler sistem işlevlerine katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar bulunmuştur (14).

Preptin, pankreas β hücrelerinden insülin ve amilin ile birlikte salgılanan yakın zamanda izole edilmiş 34 amino asitli bir peptit hormonudur (15). Enerji metabolizması üzerine olan etkilerinin yanında preptinin, osteoblastların ve osteoklastların hücre farklılaşmasını ve hücre aktivitesini artırdığına dair kanıtlar mevcuttur (16).

Enerji azalması ve yorgunluk depresif bozuklukta oldukça sık görülen semptomlardır. Ayrıca bu semptomlar hastaların işlevselliklerini önemli ölçüde etkilemekte ve yaşam kalitesi üzerine negatif etkileri olabilmektedir. İrisin, Adropin ve Preptin enerji metabolizması ile ilgili nispeten yeni keşfedilen moleküller olmakla birlikte enerji metabolizmasında önemli işlevlerinin olduğu çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir. Depresif bozukluk tanılı hastalarla sağlıklı gönüllülerde İrisin, Adropin ve Preptin düzeylerinin karşılaştırılması, depresyon tanısı ve klinik gidişinin öngörülmesindeki olası rolünün araştırılması ayrıca Depresif Bozukluk alt tiplerinde bu durumun nasıl değişkenlik gösterdiğinin değerlendirilmesini birincil olarak amaçlıyoruz. Ayrıca İrisin, Adropin ve Preptin düzeylerinin hastalığın şiddeti, işlevsellik ve yaşam kalitesi gibi klinik değişkenlerle ilişkilerinin saptanması ikincil olarak amaçlanmıştır.

Hipotezimiz; İrisin, Adropin ve Preptin düzeylerinin hastalarda sağlıklılara göre farklılık göstereceği, depresyon alt tipleri arasında farklılıklar olacağı, hastalığın şiddeti, işlevsellik ve yaşam kalitesi ile korelasyonlar göstereceğidir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Depresif Bozukluk

2. 1. 1. Tanım ve Tarihçe

Depresyon sözcüğü köken olarak Latince’de “bastırmak” anlamına gelen “depressus” kelimesinden gelmektedir. Çökkün duygudurum, ilgi istek azalması, iştah ve uyku düzeninde değişiklikler, enerji azalması ve cinsel isteksizlik belirtilerinin sürekli, günlük yaşamı, işlevselliği bozacak düzeyde yoğun olarak gözlemlendiği depresif bozukluk tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı problemidir (1). Depresif bozukluktan muzdarip bireyler arasında yüksek intihar oranı, depresyonun en karanlık tarafıdır (6).

Depresyon ile ilgili kayıtlara Antik Yunan’dan itibaren rastlanmaktadır. Yunan mitolojisinde çocuklarının Apollo tarafından öldürülmesi sonucu yoğun bir üzüntü yaşayan Niobe, ağlayan bir taş ile ölümsüzleştirilmiş olup tarihte bilinen ilk stuporlu depresyon örneği olarak gösterilebilir. Helena kederini dindirmesi için “nepenthes” adlı bitkiden elde edilen morfin benzeri bir ilaç kullanmıştır (17).

Depresyonun oluşumunu doğaüstü güçler yerine fizyolojik mekanizmalar ile açıklamaya çalışan ilk olarak Hipokrat (M.Ö.460-377) olmuştur. Hipokrat, melankoliyi, özgün ruhsal ve bedensel belirtileri olan bir hastalık olarak betimlemiş ve hastalığı, kişide "uzun süre devam eden korku ve bunalım" belirtileri ile karakterize bir durum olarak tanımlamıştır. Bu tanımlama günümüzdeki tanımlamayı andırmaktadır ancak çok daha geniş kapsamlıdır (6).

İbni Sina (M.S. 980-1037) yaşadığı dönemin en önemli doktorlarından biri olarak kabul edilmektedir. İbni Sina ruhu beynin bir işlevi olarak tanımlamış, hastalıkların ortaya çıkışında da burada oluşan bir bozukluğun neden olduğunu söylemiştir. Melankolide farklı duygulanımlar olduğunu, farklı depresif görünümlere vücut sıvılarının farklı oranlarda karışmasının neden olduğunu söylemiştir; bu açıklamaların modern nörotransmitter hipotezleri için bir öncül olduğu söylenebilir (18).

Emil Kraepelin (1856-1926) depresyon ve melankoliyi kendisinden öncekilere göre farklı şekilde açıklamaya çalışmıştır. Melankoliyi akıl bozukluğu, depresyonu ise disforik duygudurum veya duygulanımı tanımlamak amacı ile kullanmıştır (19); aynı

zamanda depresyonda esas patolojik bulguların çökkün duygudurum ve fiziksel, zihinsel süreçlerde yavaşlama olduğunu belirtmiştir. Depresyonu psikolojik ve biyolojik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkanlar olarak iki ayrı şekilde sınıflandırmıştır (19).

Psikobiyooloji kavramını geliştiren Adolf Meyer (1866-1950), ruhsal bozuklukların ortaya çıkmasında hem biyolojik hem de psikolojik faktörlerin katkıda bulunabileceği görüşünü ileri sürmüştür; ayrıca biyolojik bir çağrışımı olmadığı için melankoli yerine depresyon kelimesinin kullanılmasını önermiştir (17).

20. yüzyılın ilk yarısında psikanalitik, davranışçı ve bilişsel yaklaşımlar; yüzyılın ikinci yarısında teknolojinin gelişmesi sonucu biyokimyasal, genetik, elektrofizyolojik ve radyolojik çalışmalarla depresyon hakkındaki bilgilerimiz zenginleşmiştir ve gelecek çalışmalarla bu bilgi havuzu zenginleşmeye devam edecektir (17).

2. 1. 2. Epidemiyoloji

Depresyon, toplum için önemli bir klinik, duygusal ve sosyoekonomik yüküdür. En sık görülen psikiyatrik bozukluk olan depresyonun yaşam boyu görülme sıklığı %1,5 ile %19 olarak bildirilmiştir (20). 2013 yılında yapılan Türkiye Kronik Hastalık Sıklığı Araştırması'na göre depresyon prevalansı erkeklerde %5,0, kadınlarda %13,1 toplamda %9,3 oranındadır (21). Türkiye İstatistik Kurumu, 2016 yılındaki Türkiye Sağlık Araştırması verilerine göre; ülkemizde 15 yaş üstü bireylerde depresyon yaygınlığı %5,9'dur (22).

Depresyon dünya çapında yeti yitimi nedenleri arasında 3. sırada yer almaktadır (23). Depresyon nedeni ile 2015 yılında dünya genelinde yeti yitimi içinde geçen yıllarının 50 milyon yıldan fazla olduğu tespit edilmiştir ve bu durum ölümcül olmayan sağlık kaybında en büyük paya sahiptir (24).

Depresyon her yaşta görülebilmektedir ancak orta yaşlarda en çok da 25-44 yaş arasında görülmektedir (25). Depresyonun daha erken yaşta başlamasının yaşam kalitesi, sosyal ve mesleki işlevsellikte daha fazla bozulma, intihar ve hastalık tekrarlama riskinin artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Depresyon ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (26). Yaşla birlikte stabilize olan hormonal durumlar nedeniyle ileri yaşlarda kadınlarda depresyon insidansı erkeklerdekine benzer görünmektedir (26).

Biyolojik değişkenler arasında özellikle yoğun hormonal değişimlerin olduğu ergenlik, perimenstrüel, postpartum ve perimenopozal dönemler gibi dönemlerde duygudurum bozuklukları yaşama risklerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (27).

Depresyonun bekarlarda, ayrı yaşayanlarda, boşanmışlarda ve gelir düzeyi düşük olan bireylerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (28). Diyabet, kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıkları, irritabl barsak sendromu gibi kronik hastalıklarda da depresyon görülme riski artmıştır (29).

2. 1. 3. Fenomenoloji ve Klinik Özellikler

Depresyon belirtilerinin bir çoğu ayrıntılı bir anamnez ve ruhsal durum muayenesi ile saptanabilir. Bu belirtiler enerji azalması, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, göz teması kurmaktan kaçınma, psikomotor aktivitenin artması ya da azalması, ses tonunda azalma, konuşmanın yavaşlaması, konuşma içeriğinin azalması, iştah ve uyku problemleri, intihar düşünceleri, kararsızlık, umutsuzluk şeklindedir. Depresif bozukluk klinik olarak çok geniş bir belirti yelpazesi gösterir (6, 30).

Duygudurum

Depresif hastalar genellikle çökkündür. Mutluluk, umutsuzluk, ilgi ve istek azalması, hayattan keyif alamama genellikle çökkün duyguduruma eşlik eder. Depresif hastalarda önceden keyif aldığı şeylerin eskisi kadar keyif vermemesi ve bu şeylere karşı istek ve ilgi azalması olarak adlandırılan anhedoni sıklıkla gözlenir. Depresif duygudurum genellikle sabahları daha yoğun olmakla birlikte yoğunluğu gün içerisinde dalgalanma gösterebilir (1, 6, 30).

Düşünce Süreci ve İçeriği

İletişim hafif ve orta şiddetli hastalarda genellikle güç değildir ancak ağır depresif hastalarda konuşma ileri derecede yavaşlamış, cevap verme ve bekleme süreleri uzamış olabileceğinden ilişki kurmak güçleşebilir. Ağır depresyonda düşüncede bloklar, bazen hiç konuşmama yani mutizm görülebilir. Düşünce içeriğinde kendisi ve yaşadığı çevre hakkında olumsuz temalar, geçmiş ile ilgili pişmanlıklar bulunur. Genellikle olayların sonuçları olumsuz olarak yorumlanır. Büyük bir kısım hastada değersizlik ve suçluluk düşünceleri görülür. Bazı hastalarda bu düşünceler hezeyan boyutuna varabilir. Umutsuzluk, karamsarlık düşünceleri ile beraber hastaların önemli bir kesiminde intihar

düşünceleri gözlenir. Depresyonda intihar riskinde normal popülasyona göre 20-30 kat artış görülür. Ağır depresyonda kötülük görme hezeyanlar görülebilir (1, 6, 30).

Bilişsel Fonksiyonlar

Depresif hastalarda genelde unutkanlık şikayeti mevcuttur. Bu durum gerçek bir bellek bozukluğundan ziyade sıkıntı, keder ve dikkat azalması ile ilişkilidir. Eşyaları koydukları yeri, yeni öğrenilen isimleri, yapacakları işi unutma sıklıkla yakınılan durumlardır. Bazı hastalarda bu unutkanlık demans ile karışabilir ve bu duruma psödodemans denir ve depresyon tedavi edilince düzelir (1, 6).

Dikkat ve Konsantrasyon

Depresif hastalarda dikkati belli bir konu üzerinde toplayamama, dikkatin çok çabuk dağılması temel belirtiler arasındadır. Hastalar dikkat gerektiren işleri yapmakta zorlanırlar (1, 6).

Algı Bozuklukları

Psikotik özellikli depesyonlar daha ağır seyirlidir ve bu hastalarda işitsel ve görsel varsanılar görülebilir. İşitsel varsanılar genelde aşağılayıcı suçlayıcı türdedir. Bazen bu sesler hastaya kendini öldürmeyi emredici içerikte olabilirler (1).

Bedensel Belitiler

Depresyonda sıklıkla enerji azlığı, yorgunluk, halsizlik görülür. Açıklanamayan halsizlik ve yorgunluk başlangıç belirtisi de olabilir. Tedaviye zor yanıt veren enerji azlığı, yorgunluk, halsizlik belirtileri bir kısım hastada kalıntı belirtiler olarak sürebilmektedir.. Kadınlarda erkeklere göre daha sık izlenir. Hastalar kendini dinlenmemiş hisseder, günlük işlerini yapmakta zorlanabilirler (1, 31).

İştah azalması ve kilo kaybı da temel belirtilerdendir. Yemek keyif vermez ve yenilen yiyeceklerden tat alamamaktan sıklıkla yakınılır. Daha ağır hastalarda görülen yeme reddi ileri boyutlara ulaşabilir ve bazı hastalarda sıvı elektrolit dengesizlikleri oluşabilir. Bazı hasatalarda aşırı yeme görülebilir ve bu durum atipik depresyonunun bir özelliğidir (30).

Diğer alanlardaki isteksizlikle birlikte sıklıkla cinsel isteksizlik de görülür. Kadınlarda cinsel isteksizlik ile beraber adet düzensizlikleri de görülebilir (6).

Uyku düzensizlikleri de temel belirtilerden biridir ve sıklıkla gözlenir. Uykuya dalmakta güçlük, huzursuz uyuma, sık uyanma, istemediği halde sabah erken uyanıp tekrar uyuyama sıklıkla yakınılan durumlardır. Hastalar genelde sabahın erken saatinde karamsar ve kaygılı bir şekilde uyanırlar. Bir kısım hastada aşırı uyuma da gözlenebilir ve bu durum atipik depresyonunun bir özelliğidir (6).

Davranış Bozuklukları

Depresif hastalarda genelde ruhsal süreçlerdeki yavaşlama ile paralel olarak bedensel hareketlerde de bir yavaşlama hali gözlenir ve bu yavaşlamaya toplumsal geri çekilme eşlik edebilir. Anhedoniye bağlı olarak aktivitelerden kaçınma davranışları görülebilir. Depresyonda yavaşlama görülebildiği gibi psikomotor ajitasyon da görülebilir. Ajitasyon yaşanan bunalımların bedensel dışa vurumu olarak gözlenebilir (1, 6).

2. 1. 3. 1. Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri

Tablo 1’de major depresif bozukluk için DSM-5 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) tanı kriterleri yer almaktadır (32).

Tablo 1. Yeğın (major) depresyon tanı kriterleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır. Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.	1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. Ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)
	2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemle belirlenir).

Tablo 1. (Devamı)

3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklardan beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.
5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).
6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).
9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.
B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz. Not: A-C tanı ölçütleri bir major depresyon dönemini oluşturur. İki uçlu I bozukluğunda major depresyon dönemleri sık görülür ancak iki uçlu I bozukluk tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.
D. Yeğın depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.
E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da hipomani dönemi geçirilmemiştir.

2. 1. 3. 2. Depresif Bozukluk Alt Tipleri

Anksiyete belirtili majör depresyon:

Anksiyete belirtili majör depresyonda majör depresyon belirtilerinin bulunduğu çoğu günde bunalma, dinginlik sağlayamama, kaygıları nedeniyle odaklanamama, kötü

bir şey olacağından korkma ve özdenetimini yitirecekmiş gibi olma belirtilerinden en az ikisi bulunur (32).

Psikotik özellikli majör depresyon:

Psikotik özellikli majör depresyonda psikotik belirtiler genellikle duygudurumla uyumlu olmakla birlikte nadiren duygudurumla uyumsuz da olabilir. Bu sanrılı düşünce içeriğine uygun işitsel ya da görsel varsanılar eşlik edebilir. Sanrı ve varsanılar genellikle kişisel yetersizlik, suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm ve cezalandırılmayı hak etme konularındadır (32).

Melankolik özellikli depresyon:

Melankolik özellikli depresyon hemen tüm etkinliklere karşı zevk kaybı ve hoşnutsuzluk verici uyaranlara karşı tepkisizlik belirtilerinden en az biri ile birlikte derin bir bunalım niteliğinde depresif duygudurum, sabahları kötüleşme, sabahları normale göre en az iki saat erken uyanma, belirgin psikomotor retardasyon ya da ajitasyon, belirgin kilo kaybı, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları belirtilerinden en az üçü bulunmalıdır (32).

Atipik özellikli depresyon:

Atipik özellikli depresyonda duygudurum reaktivitesinin varlığında, iştah artışı ya da kilo alımı, hipersomni, kurşun paralizi, duygudurum bozukluğu ile sınırlı olmaksızın bir davranış örüntüsü olarak kişilerarası ilişkilerde reddedilmeye aşırı duyarlılık belirtilerinden iki ya da daha fazlası bulunur (32).

Karma özellikler gösteren majör depresyon:

Karma özellikler gösteren majör depresyonda, depresyon belirtilerine ek olarak kabarmış bir duygudurum, benlik saygısında artma, konuşma miktarında artış, uyku miktarında azalma, amaca yönelik etkinliklerde artış, düşünce uçuşması ve kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklerde artış belirtilerinden üç ya da daha fazlası vardır (32).

Mevsimsel özellikli majör depresyon:

Mevsimsel özellikli MDB tanı ölçütleri, depresyon epizotlarının düzenli olarak yılın belirli dönemlerinde (özellikle sonbahar ve kış aylarında) gelişmesi, tam remisyon

ya da mani/hipomaniye geçişin yılın belirli bir döneminde ortaya çıkması, önceki iki yıl süresince iki kez mevsimsel depresyon geçirilmiş olması ve mevsimle ilişkili olmayan depresif epizodun saptanmaması, yaşam boyu mevsimsel depresif epizotların mevsimsel olmayanlardan sayıca daha fazla olması şeklinde sıralanmaktadır (32).

Katatonik özellikli majör depresyon:

Katatonik özellikli MDB’de, dış uyaranlardan etkilenmeyen ajitasyon, stupor, katalepsi, postür alma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm, basmakalıp hareketler, mannerizm, grimas, ekolali, ekopraksi belirtilerinden en az üç tanesi klinik tabloya hakimdir (32).

Doğum zamanı başlayan majör depresyon:

Duygudurum belirtileri gebelik sırasında ya da doğumdan sonraki dört hafta içinde ortaya çıkmaktadır (32).

2. 1. 4. Etiyoloji

2. 1. 4. 1. Nörobiyolojik Faktörler

Depresif bozukluğun patofizyolojisinin anlaşılması ile ilgili son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir, ancak tek bir model veya mekanizma, hastalığın tüm yönlerini tatmin edici bir şekilde açıklamak için yetersiz kalmaktadır. Farklı hastalardaki epizodlar farklı patofizyolojik nedenlere bağlı olabilir, hatta aynı hastada farklı zamanlarda ortaya çıkan epizodlar bile farklı patofizyolojik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Psikososyal stresörler ve biyolojik stresörler (örneğin doğum sonrası dönem) farklı patogenezele sonuçlanabilir ve tercihen farklı müdahalelere yanıt verebilir. Depresyonun nörobiyolojisine yönelik araştırmalar kapsamlı hayvan araştırmalarını içermektedir, ancak hayvan depresyon modellerinden alınan sonuçlara göre çıkarımlarda bulunmak ve bulguların temel bilimden klinik uygulamaya çevrilmesi genellikle güçtür (33). Bu nedenle, depresif bozukluğun patofizyolojisini anlamak için, yapılan doğrudan klinik çalışmalara odaklanmak hem biyolojik hem de psikososyal faktörleri incelemek, bu faktörlerin katkılarının değişken olduğuna dikkat çekmek daha faydalı olabilir.

