



**T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TANISI OLAN
HASTALARDA İRİSİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**INVESTIGATION OF IRISIN LEVELS IN PATIENTS WITH
MAJOR DEPRESSIVE DISORDER**

Dr. Burak OKUMUŞ

(Uzmanlık Tezi)

**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TANISI OLAN
HASTALARDA İRİSİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**INVESTIGATION OF IRISIN LEVELS IN PATIENTS WITH
MAJOR DEPRESSIVE DISORDER**

Dr. Burak OKUMUŞ

(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Bülent BAHÇECİ

Rize-2021

İÇİNDEKİLER

SAYFALAR

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
TABLolar.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Major 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. 4. Etiyoloji.....	8
2. 1. 4. 1. Biyolojik Faktörler ve Nörobiyoloji.....	9
2. 2. İrisin.....	14
2. 2. 1. Tanım ve Tarihçe.....	14
2. 2. 2. Biyokimyasal Etkileri ve Sentezlendiği Yerler.....	14
2. 2. 3. İrisin ve Metabolik Sendrom.....	15
2. 2. 4. İrisin ve Beden Kitle İndeksi.....	15
2. 2. 5. İrisin ve Egzersiz.....	15
2. 2. 6. İrisin ve Cinsiyet.....	16
2. 2. 7. İrisin ve Beyin.....	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	18

3. 1. Çalışma Örnekleme ve Uygulama.....	18
3. 2. Etik Kurul Onayı.....	19
3. 3. Veri Toplama Gereçleri.....	19
3. 3. 1. Sosyodemografik Veri Toplama Formu.....	19
3. 3. 2. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D).....	19
3. 3. 3. DSM-IV Eksen I ve II Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Anketi (SCID-I, II).....	19
3. 3. 4. Kullanılan cihazlar ve malzemeler.....	20
3. 4. İstatistiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
7. KAYNAKLAR.....	34
8. EKLER.....	53
9. ÖZGEÇMİŞ.....	60

TEŞEKKÜR

Her zaman yanımızda varlığını ve desteğini hissettiren, ilgisi ve sabrıyla bize çok şeyler öğreten, klinik ve akademik deneyimlerimizde bizlere ışık olan, eğitim sürecimizde yolumuzu şefkati ve emeğiyle aydınlatan, kendisinin öğrencisi ve asistanı olmaktan her zaman onur duyduğum ve kendimi şanslı hissettiğim, hakkını ödeyemeyeceğimiz hocamız Prof. Dr. Çiçek HOCAOĞLU' na;

Tez sürecimde bana yardımcı olan, asistanlık sürem boyunca desteğini bizden esirgemeyen, tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım ve çok değerli hocam Doç. Dr. Bülent BAHÇECİ'ye;

Desteğini hep hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve birlikte olmaktan mutluluk duyduğum Dr. Öğr. Üyesi Kader Semra KARATAŞ hocama;

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Öğr. Üyesi Murat KAÇAR, Dr. Öğr. Üyesi Mert BEŞENEK, Uzm. Dr. Selim POLAT, Uzm. Dr. Buket KOPARAL ve Uzm. Dr. İlknur Kiraz AVCI'ya

Rotasyon eğitim sürecimde bilgilerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Birim Günay KILIÇ, Prof. Dr. Selim Selçuk ÇOMOĞLU'na;

Rotasyon eğitimim boyunca tüm sıcaklık ve içtenlikleriyle bana destek olan çok sevgili Ankara Üniversitesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Nöroloji Anabilim Dalı'nda asistan hekim olarak görev yapmakta olan arkadaşlarıma;

Birlikte çok mutlu zaman geçirdiğim, iyi ki buradaydım dememi sağlayan asistan arkadaşlarım Uzm. Dr. Tuğçe Taşkın UYAN, Uzm. Dr. Gözde SALİHOĞLU'na

ve yine aynı şekilde birlikte olmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Araşt. Gör. Dr. Fatih ÖZDEMİR, Araşt. Gör. Dr. Aslı Enzel KOÇ, Araşt. Gör. Dr. Ayşegül Barak ÖZER, Araşt. Gör. Dr. Pınar SİVRİKAYA, Araşt. Gör. Dr. İbrahim Sefa GÜLEÇ, Araşt. Gör. Dr. Doğançan SÖNMEZ, Araşt. Gör. Dr. Burcu KILIÇGEDİĞİ, Araşt. Gör. Dr. Şule GÜL ve Araşt. Gör. Dr. Koray SOYTÜRK'e

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, klinik deneyimlerime ve heyecanıma ortak olan Psk. Eylem SERT, Psk. Emrah AKDAĞ ve Psk. Ziya BERBEROĞLU'na

Birlikte aynı serviste çalışmaktan çok mutluluk duyduğum servis sorumlumuz Ahmet ERKAN, hemşire arkadaşlarım Fatma KİTAPÇI, Mine TOPTAN, Sevdanur TÜYLÜOĞLU, Yasemin BAYHAN ve Rümeysa DİNÇ'e;

Aynı şekilde çok güzel zamanlar paylaştığımız Murat ÇAVUŞOĞLU ve Kevser ALTUN'a;

Her zaman yanımda olmasını dilediğim, desteğini hep hissettiğim ve çok sevdiğim eşim Hande Günal OKUMUŞ'a, tüm hayatım boyunca desteklerini benden hiç esirgemeyen, her zaman yanımda olan, haklarını ödeyemeyeceğim canım aileme;

Ve son olarak bana çok şeyler öğreten tüm hastalarım

SONSUZ TEŞEKKÜRLER..

Dr. Burak OKUMUŞ

Rize 2021

ÖZET

Amaç: Major depresif bozukluk (MDB) sık görülen bir psikiyatrik bozukluk olmasının yanı sıra yol açtığı yeti yitimi, bireysel ve toplumsal maliyetleri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. MDB, klasik antik dönemlerden modern dönemlere kadar uzanan geniş bir tarihçeye sahiptir. Klinik prezentasyonunda gözlenen farklılık, öngörülemez seyir, prognoz ve tedaviye değişken yanıtlar MDB'nin biyolojik zeminine yönelik çalışmaları arttırmaktadır. MDB'nin patafizyolojisinde endokrin, inflamatuvar ve nöronal devreler yakın ilişki içindedir. Çalışmamız, ilk kez tanı alan MDB olgularıyla irisinin ilişkisini değerlendirmeyi amaçladı.

Yöntem: Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne 25.09.2019 - 25.09.2020 tarihleri arasında başvuran olgularla yapılmıştır. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri dikkate alınarak 85 hasta ve 81 sağlıklı kontrol grubu olgusu araştırmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan olguların DSM-IV Eksen I ve II Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Anketi (SCID-I, II) ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) değerlendirmesi yapılması ardından MDB tanısı koyuldu. Çalışmadan elde edilen tüm veriler "Statistical Packages for the Social Science" (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) 18 istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Araştırmaya alınan olgularda sosyodemografik verilerin ve ölçülen parametrelerin irisin düzeyleri ile ilişkisi değerlendirildi. MDB'li olguların sağlıklı kontrollere kıyasla irisin düzeylerinin daha düşük olduğu belirlendi. İrisin düzeyleri ile Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi. Bu ilişki istatistiksel olarak ters yönde bir korelasyon göstermekteydi. Yaş ve irisin düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. Yaş artışıyla irisin düzeylerinin azaldığını belirten negatif bir korelasyonun varlığı istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda ilk kez tanı alan, ek tanısı olmayan ve daha öncesinde herhangi bir ilaç kullanmayan MDB'li hastalarda irisin düzeylerinin düşük olabileceğini tespit ettik. Bulgularımız içerisinde HAM-D skorlarıyla değerlendirilen MDB'li hastaların klinik şiddetiyle irisin seviyeleri arasında ters bir korelasyon olabileceğini tespit ettik. Buna rağmen irisin düzeylerini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu çalışma, azalan serum irisin seviyelerinin MDB'nin biyolojik zemininde olası bir rolü olduğunu vurgulayabilir. Çalışmamızın sonuçları irisinin MDB'yle ilişkili bir biyobelirteç veya terapötik hedef olarak araştırılmasını destekleyebilir.

Anahtar kelimeler: Major Depresif Bozukluk, irisin, etiyoloji, patofizyoloji

ABSTRACT

Objective: Major depressive disorder (MDD) is not only a common psychiatric disorder but also an important public health problem due to the disability, individual and social costs it causes. MDD has a wide history spanning from classical antiquity to modern times. The difference observed in clinical presentation, unpredictable course, prognosis and variable responses to treatment increase studies on the biological basis of MDD. Endocrine, inflammatory and neuronal circuits are closely related in the pathophysiology of MDD. Our study aimed to evaluate the relationship between the first diagnosed MDD cases and the irisin.

Method: This study was conducted with the cases who applied to Recep Tayyip Erdoğan University Training and Research Hospital Psychiatry Outpatient Clinic between on September 25 th, 2019-2020. Considering the inclusion and exclusion criteria, 85 patients and 81 healthy control group cases were included in the study. Patients included in the study were diagnosed with MDD after the Structured Clinical Interview Questionnaire for DSM-IV Axis I and II Disorders (SCID-I, II) and the Hamilton Depression Scale (HAM-D) were implemented. All the data obtained from the study were analyzed using the Statistical Packages for the Social Science (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 18 statistical package program.

Findings: The relationship between sociodemographic data and measured parameters with irisin levels was evaluated. It was determined that patients with MDD had lower irisin levels compared to healthy controls. A statistically significant relationship was found between irisin levels and the Hamilton Depression Rating Scale. This relationship showed a statistically inverse correlation. The relationship between age and irisin levels was statistically significant. The presence of a negative correlation indicating that irisin levels decreased with increasing age was statistically significant.

Result: In our study, we determined that irisin levels may be low in patients with MDD who were diagnosed for the first time, had no comorbidity and did not use any medication before. In our findings, there may be an inverse correlation between the clinical severity of patients with MDD and irisin levels evaluated by HAM-D scores. However, there are many factors that affect irisin levels. This study may emphasize a possible role of decreased serum irisin levels in MDD's biological background. The results of our study may support the investigation of irisin as a biomarker or therapeutic target associated with MDD.

Keywords: Major Depressive Disorder, irisin, etiology, pathophysiology

KISALTMALAR

MDB: Major depresif bozukluk

FNDC5: Fibronektin tip III domain 5

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

MÖ: Milattan önce

MS: Milattan sonra

WMH: Dünya Ruh Sağlığı

DSM-IV: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı – IV

GWAS: genom çapında ilişkilendirme çalışmaları

HPA: Hipotalamik-pitüiter-adrenal

CRH: kortikotropin salgılayan hormon

G×E: Gen-çevre

SLC6A4: sodyum bağımlı serotonin taşıyıcısı

CRHR1: CRH reseptör 1

FKBP5: Peptidil-prolyl sis-trans izomeraz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

TNF- α : Tümör nekrozis faktör α

IL: İnterlökin

NSAI: Non-steroid anti inflamatuvar

TCA: Trisiklik antidepresan

MAOI: Monoamin oksidaz inhibitörü

SMRI: Yapısal manyetik rezonans görüntüleme

ENIGMA: Meta analiz aracılığıyla nörogörüntüleme genetiğini belirleme

PPAR γ : Peroksizom proliferatör aktive reseptör-y

PGC1 α : Koaktivatör-1 α

UCP1: Ayrışma proteini 1 (Uncoupling protein 1)

CAMP: Siklik adenozin mono fosfat

PKA: Protein kinaz A

HSL: Hormon sensitiv lipaz

ERK 1/2: Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz 1/2

PKB/Akt: Protein kinaz B

AMPK: AMP-activated proteine kinase

ERK: Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz

STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3

mTORC1: Rapamisin kompleksi 1

SCN: Suprakiazmatik nükleus

ACTH: Adrenokortikotropin salgılatıcı hormon

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

GK: Glukokortikoidler

TABLÖLAR

Tablo 1. İki gruptaki olguların sosyodemografik özellikleri

Tablo 2. İrisin ve değişkenler arasındaki ilişki

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının önemli değişkenlerle ilişkisi



MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TANISI OLAN HASTALARDA İRİSİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Major depresif bozukluk (MDB) sık görülen bir ruhsal bozukluk olmasının yanı sıra yol açtığı yeti yitimi, bireysel ve toplumsal maliyetleri nedeniyle ağır ekonomik kayıplara yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur. MDB; fiziksel, duygusal, toplumsal ve ekonomik sorunlara yol açan hastalıklar arasında yer almaktadır. MDB'nin patafizyolojisinde endokrin, inflamatuvar ve nöronal devreler yakın ilişki içindedir. Bu sistemler sıklıkla duyudurumu etkilemektedir (1).

İrisin otokrin, parakrin ve endokrin etkili bir hormondur. İrisin hormonunun yapısının insan ve farelerde %100 benzer olduğu bildirilmiştir. İrisin fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) olarak adlandırılan proteinin dolaşımında proteolizi sonucunda açığa çıkmaktadır (2). FNDC5, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) önemli bir düzenleyicisi gibi görünmektedir. BDNF'nin nöronal sağkalımı, migrasyonu ve dendritik büyümeyi arttırdığı gösterilmiştir. FNDC5'in beyinde; serebellum Purkinje hücreleri, hipotalamus, hipokampusdan salındığı gösterilmiştir. Birincil fare embriyonik kortikal nöron kültürlerinin olgunlaşması veya insan embriyonik kök hücre kaynaklı sinir hücrelerinin nöronlara farklılaşması sırasında, FNDC5 seviyeleri artmaktadır. FNDC5'in kortikal nöronlarda artışının kültürde hücre sağkalımını arttırdığı, FNDC5'in yıkılımının hücre sağkalımını azalttığı gösterilmiştir. Farelerde hipokampal hücre hattında oluşturulan irisinin farmakolojik dozu, hücre proliferasyonunun 45 kat artmasına neden olmuştur (3). İrisinin deney sıçanlarında antidepresan benzeri etkilerin indüklenmesi açısından kritik rol oynadığı ve egzersizden etkilendiği gösterilmiştir. Bu etkilerin BDNF artışı, prefrontal kortekste enerji metabolizması değişikliği veya inflamatuvar süreçlerin homeostatik düzene dönüştürülmesine atfedilebileceği düşünülmüştür. Bu, depresyonun biyolojik mekanizması ve egzersizin antidepresan etkileri hakkında yeni fikirler verebilir (4).

