

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**BEDENSEL BELİRTİ BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
EPIGENETİK DEĞİŞİKLİKLER, DUYGU TANIMA VE İFADE BECERİSİ
İLE TRAVMATİK YAŞANTILARIN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞAHABETTİN ÇETİN

DANIŞMAN

DOÇ. DR. GÜLFİZAR VARMA

DENİZLİ - 2018

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**BEDENSEL BELİRTİ BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
EPIGENETİK DEĞİŞİKLİKLER, DUYGU TANIMA VE İFADE BECERİSİ
İLE TRAVMATİK YAŞANTILARIN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞAHABETTİN ÇETİN

DANIŞMAN

DOÇ. DR. GÜLFİZAR VARMA

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 18.07.2017 tarih ve 2017TIPF009 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2018

Doç. Dr. Gülfizar SÖZERİ VARMA danışmanlığında Dr. Şahabettin ÇETİN tarafından yapılan “Bedensel belirti bozukluğu olan hastalarda epigenetik değişiklikler, duygu tanıma ve ifade becerisi ile travmatik yaşantıların ilişkisi” başlıklı tez çalışması 28/03/2018 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Osman İsmail ÖZDEK

ÜYE: Prof. Dr. Artuner DEVECİ

ÜYE: Doç. Dr. Gülfizar SÖZERİ VARMA

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.
gün 18 ay 03/yıl 2018

Prof. Dr. Şahin Mehmet FENKİ
Dekan V.
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Psikiyatri eğitimimin başından beri bilgi birikimi, hekimlik becerileri ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki duruşlarını örnek aldığım, asistanları olmaktan onur duyduğum hocalarım; Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU, Prof. Dr. Osman ÖZDEL, Prof. Dr. Figen ATEŞCİ, Doç. Dr. Gülfizar VARMA, Doç. Dr. Selim TÜMKAYA, Doç. Dr. Ayşenur İNCİ KENAR, Yrd. Doç. Dr. Tuğçe TOKER UĞURLU ve aramızda olmayan diğer hocalarıma;

Tez hazırlama sürecinde, desteği ve emeğini her zaman hissettiğim danışmanım Doç. Dr. Gülfizar VARMA'ya;

Çalışmanın veri toplanması ve gönüllülerden kan alınması aşamasındaki destek ve emekleri için, başta Nursel KARAGÖZ ve Kıymet SARIÇAY olmak üzere tüm Psikiyatri Hastanesi hemşireleri ve çalışanlarına;

Çalışmanın genetik alanındaki yardımları için Doç. Dr. Gökhan Ozan ÇETİN'e ve örneklerin genetik analizinin yapılması sırasında özveriyle çalışan, başta Samet TÜREL olmak üzere tüm Tıbbi Genetik laboratuvarı çalışanlarına;

Çok şey paylaştığım, tezimin çeşitli aşamalarındaki yardımlarından dolayı minnettar olduğum, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım başta eşkıdemlim Dr. Mehmet MART olmak üzere tüm asistan hekim arkadaşlarıma;

Başta çalışmaya katılan gönüllüler olmak üzere her birinden çok şey öğrendiğim hastalarım;

Hayatımın her anında varlıklarıyla güç veren, sevmeyi ve öğrenmeyi bana öğreten, desteklerini ve sevgilerini hep yanımda hissettiğim başta annem, babam ve ablam olmak üzere tüm aileme;

Neşesi, bitmeyen enerjisi ve desteğiyle başından beri yanımda olduğu asistanlık yaşamımı kolaylaştıran kardeşim Emre'ye;

Karşımıza çıkan tüm zorluklarda olduğu gibi tez hazırlama sürecinde de bitmeyen sabırla yanımda olan, asistanlık dönemimin en güzel armağanı sevgili eşim Nazlı'ya;

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÖZET.....	xiii
İNGİLİZCE ÖZET.....	xv
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
BEDENSEL BELİRTİ BOZUKLUĞU.....	3
Tanım.....	3
Tarihçe.....	4
Epidemiyoloji.....	5
Risk Faktörleri.....	6
Etiyoloji.....	6
<i>Biyolojik Nedenler.....</i>	6
<i>Genetik.....</i>	9
<i>Psikososyal Nedenler.....</i>	10
<i>Çocukluk Çağı Travmaları.....</i>	10
<i>Psikanalitik Görüşler.....</i>	11

<i>Öğrenme</i>	12
<i>Aleksitimi</i>	13
Tanı Ölçütleri	14
Klinik Seyir	14
Eşlik Eden Durumlar	15
Sağaltım	15
MAJOR DEPRESYON BOZUKLUĞU	17
Tanım	17
Tarihçe	17
Epidemiyoloji	18
Etiyoloji	18
<i>Biyolojik Nedenler</i>	18
<i>Genetik</i>	20
<i>Yapısal Nedenler</i>	21
<i>Psikanalitik Görüşler</i>	21
<i>Çocukluk Çağı Travmaları</i>	23
<i>Bilişsel Görüşler</i>	23
Tanı Ölçütleri	24
Sağaltım	24
EPIGENETİK	26
Epigenetik ve Psikiyatrik Bozukluklar	28
Stres, Depresyon ve Glukokortikoid Reseptör Geni (NR3C1) Metilasyonu	30

BEDENSEL BELİRTİ BOZUKLUĞU ve MAJOR	
DEPRESYON.....	36
ZİHİN KURAMI.....	38
GEREÇ YÖNTEM.....	41
ÖRNEKLEM.....	41
ÇALIŞMANIN AŞAMALARI.....	41
VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	42
Sosyodemografik Veri Formu.....	42
Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (Childhood Trauma	
Questionnaire)	43
Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ)	43
Montgomery-Asperg Depresyon Ölçeği (MADRS).....	43
Belirti Tarama Listesi (Symptom Checklist) (SCL 90-R).....	44
Gözlerden Zihin Okuma Testi.....	44
Moleküler Genetik Analiz.....	45
<i>Periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu.....</i>	45
<i>NR3C1 DNA Metilasyon Düzeylerinin Belirlenmesi.....</i>	46
VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMESİ.....	50
BULGULAR.....	51
SOSYODEMOGRAFİK VERİLER.....	51
KLİNİK ÖZELLİKLER İLE İLGİLİ VERİLER.....	36
KLİNİK ÖLÇEKLER VE TEST VERİLERİ.....	54

GLUKOKORTİKÖİD RESEPTÖR GENİ METİLASYON DÜZEYLERİ.....	55
KORELASYON ANALİZLERİ.....	57
TARTIŞMA.....	63
ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI.....	65
ALEKSİTİMİ, DUYGU TANIMA VE ZİHİN KURAMI İŞLEVLERİ.....	69
GLUKOKORTİKÖİD RESEPTÖR GEN METİLASYONU..	74
SONUÇLAR.....	81
KAYNAKLAR.....	83
EKLER.....	107

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

µl	mikrolitre
5-HIAA	5-hidroksi indol asetik asit
5-HT	5-hidroksitriptamn
5-HTTLPR	Serotonin taşıyıcısı promotor bölgesi
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AE Buffer	Elution buffer
AL Buffer	Lysis buffer
ANOVA	Varyans analizi
APA	Amerikan Psikiyatri Birliği
AVP	Arjinin vazopressin
AW1 Buffer	Wash buffer 1
AW2 Buffer	Wash buffer 2
BBB	Bedensel belirti bozukluğu
BD Buffer	Desulfonation buffer
BDNF	Beyin kökenli nörotrofik faktör
BDT	Bilişsel davranışçı terapi
BL Buffer	Loading buffer
BW Buffer	Wash buffer
CH3	Metil grubu
C°	Santigrat derece
COMT	Katekol-o-metiltransferaz
CpG	Sitozin-Guanin
CRF	Kortikotropin salıverici faktör

CRH	Kortikotropin salıverici hormon
ÇÇTÖ	Çocukluk çağı travmaları ölçeği
DA	Dopamin
DK	Dakika
DNA	Deoksiribonükleik asit
DNMT	DNA metiltransferaz
DSM	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EB Buffer	Elution buffer
EDTA	Etilendiamin tetraasetikasit
EKT	Elektrokonvulsif terapi
GABA	Gama aminobutirik asit
GR	Glukokortikoid reseptörü
GSİ	Genel belirti indeksi
H3K4	Histon 3 Lizin 4
H3K9	Histon 3 Lizin 9
HAM-D	Hamilton depresyon ölçeği
HAT	Histon asetil transferaz
HDAC	Histon deasetilaz
HPA	Hipotalamo-pitüiter adrenal
HTR2A	Serotonin 2A reseptörü
ICD	International Classification Of Disease
IL	İnterlökin
LEARn	Latent Early-life Associated Regulation
LHPP	Fosfolizin fosfohistidin inorganik pirofosfat fosfataz