Monoamin Hipotezi

20. yüzyılın ortalarında, antihipertansif reserpinin depresyonu tetikleyebileceği ve monoamin miktarını azaltabileceğinin gözlenmesi, depresif bozukluğun patogenezinde monoamin nörotransmitterlerinin (serotonin, noradrenalin ve dopamin) potansiyel rolüne ilgi duyulmasına neden oldu (34). Majör depresif bozuklukla ilgili monoamin teorisi, trisiklik antidepresanların ve monoaminoksidaz inhibitörlerinin (MAOI'ler) farklı mekanizmalarla monoamin sinir iletimini arttırdığına dair bulgularla desteklendi ve bu teori ile antidepresanların nasıl çalıştığı açıklanmaya çalışıldı (35). Bu model, kısmen nörotransmitterleri ve metabolitlerini hem in vivo hem de ölüm sonrası inceleyen çalışmalardan elde edilen devam eden doğrulayıcı bulgular nedeniyle varlığını sürdürmektedir. Model aynı zamanda, otoreseptör antagonistleri (örneğin, adrenerjik sistem için mirtazapin) ve serotonin agonistleri (örneğin, gepiron) gibi daha seçici antidepresan ilaçların klinik uygulamada etkili olması ile de desteklenmektedir (36). Bununla birlikte, bu model aynı hastada bile majör depresif epizodların klinik sunumundaki dikkate değer değişkenliğini ayrıca neden bazı hastaların bir tip antidepresana yanıt verirken diğerlerinin vermediğini, daha da önemlisi, bu model antidepresanların çalışmasının neden haftalar sürdüğünü açıklamamaktadır (37).

Hipotalamik- Hipofizer- Adrenal Eksen Değişiklikleri

Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen, onlarca yıldır depresyon araştırmalarının odak noktası olmuştur (38). Artan plazma kortizol miktarı melankolik özelliklere sahip daha şiddetli depresyonda HPA eksenindeki değişikliklerle ilişkili en tutarlı biyolojik bulgulardan biridir (34). Bu biyolojik farklılık, stresle ilişkili aşırı kortizol salınımı ve bozulmuş glukokortikoid reseptörü aracılı negatif feedback inhibisyonunun bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır (34). HPA eksen değişiklikler bozulmuş bilişsel işlevler ile (39), tedavi ile HPA eksen değişikliklerinin düzelmemesi zayıf klinik yanıt ve yüksek nüksetme ile ilişkili bulunmuştur (40). Ancak bilgilerin klinik olarak etkili tedavilere başarılı bir şekilde dönüştürülmesi henüz gerçekleşmedi ve glukokortikoid reseptör antagonistleri gibi HPA eksen işlevini değiştiren tedaviler klinik deneylerde faydalı bulunmadı (41, 42).

Nöroplastisite ve Nörogenez

Bu yüzyılın en önemli keşiflerinden biri, pluripotent kök hücrelerin tanımlanması ve yetişkin beyinde yeni nöronların üretilebileceğinin bulunması

olmuştur. Nöronal büyüme ve adaptasyon nöroplastisite olarak adlandırılmıştır ve muhtemelen hücrese seviyede olan bu nöroplastisite, çevresel stresin neden olduğu inflamasyon ve HPA eksen disfonksiyonundan etkilenmektedir (43). Nörojenez süreci, majör depresif bozukluğu olan hastalarda azaldığı gösterilen beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi düzenleyici proteinler tarafından kontrol edilir (44). Belki daha da önemlisi, depresyonda azalan BDNF'nin farmakoterapi ya da psikolojik müdahaleler gibi antidepresan tedavilerle düzelebileceği gerçeğidir (44). Hayvan çalışmalarında, nörojenezi sınırlamanın antidepresan etkisini önlediği ve özellikle stresli durumlarda depresyon benzeri semptomlara yol açtığı gösterilmiş, bu nedenle nörogenezin, antidepresanların klinik etkilerinin temeli olabileceği ve strese karşı direnci artırdığı öne sürülmüştür (45). Depresyonlu hastalarda yapılan ölüm sonrası çalışmalar depresyonu olup tedavi edilmeyen bireylerin dentat girusunda, depresyonda olmayan bireyler ve depresyonu olup tedavi edilen bireylerle karşılaştırıldığında granül nöron eksikliği olduğunu göstermektedir (34). Depresyon için tedavi edilen hastaların, tedavi edilmeyen bir depresyon grubuyla ve hatta depresyonu olmayan bir grupta karşılaştırıldığında, önemli ölçüde daha fazla bölünen nöronal progenitör hücreye sahip olduğu gösterilmiştir (45). Bu bulgular, antidepresanların yetişkin beyinde nörojenezi artırarak işe yaradığını gösteren fare çalışmalarıyla benzerdir (34).

Yapısal ve Fonksiyonel Beyin Değişiklikleri

Son çeyrek yüzyılda teknoloji ve bilgi işleme alanındaki ilerlemelerin beyin yapısı ve işlevi hakkındaki anlayışımız üzerinde muazzam bir etkisi oldu ancak son on yılda daha fazla hastayı taramak mümkün hale geldikçe ve nöro görüntüleme verilerinin daha güvenilir şekilde toplanmasıyla anlayışımız daha da ilerledi (34). Depresyonlu hastalarda yapılan yapısal çalışmalarda, majör depresyonda hipokampal hacmin depresyonu olmayan kişilerle karşılaştırıldığında sürekli olarak daha küçük olduğunu bulunmuştur (46) ve bazı çalışmalar, tedavi edilmemiş depresyonun süresi ile hipokampal hacim kaybının derecesini ilişkilendirmiştir (47, 48). Hipokampusun hacmindeki azalmanın tedavi ile tersine çevrilip çevrilmediği ve bu tersine çevirmenin bir antidepresan yanıt için gerekli olup olmadığı henüz klinik çalışmalarda gösterilmemiştir.

Fonksiyonel nörogörüntüleme duygu düzenlemesi, ruminasyon, anhedoni ile ilgili bozulmuş ödül yolları ve öz-farkındalık gibi kilit işlemlerde yer alan beyin ağları hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Bu ağları depresif bozukluklarda inceleyen çalışmalarda depresif hastalarda genellikle, amigdala'nın aktivite ve bağlantılarının arttığı, subgenualanteriorcingulate gibi diğer yapılarda hiperaktivite, insula ve dorsallateralprefrontal kortekste hipoaktivitesaptanmıştır (49, 50). Bununla birlikte, majör depresyonda tanımlanan beyin yapısal değişiklikleri son derece heterojen bir klinik görünüm ile ilişkilidir ve bu nedenle aynı zamanda son derece değişkendir. Bu durum çalışmaların sonuçlarını birbirine uyarlamayı güçleştirmektedir (51, 52). İlaç, psikoterapiler ve stimülasyon tedaviler birbirinden farklı etkilere sahiptir ve önceden var olan beyin anormalliklerini optimum tedavi seçeneğine bağlayan araştırmalar mevcut araştırmaların önemli bir alanıdır (34).

2. 1. 4. 2. Enflamasyon

Periferik sitokin konsantrasyonları beyin fonksiyonları, iyilik hali ve bilişsel işlevler ile ilişkilendirilmiştir (53). Periferik sitokinler, kan-beyin bariyerini geçtikten sonra doğrudan nöronlar, astrositler ve mikroglia gibi destekleyici hücreler üzerinden veya vagus siniri gibi afferent yolların aracılık ettiği sinyaller yoluyla etkilerini gösterebilirler (54). Bu mekanizmalar, otoimmün hastalıkları ve ciddi enfeksiyonları olan bireylerin neden depresyona daha yatkın olduğunu ve terapötik olarak uygulanan interferon gama ve interlökin-2 gibi sitokinlerin neden depresyonu tetiklediğini açıklayabilir. İnflamasyon ve depresyon arasındaki nedensellik ayrıca enflamasyonun depresyonun alevlenmesindeki rolü, çocuklukta artan interlökin-6 miktarının yaşamın ilerleyen dönemlerinde depresyon geliştirme riskini arttırdığı bulgusu ve depresyon hastaların beyinlerinde ölüm sonrası yapılan incelemelerde mikroglial aktivasyon ve nöroinflamasyon bulgularının saptanması ile daha da desteklenmektedir (55). Bu bilgiler ışığında non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar majör depresif bozukluğun tedavisinde kullanılmaları açısından araştırılmaya başlanmıştır (56).

2.1.4.3. Genetik

İkiz ve evlat edinme çalışmaları, majör depresif bozukluğun orta derecede kalıtıldığını göstermiştir (57). Majör depresyonlu hastaların birinci derece akrabalarında

major depresif bozukluk gelişme riski 3 kat artmıştır. Ne yazık ki, sorumlu genlerin güvenilir bir şekilde tanımlanması güçtür. Şimdiye kadar yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) her biri küçük etkilere sahip birkaç gen tespit etmiştir (58). Bununla birlikte, mevcut GWAS'lar risk varyantlarını başarıyla tanımlamaya başlamış ve majör depresif bozukluğun patofizyolojisini aydınlatmaya yardım edebilecek bulgular göstermiştir (58-60). Şiddetli hastalığı olan daha homojen olguları inceleyen çalışmalarda da umut verici sonuçlar gözlenmiş ve major depresif bozukluk riskine katkıda bulunan gen alanları belirlenmiştir (61). Bulguların değişkenliği göz önüne alındığında, genomik araştırmalara ek olarak, epigenetik faktörler de incelenmeye başlanmıştır.

Genetik belirleyiciler olarak; ABO kan grubu, HLA antijenleri, Xg (X'e bağlı dominant marker), trombosit MAO aktivitesi ve renk körlüğü ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. X'e bağlı otozomal dominant bir geçişin olabileceği öne sürülmekle birlikte, bazı çalışma bulguları bununla uyumlu olmayan sonuçlar da göstermiştir (62). Serotonin transporter geni, majör depresif bozuklukta en çok çalışılan gendir. İki farklı alleli (uzun/Long ve kısa/Short) olduğu için polimorfizminin olması bu genin daha da fazla ilgi görmesine neden olmuştur. Kısa allel, serotonin transporter sentezini yavaşlatır ve bu yavaşlamanın da serotonin nöronlarının, kendilerini stimüle eden uyarana adaptasyonlarını yavaşlattığı düşünülmektedir. Serotonin transporter geninde kısa allel bulunan bireylerin depresyon gelişmesine daha yatkın olabileceği ile ilgili veriler tutarsız olmakla birlikte, bu durum psikososyal etkenler ve çoklu gen etkileşimleri karşılıklı etkileşerek bireyin depresyona yatkınlığını belirliyor olabilir. Serotonin transporter geni dışında, serotonin sentezinde görev alan triptofanhidroksilaz 1 (TPH1) geni, dopamin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağındaki enzim olan tirozinhidroksilaz (TH) geni, serotonin 2A reseptör (5HTR2A) geni ve dopamin katabolizmasında görevli katekol-o-metiltransferaz (COMT) geni ile ilgili de çalışmalar yürütülmüştür (63). Genel olarak kabul edilen görüş, depresyonda genetik geçişin poligenetik ve heterojen olduğudur.

2.1.4.4. Epigenetik

Epigenetik; deoksiribonükleik asit (DNA) baz diziliminde değişiklik olmaksızın, gen işlevinde meydana gelen kalıtsal değişimleri inceleyen bilim dalıdır (64). Son

yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular epigenetiğin sadece gelişim sırasında etkili olmadığını aynı zamanda gen ifadesinin akut olarak düzenlenmesinde erişkin dönemde de etkili olduğunu göstermiştir (65). Epigenetik değişiklikler oldukça kalıcıdır fakat bu kalıcı yapıya rağmen aynı zamanda değiştirilebilir olma özelliği gösterir (65). Bu durum çevresel koşullardaki değişiklikler, ilaç ve terapi gibi tedavilerle gen ifadesinin kontrol edilebilmesini sağlamaktadır. Değiştirilebilir epigenetik mekanizmalar yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesi ile ilgili çalışmaların hedefi olmuştur. Epigenetik değişiklikler, bu değişikliklerin sağladığı olumlu ve olumsuz özellikler ileri kuşaklara aktarılabilme özelliği gösterir (65).

En iyi bilinen epigenetik değişikliklerden biri DNA metilasyonu ile ilgili genin susturulmasıdır. McGowan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada intihar eden olguların postmortem beyin dokusunda Glukortikoid Reseptör (GR) gen ekspresyonunu etkileyecek metilasyonu incelemiş ve çocukluk döneminde istismar yaşayanların GR gen ekspresyonunun azalacak şekilde metilasyona uğradığını bulmuşlardır (66). Weaver ve arkadaşları da çalışmalarında bu susturulmuş genlerin demetilasyon ile etkilerinin geri döndürülebilir olduğunu göstermiştir. Bu bulgular travmatik yaşantı sonrasında kişinin durumla baş edebilme becerisinin, aldığı sosyal destek ve profesyonel yardım gibi dış etkenlerin epigenetik etkiye de neden olarak kişinin depresyondan korunabileceğini düşündürmektedir (67).

Diğer önemli epigenetik mekanizmalar histon modifikasyonu ve kodlamayan RNA aracılı gen ekspresyonu düzenlenmesidir. Yapılan hayvan deneyleri ile anne ve infant arasında hem prenatal hem de postnatal etkileşimler neticesinde epigenetik değişiklikler olduğu ve bunların bir kısmının stres ile indüklenen depresyonda etkili olduğu gösterilmiştir (68).

2.1.4.5. Psikososyal Faktörler

Psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkışında birçok psikososyal stres faktörünün etkili olduğu bilinmektedir ancak farklı psikiyatrik bozukluklarda benzer etkenler üzerinde durulması bu stres faktörlerinin hastalıklara özgül olmadıklarını düşündürmektedir. Depresyon gelişiminde olumsuz yaşam olayları ve stresörler yaşamın her döneminde önemli roller oynar. Çevresel stres faktörleriyle karşılaşan her bireyde depresyon gelişmemekle birlikte, depresyona yatkın kişilerde olumsuz yaşam

olaylarının tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Depresyona yatkın kişilerde olumsuz yaşam olayları ile ilgili bu duyarlılığın altında genetik etkenlerin rolünün olabileceği düşünülmektedir (69). Depresif bozukluk için temel risk faktörleri olarak; genetik özellikler, kişilik özellikleri, kadın olmak, düşük eğitim seviyesi, sosyal ilişkilerde zayıflık, olumsuz yaşam olayları, bedensel hastalıklar ileri sürülmüştür (70). Erken yaşlardaki ebeveyn kaybının daha sonra depresyon gelişmesinin en önemli yordayıcısı olduğu söylenmektedir (69).

2.2. Bipolar Depresyon

Bipolar bozukluk (BB) tekrarlayan mani, hipomani ve depresyon dönemlerinin görüldüğü, hastaların bu dönemler arasında tam iyilik halinde olduğu ya da eşik altı belirtilerlerin devam edebildiği, mevsimsel özelliğin eşlik edebildiği, kronik bir duygudurum bozukluğudur (71). BB tanısı yükselmiş manik dönem geliştiğinde konulabilmektedir. BB tip I, manik ve depresif dönemlerle, BB tip II, hipomanik ve depresif dönemlerle seyreder.

Bipolar bozukluğun majör depresif dönemi için DSM-5 tanı kriterleri Tablo 2'deki gibidir (32).

Tablo 2. Yeğin (Major) Depresyon Dönemi Tanı Kriterleri.

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır. Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.	1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. Ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)
	2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).
	3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklardan beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)
	4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

Tablo 2. (Devamı)

5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginglik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).
6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallık olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).
9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.
B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz. Not: A-C tanı ölçütleri bir major depresyon dönemini oluşturur. İki uçlu I bozukluğunda major depresyon dönemleri sık görülür ancak iki uçlu I bozukluk tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.

Hastalık seyrine bakıldığında bipolar bozuklukta depresif dönemlerin genellikle daha ağırlıklı olduğu görülür. Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından yapılan BB hastalarının takip edildiği iki çalışmada hastalar ilk 5 yıl 6 ayda bir, daha sonra ise yılda bir belirtiler açısından haftalık olarak değerlendirilmiş ve bu hastalar 12,8 ve 13,4 yıl süre ile izlenmiştir. İlk çalışmaya 146 BB-1 hastası katılmış ve hastaların izlem süresinin ortalama %31,9'unu, depresif belirtilerle geçirdiği anlaşılmıştır. Bu oranın %22,9'u eşik altı depresif belirtilerden oluşmaktadır. Hastaların takip edildiği sürenin %9,3'ünün manik ve hipomanik dönemlerden, %5,9'unu karma dönemlerden ve %52,7'sini ise ötimik dönemlerden oluştuğu bulunmuştur (72). BB-2 hastalarıyla yapılan bir çalışmada ise eşik altı belirtiler dâhil olmak üzere depresif dönemler toplam izlem süresinin %50,3'ünü, hipomanik dönemler %1,3'ünü, karma dönemler %2,3'ünü, ötimik dönemler ise %46,1'ini oluşturmaktaydı (73).

BB hastalarında intihar normal popülasyondan daha yaygın görülmektedir. Bir çalışmada BB hastalarında yıllık intihar girişimi oranı %3,9 bulunmakla beraber, normal popülasyonda intihar girişimi oranı %0,5 olarak saptanmıştır (74). BB hastalarında tamamlanmış intihar oranı da normal popülasyona göre daha yüksek (BB hastalarında %1,4 normal popülasyonda %0,02) saptanmıştır (74). Depresif ve karma dönemler saf manik dönemlere göre daha yüksek intihar riskiyle ilişkilidir (75). Depresif dönemdeki 32 ve manik ya da hipomanik dönemde 31 BB hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada depresif hastalarda otonomi, kişilerarası ilişkiler, boş zaman aktiviteleri bilişsel işlevsellik ve genel işlevsellikte anlamlı bir şekilde daha çok bozulma olduğu saptanmıştır (76).

Bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri nüfusunun %4,4'nün eşik altı formları da dâhil olmak üzere BB'tan etkilendiği bulunmuştur. Bu çalışmada 12 aylık tahmini yaygınlık oranı BB-1 için; 0.6 BB-2 için; 0.8 ve eşik altı formlar için ise 1.4 olarak bulunmuştur (77). 11 ülkede yapılan 61.392 bireyin katıldığı bir çalışmada ise BB'un yaşam boyu yaygınlığı %2,4 olarak bildirilmiştir (78). BB, MDB'ye göre daha erken başlangıçlı olup ortalama başlangıcı yirmili yaşlardır. Hastalık erkeklerde %67, kadınlarda ise %75 oranında depresif epizod ile başlamaktadır (79).

2.3. İrisin

İrisin ilk olarak 2012 yılında, enerji metabolizması ile ilgili birçok yola dahil olan PPAR- γ co-activator-1 α (PGC1 α)'yı aşırı eksprese eden farelerin kas hücrelerinden salgılanan bir hormon olarak tanımlandı (9). PGC1 α , insanlarda 212 amino asitten ve farelerde ve sıçanlarda 209 amino asitten oluşan transmembran fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5) proteininin ekspresyonunu ve sentezini uyarır (80). Protein dizisi, bir sinyal peptidi, bir fibronektin III alanı, bir hidrofobiktransmembran alanı ve sitoplazmada bulunan bir karboksi-terminal alanı içerir. FNDC5'in proteolitik bölünmesi, glikosilasyonu ve muhtemelen dimerizasyonundan sonra, fibronektin III alanının çoğundan oluşan yeni bir protein salınır. 112 amino asitten oluşan, amino asit dizisi insanlarda ve farelerde aynı olan bu proteine irisin adı verildi (9, 81).