Sonuç olarak; insanlarda irisin hormon düzeyi ile MDB ilişkisini araştıran çalışmalar kısıtlılık göstermektedir. Bu nedenle çalışmamızın irisinin MDB üzerindeki olası klinik etkilerinin aydınlatılmasına katkı sağlayabileceğini ve MDB'nin biyolojik alt yapısındaki rolüne dair klinik veriler sunabileceğini düşünüyoruz. Bu çalışmamızda major depresif

bozukluk hastalarında, periferik kan irisin seviyeleri ölçülerek irisinin MDB'nin klinik özellikleri, biyolojik alt yapısı ve belirtilerin şiddetiyle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Major Depresif Bozukluk

2. 1. 1. Tanım ve Tarihçe

MDB, klasik antik dönemden modern dönemlere kadar uzanan geniş bir tarihçeye sahiptir. MDB üzerine yapılan sistematik araştırmalarda ulaşılabilen en eski yazılı kaynaklar 2500 yıl önceki Antik Yunan dönemlerine kadar gitmektedir (1). Eski yazılı kaynaklarda MDB'ye spiritüel bakış açıları hakim olsa da Antik Yunanistan'da doğaüstü açıklamaların yerini daha rasyonel fikirlerin aldığı göze çarpmaktadır (5). Psikiyatrik bozuklukların ve hastalıkların, çağın mevcut verileri eşliğinde bilimsel sınıflandırma çalışmaları Hipokrat ile milattan önce (MÖ) 460-357'de başlamıştır. Bu dönemlerde depresyon için melankoli (melan: siyah, chole: safra) kelimesi kullanılmıştır. Efesli Soranus kara safra teorisinde değişiklikler yaparak melankolide saldırganlık, intihar ve sanrısız özelliklere vurgu yapmıştır. Soranus melankoli hastalarının tedavisinde bugün lityum içerdiğini bildiğimiz kaynak sularını kullanmıştır. Kapadokyalı Aretaeus milattan sonra (MS) 150'lerde melankolide belirtilerin farklılık gösterebileceğini belirterek üzüntüden neşe durumuna veya gururlu bir yaşamdan ölmek isteme durumuna değişimler olabileceğini aktarmıştır. Galen, Aretaeus'la yakın dönemlerde (MS 131-200) yaşayarak benzer görüşler sunmuştur(1). Hipokrat'ın görüşleri devamlılığını sürdürürken İbn-i Sina ve İshak İbn-i İbrahim önemli eserler ortaya koymuşlardır. Kanun isimli kitap İbn-i Sina (MS 980-1037) tarafından 5 cilt şeklinde yazılmıştır. Psikiyatrik bozukluklar ise 3. ciltte yer almaktadır. Kanun isimli kitapta psikiyatrik bozukluklar 15 grup içerisinde toplanmıştır (6). İbn-i Sina depresyonu sadece zihinsel bir rahatsızlık olarak değil aynı zamanda beyin, kalp ve kanın dahil olduğu bir bozukluk olarak görmüştür. Depresif durumların ana nedenlerinin kalp hastalıklarından kaynaklandığına belirterek çoğu durumda beynin sadece kalbe ikincil olarak etkilendiğini düşündü. Böylece depresif bozuklukların tedavisi için altta yatan kardiyovasküler hastalıkların dikkate alınması gerekliliğini beyan etmiştir (7). İshak İbn-i İbrahim melankolinin zarar gören sperm tarafından genetik olarak geçebileceğini belirtmiştir. Ayrıca aşırı zihinsel yorgunluk, uyku-uyanıklık döngüsünde bozulmalar, iştahsızlık, konuşmama ve özkıyım riski gibi belirtilerin olabileceğini düşünmüştür (1). Andreas Vesalius (1514-1564); anatomik disseksiyonların yapılmasına ön ayak olarak psikiyatrik bozukluklara yeni bir bakış açısı getirmiş olsa da sıvı kuramına bağlılık bir süre daha devam etmiştir (8, 9). Melankolinin patofizyolojisinde Hipokrat'ı takip eden humoral yaklaşımların önemini yitirmesi ile Thomas Willis (1622-1675) aracılığıyla biyokimyasal

etkenler gündeme gelmiştir. İlerleyen dönemlerde modern psikiyatrinin kurucularından biri olarak bilinen Philippe Pinel (1745-1826), 1801'de melankolinin tanımını yapmıştır. İngiliz doktor William Rowley (1742-1806) tarafından 1804'te Cinnet ve İntihar üzerine yaptığı bilimsel araştırmada, dönemin araştırmacıları ile temel noktalarda hemfikir olmuştur. Ancak Rowley, melankoliyi sadece üzüntülü ve kaygılı ruh hali ile ilişkilendirmede öncüllerinden farklıdır (10). Pinel'in öğrencisi olan Esquirol (1772-1840) yetersiz bulduğu melankoli tanımına monomani (aşırı tutku) ve lipemani (düşünce bozuklukları) gibi belirteçleri depresyonu tanımlayıcı ekler olarak kullanmıştır (1, 10). Devam eden yıllarda Belçikalı bir psikiyatrist olan Joseph Guislain (1789-1860) modern depresyon görüşüne uygun ilk adımları atmaya başladı. Bu metninde 6 temel zihinsel hastalık biçimini tanımladı ve bunlardan birisi melankoliydi. Melankoliyi "zihinsel acı - üzüntü duygularının artması" olarak tanımladı (11). Benzer dönemlerde beyin anatomisini inceleyen ve psikiyatrik bozuklukların kortikal - subkortikal bağlantılarla ilişkisi olabileceğini öne süren Theodor Meynert (1833-1892) "Psikiyatri Temel Kitabı" isimli kitabında kendine özgü bir sınıflama sistemi geliştirmiştir. Aynı şekilde beyin yapısı ve işlevlerine ilişkin araştırmalar Carl Wernicke (1848-1905) tarafından devam ettirilerek geliştirilmiştir (12). Depresyon ve duygudurum bozuklukları Kahlbaum ve Kraepelin tarafından kapsamlı bir şekilde tanımlanarak sınıflandırılmıştır. Kahlbaum (1828-1899) distimi ve siklotimi terimlerini eklemiştir. Emil Kraepelin (1856-1926) "Psikiyatri Temel Kitabı" isimli kitabında; mani ve melankoli klinik tablolarını aynı hastalığın iki ayrı görünümü olduğunu düşünmüş olup bu hastalığa "mani-melankoli psikozu" adını vermiştir (1, 12). Günümüzde MDB'nin biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin etkileşimi ile indüklendiği düşünülürken altında yatan biyolojik modeller daha ayrıntılı bir şekilde incelenmektedir.

2. 1. 2. Epidemiyoloji

Dünya çapında MDB yaygınlığının değerlendirildiği geniş çaplı bir Dünya Ruh Sağlığı (WMH) araştırmasında yaklaşık 90.000 birey Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-IV (DSM-IV) kriterlerine göre incelenmiştir. MDB'nin ortalama 12 aylık yaygınlığının yaklaşık %6 olarak gösterildiği bu çalışmanın sonuçları uluslararası çalışmalardan elde edilen tahminlerle uyumludur. Yaşam boyu prevalansının ise elde edilen sonuçların 3 katı olduğu düşünülmüştür (13). Yakın zamanlı çalışmalarda MDB'nin yaşam boyu görülme sıklığının %1,5 - %19 olduğu bildirilmiştir (14).

WMH araştırmasındaki 12 aylık prevalans bilgileri ülkeler arasında farklılık olabileceğini gösterse de MDB'nin yüksek, orta ve düşük gelirli ülkelerde benzer oranlarda tanı

aldığını göstermektedir (15). Ek olarak, MDB'nin başlangıç yaşı, şiddeti, semptom profili ve temel sosyodemografik ve çevresel ilişkileri (cinsiyet, eğitim ve yaşam olayları gibi) çoğunlukla ülkeler ve kültürler arasında karşılaştırılabilir (16, 17). Ülkeler arasındaki tedavi imkanları ve tedaviye ulaşabilme açısından belirgin farklılıklar gözlenmektedir. Yüksek gelirli ülkelerde, şiddetli MDB'si olan tüm insanların yaklaşık %50-60'ı uygun tedavi alırken, düşük gelirli ülkelerde hastaların <%10'u almaktadır (18, 19).

Özellikle ergenlik çağından sonra kadınların erkeklere göre MDB geliştirme riskinin iki kat daha fazla olduğu gözlenmektedir (20). Bu farklılıklara ek olarak kadınlarda daha sık epizot oluşumu, daha uzun epizod süresi, farklı tedavi yanıtları ve daha yüksek nüks oranları gibi klinik özellikler olabilmektedir (21, 22). Her iki cinsten de, MDB'nin ortalama başlangıç yaşı 25 olarak gözlenmektedir. Riskin en yüksek olduğu dönemin ergenlik ortasından geç ergenliğe kadar olan dönem olduğu kabul edilmektedir (13). Bu bulgular, özellikle yüksek gelirli ülkelerde, MDB prevalansının erken yetişkinlikten sonra yaşla birlikte görülme sıklığının azaldığı gözlemleriyle uyumludur (16).

Hem erkeklerde hem de kadınlarda MDB'nin sürekli olarak rapor edilen diğer çevresel belirleyicileri ise medeni durum, yakınlarını herhangi bir nedenle kaybetme, sağlık durumu, işsizlik, finansal veya sosyal problemler gibi yakın zamanlı olumsuz yaşam deneyimleridir (13). Ek olarak, bir dizi sosyal belirleyiciler (çocukluk çağı olumsuz yaşam deneyimleri, sosyoekonomik durum ve düşük sosyal destek dahil), düşük eğitim düzeyi her iki cinsiyette MDB riskini önemli ölçüde artırır (23). Ancak, düşük eğitim düzeyi ile MDB arasındaki ilişki belirsizliğini sürdürmekle birlikte 25.000 kişi ile yapılan büyük bir çalışma, bunun kısmen ortak genetik zeminden kaynaklanabileceğini ileri sürmüştür (24). Çocukluk çağı travması öyküsü olan bireylerin MDB geliştirme riski iki kattan fazla artmıştır (25). Dahası MDB'si olan ve çocukluk çağı travması öyküsü olan hastalar, çocukluk çağı travması olmayan MDB'li hastalara göre daha yüksek semptom şiddeti, daha kötü bir seyir ve daha fazla tedaviye cevapsızlık göstermektedir (26).

2. 1. 3. Fenomenoloji ve Klinik Özellikler

MDB ayrıntılı öykü ve psikiyatrik muayene sonrası klinik tanısı koyulabilen psikiyatrik bir bozukluktur. Belirtileri içerisinde depresif duyudurum, anhedoni, dikkatin kolayca dağılması, konsantrasyon güçlüğü, göz teması kurmada azalma, artmış veya azalmış psikomotor aktivite, düşünce üretiminde azlık ve yavaşlama, ses volümünde azalma, konuşmayı başlatmada güçlük yaşama, düşünce veya konuşma içeriğinin azalması, iştahsızlık,

kilo kaybı veya iştah artışı, uyku sorunları, etkinliklere katılımın azalması, kararsızlık, intihar düşünceleri, ağlamaklı olma veya ağlayamama, irritabilite ve umutsuzluk olabilir (1).

Duygudurum belirtilerinde genellikle depresif duygudurum tespit edilir. Keder, umutsuzluk, umutsuzluk, işlere ilişkin ilgisizlik ve isteksizlik depresif duyguduruma eşlik edebilir. Duygudurum gün içerisinde dalgalanma gösterebilir. Genellikle depresif duygudurum sabah saatlerinde belirgin olabilirken akşama doğru kısmen düzelebilir. Sabah erken saatlerde uyanma, iştahsızlık sık gözlenir. Anksiyete belirtileri ve somatik yakınmalar yaşlı hastalarda daha sık gözlenir. Görüşme içerisinde düşünce blokları gözlenebilirken, soruları kısa cevaplar veya mutizmle karşılayabilir. Düşünce içeriğinde kendileri, çevreleri ve gelecekleri hakkında olumsuz düşünceler bulunabilmektedir. Olaylar üzerinde genellikle suçluluk, değersizlik gibi negatif temaları içeren yorumlar yapılmaktadır. Bazen yorumlamalar veya düşünce içeriği sanrısız düzeyde olabilir. Hastaların %75'inde intihar düşünceleri gözlenir. Dikkatlerini odaklayamama veya daha önce zevk alarak yaptıkları etkinliklerde konsantrasyon güçlüğü yaşayabilirler. MDB hastaları genellikle unutkanlık yakınmalarını dile getirdiğinde demans hastalarından farklı bir şekilde unutkanlık yakınmalarını hatırlayarak üzerinde olumsuz yorumlar geliştirirler. Demans hastaları genellikle unutkanlıklarını geçiştirmeye çalışır ve bu durumdan yakınmazlar. Algı bozuklukları psikotik özellik gösteren depresyonda gözlenebilir. Özellikle işitsel varsanılar yakınmaları içerisinde yer alabilir. Varsanılar genellikle MDB temasıyla uyumlu olmaktadır. Depersonalizasyon ve derealizasyon gibi yanılsamalar eşlik edebilir. Bedensel belirtiler içerisinde enerji azlığı, halsizlik, bitkinlik ve çabuk yorulma gözlenebilir. Kadınlarda daha sık gözlenmekle birlikte sabahları dinlenmeden kalkma eşlik eder. İştah azalma, kilo kaybı görülebilirken, kilo alma ve iştah artışı da görülebilmektedir. Cinsel istekte azalma ve erektil disfonksiyon görülebilmektedir. Uykuya dalmada güçlük, gece yarısı sık uyanma ile kendini gösteren uyku bölünmesi ve sabah erken saatlerinde uyanma sorunu yaşarlar. MDB hastalarında mental aktivite yavaşlığına hareketlerde yavaşlama, toplumsal geri çekilme, düşük omuzlu kamburu çıkık bir şekilde oturma ve kısık bir ses tonuyla monoton konuşma gözlenebilir. Ancak MDB'de psikomotor yavaşlama görüldüğü gibi psikomotor hareketlilik ve ajitasyonda görülebilir (1, 27).

MDB'nin klinik tanısı DSM tanı sistemi dikkate alınarak konulmaktadır (1).

Majör Depresif Epizodun DSM-IV'e göre Tanı Ölçütleri (28)

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da zevk alamama olması gerekir.

Not: Açıkca genel tıbbi bir duruma bağlı olan ya da duyguduruma uygun olmayan hezeyan ya da hallüsinasyon semptomlarını katmayınız.

1. Ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. kendisini üzgün ya da boşlukta hissediyor) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı görünümü vardır) ile belirti, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.

2. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)

3. Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahının azalmış ya da artmış olması

Not: Çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması.

4. Hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnianın (aşırı uyku) olması

5. Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da reterdasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir)

6. Hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması

7. Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (sanrısallık olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)

8. Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir)

9. Yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması)

B. Bu semptomlar bir mikst epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

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

D. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

E. Bu semptomlar Yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

MDB tanısının karşılanması için hastanın en az bir major depresif epizod kriterini karşılaması gerekir. Bu durum DSM-IV A kriterlerinden depresif duygudurum veya anhedoniye içerecek şekilde 9 kriterden 5 tanesinin en az 2 hafta süreyle bulunmasını gerektirir. Bu belirtiler kişinin işlevselliğinde bozulmaya yol açmalı ve mikst epizodun tanı ölçütlerini karşılamamalıdır. Belirtiler, başka bir tıbbi durum veya madde kullanımıyla ilişkili olmaksızın bulunmalıdır. Klinik durum yasla daha iyi açıklanamamalıdır (28).

2. 1. 4. Etiyoloji

MDB'nin etiyojisi; kapsamlı birçok çalışma yapılmasına rağmen belirsizliğini korumaktadır ve bu konuda yapılan araştırmalar hız kaybetmeden devam etmektedir (29). Hastalığın oluşmasında birebir rol oynayan faktörler tam olarak ortaya konulamasa da; MDB'nin biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin etkileşimi ile indüklenebilen çok faktörlü bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (30).

2. 1. 4. 1. Biyolojik Faktörler ve Nörobiyoloji

MDB'nin nörobiyolojisine ilişkin anlayışımızdaki ilerlemelere rağmen, şu anda yerleşik hiçbir mekanizma hastalığın tüm yönlerini açıklayamamaktadır. Buna göre, klinik çalışmalardan elde edilen bulgularla desteklenen MDB'nin patofizyolojik modelleri üzerine odaklanarak yazımızı genişletmeyi planladık.

a. Genetik ve Çevresel Risk Faktörleri: Bir asırdan fazla bir süredir çalışmalar MDB'nin genetik geçişinin belirginliğini göstermektedir. MDB'si olan hastaların birinci derece akrabaları üç kat artmış MDB riskine sahiptir. MDB için kalıtsallığın etkisinin %35 olabileceği düşünülmektedir (31). Bununla birlikte, MDB'deki ana genetik etkilerin araştırılması 9.240 vaka ve 9.519 kontrolü içeren çeşitli genom boyu ilişkilendirme çalışmalarının (GWAS) geniş ölçekli bir analizinde gösterilse de tutarlı veya tekrarlanan önemli bulgular ortaya çıkarmamıştır (32, 33). MDB riski küçük etkileri olan birçok geni içermekle birlikte poligeniktir. Bu durum MDB fenotiplerinin heterojenitesi ile birleştiğinde, önemli ilişkileri kurabilmek için çok yüksek sayıda hasta gerektirir (34). Çinli hastalarda daha homojen bir fenotipik yaklaşımın (ayaktan tedavi edilen tekrarlayan MDB) uygulandığı yeni bir genom boyu ilişkilendirme çalışmasında, genom çapında iki önemli genetik lokusu doğrulayabildi (35). Ayrıca, öz bildirimsel 75.607 MDB hastasıyla ve 231.747 kontrolün bulunduğu bir çalışmada genom çapında öneme sahip 15 genetik lokus tespit edilmiştir (36). Ayrıca 100.000'den fazla denek üzerinde yapılan bazı yeni çalışmalar güçlü MDB ile ilişkili bir fenotip olan nörotizm için çeşitli genom çapında birkaç önemli lokus olduğu gösterilmiştir (37, 38). Bu bulgu, Psikiyatrik Genomik Konsorsiyum tarafından yürütülen ortak genom boyu ilişkilendirme çalışmasında MDB riskine katkıda bulunan tutarlı genetik varyantların aranması için umut vaat etmektedir (<http://www.med.unc.edu/pgc>).