MADRS	Montgomery-Asberg depresyon derecelendirme ölçeği
MAO	Monoamin oksidaz
MDB	Major depresyon bozukluğu
met	Metionin aminoasidi
miRNA	mikro RNA
mL	mililitre
MLL1	Mixed lineage leukemia 1 geni
mRNA	Mesajcı RNA
MS	Multipl skleroz
n	Örneklem sayısı
ncRNA	Kodlamayan RNA
NE	Norepinefrin
ng	Nanogram
NR3C1	Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1
Ort	Ortalama
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PSDI	Pozitif belirti düzeyi
PST	Pozitif belirti toplamı
RNA	Ribonükleik asit
RNase	Ribonükleaz
rpm	Revolutions per minute (dakikadaki dönüş sayısı)
S100A10	S100 kalsiyum bağlayıcı protein A10
SCL6A4	Serotonin taşıyıcı gen
SCL-90-R	Belirti tarama listesi
SIRT1	Sitruin 1 geni

siRNA	Small interfering RNA
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi
SNRI	Serotonin-Norepinefrin geri alım inhibitörü
SOMA	Somatizasyon
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SS	Standart sapma
SSRI	Seçici serotonin geri alım inhibitörü
SVH	Serebrovasküler olay
TAÖ	Toronto aleksitimi ölçeği
TNF-a	Tümör nekroz faktör alfa
TOAB	Tıbbi olarak açıklanamayan belirtiler
TSSB	Travma sonrası stres bozukluğu
val	Valin aminoasidi
X²	Ki-kare
ZK	Zihin kuramı

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Thermal cycler cihazında bisülfid dönüşüm basamakları	47
Tablo 2: Thermal cycler cihazında amplifikasyon basamakları	48
Tablo 3: Grupların Sosyodemografik Özellikleri-1	51
Tablo 4: Grupların Sosyodemografik Özellikleri-2	52
Tablo 5: Grupların Klinik Özellikleri	53
Tablo 6: Grupların bazı sağlık göstergeleri.....	53
Tablo 7: Gruplar arası ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	54
Tablo 8: Gruplar arası Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği ve Gözler Testi puanlarının karşılaştırılması	55
Tablo 9: Gruplar arası NR3C1 metilasyon yüzdelerinin ortalamasının karşılaştırılması	56
Tablo 10: Gözlerden zihin okuma testi ve ölçek puanlarının ilişkisi.....	57
Tablo 11: Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği puanlarının gözlerden zihin okuma testi ve ölçekler ile ilişkisi	59
Tablo 12: BBB grubunda metilasyon düzeyleri ile ölçek puanlarının ilişkisi	60
Tablo 13: MDB grubunda metilasyon düzeyleri ile ölçek puanlarının ilişkisi	61
Tablo 14: Kontrol grubunda metilasyon düzeyleri ile ölçek puanlarının ilişkisi.....	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Gruplar arası ortalama metilasyon yüzdelerinin karşılaştırılması.....	56
Şekil 2: BBB ve MDB gelişiminde rol oynayan değişkenlerin ilişkisi.....	78

ÖZET

Bedensel belirti bozukluğu olan hastalarda epigenetik değişiklikler, duygu tanıma ve ifade becerisi ile travmatik yaşantıların ilişkisi

Dr. Şahabettin ÇETİN

Bedensel belirti bozukluğu ve major depresyon bozukluğunun oluş nedenleri açısından bazı benzer ve farklı özellikler göstermektedir. Bu çalışmada iki bozukluk için çocukluk çağı travma öyküsü; bu travmaların kişinin kendisi ile karşısındakinin duygusal ve zihinsel süreçlerini tanıyabilme, ifade edebilme becerileri ve epigenetik değişiklikler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 18-65 yaş aralığındaki bedensel belirti bozukluğu olan 48, major depresyon bozukluğu olan 50 ve sağlıklı kontrol grubu olarak 50 katılımcı alınmıştır. Katılımcıların tümüne sosyodemografik veri formu, Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS), Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği, Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ-20), Belirti Tarama Listesi (SCL 90-R), Gözlerden Zihin Okuma Testi uygulanmıştır. Ayrıca alınan periferik kan örneklerinden izole edilen DNA örneklerinde glukokortikoid reseptör geninin (NR3C1) üzerinde yer alan 11 adet CpG adasındaki metilasyon düzeyleri kantitatif olarak belirlenmiştir. Bedensel belirti bozukluğu olan hastaların major depresyon bozukluğu grubuna göre aleksitimi düzeyleri ve çocukluk çağı travmaları toplam puanı ile emosyonel ihmal, fiziksel ihmal, cinsel istismar puanları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Gözlerden zihin okuma testi performansları açısından ise bedensel belirti bozukluğu grubu diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Tüm gruplarda çocukluk çağı travmaları ile aleksitimi arasında pozitif korelasyon; bedensel belirti bozukluğu grubunda çocukluk çağı travmaları ile gözlerden zihin okuma testi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bedensel belirti bozukluğu grubunda glukokortikoid reseptör geni (NR3C1) metilasyon düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunurken, major depresyon bozukluğu grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Sonuçlarımız, bedensel belirti bozukluğu ve major depresyon bozukluğunun çocukluk çağında travma maruziyeti, duygu ifadesi ve diğerlerinin zihinsel durumlarını anlayabilme kapasitesi ile glukokortikoid reseptör gen metilasyonu açısından önemli farklılıklar gösterdiğine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: bedensel belirti bozukluğu, depresyon, travma, metilasyon, emosyon, zihin kuramı

SUMMARY

Relationship between traumatic life events and epigenetic changes, recognition and expression of emotions in patients with somatic symptom disorder

Dr. Şahabettin ÇETİN

It is known that somatic symptom disorder and major depressive disorder have similarities and differences in terms of clinical features and etiology. In this study it was aimed to compare for both disorders, childhood trauma story; the relationship between these traumas, epigenetic changes and the ability to recognize and express the emotional and mental processes of the others. 48 patients with somatic symptom disorder, 50 with major depressive disorder and 50 healthy control groups between the age of 18-65 years were included. Sociodemographic data form, Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS), childhood trauma questionnaire (CTQ) , Toronto alexithymia scale (TAS-20), symptom check list (SCL 90-R) and reading the mind in the eyes test were applied to all participants. In addition the methylation levels of 11 CpG sites on the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) were quantitatively determined in DNA samples, isolated from peripheral blood samples. Alexithymia levels and childhood trauma total scores, emotional neglect, physical neglect, and sexual abuse scores were found significantly higher in patients with somatic symptom disorder according to major depressive disorder group. In terms of reading the mind in the eyes test performances, the somatic symptom disorder group was found significantly lower compared to other groups. A positive correlation was determined between childhood trauma and alexithymia in all groups, whereas a negative correlation was found between childhood traumas and reading the mind in the eyes test in the somatic symptom disorder group. The mean methylation levels of the participants in the somatic symptom disorder group was significantly lower than the controls, while the participants in the major depressive disorder group were significantly higher. When the study results were evaluated, somatic symptom disorder and major depressive disorder have significant differences in exposure childhood trauma, emotional expression, the ability to understand the mental state of others and glucocorticoid receptor gene methylation.

Keywords: somatic symptom disorder, depression, trauma, methylation, emotion, theory of mind

GİRİŞ

Bedensel belirti bozukluğu (BBB), tıbbi olarak açıklanamayan veya açıklanabilmesine karşın önemiyle orantısız olarak içsel güç harcanan fiziksel belirtilerle karakterize, kişinin sağlığı veya belirtileriyle ilgili sürekli olarak kaygı duyduğu bir ruhsal bozukluktur (1). Bedenselleştirme (somatizasyon) ise bir tanısal kategori olmaktan çok, psikolojik rahatsızlıkların bedensel belirtiler halinde yaşanarak ifade edilmesi ile giden, hastaların yaşantısal, bilişsel, duygusal ve davranışsal özelliklerinden oluşan ortak bir terimdir (2,3).

Major depresyon bozukluğu (MDB), çökkün duygudurum ve keyif verici etkinliklere olan ilginin kaybolması ile karakterize, hastalığa bağlı yeti yitiminin başlıca nedenleri arasında sayılan, dünya genelinde en sık görülen ruhsal bozukluklardan biridir (4,5). BBB ve MDB sık birliktelik göstermekte olup, bir dönem bedenselleştirme ve depresyonun aynı bozukluğun farklı klinik görünümü olduğu da düşünülmüştür (6,7,8). Buna karşın altta yatan psikolojik ve biyolojik farklılıklara dair görüşler de bu iki bozukluğun birbirinden ayrı değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir (9).