FNDC5 ekspresyonu insanlarda iskelet kası, kalp, dil ve rektum gibi yoğun kas dokusu içeren organlarda yüksek düzeydeolmasına rağmen, glukozhomeostazında yer

alan kilit organlar olan pankreas ve karaciğerde düşüktür (82). Farelerde, irisin, beyaz yağ dokusundaki olgun adipositlerinden, esas olarak deri altı yağ dokusundaki ve daha az ölçüde visceral yağ dokusundakilerden salınır. Kahverengi yağ dokusunda neredeyse hiç FNDC5 veya irisin eksprese edilmez. Farelerde dolaşımdaki toplam irisinin %72'si kas kaynaklıdır, kalan %28'lik kısım da muhtemelen yağ dokusundan kaynaklanır (83). İnsanlarda yağ dokusunda FNDC5 ekspresyonu iskelet kasından 100-200 kat daha düşüktür (84, 85). Bu bulgular ışığında yağ dokusunun irisinin birincil kaynağı olmadığı söylenebilir. Bununla birlikte, kasta artan FNDC5 ekspresyon seviyelerinin, artan FNDC5 protein sentezine ve ardından daha yüksek salınan irisin seviyelerine neden olup olmadığı şu anda bilinmemektedir.

İskelet ve kalp kasına ek olarak, irisin sıçanların beyin (nöronlar ve nöroglia), deri (yağ bezleri) ve az miktarda karaciğer, pankreas, dalak, mide ve testislerinde de tespit edilmiştir (86). Dolaşımdaki irisin vücuttan esas olarak hepatobiliyer sistem ve böbrekler yoluyla atılır (87).

Kastan salgılandıktan sonra irisin, adipositlerde UCP1 ekspresyonunu uyarır ve p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) yolları aracılığıyla beyaz yağ dokusunun esmerleşmesine yol açar. İrisin, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek enerji harcamasına yarayan termojenik bir proteindir (88). Memelilerdeki beyaz yağ dokuları öncelikle trigliseritleri ve yağ asitlerini depolar ve çok az sayıda mitokondri içerir ayrıca insülin direncinin gelişmesine aracılık ederler (89). Beyaz yağ dokusu sadece yağ depolamakla kalmaz aynı zamanda irisin, leptin, NUCB2/nesfatin-1 ve ghrelin gibi birçok molekülü sentezler ve salgılar ve bu nedenle önemli bir endokrin dokudur. Enerji depolanmasında görevli beyaz yağ dokusunun aksine, kahverengi yağ dokusu enerji harcamasında özelleşmiştir (90). Kahverengi yağ dokusu, çok çekirdekli hücrelerden oluşur beyaz yağ dokusuna kıyasla çok sayıda lipid damlacıkları ve olağanüstü daha fazla sayıda mitokondri içerir (90, 91).

Kahverengi yağ dokusunun bebeklerde vücut sıcaklığının düzenlenmesine katkıda bulunduğu bilinmesine rağmen, yetişkin fizyolojisindeki işlevi irisin hormonunun keşfine kadar bilinmiyordu (88, 90). Ayrıca, egzersizin yiyecek alımını azaltmadığı, yağ ve kalori yaktığı yaygın olarak bilinmesine rağmen (92), bu olayın

moleküler mekanizması irisin keşfedilene kadar tam olarak aydınlatılamamıştır (88). Bu nedenle, irisinin izolasyonu, metabolik olayları ve özellikle yağ dokusunun metabolizmasını açıklamaya büyük ölçüde yardımcı olmuştur.

Büyüyen bir halk sağlığı sorunu olan obezite, organizmada artan yağ kütlesi ile karakterizedir. İrisin termojenik bir ajan olduğundan, yağ kütlesini azaltmada önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır (9). Ayrıca obezitede hiperglisemiye kompansatuar bir yanıt olarak dolaşımdaki irisinin arttığı düşünülmektedir fakat aynı zamanda insülin ve leptinde olduğu gibi azalmış irisin duyarlılığında bir artma söz konusu olabilir (93). Kilo kaybı ile irisin seviyeleri düştüğü için, dolaşımdaki irisin düzeylerinin vücuttaki yağ kütlesinin bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (94).

Bir çalışmada irisinin, kronik öngörülemeyen strese maruz kalan sıçanlarda beynin prefrontal korteksindeki enerji metabolizmasını düzenleyerek, depresyonun biyolojik mekanizmasına yeni bir bakış açısı sağlayabilecek şekilde antidepresan benzeri etkilerin indüklenmesinde çok önemli bir rolü olduğu gösterilmiş (12). Farmakolojik dozlarda uygulanan irisinin farklı sinyal yollarıyla nörojenezi arttırdığı deneysel çalışmalarla desteklenmektedir (95). İrisinin beyinde nörojenezi arttırması nörodejeneratif etkileri bulunan psikiyatrik bozukluklarda irisinin terapötik potansiyelini kullanmaya yönelik araştırmalara devam etmek gerektiğini göstermektedir (96, 97).

2. 4. Adropin

Adropin lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan bir metabolik hormondur (13). İlk olarak 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından karaciğer ve beyin dokularında izole edilmiştir (13). Enerji homeostazisini sağlanmasına katkıda bulunan adropin, Enerji Homeostazis İlişkili Geni (ENCHO) tarafından kodlanır ve salınması alınan besin miktarları ile düzenlenir (13). Adropinin beslenme ile ilgili düzenlenmesinin kanıtları Kumar ve arkadaşları tarafından farelerle yapılan bir deneyde elde edilmiştir (13). Bu deney, yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerin kontrol değerlerine kıyasla adropin ekspresyonunun hızlı bir artış gösterdiği; tersine, aç farelerin adropin ekspresyonunun kontrol değerlerine kıyasla düştüğü görterildi (13). Dolaşımdaki yüksek miktarda adropinin, metabolik strese yanıt olarak ortaya çıkan

insülin direncini ve glukoz intoleransını azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (98, 99).

"Adropin" terimi Latince, "ateş etmek" anlamına gelen adura ve "katı yağlar" anlamına gelen pinquis kelimelerinin ilk üç harfinin birleştirilmesiyle ortaya çıkmıştır. 76 amino asitten oluşan adropinin moleküler ağırlığı 4499.9 Da'dır. İnsan, fare ve sıçan adropin amino asit dizileri tamamen aynıdır (13). Adropinin yarı ömrü henüz belirlenmemiştir. Bununla birlikte, peptit hormonlarının yarı ömürleri 3 ila 30 dakika arasında değiştiğinden, bu peptit hormonunun yarı ömrünün birkaç dakika kadar kısa olduğu varsayılmaktadır (100).

2010 yılında yürütülen bir hayvan çalışmasında, Lovren ve arkadaşları adropin verilen endotel hücrelerinin daha fazla proliferasyon, göç ve kılcal benzeri tüp oluşumunun yanı sıra daha az geçirgenlik ve daha az tümör nekroz faktörü-alfa kaynaklı apoptoz gösterdiğini bildirdiler (101). Ek olarak, adropinin potansiyel olarak endotelyumu koruma kapasitesine sahip olabileceğini savundular (101). Adropin bu işlevini muhtemelen vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 2 (VEGFR2), fosfatidilinositol 3-kinaz, AKt ve VEGFR2 hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz yolları yoluyla endotelial nitrik oksit (NO) sentaz ekspresyonunun yukarı düzenlenmesi yolu ile yerine getirmektedir (101).

Dolaşımdaki adropin düzeyleri, diyetle alınan yağ miktarının artması ile orantılı bir şekilde yükselir (98). Düşük karbonhidratlı ve yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde yüksek adropin seviyeleri bulunurken, yüksek karbonhidratlı ve düşük yağlı bir diyet uygulanan farelerde daha düşük seviyeler gözlenmektedir (98).

Adropin ile ilgili insan çalışmaları, Lian ve arkadaşlarının kalp yetmezliği olan 56 hasta ve 20 sağlıklı kontrol deneklerini içeren çalışmasıyla başladı (102). Bu çalışmada yazarlar, adropin miktarlarının kalp yetmezliğinin şiddetindeki artışla orantılı olarak yükseldiğini bulmuşlardır (102). Daha sonra yapılan çalışmalarda, insanlarda da farelerde olduğu gibi, daha düşük adropin seviyelerinin insülin direnci ile ilişkili olduğunu gösterdi (98).

Adropin, VEGFR2 yoluyla ERK 1/2 sinyal yolunu ve aşağı akış kaskadı yoluyla BDNF'yi aktive edebilir.(103) BDNF nörogenez, sinaps oluşumu, plastisite, öğrenme ve hafızadaki kritik rolü ve nöroprotektif işlevleri göz önüne alındığında bu durum

adropini depresyon oluşumu açısından araştırmaya değer bir aday yapmaktadır (103). Koroner kalp hastaları ile ilgili bir çalışmada depresyonlu hastalarda adropinin serum düzeyinde depresyonu olmayan hastalara göre anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir (104).

2. 5. Preptin

Karbonhidrat mekanizması bir dizi enzim ve hormon tarafından düzenlenir(105). Preptin de karbonhidrat mekanizmasının düzenlenmesinde görev alan ve yakın zamanda keşfedilen bir hormondur. Preptin ilk olarak 2001 yılında Bucham ve arkadaşları tarafından sıçanların pankreas beta-TC6-F7 hücre dizilerinden izole edilmiştir (15). Pro-insülin benzeri büyüme faktörü II'nin (pro IGF II) bir türevidir olan preptin, insülin ailesinin en son üyesi olarak kabul edilir (15, 106). Preptinin amino asit dizisi, hem farelerde hem de insanlarda evrimsel süreç boyunca büyük ölçüde korunmuştur. İnsan preptini fare preptini ile %79.41 ve sıçan preptini ile %75.53 benzerken, fare ve sıçan preptini %94.12 benzerdir. Preptin, 21. fenilalanin amino asit fragmanındaki proteazlar tarafından parçalanır. Bu bölünmeden kaynaklanan kesik preptinpeptidi (preptin 1-16) insülin sekresyonunu etkilemez ancak tam uzunluktaki (34-amino asit) preptin, bununla birlikte, fizyolojik olarak glikoz aracılı insülin sekresyonunu artırır (107). Preptinin dolaşımdaki yarı ömrü 5 dakikadan kısadır (108) ve dolaşımdaki preptin miktarındaki artışlar veya azalmalar insanlarda insülin seviyeleri ile ilişkilidir (15, 109). Sıçanlarda preptin ile uyarılan insülin salgısının, pankreas beta hücrelerini insülin salgılaması için uyaran bir oral antidiyabetik ilaç olan glibenklamid ile benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir (110).

İzole edilmiş sıçan pankreasına preptin infüzyonu, glukoz aracılı insülin sekresyonunun ikinci fazında %30'luk bir artışa yol açarken, anti-preptin immünoglobulin infüzyonunun birinci faz sekresyonunu %29 ve ikinci faz sekresyonunu %26 oranında azalttığı rapor edilmiştir (15). Bu sonuçlara dayanarak, preptinin glukozu yanıt olarak beta hücrelerinden insülin ile birlikte salgılandığı ve dolayısıyla insülin salgısını başlatmaktan çok arttırdığı öne sürülmüştür.

Preptin ile ilgili insanlardaki ilk çalışma Yang ve arkadaşları tarafından yapılmış ve bu çalışmada diyabetes mellitus (DM) hastalarında preptin düzeylerinin normal bireylere göre daha yüksek olduğu ve plazma preptin düzeylerinin diyastolik kan

basıncı, TG, total kolesterol ve HbA1c ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, erkeklerin kadınlardan daha düşük plazma preptin seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur (109). Bu öncü klinik çalışmanın ardından Çelik ve arkadaşları, polikistik over sendromu (PKOS) hastalarında ve sağlıklı kontrollerde yaptıkları çalışmada PKOS hastalarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek serum preptin değerlerine sahip olduğunu belirlediler ve preptin seviyelerinin glukoz toleransı ile ilişkili olabileceğini bildirdiler (111).

Preptin esas olarak pankreas, tükürük bezi, meme dokusu ve böbreklerde sentezlenir. MAP-kinaz yolu yoluyla osteoblast apoptozunu azaltır (16). Ayrıca, osteoporoz ve osteopenisi olan erkek hastalarda düşük kemik mineral yoğunlukları, dolaşımdaki düşük preptin seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (112). Preptin, insülin hormonunun etkileri ile sinerjik olan kemik üzerinde anabolik bir etkiye sahiptir (112).

Preptinin obezite (113), PKOS (114), DM (115), ve osteoporoz (116) gibi çok çeşitli hastalıkların etyopatolojisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışma preptinin aterosklerozun ilerlemesinde veya hipertansiyonun vasküler komplikasyonlarında rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (117). Preptin ve depresyon ilişkisi ile ilgili koroner kalp hastalarıyla yapılan bir çalışmada depresyonu olan hastalarda preptin düzeyleri depresyonu olmayan hastalara göre daha düşük düzeylerde bulunmuştur (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Çalışma Örnekleme ve Uygulama

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne Temmuz 2021- Şubat 2022 tarihleri arasında başvuran, ayaktan tedavi ve takipleri sürdürülen, DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinisyen için (SCID-5-CV) yapılarak DSM-5 kriterlerine göre depresif bozukluklar tanı kategorisinden bir tanı konulmuş konmuş 90'ı kadın, 27'si erkek toplam 117 hasta ve yaş ve cinsiyet yönünden benzer toplam 59 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Okur-yazar olmak
3. Hastaların DSM 5'e göre Depresif Bozukluklar tanı kategorisinden bir tanı almış olması
4. Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Dışlama kriterleri:

1. Muayene sonucunda mentalretardasyon tanısı almak
2. Kognitif fonksiyonları etkileyen nörolojik hastalık tanısı almış olmak
3. Kronik metabolik hastalık tanısı almış olmak
4. İletişimi engelleyecek işitme ve görme kusurunun olması
5. Stabil olmayan veya akut tıbbi durumların varlığı,
6. Gebelik olması
7. Hastalar için komorbid psikiyatrik tanı varlığı, sağlıklı gönüllüler için halihazırda aktif psikiyatrik bozukluğunun olması

3. 2. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, değerlendirilmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu'na sunulmuş olup 04.03.2021 tarihindeki toplantıda değerlendirilerek B.30.2.ATA.0.01.00/80 sayı numarası ile bilimsel ve etik açıdan

sakinca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir.

3. 3. Veri Toplama Gereçleri

3.3.1. Sosyodemografik Veri Toplama Formu

Çalışmaya katılanların sosyodemografik ve klinik bilgilerini edinmeye yönelik, araştırmacı tarafından hazırlanmış bir form. Katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, aylık gelir, medeni durumu, çocuk sayısı, yaşadığı yer, eğitim durumu, tıbbi hastalık öyküsü, tıbbi ilaç kullanımı, ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü, geçmiş suisid girişimleri, geçmiş psikiyatrik hastalık tanıları ve tedavileri, sigara, alkol ve madde kullanım öyküsü, egzersiz durumlarına yönelik sorular içeren form, görüşmeci tarafından uygulanmıştır.

3.3.2. DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinisyen için (SCID-5-CV)

First ve arkadaşları tarafından geliştirilen görüşmeci tarafından uygulanan yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Toplam 10 modülden oluşan ölçekte, 32 tanısal kategori ayrıntılı tanı ölçütleriyle, 16 tanısal kategori ise araştırmacı sorularıyla yer almaktadır. Çalışmaya katılacak hastaların tanılarını doğrulamak ve eşlik eden psikiyatrik tanı varlığını araştırmak amacıyla kullanılmaktadır (118). Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması, geçerlilik ve güvenirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (119).

3.3.3. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)

Bu ölçek depresyon tanısı olan hastalarda depresif belirtilerin şiddetini ölçmek amacıyla Hamilton tarafından geliştirilmiştir (120). Hamilton tarafından geliştirildiğinde 17 maddeli olarak oluşturulmuş sonraki dönemlerde bazı maddeler daha eklenerek 21 ve 24 maddeli ölçekler geliştirilmiştir. İş ve aktivitelerde yitim, depresif mizaç, retardasyon, özkıyım, genel somatik belirtiler, ajitasyon, içgörü, iştah ve kilo kaybı, gastrointestinal belirtiler, hipokondriak belirtiler, uykusuzluk ve anksiyete

gibi alt grupları vardır. Türkçe geçerlik ve 35 güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (121).

3.3.4. Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A)

Hamilton tarafından (1959) geliştirilen, araştırmacı tarafından uygulanan bir ölçektir. Anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılır. Hem ruhsal hem bedensel belirtileri sorgulayan ölçek 14 maddeden oluşmaktadır. Sekiz maddenin toplamı somatik alt skoru, altı maddenin toplamı ise psişik alt skoru verir (122). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılmıştır (123).

3.3.5. Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Sürümü (WHOQOL-BREF TR)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kişinin iyilik halini ölçen ve kültürler arası karşılaştırmalara olanak veren geniş kapsamlı bir ölçektir. Dünya çapında 15 merkezde yapılan pilot çalışmalar sonucu, 100 soruluk WHOQOL-100 ve arasından seçilen 26 sorudan oluşan WHOQOL-BREF oluşturulmuştur. WHOQOL-BREF ölçeği, biri genel algılanan yaşam kalitesi, diğeri algılanan sağlık durumunun sorgulandığı iki soruyla birlikte toplam 26 soru, fiziksel, psikolojik, sosyal ilişkiler ve çevresel alanlar olmak üzere 4 alandan meydana gelmiştir (124). WHOQOL-BREF'in Türkçe uyarlama çalışmaları Eser ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (125).

3.3.6. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ)

Rosa ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu ölçek 24 maddeden oluşan, görüşmecinin uyguladığı ve derecelendirme yaptığı bir ölçektir. Dörtlü likert tipi değerlendirme sağlamaktadır. Altı boyuttan oluşur: özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişiler arası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri. Yüksek puan kötü işlevselliği göstermektedir (126). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve Uykur tarafından yapılmıştır (127).

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Serum örneklerinde irisin düzeyleri ELK BİOtechnology marka (Cat No: ELK6625, ELK Biotechnology Co., Ltd, Hubei, China), adropin düzeyleri ELK BİOtechnology marka (Cat No: ELK6444, ELK Biotechnology Co., Ltd, Hubei, China), preptin düzeyleri ELK BİOtechnology marka (Cat No: ELK4859, ELK Biotechnology Co., Ltd, Hubei, China) ELİSA kiti ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Tüm numuneler çift çalışıldı ve ortalamaları alınarak istatistik analiz yapıldı. Kitlerin intra ve interassay CV'leri <%10 idi.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizleri SPSS 26.0 (SPSS, Chicago, IL, United States) programı kullanılarak yapıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t-testi (independent-testi, Student t testi), ANOVA ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon, pearson ve spearman korelasyon analizleri ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (mean $\pm$ SS) ve minimum-maksimum olarak verildi. Gruplar arasındaki anlamlı farklılık için $p < 0.05$ değeri kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne Temmuz 2021- Şubat 2022 tarihleri arasında başvuran, ayaktan tedavi ve takipleri sürdürülen, SCID-5 yapılarak DSM-5 kriterlerine göre depresif bozukluklar tanı kategorisinden bir tanı konulmuş konmuş 90'ı kadın, 27'si erkek toplam 117 hasta ve yaş ve cinsiyet yönünden benzer toplam 59 sağlıklı gönüllüden oluşmak üzere toplam 176 farklı numuneden oluşmaktadır.

Grupların Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızdaki depresif bozukluk grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ($p=0.972$) ve cinsiyet ($p=0.923$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı, yapılan istatistiksel analiz sonucunda gösterildi. Depresif bozukluk grubu 90 kadın (%76,1), 27 erkek (%23,1) katılımcıdan oluşurken sağlıklı kontrol grubu 45 kadın (%76,3), 14 erkek (%23,7) katılımcıdan oluşmaktaydı. Depresif bozukluk grubunun yaş ortalaması $35,02\pm12,93$, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $34,64\pm12,36$ olarak hesaplandı.