Erken epidemiyolojik çalışmalar, genellikle başlangıçtan bir önceki yılda, MDB ile zamansal olarak ilişkili olan stresli yaşam olaylarına odaklanmıştır. Tespit edilen başlıca olaylar (iş kaybı, mali güçlükler, kronik veya yaşamı tehdit eden sağlık sorunları, şiddete maruz kalma, ayrılma ve yas gibi) en sık yetişkinlerde meydana gelir (39). Daha yeni kanıtlar ise yaşamın sonraki dönemlerinde MDB'nin öncülü olarak çocukluk çağında yaşanan olumsuz olaylara odaklanmıştır. Bu olaylar arasında fiziksel ve cinsel istismar, duygusal ihmal, aile içi şiddete maruz kalma, ölüm veya ayrılma sonucunda bakımvereninden erken dönemde ayrılma bulunmaktadır. Olumsuz yaşam olaylarının sayısı ve ciddiyeti MDB'nin riski, şiddeti ve kronikliğiyle ilişkili olabilmektedir (40).

Hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen; erken travmanın uzun süreli sonuçlarını açıklamaya çalışan kapsamlı bir nörobiyolojik modelin merkezindedir. Birçok hayvan çalışması, erken yaşam stresinin, kortikotropin salgılayan hormon (CRH) içeren sinir devrelerinin aktivitesinde kalıcı artışa neden olduğunu göstermiştir (41). Bu bulgu, çocuklukta cinsel veya fiziksel olarak istismara uğramış bireylerin, yetişkinliğe ulaştıklarında, psikososyal strese maruz kaldığı veya HPA aktivitesini baskılamaya çalışan endokrin testleri takiben HPA ekseninde belirgin şekilde artmış bir aktivite gösterdiklerini gösteren klinik çalışmalarla desteklenmektedir (42). Glukokortikoid reseptör fonksiyonları direnç nedeniyle azalırken bu bireylerin kortizol tarafından fizyolojik inhibe halde kontrol altında olan inflamatuvar sisteminin artmış aktivasyonunu göstermesi gerçeğiyle desteklenen bir bulgudur. Glukokortikoid direnci, HPA eksenini hiperaktivitesi ve artmış inflamasyon MDB'de belirgindir. Yeni fakat gelişmekte olan araştırma alanlarından birisi olan intrauterin stresin yaşamın ilerleyen dönemlerinde MDB riskini artırdığı da gösterilmiştir (43). Bu araştırma alanı, MDB'nin nörogelişimsel kökenine ve yaşamın ilk aşamalarında çevresel faktörlerin uzun süreli etkilerine dair daha fazla kanıt sağlamaktadır (44).

MDB için GWAS'deki tutarlı ve çoğaltılmış bulguların eksikliği, ilgili genetik varyantların sadece strese maruz kalma ve diğer olumsuz çevresel koşullar olan gen-çevre ($G \times E$) etkileşimi varlığında daha fazla risk oluşturduğu gerçeğiyle açıklanabilir. Ancak, sodyum bağımlı serotonin taşıyıcı (SLC6A4), CRH reseptör 1 (CRHR1) ve peptidil-prolyl sis-trans izomeraz (FKBP5) kodlayan gen gibi çeşitli potansiyel aday genler tespit edilmiş olsa da, zamanlamaları ve olumsuz çevresel koşulların farklılıkları gen replikasyon çalışmalarını engelledi (45-47). İlginç bir şekilde, $G \times E$ etkileşimlerinin altında yatan moleküler mekanizmaları araştıran çalışmalar, bunların epigenetik düzenlemeyi içerebileceğini göstermiştir (45). Örneğin, FKBP5'teki bir polimorfizmin glukokortikoid yanıtlarında allele özgü, strese bağlı DNA demetilasyonu gözlenmiştir (46). Bu etkileşim, strese yanıt olarak FKBP5 ekspresyonunun artmasına yol açar ve bu da glukokortikoid reseptör direncine neden olur (47).

Ayrıca, çeşitli çalışmalar MDB hayvan modellerinin beyinlerinde tutarlı epigenetik değişiklikler göstermesi yanı sıra MDB tanısı alan hastaların post-mortem beyin örneklerinde ve özellikle erken yaşam stresine maruz kalan intihar olgularında epigenetik farklılıklar gösterilmiştir (48). MDB'de özellikle kanser gibi diğer tıbbi bozukluklarla karşılaştırıldığında epigenetik değişikliklerin küçük etkileri gözlenmektedir (genellikle $< \%10$) (45).

b. Nöroendokrinoloji: HPA eksenini MDB'de en çok araştırılan ve tutarlı bulgularla desteklenen biyolojik zeminlerden birisidir. İki meta-analizin sonuçları da MDB hastalarında kortizol düzeylerinin orta düzeyde bir etki büyüklüğü ile arttığını göstermektedir (42, 49). HPA değişiklikleri melankolik ve / veya psikotik özellikleri olan şiddetli depresif hastalarda ve MDB tanısı olan yaşlı hastalarda daha yaygın ve daha belirgindir (50, 51). Daha da önemlisi, bu hastalara bilişsel işlevlerde bozulma eşlik edebilmektedir (52). Ayrıca, ileriye dönük birkaç çalışma, yüksek kortizol düzeylerinin risk altındaki popülasyonlarda gelişecek MDB için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (53).

Bir mineralokortikoid reseptör agonisti fludrokortizonun, bir randomize kontrollü çalışmada standart antidepresanların etki başlangıcını hızlandırdığı ve deneysel bir çalışmada MDB'li hastalarda bilişsel işlevi iyileştirdiği gösterilmektedir (54, 55). Psikotik özelliklere sahip MDB'de, glukokortikoid reseptör antagonisti mifepristonun (RU-486 olarak da bilinir) psikotik semptomları iyileştirdiği bildirilmektedir. Ancak terapötik kan seviyelerine ulaşmak için çok yüksek dozların gerekli olabileceği vurgulanmaktadır (56).

Özetle, MDB'de HPA değişikliklerine dair kesin kanıtlar olmasına rağmen, bu henüz yeni terapötik yolların önünü açmamıştır. MDB'nin klinik ve biyolojik fenotiplendirmesi, HPA eksenini içinde belirli bir tedaviye yanıt verme olasılığı daha yüksek olan MDB hastalarının alt tiplerinin belirlenmesine katkı sunabilir.

c. İmmün sistem: Karşılıklı düzenleyici geri bildirim döngülerini içeren ve fizyolojik stresi algılama yollarını oluşturan önemli bir sistemdir. Vücudun ana bütünleştirici sistemleri (HPA eksenini, otonom sinir sistemi ve merkezi sinir sistemi (MSS)) ile yakın etkileşime girer. MDB'de periferik immün disfonksiyon ve nöroimmünolojik mekanizmaların rolü, hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlarla desteklenmiştir. Bu modeller aynı zamanda periferik sitokinlerin beyin devrelerini, insanın davranışlarını ve psikiyatrik durumunu doğrudan ve dolaylı olarak nasıl etkileyebileceğine dair ilginç bilgiler sağlamaktadır. Periferik sitokinler; MSS'de bulunan astrositler, mikrogliya ve nöronlar gibi hücreler üzerinde kan beyin bariyeri yoluyla taşınarak doğrudan etkiler yapabilir (15). Hayvan modelleri periferik sitokinlerin nörojenezi ve plastisiteyi değiştirmek için MSS'yi etkileyebildiğini göstermektedir (57).

Klinik gözlemler, benzer inflamasyon mekanizmalarının hastalarda MDB gelişimi için de önemli olabileceğini düşündürmektedir. MDB ile ilgili meta-analizlerde, tümör nekroz faktörü (TNF) ve interleukin (IL)-6 gibi yüksek serum sitokin seviyeleri gösterilmektedir (58, 59). Periferik kan hücrelerinde IL-6 sinyalizasyonuna dahil olan genlerin ekspresyonunun artması, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında MDB tanısı olan hastalarda geniş ölçekli bir

kohort çalışmasında da gözlenmektedir. Ayrıca, çocukluk döneminde artan IL-6 düzeylerinin yetişkinlikte MDB gelişme riskini önemli ölçüde artırdığını gösteren ileriye dönük birkaç büyük çalışma yapılmaktadır (60, 61). Son olarak, MDB'de inflamatuvar süreçlerin etkisi için potansiyel bir etki, bir meta-analizde gözden geçirilen non-steroid anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçların klinik deneyleriyle de desteklenmektedir (62).

d. Nöroplastisite: Nöroplastisite ve beyin fonksiyonu, inflamatuvar mekanizmaların hücresel düzeyde etkileriyle değişiklik gösterebilir. İnflamatuvar mekanizmalar; yetişkin insan beyinde pluripotent kök hücrelerde gözlenen nörogenezde rol almaktadır. Bu doğrultuda, MDB'li hastaların serumlarında daha düşük BDNF seviyeleri tespit edilmektedir. BDNF ve diğer nöroplastisite düzenleyicileri, nörogenezi kontrol ederek davranışı etkileyebilir (15). MDB'li hastalarının lökositlerinde BDNF mRNA seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu hastalarda farmakolojik ve farmakolojik olmayan antidepresan tedavilerinin BDNF seviyelerini normalleştirdiği gösterilmektedir (63). BDNF ve nöroplastisitenin diğer korelasyonları dahil edilmiş olmasına rağmen, MDB'de nörogenezin kesin rolü tartışmalıdır (15). Örneğin, stres yokluğunda kemirgenlerde yetişkin nörogenezinin azaltılması depresif davranışlara neden olmayabilir. Ancak nörogenezin strese bağlı azalmalarında depresyon benzeri belirtiler oluşturabildiği bildirilmektedir. Daha da önemlisi, kemirgenlerde, strese duyarlılığı azaltan antidepresan tedavi sonrasında etkili yetişkin nörogenezisi oluşur (64). Bu nedenle nörogenezin antidepresanların klinik etkilerine katkıda bulunması biyolojik olarak akla yatkındır (15).

e. Monoaminler: Rezerpin gibi antihipertansif ilaçların monoamin (serotonin, noradrenalin ve dopamin) seviyelerini düşürdüğü ve bu ilaçları alan bazı hastaların MDB geliştirdiğinin keşfedilmesi ardından monoaminler hızlıca MDB araştırmalarına dahil edildi (65). Monoaminlerin MDB'deki rolü, 1950'lerde yapılan keşif ve daha sonra ilk antidepresan ilaçların - trisiklik antidepresanlar (TCA) ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) etki mekanizmalarının sorgulanması ile daha fazla kanıt sunmaktadır. Hem TCA'lar hem de MAOI'lerin monoamin nörotransmisyonu üzerinde güçlü etkileri vardır. Bu bulgular, MDB'nin modern psikofarmakolojisini uzun bir dönem etkisi altına aldı. Monoaminleri hedefleyen ilaçlar, uygulamadan sonraki saatler içinde bu nörotransmitter sistemlerini etkiler. Bununla birlikte, antidepresan etkiler genellikle sadece birkaç haftalık tedaviden sonra ortaya çıkar (15). Monoaminleri hedef alan ilaçların uzun süreli tedavilerle beyin gen ekspresyonundaki değişikliklere neden olması MDB'nin monoamin hipotezini yeniden farklı bir kavrayışla geliştirmenin gerekliliğini teşvik edebilir (66).

f. Beynin Yapısal Değişiklikleri: MDB hastalarında görülen çeşitli davranış kalıplarının spesifik beyin bölgelerindeki yapısal anormalliklerle ilişkili olabileceği nörogörüntüleme çalışmalarıyla gösterilmektedir (67). MDB'de gözden geçirilen moleküler ve hücrel mekanizmaların nörogörüntüleme tarafından tespit edilebilecek beyin yapısındaki morfolojik değişikliklere nihai olarak katkıda bulunabileceği mantıklıdır. Yapısal manyetik rezonans görüntüleme (sMRI) çalışmalarından elde edilen en iyi ve en tutarlı kanıtlar, MDB'li bireylerde hipokampal hacmin azaldığını desteklemektedir (15). Bir düzineden fazla bağımsız araştırma örneğinden elde edilen sMRI verilerinin meta analiz aracılığıyla nörogörüntüleme genetiğini belirleme (ENIGMA) konsorsiyumu çalışmasında, serebral kortikal ve subkortikal volümler arasında önemli bir fark saptanmazken hipokampusta önemli ölçüde daha düşük hacimler tespit edilmiştir (68). Daha önceki bir meta-analiz, ilk atak MDB'li hastalarda daha küçük hipokampal hacimlerin mevcut olabileceğini öne sürmesine rağmen, ENIGMA konsorsiyum meta-analizi bu sonuçları doğrulamadı (69). Bu nedenle, MDB'de görülen hipokampusun daha küçük hacimlerinin erken bir tezahür olup olmadığı veya hastalığın ilerleyen dönemlerinde gelişip gelişmediği belirsizliğini korumaktadır (69, 70).

g. Beynin Fonksiyonel Değişiklikleri: MDB'de en sık bildirilen fonksiyonel nörogörüntüleme bulgularından biri, anormal şekilde artan amigdala bağlantıları ve aktivasyonunu içermektedir. Ek olarak, dorsal anterior singulat ve anterior insulada hiperaktivasyonun gözlenmesi MDB'nin olumsuz bilgi işlemeyle ilişkisini yansıtabilir (71). MDB'de ventral striatum ve ödülle ilgili diğer bölgelerin aktivitesinin ve bağlantısının azaldığı gözlenirken bunun nedeninin dorsal singulat ve anterior insula gibi alanlarda belirgin aktivasyon artışının diğer işlem alanlarında aktivasyonu azaltabileceğiyle açıklanmaktadır (72). Bu durum afektif belirginlik devresi olarak tanımlanmaktadır. Duygusal veya bilişsel uyarılarla ilgili olmaksızın davranışlara rehberlik etmede merkezi bir rol oynayan afektif belirginlik devresinin inflamatuvar süreçler aracılığıyla beyin ağlarında fonksiyonel değişikliklere neden olabileceği ileri sürülmektedir (15, 73). Dinlenme durumu beyin ağı, çoğu zihinsel aktivitede "dinlenme" durumlarında aktivasyon gösterebilen beyin bölgeleri olarak karakterize edilir. MDB'de dinlenme durumu beyin ağının düzenlenmesinde yaşanan güçlüğün aşırı kendine odaklanma ve ruminasyonun altında yatan neden olabileceği öne sürülmektedir (74). Dinlenme durumu beyin ağı aktivasyonlarının düzenlenememesi MDB'de bilişsel bozulmalara katkıda bulunabilir (75).

2. 2. İRİSİN

2. 2. 1. Tanım ve Tarihçe

İrisin hormonu adını antik yunan mitolojisinde Okeanus'un soyundan titan Thaumas ile su perisi Elektra'nın kızı İris'ten almaktadır. İris tanrılardan tanrılara veya insanlara güzel haberler veren gökkuşağının kişiselleştirilmiş bir formu olarak sembolize edilir (76). İrisin ile ilgili ilk rapor 2012'de Harvard Üniversitesinde Bostrom tarafından yayınlandı. İrisin, 29 aminoasitlik bir sinyal peptidi, 94 aminoasit içeren tekli FNIII fibronektin zinciri ve bir C terminalinden oluşan 112 amino asitlik bir peptit yapısına sahip egzersizle indüklenebilen bir miyokin olarak tanımlandı (77). Miyokin sınıfında bulunan en büyük hormon irisindir (78). FNDC5 molekülünün proteolitik bir ürünü olarak tespit edilen irisinin insan ve farelerde %100 benzerliğinin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmektedir (76, 79).