Yaşamın erken dönemindeki travmaların BBB ve MDB gelişimi açısından önemli yatkınlık oluşturuca etmenlerden olduğu bilinmektedir (10-15). Bedenselleştirme ve depresyonun çocukluk çağı travması açısından karşılaştırıldığı az sayıda çalışma mevcut olup, bir çalışmada bedenselleştirme grubununun daha fazla travma bildirdiği gösterilmiştir (16).

Travmaların erişkinlikte BBB veya MDB gelişimine yol açmasında güvensiz bağlanma, duygu tanıma ve ifadesindeki güçlükler ile hipotalamo-pitüiter adrenal (HPA) aksında değişiklikler gibi etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (9,11,14,17-20). Çocukluk çağı travmalarının hem BBB hem de MDB gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmekle birlikte bu iki hastalığın oluşumuna hangi mekanizmaların zemin hazırladığı konusu açık değildir.

Aleksitimi ilk olarak psikosomatik yakınmaları olan hastalarda tanımlanmış olup, kişinin kendi duygularını tanıma ve tanımlamasıyla ilgili zorluğu ifade eden bir kavramdır (21). Aleksitimi ve bedenselleştirmenin yakın ilişkisi birçok kez

gösterilmiştir. Depresyonda ise aleksitiminin altta yatan bir neden mi yoksa hastalık dönemiyle ilişkili geçici bir durum mu olduğu tam olarak bilinmemektedir (22-24).

Bedenselleştirme ile ilişkili bozukluklarda kişinin yalnızca kendi emosyonlarını tanıma değil diğerlerinin zihinsel durumlarını anlama ile ilgili eksikliklerinin de olabileceği düşünülmüş olup bunun için zihin kuramı ve bu kuramın affektif komponenti kullanılmıştır (25-27). Zihin kuramı (ZK) kişinin kendisi ve diğerlerinin zihinsel durumları hakkında çıkarsama yapabilmesine yönelik kapasitesi olup, özellikle duygular ve motivasyonlara dair çıkarımlar zihin kuramının affektif yönünü oluşturmaktadır (28). Çocukluk çağı travmalarının olumsuz bilişsel şemalara ve sosyal ilişkileri olumsuz etkileyen önyargılara yol açabildiği (29), affektif ZK üzerinde bozulmalara yol açtığı belirtilmektedir (30,31). MDB’de de bu fonksiyonların bozulduğu gösterilmekle birlikte çelişkili veriler bulunmaktadır (32-35).

Travmaların yaşamın erken döneminden itibaren önemli biyolojik etkilerinden biri HPA aksı üzerine etkileridir. Her türlü stres karşısında bu aks tetiklenmekte ve bir dizi yanıtın oluşmasına aracılık etmektedir (36). Çevresel stresörler bu yolağın anormal aktivitesine neden olabilirken, depresyonda HPA aksının aktivitesinin arttığı, bedenselleştirmede ise azalma görüldüğü gösterilmiştir (9,37). Çevresel faktörlerin gen ifadesi üzerindeki etkilerini araştıran epigenetik çalışmalarda (38) çocukluk dönemi travmaları ve MDB’de HPA aksının düzenlenmesi ile ilişkili olan glukokortikoid reseptör geninin (NR3C1) metilasyon düzeylerine odaklanan çalışmalar giderek artmaktadır (39-43). Literatürde BBB hastalarında çevresel stresörler ile gen etkileşiminin değerlendirildiği bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Çocukluk çağı travmalarının kişinin kendisinin ve karşısındakinin duygusal ve zihinsel süreçlerini tanıyabilme, ifade edebilme becerileri ve HPA fonksiyonlarındaki epigenetik değişiklikler ile ilişkisinin anlaşılması BBB ve MDB etyopatogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunacaktır. Çalışmamızda çocukluk çağı travma öyküsünün aleksitimi, zihin kuramı ve glukokortikoid reseptör genindeki (NR3C1) epigenetik değişiklikler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

BEDENSEL BELİRTİ BOZUKLUĞU

Tanım

Psikolojik rahatsızlıkların bedensel belirtiler halinde yaşanarak ifade edilmesi ve bunlar için tıbbi yardım arama eğilimi somatizasyon (bedenselleştirme) olarak kavramsallaştırılmıştır (2). Bedensel belirti bozukluğu (BBB), tıbbi olarak açıklanamayan veya açıklanabilmesine karşın önemiyle orantısız olarak içsel güç harcanan fiziksel belirtilerle karakterize, kişinin sağlığı veya belirtileriyle ilgili sürekli olarak kaygı duyduğu bir ruhsal bozukluktur (1,44). Bedenselleştirme, tıbbi olarak açıklanamayan belirtiler (TOAB), fonksiyonel somatik sendromlar ve psikosomatik bozukluklar gibi terimler sıklıkla birbiriyle karıştırılmakta, hatalı olarak birbirinin yerine kullanılmaktadır. Literatürde sıklıkla birbirinin yerine kullanılabilen bu kavramlar ile ilgili karmaşayı azaltmak için tanımlarını yapmak yerinde olacaktır.

Bedenselleştirme, bir hastalık veya tanısal kategori olmaktan çok, ilişkilendirilecek düzeyde tıbbi bulgular olmaksızın fiziksel belirtiler yaşayan hastaların yaşantısal, bilişsel, duygusal ve davranışsal özelliklerinden oluşan bir jenerik terim olarak ifade edilmektedir (3). Süreğen olarak devam eden ancak klinik özellikleri veya tıbbi araştırmalarla bir hastalığa bağlanamayan belirtiler ise “tıbbi olarak açıklanamayan belirti” olarak tanımlanmaktadır (45).

Fonksiyonel somatik sendrom ise farklı sistemlere ait çeşitli tıbbi olarak açıklanamayan belirtilerle giden, farklı uzmanlık alanlarında fibromiyalji, irritabl barsak sendromu, kronik pelvik ağrı, gerilim tipi baş ağrısı vs. gibi isimler alan; çocukluk çağı travmaları öyküsü, doktor-hasta ilişkisindeki güçlükler, tedavisinde sıklıkla tercih edilen ilaçlar (antidepresanlar) gibi özellikleri açısından benzerlik gösteren tıbbi durumları kapsayan bir kümeyi ifade etmektedir (3,46). Psikosomatik bozukluklar ise belirtilerinin ortaya çıkışı veya alevlenmesi psikolojik faktörler ile yakından ilişkili olabilen genel tıbbi sorunlar için kullanılan bir tanımdır. Örnek olarak bu grupta yer alan psöriyazis, dermatitler, astım, inflamatuvar barsak hastalıkları, hipertansiyon gibi birçok hastalığın patofizyolojisi ve tanısı ile ilgili tıbbi

kanıtlar olmakla birlikte kolaylıkla psikolojik stresten etkilenebildikleri bilinmektedir (47).

Tarihçe

Somatizasyon terimi ilk defa, derin içsel çatışmaların bir bedensel bozukluğa neden olabileceğini ön gören Stekel tarafından kullanılmıştır (48). Bu terim literatüre girmeden önce yaygın olarak, depresyon, stres reaksiyonları ve serebral bozukluklara işaret eden ancak iyi açıklanamayan fiziksel belirtiler için kullanılan histeri terimi tercih edilmekteydi (49).

İlkel çağlarda histeri doğüstü güçlerin etkisine bağlanmakta iken, Hipokrat bu belirtileri doyurulmamış dölyatağının kadın bedeninde dolaşarak başka bir yere yerleşmesine bağlamıştır. 1859'da Fransız hekim Paul Briquet histerinin klinik belirtileri üzerinde geniş bir çalışma yapmıştır. Fransız nörolog Charcot histerinin yalnızca kadınlarda değil, erkekler ve çocuklarda da görülebileceğini, ruhsal bir bozukluk olduğunu, hipnoz ile belirtilerin ortaya çıkarılabileceğini ve tedavi edilebileceğini ileri sürmüştür (50). 1896'da yayınlanan "Histeri üzerine incelemeler" monografı ile Freud ve Breuer histerinin aydınlatılması ve ruh hekimliğinde çığır açmıştır (51).

Somatizasyon için bir dönem, depresyonun fiziksel belirtiler ile ortaya çıkan bir çeşidi olduğu kabul edilerek, "maskeli depresyon" kavramı kullanılmıştır (6). Akiskal ise somatik belirtiler ile giden depresyonun toplumda en sık görülen duygudurum bozukluğu türü olduğunu öne sürmüştür (7).