Medeni durum açısından gruplar karşılaştırıldığında depresif bozukluk grubunda 63 katılımcının evli (%53,8), 36 katılımcının bekar (%30,8), 18 katılımcının da diğer (Boşanmış/Dul/ayrı yaşıyor) (%15,4) olduğu, sağlıklı kontrol grubunda 29 katılımcının evli (%49,2), 29 katılımcının bekar (%49,2), 1 katılımcının da Diğer (Boşanmış/Dul/ayrı yaşıyor) (%1,7) olduğu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,005$).

Gruplar yaşadığı yer açısından karşılaştırıldığında depresif bozukluk grubunda 6 katılımcının köyde (%5,1), 18 katılımcının ilçede (%15,4), 93 katılımcının il merkezinde (79,5) yaşadığı, sağlıklı kontrol grubunda 2 katılımcının köyde (%3,4), 1 katılımcının ilçede (%1,7), 56 katılımcının il merkezinde (%94,9) yaşadığı gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p=0,017$).

Gruplar eğitim durumu açısından karşılaştırıldığında depresif bozukluk grubunda 39 katılımcının (%33,9) 0-8 yıl eğitim aldığı, 31 katılımcının (%26,5) 9-12 yıl eğitim aldığı, 40 katılımcının (%34,2) 12-16 yıl eğitim aldığı, 7 katılımcının (%6) 16 yıl üzerinde eğitim aldığı, sağlıklı kontrol grubunda 7 katılımcının (%11,9) 0-8 yıl eğitim

aldığı, 13 katılımcının (%22) 9-12 yıl eğitim aldığı, 20 katılımcının (%33,9) 12-16 yıl eğitim aldığı, 19 katılımcının (%32,2) 16 yıl üzerinde eğitim aldığı, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p=0,0001$).

Gruplar çalışma durumu açısından karşılaştırıldığında depresif bozukluk grubunda 28 katılımcının düzenli çalıştığı (%45,9), 2 katılımcının düzensiz çalıştığı (%1-7), 48 katılımcının ev hanımı olduğu (%41), 23 katılımcının öğrenci olduğu (%19,7), 5 katılımcının emekli olduğu (%4,3), 11 katılımcının işsiz olduğu (%9,4), sağlıklı kontrol grubunda 41 katılımcının düzenli çalıştığı (%69,59), 6 katılımcının ev hanımı olduğu (%10,2), 11 katılımcının öğrenci olduğu (%18,6), 1 katılımcının emekli olduğu (%1,7) gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p=0,0001$).

Gruplar aylık gelirleri açısından karşılaştırıldığında depresif bozukluk grubunda 18 (%15,4) katılımcının gelirinin 2500 TL'nin altında olduğu, 52 (%44,4) katılımcının gelirinin 2500-5000 TL arasında olduğu, 47(%42,2) katılımcının gelirinin 5000 TL'nin üzerinde olduğu, 3 (%5,1) katılımcının gelirinin 2500 TL'nin altında olduğu, 19 (%32,2) katılımcının gelirinin 2500-5000 TL arasında olduğu, 37 (%62,7) katılımcının gelirinin 5000 TL'nin üzerinde olduğu, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p=0,01$).

Depresif bozukluk grubunda 34 (%29,1) katılımcının en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu, 83 (%70,9) katılımcının intihar girişiminde bulunmadığı, sağlıklı kontrol grubunda hiçbir katılımcının intihar girişiminde bulunmadığı, intihar girişiminin depresif bozukluk grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0,0001$).

Gruplar ailede psikiyatrik hastalık öyküsü açısından karşılaştırıldığında depresif bozukluk grubunda 42 (%35,9) katılımcının ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu, 75 (%64,1) katılımcının ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olmadığı, sağlıklı kontrol grubunda 11 (%18,6) katılımcının ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu, 48 (%81,4) katılımcının ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olmadığı, ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün depresif bozukluk grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0,019$).

Gruplar egzersiz durumu açısından karşılaştırıldığında depresif bozukluk grubunda 45 (%35,5) katılımcının egzersiz yaptığı , 72 (%64,5) katılımcının egzersiz

yapmadığı, sağlıklı kontrol grubunda 34 (%57,6) katılımcının egzersiz yaptığı, 25 (%42,4) katılımcının düzenli egzersiz yapmadığı, egzersiz yapmanın sağlıklı kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0,016$).

Gruplar arasında tıbbi ek ilaç kullanımı ($p=0,463$), tıbbi ek hastalık ($p=0,463$), sigara kullanımı ($p=0,942$), alkol kullanımı ($p=0,496$), açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 3. Grupların Sosyodemografik Verileri

Sosyodemografik Özellikler	Depresif Bozukluk Grubu (n=117)	Kontrol Grubu (n=59)	p
1.Yaş	18-65 (min-max)	19-65 (min-max)	0,972
a.Mean	35,02±12,93	34,64±12,36	
2.Cinsiyet			
a.Kadın	90(%76,9)	45(%76,3)	0.923
b.Erkek	27(%23,1)	14(%23,7)	
3.Medeni Durum			0,005*
a.Evli	63(%53,8)	29(%49,2)	
b.Bekar	36(%30,8)	29(%49,2)	
c.Diğer (Boşanmış/Dul/ayrı yaşıyor)	18(%15,4)	1(%1,7)	
4.Yaşadığı Yer			0,017*
a.Köy	6(%5,1)	2(%3,4)	
b.İlçe	18(%15,4)	1(%1,7)	
c.İl Merkezi	93(79,5)	56(%94,9)	
5.Eğitim Durumu			0.0001*
a.0-8	39(%33,9)	7(%11,9)	
b.9-12	31(%26,5)	13(%22)	
c.12-16	40(%34,2)	20(%33,9)	
d.>16	7(%6)	19(%32,2)	
6.Çalışma Durumu			0,0001*
a.Düzenli Çalışan	28(%45,9)	41(%69,59)	
b.Düzensiz Çalışan	2(%1,7)	0(%0)	
b.Ev hanımı	48(%41)	6(%10,2)	
c.Öğrenci	23(19,7)	11(%18,6)	
d.Emekli	5(%4,3)	1(%1,7)	
e.Çalışmıyor	11(%9,4)	0(%0)	

Tablo 3. (Devamı)

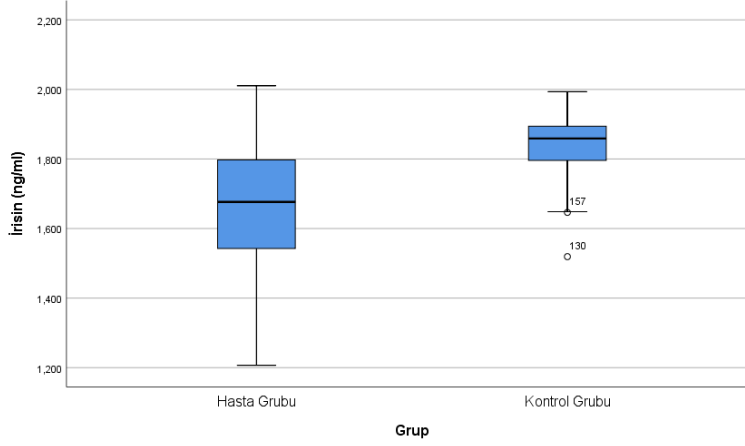
7.Aylık gelir			0,010*
a.<2500 TL	18(%15,4)	3(%5,1)	
b.2500-5000 TL	52(%44,4)	19(%32,2)	
c.>5000 TL	47(%42,2)	37(%62,7)	
8.Tıbbi Ek Hastalık			0,463
a.Var	0(%0)	0(%0)	
b.Yok	115(%100)	59(%100)	
9.Tıbbi Ek İlaç Kullanımı			
a.Var	2 (%2,6)	0(%0)	0,463
B.Yok	115(%97,4)	59(%100)	
10.Ailede Psikiyatrik Öykü			0,019*
a.Var	42(%35,9)	11(%18,6)	
b.Yok	75(%64,1)	48(%81,4)	
11. İntihar Öyküsü			0,0001*
a.Var	34(%29,1)	0(%0)	
b.Yok	83(%70,9)	59(%100)	
12.Sigara Kullanımı			0,942
a.Var	41(%35)	21(%34,6)	
b.Yok	76(%65)	38(%64,4)	
13.Alkol Kullanımı			0,496
a.Var	8(%6,8)	2(%92,3)	
b.Yok	109(%3,4)	57(%96,6)	
14.Egzersiz Durumu			0,016*
a.Egzersiz Yapan	45(%35,5)	34(%57,6)	
b.Egzersiz Yapmayan	72(%64,5)	25(%42,4)	

Tablo 4. Depresyon alt tiplerinin kişi sayıları ve hasta grubu içerisindeki yüzdeleri

Sınıflandırılmamış	58 (%49,6)
Anksiyeteli	36 (%30,8)
Melankolik	11 (%9,4)
Atipik	6 (%5,1)
Bipolar Depresyon	6 (%5,1)
Toplam	117(%100)

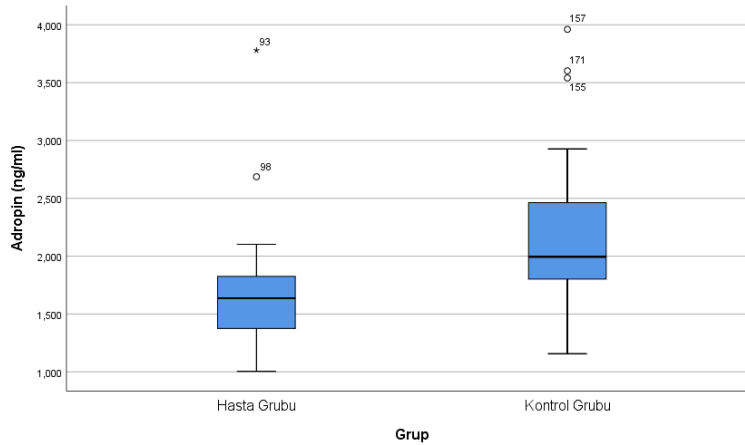
4.2. Grupların İrisin, Adropin ve Preptin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Depresyon hastaları grubu ve sağlıklı kontrol grubu irisin seviyeleri analiz edildi. Depresyon hastaları grubunda irisin seviyesi min. 1,20 ng/ml max. 2,01 ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda min. 1,51 ng/ml max 1,99 ng/ml bulundu. İrisin seviyelerinin depresyon hastaları grubundaki düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,0001$, hasta grubu mean rank=70,25, kontrol grubu mean rank=124,69) (Şekil 1).



Şekil 1. Hasta grubu ve kontrol grubunda irisin seviyeleri

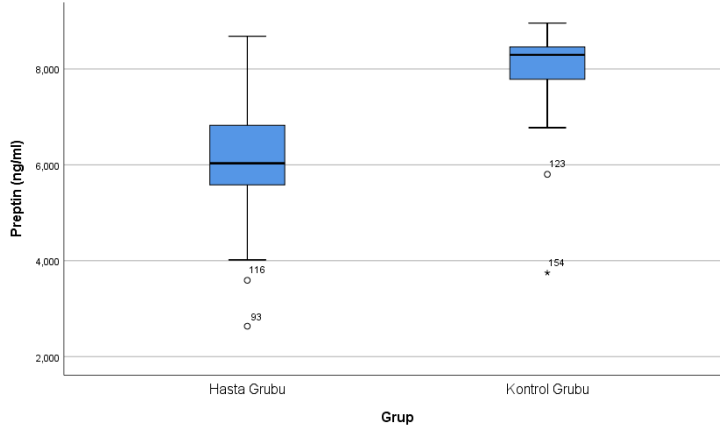
Depresyon hastaları grubu ve sağlıklı kontrol grubu adropin seviyeleri analiz edildi. Depresyon hastaları grubunda adropin seviyesi $1,62\pm0,36$ ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda $2,13\pm0,56$ ng/ml bulundu. Adropin seviyelerinin depresyon hastaları grubundaki düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,0001$) (Şekil 2).



Şekil 2. Hasta grubu ve kontrol grubunda adropin seviyeleri

Depresyon hastaları grubu ve sağlıklı kontrol grubu preptin seviyeleri analiz edildi. Depresyon hastaları grubunda preptin seviyesi min. 2,63 ng/ml, max. 8,68ng/ml,

sağlıklı kontrol grubunda min. 3,74 ng/ml max 8,98 ng/ml bulundu. Preptin seviyelerinin depresyon hastaları grubundaki düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,0001$, hasta grubu mean rank=66,49, kontrol grubu mean rank=132,15) (Şekil 3).



Şekil 3. Hasta grubu ve kontrol grubunda preptin seviyeleri

4.3. Grupların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Gruplar WHOQOL-BREF TR puanları açısından karşılaştırıldığında depresyon hastaları grubunun WHOQOL-BREF TR puanları $73,77\pm16,30$, sağlıklı kontrol grubunun WHOQOL-BREF TR puanları $103,66\pm12,22$ olarak bulundu. WHOQOL-BREF TR puanlarının depresyon hastaları grubundaki düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Gruplar KİDÖ puanları açısından karşılaştırıldığında depresyon hastaları grubunun KİDÖ puanları min. 14 max. 66, sağlıklı kontrol grubunun KİDÖ puanları min. 0, max. 18 olarak bulundu. KİDÖ puanlarının depresyon hastaları grubundaki yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$ hasta grubu mean rank=117,94, kontrol grubu mean rank=30,11).

Depresyon hastaları grubunda HAM-D puanları ve WHOQOL-BREF TR puanları arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre HAM-D puanları ve WHOQOL-BREF TR puanları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0,0001$, $r=-0,359$).

Depresyon hastaları grubunda HAM-D puanları ve KİDÖ puanları arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna

göre HAM-D puanları ve KİDÖ puanları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0,0001$, $r=351$).

4.4. Depresyon Alt Tiplerinde İrisin, Preptin ve Adropin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Depresyon alt tiplerinde irisin seviyeleri karşılaştırıldığında sınıflandırılmamış grupta min. 1,20 ng/ml, max. 1,99 ng/ml (mean rank=57,22), anksiyeteli grupta min. 1,24 ng/ml, max. 2,01 ng/ml (mean rank=65,10), melankolik grupta min. 1,21 ng/ml, max. 1,86 ng/ml (mean rank=42,68), atipik grupta min. 1,61 ng/ml, max. 1,91 ng/ml (mean rank=74,75), bipolar grupta min. 1,21 ng/ml, max. 1,94 ng/ml (mean rank=53,83) olarak bulundu. Gruplar arasında irisin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Depresyon alt tiplerinde adropin seviyeleri karşılaştırıldığında sınıflandırılmamış grupta $1,58\pm0,30$ ng/ml, anksiyeteli grupta $1,69\pm0,44$ ng/ml, melankolik grupta $1,57\pm0,48$ ng/ml, atipik grupta $1,60\pm0,17$ ng/ml, bipolar grupta $1,59\pm0,22$ ng/ml olarak bulundu. Gruplar arasında adropin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Depresyon alt tiplerinde preptin seviyeleri karşılaştırıldığında sınıflandırılmamış grupta min. 4,58 ng/ml, max. 8,43 ng/ml (mean rank=54,83), anksiyeteli grupta min. 2,63 ng/ml, max. 8,68 ng/ml (mean rank=65,25), melankolik grupta min. 4,32 ng/ml, max. 8,43 ng/ml (mean rank=65,27), atipik grupta min. 4,13 ng/ml, max. 8,49 ng/ml (mean rank=62,83), bipolar grupta min. 3,59 ng/ml, max. 8,36 ng/ml (mean rank=46,50) olarak bulundu. Gruplar arasında irisin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

4.5. Depresyon Alt Tiplerinde Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

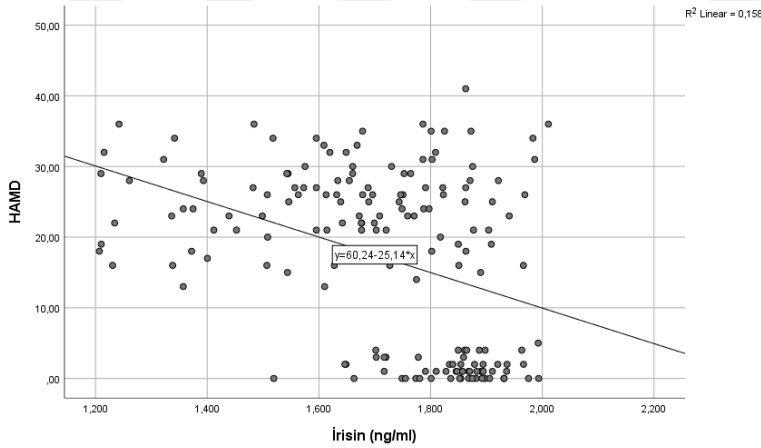
Depresyon alt tiplerinde WHOQOL-BREF TR puanları karşılaştırıldığında sınıflandırılmamış grupta $77,91\pm15,11$, anksiyeteli grupta $69,83\pm17,24$, melankolik grupta $63,63\pm13,10$, atipik grupta $79,00\pm10,91$, bipolar grupta $70,83\pm20,90$ olarak bulundu. Gruplar arasında WHOQOL-BREF TR puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Depresyon alt tiplerinde KİDÖ puanları karşılaştırıldığında sınıflandırılmamış grupta min,16 max. 61 (mean rank=53,83), anksiyeteli grupta min.16, max. 66 (mean rank=60,89), melankolik grupta min.35, max.58 (mean rank=87,05), atipik grupta min. 22, max. 42 (mean rank=31,08), bipolar grupta min. 27, max. 55 (mean rank=79,00) olarak bulundu. Melankolik ve bipolar grupta KİDÖ puanları diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p=0,004$)

4.6. İrisin, Preptin ve Adropin Seviyelerinin Ölçek Puanlarıyla Karşılaştırılması

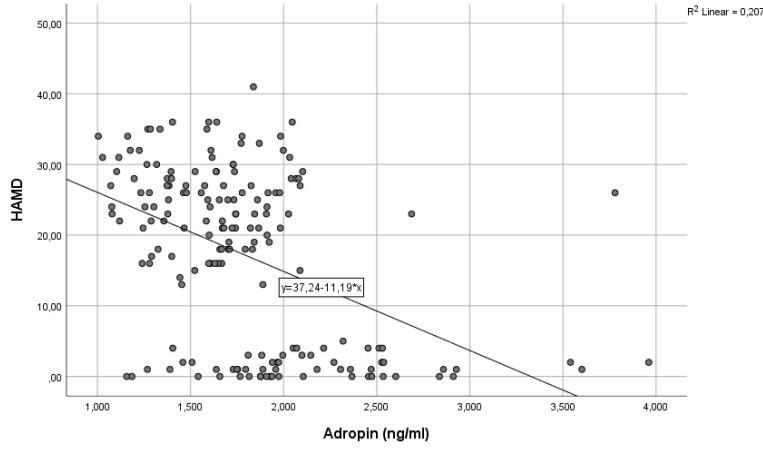
Serum adropin seviyeleri ile irisin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir korelasyon belirledik ($p=0,006$, $r=0,207$). Serum adropin seviyeleri ile preptin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir korelasyon belirledik ($p=0,001$, $r=0,251$). Serum irisin seviyeleri ile preptin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir korelasyon belirledik ($p=0,001$, $r=0,415$).