2. 2. 2. Biyokimyasal Etkileri ve Sentezlendiği Yerler

Egzersizle uyarılan kas tabakasının önemli bir parçası olan peroksizom proliferatör aktive reseptör-y (PPARy) ve koaktivatör-1 α (PGC1 α) ile FNDC5 gen ekspresyonu doğrudan ilişkilidir (76, 79). İrisin, PPARy ve PGC-1 α tarafından aktive edilen mitokondriyal ayrılma proteini mRNA 1 [uncoupling protein 1 (UCP1)] reseptörü ekspresyonunu arttırma görevi görür (80). Artan UCP1 adenosin trifosfat (ATP) sentezini bloke ederken ısı oluşturarak enerji harcanmasına neden olur (81). İrisinin önemli işlevlerinden birisi termogenezin olası regülasyonudur (80). Termogenez regülasyonunu sağlayan farklı bir irisin etki mekanizması ise şu şekildedir. İrisin reseptörüne bağlandığında, yağ yıkımını sağlayan siklik adenosin mono fosfat (cAMP), protein kinaz A(PKA) ve hormon sensitiv lipaz (HSL)/perilipin yolağını aktive eder. Hücre membranında adenilat siklaz enziminin aktivasyonu hücre içerisinde cAMP artışına neden olur. Bu artış protein kinazı etkinleştirerek hormon duyarlı lipazı aktive eder. Bu enzim lipid yıkımını ve enerji sirkülasyonunu hızlandırır (82).

İrisin vücutta birçok dokuda sentezlenebilmektedir. Bu dokular içerisinde yağ dokusu, pankreas, salgı bezleri ve kalp kası bulunmasına rağmen esas olarak iskelet kasının perimisyum, endomisyum ve nükleer kısımları sentez aşamasında çok etkilidir (76). Kas dokusu irisin aracılığıyla endokrin bir organ gibi çeşitli fizyolojik olayları ve metabolik olayları düzenleyebilmektedir (83). İrisinin immünoreaktivitesine tükürük bezlerinde, yumurtalıklarda,

testislerde, rektumda, intrakraniyal arterlerde, dilde, optik sinirde, midede, nöronal hücrelerde ve ter bezlerinde de rastlanmaktadır (76).

2. 2. 3. İrisin ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; abdominal obezite, dislipidemi, yüksek tansiyon, insülin direnci ve artmış tromboz riskini içerebilen bir tablodur. Altta yatan durum ise yağ dokusuna ve iskelet kasına glukoz alımını azaltan ve hiperglisemiye neden olarak farklı klinik durumlara neden olabilen insülin direncinin varlığıdır (84, 85). İrisin, kas aktivitesinin artışıyla yağ dokusunda faydalı değişiklikleri aktive etme yeteneğine sahip bir hormondur. İrisinin plazmada yükselişi insülin direncinde azalmaya neden olur (79). Ancak çalışmalar, irisinin sadece diyabetik olmayan hastalarda metabolik biyobelirteçlerle ilişkili olabileceğini göstermektedir (86). Araştırmalar glukoz ve irisin metabolizması arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmektedir (87, 88).

2. 2. 4. İrisin ve Beden Kitle İndeksi

İrisinin farklı antropometrik parametreler ve vücut kompozisyonlarından etkilenebileceği bildirilmektedir (89). Yapılan bir çalışmada normal kilolu bireylere kıyasla obez kişilerin dolaşımında irisin konsantrasyonunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçları desteklemeyen çalışmalar olsa da yağ kütlesi ve irisin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon olabileceği düşünülmektedir (90). Bu çalışmada farklı yağ doku tipleri ile irisin arasında olası ilişki olabileceği ve yağ dokusunda irisine karşı bir direnç teorisi olabileceği fikri önerilmektedir (90).

2. 2. 5. İrisin ve Egzersiz

Egzersiz sırasında kasların kasılmasına ikincil olarak miyokinlerin salgılanması beklenir. Salgılanan miyokinlerden birisi olan irisin fiziksel hareketsizliğin tetikleyebildiği kronik hastalıklar üzerinde koruyucu olabilir. Bu durum miyokinlerin araştırılmasını gerektirmektedir (90). Fiziksel olarak aktif yaşam tarzlarının tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, demans ve depresyona karşı koruyucu olduğu iyi bilinmektedir (89). İrisinin egzersize atfedilen faydalı süreçlere katılan bir miyokin olması, farklı fiziksel egzersiz türleriyle irisin kan düzeyi ilişkisinin incelenmesine neden olmaktadır.

Fiziksel egzersiz türleriyle irisin artışlarının ilişkisi hakkında kesin sonuçlar gösterilememiştir (79, 91). Boström ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmayla tutarlı sonuçlar içeren bir araştırma, PGC-1 α ve FNDC5 genlerinin aerobik egzersizle pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonu olduğunu bildirmektedir (92). Yaşlı kadınlarda irisin ile bacakların izokinetik gücü arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildiren bir çalışmada yazarlar, irisinin ileri yaşla ilişkili kas fonksiyonlarının azalmasını önleyen bir hormon olabileceğini bildirdiler (93). Böstrom ve arkadaşları, başlangıçta irisinin egzersize bağlı olarak arttığını belirtmiştir (79). Ancak farklı bir çalışma haftada 3 kez 26 hafta boyunca yapılan egzersizin, dolaşımdaki irisin miktarını değiştirmedığını saptamışlardır (77). Egzersiz sonrası irisin düzeylerinde yaşanacak artışı genellemenin doğru olmayabileceği bazı çalışmalarda bildirilmektedir (94).

2. 2. 6. İrisin ve Cinsiyet

Plazma irisin düzeyleri ve cinsiyet ilişkisini değerlendiren çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte sonuçları çelişkilidir (95-97).

2. 2. 7. İrisin ve Beyin

Fiziksel egzersizin, merkezi sinir sistemi bozukluklarına bağlı fiziksel ve bilişsel komplikasyonları azalttığı gösterilmektedir (98). Orta derecede egzersiz uygulamasının nörojenezi arttırdığı, nöronların hayatta kalma, farklılaşma ve migrasyonlarını kolaylaştırdığı tespit edilmektedir (99). Miyokin ailesinin en büyük hormonu irisinin egzersizle açığa çıkabilmesi olasıdır (78). İrisinin merkezi sinir sisteminde önemli işlevlere sahip olabileceğine dair kanıtlar vardır (100, 101). Bir çalışma irisin ve FNDC5'in, kemirgen serebellumundaki Purkinje hücreleri dahil olmak üzere farklı hücre tipleri tarafından eksprese edilebildiğini bildirmektedir (101). Kemirgenlerle yapılan bir çalışmada beyin dokusunda ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz 1/2 (ERK 1/2) ve protein kinaz B (PKB/Akt) yollarının aktivasyonunu sağlayan fiziksel egzersizin serebral iskemi gibi hastalıklarda nöroprotektif etkileri muhtemelen irisinin etkileri olabileceği bildirilmektedir (102). Farmakolojik dozlarda uygulanan irisinin farklı sinyal yollarıyla nörojenezi arttırdığı deneysel çalışmalarla desteklenmektedir (103). Egzersizlerin FNDC5 ekspresyonunu artıran ve dolayısıyla BDNF'i indükleyen etki yolağının PGC-1 α -FNDC5-BDNF sinyal yolu olduğu önerilmektedir (104). BDNF, dendritler boyunca mRNA'nın transkripsiyonu ve taşınmasına katkılar sunarak nöronların büyümesinde, farklılaşmasında ve hayatta kalmasında olumlu etkilere sahiptir (105). İrisinin beyinde

nörogenezi arttırması nörodejeneratif etkileri bulunan psikiyatrik bozukluklarda irisinin terapötik potansiyelini kullanmaya yönelik araştırmalara devam etmek gerektiğini göstermektedir (99, 102-104).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3. 1. Çalışma Örnekleme ve Uygulama

Çalışmaya 25.09.2019 - 25.09.2020 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine ardışık sıra ile ayaktan psikiyatri poliklinik başvuruları bulunan kişiler dahil edildi. Tüm olgular çalışma hakkında ayrıntılı bilgilendirildi. Çalışmaya dahil edilme, dışlanma kriterlerini karşılayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onamları alındı. Çalışmaya 85 hasta ve 81 kişi kontrol grubu olacak şekilde 166 kişi dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri DSM-4'e göre (MDB tanısını karşılama), daha önce medikal tedavi almamış olma, ek tıbbi, nörolojik hastalığın olmaması, vücut kitle indeksi değerinin 18,5 – 24,9 kg/m² arasında olması, alkol veya madde kullanım bozukluğunun olmaması, gebelik ve laktasyon döneminde olmaması, kas gücü gerektiren ağır işler ve ağır spor yapmama, 18-65 yaşları arasında olma, görüşme yapmaya ya da ölçeğin uygulanmasına engel bir durumun bulunmaması ve çalışmaya katılmayı kabul etmektir. Çalışmadan dışlanma kriterleri DSM-4'e göre (MDB tanı kriterlerini karşılayamama), daha önce tedavi almış olma, ek tıbbi, nörolojik hastalığın olması, vücut kitle indeksi değerinin 18,5 – 24,9 kg/m² aralığının dışında kalması, alkol veya madde kullanım bozukluğunun olması, gebelik ve laktasyon döneminde olma, kas gücü gerektiren ağır işler, spor yapıyor olma, 18-65 yaş aralığı dışında olma, görüşme yapmaya ya da ölçeğin uygulanmasına engel bir durumun bulunması, çalışmaya katılmayı kabul etmeme olarak belirlendi.

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine depresif yakınmalarla başvuran hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verilmesi ardından aydınlatılmış onam formunu doldurarak çalışmaya katılmayı kabul eden, çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan hastalara sosyodemografik veri toplama formu, Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) ve DSM-IV Eksen I ve II Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Anketi (SCID-I, II) için yapılacak görüşmeyi sürdürebilecek seviyede konuşma ve kendilerini ifade etme becerilerine sahip kişilere ismi geçen ölçekler uygulandı.

Kişilerin periferik kanından 5 ml venöz kan steril koşullarda alınarak antikoagülan olarak EDTA içeren mor kapaklı tüplere konup oda sıcaklığında 4000 devirde 10-15 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen plazma kısmı ependorf tüplere konarak çalışma zamanına kadar -20 derecede stoklandı. Plazma irisin düzeyi üretici firmanın önerileri doğrultusunda (Plazma irisin test kiti) kullanılarak ölçüldü. Her gözün emiciliği (OD), 5 dakika içinde bir mikrotiter plaka okuyucusu (Multiskan GO, Thermo Scientific, Waltham, MA, ABD) ile 450 nm'de belirlendi. Standart eğri, Titri ELISA yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Elde edilecek eğri daha sonra örnek absorban okumalarını Plazma irisin konsantrasyonuna dönüştürmek için kullanıldı.

3. 2. Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesi Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 28.08.2019 tarihinde 2019/135 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden gerekli izinler alınmıştır.

3. 3. Veri Toplama Gereçleri

3. 3. 1. Sosyodemografik Veri Toplama Formu

Hastaların sosyodemografik özellikleri, hastalığın klinik özellikleri (hastanın kullandığı ilaç, ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadığı, belirli bir hekim ya da kurum tarafından düzenli olarak izlenip izlenmeme vb.) gibi araştırmanın bağımsız değişkenleri konusunda bilgi edinmek amacıyla, literatür bilgilerinden yararlanılarak, çalışmacılar tarafından hazırlanmış olan bir anket formu kullanılacaktır.

3. 3. 2. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)

Hastada depresyonun düzeyini ve şiddetini ölçer. Görüşmeci tarafından uygulanır. 17 maddeden oluşur. Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe formunun güvenilirliği, iç tutarlılık çalışmasında Cronbach alfa değerleri 0,75, Sperman Brown güvenilirlik katsayısı 0,76'dır. Değerlendiriciler arası güvenilirlik katsayısı 0,86 ile 0,98 değerleri arasındadır (106).

3. 3. 3. DSM-IV Eksen I ve II Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Anketi (SCID-I, II)

Yapılandırılmış görüşmelerin tanısallık güvenirliği artırma, araştırmaların karşılaştırılabilirliğini sağlama ve bazı belirtilerin ihmal edilip tanı atlamayı önlemek gibi yararları vardır. Klinik psikopatolojik durumları içeren DSM-IV eksen-I ve 2 tanılarının konması için geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994). Türkçe uyarlama ve klinik çalışmaları Özkürkçügil ve ark. (1999) tarafından yapılmıştır (107).

3. 3. 4. Kullanılan cihazlar ve malzemeler

ELISA okuyucu (GF-M3000), ELISA mikropalak yıkayıcı (GF-W3000), Sabit başlıklı masa üstü santrifüj (HettichRotina 380R), Otomatik pipet uçları (mavi, sarı, beyaz), Manyetik karıştırıcı (Nüve MK 218), Falcon tüpü (ISO LAB tubes/sterile), Eldiven (BeybiLatex M), Ependorf tüp (1500µL), Derin dondurucu (Ariston -80), Mikropipetler (Gilson1000 µL, 500 µL, 100µL, 10µL), Balon joje (Teknik cam, 1L, 2L), Damıtık su, Tüplük, Parafilm (BEMIS), Manyetik balık karıştırıcı, Huni, Mezür, Peçete şeklindedir. Kimyasal maddeler ve plazma iris test kitleri, antikoagülan olarak EDTA içeren mor kapaklı tüpler, ependorf tüpler kullanılacaktır.

3. 4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm veriler “Statistical Packages for the Social Science” (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) 18 istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Çalışma, çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerini karşılayan 85’i MDB ve 81’i kontrol olacak şekilde toplam 166 kişi üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Tanımlayıcı analizler, sürekli değişkenlerde ortalama $\pm$ standart sapma ve kategorik değişkenlerde n (%) kullanılarak verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Testi ile değerlendirildi. Olgu ve kontrol gruplarına ait parametrelerin karşılaştırılması; Student’s t-test, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ idi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 166 olgu incelendi. Olguların 85'i MDB tanısı koyulan ve daha önce hiç tedavi almayan hastalardan, diğer 81'i ise sağlıklı bireylerden oluşmaktaydı. MDB tanısı koyulanlar hasta grubu, sağlıklı bireyler ise kontrol grubu olarak adlandırıldı. İki gruptaki olguların sosyodemografik verileri değerlendirildi.

Hasta grubunun yaş ortalaması 40,28(±12,23) (min:18-max:65) yıl olup, %75,3'ü (n=64) kadın, %24,7'si (n=21) erkekti. Medeni durumları değerlendirildiğinde %69,4'ü (n=59) evli, %24,7'si (n=21) bekar, %5,8'i (n=5) ise dul / boşanmıştı. Eğitim durumlarında; %29,4'ünün (n=25) ilkokul, %51,8'inin (n=44) ortaokul, %18,8'inin (n=16) ise üniversite mezunu olduğu tespit edildi. Gelir düzeyleri incelendiğinde %30,6'sının (n=26) 0-2000 TL, %63,5'inin (n=54) 2000-5000 TL, %5,9'unun (n=5) 5000-10000 TL arasında gelirlerinin olduğu belirlendi.

Kontrol grubunun yaş ortalaması 36,06(±10,11) (min:20-max:56) yıl olup, %48,1'i (n=39) kadın, %51,9'u (n=42) erkekti. Medeni durumları incelendiğinde %46,9'u (n=38) evli, %51,9'u (n=42) bekar, %1,2'si (n=1) ise dul / boşanmıştı. Eğitim durumlarında; %17,3'ü (n=14) ilkokul, %53,1'i (n=43) ortaokul, %29,6'sı (n=24) ise üniversite mezunuydu. Gelir düzeyleri incelendiğinde %19,8'i (n=16) 0-2000 TL, %55,5'i (n=45) 2000-5000 TL, %24,7'si (n=20) ise 5000-10000 TL arasında gelir düzeyine sahipti.

Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. İki gruptaki olguların sosyodemografik özellikleri						
		Gruplar (n=166)				
		Hasta (n=85)		Kontrol (n=81)		p*
		n	% n	n	% n	
Yaş ($\bar{x}\pm S$)		40,28($\pm 12,23$)		36,06($\pm 10,11$)		0,017*
	Min	18		20		
	Max	65		56		
Cinsiyet						
	Erkek	21	% 24,7	42	%51,9	
	Kadın	64	% 75,3	39	%48,1	
Medeni Durum						
	Evli	59	% 69,4	38	%46,9	
	Bekar	21	% 24,7	42	%51,9	
	Dul / Boşanmış	5	% 5,8	1	%1,2	
Eğitim						
	İlkokul	25	% 29,4	14	%17,3	
	Ortaokul	44	% 51,8	43	%53,1	
	Üniversite	16	%18,8	24	%29,6	
Gelir Düzeyi						
	0-2000	26	%30,6	16	%19,8	
	2000-5000	54	%63,5	45	%55,5	
	5000-10000	5	%5,9	20	%24,7	
n: Olgu sayısı; p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p<0,05); *: Student's t-test; ($\bar{x}\pm S$): "ortalama±standart sapma", kategorik değişkenler "sayı (satır yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur. Min: Minimum değer; Max: Maksimum değer						

Araştırmaya alınan olgularda sosyodemografik verilerin ve ölçülen parametrelerin irisin düzeyleri ile ilişkisi değerlendirildi. İrisin düzeyleri ile HAM-D arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Bu ilişki istatistiksel olarak ters yönde bir korelasyon göstermekteydi ($r=-0,429$). Yaş ve irisin düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Yaş artışıyla irisin düzeylerinin azaldığını belirten negatif bir korelasyonun varlığı istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=-0,205$). İrisin düzeyleri ile VKİ, cinsiyet, medeni durum, eğitim ve gelir düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Sosyodemografik veriler ve ölçülen parametrelerin irisin düzeyi ile ilişkisi tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. İrisin ve değişkenler arasındaki ilişki		
	İrisin (n: 85)	
	p*	r**
HAM-D	0,000*	-0,429**
VKi	0,133	-0,117
Yaş	0,008*	-0,205**
Cinsiyet	0,274	0,085
Medeni Durum	0,405	0,065
Eğitim	0,056	0,148
Gelir Düzeyi	0,616	-0,039
n: Olgu sayısı; *: Student's t-test; **: Pearson Korelasyon Katsayısı; p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p<0,05); r**: Pearson Correlation; HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği; VKi: Vücut kitle indeksi.		

Araştırmaya alınan hasta ve kontrol grupları arasında yaş, VKİ ve irisin düzeylerinin ilişkisi istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İrisin düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p<0,05). Hasta grubunda irisin düzeylerinin daha düşük olduğu belirlendi. Gruplar arasında yaşların karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Hasta grubunun kontrol grubuna göre daha ileri yaşlara sahip olduğu gözlemlendi.

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Önemli Değişkenlerle İlişkisi			
	Gruplar (n: 166)		
	Hasta (n: 85)	Kontrol (n: 81)	p*
Yaş	40,25 (±12,22)	36,06 (±10,11)	0,017*
VKi	20,8 (±2,01)	21,18 (±1,78)	0,194
İrisin	82,88 (±11,75)	89,34 (±14,74)	0,002*
n: Olgu sayısı; *: Student's t-test; p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p<0,05)			

5. TARTIŞMA

Araştırmamızı çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 85 MDB hastası ve 81 sağlıklı kontrolü dahil ederek gerçekleştirdik. Çalışmamızda MDB'nin biyolojik etiyolojisiyle ilişkili olabileceğini düşündüğümüz irisin hormonunu değerlendirmeyi hedefledik. Çalışmamızın bulgularında MDB hastalarının kontrol grubuna göre daha düşük irisin seviyeleri olabileceğini istatistiksel olarak anlamlı tespit ettik. Ayrıca irisin seviyeleri ile HAM-D skorları arasında negatif bir ilişki olasılığını istatistiksel olarak anlamlı bulduk. İrisin seviyelerinin yaştan ilerlemesiyle azalabileceği istatistiksel olarak anlamlıydı.

Literatürde MDB ile irisin ilişkisini değerlendiren çalışmaların kısıtlılığı belirgindir. Ancak bazı özel hasta gruplarında yapılan araştırmalar irisin ile depresyon arasındaki olası ilişkiyi bildirmektedir (108). Yapılan bir çalışmada serebrovasküler olay (SVO) sonrası MDB tanısı alan hastaların serum irisin düzeyleri, depresyonu olmayan hastalara kıyasla daha düşük tespit edilmektedir. Ayrıca azalan serum irisin seviyeleri, iskemik SVO sonrası MDB gelişme riskini öngören güçlü bir biyolojik belirteç olarak değerlendirilmektedir (108). İnme sonrası MDB geliştiren olgular üzerinde yapılan çalışmanın sonuçlarında düşük serum irisin seviyeleri, değişkenler tarafından ayarlandıktan sonra bile MDB geliştirme riskinin güçlü bir biyolojik belirteci olarak düşünülmektedir. Bu durum irisinin ileri çalışmalarla iskemik inmeli hastalarda MDB için terapötik bir hedef olarak kullanılabileceğinin araştırılmasını gerektirmektedir (108). Ayrıca irisinin, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, homosistein, yaş ve serotonin gibi diğer biyobelirteçlere kıyasla inme sonrası MDB'nin tahmininde önemli ölçüde daha fazla spesifik olabileceği belirtilmektedir (108). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada irisin seviyelerinin bipolar depresyon ve MDB'den etkilenebileceğini belirtmektedir (109). Çalışmamızda MDB tanısı koyulan hasta grubunun kontrol grubuna göre irisin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük göstermesi dikkat çekicidir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızın sonuçları irisinin MDB'yle ilişkili bir biyobelirteç veya terapötik hedef olarak araştırılmasını destekleyebilir. Bipolar depresyon, MDB ve sağlıklı kontroller arasında gerçekleştirilen çalışmanın sonuçları irisin seviyelerinin HAM-D puanlarıyla negatif bir korelasyonu olabileceğini göstermektedir (109). Benzer şekilde bulgularımız içerisinde HAM-D skorlarıyla değerlendirilen depresif epizodun klinik şiddetiyle irisin seviyeleri arasındaki negatif ilişki varlığının gösterilmesi, depresif epizodun şiddetiyle irisin düzeyi ilişkisini gösteren biyolojik bir belirteç olasılığını gündeme getirebilir. Major depresif epizodun

şiddetiyle irisin seviyeleri ilişkili gibi görünmektedir. Ancak irisinin kan düzeyini etkileyen farklı faktörler bulunmaktadır (110).

Yapılan araştırmalar egzersizin irisin seviyelerini arttırabileceğini göstermektedir (111). Ancak egzersiz tipleriyle nasıl bir ilişkisi olduğu net olarak ortaya konulamamıştır (112). MDB'nin klinik bulguları içerisinde sık görülen belirtilerden birisi psikomotor aktivitede azalma olmakla birlikte epizodun şiddetine bağlı olarak artış gösterebilmektedir (1). MDB şiddetiyle HAM-D arasındaki ilişki düşünülecek olursa ciddileşen psikomotor aktivite azlığı HAM-D ve irisin düzeyleri arasındaki negatif korelasyonu arttırmaya yönelik katkıda bulunabilir. MDB, bipolar depresyon ve sağlıklı kontroller üzerinde yapılan çalışmada irisin seviyelerinin tüm gruplar arasında farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Ancak bu sonucun irisinin fiziksel aktiviteden etkilenmesi neticesinde oluşabileceği belirtilerek gruplar arası anlamsız sonuçların nedeninin gruplardaki olguların fiziksel aktivite düzeyleri hakkında verilerinin bulunmaması kaynaklı olabileceği belirtilmiştir (109). Son çalışmalarda irisin seviyesi artışlarının fiziksel aktivite seviyeleriyle pozitif anlamda korelasyon gösterebileceği belirtilmektedir (113). MDB, bipolar depresyon ve sağlıklı kontrolleri içeren çalışmanın sonuçları egzersiz düzeylerinin kontrol edilmesi halinde irisin düzeylerinin farklılık oluşturabileceğini vurgulamaktadır (109). Fiziksel egzersiz yapanların dahil edilmediği çalışmamızın sonuçları irisin seviyelerinin MDB'de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olabileceğini göstermektedir.

Tekrarlayan araştırmalar fiziksel egzersizin antidepresan etkileri olabileceğini tutarlı bir şekilde göstermiştir (114-116). Bununla birlikte, fiziksel egzersizle oluşan antidepresan benzeri etkinin temelini oluşturan sinyal yolları hala tam olarak belirlenememiştir. Serotonine ek olarak irisin de bu etkiye katkıda bulunabilir. Çünkü bu miyokinin azalmış seviyeleri duygudurum dalgalanmaları ile ilişkilidir. İrisinin bu etkisi büyük olasılıkla PGC-1 α / BDNF yolağının aktivasyonu ile ilişkilidir (104, 117). Artan kanıtlar, fiziksel egzersizin antidepresan etkilerini hipokampusta BDNF düzeylerini arttırabilme özelliğiyle ilişkilendirmektedir (115). Klinik öncesi ve klinik kanıtlar, irisinin ventral tegmental alanda ve hipokampusta BDNF ekspresyonunu indükleyebileceğini göstermektedir (118). Bu bilgiler ışığında fiziksel egzersizin antidepresan etkileri BDNF / mTORC1 ve FNDC5 / irisin sinyal yolları arasındaki etkileşimlere bağlı olabilir (116, 119). BDNF ekspresyonu tedavi edilmeyen MDB'de bozulan hipokampus işlevleriyle ilişkili bulunmaktadır (120). Bu açıdan bakıldığında MDB'de yapılan

pek çok çalışma BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğunu ve BDNF'nin antidepresan tedavilerin etkinliğine katkıda bulunduğunu göstermiştir (121).

Bazı çalışmalar, depresif belirtilerin şiddetiyle bilişsel işlev bozulmaları arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koyarken bu durumla ilgili olarak BDNF ile irisin arasındaki pozitif ilişkinin MDB'de bilişsel fonksiyonlara katkıda bulunabileceği düşünülebilir (122, 123). Bunun yanında bilişsel belirtiler MDB'li hastalara sık eşlik etmekte ve yaygın olarak görülebilmektedir (124). MDB tanılı hastalarda başarılı bir antidepresan tedavinin sonrasında bile tam iyileşme olmaksızın rezidüel bilişsel belirtiler olabilmektedir (125). Son zamanlarda MDB ve bilişsel fonksiyonlar ilişkisine artan ilginin olması bu alandaki çalışmaların hızlanmasına neden olmuştur. MDB'de bilişsel bozulmanın; hastalığın tanısı, prognozu, tedavi stratejileri ve tedavi direnciyle ilişkisine dair çalışmalar artarak devam etmektedir (126). Bilişsel bozulmalar MDB'nin klinik görünümünde sıklıkla bulunmakta ve hastalığın kişisel, ailesel, sosyal yükünün önemli bir bileşenini oluşturmaktadır (127, 128). Bu bozulmalar dikkat, öğrenme, hafıza, yürütücü işlevler ve emosyonel anlamda değerli uyaranların işlenmesi gibi temel bilişsel alanları kapsamaktadır (126). Son zamanlarda MDB ve bilişsel bozulmalar üzerindeki çalışmalar psikofarmakolojik ve psikoterapotik tedavi seçeneklerini etkilemiştir. Vortiksetin veya bilişsel davranışçı terapi gibi tedavi seçenekleri MDB'de görülen bilişsel bozulmalara önemli atıflar yaparak tedavide bilişsel boyutun önemini vurgulamaktadır (129). BDNF geni regülasyonu ve MDB patofizyolojisi arasındaki bağlantı gösterilmiştir. MDB hastalarına bilişsel bozulmalar eşlik ederken BDNF regülasyonunun nörobilişsel işlevlerde önemli bir rolü olduğu çalışmalarla desteklenmektedir (130). İrisin beyindeki BDNF düzeylerini yükseltmektedir (109). BDNF'nin ise antidepresan ilaçların depresif semptomlar üzerindeki etkilerini oluşturabilen ve nöroplastisiteye katkı sağlayabilen bir bağlantı görevinin olduğu belirtilmektedir (131). Son on yıldır yapılan çalışmalar BDNF'nin antidepresan eylemde kilit bir rol oynayabileceğine dikkat çekmektedir. BDNF aracılığıyla mRNA'nın hipokampal ve kortikal ekspresyonunda gözlenen artışlar, SSRI'lar gibi geleneksel antidepresanların antidepresif etkileriyle paraleldir (131). İrisinin bilişsel bozulmalarla ilişkili olabileceğini gösteren bir durumda MDB'de görülen prefrontal korteks metabolizmasında hipoaktivasyon olabilir. Bu açıdan dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve dorsal anterior singulat kortekste (DASK) serebral kan akımı ve metabolizma azalması MDB'de dikkat ve konsantrasyonun azalmasıyla ilişkili bulunmaktadır (132). İrisin ise farelerin prefrontal korteksinde glukoz alımını ve metabolizmasını etkileyerek depresyon benzeri davranışların azalmasına neden

olabilir. Bu hipoteze göre irisin bu etkilerini, prefrontal kortekste bulunan mitokondriyal kompleks I, II ve IV aktivitelerini etkileyerek göstermektedir (4).

Biyolojik olarak MDB beyindeki nörotransmitter sinyalinin azalması, hipotalamus hipofiz adrenal eksenin (HPA eksen) disfonksiyonu, inflamatuvar sinyallemede artış ve hipokampal hacimde azalma ile ilişkilidir. MDB’de anormal davranış, anhedoni, uyku, beslenme sorunları, bilişsel bozukluk ve intihar eğilimi olabilmektedir (133). Klinik öncesi ve klinik bulgular, stres veya inflamasyona uzun süreli maruz kalmanın BDNF seviyelerinde bir azalmaya yol açtığını, nöronların diğer zorluklarla (yani nöronal plastisite) baş etme kapasitesini azalttığını ve nihayetinde azalmış bir fonksiyona yol açtığını göstermektedir. İlginç bir şekilde antidepresanlarla tedavi, beyinde antiinflamatuvar yanıtlar oluşturarak inflamatuvar yanıtların homeostatik süreçlere dönmesine katkı sağlayabilir ve bunu yaparken BDNF konsantrasyonlarını normalleştirebilir (134, 135). Bununla birlikte, irisinin indükleyebildiği BDNF’yle nöroinflamatuvar süreçler arasında yer alan mekanizmaları anlayabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (133). İrisinin öncülü olan FNDC5 ekspresyonundaki artış, hipokampustaki sinaptik plastisite ve nörogenez için en önemli sinyal moleküllerinden biri olan BDNF ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterir (104, 136). FNDC5 ekspresyonunun eksikliği, fare embriyonik kök hücrelerinde nöronların farklılaşmasını engelleyerek astrositlerin olgunlaşmasını bozabilir (137). FNDC5’in proteolitik ürünü olan irisinin, iskemik beyin fare modellerinde Akt / ERK1 / 2 sinyal yolu tarafından TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını inhibe ederek oksidatif stres kaynaklı nöronal hasarı azalttığı gösterilmiştir (76, 102). Son araştırmalar proinflamatuvar sitokinler içerisinde özellikle TNF- α ’nın, MDB patofizyolojisinde ve antidepresan tedavi mekanizmasında önemli bir rol oynadığını ortaya çıkarmaya başlamıştır (138). İlk olarak “makrofaj” depresyon teorisi olarak adlandırılan bu teori günümüzde “halsizlik veya sitokin” depresyon teorisi olarak isimlendirilmiştir (139). Mikroglia hücreleri beyindeki sitokinleri ve inflamasyon sürecini düzenleyerek MDB’de rol alır (140). Bu hipotez, psiko-nöroimmünolojik işlev bozukluğunun önemini vurgulamaktadır (141). MDB hastalarında zayıf hücrel bağışıklığa sahip anormal periferik bağışıklık sistemiyle birlikte TNF- α gibi yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri vardır (142). Bununla birlikte MDB hakkında bildirilen GWAS yalnızca TNF- α ’nın proinflamatuvar sitokinler arasında MDB ile genetik olarak ilişkili olduğunu bulmuştur (143). TNF- α hipokampal yetişkin nörogenezi üzerinde olumsuz bir etkiye sahipken anti-TNF tedavisi nörogenezi teşvik eder (144). Bununla birlikte, farelerle yapılan çalışmalar irisin enjeksiyonu ardından TNF- α ekspresyonunun azalabildiğini göstermektedir (145). TNF- α ’nın HPA eksenini ilgilendiren

adrenokortikotropin salgılatıcı hormon (ACTH), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve glukokortikoidleri (GK) yükselttiği bildirilmektedir (146, 147). Biyolojik psikiyatri çalışmaları içinde MDB'nin en kalıcı ve tekrarlanan bulgularından biri HPA eksenini anormallikleridir (148). Birçok gözlem, TNF- α 'nın serotonin metabolizması ve HPA eksenini üzerindeki etkilerinin beyin yapısında ve işlevinde değişikliklere neden olarak MDB gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (149). Proinflamatuvar sitokinlerin depresif etkileri çoğunlukla nörotransmitter serotonin homeostazı üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır. Serotonin MDB'nin anahtar patofizyolojik özelliği ve çoğu antidepresanın hedefi olarak kabul edilmektedir (150). Literatürde irisinin MDB'de varsayıldığı gibi kronik inflamasyon ile ilişkili hastalıkların gelişiminde koruyucu etkisinin olabileceği belirtilmektedir (151).