DSM'nin ikinci baskısında "nevrozlar, psikofizyolojik bozukluklar ve özel belirtiler" başlığı altında tıbbi olarak açıklanamayan belirtiler yer almıştır (52). Somatizasyon bozukluğu terimi ilk kez DSM-III'te tanı kategorilerine girmiş (53), ayrıca Pierre Briquet'in bu alandaki katkısını onurlandırmak için somatizasyon bozukluğunun eşanlamlısı olarak "Briquet sendromu" terimi kullanılmıştır (54). Daha sonra DSM-IV'te somatoform bozukluklar olarak sınıflandırılmış olup; bu kategoride somatizasyon bozukluğu, ağrı bozukluğu, hipokondriasis, konversiyon bozukluğu, ayırım göstermeyen somatoform bozukluk ve beden algısı bozukluğu tanıları yer almıştır. Somatizasyon bozukluğunun, 30 yaşından önce başlayan,

tekrarlayıcı, çoklu, klinik olarak anlamlı ağrı, gastrointestinal, cinsel ve psödonörolojik belirtiler şeklinde tanı kriterleri bulunmaktadır (55). Bu tanı kriterleri, birinci basamak hastalarının yalnızca %0,1'inin tamamını karşılayabiliyor olması bakımından eleştirilmiş; bu kriterlerin kullanılmasıyla tıbbi olarak açıklanamayan belirtileri olan hastaların önemli bir kısmının gözden kaçırılabilceği riskini doğurduğu ifade edilmiştir (56).

DSM-5'te somatoform bozukluklar, bedensel belirti bozuklukları ve ilişkili bozukluklar ismiyle değiştirilmiş; sağlık ve bedensel belirtiler ile ilgili kaygı, içsel enerji harcama gibi bir dizi yeni kriter dahil edilmiştir. Bu kategoride bedensel belirti bozukluğu, hastalık kaygısı bozukluğu, konversiyon bozukluğu, diğer tıbbi durumlarını etkileyen psikolojik etkenler, yapay bozukluk, belirlenmiş diğer bir bedensel belirti ve ilişkili bozukluk, belirlenmemiş diğer bir bedensel belirti ve ilişkili bozukluk tanıları dahil edilmiştir (1). Klinisyenlerin bedensel belirtilerin tıbbi olarak açıklanıp açıklanamayacağı ile ilgili yargılarının belirsiz olması nedeniyle, TOAB varlığı bedensel belirti bozukluğu teşhisi için bir kriter olmaktan çıkarılmıştır (57).

Bedensel belirti bozukluğu tanısının DSM-IV'teki somatoform bozukluklar grubunda bulunan 3 farklı tanının (somatizasyon bozukluğu, ayrışmamış somatoform bozukluk ve ağrı bozukluğu ile bazı vakalar için hipokondriyazis) yerine geçtiği yorumu yapılmıştır (58). Bu yeni kriterler de klinik olarak yararsız bulunarak eleştirilmiştir (59). Bedensel belirti bozukluğunun temel eleştirisi, kronik belirtiler ile giden tıbbi hastalığı olan bir kişinin hatalı olarak mental bir bozukluk tanısı alma olasılığının yüksek olmasıdır (60).

Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ile yapılan "Temel Sağlık Hizmetlerinde Ruhsal Sorunlar" araştırmasına göre 14 ülkenin ortalaması alındığında, somatoform bozukluk sıklığı %2,7 olarak bulunmuştur (61). Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasında son 12 aydaki ICD-10 tanılarının cinsiyete göre dağılımı içinde kadınlarda hipokondriyazis %0,8, ağrı bozukluğu %11,3, somatizasyon bozukluğu

%0,4, erkeklerde ise aynı bozukluklar sırasıyla %0,3, %4,8, %0 olarak gösterilmiştir (62). Somatizasyon bozukluğu ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmaların derlendiği bir çalışmada ise prevalans ortalama % 0,4 olarak belirlenmiştir (63). Daha yakın zamanda Avrupa Birliği ülkelerinden alınan verilerle yapılan toplum tabanlı bir çalışmada da prevalans ortalama %6,3 olarak bulunmuştur (64). Bedenselleştirme gösteren hastalar sağlık hizmetleri kaynaklarında aşırı miktarda kayıplara neden olmaktadır. Bir çalışmada, somatizasyon bozukluğu olan hastaların genel ortalamaya göre dokuz kat fazla maliyete neden oldukları gösterilmiştir (65).

Risk Faktörleri

Bedenselleştirme için tanımlanmış risk faktörleri; hasta bir aile bireyi ile geçirilen çocukluk döneminin olması, ebeveynlerde antisosyal kişilik özelliklerinin varlığı, kırsal bölgelerde ve geniş ailede yaşıyor olma, düşük eğitim düzeyi, kadın cinsiyet ve göçmenlik olarak sayılabilir (66-72). Medeni durum ile ilgili veriler çelişkili olup, yazında boşanmış veya dul olma ile bedenselleştirme riskinin arttığını gösteren (73), aynı zamanda evlenmemiş olanlarda daha az olduğunu ifade eden çalışmalar bulunmaktadır (74). Taycan ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada ise evli olmanın bedenselleştirme için risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca somatizasyon bozukluğu grubunda evlilik yaşı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (12). Somatoform bozukluklar ile ilgili yapılan, toplum tabanlı çalışmalar ve birinci basamak çalışmalarının derlendiği bir yazıda; kadın cinsiyet, düşük eğitim yılı, düşük sosyoekonomik durum, evlenmemiş olma ve azınlık olma ile ilişki bulunurken; yaş ile ilgili verilerin çelişkili olduğu anlaşılmıştır (63).

Etiyoloji

Biyolojik Nedenler

Bedenselleştirme ile ilgili belirtilerin otonomik fizyolojik uyarılmışlık ile ilgili olabileceği, bunun bedensel sinyallerin algılanması ve yanlış değerlendirmesiyle

sonuçlanabileceği ifade edilmektedir. Ayrıca nörotransmitter dizgeye bakıldığında özellikle serotoninin rolüne dikkat çekilmekte, serotonin ile ilişkili bozukluklarda ağrı algısı ve eşiğinde değişikliklerin meydana geldiği ifade edilmektedir (75). Somatoform bozukluklarda, yüksek ağrı skorları ile serotonin metaboliti olan 5-HIAA (5-hidroksi indol asetik asit) ve öncülü olan triptofan düzeylerinin düşüklüğü; ağrı sinyali iletiminde görev alan substans P düzeylerinin yüksekliği arasında ilişki bildirilmiştir (76). Triptofan yıkımında rol alan enzimlerin aktivitesi stres ile artmakta olup, bu yıkımın sonucunda ortaya çıkan ve nöroprotektif olduğu bilinen kinürenik asit miktarının somatizasyon bozukluklarında arttığı ifade edilmektedir (77). Plazma BDNF düzeyinin, diğer bazı psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi somatizasyon bozukluğunda da düşük olduğu gösterilmiştir (78).

İmmün sisteme bakıldığında; somatizasyon bozukluklarında görülen hastalık davranışında proinflamatuvar süreçlerin etkili olabileceği ileri sürülmüştür (75). İnsanlarda immün aktivasyon, haptoglobulin ve sitokin düzeyleri ile kişinin hasta hissetmesi, hastalık davranışı, özgün olmayan somatik belirtiler ve ağrılı uyarana duyarlılık artışı arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (77). Uzun süre stresli yaşam olaylarına maruz kalan kişilerdeki proinflamatuvar aktivasyon ile anterior singulat korteks aktivitesi arasında ilişki gözlemlenmiştir. Dikkat ve emosyon arasında köprü görevi gören anterior singulat kortekste aktivite artışının istenmeyen uyarana ve bedensel duyumlara karşı duyarlılık artışına yol açtığı ileri sürülmektedir (79). İmmün regülasyona katıldığı ve nöronal membran stabilitesi ile sinyal iletimi işlevlerini dengelemek için önemli olduğu bilinen omega-3 yağ asitlerinin, depresyonun bedensel belirtileri ve hastalık davranışlarıyla ilgili beyin işlev bozukluklarıyla ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (80).