HAM-D puanları ile serum irisine seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı negatif bir korelasyon belirledik ($p=0,001$, $r=-0,386$) (Şekil 4).



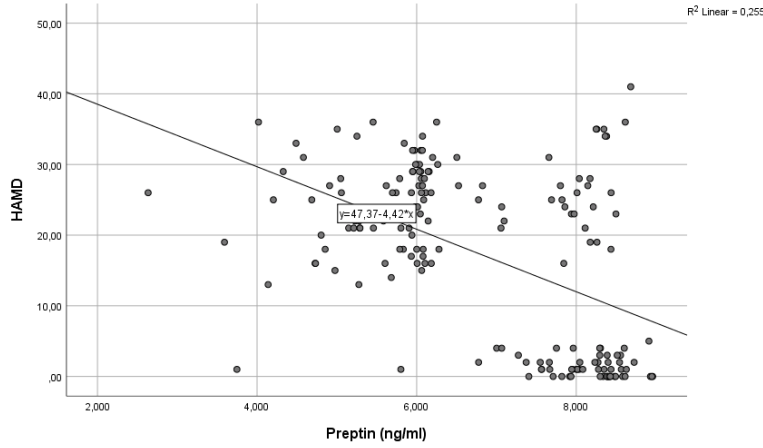
Şekil 4. HAM-D skorları ve irisin seviyeleri

HAM-D puanları ile serum adropin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı negatif bir korelasyon belirledik ($p=0,001$, $r=-0,418$) (Şekil 5).



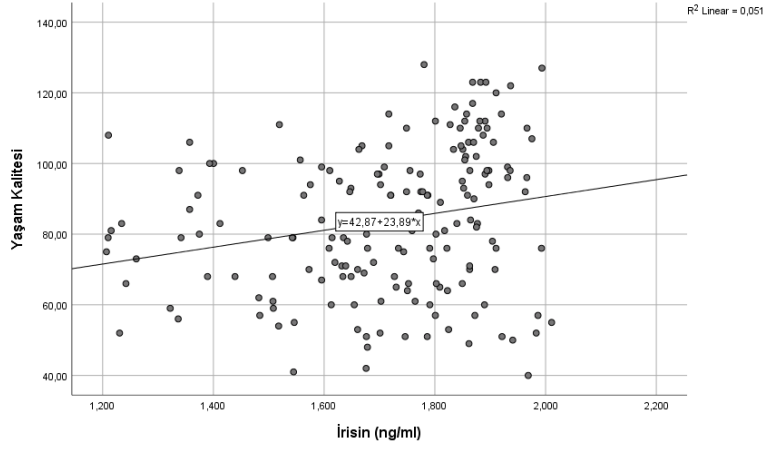
Şekil 5. HAM-D skorları ve adropin seviyeleri

HAM-D puanları ile serum preptin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı negatif bir korelasyon belirledik ($p=0,001$, $r=-0,431$) (Şekil 6).



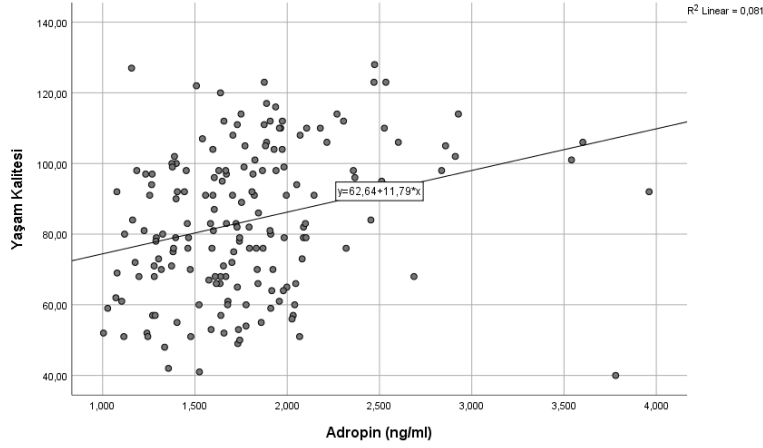
Şekil 6. HAM-D skorları ve preptin seviyeleri

WHOQOL-BREF TR puanları ile serum irisine seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir korelasyon belirledik ($p=0,003$, $r=0,225$) (Şekil 7).



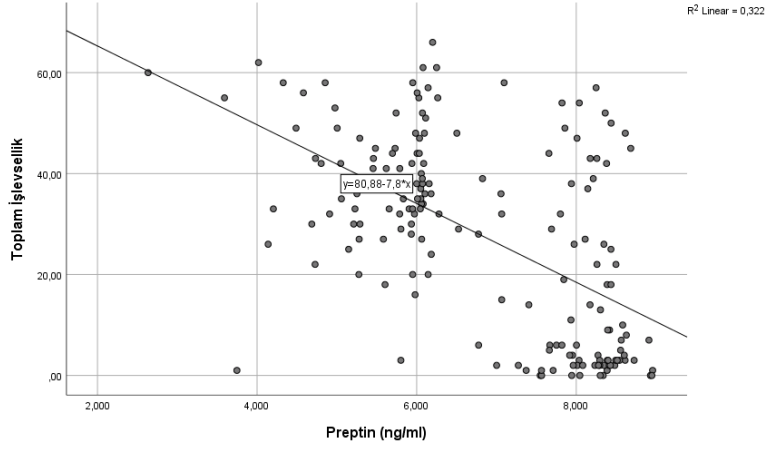
Şekil 7. Yaşam kalitesi puanları ve irisin seviyeleri

WHOQOL-BREF TR puanları ile serum adropin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir korelasyon belirledik ($p=0,001$, $r=0,285$) (Şekil 8).



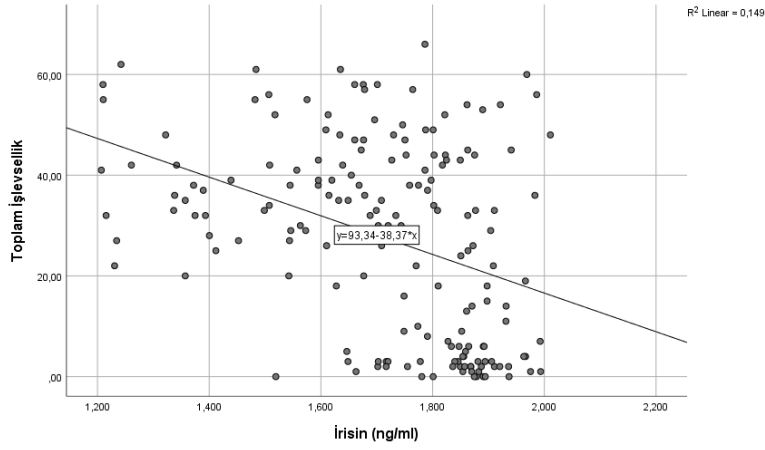
Şekil 8. Yaşam kalitesi puanları ve adropin seviyeleri

WHOQOL-BREF TR puanları ile serum preptin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir korelasyon belirledik ($p=0,001$, $r=0,357$) (Şekil 9).



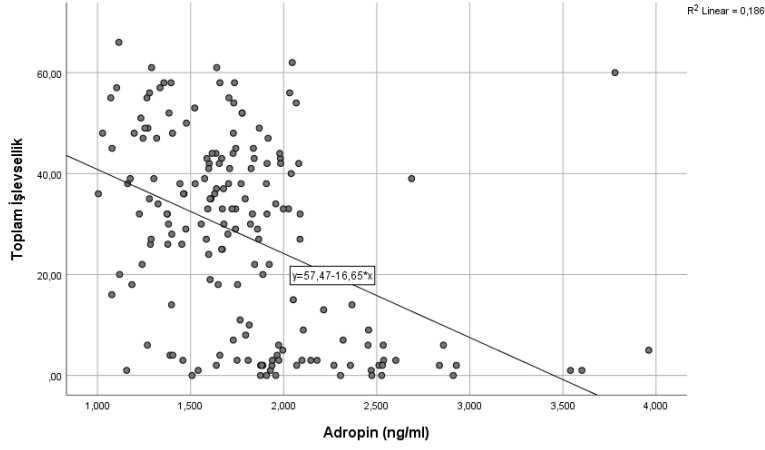
Şekil 9. Yaşam kalitesi puanları ve preptin seviyeleri

KİDÖ puanları ile serum irisine seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı negatif bir korelasyon belirledik ($p=0,001$, $r=0,387$) (Şekil 10).



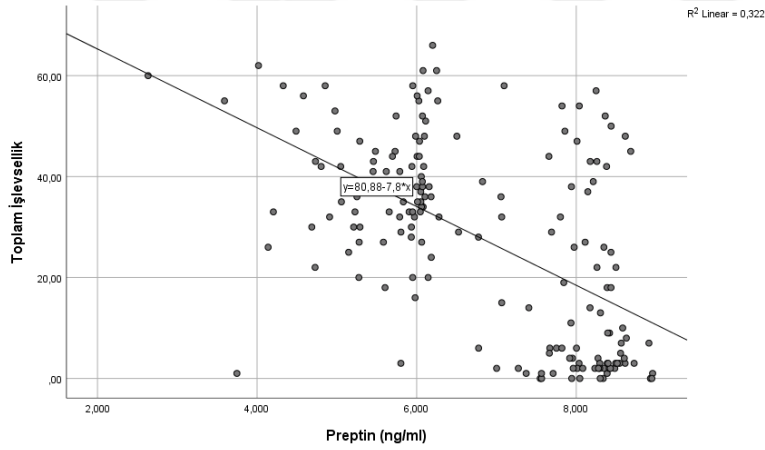
Şekil 10. Toplam işlevsellik puanları ve irisin seviyeleri

KİDÖ puanları ile serum adropin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı negatif bir korelasyon belirledik ($p=0,003$, $r=0,431$) (Şekil 11).



Şekil 11. Toplam işlevsellik puanları ve adropin seviyeleri

KİDÖ puanları ile serum preptin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı negatif bir korelasyon belirledik ($p=0,003$, $r=0,567$) (Şekil 12).



Şekil 12. Toplam işlevsellik puanları ve preptin seviyeleri

5. TARTIŞMA

Depresyon hastalarında; tanı, tedavi, prognoz tahminleri için güvenilir bir geçerlilik ölçütü ve biyobelirteç olarak araştırılmış birçok molekül bulunmaktadır. Ancak henüz bu amaçla kullanılan bir molekül bulunmamaktadır. Çalışmamızda yeni aday olarak sayılabilecek irisin, adropin ve preptin hormonlarını inceledik. Özellikle enerji homeostazında rol alan bu hormonların depresyonla ve metabloik hastalıklarla ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Araştırmamızı çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 117 depresyon hastası ve 59 yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol ile gerçekleştirdik. Çalışmamızda depresyonun etiyolojisiyle ilişkili olabileceğini düşündüğümüz irisin, adropin ve preptin hormonunu depresyon hastalarını alt gruplara ayırarak değerlendirmeyi, ayrıca yaşam kalitesi ve işlevsellikle ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik. Çalışmamızda depresyon hastalarında serumdaki irisin, adropin ve preptin seviyelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olabileceğini istatistiksel olarak anlamlı bulduk. İrisin, preptin ve adropin seviyelerinin birbirleriyle pozitif ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıydı. İrisin, preptin ve adropin seviyelerinin yaşam kalitesi ölçeği puanları ile pozitif, HAM-D ve KİDÖ puanları ile negatif ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıydı.

İrisin, adropin ve preptinin depresyon ile ilişkisi ile ilgili çalışmalar çok az sayıdadır. Ancak bazı çalışmalarda bu moleküller ve depresyon arasındaki ilişki bildirilmiştir (104). 209 hasta ve 101 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada depresyon ile komorbid koroner kalp hastalığı (KKH) olan hastalarda irisin, adropin, preptin ve BDNF konsantrasyonlarındaki değişiklikler değerlendirilmiş ve depresyonu olan hastalarda irisin, adropin, preptin ve BDNF düzeyleri hem depresyonu olmayan hastalara hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş (104). Ayrıca bu çalışmada KKH hastalarında depresyon oluşumuna ilişkin risk faktörlerini belirlemek amacıyla irisin, adropin, preptin ve BDNF için çoklu lojistik regresyon modeli kullanılmış; irisin serum düzeylerinin KKH'de depresyon oluşumuna katkıda bulunmada önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır (104). Bu çalışmada depresyonu değerlendirmek için kullanılan Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9) skoru ile irisin, adropin, preptin, BDNF serum seviyeleri arasındaki korelasyonu değerlendirildiğinde, sırasıyla

PHQ-9 skoru ile irisin, adropin ve BDNF arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuş (104). Çalışmamızda depresif bozukluk hasta grubunun kontrol grubuna göre irisin, preptin ve adropin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük göstermesi dikkat çekicidir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızın sonuçları irisin, adropin ve preptinin depresif bozukluk ile ilişkili bir biyobelirteç veya terapötik hedef olarak araştırılmasını destekleyebilir. İskemik serebrovasküler olay (SVO) geçiren hastalarla yapılan bir çalışmada SVO sonrası depresyon gelişen hastalarda irisin düzeyleri depresyon gelişmeyen hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (128). Ayrıca bu çalışmada irisin seviyelerindeki azalmanın, iskemik SVO sonrası MDB gelişme riskini öngörmede güçlü bir biyolojik belirteç olarak değerlendirilebileceği ve irisinin ileri çalışmalarla iskemik inme hastalarda MDB için terapötik bir hedef olarak kullanılabileceğinin araştırılması gerektiği belirtilmektedir (128). Bipolar depresyon ve unipolar depresyon hastalarında irisin seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada irisin seviyeleri gruplar arasında anlamlı değişkenlik göstermezken, unipolar depresyon hastalarında irisin seviyeleri ile HAM-D puanları, hastalık süresi ve depresif atak sayısı arasında negatif anlamlı bir ilişki saptanmıştır (129). Bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde çalışmamızda da HAMD skorlarıyla irisin seviyeleri arasındaki negatif ilişki varlığının gösterilmesi, irisin düzeylerinin depresif epizodun şiddetini gösteren biyolojik bir belirteç olma olasılığını gündeme getirebilir. Ancak irisinin kan düzeyi çok çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (130).

İrisin, farelerde ve insanlarda yapılan egzersizle indüklenir. İrisin, beyaz yağ dokusu içinde termojenik kahverengi adipositlerin oluşumu olarak tanımlanan beyaz yağ dokusunun “kahverengileşmesini” indüklediği ve bunun enerji harcamasını artıran bir süreç olduğu öne sürülmüştür (131). İrisin kısmen PPAR- α ekspresyonunu artırarak, termojenezi ve dolayısıyla iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda enerji harcamasını artıran mitokondriyal ayrılmayan proteinin (UCP)1 ekspresyonunu indükler (132, 133). İrisin, enerji harcamasını, glukoz alımını ve glikojenolizi teşvik ederek ve glukoneogenezi, adipogenezi ve lipid birikimini azaltarak glukoz homeostazı ve insülin duyarlılığı üzerinde potansiyel birçok olumlu etkiye sahiptir (134, 135). . Bu etki metabolik profili iyileştiriyor gibi görüldüğünden, irisin, en azından egzersizle düzeldiği bilinen metabolik hastalıkların tedavisi için umut verici bir terapötik hedef olarak ortaya çıkmaktadır (132). Adropin lipid metabolizmasının düzenlenmesinde

görev alan bir metabolik hormondur (13). Adropinin metabolizmadaki rolü, sentetik peptit ile tedavinin, fare obezite modellerinde gözlenen glukoz homeostazını, karaciğer yağlanmasını ve dislipidemiye iyileştirdiği gözlemiyle desteklenmektedir (13). Ek olarak, daha düşük adropin seviyeleri, farelerde olduğu kadar insanlarda da insülin direnci ile ilişkilendirildi (136). Dolaşımdaki yüksek miktarda adropinin, metabolik strese yanıt olarak ortaya çıkan insülin direncini azalttığı gösterildi (137). Pro IGF II'nin bir türevi olan preptin, insülin ailesinin en son üyesi olarak kabul edilir (106). DM hastalarında preptin düzeylerinin normal bireylere göre daha yüksek olduğu ve plazma preptin düzeylerinin diyastolik kan basıncı, trigliserid, total kolesterol ve HbA1c ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (109). Epidemiyolojik çalışmalar, depresyonun metabolik sendrom bileşenleriyle, yani visceral obezite, dislipidemi, insülin direnci ve hipertansiyon ile birlikte ortaya çıktığını tutarlı bir şekilde göstermiştir (138). Bu ilişkinin nedenleri, visceral yağlanma ve insülin direncinde artışa neden olan depresyonlu kişilerdeki sağlıksız yaşam tarzlarına, adrenokortikal ve otonom sinir sistemindeki düzensizliklere bağlanmaktadır (139, 140). İrisin, adropin ve preptininin metabolizmadaki kritik rolleri göz önüne alındığında, irisin, adropin, preptin ve depresif hastalardaki metabolik değişikliklerin incelenmesi metabolik bozukluklar ve depresyon arasındaki ilişkinin daha iyi açıklanması açısından önemli sonuçlar verebilir.

Beyinde yaygın olarak bulunan Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)'nin, sinaptik fonksiyon ve nöronal hayatta kalmada kritik bir rolü olduğu bilinmektedir (141). İrisin, BDNF üretiminin yukarı akış aracısıdır ve BDNF ekspresyonunu tetikler (142). Periferden egzersize bağlı olarak FNDC5/irisin salınımının artışı, nöronlarda FNDC5/irisin artışının yanı sıra nöronda BDNF üretiminin artmasıyla sonuçlanır (142). BDNF, dopamin-3 sinyal yollarını kontrol eder, dopaminin beyin üzerindeki etkisini düzenler (143, 144) ayrıca amigdala, prefrontal korteks ve hipokampusta sinaptik plastisiteyi ve nörojenez modüle eder (145, 146). BDNF'nin uzun vadeli güçlenme (long term potentiation-LTP) 'yi indüklediği ve sinaptik bağlantıların gücünü arttırdığı Yan et al. çalışmasında gösterilmiştir (147). Bu bulgular beyinde, BDNF ile mezokortiko-limbik sistem arasındaki bağlantıyı gösterirken beyin devrelerinde BDNF'nin önemini belirtir (147). Ayrıca, BDNF, hipokampal nörojenesis ve hipokampal sinir devresi için de gereklidir (148, 149). BDNF'nin LTP'nin yanı sıra öğrenme ve hafıza işlevinde de önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (150, 151). İrisinin, fare

embriyonik kök hücrelerinde nöral farklılaşma için gerekli olduğu gösterilmiştir (152). Bilişsel belirtiler depresyonda sıklıkla görülmektedir (6). Depresif belirtilerin şiddetiyle bilişsel işlevlerde bozulma arasındaki pozitif ilişki bazı çalışmalarda gösterilmiştir (153, 154). Bu açıdan bakılacak olursa BDNF ile irisin arasındaki pozitif ilişkinin depresyondaki bilişsel bozulmaya katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Son çalışmalar, irisin-BDNF ekseninin öğrenme ve hafıza işlevini güçlendirebileceğini (155, 156) aynı zamanda duygudurum bozukluklarını ve kaygıyı iyileştirebileceğini (157, 158) göstermiştir. Depresif hastalarda irisin seviyelerinin düşük bulunması ve irisinin bilişsel işlevlerdeki rolü göz önüne alındığında irisin hormonu ilerde bu ilişkinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedaviler bulunmasına öncülük edebilir.