MDB'de sıklıkla uykuya dalma, sürdürme güçlüğü ve sabah erken saatlerde uyanmalar olabilmektedir. Uykunun evreleriyle ilgili polisomnografik çalışmalarda kontrollere kıyasla MDB tanılı hastaların farklılık gösterdiği tekrarlayan çalışmalarla desteklenmektedir (1). Yakın zamanda tanımlanan irisinin, birçok beyin bölgesinde BDNF'yi tetiklediği gösterilmiştir (152). DeneySEL bir otamda uyanık sıçanların beyinlerine enjekte edilen BDNF'nin NREM uykunun derinliğini arttırabildiği gözlenmiştir (153). BDNF'nin fotik stimülasyon, glutamat sinyal iletimi ve retinohipotalamik yolak üzerinde önemli etkilerinin olabileceği gösterilmektedir. İrisinin BDNF yoluyla suprakiazmatik nükleusun (SCN) ışıqla uyarılmasını kolaylaştırabileceği düşünülmüştür. Bu veriler sirkadiyen ritim, inflamatuvar sistem ve miyokin sistem etkileşimlerinin MDB kliniğiyle ilişkisi olabileceğini düşündürebilir. Bir miyokin olan irisinin, SCN'nin ventrolateral kısmında BDNF ekspresyonunu indükleyerek sirkadiyen ritimlerle ilişkili olabileceği hipotezi literatürde bulunmaktadır (152). Sirkadiyen ritimlerle MDB arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar artmakla birlikte hastaların tedavilerinde de gündeme gelebilmektedir (154). Örneğin MDB tedavisinde kullanımı onaylanan agomelatinin hem melatonin agonisti hem de seçici serotonin antagonisti özelliğinin olması dikkat çekicidir (155). Bu açıdan MDB'nin sirkadiyen ritimlerle olan ilişkisinde irisinin rol oynayabileceği dikkat çekici olabilir. Çalışmamızın sonuçları MDB'de irisin kan düzeyinin düşüklüğünü desteklemektedir.

Klinik bir perspektiften bakıldığında MDB, melankolik veya atipik gibi farklı alt tiplere ayrılabilir (1, 156). MDB'ye eşlik eden belirtilerin alt tipler arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir (156, 157). İlginç bir şekilde artan kanıtlar inflamatuvar sistemin MDB patogeneğinde rol oynadığına işaret etmektedir. Bununla birlikte inflamasyonun MDB alt tipleri

arasında farklılık gösterebileceği belirtilmektedir. Aynı zamanda inflamasyonun alt tipe özgü klinik özelliklere nasıl yansıyabileceği de bilinmemektedir (156). MDB'nin tanı kriterleri içerisinde kilo kaybı / artışı veya iştahta azalma / artış gibi vejetatif belirtiler bulunmaktadır (1, 28). Öte yandan MDB tedavisinde kullanılan antidepresanlar kilo artışı / azalması veya iştah artışı / azalmasına neden olabilmektedir (158). Fakat kilo alımı veya kaybı sadece antidepresan ilaçlara bağlı olmaksızın MDB'ye bağlı psikomotor aktivitenin azlığı, sedanter yaşam stili veya farklı klinik nedenlerle de oluşabilir (158). Farklı klinik nedenler içerisinde genel popülasyona kıyasla diyabetli kişilerde artan MDB sıklığı dikkat çekicidir (159, 160). Bu ilişki bireylerde depresif semptomatolojiyle ilişkili artan tip 2 diyabet riski ile açıklanabilir (161). Bu bakışa rağmen dikkat çeken bir hususta, MDB'de artmış diyabet ve metabolik sendrom riskinin aynı biyolojik zemin üzerinde kesişen noktaları barındırmasıdır (161, 163). Çünkü HPA eksen aktivasyonu, inflamasyon, uyku bozukluğu, hareketsiz yaşam tarzı, kötü beslenme alışkanlıkları, çevresel ve kültürel risk faktörleri gibi paylaşılan temel biyolojik, davranışsal mekanizmalar obezite, tip 2 diyabet ve MDB'de ortak görülebilmektedir (164). Bu açıdan bakıldığında yapılan bazı çalışmalar bu ilişkinin ileriye dönük olabileceğini ve ailede diyabet öyküsü, vücut ağırlığı, diyet, fiziksel aktivite, sigara içme gibi geleneksel tip 2 diyabet risk faktörlerinden bağımsız olabileceğini öne sürmektedir (165-167). Yayınlanmış çalışmaların çoğu tip 2 diyabet hastalarının tanıdan önce ve herhangi bir tedavi alıp almadığına bakılmaksızın azalmış irisin konsantrasyonları gösterebileceğini bildirmektedir (86, 168). Ayrıca erken sonuçlar obez bireylerde irisin konsantrasyonlarının azaldığını bildirirken yapılan son çalışmalar obezlerde irisin seviyelerinin arttığı şeklinde farklı sonuçlar sunmaktadır (169-171). Literatürde irisinin; VKİ ile ilişkili çalışmaları farklılık gösterse de ileri çalışmalarla MDB ve tip 2 diyabet tanısı öncesinde tespit edilen azalmaları değerlendirebilir. Klinik örtüşmelerin olduğu ve metabolik parametrelerin ayrıntılı değerlendirildiği çalışmalar bu alana yeni katkılar sunabilir. Bu açıdan birbirine sık eşlik eden MDB ve tip 2 diyabetin örtüşen biyolojik zemini dikkat çekicidir. MDB kliniğinde veya antidepresan tedaviye yanıtta gözlenen kilo kaybı/artışı veya iştahta azalma/artış gibi farklı belirtilerin irisinle ilişkisi ileriye dönük araştırılabilir. İleride yapılacak çalışmalarda irisinin, MDB'de metabolik süreçlerin ve vejetatif belirtilerin klinik farklılıklarına etkisi araştırılabilir.

Veriler ayrıca bazı ilaçların irisin konsantrasyonunu etkileyebileceğini göstermektedir. Son zamanlarda statinlerin hem lipid metabolizması hem de irisin konsantrasyonu üzerinde önemli bir etkisi olabileceği bildirilmiştir (172). Simvastatinin irisin konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (173). Tedaviye dirençli MDB'de yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü

randomize bir çalışmada tedaviye dirençli depresyonu olan hastalarda bir güçlendirme stratejisi olarak adjuvan simvastatinin kullanımının depresif semptomları azaltmada etkili olabileceği düşünülmüştür (174). Araştırmanın simvastatinle gerçekleştirilmesinin nedeni kan-beyin bariyerini geçme kabiliyeti ve nörodejeneratif durumları önlemede alternatif statinlerden üstün olduğunun gösterilmesidir (175). Birçok çalışma statinlerin sitokin salınımını ve fagositik aktiviteyi değiştirmedeki antiinflamatuvar etkilerini göstermiştir (176-178). Benzer şekilde immün-metabolik bozukluklarla MDB'yi ilişkilendiren kanıtlar giderek artmaktadır (179). MDB tanısı olan hastaların üçte biri tedaviye dirençli depresyona sahipken üçte biri de aktif bir inflamatuvar yanıt olasılığının kanıtlarını göstermektedir (180, 181). Yapılan hayvan çalışmalarında simvastatinin farelerde hipokampus yapısal anormalliğini, nöronal hasarı, serotonerjik sistem bozukluğunu ve proinflamatuvar sitokin aşırı ekspresyonunu azaltabileceği gösterilmiştir. Sonuçlar simvastatinin beyin bölgesine özgü nöroinflamatuvar mekanizmalar yoluyla depresyon benzeri davranışlar için umut verici bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir (182). Simvastatin ve irisinin MDB'li olgularla klinik ve klinik öncesi çalışmalarda kesişen verileri bulunmaktadır. İrisin hipokampusta BDNF ekspresyonunu arttırabilmesinin yanında antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (104). BDNF'nin nörogenez, sinaps oluşumu ve plastisite üzerindeki kritik rolleri dikkate alındığında depresyonda nöroprotektif etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir (183). MDB'li hastalarda gözlenen düşük BDNF seviyelerinin dolaşımdaki irisin seviyeleriyle ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (63). İrisin düzeylerinde meydana gelen değişiklikler, hipokampusta BDNF ve diğer nöroprotektif genlerin ekspresyonunda belirgin bir etkiyle ilişkili bulunmuştur (104). İrisin seviyelerinde artışa neden olduğu gösterilen simvastatinin tedaviye dirençli MDB'li olgularda adjuvan olarak fayda sağlayabileceğinin bildirilmesi dikkat çekici olabilir (173, 174). İleri araştırmalarla değerlendirilmesi gereken irisin analizinin sonuçları, simvastatinin etki mekanizmasına ilişkin bilgiler sağlayabilir. Plazma lipidlerindeki ve / veya inflamatuvar biyobelirteçlerdeki azalmalar adjuvan simvastatine verilen bireysel bir yanıtla ilişkilendirilirse, bu durum hassas bir yaklaşımın geliştirilmesine katkı sağlayabilir (174). Ayrıca yapılacak çalışmalar MDB tanısına sahip hastalarda mevcut tedavi seçeneklerinin patofizyolojik temellerine katkılar sunabilir.

MDB yüksek oranda tekrarlama, kronikleşme ve işlevsellikte azalmayla birlikte ciddi ekonomik kayıplara neden olan yaygın bir bozukluktur. Nüks, ayrı epizodlar arasında en az 2 ay olması şartıyla tekrarlayan hastalık dönemini içerir (184). Birçok hasta, ilk MDB atağından sonra %60 oranında yaşam boyu nüks riski altındadır (185). Tekrarlayan nükslerin varlığı

geçirilecek epizod riskini arttırmaktadır (186). Yapılan bir çalışmada irisin kan düzeyleriyle geçirilen depresif atak sayısı, hastalık süresi ve HAM-D puanları arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmektedir (109). MDB’de nükslerle seviyesinin azalabileceği gösterilen irisinin, tekrarlama ihtimali olan epizod riskinde rolü olabileceği ileride yapılacak çalışmalarla değerlendirilebilir (109, 186). Tedaviye yanıt veren bazı MDB’li olgularda farklı rezidüel belirtiler hastalığın tekrarlama riskini arttırabilir (187-189). Meta-analizler yürütücü işlevlerde gözlenen bilişsel bozulmaların remisyona giren hastalarda hala mevcut olabildiğini göstermektedir (190, 191). Bilişsel performans parametreleri ile BDNF ve irisin arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (192). Literatür verileri dikkate alındığında irisinin MDB’de görülen bilişsel bozuklukla ilişkisi ileri araştırmaları indükleyebilir. MDB’li hastalarda ilk başvurunun aksine rekürren hastaların hipokampal değişiklikleri daha belirgindir. Bu bulgular MDB’de temel hipokampal bölgeleri tanımlayarak hastalığın ilerlemesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (193). Yapılan çalışmalar hipokampal değişikliklerin depresyona yatkınlıkta güçlü bir etkisi olduğunu ve tekrarlayan ataklar için önemli bir belirteç olabileceğini belirtmektedir (194, 195). Çalışmalarda, farelerde egzersizle aktive edilen ve BDNF dahil bir nöroprotektif gen programını indükleyen bir PGC-1 α -FNDC5 / irisin yolunun hipokampusu nörodejenerasyondan koruduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak irisinin BDNF'ye benzer davranışsal bir antidepresan profili olduğu düşünülebilir (196). Tekrarlayan depresyonun demans için bir risk faktörü olduğuyla ilgili hipotezi destekleyen veriler bulunmaktadır. Depresif belirtiler hem demans için bir risk faktörü hem de bir prodrom olabilir (197). Özellikle erken yaşlarda gözlenen MDB (veya depresif belirtiler) demans riskinde iki kattan fazla artışla ilişkilendirilmektedir (198). Son çalışmalar irisinin demans üzerinde olumlu etkiler yapabildiği gösterilmektedir (199). Demans riski taşıyan yetişkin gönüllülerde 10 haftalık fiziksel eğitimden sonra serum irisin ve BDNF seviyeleri ile biliş ve epizodik bellek arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlemlendi (200). Çalışmamızın sonuçları MDB’li olguların yaşlarıyla irisin düzeylerinin ters korelasyonu olabileceğini göstermektedir. İrisin seviyesi ile yaş ilişkisini normal sağlıklı kontrollerle değerlendiren bir çalışma yaşla irisinin pozitif korelasyonunu bildirmektedir (201). Yapılan farklı çalışmalar irisinin yaşla birlikte azalabileceğini de bildirmektedir (202). Literatürde irisin ve yaş ilişkisinin çelişkili sonuçları göz önüne alınsa da gruplar arası yaş farklılığı sonuçları etkileyebilir. Ancak irisin düzeylerini MDB ve demans üzerinde yapılacak araştırmalarda değerlendirmek literatüre farklı katkılar sunabilir. Bu açıdan ileri çalışmaların MDB ve demans arasında bulunan klinik korelasyonları irisin özelinde araştırması planlanabilir.