Somatizasyon bozukluğunda yapılan görüntüleme çalışmalarında daha büyük kaudat çekirdek, daha küçük amigdala ve non dominant hemisferde perfüzyonda azalma olduğu ortaya konmuştur (81-83). Gri cevher anormallikleri somatizasyon bozukluğu için beyin görüntüleme çalışmalarının odağı olmuştur. Somatizasyon bozukluğu olan hastalarda sağ inferior temporal gyrustaki fonksiyonel bağlantılarda bozulma olduğu (84), sol ve sağ amigdala ortalama hacimlerinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük saptandığı bildirilmiştir (83). Bir PET çalışmasında bedenselleştirmesi olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre putamen ve kaudat

çekirdekte daha düşük glukoz metabolizması saptanmıştır (85). 177 sağlıklı gönüllüde yapılan bir görüntüleme çalışmasında subklinik bedenselleştirme ile sol inferior prefrontal alanın gri cevher miktarı arasında pozitif, serebellar vermis ve sağ suplemer motor alanın gri cevher miktarı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (86). 2016 yılında yapılan bir metaanaliz çalışmasına göre; somatizasyon bozukluğu olan hastalarda beş nöronal alan ile ilgili aktivite azlığı, hacim azalması gibi değişiklikler ön plana çıkmıştır: premotor ve suplemer motor korteksler, orta frontal gyrus, anterior singulat korteks, insula ve posterior singulat korteks. Anterior singulat korteksin diğerlerinin emosyonlarını tanıma, dikkat ve ağrı gibi işlevlerde rolü olduğu bilinmektedir. İnsula ise ağrı ile ilgili süreçler ve ağrılı uyaran beklentisi gibi durumlarda önemlidir (87). Anterior singulat korteks ve insulanın yer aldığı araştırmalarda daha çok, istenmeyen uyarılara tepki vermede artmış aktivasyon görüldüğü dikkat çekmektedir (88). Bu gözlem, özellikle anterior singulat, insula ve duyu kortekslerden kaynak alan uygunsuz uyarılara artmış duyu uyarılmış potansiyelle ağrılı somatik yakınmalar arasında ilişki bildiren elektrofizyolojik çalışmalarla desteklenmiştir (89,90). Yani beyin görüntüleme çalışmaları bize bedenselleştirme ile ilişkili bozuklukların beyindeki ağrının işlenmesi ile ilgili spesifik bölgelerdeki değişikliklerle yakından ilgili olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu verilerin somatosensoryal amplifikasyon için tanımlanan nöral ağ ile de büyük oranda örtüştüğü ifade edilmiştir (87).

Bedenselleştiren hastaların seçici algılama ile farkına vardıkları bedensel duyumlarını abarttıkları ve fiziksel hastalık yönünde yorumladıkları, böylece hissettikleri belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu bilişsel tarz "somatosensoryal amplifikasyon" olarak tanımlanmıştır (91). Ağrının yalnızca bir duyu değil, aynı zamanda şartlar ve önceki yaşantılardan etkilenen bir deneyim olduğu ve nosisepsiyondan farklı olduğu ifade edilmektedir. Nosisepsiyon, doku hasarına yol açabilecek uyarılara ilişkin duyu bilgisini ileten afferent sinirsel aktiviteyi tarif ederken, ağrının ise kortikal aktiviteyi gerektiren bilinçli bir deneyim olduğu ve nosisepsiyon yokluğunda da oluşabildiği öne sürülmüştür (92). Sağlıklı insanlara göre daha fazla kendi bedenleri üzerine odaklanan ve belirtileri hastalık olarak yorumlamaya yatkın olduğu bilinen bedenselleştirme bozukluğu hastalarında, bu belirtilerin aşırı duyarlı nöral ağ ile ilişkili olduğunu varsayan nörobiyolojik süreci

tanımlamak için “merkezi duyarlılık” terimi kullanılmaya başlanmıştır. Somatizasyon bozukluğuna sahip hastaların, nöral ağdaki bir değişikliğe bağlı olarak, normalde zararsız olan uyarıları ağrılı uyarıcı olarak değerlendirdiği öne sürölmüştür. Duyarlılaşmış bir durumda iken, ağrısız uyarıların nosiseptif dorsal boynuz hücrelerini harekete geçirdiği ve bunun klinik sonucu olarak normalde ağrısız olan uyarılarla ağrı deneyiminin yaşandığı (allodini) ifade edilmektedir. Bourke, merkezi duyarlılaşmada nöral ağ ile ilgili en önemli bileşenlerin, çoklu ağrı girdisi, tehdit algılama, emosyonel düzenleme ve motivasyonla ilgili olan insula ve belirgin olanın tespitinde rol alan striatum olduğunu bildirmiştir (93).

Genetik

Bedenselleştirme belirtilerinin oluşması ve sürmesinde genetik etkenlerin rolü olduğu düşünölmekle birlikte bu rolün daha iyi anlaşılabilmesi için belirtilerin gelişimindeki özđün süreçlerin, farklı biyolojik ve psikososyal etkenler arasındaki etkileşimlerin dikkate alınması gerekmektedir (9). 19. yüzyılda Briquet, histeri vakalarında aile kümelenmesine güçlü bir eğilim olduğunu öne sürmüştür (54). Serotonin taşıyıcı genin promotor bölgesinin (5-HTTLPR) üç alelli alt tipleri kronik somatoform belirtilerin miktarı ve şiddetindeki artışla ilişkilendirilmiştir (94). Bedenselleştirme bozukluğunda katekol-o-metiltransferaz (COMT) genindeki işlevsel polimorfizmin (val-158-met) dopamin ve noradrenalin metabolizmasını düzenlediği, homozigot met158 aleli taşıyan bireylerde ise ağrı duyarlılığının arttığı bildirilmiştir (95). Bir derlemede ağrı algısı ve bedenselleştirme ile monoaminerjik genlerin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar taranmış; özellikle bir serotonin reseptör geni olan HTR2A’da tek nükleotid polimorfizmi ile ilişki gösterilmiştir (96). Bedenselleştirme ile ilgili yapılan genetik çalışmalar bize özellikle monoaminerjik sistemle ilgili genetik değişikliklerin ilişkisinin olabileceğini düşöndürmekte ancak ortak bir genetik kökene işaret etmekten uzak görünmektedir. Özellikle gen ve çevre ilişkisinin araştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

Psikososyal Nedenler

Geleneksel toplumlarda bir baş etme yöntemi olarak bedenselleştirmeye yatkınlığın arttığı bilinmektedir (66,97). Dışsal uyaranların sayı ve belirginlik açısından artmasının içsel uyaranlara dikkati azalttığı ve tersinin de söz konusu olduğu belirtilerek; çevrede anlamlı dışsal bilginin yokluğunda dikkatin daha çabuk içsel uyaranlara odaklanma eğiliminde olacağı, bu durumun belirti bildirmede artışa neden olabileceği öne sürülmüştür. Bedenselleştirme için en riskli grubun, gelişim dönemlerinde duyguları dışa vurmanın ayıplandığı ve kınandığı ortamlarda yetişen kişiler olduğu belirtilmektedir (98). Psikososyal stresin farklı kültürel bağlamlardaki bedensel ifadeleri, kültürel psikiyatrinin en çok tartıştığı konulardan biridir. Ruhsal bir sorun olduğu zaman bunu farklı bedensel belirtilerle ortaya koyma eğiliminin batı toplumları da dahil olmak üzere tüm dünyada bulunabildiği söylenmektedir (99). Kirmayer ve Robbins psikolojik belirti bildirenlerle bedensel belirti bildirenleri karşılaştırdıkları bir çalışmada, belirtileriyle psikososyal sıkıntı arasında bağlantı kurma açısından gruplar arasında fark saptamamışlar ve bedenselleştirmenin batı kültürlerinde de çok yaygın bir anlatım biçimi olduğunu belirtmişlerdir (100). Buna karşın yakın dönemde Amerikalı ve Koreli katılımcıların dahil edildiği bir çalışmada, Koreli katılımcıların stresli durumlarla ilişkilerini anlatırken daha çok bedensel ifade içeren kelime kullandıkları, yine yaşadıkları stresi bedensel ifadelerle anlatan metinler okutulduğunda Amerikalı katılımcılara göre daha çok sempati hissettikleri gösterilmiştir (101).

Çocukluk Çağı Travmaları

Çocukluk çağı travmatik yaşantıları, anne baba ya da bakıcı gibi bir yetişkin tarafından çocuğa yöneltilen, çocuğun gelişimini engelleyen ya da kısıtlayan eylem ya da eylemsizlikleri kapsar. Bunlar fiziksel, duygusal ihmal ve istismar ile cinsel istismar şeklinde olabilir (102). Çocukluk çağında yaşanan ihmal ve istismarın, yetişkinlikteki psikopatoloji riskini artırdığı bilinmektedir (103). Çocukluk çağı travmalarına maruz kalmış bireylerde ilerleyen yıllarda kişilik bozuklukları, alkol-madde kullanımı ile ilgili bozukluklar, duygudurum bozuklukları, anksiyete

bozuklukları, dissosiyatif bozukluklar ve somatoform bozukluklar sık görülmektedir (104).

Cloninger ve arkadaşlarının yaptığı farklı çalışmalara göre, Briquet sendromlu hastaların erkek yakınlarında antisosyal kişilik bozukluğu ve alkolizm prevalansı yüksek bulunurken; diğer açıdan bir cezaevindeki erkek mahkumların kadın akrabalarında Briquet sendromu prevalansı da yüksek olarak saptanmıştır (105). Ford, somatizasyon bozukluğu hastalarının çoğunun sosyopati ve alkolizmin söz konusu olduğu kaotik ailelerden geldiğini ifade etmiştir (106). 23 araştırma ve 4640 hastanın değerlendirildiği bir metaanaliz çalışmasında cinsel istismar öyküsü ile bedenselleştirme arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (107).