Tıbbi olarak sağlıklı olan depresyon hastalarının, artan proinflatuar sitokinler, artan akut faz proteinleri, artan kemokin ve adezyon molekülleri ekspresyonu ile kendini gösteren, aktive inflammatuar yollara sahip oldukları tekrar tekrar gözlemlenmiştir (159-162). Depresyon ve inflamasyon arasındaki ilişkiye dair kuvvetli kanıtlar olmakla birlikte bu ilişki majör depresyon kriterlerini karşılamayan hafif depresif semptomlar bağlamında bile belirgindir (163). Yorgunluk, uykusuzluk ve öfke ve/veya düşmanlık gibi depresyonla ilişkili tek semptomlar bile, sağlıklı bireylerde inflammatuar aktivasyonun kanıtlarıyla ilişkilendirilmiştir (164, 165). Veriler giderek artan bir şekilde inflammatuar süreçlerin şu anda mevcut olan antidepresanların terapötik etkilerine katkıda bulunduğunu ve yeni farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi stratejileri için hedefler sağlayabileceğini göstermektedir (166). İrisinin adipoz dokusunun önemli bir bileşeni olan aynı zamanda obezitede pro-inflatuar güçlenme ve makrofaj aktivasyonunda çok önemli bir rol oynayan adipositler üzerinde anti-inflatuar etkilerinin incelendiği bir çalışmada irisin tedavisinin proinflatuar sitokinler, nükleer faktör-kappa B (NF- κ B), tumor nekrozis faktör α (TNF- α) ve IL-6 ekspresyonunu konsantrasyona bağlı bir şekilde baskıladığını gösterildi (167). Bir grup araştırmacı, FNDC5 ekspresyonu ile anti-inflatuar IL-10 arasında pozitif bir korelasyon ve TNF- α seviyeleri ile negatif korelasyon bildirmiştir (84). FNDC5'in proteolitik ürünü olan irisinin, iskemik beyin fare modellerinde Akt / ERK1 / 2 sinyal yolu tarafından TNF- α gibi proinflatuar sitokinlerin salgılanmasını inhibe ederek oksidatif stres kaynaklı nöronal hasarı azalttığı gösterilmiştir (97). Literatürde irisinin

MDB'de varsayıldığı gibi kronik inflamasyon ile ilişkili hastalıkların gelişiminde koruyucu etkisinin olabileceği belirtilmektedir (168).

İskelet kası; yağ dokusu, karaciğer ve kemik dahil olmak üzere diğer dokularla, miyokinler olarak bilinen hormonların salgılanması yoluyla iletişim kurar ayrıca miyokinlerin salgılanma şekli, fiziksel aktivitenin türü ve yoğunluğu ile değişebilir (169). Miyokinlerin tanımlanması, egzersizin metabolik hastalıklar üzerindeki bazı yararlı etkilerinin miyokinler ve diğer sistemlerle etkileşimleri ile ilişkili olabileceği hipotezine yol açmıştır (169). İrisin, ilk olarak Boström ve arkadaşları tarafından tanımlanan yeni bir miyokindir (9). Yapılan araştırmalar egzersizin irisin seviyelerini arttırabileceğini göstermektedir (170). Bir çok çalışmada fiziksel egzersizin antidepresan benzeri etkileri olabileceği tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (171-173). Ayrıca fiziksel egzersizle oluşan bu antidepresan etkilerin oluşmasını sağlayan sinyal yolları hala tam olarak belirlenememiştir. Azalmış seviyeleri duygudurum dalgalanmaları ile ilişkili olan irisinin bu etkiye katkısı olası görünmektedir (174). Fiziksel egzersizin antidepresan etkilerini hipokampusta BDNF düzeylerini arttırabilme özelliğiyle ilişkilendirmektedir (172). İrisinin ventral tegmental alanda ve hipokampusta BDNF ekspresyonunu indükleyebileceğini göstermektedir (175). Bu bilgiler ışığında fiziksel egzersizin antidepresan etkileri BDNF/mTORC1 ve FNDC5/irisin sinyal yolları arasındaki etkileşimlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (173, 176).

Adropinin merkezi sinir sistemindeki rolüne dair kanıtlar sınırlıdır. Bir çalışmada adropini bloklanan hayvanların lokomotor aktivitesinde azalma ve motor koordinasyonunda bozulma olduğu gösterilmiştir (177). Adropin uygulamasının uzamsal öğrenme ve hafıza üzerine etkisinin araştırıldığı bir hayvan çalışmasında adropinin uzamsal bellek performansını önemli ölçüde artırdığı, Akt ve CREB'nin fosforile edilmiş formunun, hipokampusta adropin uygulamasıyla güçlendirildiği, BDNF ekspresyonunun, kontrol grubuna kıyasla adropin grubunda bir artış gösterdiği bulunmuş, sonuç olarak adropinin uzaysal bellek kapasitesi üzerindeki artırıcı etkisinin Akt/CREB/BDNF sinyal yolları aracılığıyla ortaya çıktığı gösterilmiş (178). Vasküler homeostazın ana düzenleyicisi olarak endotel, vazodilatasyon, düz kas hücresi büyümesinin baskılanması ve inflamatuvar yanıtların inhibisyonu gibi bir dizi vazoprotektif etkiye sahiptir (179). Endotel disfonksiyonu yetişkinlerde ateroskleroz gelişmesinin bir öncüsü olmasının yanında depresyonu kardiyovasküler hastalıklarla

(KVH) ilişkilendiren olası bir mekanizma olarak da ilgi çekici olmuştur (179). Endotel fonksiyonu, endotel bağımlı brakial arter akış aracılı dilatasyon (FMD) incelenerek değerlendirilebilir (180). Son kanıtlar, aterosklerozun erken bir evresindeki endotel disfonksiyonu aracılığıyla depresyon-KVH ilişkisine aracılık edilebileceğini ve bu durumun depresyon ile FMD arasındaki ters ilişki tarafından desteklendiğini göstermektedir (181). Bunun yanında zayıf endotelial fonksiyonların diğer belirteçleri olan düşük reaktif hiperemi periferik arteriyel tonometri (RH-PAT) seviyeleri, çözünür doku faktörü (sTF), von Willebrand faktörü (VWF) ve çözünür hücreler arası adezyon molekülü (sICAM)-1 depresyon ile ilişkili bulunmuştur (182, 183). Lovren ve arkadaşları adropin verilen endotel hücrelerinin daha fazla proliferasyon, göç ve kılcal benzeri tüp oluşumunun yanı sıra daha az geçirgenlik ve daha az TNF-alfa kaynaklı apoptoz gösterdiğini bildirdiler (101). Ek olarak, adropinin potansiyel olarak endoteliumu koruma kapasitesine sahip olabileceğini savundular (101). Adropin bu işlevini muhtemelen vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 2 (VEGFR2), fosfatidilinositol 3-kinaz, AKt ve VEGFR2 hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz yolları yoluyla endotelial NO sentaz ekspresyonunun yukarı regülasyonu ile yerine getirmektedir (101). Bir çalışmada esansiyel hipertansiyonlu hastalarda plazma preptin düzeylerinin düştüğünü, karotis aterosklerotik plakları olan hastalarda önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiş, bu nedenle azalmış plazma preptin düzeylerinin hipertansiyon ve vasküler komplikasyonlarında rol oynayabileceği belirtilmiştir (117). Bu bilgiler ışığında adropin ve preptinin depresif bozukluğu olan hastalarda düşük bulunması bu hormonların endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkisi, ayrıca endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun da depresyon gelişimindeki rolü nedeniyle dikkat çekicidir. Bu ilişkinin klinik yansımaları ileriye dönük olarak araştırılmaya değer görünmektedir.

Depresyonun, özellikle mesleki ve sosyal rollerde azalan refah ve işlevsellik açısından ağır sonuçları olmaktadır (184). İşlevsellik kaybının depresyon şiddeti ile ilişkili olduğu ve depresyon şiddeti ile işlevsel kaybı düzeyindeki değişimin eşzamanlılığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (185, 186). Bu yeti yitiminin depresif belirtilerin azalmasıyla düzeldiği, ancak depresif belirtiler devam ettiğinde yaygın ve kronik olduğu belirtilmektedir (187). Depresyonun belki de en engelleyici yönü, psikososyal işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisidir. Fredman ve

meslektaşları yaklaşık 5000 hastadan oluşan bir topluluk örneğinde depresyon hastalarında depresyonu olmayalara kıyasla daha zayıf yakın ilişkiler ve daha az tatmin edici sosyal etkileşimler bildirdiler (188). Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüleri Epidemiyolojik Etki Alanı Programından elde edilen sonuçlar, majör depresyon veya subsendromal depresyonu olan deneklerin herhangi bir depresif bozukluğu veya semptomu olmayan deneklere göre daha yüksek hanehalkı gerilimi, sosyal sinirlilik, finansal zorlanma, mesleki işlevsellikte kısıtlamalar, kötü sağlık durumu ve kayıp iş günlerine sahip olduğunu ortaya koydu (189, 190). Depresyon hastalarının evliliklerinden memnun olma olasılıkları daha düşükken, depresyonu olmayan deneklere göre kişilerarası ilişkilerin kalitesinin daha düşük olduğunu bildirme olasılıkları daha yüksek bulunmuştur (191). Çalışmamızda da literature bilgilerine benzer şekilde depresyon hastaları grubunda kontrol grubuna kıyasla yaşam kalitesi puanları anlamlı derecede düşük, işlevsellik kaybı puanları ise anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca irisin, adropin ve preptin düzeyleri ile işlevsellik puanları arasında pozitif bir ilişki, işlevsellik kaybı puanları ile de negatif bir ilişki tespit ettik. Bu bulgular depresyonda görülen işlevsellik kaybı ve yaşam kalitesindeki düşmenin altında yatan biyolojik mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Klinik bir perspektiften bakıldığında depresif bozukluk, anksiyeteli, melankolik, atipik gibi farklı alt tiplere ayrılabilir. Depresyona eşlik eden belirtilerin alt tipler arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir (192). Bunalma, dinginlik sağlayamama, kaygıları nedeniyle odaklanamama, kötü bir şey olacağından korkma ve özdenetimini yitirecekmiş gibi olma belirtileri anksiyeteli alt tipte; hemen tüm etkinliklere karşı zevk kaybı, hoşnutluk verici uyaranlara karşı tepkisizlik, derin bir bunalım niteliğinde depresif duygudurum, sabahları kötüleşme, sabahları normale göre en az iki saat erken uyanma, belirgin psikomotor retardasyon ya da ajitasyon, belirgin kilo kaybı, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları melankolik alt tipte; duygudurum reaktivitesinin varlığında, iştahta artış ya da kilo alımı, hipersomni, kurşun paralizisi, duygudurum bozukluğu ile sınırlı olmaksızın bir davranış örüntüsü olarak kişilerarası ilişkilerde reddedilmeye aşırı duyarlılık belirtileri atipik alt tipte daha sık görülen belirtilerdir (32). Melankolik ve melankolik olmayan depresif hastalarla yapılan bir çalışmada melankolik depresyonu olan hastalar daha yüksek depresyon puanına sahip olduğu, melankolinin daha çok şiddetli depresyonla uyumlu olduğu, melankolinin, intihar düşüncesi ve intihar

davranışı riskini artırabileceği sonuçlarına ulaşılmış (193). Alt tiplere özgü klinik görünümünün altında yatan biyolojik mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. Çalışmamızda yaşam kalitesi puanları açısından depresyon alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ancak melankolik ve bipolar alt gruptaki hastalar işlevsellik ölçeğinde daha yüksek puanlar aldılar aynı zamanda bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgumuz mevcut literatür bilgileriyle uyumlu görünmektedir. Çalışmamızda irisin, adropin ve preptin düzeyleri açısından depresyon alt tipleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durum depresyon alt tiplerindeki hasta sayılarının birbirleriyle uyumsuz ve yetersiz sayıda olmasından kaynaklanıyor olabilir. İleriki çalışmalarda daha geniş örnekleme bizim bulgularımızdan daha farklı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızın araştırma sorusuna cevap bulabilme çabası literatürden elde edilen teorik temeller üzerinde hipotezlendi. Bununla birlikte, depresif bozukluk ile irisin , adropin ve preptin ilişkisini değerlendiren araştırmaların azlığı kısıtlılıklarımız içerisinde yer almaktadır. Ancak sonuçlar değerlendirilirken çalışmanın farklı kısıtlılıklarının olduğuna da dikkat edilmelidir. Çalışmanın kısıtlılıkları arasında hastaların tek merkezden alınan vakaları içermesi, örneklem büyüklüğünün küçük olması, depresyon alt tiplerindeki hasta sayılarının birbirleriyle uyumsuz ve yetersiz sayıda olması bulunmaktadır. Cinsiyet farklılığının irisin, adropin ve preptin sonuçlarına olası etkilerinin net sonuçları olmadığı için çalışmanın bu durumdan nasıl etkilendiğini öngörmeye kısıtlılıklardan birisini oluşturabilir. Olgulardan alınan kan örneklerinin aynı saatte alınması kan sonuçların tutarlılığı açısından önemlidir. Depresif bozukluk tanısı alan hasta grubunun literatüre benzer şekilde kadın cinsiyet eğilimi göstermesi önemli olabilir. Komorbid hastalıkların, tedavi yüklerinin ekarte edilmesi için ek hastalığı olmayan ve 65 yaş altı hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması çalışmanın güçlü taraflarındandır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda enerji metabolizmasındaki önemli görevlerinin yanı sıra nöroenez, endotel gelişimi gibi önemli biyolojik süreçlere katkısı olan irisin, adropin ve preptinin depresyon alt tipleri ile ve depresyonda azaldığı bilinen yaşam kalitesi ve işlevsellik ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışma depresyonun metabolik bozukluklar, endotel disfonksiyonu ile iyi bilinen ilişkisi olması ve yakın zamanlı bir çalışmada irisinin deneysel olarak antidepresan etkilerinin gözlenmesi üzerine kurgulanıştır. Bilgilerimize göre çalışmamız; depresyon alt tiplerinde irisin, adropin ve preptin düzeylerinin, yaşam kalitesi ve işlevsellik ile ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda irisin, adropin ve preptin düzeyleri açısından depresyon hastaları ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu tespit ettik. Ayrıca irisin, adropin ve preptin seviyeleri ile yaşam kalitesi arasında pozitif ilişki, işlevsellikte bozulma ile negatif ilişki belirledik. Ancak depresyon alt grupları arasında irisin, adropin ve preptin seviyelerinde anlamlı değişiklik saptamadık. Çalışmamız, azalan serum irisin, adropin ve preptin seviyelerinin depresif bozukluğun biyolojik zemininde olası bir rolü olabileceğini ayrıca bu azalmanın yaşam kalitesi ve işlevsellikte bozulma ile ilişkisi olabileceğini vurguladı. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızın sonuçları irisin, adropin ve preptinin depresif bozukluk ile ilişkili biyobelirteçler veya terapötik hedefler olarak araştırılmasını destekleyebilir. Sonuçlarımızın depresif bozukluk kliniğine yeni bakış açıları kazandırabilmesi için ileriye dönük daha büyük örneklemli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
2. Kessler R, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population *Psychol Med*. 2005;35:245-56.
3. van den Heuvel M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Cmaj*. 2009;180(3):305-13.
4. Schneider B, Prvulovic D. Novel biomarkers in major depression. *Current opinion in psychiatry*. 2013;26(1):47-53.
5. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014;48:102-11.
6. Karamustafaloğlu O. Temel ve klinik psikiyatri. Güneş Tıp Kitabevleri. 2018.
7. Mallei A, Giambelli R, Gass P, Racagni G, Mathé AA, Vollmayr B, et al. Synaptoproteomics of learned helpless rats involve energy metabolism and cellular remodeling pathways in depressive-like behavior and antidepressant response. *Neuropharmacology*. 2011;60(7-8):1243-53.
8. Della FP, Abelaira HM, Réus GZ, Ribeiro KF, Antunes AR, Scaini G, et al. Tianeptine treatment induces antidepressant-like effects and alters BDNF and energy metabolism in the brain of rats. *Behavioural brain research*. 2012;233(2):526-35.
9. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
10. Tajiri N, Yasuhara T, Shingo T, Kondo A, Yuan W, Kadota T, et al. Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain research*. 2010;1310:200-7.
11. So JH, Huang C, Ge M, Cai G, Zhang L, Lu Y, et al. Intense exercise promotes adult hippocampal neurogenesis but not spatial discrimination. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2017;11:13.
12. Wang S, Pan J. Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016;474(1):22-8.
13. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell metabolism*. 2008;8(6):468-81.
14. Jasaszewski M, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Adropin as a fat-burning hormone with multiple functions—review of a decade of research. *Molecules*. 2020;25(3):549.
15. BUCHANAN CM, PHILLIPS AR, COOPER GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet β -cells and enhances insulin secretion. *Biochemical Journal*. 2001;360(2):431-9.
16. Cornish J, Callon KE, Bava U, Watson M, Xu X, Lin J, et al. Preptin, another peptide product of the pancreatic β -cell, is osteogenic in vitro and in vivo. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;292(1):E117-E22.
17. Gül IG, Karlıdağ R. Düünden bugüne depresyon. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Dergisi*. 2012;5(2):1-6.
18. Khodaei MA, Noorbala AA, Parsian Z, Targhi ST, Emadi F, Alijaniha F, et al. Avicenna (980-1032CE): The Pioneer in Treatment of Depression 1. *Transylvanian Review*. 2017.
19. Işık E, Işık U, Taner Y. Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar. Ankara, Rotatıp Kitabevi. 2013.

20. Olchanski N, Myers MM, Halseth M, Cyr PL, Bockstedt L, Goss TF, et al. The economic burden of treatment-resistant depression. *Clinical therapeutics*. 2013;35(4):512-22.
21. Ünal B, Ergör G, Horasan GD, Kalaça S, Sözmen K. Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı. 2013;5.
22. Bora Başara B, Soytutan Çağlar İ, Aygün A, Özdemir T, Kulali B, Uzun S. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı. 2018.
23. Wang C, Wang C, Liu M, Chen Z, Liu S. Temporal and spatial trends of ischemic heart disease burden in Chinese and subgroup populations from 1990 to 2016: socio-economical data from the 2016 global burden of disease study. *BMC cardiovascular disorders*. 2020;20(1):1-11.
24. Depression W. Other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization. 2017;24.
25. Çelik FH, Hocaoglu Ç. Major depresif bozukluk'tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2016;6(1):51-66.
26. Klose M, Jacobi F. Can gender differences in the prevalence of mental disorders be explained by sociodemographic factors? *Archives of women's mental health*. 2004;7(2):133-48.
27. Labaka A, Goñi-Balentiaga O, Lebeña A, Pérez-Tejada J. Biological Sex Differences in Depression: A Systematic Review. *Biological research for nursing*. 2018;20(4):383-92.
28. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *Journal of affective disorders*. 2003;74(1):5-13.
29. Altamura A, Carta MG, Carpiniello B, Piras A, Maccio M, Marcia L. Lifetime prevalence of brief recurrent depression (results from a community survey). *European Neuropsychopharmacology*. 1995;5:99-102.
30. Akiskal H. Mood disorders: clinical features. Sadock BJ and Sadock VA (eds) Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 7 Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005:1611-52.
31. Black DW, Andreasen NC. Introductory textbook of psychiatry: American Psychiatric Pub; 2011.
32. Birliği AP. Ruhsal bozuklukların tanıs ve sayımsal elkitabı, beşinci baskı (DSM-5). Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı Çeviri editörü: Köroğlu E Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2013.
33. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience*. 2010;13(10):1161-9.
34. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*: Lancet Publishing Group; 2018. p. 2299-312.
35. Segal D, Kuczenski R, Mandell A. Theoretical implications of drug-induced adaptive regulation for a biogenic amine hypothesis of affective disorder. *Biological Psychiatry*. 1974;9(2):147-59.
36. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of general psychiatry*. 1990;47(5):411-8.
37. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 2013;37(10):2331-71.
38. Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A, Altham P. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *The British Journal of Psychiatry*. 2000;177(6):499-504.
39. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Molecular psychiatry*. 2017;22(4):527-36.

40. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 1997;154(11):1497-503.
41. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*. 2011;73(2):114-26.
42. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Riedesel K, Wiedemann K, Kellner M, et al. Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. *Biological psychiatry*. 2009;66(9):879-85.
43. Egeland M, Zunszain PA, Pariante CM. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16(4):189-200.
44. Molendijk M, Spinhoven P, Polak M, Bus B, Penninx B, Elzinga B. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484). *Molecular psychiatry*. 2014;19(7):791-800.
45. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity—links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;77:317-26.
46. Schmaal L, Hibar D, Sämann PG, Hall G, Baune B, Jahanshad N, 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. *Molecular psychiatry*. 2017;22(6):900-9.
47. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(7):675-90.
48. Cole J, Costafreda SG, McGuffin P, Fu CH. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Journal of affective disorders*. 2011;134(1-3):483-7.
49. Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(7):693-703.
50. Pizzagalli DA. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annual review of clinical psychology*. 2014;10:393-423.
51. Hamilton JP, Chen MC, Gotlib IH. Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. *Neurobiology of disease*. 2013;52:4-11.
52. Malhi GS, Byrow Y, Fritz K, Das P, Baune BT, Porter RJ, et al. Mood disorders: neurocognitive models. *Bipolar disorders*. 2015;17:3-20.
53. Bollen J, Trick L, Llewellyn D, Dickens C. The effects of acute inflammation on cognitive functioning and emotional processing in humans: A systematic review of experimental studies. *Journal of Psychosomatic Research*. 2017;94:47-55.
54. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews immunology*. 2016;16(1):22-34.
55. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA psychiatry*. 2015;72(3):268-75.
56. Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta neuropsychiatrica*. 2018;30(1):1-16.
57. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron*. 2014;81(3):484-503.
58. Consortium MDDWGotPG. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular psychiatry*. 2013;18(4).

59. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A, et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature genetics*. 2018;50(5):668-81.
60. Howard D, Adams M, Shirali M, Clarke T, Marioni R, Davies G, and Me Research T, Hagenaars SP, Lewis CM, Ward J, Smith DJ, Sullivan PF, Haley CS, Breen G, Deary IJ, McIntosh AM: Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways. *Nat Commun*. 2018;9:1470.
61. Cai N, Bigdeli TB, Kretzschmar W, Li Y, Liang J, Song L, et al. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*. 2015;523(7562):588-91.
62. Tarhan N, Çetin M. Depresyonda Biyolojik Göstergeler. *Depresyon Monografıları Serisi*. 1993;4:175-200.
63. Lesch K-P, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274(5292):1527-31.
64. Delcuve GP, Rastegar M, Davie JR. Epigenetic control. *Journal of cellular physiology*. 2009;219(2):243-50.
65. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*. 2007;128(4):693-705.
66. McGowan PO, Sasaki A, D'alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*. 2009;12(3):342-8.
67. Weaver IC, Champagne FA, Brown SE, Dymov S, Sharma S, Meaney MJ, et al. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(47):11045-54.
68. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatric Clinics*. 2012;35(1):51-71.
69. Meyer SE, Chrousos GP, Gold PW. Major depression and the stress system: a life span perspective. *Development and psychopathology*. 2001;13(3):565-80.
70. Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P, et al. Gene–environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Molecular psychiatry*. 2004;9(10):908-15.
71. Kaplan BJ. Kaplan and sadock's synopsis of psychiatry. *Behavioral sciences/clinical psychiatry*. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. 2016;58(1):78-9.
72. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*. 2002;59(6):530-7.
73. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(3):261-9.
74. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: risks and management. *CNS spectrums*. 2006;11(6):465-71.
75. Miller S, Dell'Oso B, Ketter TA. The prevalence and burden of bipolar depression. *Journal of affective disorders*. 2014;169:S3-S11.
76. Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnín CM, Sole B, Franco C, et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value in health*. 2010;13(8):984-8.
77. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(5):543-52.

78. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
79. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 2007.
80. type III domain-containing NF. protein 5 precursor [Rattus norvegicus]. NCBI https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001257910. 2016;1(2016):1.
81. Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP. The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(47):33738-44.
82. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725-38.
83. Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FND5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PloS one*. 2013;8(4):e60563.
84. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(4):E769-E78.
85. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *The Journal of physiology*. 2014;592(5):1091-107.
86. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Kalayci M, Yilmaz M, Cakmak T, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides*. 2014;61:130-6.
87. Lv J, Pan Y, Li X, Cheng D, Ju H, Tian J, et al. Study on the distribution and elimination of the new hormone irisin in vivo: new discoveries regarding irisin. *Hormone and Metabolic Research*. 2015;47(08):591-5.
88. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
89. Wiedemann MSF, Wueest S, Item F, Schoenle EJ, Konrad D. Adipose tissue inflammation contributes to short-term high-fat diet-induced hepatic insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2013;305(3):E388-E95.
90. Lidell ME, Enerbäck S. Brown adipose tissue—a new role in humans? *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6(6):319-25.
91. Enerbäck S. Brown adipose tissue in humans. *International Journal of Obesity*. 2010;34(1):S43-S6.
92. Redinger RN. Fat storage and the biology of energy expenditure. *Translational Research*. 2009;154(2):52-60.
93. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Santiago NC, Zulet MA, Martínez JA, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *American Journal of Human Biology*. 2014;26(2):198-207.
94. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity – Correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125-30.

95. Moon H-S, Dincer F, Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism*. 2013;62(8):1131-6.
96. Lecker SH, Zavin A, Cao P, Arena R, Allsup K, Daniels KM, et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(6):812-8.
97. Li D-J, Li Y-H, Yuan H-B, Qu L-F, Wang P. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*. 2017;68:31-42.
98. Ganesh-Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity*. 2012;20(7):1394-402.
99. Celik E, Yilmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoglu I, Karaer A, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *Journal of perinatal medicine*. 2013;41(4):375-80.
100. Aydin S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014;56:94-110.
101. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010;122(11_suppl_1):S185-S92.
102. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Internal medicine*. 2011;50(15):1523-7.
103. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2014;25(2):89-98.
104. Han W, Zhang C, Wang H, Yang M, Guo Y, Li G, et al. Alterations of irisin, adropin, preptin and BDNF concentrations in coronary heart disease patients comorbid with depression. *Annals of translational medicine*. 2019;7(14):298.
105. Leahy P, Croniger C, Hanson R. Molecular and cellular adaptations to carbohydrate and fat intake. *European journal of clinical nutrition*. 1999;53(1):s6-s13.
106. Wallis M. New insulin-like growth factor (IGF)-precursor sequences from mammalian genomes: the molecular evolution of IGFs and associated peptides in primates. *Growth Hormone & IGF Research*. 2009;19(1):12-23.
107. Buchanan CM, Peng Z, Cefre A, Sarojini V. Preptin analogues: chemical synthesis, secondary structure and biological studies. *Chemical biology & drug design*. 2013;82(4):429-37.
108. Chang AL-AT. The biological characterization of preptin, an incretin-like hormone: ResearchSpace@ Auckland; 2009.
109. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2006;114(10):544-8.
110. Cheng K-C, Li Y-X, Asakawa A, Ushikai M, Kato I, Sato Y, et al. Characterization of preptin-induced insulin secretion in pancreatic-cells. *Journal of endocrinology*. 2012;215(1):43.
111. Celik O, Celik N, Hascalik S, Sahin I, Aydin S, Ozerol E. An appraisal of serum preptin levels in PCOS. *Fertility and sterility*. 2011;95(1):314-6.
112. Li N, Zheng Y-B, Han J, Liang W, Wang J-Y, Zhou J-R, et al. Lower circulating preptin levels in male patients with osteoporosis are correlated with bone mineral density and bone formation. *BMC musculoskeletal disorders*. 2013;14(1):1-5.
113. Ozkan Y, Timurkan ES, Aydin S, Sahin I, Timurkan M, Citil C, et al. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 Peptide changes related to the body mass index. *International journal of endocrinology*. 2013;2013:236085.

114. Celik O, Celik N, Hascalik S, Sahin I, Aydin S, Ozerol E. An appraisal of serum preptin levels in PCOS. *Fertil Steril*. 2011;95(1):314-6.
115. Aslan M, Celik O, Karsavuran N, Celik N, Dogan DG, Botan E, et al. Maternal serum and cord blood preptin levels in gestational diabetes mellitus. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2011;31(5):350-5.
116. Li N, Zheng YB, Han J, Liang W, Wang JY, Zhou JR, et al. Lower circulating preptin levels in male patients with osteoporosis are correlated with bone mineral density and bone formation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:49.
117. Cai H, Liu Q, Dong X, Cai Y, Yao J, Liu Y. Plasma preptin levels are decreased in patients with essential hypertension. *Die Pharmazie*. 2018;73(5):274-8.
118. First MB, Williams JB, Karg RS, Spitzer RL. Structured clinical interview for DSM-5—Research version (SCID-5 for DSM-5, research version; SCID-5-RV). Arlington, VA: American Psychiatric Association. 2015:1-94.
119. ELBİR M, ALP TOPBAŞ Ö, BAYAD S, KOCABAŞ T, TOPAK OZ, ÇETİN Ş, et al. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2019;30(1).
120. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
121. Akdemir A, ÖRSEL DS, DAĞ İ, TÜRKÇAPAR MH, İŞCAN N, ÖZBAY H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251-9.
122. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British journal of medical psychology*. 1959;32(1):50-5.
123. Yazici M, Demir B, Tanriverdi Taskintuna N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anxiety Rating Scale: Interrater reliability and validity study. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1998;9:114-7.
124. Group TW. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Social science & medicine*. 1998;46(12):1569-85.
125. Eser E, Fidaner H, Fidaner C, Eser SY, Elbi H, Göker E. WHOQOL-100 ve WHOQOL-BREF'in psikometrik özellikleri. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi*. 1999;7(Suppl 2):23-40.
126. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2007;3(1):1-8.
127. Aydemir Ö, Uykur B. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği'nin Türkçe sürümünün bipolar bozuklukta güvenilirliği ve geçerliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2012;23(3):193-200.
128. Tu W-J, Qiu H-C, Liu Q, Li X, Zhao J-Z, Zeng X. Decreased level of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, is associated with post-stroke depression in the ischemic stroke population. *Journal of Neuroinflammation*. 2018;15(1):1-10.
129. Erzin G, Yüksel RN, Usta MB, Topçuoğlu C, Örsel S. Assessment of irisin levels in patients with bipolar depression and unipolar depression. *mental illness*. 2017;27:7.4.
130. Martinez Munoz IY, Camarillo Romero EdS, Garduno Garcia JdJ. Irisin a novel metabolic biomarker: present knowledge and future directions. *International journal of endocrinology*. 2018;2018.
131. Villarroya F. Irisin, turning up the heat. *Cell Metab*. 2012;15(3):277-8.
132. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Disease models & mechanisms*. 2012;5(3):293-5.
133. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. 1998;92(6):829-39.

134. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13(6):324-37.
135. Liu TY, Shi CX, Gao R, Sun HJ, Xiong XQ, Ding L, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2015;129(10):839-50.
136. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, et al. Low Circulating Adropin Concentrations with Obesity and Aging Correlate with Risk Factors for Metabolic Disease and Increase after Gastric Bypass Surgery in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(10):3783-91.
137. Ganesh-Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin Deficiency Is Associated With Increased Adiposity and Insulin Resistance. *Obesity*. 2012;20(7):1394-402.
138. Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell'Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectrums*. 2013;19(4):293-304.
139. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000;24 Suppl 2:S50-5.
140. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation*. 2002;106(21):2659-65.
141. Diniz BS, Teixeira AL. Brain-derived neurotrophic factor and Alzheimer's disease: physiopathology and beyond. *Neuromolecular medicine*. 2011;13(4):217-22.
142. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell metabolism*. 2013;18(5):649-59.
143. Guillin O, Griffon N, Bezard E, Leriche L, Diaz J, Gross C, et al. Brain-derived neurotrophic factor controls dopamine D3 receptor expression: therapeutic implications in Parkinson's disease. *European journal of pharmacology*. 2003;480(1-3):89-95.
144. Collo G, Cavalleri L, Spano P. Structural plasticity in mesencephalic dopaminergic neurons produced by drugs of abuse: critical role of BDNF and dopamine. *Frontiers in pharmacology*. 2014;5:259.
145. Camandola S, Mattson MP. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *The EMBO journal*. 2017;36(11):1474-92.
146. Chen N, Li Q, Liu J, Jia S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2016;32(1):51-9.
147. Yan Q-S, Feng M-J, Yan S-E. Different expression of brain-derived neurotrophic factor in the nucleus accumbens of alcohol-preferring (P) and nonpreferring (NP) rats. *Brain research*. 2005;1035(2):215-8.
148. Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *Journal of neurochemistry*. 2002;82(6):1367-75.
149. Vilar M, Mira H. Regulation of neurogenesis by neurotrophins during adulthood: expected and unexpected roles. *Frontiers in neuroscience*. 2016;10:26.
150. Ji Y, Lu Y, Yang F, Shen W, Tang TT-T, Feng L, et al. Acute and gradual increases in BDNF concentration elicit distinct signaling and functions in neurons. *Nature neuroscience*. 2010;13(3):302-9.

151. Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiology of learning and memory*. 2008;89(3):312-23.
152. Hashemi M-S, Ghaedi K, Salamian A, Karbalaie K, Emadi-Baygi M, Tanhaei S, et al. Fndc5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells. *Neuroscience*. 2013;231:296-304.
153. Zubenko GS, Zubenko WN, McPherson S, Spoor E, Marin DB, Farlow MR, et al. A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(5):857-66.
154. Lopez OL, Boller F, Becker JT, Miller M, Reynolds CF. Alzheimer's disease and depression: neuropsychological impairment and progression of the illness. *The American Journal of Psychiatry*. 1990.
155. Zsuga J, Tajti G, Papp C, Juhasz B, Gesztelyi R. FNDC5/irisin, a molecular target for boosting reward-related learning and motivation. *Medical Hypotheses*. 2016;90:23-8.
156. Zsuga J, Biro K, Tajti G, Szilasi ME, Papp C, Juhasz B, et al. 'Proactive' use of cue-context congruence for building reinforcement learning's reward function. *BMC neuroscience*. 2016;17(1):1-11.
157. Latsko MS, Gilman TL, Matt LM, Nylocks KM, Coifman KG, Jasnow AM. A novel interaction between tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene polymorphism (rs4570625) and BDNF Val66Met predicts a high-risk emotional phenotype in healthy subjects. *PLoS One*. 2016;11(10):e0162585.
158. Cagni FC, Campêlo CLdC, Coimbra DG, Barbosa MR, Júnior LGO, Neto ABS, et al. Association of BDNF Val66MET polymorphism with Parkinson's disease and depression and anxiety symptoms. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2017;29(2):142-7.
159. Alesci S, Martinez PE, Kelkar S, Ilias I, Ronsaville DS, Listwak SJ, et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(5):2522-30.
160. Lanquillon S, Krieg J, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(4):370-9.
161. Schlatter J, Ortuno F, Cervera-Enguix S. Monocytic parameters in patients with dysthymia versus major depression. *Journal of affective disorders*. 2004;78(3):243-7.
162. Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *European Neuropsychopharmacology*. 2001;11(3):203-8.
163. Suarez EC, Lewis JG, Krishnan RR, Young KH. Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive symptoms in healthy women. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(9):1119-28.
164. Irwin M, Rinetti G, Redwine L, Motivala S, Dang J, Ehlers C. Nocturnal proinflammatory cytokine-associated sleep disturbances in abstinent African American alcoholics. *Brain, behavior, and immunity*. 2004;18(4):349-60.
165. Suarez EC, Lewis JG, Kuhn C. The relation of aggression, hostility, and anger to lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor (TNF)- α by blood monocytes from normal men. *Brain, behavior, and immunity*. 2002;16(6):675-84.
166. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*. 2006;27(1):24-31.

167. Mazur-Biały A, Bilski J, Pocheć E, Brzozowski T. New insight into the direct anti-inflammatory activity of a myokine irisin against proinflammatory activation of adipocytes: Implication for exercise in obesity. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2017;68(2).
168. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a multifunctional protein: implications for health and certain diseases. *Medicina*. 2019;55(8):485.
169. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: a renaissance in metabolism? *Metabolism*. 2013;62(8):1037-44.
170. Gruhn K, Siteneski A, Camargo A, Freitas AE, Olescowicz G, Brocardo PS, et al. Physical exercise stimulates hippocampal mTORC1 and FNDC5/irisin signaling pathway in mice: Possible implication for its antidepressant effect. *Behavioural Brain Research*. 2021;400:113040.
171. Mura G, Moro MF, Patten SB, Carta MG. Exercise as an add-on strategy for the treatment of major depressive disorder: a systematic review. *CNS spectrums*. 2014;19(6):496-508.
172. Liu PZ, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Frontiers in neuroscience*. 2018;12:52.
173. Rosa JM, Pazini FL, Olescowicz G, Camargo A, Moretti M, Gil-Mohapel J, et al. Prophylactic effect of physical exercise on Aβ1–40-induced depressive-like behavior: Role of BDNF, mTOR signaling, cell proliferation and survival in the hippocampus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2019;94:109646.
174. de Oliveira Bristot VJ, de Bem Alves AC, Cardoso LR, da Luz Scheffer D, Aguiar Jr AS. The role of PGC-1α/UCP2 signaling in the beneficial effects of physical exercise on the brain. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:292.
175. Papp C, Pak K, Erdei T, Juhasz B, Seres I, Szentpeteri A, et al. Alteration of the irisin–brain-derived neurotrophic factor axis contributes to disturbance of mood in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:2023.
176. Siteneski A, Olescowicz G, Pazini FL, Camargo A, Fraga DB, Brocardo PS, et al. Antidepressant-like and pro-neurogenic effects of physical exercise: the putative role of FNDC5/irisin pathway. *Journal of Neural Transmission*. 2020;127(3):355-70.
177. Wong C-M, Wang Y, Lee JTH, Huang Z, Wu D, Xu A, et al. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/Notch signaling pathway in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(37):25976-86.
178. Ozkan A, Aslan MA, Sinen O, Munzuroglu M, Derin N, Parlak H, et al. Effects of adropin on learning and memory in rats tested in the Morris water maze. *Hippocampus*. 2021.
179. Chrysohoou C, Kollia N, Tousoulis D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas*. 2018;109:1-5.
180. Cooper DC, Tomfohr LM, Milic MS, Natarajan L, Bardwell WA, Ziegler MG, et al. Depressed mood and flow-mediated dilation: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2011;73(5):360.
181. Moran LJ, Wilson CJ, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Brinkworth GD. Changes in endothelial function and depression scores are associated following long-term dietary intervention: A secondary analysis. *Nutrition*. 2013;29(10):1271-4.
182. Osika W, Montgomery SM, Dangardt F, Währborg P, Gan LM, Tideman E, et al. Anger, depression and anxiety associated with endothelial function in childhood and adolescence. *Archives of Disease in Childhood*. 2011;96(1):38-43.
183. von Känel R, Hepp U, Traber R, Kraemer B, Mica L, Keel M, et al. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*. 2008;158(3):363-73.
184. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, et al. The Functioning and Well-being of Depressed Patients: Results From the Medical Outcomes Study. *JAMA*. 1989;262(7):914-9.