Çalışmamızın araştırma sorusuna cevap bulabilme çabası literatürden elde edilen teorik temeller üzerinde hipotezlendi. Bununla birlikte, MDB ve irisin 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 ve örneklem büyüklüğünün küçük olması bulunmaktadır. Buna bağlı olarak MDB alt tiplerine özgü uygun değerlendirme grupları oluşturulamadı. Bu nedenle sonuçların MDB alt tiplerini kapsayacak şekilde genellenmesi uygun olmayabilir. Çalışmamızın biyokimyasal tetkik değerlendirmelerini irisinle sınırlandırması kısıtlılıklar içerisinde sayılabilir. MDB tanısı alan hasta grubunun literatüre benzer şekilde kadın cinsiyet eğilimi göstermesi önemli olabilir. Yapılan araştırmalarda cinsiyet ve irisin düzeyleri arasında çelişkili sonuçların olabileceği belirtilmektedir. Cinsiyet farklılığının irisin sonuçlarına olası etkilerinin net sonuçları olmadığı için çalışmanın bu durumdan nasıl etkilendiğini öngörmeye kısıtlılıklardan birisini oluşturabilir. Çalışmamızda gözlenen gruplar arası yaş farklılığı kısıtlılıklar arasında değerlendirilmelidir. Olgulardan alınan kan örneklerinin alındığı saatler ve menstruel siklus dönemlerinin bilinmemesi sonuçların farklılaşmasına neden olabilir. Bu durumların kısıtlılık oluşturabileceğine dikkat edilmelidir. Literatür araştırmaları incelendiğinde daha önce psikiyatrik tanısı, psikiyatrik ilaç kullanımı ve ek tanısı olmayan ilk tanı MDB ile ilgili irisin çalışması bulunmamaktadır. Çalışmaya egzersiz yapmayan ve VKİ'leri normal olan olguların dahil edilmesi çalışmanın güçlü bir yönü olabilir. Ayrıca komorbid hastalıkların, tedavi yüklerinin ekarte edilmesi için ek hastalığı olmayan ve 65 yaş altı hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması çalışmanın güçlü taraflarındandır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda nöronların maturasyonunda rol oynadığı ve patofizyolojinde etkili olduğu ifade edilen irisin hormonunun MDB ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışma irisinin deneysel ortamlarda yapılan yakın zamanlı araştırma sonuçlarında gözlenen antidepresan etkilerinin farkedilmesiyle kurgulanmıştır. Literatürde irisinin antidepresan etkilerini açıklamaya yönelik farklı görüşler bulunmaktadır. Bilgilerimize göre çalışmamız; ilk kez tanı alan, ek tanısı olmayan ve daha öncesinde ilaç kullanmayan MDB'li hastalarda irisin düzeylerini araştırarak ilk çalışmadır. İrisin düzeyleri açısından MDB'li ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu tespit ettik. Bu çalışma, azalan serum irisin seviyelerinin MDB'nin biyolojik zemininde olası bir rolü olabileceğini vurguladı. Sonuçlarımızın MDB kliniğine yeni bakış açıları kazandırabilmesi için ileriye dönük çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bulgularımız içerisinde HAM-D skorlarıyla değerlendirilen MDB'li hastaların klinik şiddetiyle irisin seviyeleri arasında ters bir korelasyon olabileceğini tespit ettik. Negatif ilişki varlığının gösterilmesi epizodun şiddetiyle irisin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olabileceğini gösterebilir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızın sonuçları irisinin MDB'yle ilişkili bir biyobelirteç veya terapötik hedef olarak araştırılmasını destekleyebilir. İrisin MDB'nin alt tipleri ve klinik şiddetine dair patofizyolojik verileri sağlamlaştırabilen biyolojik zeminlere katkılar sunabilir. Bu açıdan yapılacak ileri çalışmaların MDB'nin biyolojik anlayışına katkılar sunabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Karamustafalıoğlu O, Gül IG. Depresyon. In: Karamustafalıoğlu O, editor. Temel ve Klinik Psikiyatri. Ankara: Murat Yılmaz; 2018. p. 313–39.
2. İnci A, Aypak S. Irisin and Its Metabolic Effects: Review. *Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*. 2016;11(1):15–21.
3. Young MF, Valaris S, Wrann CD. A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2019;62(2):172–8.
4. Wang S, Pan J. Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016 May;474(1):22–8.
5. Rousseau G. Depression's forgotten genealogy: notes towards a history of depression. *History of psychiatry*. 2000 Mar;11(41 Pt 1):71–106.
6. Khodaei MA, Noorbala AA, Parsian Z, Targhi ST, Emadi F, Alijaniha F, et al. Avicenna (980-1032CE): The pioneer in treatment of depression. *Transylvanian Review*. 2017;25(17):4377–89.
7. Yousofpour M, Kamalinejad M, Esfahani MM, Shams J, Tehrani HH, Bahrami M. Role of Heart and its Diseases in the Etiology of Depression According to Avicenna's Point of View and its Comparison with Views of Classic Medicine. *International journal of preventive medicine*. 2015;6:49.
8. Aydemir Ö, Malhi GS. Aretaeus of Cappadocia. *Acta Neuropsychiatrica*. 2007;19(1):62–3.
9. Yazıcı O, Oral T. Psikoz Manik-Depresiften İki Uçlu Bozukluğa: Tanım ve Yaklaşımda Neler Değişti? *Klinik Gelişim*. 2009;22(4):18–21.
10. Kendler KS. The Origin of Our Modern Concept of Depression-The History of Melancholia From 1780-1880: A Review. *JAMA psychiatry*. 2020 Jan;
11. J. G. Cours Donné a la Clinique Des Établissements D'Aliénés a Gand. In: *Leçons orales sur les phrénopathies, ou traité théorique et pratique des maladies mentales*. 1852. p. 26.
12. Stone M. Historical Aspects of Mood Disorders. In: Stein D, Kuffer D, Schatzberg AF, editors. *Textbook of Mood Disorders*. Washington: American Psychiatry Publishing; 2006. p. 3–15.

13. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*. 2011;9(90).
14. Olchanski N, McInnis Myers M, Halseth M, Cyr PL, Bockstedt L, Goss TF, et al. The Economic Burden of Treatment-Resistant Depression. *Clinical Therapeutics*. 2013;35(4):512–22.
15. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:1–20.
16. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health*. 2013;34:119–38.
17. Kendler KS, Aggen SH, Li Y, Lewis CM, Breen G, Boomsma DI, et al. The similarity of the structure of DSM-IV criteria for major depression in depressed women from China, the United States and Europe. *Psychological Medicine*. 2015;45:1945–54.
18. Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Borges G, Bromet EJ, et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet*. 2007;370:841–50.
19. Ten Have M, Nuyen J, Beekman A, De Graaf R. Common mental disorder severity and its association with treatment contact and treatment intensity for mental health problems. *Psychological Medicine*. 2013;43:2203–13.
20. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of General Psychiatry*. 2009;66:785–95.
21. Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, et al. Natural history of diagnostic interview schedule/DSM-IV major depression: The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Archives of General Psychiatry*. 1997;54:993–9.
22. Penninx BWJH, Nolen WA, Lamers F, Zitman FG, Smit JH, Spinhoven P, et al. Two-year course of depressive and anxiety disorders: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of Affective Disorders*. 2011;133:76–85.
23. Lorant V, Delière D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: A meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*.

2003;157:98–112.

24. Peyrot WJ, Lee SH, Milaneschi Y, Abdellaoui A, Byrne EM, Esko T, et al. The association between lower educational attainment and depression owing to shared genetic effects? Results in ~25 000 subjects. *Molecular Psychiatry*. 2015;20:735–43.
25. Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology*. 2012;233:102–11.
26. Hovens JGFM, Giltay EJ, Wiersma JE, Spinhoven P, Penninx BWJH, Zitman FG. Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;126:198–207.
27. Öztürk O, Uluşahin A. Duygudurum Bozuklukları. In: Öztürk O, Uluşahin A, editors. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 14th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2016. p. 261–335.
28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR (text revision)*. American Journal of Psychiatry. 2000.
29. Jiang X, Shen Y, Yao J, Zhang L, Xu L, Feng R, et al. Connectome analysis of functional and structural hemispheric brain networks in major depressive disorder. *Translational psychiatry*. 2019 Apr;9(1):136.
30. Fang Y, Mao R. Introduction. In: Fang Y, editor. *Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement and Management*. 1st ed. Springer Nature Singapore Pte Ltd.; 2019. p. 1–19.
31. Geschwind DH, Flint J. Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*. 2015;349:1489–94.
32. Bosker FJ, Hartman CA, Nolte IM, Prins BP, Terpstra P, Posthuma D, et al. Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Molecular Psychiatry*. 2011;16:516–32.
33. Sullivan PF, Daly MJ, Ripke S, Lewis CM, Lin DY, Wray NR, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2013;18:497–511.
34. Hyman S. Mental health: Depression needs large human-genetics studies. *Nature*. 2014;515:189–91.
35. Cai N, Bigdeli TB, Kretschmar W, Lei Y, Liang J, Song L, et al. Sparse whole-genome

- sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*. 2015;523:588–91.
36. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR, et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nature Genetics*. 2016;48:1031–6.
 37. Smith DJ, Escott-Price V, Davies G, Bailey MES, Colodro-Conde L, Ward J, et al. Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci. *Molecular Psychiatry*. 2016;21:749–57.
 38. Okbay A, Baselmans BML, De Neve JE, Turley P, Nivard MG, Fontana MA, et al. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nature Genetics*. 2016;48:624–33.
 39. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annual Review of Psychology*. 1997;48:191–214.
 40. Li M, D’Arcy C, Meng X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: Systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychological Medicine*. 2016;46:717–30.
 41. Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience*. 2001;24:1161–92.
 42. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: A quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine*. 2011;73:114–26.
 43. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective-2015 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;62:366–75.
 44. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, Rapa E, Rahman A, McCallum M, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *The Lancet*. 2014;384:1800–19.
 45. Klengel T, Binder EB. Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene $\times$ Environment Interactions. *Neuron*. 2015;86:1343–57.
 46. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al.

- Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature Neuroscience*. 2013;16:33–41.
47. Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante CM. The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36:415–25.
 48. 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;12:342–8.
 49. Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35:1275–86.
 50. Craig Nelson J, Davis JM. DST studies in psychotic depression: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 1997;154:1497–503.
 51. 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;
 52. Belvederi Murri M, Pariante C, Mondelli V, Masotti M, Atti AR, Mellacqua Z, et al. HPA axis and aging in depression: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;41:46–62.
 53. Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A, Altham PME. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *British Journal of Psychiatry*. 2000;177:499–504.
 54. Otte C, Hinkelmann K, Moritz S, Yassouridis A, Jahn H, Wiedemann K, et al. Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. *Journal of Psychiatric Research*. 2010;44:339–46.
 55. Otte C, Wingenfeld K, Kuehl LK, Kaczmarczyk M, Richter S, Quante A, et al. Mineralocorticoid receptor stimulation improves cognitive function and decreases cortisol secretion in depressed patients and healthy individuals. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40:386–93.
 56. Schatzberg AF. Anna-Monika Award Lecture, DGPPN kongress, 2013: The role of the

- hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in the pathogenesis of psychotic major depression. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2015;16:2–11.
57. Hodes GE, Kana V, Menard C, Merad M, Russo SJ. Neuroimmune mechanisms of depression. *Nature Neuroscience*. 2015;18:1386–93.
 58. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*. 2010;67:446–57.
 59. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2015;49:206–15.
 60. Jansen R, Penninx BWJH, Madar V, Xia K, Milaneschi Y, Hottenga JJ, et al. Gene expression in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2016;21:339–47.
 61. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:1121–8.
 62. Köhler O, E. Benros M, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:1381–91.
 63. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: Evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Molecular Psychiatry*. 2014;19:791–800.
 64. Egeland M, Zunszain PA, Pariante CM. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16:189–200.
 65. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The American journal of psychiatry*. 1965;122:509–22.
 66. Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001;2:343–51.
 67. Peng D, Yao Z. Neuroimaging Advance in Depressive Disorder. In: Fang Y, editor. *Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement and Management*. 1st ed. Springer

Nature Singapore Pte Ltd.; 2019. p. 59–85.

68. De Kovel CGF, Aftanas L, Aleman A, Alexander-Bloch AF, Baune BT, Brack I, et al. No alterations of brain structural asymmetry in major depressive disorder: An ENIGMA consortium analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(12):1039–49.
69. Cole J, Costafreda SG, McGuffin P, Fu CHY. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Journal of affective disorders*. 2011 Nov;134(1–3):483–7.
70. Kong XZ, Postema MC, Guadalupe T, de Kovel C, Boedhoe PSW, Hoogman M, et al. Mapping brain asymmetry in health and disease through the ENIGMA consortium. *Human Brain Mapping*. 2020;1–15.
71. 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;169:693–703.
72. Pizzagalli DA. Depression, stress, and anhedonia: Toward a synthesis and integrated model. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2014;10:393–423.
73. Maier SU, Makwana AB, Hare TA. Acute Stress Impairs Self-Control in Goal-Directed Choice by Altering Multiple Functional Connections within the Brain’s Decision Circuits. *Neuron*. 2015;87:621–31.
74. Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ, et al. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106:1942–7.
75. Hamilton JP, Furman DJ, Chang C, Thomason ME, Dennis E, Gotlib IH. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: Implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biological Psychiatry*. 2011;70:327–33.
76. Aydin S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014;56:94–110.
77. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans - Results from a randomized controlled training trial. *BMC Medicine*. 2013;11(1):235.
78. Vamvini MT, Aronis KN, Panagiotou G, Huh JY, Chamberland JP, Brinkoetter MT, et

- al. Irisin mRNA and circulating levels in relation to other myokines in healthy and morbidly obese humans. *European Journal of Endocrinology*. 2013;169(6):829–34.
79. 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.
 80. Vaughan RA, Gannon NP, Barberena MA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Mermier CM, et al. Characterization of the metabolic effects of irisin on skeletal muscle in vitro. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(8):711–8.
 81. Chen JQ, Huang YY, Gusdon AM, Qu S. Irisin: A new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids in Health and Disease*. 2015;14(1):2.
 82. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q, et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(9):1867–75.
 83. Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Comprehensive Physiology*. 2013;3(3):1337–62.
 84. Lucke-Wold B, Shawley S, Ingels JS, Stewart J, Misra R. A Critical Examination of the Use of Trained Health Coaches to Decrease the Metabolic Syndrome for Participants of a Community-Based Diabetes Prevention and Management Program. *Journal of Healthcare Communications*. 2016;1(4).
 85. Avalos-Soriano A, De La Cruz-Cordero R, Rosado JL, Garcia-Gasca T. 4-Hydroxyisoleucine from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*): Effects on insulin resistance associated with obesity. *Molecules*. 2016;21(11):1596.
 86. Liu JJ, Wong MDS, Toy WC, Tan CSH, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2013;27(4):365–9.
 87. Yan B, Shi X, Zhang H, Pan L, Ma Z, Liu S, et al. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese chinese adults. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94235.
 88. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, Amer OE, Vinodson B, Sabico S, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: Sexually dimorphic effects. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44(2):119–24.

89. Moreno M, Moreno-Navarrete JM, Serrano M, Ortega F, Delgado E, Sanchez-Ragnarsson C, et al. Circulating irisin levels are positively associated with metabolic risk factors in sedentary subjects. *PLoS ONE*. 2015;10(4).
90. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jiménez-Murcia S, Baños R, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *International Journal of Endocrinology*. 2014;2014:9.
91. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *Journal of Physiology*. 2013;591(21):5393–400.
92. 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.
93. Kim HJ, So B, Choi M, Kang D, Song W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Experimental Gerontology*. 2015;70:11–7.
94. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012;488(7413):E9-10.
95. Lopez-Legarrea P, De La Iglesia R, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA, et al. Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects. *Nutrition and Diabetes*. 2014;4(2):e110.
96. Reinehr T, Elfers C, Lass N, Roth CL. Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: A longitudinal analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(5):2123–30.
97. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, Kynigopoulos G, Skouvaklidou EC, Molyvas D, et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: Day-night rhythm, effects of food intake and exercise and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(9):3247–55.
98. 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.
99. 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.
 100. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, James S, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: Influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2014;306(5):E512–8.
 101. Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*. 2013;240:155–62.
 102. Li DJ, Li YH, Yuan H Bin, Qu LF, 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: Clinical and Experimental*. 2017;68:31–42.
 103. Moon HS, 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: Clinical and Experimental*. 2013;62(8):1131–6.
 104. Wrann CD, White JP, Salogiannnis 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.
 105. Zheng Q, Xu MJ, Cheng J, Chen JM, Zheng L, Li ZG. Serum levels of brain derived neurotrophic factor are associated with depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;78:246–52.
 106. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Ark. V. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4:251-9.
 107. Corapcioglu A, Aydemir O, Yildiz M, Esen A, Koroglu E. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) Turkce Formu. Hekimler Yayın Birliği.; 1999.
 108. Tu WJ, Qiu HC, Liu Q, Li X, Zhao JZ, 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(133):1–10.
109. Erzin G, Yüksel RN, Usta MB, Topçuoğlu C, Örsel S. Assessment of irisin levels in patients with bipolar depression and unipolar depression. *Annals of Clinical and Analytical Medicine*. 2020;11(6):583–6.
 110. Munoz IYM, Del Socorro Camarillo Romero E, De Jesus Garduno Garcia J. Irisin a novel metabolic biomarker: Present knowledge and future directions. *International Journal of Endocrinology*. 2018;(7816806).
 111. 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.
 112. Fatouros IG. Is irisin the new player in exercise-induced adaptations or not? A 2017 update. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018;56(4):525–48.
 113. Dinas PC, Lahart IM, Timmons JA, Svensson P-A, Koutedakis Y, Flouris AD, et al. Effects of physical activity on the link between PGC-1 α and FNDC5 in muscle, circulating Irisin and UCP1 of white adipocytes in humans: A systematic review. *F1000Research*. 2017;6(286).
 114. 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*. 2013;19:496–508.
 115. Liu PZ, Nusslock R. Exercise mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:1–6.
 116. Rosa JM, Pazini FL, Olescowicz G, Camargo A, Moretti M, Gil-Mohapel J, et al. Prophylactic effect of physical exercise on A β 1–40 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.
 117. de Oliveira Bristot VJ, de Bem Alves AC, Cardoso LR, da Luz Scheffer D, Aguiar AS. The Role of PGC-1 α /UCP2 Signaling in the Beneficial Effects of Physical Exercise on the Brain. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13(292).
 118. Papp C, Pak K, Erdei T, Juhasz B, Seres I, Szentpéteri A, et al. Alteration of the irisin-brain-derived neurotrophic factor axis contributes to disturbance of mood in COPD