Steine ve arkadaşlarının yaptıkları geniş kapsamlı bir çalışmada; çocukluk çağı travma skorları ile ağrı ve depresyon düzeylerinin de içinde bulunduğu bir çok psikopatoloji arasında korelasyon saptanmıştır (108). Brown ve arkadaşlarının çalışmasında çocukluk çağında emosyonel ve fiziksel istismara maruz kalma ile (10); Waldinger ve arkadaşlarının çalışmasında çocukluk çağında fiziksel, cinsel ve emosyonel istismara maruz kalma ile (11); Güleç ve arkadaşlarının çalışmasında emosyonel istismar ve ihmale maruz kalma ile (14); Taycan ve arkadaşlarının çalışmasında çocukluk çağında emosyonel ihmal, emosyonel istismar ve fiziksel istismara maruz kalma ile bedenselleştirme arasında ilişki saptanmıştır (12). Samelius ve arkadaşlarının çalışmasında ise çocukluk ve erişkinlikte şiddete maruziyet ile bedenselleştirme arasında bağlantı gösterilmiş ancak yalnızca çocuklukta şiddete maruz kalma ile bağlantı bulunamamıştır (109). Anuk ve arkadaşlarının bedenselleştirme ve travma ilişkisini araştırdıkları, yakın zamanda yayınlanan çalışmasında; akut ve kronik fiziksel belirtileri olan kadınlar ile TOAB olan kadınlar karşılaştırılmış, TOAB grubunda diğerlerine göre çocukluk ve erişkinlikte fiziksel ve emosyonel istismar oranları daha yüksek bulunmuştur (68).

Psikanalitik Görüşler

Freud'un ana savunma düzeneklerinden biri olarak tanımladığı konversiyon kavramı, bastırılmış dürtülerin yerine bedensel semptomların geçtiği, biriken psişik

enerjinin fizyolojik çıkışlar yoluyla boşaldığı görüşüne dayanmaktadır (51). Libido kuramını anlatırken Freud, ağır bir stres karşısında libidonun nesnelere geri çekilebildiğini ifade ettiği ikincil narsisizmden söz etmiştir. Bu durumun dış dünyadan ilginin ayrılmasına ve bir organın egonun dikkatini -bir hastalık varmış gibi- uyarabildiği hipokondriyaya yol açabileceğini öne sürmüştür (110). Bedenselleştirme hastalarında çocuklukta ihmal edilmişlik ve dışa vurulamayan öfke gibi unsurların etkili olduğu, bu durumun ağrının gelişmesi ve devam etmesinde önemli rolü olduğu bildirilmiştir (111). Menninger bedenselleştirme tepkilerini bilinç düzeyine çıkamayan anksiyetenin viseral dışavurumu olarak tanımlamıştır. Bedenselleştiren kişilerin yaşadıkları psikososyal stres ile belirtileri arasında bağlantı kurmadığı, gerçek olumsuz duyguları ile bu duyguların kaynaklarını inkar ettikleri belirtilmiştir (112). Ağrı ile cinsellik arasında da bağlantı olabileceği; sadomazohistik özellikler gösteren ilişkilerde ağrının cinsel dürtülerin bir doyum yolu olabileceği düşünülmektedir. Bedenselleştirmede kullanılan başlıca ego savunma düzenekleri arasında represyon, izolasyon ve konversiyon sayılabilir (113).

Bağlanma biçimleri açısından bakıldığında somatoform bozuklukları olan bireylerde güvensiz bağlanma insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bireylerdeki kişiler arası ilişkiler ve sağlık bakımı edinme ile ilgili sorunların temelinde güvensiz bağlanma örüntüsünün yer alabileceği düşünülmüştür (114). Çocuklar ve erişkinlerde bedenselleştirmenin bağlanma temelli bir model ile ilişkisinin araştırıldığı yakın dönem bir çalışmada, çocukların 18 aylıkken değerlendirilen maternal duyarlılık düzeyi ile 5 yaşındaki somatizasyon düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada erişkinlerde güvensiz bağlanma ile somatizasyon arasında, kaygılı bağlanma ile sağlık anksiyetesi arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir (115).

Öğrenme

Öğrenme teorisi, davranışların tecrübe yoluyla edinildiğini varsayar. Buna göre bedenselleştirme, bir kişinin uyuma yönelik davranışlarla ilgili repertuarındaki eksikliklerinden ötürü toplumsal ihtiyaçlarını karşılamasının uygunsuz bir yolu olarak gösterilmektedir (116). Mayou, bedenselleştirmeyi kullanan bireylerin

çocukluk dönemlerinde aile bireylerinde çoğunlukla fiziksel bir hastalığın bulunduğunu belirtmektedir (117). Çocukların belirtileri sıklıkla diğer aile üyelerinin belirtilerinin bir kopyasıdır. Hastalandığında ebeveynin ilgisini çektiğini veya ailedeki hasta bireyin ilgi ve sevgiyi üzerine topladığını fark eden çocuk hasta kişiyle özdeşim kurmuş olabilir (118). Kimlik oluşumu süreci boyunca, özellikle şiddetli veya kronik hastalığı olan ebeveynini gözlemleyen bir çocukta, ileri yaşlarda bir somatizasyon bozukluğu gelişebilir (66).

Aleksitimi

Bu kelime Sifneos tarafından psikosomatik belirtileri olan hastaları tanımlamak için kullanılmış olup Yunanca'dan köken almaktadır. Tam anlamı “duygular için söz bulamama” olarak ifade edilebilir (21). Var olan ruhsal sıkıntıya bedensel belirtilerle yanıt verme veya duygulanımın bedensel dil kullanılarak ifade edilmesi şeklinde tanımlanabilir (119). Kellner de aleksitiminin psikanalizdeki bastırma ve yadsıma savunma düzenekleriyle ilişkilendirilebileceğini dile getirmektedir (120). Aleksitimik özellikler göstermenin de bedenselleştirme etiyojisini açıklayacak bir başka yol olduğu ifade edilmekte, bu ilişkiyle ilgili bol miktarda literatür bulunmaktadır. Yapılan bir gözden geçirmede, bir çok kesitsel çalışmada aleksitimi ve bedenselleştirme düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunduğu vurgulanmıştır (121). 2008 yılında Finlandiya’da 5129 bireyin tarandığı toplum tabanlı bir çalışmada aleksitimi ile bedenselleştirmenin yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (23).

Aleksitimi ile travma ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcut olup; bir çalışmada çocukluk çağında emosyonel ihmale maruz kalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). 12000 çocuğun ileriye dönük olarak değerlendirildiği bir çalışmada 31 yıllık izlemin sonunda istenmeyen çocuklar, kalabalık aileler ve boşanmış ebevenlerin çocuklarında aleksitimi düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (122). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise çocukluk çağı travmaları toplam puanı ile emosyonel istismar, emosyonel ihmal, fiziksel ihmalin puanları aleksitimi düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (18). Aleksitiminin çocukluktaki fiziksel

istimar ve emosyonel ihmal ile ilişkili olduğunun gösterildiği çalışmalar da mevcuttur (14,68).

Tanı Ölçütleri

Bedensel belirti bozukluğunun tanı kriterleri şu şekilde belirlenmiştir: A kriteri en az bir adet yeti yitimine yol açan ya da ızdırap veren fiziksel semptom (açıklanabilen veya açıklanamayan) varlığını içermektedir. B kriterinde sağlıkla ilgili yüksek kaygı, belirtilerin önemiyle orantısız ve süreklilik gösteren düşünceler, belirtilere ya da kaygıya aşırı içsel güç harcama yer almaktadır. C kriterine göre ise belirtilerin süresinin en az 6 ay sürmesi gerekmektedir. Sonuç olarak bozukluğun şiddeti bedensel belirti sayısına göre değil, B kriterinde yer alan psikolojik özelliklerin ciddiyetine göre belirlenmektedir (1).

Klinik Seyir

Hastalar bedensel belirtileriyle uğraşmaları nedeniyle çok fazla sayıda farklı hekim arayışında bulunmakta ve birçok muayene ve laboratuvar testinden geçmektedirler. Bu hastaların karşılarındaki kişilerden aldıkları içerik ile ilgili olumsuz yorum yapmaya yatkınlıklarının bu durumu artıran nedenlerden birisi olduğu düşünülmektedir (123). Kimi zaman, hastaların bedensel belirtileri geçici stresörlerle ilişkili olabilir. Örneğin; baş ağrısı veya sırt ağrısı bir iş kaybı, boşanma veya kişiler arası zorluklar sonrasında ortaya çıkabilir. Bu tip akut bedensel belirtiler minimal tedavi ile veya stresörün çözülmesi sonrasında gerileyebilir (124).