185. Kruijshaar ME, Hoeymans N, Bijl RV, Spijker J, Essink-Bot ML. Levels of disability in major depression: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord*. 2003;77(1):53-64.
186. Judd LL, Akiskal HS, Zeller PJ, Paulus M, Leon AC, Maser JD, et al. Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(4):375-80.
187. Ormel J, Oldehinkel T, Brilman E, vanden Brink W. Outcome of depression and anxiety in primary care. A three-wave 3 1/2-year study of psychopathology and disability. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(10):759-66.
188. Fredman L, Weissman MM, Leaf PJ, Bruce ML. Social functioning in community residents with depression and other psychiatric disorders: results of the New Haven Epidemiologic catchment area study. *Journal of Affective Disorders*. 1988;15(2):103-12.
189. Eaton WW, Regier DA, Locke BZ, Taube CA. The Epidemiologic Catchment Area Program of the National Institute of Mental Health. *Public Health Rep*. 1981;96(4):319-25.
190. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Service Utilization and Social Morbidity Associated With Depressive Symptoms in the Community. *JAMA*. 1992;267(11):1478-83.
191. Zlotnick C, Kohn R, Keitner G, Della Grotta SA. The relationship between quality of interpersonal relationships and major depressive disorder: findings from the National Comorbidity Survey. *Journal of Affective Disorders*. 2000;59(3):205-15.
192. Woelfer M, Kasties V, Kahlfuss S, Walter M. The Role of Depressive Subtypes within the Neuroinflammation Hypothesis of Major Depressive Disorder. *Neuroscience*. 2019;403:93-110.
193. Munoli RN, Sharma P, Kongasseri S, Bhandary RP, Praharaj SK. Melancholic Versus Non-Melancholic Depression: a Prospective Study. *East Asian archives of psychiatry : official journal of the Hong Kong College of Psychiatrists = Dong Ya jing shen ke xue zhi : Xianggang jing shen ke yi xue yuan qi kan*. 2020;30(1):20-7.

8. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Dr.Öğr.Üy.Fatma Tuygar OKUTUCU
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Depresyon Alt Tiplerinde İrisin, Adropin ve Preptin Düzeylerinin İncelenmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 01 Karar No: 6	Tarih: 04.03.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Depresyon Alt Tiplerinde İrisin, Adropin ve Preptin Düzeylerinin İncelenmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Öğr. Üyesi Fatma Tuygar OKUTUCU

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Mehmet Ali ÇİÇEK

Destekleyici (varsa):

“DEPRESYON ALT TİPLERİNDE İRİSİN, ADROPİN VE PREPTİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde Depresif Bozukluk hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Tuygar OKUTUCU sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışmada, Depresif Bozuklukta İrisin, Adropin ve Preptin düzeylerinin depresyon alt tipleri ve depresyonun şiddeti ve işlevsellik ve yaşam kalitesi ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmektedir. Örneklem büyüklüğü 120 hasta ve 60 sağlıklı kişiden oluşmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Araştırmamızın örnekleminin Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde yatarak tedavi gören veya ayaktan psikiyatri polikliniğine başvuran, ruhsal mauiyene ve SCID-5 taramasına göre DSM-5 Depresif Bozukluklar tanı kategorisinden bir tanı almış olan 120 hasta ve halihazırda aktif psikiyatrik bozukluğu olmayan 60 sağlıklı gönüllüden oluşması planlandı.

Araştırmayı gönüllü olarak kabul eden katılımcılardan bilgilendirilmiş yazılı onam alınacak, dışlama ve dahil edilme kriterlerini karşılayan kişiler çalışmaya alınacaktır.

Katılımcıların sosyodemografik verileri (yaş, eğitim düzeyi, aylık gelir, cinsiyet vb.) ve klinik özellikleri kendi hazırladığımız veri formuna göre kayıt edilecektir. Ardından Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), DSÖ Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe sürümü (WHOQOL-BREF TR), Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği doldurulacaktır.

Kan örnekleri, sağlıklı kontroller ve Depresif Bozukluk hastalarından oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından vacutainer kullanılarak sarı kapaklı biyokimya tüplerine alınacaktır. Kan alındıktan ve pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra 3000 rpm'de, on dakika santrifüj edilerek serumları ayrılacaktır. Serum örnekleri alikotlanarak -80° derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklanacaktır. Çalışmaya alınan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastaların tedavilerinde, çalışma için herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmanın herhangi bir riski bulunmamaktadır

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Depresif bozukluk daha yakından incelenerek, ilişkili olduğu faktörler daha net ortaya koyularak bu hastalara daha çok yardımcı olunması amaçlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Mehmet Ali ÇİÇEK

GÖREVİ : Arş. Gör. Dr.

TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Öğr.Üyesi Fatma Tuygar OKUTUCU tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Arş.Gör.Dr. Mehmet Ali ÇİÇEK 05065860579 numaralı telefon ve Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği’nden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN
DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER
ALMAYACAKTIR.**

EK-3. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Katılımcı Dosya No:

Boy:

Kg:

BMI:

Bel Çevresi:

1) Ad-Soyad :

2) Yaş :

3) Cinsiyet:

4) Kaç kardeşler (toplam):

5) Kaçınıcı çocuk (hastamız):

6) Medenî Durum:

1. Evli / Beraber Yaşıyor
2. Bekâr
3. Diğer (Boşanmış, Dul, Ayrı Yaşıyor)

7)Çocuk sayısı:

8)Yaşadığı yer:

1. Köy 2. Kasaba 3. İlçe 4. İl merkezi

9)Toplam Öğrenim Süresi (yıl olarak):

10)Öğrenim Durumu:

1. İlköğretim Mezunu (8 yıla kadar öğrenim)
2. Lise Mezunu (8-12 yıl arası öğrenim)
3. Yükseköğrenim Mezunu (12-16 yıl arası öğrenim)
4. Yüksek Lisans ve Üzeri Öğrenim (16 yıldan fazla süreli öğrenim)

11)Çalışma Durumu:

1. Düzenli gelir getiren bir işte çalışıyor (Tam zamanlı çalışma)
2. Düzensiz gelir getiren bir işi var (Yarı zamanlı çalışma, çiftçi, mevsimlik işçi)
3. Ev hanımı
4. Öğrenci
5. Emekli
6. Çalışmıyor / İşsiz / Malulen emekli

12)Sosyoekonomik Düzey:

1. Düşük düzey gelir (<1500 TL/ay net gelir)
2. Orta düzey gelir (1500-2500 TL/ay net gelir)
3. Yüksek düzey gelir (>2500 TL/ay net gelir)

13)Ek Tıbbî Hastalık:

1. Var (Belirtiniz:.....) 2. Yok

14)Ek tıbbî ilaç kullanımı:

1. Var (Belirtiniz:.....) 2. Yok

15)Psikiyatrik Ek Hastalık (Değerlendirme anında):

1. Var (Belirtiniz:.....) 2. Yok

16)Ailede Psikiyatrik Hastalık (1. derece akrabalarda):

1. Var (Belirtiniz:.....) 2. Yok

17)Özgeçmişte Başka Psikiyatrik Tanı:

1. Var (Belirtiniz:.....) 2. Yok

18)Özkıyım Öyküsü:

1. Var (..... defa, en son girişim:ay/yıl önce) 2. Yok

19)Hastalık başlangıç yaşı :

20)Tedaviye başlama yaşı:

21)Hastanede yatış sayısı: (En son yatış:ay önce)

22)Hastanede yatış süresi:

23)Madde Kullanımı:

1. Var (Belirtiniz: a. Sigara (paket/gün):..... b. Alkol (standart içki/gün):.....c. Madde (Türünü belirtiniz.....)

2. Yok

24)Özgeçmişte Psikotrop İlaç Kullanımı:

1. Var (Günlük toplam dozu belirtiniz:.....) 2. Yok

25) Bitkisel İlaç-Gıda Takviyesi:

1. Var (türünü ve dozunu belirtiniz:.....) 2. Yok

26) Egzersiz Durumu:

1. Egzersiz yapıyor musunuz?

1. Evet 2. Hayır

2. Egzersiz yapma sıklığınız?

1. Her gün düzenli olarak 2. Haftada 1-2 kez 3. Düzensiz 4. Diğer

EK-4. HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

	T.C.	Doküman Kodu	PS. FR.11
	Atatürk Üniversitesi	Yayın Tarihi	21.11.2018
	Sağlık Araştırma Ve Uygulama Merkez Müdürlüğü	Revizyon Tarihi/No	0-0
	HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	Sayfa No	1 / 1

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

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	☐
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	☐
11. İNTİHAR	(1-5)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	☐
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	☐
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	☐
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	☐
17. AJİTASYON	(1-5)	☐
TOPLAM		*****

EK-5. HAMILTON ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

	T.C.	Doküman Kodu	PS. FR.10
	Atatürk Üniversitesi	Yayın Tarihi	21.11.2018
	Sağlık Araştırma Ve Uygulama Merkez Müdürlüğü	Revizyon Tarihi/No	0-/0
	HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)	Sayfa No	1 / 1

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

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	☐
2. GERİLİM	☐
3. KORKULAR	☐
4. UYKUSUZLUK	☐
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	☐
6. DEPRESİF MİZAÇ	☐
7. SOMATİK (muskuler)	☐
8. SOMATİK (duygusal)	☐
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	☐
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	☐
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	☐
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	☐
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	☐
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	☐
TOPLAM PUAN:	
PSİŞİK (1,2,3,5,6)	
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)	

EK-6. WHOQOL-BREF TR

WHOQOL-BREF (TR)

SİZİNLE İLGİLİ

Başlamadan önce kendinizle ilgili genel bir kaç soruyu cevaplamanızı istiyoruz. Lütfen doğru yanıtları yuvarlağa alınız ya da verilen boş yerleri doldurunuz.

Cinsiyetiniz nedir? Erkek Kadın

Doğum tarihiniz nedir? / / YIL
GÜN / AY

Gördüğünüz en yüksek eğitim derecesi nedir? Hiç eğitim almadım
İlkokul-ortaokul
Lise veya eşdeğeri
Yüksek

Medeni durumunuz nedir?

hiç evlenmemiş
evli
evli gibi yaşıyor
ayrılmış
boşanmış
eşi ölmüş

Şu anda bir hastalığınız var mı? evet hayır

Eğer şu anda sağlığınıza ilgili yolunda gitmeyen bir durum varsa, sizce bu nedir?

hastalık / sorun

Açıklama

Bu anket sizin yaşamınızın kalitesi, sağlığınıza ve yaşamınızın öteki yönleri hakkında neler düşündüğünüzü sorgulamaktadır. **Lütfen bütün soruları cevaplayınız.** Eğer bir soruya hangi cevabı vereceğinizden emin olamazsanız, **lütfen size en uygun görünen cevabı** seçiniz. Genellikle ilk verdiğiniz cevap en uygunu olacaktır.

Lütfen kurallarınızı, beklentilerinizi, hoşunuza giden ve sizin için önemli olan şeyleri sürekli olarak gözönüne alınız. Yaşamınızın **son iki haftasını** dikkate almanızı istiyoruz. Örneğin bir soruda son iki hafta kastedilerek şöyle sorulabilir:

	Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Tamamen
İhtiyacınız olan desteği başkalarından alabiliyor musunuz?	1	2	3	4	5

Son iki hafta boyunca başkalarından aldığınız desteğin miktarını en iyi karşılayan rakamı yuvarlağa almalısınız. Buna göre, eğer başkalarından çokça yardım aldıysanız, aşağıdaki gibi 4 rakamını yuvarlağa almanız gerekiyor:

	Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Tamamen
İhtiyacınız olan desteği başkalarından alabiliyor musunuz?	1	2	3	4	5

Son iki hafta içinde, ihtiyacınız olan desteği başkalarından hiç alamıyorsanız, 1 rakamını yuvarlağa almalısınız.

Lütfen her soruyu okuyunuz, duygularınızı değerlendiriniz ve her bir sorunun ölçeğinde size en uygun olan yanıtın rakamını yuvarlağa alınız.

		Çok kötü	Biraz kötü	Ne iyi, ne kötü	Oldukça iyi	Çok iyi
1 G1	Yaşam kalitenizi nasıl buluyorsunuz?	1	2	3	4	5

		Hiç hoşnut değil	Çok az hoşnut	Ne hoşnut, ne de değil	Epeyce hoşnut	Çok hoşnut
2 G4	Sağlığınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5

Aşağıdaki sorular son iki hafta içinde kimi şeyleri ne kadar yaşadığınızı soruşturmaktadır.

		Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Aşırı derecede
3 F1.4	Ağrılarınızın yapmanız gerekenleri ne kadar engellediğini düşünüyorsunuz?	1	2	3	4	5
4 F11.3	Günlük uğraşlarınızı yürütmek için herhangi bir tıbbi tedaviye ne kadar ihtiyaç duyuyorsunuz?	1	2	3	4	5
5 F4.1	Yaşamaktan ne kadar keyif alırsınız?	1	2	3	4	5
6 F24.2	Yaşamınızı ne ölçüde anlamlı buluyorsunuz?	1	2	3	4	5

		Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Son derecede
7 F5.3	Dikkatinizi toplamada ne kadar başarılısınız?	1	2	3	4	5
8 F16.1	Günlük yaşamınızda kendinizi ne kadar güvende hissediyorsunuz?	1	2	3	4	5
9 F22.1	Fiziksel çevreniz ne ölçüde sağlıklıdır?	1	2	3	4	5

Aşağıdaki sorular son iki haftada kimi şeyleri ne ölçüde tam olarak yaşadığınızı ya da yapabildiğinizi soruşturmaktadır.

		Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Tamamen
10 F2.1	Günlük yaşamı sürdürmek için yeterli gücünüz kuvvetiniz var mı?	1	2	3	4	5
11 F7.1	Bedensel görünüşünüzü kabullenir misiniz?	1	2	3	4	5
12 F18.1	İhtiyaçlarınızı karşılamaya yeterli paranız var mı?	1	2	3	4	5
13 F20.1	Günlük yaşamınızda size gerekli bilgi ve haberlere ne ölçüde ulaşabiliyorsunuz?	1	2	3	4	5
14 F21.1	Boş zamanları değerlendirme uğraşları için ne ölçüde fırsatınız olur?	1	2	3	4	5

Aşağıdaki sorularda, son iki hafta boyunca yaşamınızın çeşitli yönlerini ne ölçüde iyi ya da doyurucu bulduğunuzu belirtmeniz istenmektedir.

		Çok kötü	Biraz kötü	Ne iyi, ne kötü	Oldukça iyi	Çok iyi
15 F9.1	Bedensel hareketlilik (etrafta dolaşabilme, bir yerlere gidebilme) beceriniz nasıldır?	1	2	3	4	5

		Hiç hoşnut değil	Çok az hoşnut	Ne hoşnut, ne de değil	Epeyce hoşnut	Çok hoşnut
16 F13.3	Uygunuzdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
17 F10.3	Günlük uğraşlarınızı yürütebilme becerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
18 F12.4	İş görme kapasitenizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
19 F6.3	Kendinizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
20 F13.3	Aileniz dışındaki kişilerle ilişkilerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
21 F15.3	Cinsel yaşamınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
22 F14.4	Arkadaşlarınızın desteğinden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
23 F17.3	Yaşadığınız evin koşullarından ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
24 F19.3	Sağlık hizmetlerine ulaşma koşullarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
25 F23.3	Ulaşım olanaklarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5

Aşağıdaki soru son iki hafta içinde bazı şeyleri ne sıklıkta hissettiğiniz ya da yaşadığınıza ilişkindir.

		Hiçbir zaman	Nadiren	Arasıra	Çoğunlukla	Her zaman
26 F8.1	Ne sıklıkta hüznü, ümitsizlik, bunaltı, çökkünlük gibi olumsuz duygulara kapılırsınız?	1	2	3	4	5

		Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Aşırı derecede
U. 27	Yaşamınızda size yakın kişilerle (eş, iş arkadaşı, akraba) ilişkilerinizde baskı ve kontrole ilgili zorluklarınız ne ölçüdedir?	1	2	3	4	5

Bu formun doldurulmasında size yardım eden oldu mu?

Bu formun doldurulması ne kadar süre aldı?

Soru formu ile ilgili yazmak istediğiniz görüş var mı?

EK-7. KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki alanlar dikkate alındığında, hasta ne düzeyde zorluk yaşamaktadır? Hastaya işlevsellik açısından zorluk çekebileceği alanlarla ilgili sorular sorun ve aşağıdaki yanıt ölçeğine göre puan verin: (0): hiç zorlanma yok (1): çok az zorlanma, (2): orta derecede zorlanma, (3): aşırı derecede zorlanma

ÖZERKLİK	
1. Evde sorumluluk üstlenme	(0) (1) (2) (3)
2. Kendi başına yaşayabilme	(0) (1) (2) (3)
3. Alışveriş yapabilme	(0) (1) (2) (3)
4. Kendine bakabilme (bedensel bakım, kişisel temizlik)	(0) (1) (2) (3)
MESLEKİ İŞLEVSELLİK	
5. Maaşlı bir işte çalışabilme	(0) (1) (2) (3)
6. Verilen görevleri gerektiği kadar çabuk yerine getirme	(0) (1) (2) (3)
7. Eğitim aldığı meslek alanında çalışabilme	(0) (1) (2) (3)
8. Mesleki kazanımlar elde etme	(0) (1) (2) (3)
9. Kendisinden beklenen iş yükünü kaldırabilme	(0) (1) (2) (3)
BİLİŞSEL İŞLEVSELLİK	
10. Bir kitaba veya filme kendini verebilme	(0) (1) (2) (3)
11. Akıldan hesap yapabilme	(0) (1) (2) (3)
12. Bir problemi hakkıyla çözebilme	(0) (1) (2) (3)
13. Yeni öğrenilen isimleri hatırlayabilme	(0) (1) (2) (3)
14. Yeni bilgiler öğrenebilme	(0) (1) (2) (3)
MALİ KONULAR	
15. Kendi parasını idare edebilme	(0) (1) (2) (3)
16. Parasını dengeli bir şekilde harcayabilme	(0) (1) (2) (3)
KİŞİLERARASI İLİŞKİLER	
17. Dostluk ve arkadaşlıkları sürdürebilme	(0) (1) (2) (3)
18. Sosyal faaliyetlere katılabilme	(0) (1) (2) (3)
19. Yakınlarıyla iyi ilişkiler kurabilme	(0) (1) (2) (3)
20. Ailesiyle birlikte yaşama	(0) (1) (2) (3)
21. Tatmin edici cinsel ilişkilerinin olması	(0) (1) (2) (3)
22. İlgi duyduğu zevklerini sürdürebilme	(0) (1) (2) (3)
BOŞ ZAMAN ETKİNLİKLERİ	
23. Egzersiz veya spor yapma	(0) (1) (2) (3)
24. Hobilere veya kişisel ilgilere sahip olma	(0) (1) (2) (3)