- patients. *International Journal of COPD*. 2017;12:2023–33.
119. 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;127:355–70.
 120. Yu H, Chen ZY. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2011;32(1):3–11.
 121. Abdu Allah AM, Hammoudah SA, Abd El Gayed EM, El-Attar LM, Shehab-Eldin WA. Obesity and its Association with Irisin Level Among Individuals with FNDC5/Irisin Gene Variants RS16835198 and RS726344. *Protein & Peptide Letters*. 2018;25(6):560–9.
 122. 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;160:857–66.
 123. Lopez OL, Boller F, Becker JT, Miller M, Reynolds CF. Alzheimer's disease and depression: Neuropsychological impairment and progression of the illness. *American Journal of Psychiatry*. 1990;147:855–60.
 124. Holtzer R, Scarmeas N, Wegesin DJ, Albert M, Brandt J, Dubois B, et al. Depressive symptoms in Alzheimer's disease: Natural course and temporal relation to function and cognitive status. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(12):2083–9.
 125. Linnemann C, Lang UE. Pathways Connecting Late-Life Depression and Dementia. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11.
 126. Bennabi D, Haffen E, Van Waes V. Vortioxetine for Cognitive Enhancement in Major Depression: From Animal Models to Clinical Research. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10(771).
 127. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Research*. 2006;145(1):39–48.
 128. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: Determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and Anxiety*. 2013;30(6):515–27.
 129. McIntyre RS, Syeda K, Cha DS. Treatment of cognitive dysfunction in adults with major

- depressive disorder. In: McIntyre RS, editor. Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder Clinical Relevance, Biological Substrates, and Treatment Opportunities. Cambridge University Press; 2016.
130. Ferrer A, Labad J, Salvat-Pujol N, Barrachina M, Costas J, Urretavizcaya M, et al. BDNF genetic variants and methylation: effects on cognition in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*. 2019;9(265).
 131. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF - A key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016;102:72–9.
 132. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(10):1765–81.
 133. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Molecular Neurobiology*. 2019;56:3295–312.
 134. Dahl J, Ormstad H, Aass HCD, Malt UF, Bendz LT, Sandvik L, et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;45:77–86.
 135. Hannestad J, Dellagioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:2452–9.
 136. Hassanzadeh S, Jameie SB, Mehdizadeh M, Soleimani M, Namjoo Z, Soleimani M. FNDC5 expression in Purkinje neurons of adult male rats with acute spinal cord injury following treatment with methylprednisolone. *Neuropeptides*. 2018;70:16–25.
 137. Hashemi MS, 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.
 138. Ma K, Zhang H, Baloch Z. Pathogenetic and therapeutic applications of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in major depressive disorder: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(733).
 139. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses*. 1991;35:298–306.
 140. Kim YK, Na KS, Myint AM, Leonard BE. The role of pro-inflammatory cytokines in

- neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016;64:277–84.
141. Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and Depression. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2013;14:135–51.
142. Liu Y, Ho RCM, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*. 2012;68:31–42.
143. Boomsma DI, Willemsen G, Sullivan PF, Heutink P, Meijer P, Sondervan D, et al. Genome-wide association of major depression: Description of samples for the GAIN Major Depressive Disorder Study: NTR and NESDA biobank projects. *European Journal of Human Genetics*. 2008;16:335–42.
144. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*. 2015;300:141–54.
145. Hou N, Du G, Han F, Zhang J, Jiao X, Sun X. Irisin Regulates Heme Oxygenase-1/Adiponectin Axis in Perivascular Adipose Tissue and Improves Endothelial Dysfunction in Diet-Induced Obese Mice. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;42:603–14.
146. Dantzer R, Wollman E, Vitkovic L, Yirmiya R. Cytokines and depression: Fortuitous or causative association? *Molecular Psychiatry*. 1999;4:328–32.
147. Cowen PJ. Cortisol, serotonin and depression: All stressed out? *British Journal of Psychiatry*. 2002;180:99–100.
148. Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, van Pelt J, DeRijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, et al. Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity. *Archives of General Psychiatry*. 2009;66(6):617–26.
149. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: An inflammatory illness? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2012;83:495–502.
150. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69:4–7.
151. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a multifunctional protein: Implications for

- health and certain diseases. *Medicina (Lithuania)*. 2019;55(485).
152. Zsuga J, More CE, Erdei T, Papp C, Harsanyi S, Gesztelyi R. Blind spot for sedentarism: Redefining the disease of physical inactivity in view of circadian system and the Irisin/BDNF axis. *Frontiers in Neurology*. 2018;9(818).
 153. Faraguna U, Vyazovskiy V V., Nelson AB, Tononi G, Cirelli C. A causal role for brain-derived neurotrophic factor in the homeostatic regulation of sleep. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(15):4088–95.
 154. Hong W, Zhang Q. Biological Rhythms Advance in Depressive Disorder. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1180:117–33.
 155. Norman TR, Olver JS. Agomelatine for depression: expanding the horizons? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;20(6):647–56.
 156. 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.
 157. Munoli RN, Sharma P, Kongasseri S, Bhandary RP, Praharaj SK. Melancholic Versus Non-Melancholic Depression: a Prospective Study. *East Asian Archives of Psychiatry*. 2020;30(1):20–7.
 158. Lee SH, Paz-Filho G, Mastronardi C, Licinio J, Wong ML. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Translational Psychiatry*. 2016;6(e759).
 159. Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: Is there a link? *Diabetes Care*. 2000;23(10):1556–62.
 160. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1069–78.
 161. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux A V., et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2008;299(23):2751–9.
 162. Arroyo C, Hu FB, Ryan LM, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. Depressive Symptoms and Risk of Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care*. 2004;27(1):129–33.
 163. Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI, Smith NL, Vaccarino V, Bertoni AG, et al.

- Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults: The cardiovascular health study. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(8):802–7.
164. Holt RIG, De Groot M, Golden SH. Diabetes and depression. *Current Diabetes Reports*. 2014;14(6).
 165. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, Peyrot M, Barrett-Connor EL, Kahn SE, et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2008;31(3):420–6.
 166. Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008;79(1):61–7.
 167. Sambamoorthi U, Ma Y, Findley PA, Rust G. Antidepressant use, depression, and new-onset diabetes among elderly Medicare beneficiaries. *Journal of Diabetes*. 2013;
 168. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013;100(1):96–101.
 169. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98:769–78.
 170. Sahin-Efe A, Upadhyay J, Ko BJ, Dincer F, Park KH, Migdal A, et al. Irisin and leptin concentrations in relation to obesity, and developing type 2 diabetes: A cross sectional and a prospective case-control study nested in the Normative Aging Study. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2018;79:24–32.
 171. De Meneck F, Victorino de Souza L, Oliveira V, do Franco MC. High irisin levels in overweight/obese children and its positive correlation with metabolic profile, blood pressure, and endothelial progenitor cells. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018;28:756–64.
 172. Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: A cohort study. *The Lancet*. 2013;381:394–9.

173. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, Berman R, Spenrath N, Krone W, et al. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PloS one*. 2013;8(e72858).
174. Husain MI, Chaudhry IB, Khoso AB, Husain MO, Rahman RR, Hamirani MM, et al. Adjunctive simvastatin for treatment-resistant depression: study protocol of a 12-week randomised controlled trial. *BJPsych Open*. 2019;5(1):e13.
175. Sierra S, Ramos MC, Molina P, Esteo C, Vázquez JA, Burgos JS. Statins as neuroprotectants: A comparative in vitro study of lipophilicity, blood-brain-barrier penetration, lowering of brain cholesterol, and decrease of neuron cell death. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;23:307–18.
176. Benati D, Ferro M, Savino MT, Ulivieri C, Schiavo E, Nuccitelli A, et al. Opposite effects of simvastatin on the bactericidal and inflammatory response of macrophages to opsonized *S. aureus*. *Journal of Leukocyte Biology*. 2010;87:433–42.
177. Loike JD, Shabtai DY, Neuhut R, Malitzky S, Lu E, Husemann J, et al. Statin inhibition of Fc receptor-mediated phagocytosis by macrophages is modulated by cell activation and cholesterol. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24:2051–6.
178. Tanaka N, Abe-Dohmae S, Iwamoto N, Fitzgerald ML, Yokoyama S. HMG-CoA reductase inhibitors enhance phagocytosis by upregulating ATP-binding cassette transporter A7. *Atherosclerosis*. 2011;217:407–14.
179. Chan KL, Cathomas F, Russo SJ. Central and peripheral inflammation link metabolic syndrome and major depressive disorder. *Physiology*. 2019;34(2):123–33.
180. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163:1905–17.
181. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73131 individuals. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:176–84.
182. Wu H, Lv W, Pan Q, Kalavagunta PK, Liu Q, Qin G, et al. Simvastatin therapy in adolescent mice attenuates HFD-induced depression-like behavior by reducing hippocampal neuroinflammation. *Journal of Affective Disorders*. 2019;243:83–95.
183. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic

- challenges. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014;25:89–98.
184. Gilmour H, Patten SB. Depression and work impairment. *Health reports / Statistics Canada, Canadian Centre for Health Information = Rapports sur la santé / Statistique Canada, Centre canadien d'information sur la santé*. 2007;18:9–22.
 185. Monroe SM, Harkness KL. Recurrence in Major Depression: A Conceptual Analysis. *Psychological Review*. 2011;118:655–74.
 186. Lee AS. Better outcomes for depressive disorders? *Psychological Medicine*. 2003;33:769–74.
 187. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: A prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *Journal of Affective Disorders*. 1998;50(2–3):97–108.
 188. Serafini G, Nebbia J, Cipriani N, Conigliaro C, Erbutto D, Pompili M, et al. Number of illness episodes as predictor of residual symptoms in major depressive disorder. *Psychiatry Research*. 2018;262:469–76.
 189. Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, Fava M, Warden D, Wisniewski SR, et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: A STAR*D report. *Psychological Medicine*. 2010;40:41–50.
 190. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychological Bulletin*. 2013;130:81–132.
 191. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2011;134:20–31.
 192. Belviranlı M, Okudan N, Kabak B, Erdoğan M, Karanfilci M. The relationship between brain-derived neurotrophic factor, irisin and cognitive skills of endurance athletes. *Physician and Sportsmedicine*. 2016;44(3):290–6.
 193. Roddy DW, Farrell C, Doolin K, Roman E, Tozzi L, Frodl T, et al. The Hippocampus in Depression: More Than the Sum of Its Parts? Advanced Hippocampal Substructure Segmentation in Depression. *Biological Psychiatry*. 2019;85(6):487–97.
 194. Chan SWY, Harmer CJ, Norbury R, O'Sullivan U, Goodwin GM, Portella MJ. Hippocampal volume in vulnerability and resilience to depression. *Journal of Affective*

- Disorders. 2016;189:199–202.
195. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;
 196. Siteneski A, Cunha MP, Lieberknecht V, Pazini FL, Gruhn K, Brocardo PS, et al. Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018;84:294–303.
 197. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010;75(1):27–34.
 198. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nature Reviews Neurology*. 2011;7:323–31.
 199. Kim O, Song J. The Role of Irisin in Alzheimer’s Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(407).
 200. Küster OC, Laptinskaya D, Fissler P, Schnack C, Zügel M, Nold V, et al. Novel Blood-Based Biomarkers of Cognition, Stress, and Physical or Cognitive Training in Older Adults at Risk of Dementia: Preliminary Evidence for a Role of BDNF, Irisin, and the Kynurenine Pathway. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2017;59:1097–111.
 201. Ruan Q, Yang L, Ruan J, Gu W, Zhang Y, Bao Z, et al. Age-related changes of irisin levels in plasma and cerebrospinal fluid of humans. *Innovation in Aging*. 2017;1(1):138.
 202. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99:E2154 –E2161.
 203. Hou Z, Zhang J, Yu K, Song F. Irisin ameliorates the postoperative depressive-like behavior by reducing the surface expression of epidermal growth factor receptor in mice. *Neurochemistry International*. 2020;135.

8. EKLER

EK 1

SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER BİLGİ FORMU

Tarih:

Sıra No:

Adı – soyadı:

Telefon:

Adres:

- 1) Cinsiyeti: (1) erkek (2) kadın
- 2) Yaşı (18 – 65): (1) yok (2) var
- 3) Eğitim durumu: (1) İlkokul (2) Ortaokul (3) Üniversite
- 4) Medeni hali: (1) Evli (2) Bekar (3) Dul /Boşanmış
- 5) Gelir düzeyi: (1) 0-2000 TL (2) 2001-5000 TL (3) 5001-10000 TL
- 6) Tanı: Major Depresif Bozukluk
- 7) Alışkanlıklar: A. Sigara kullanımı:
(1) yok (2) var
B. Alkol kullanımı:
(1) yok (2) var
C. Psikoaktif madde kullanımı:
(1) yok (2) var
- 8) Daha önce tanı konulan psikiyatrik ek tanıları:
(1) yok (2) var
- 9) Daha önce kullanılan psikiyatri ilacı var mı?
(1) yok (2) var
- 10) Bilinen başka tıbbi hastalıkları:
(1) yok (2) var
- 11) Gebe ve emzirme döneminde bulunma:

(1) yok (2) var

12) Kas gücü gerektiren ağır işler veya spor yapıyor olma:

(1) yok (2) var

13) Vücut Kitle İndeksi (18,5 – 24,9 kg/m²):

(1) yok (2) var

EK 2

HAMİLTON DEPRESYONU DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D)

ADI SOYADI:

TARİH:

BABA ADI:

YAŞI:

1. Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0. Yok.

1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşıyor.

2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.

4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk duyguları

0. Yok.

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.

2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.

3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.

4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesleri işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

0. Yok.

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.

3. İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).

4. Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadan şikâyet ediyor.

5. Gece yarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).

6. Sabah erken uyanmak

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

7. Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerini, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetini karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu bildiriyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3puan verilir .
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerinin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

8. Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 0. Düşüncesi ve konuşması normal.
- 1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
- 2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
- 3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
- 4. Tam stuporta .

9. Ajitasyon

- 0. Yok.
- 1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10. Psikik anksiyete

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

11. Somatik anksiyete

- 0. Yok.
- 1. Hafif.
- 2. İlmli.
- 3. Şiddetli.
- 4. Çok şiddetli.

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar;

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

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı,

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12. Somatik semptomlar/ Gastrointestinal

- 0. Yok.
- 1. İştahsızlık, ancak personelin ısrarı ile yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.

2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Bağırsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13. Somatik semptomlar/genel

0. Yok.

1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.

2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

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

0. Yok.

1. Hafif.

2. Şiddetli.

3. Anlaşılamadı.

15. Hipokondriyaklık

0. Yok.

1. Kuruntulu.

2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.

3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.

4. Hipokondriyaklık delüzyonları.

16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok.

1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama.

2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrist tarafından haftada 1 yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

0. Haftada 0,5 kg'dan daha az zayıflama.

1. Haftada 0,5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17. Durumu hakkında görüşü

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.

1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahatata ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

TOPLAM PUAN:



EK 3

ETİK KURUL ONAY BELGESİ



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TİPFAKÜLTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 40465587-050.01.04-217
Konu : Etik Kurul

09.09.2019

Sayın Doç.Dr. BÜLENT BAHÇECİ

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Major Depresif Bozukluk Tanısı Olan Hastalarda İrisin Düzeylerinin İncelenmesi" isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine 28.08.2019 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2019/135 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

 **e-imzalıdır**
Dr. Öğr. Üyesi Atilla TOPÇU
Başkan

Tel : Fax :

Bilgi : BURAK HANKAYA

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Kodu : C06C413D-1CCA-4341-9C45-A44D1B59E594 - <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulam>