Bir gözden geçirmede tedavi gören 762 somatizasyon bozukluğu, hipokondriazis ve TOAB hastası değerlendirilmiş; hastaların %50-75'inde belirtilerin 6 ile 15 ay arasında tekrarladığı ifade edilmiştir (125). Bir başka gözden geçirmede ise %50'den fazla hastanın belirtilerinin bir yıl içerisinde yeniden ortaya çıktığı bulgusuna varılmıştır (63). Beş yıllık bir prospektif çalışmada ise somatoform bozukluğu olan 32 hasta izlenmiş ve sürenin sonunda %78'inin tanı kriterlerini karşılamadığı ifade edilmiş ancak belirtilerin ne kadarının sürdüğü belirtilmemiştir (126). Klinik çalışmalarda altıdan fazla fiziksel belirti göstermenin kötü gidiş ve fiziksel işlevsellik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (127). Ayrıca ileri yaş, belirgin

yeti yitimi, eşlik eden anksiyete ve depresyon olması da kötü gidişle ilgili olarak ifade edilmektedir (63).

Eşlik Eden Durumlar

Bedenselleştirme ile depresyonun sıklıkla eşanlılık gösterdiği bilinmektedir (128). Bir çalışmada somatizasyon bozukluğu olan hastaların olmayanlara göre üç kattan daha fazla anksiyete veya depresif bozukluk tanısı aldığı gösterilmiştir (129). Bir başka çalışmada ise 10000'in üzerinde katılımcıda yapılan değerlendirmede somatizasyon bozukluğu olanlarda 6 kat daha fazla anksiyete veya depresyon belirtileri gözleendiği bildirilmiştir (8). Kişilik bozukluklarının da bu hastalarda sıklıkla bulunduğu bilinmekle birlikte bir çalışmada somatoform bozukluğu olanların %66'sında kişilik bozukluğu bulunduğu gösterilmiştir. Bu kişilerde özellikle B kümesi kişilik bozuklukları –veya bunların örüntülerinin- olma olasılığı yüksektir (130,131). Diğer taraftan bakıldığında da, borderline kişilik bozukluğu olan hastalarda somatizasyon bozukluğu prevalansı yüksek olarak bulunmuştur (66).

Sağaltım

Bedensel belirti bozukluğunun tedavisinde çok yönlü ve bireysel yaklaşımlar gerekmektedir. Doğru yöntem seçerken, psikolojik, sosyal ve kültürel faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Kanıtlanmış tedaviler bilişsel davranışçı terapi, farkındalık temelli bilişsel terapi ve farmakoterapidir (132). Çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda BDT'nin somatizasyonda etkinliği birçok defa gösterilmiştir (133, 134). Somatoform bozuklukların psikoterapisiyle ilgili yapılan oldukça geniş bir derlemede 2658 bireyin yer aldığı 21 adet randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Çalışmaların 14 tanesi BDT'yi, geri kalanlar davranış terapisi, üçüncü dalga BDT (farkındalık temelli), psikodinamik terapiler ve bütünleştirici terapiyi kapsamaktadır. Bu psikoterapi yöntemlerini standart bakım veya bekleme listesi ile karşılaştıran tüm çalışmalarda tedavinin sonunda psikoterapilerin belirti şiddetini azalttığı gösterilmiştir (135).

Psikososyal yaklaşımlara ek olarak farmakolojik ajanlar da bedenselleştirme bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak farmakoterapinin bu

hastalardaki etki mekanizması, psikoterapilere göre daha az anlaşılmıştır. Antidepresanların üç grubu bu hastalığın tedavisinde kullanılabilir: Trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve seçici serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) (136). Amitriptilin ağrı, sabah ağırlığı, yorgunluk ve fonksiyonel belirtilerde faydaları gösterilen, üzerine en çok araştırma yapılmış trisiklik antidepresandır. SSRI'lerden fluoksetin de yine benzer etkiler üzerine birçok çalışma yapılmış olan antidepresan grubu ilaçtır (132). MAOI, bupropion, antiepileptikler ve antipsikotiklerin bedensel belirti bozukluğunda kullanımını destekleyen veriler bulunmaktadır (137). Ağrının baskın olduğu bedensel belirtilerde antipsikotiklerin etkinliği de gösterilmiştir (138). Doğal tedavilerden sarı kantaron otunun (St. John's Wort) da somatoform bozukluklarda etkili ve güvenilir olduğu, iki adet randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir (139,140).

MAJOR DEPRESYON BOZUKLUĞU

Tanım

Major depresyon bozukluğu, çökkün, bazen de bunaltının eşlik ettiği bir duygudurum ve/veya keyif verici etkinliklere olan ilginin kaybolması ile karakterize, düşünce, konuşma, psikomotor ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, durgunlaşmanın yanı sıra değersizlik, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile giden, dünya genelinde en sık görülen zihinsel sağlık sorunlarından biridir (4,50).

Tarihçe

Eski din kitaplarında, Yunan ve Latin yapıtlarında çökkünlük geçiren kişiler tanımlanmaktadır. Eski ahitte yer alan Kral Şaul öyküsünde ve Homeros'un İlyada'sındaki Ajax'ın intihar öyküsünde depresif bir tablo anlatılmaktadır. Melankoli (kara safra) deyimini ilk olarak depresyonun vücut sıvılarından kaynaklandığını düşünen Hipokrat kullanmıştır (141). Orta çağda ruhsal çökkünlüğu İbni Sina tanımlamıştır. Tamamen depresyon üzerine yazılmış ilk metin Robert Burton'ın 1621'de basılan Melankolinin Anatomisi adlı eseridir. Jules Falret 1854'te hastaların dönüşümlü depresyon ve mani yaşadıkları folie circulaire adlı bir durum tanımlamışlardır. 1882'de Alman psikiyatrist Karl Kahlbaum siklotimi terimini kullanarak mani ve depresyonu aynı hastalığın evreleri olarak tanımlamıştır. Bütün bu tanımlamaları toparlayan, belirtileri, gidiş ve sonlanışları detaylıca anlatan Emil Kreapelin olmuştur (50,142). 1883'te yayınlanan kitabının ilk baskısında melankolinin dört farklı biçimini tarif etmiştir. Basit melankoli (melancholia simplex), sanrılı melankoli (delusional melancholia), aktif melankoli (melancholia activa) ve periyodik melankoli. 1883'ten 1913'e kadar yayınlanan 8 baskıda bazı değişikliklere uğrayan bu sınıflandırmada ilk kez 1899'daki baskıda manik depresif psikoz (manic depressive insanity) ve involüsyonel melankoli terimleri kullanmıştır.

Uzun süre Amerikan psikiyatrisi ile Avrupa yaklaşımı birbirinden ayrı ilerlerken 1972'de Washington Üniversitesi'nden Eli Robins tarafından, Samuel Guze ile birlikte Kraepelin'in yaklaşımı referans alınarak depresif bozukluk için çekirdek belirtiler tariflenmiştir. Buna göre endojen depresyon için birincil

depresyon, semptomatik depresyon için ikincil depresyon tanımları yapılmıştır. DSÖ'nün ICD tanı sistemi ile Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) DSM tanı sistemi bağımsız geliştirilmekle birlikte 1960'ların sonunda DSM-II (1968) ve ICD-8 (1969) küçük farklılıklarla yayınlanmıştır. Her ikisinde de depresif bozukluklar; involüsyonel melankoli (Kraepelin 1896), manik depresif psikoz, depresif tip (Kraepelin 1899), reaktif depresif psikoz (Wimmer 1916) ve depresif nevroz olarak 4 tanı ile kategorize edilmiştir (143). DSM-IV'te duygudurum bozuklukları başlığı altında sınıflanan depresif bozukluklar, DSM-5'te "depresyon bozuklukları" adı altında yeni bir başlıkta kategorize edilmiştir (1,55).

Epidemiyoloji

Depresif bozukluklar dünya çapında hastalığa bağlı yeti yitiminin başlıca nedenleri arasındadır (5). Kessler ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladığı yaşam boyu prevalans çalışmasında depresif bozukluk yaygınlığı %16,6 bulunurken en sık %19,8 ile 30-44 yaşlar arasında görüldüğü bildirilmiştir (144). Dünya Sağlık Örgütü, 2020 yılına kadar depresyonun küresel sağlık yükü ve engelliliğin en önemli iki nedeninden biri olacağını öngörmüştür (5).

Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışması'nda 12 aylık depresif nöbet yaygınlığı kadınlarda % 5,4, erkeklerde % 2,3, tüm nüfusta % 4 olarak saptanmıştır (62). Depresyon kadın cinsiyette daha sık görülmekte olup, Türkiye Hastalık Yükü Çalışmasında prevalansı kadın ve erkekte sırasıyla %26,3 ve %16 olarak belirlenmiştir (145). Depresyonun klinik gidişiyile ilgili de cinsiyet farklılıkları bulunmaktadır. Depresyon geçiren kadınlarda yaşam boyu geçirilen epizod sayısı erkeklerden daha az iken intihar girişimi sayısı daha fazladır. Ancak ölümle sonuçlanan intiharlar erkeklerde daha çok görülmektedir (146).

Etiyoloji

Biyolojik Nedenler

MDB'de araştırmalar sıklıkla, monoamin nörotransmisyonu, inflamasyon, HPA eksenini anormallikleri, vasküler değişiklikler ile azalmış nörogenesis ve

nöroplastisiteyi içeren çeşitli mekanizmaları içermektedir. Ancak patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Depresyonun patofizyolojisiyle ilgili ana hipotez, serotonin (5-HT), norepinefrin (NE), dopamine (DA), glutamat ve GABA dahil olmak üzere bir veya daha fazla nörotransmitterin salınım ve geri alım düzenlemesindeki değişikliklerle ilgili olduğu yönündedir. Bu nörotransmitterlerin birbirleriyle etkileşiminde değişiklikler olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (147-151). Depresyonda başta BDNF olmak üzere nöroplastisitede etkin olduğu bilinen çeşitli nörotrofin düzeylerinin azaldığı ve tedaviyle normale dönebildiği de bilinmektedir (152,153).

Stres ve depresyonun ilişkili olduğu, stresli yaşam olaylarının ve çocukluk çağındaki ihmal/istismar gibi travmaların depresyon riskini arttırdığı bilinmektedir (154). Çalışmalarda, depresyondaki hastaların HPA aksında strese karşı hiperaktif yanıtın olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklere hipotalamus HPA ekseninde bozulmuş negatif feedback, adrenal bezlerde büyüme, hiperkortizolemi, paraventriküler çekirdekten CRF hipersekresyonu ve deksametazon ile kortizol düzeyinin baskılanamaması örnek olarak verilebilir (155). Artmış glukokortikoid düzeyi ile değişime uğradığı gösterilen üç beyin alanı medial prefrontal korteks, hipokampus ve amigdaladır. Medial prefrontal korteks yürütme işlevi ve duyguları işleme alanlarında; hipokampus bellek ve öğrenmede; amigdala duygu işleme süreçlerinde rol oynamaktadır. Artmış kortizol seviyeleri hipokampusün değişime uyum becerisini bozmaktadır. Kronik stres altındaki hayvanlarda glukokortikoid reseptörü (GR) aracılı hipokampal nöronlarda azalmış plastisite ve long term potensiyalizasyon ortaya çıkarak, öğrenmeyi ve adaptasyon becerisini bozduğu gözlenmiştir (156). Sağlıklı bireylerde kortikosteroidler ile meydana geldiği düşünülen adaptif öğrenme ve araştırmadan habitüel öğrenmeye kayan mekanizma, bir organizmanın kronik stres sırasında keşfetmeden uzaklaşıp dış tehditlere güvenli bir şekilde alışabilmesini sağlar. Bununla birlikte, dış ortam tehlikeli olarak yanlış yorumlandığında, adaptif öğrenmeden uzaklaşma, uygun olmayan bir şekilde gerçekleşebilir ve dış dünyaya ilgisizlik, içe dönme ve depresif belirtilere neden olabilir (157). Bu bilgilerden yola çıkılarak psikotik özellikli MDB olan hastalarında kortizol yüksekliğinin hastalığın bir özelliği olduğu ifade edilmiş ve glukokortikoid

antagonistleri ile terapötik etki elde edilebileceği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (158). Bütün bunlardan hareketle erken yaşam stresinin, HPA eksenini üzerinde kalıcı bir etkisi olduğu söylenmektedir. Bu durum, daha sonraki stres etkenlerine biyolojik olarak belirlenmiş bir duyarlılığın ortaya çıkmasına ve depresif duyguduruma olan yatkınlığa yol açmaktadır (147). HPA ekseninin depresyon ve bedenselleştirme ile ilişkili bozukluklardaki farklılıkları ile ilgili ek bilgilere ileride değinilecektir.

Psikolojik stresin, IL-1b, IL-6 ve TNF-a gibi sitokinlerin üretimini arttırdığı da gösterilmiştir. Bu durum depresyon ve inflamasyon arasında pozitif feed back mekanizmasının olduğu düşündürmektedir (159). Depresyon ile inflamasyon arasındaki iki yönlü ilişki, depresyon ile inflamatuar bozukluklar arasındaki klinik ilişki ile de paralel bulunmuştur. Depresyon hastalarında otoimmün bozukluk oranları artmış olup inflamatuar hastalıkları olan hastalar arasında depresyon oranları daha yüksektir (160).

Genetik

Depresyonun oluşumunda rol oynadığı düşünülen genlerle ilgili yapılan birçok çalışmanın sonucunda, bozukluğa neden olan kesin bir gen bölgesi belirlenememiştir (161). İkiz çalışmalarından edinilen bilgilere göre tahmini %37 oranında genetik geçiş gösterdiği söylenmektedir (162). MDB için gen lokuslarının belirlenmesinin zor olmasının, birçok kompleks hastalıkta olduğu gibi, depresyonun da birçok genetik varyantın kombine etkisi sonucu ortaya çıkan bir poligenik bozukluk olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (163). Serotonerjik transmisyonunda görülen genetik anormallikler ile depresyon arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, serotonin bağlantılı polimorfik bölge (5-HTTLPR) geni serotonin taşıyıcısını kodlayan genin (SCL6A4) dejenere bir tekrarlamasıdır. Bu bölgenin s/s genotipinde olması serotonin ekspresyonunda azalma ve depresyon yatkınlığında artış ile ilişkili bulunmuştur (164).

23andMe isimli genetik araştırma şirketinin çalışmasında, depresyon tanısı alan 300.000'den fazla bireyde, bozukluk ile ilişkili olabilecek 15 lokus tespit edilmiştir (165). CONVERGE isimli bir çalışmada ise 5303 major depresif bozukluk tanılı kadın ile 5337 sağlıklı kontrol dahil edilip, 10. kromozomda yer alan iki SNP'nin

(tek nükleotid polimorfizmi) hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu iki lokus SIRT1 geni ve LHPP geninin intron bölgesidir (166).

Son dönemde depresyonun ortaya çıkışında, kalıtsal ve çevresel faktörlerin birlikte ve karşılıklı etkisi göz önüne alınarak, epigenetik modifikasyonlar üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu konudan ileride daha detaylı olarak bahsedilecektir.

Yapısal Nedenler

Görüntüleme çalışmaları depresyonda prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, amigdala ve hipokampus gibi birçok farklı frontolimbik beyin bölgesinde nöronal ve glial hücre yoğunluğu ile boyutunda değişiklikler olabildiğini göstermiştir (167). Duygulanım ile ilgili bozukluklarda düzensizlikleri en sık saptanan bölgeler; emosyonel deneyim ve işlemede yer alan prefrontal korteks ile subgenual singulat korteks, emosyonel bellek ve geri çağırma yer alan hipokampus ile amigdaladır (168). Depresyonda yapılan SPECT çalışmalarında sol prefrontal korteks aktivitesinde ve metabolizmasında azalma saptanmıştır. Ayrıca limbik sistem; yani derin temporal yapılar, talamus, amigdala, singulat girusta da aktivite artışından söz edilmektedir (162,169,170). Yine bazı çalışmalarda dorsal prefrontal korteks ve ön singulat korteksin dorsal kısmında azalmış kan akımı, amigdala ve ventromedial prefrontal kortekste ise artmış kan akımı olduğu bulgulanmıştır (171,172). MDB'deki görüntüleme çalışmaları bize özellikle limbik sistem ve frontal korteks gibi yapılardaki değişiklikleri işaret etmektedir.

Psikanalitik Görüşler

“Yas ve melankoli” Freud’un normal ve patolojik yas ile depresyonun psikodinamik belirleyicini anlattığı ilk ve temel yapıtıdır. Normal yasin kaybedilen nesneye ilişkin suçluluk duygularının olmayışı ve benlik değerinin korunmasıyla ayrıldığını öne sürmüştür. Melankolide ise kaybedilen nesneye ilişkin ambivalansın suçluluk duyguları uyandırdığı ve dış nesneye duyulan bilinç dışı öfkenin kaybedilen nesne ile özdeşim kuran benlik parçasına dönmesine yol açtığını ifade etmiştir. Kendiliğe yönelik bu saldırının hayatta kalmanın narsisistik hazzını önlediğini ve

patolojik bir görünüme yol açtığını belirtmiştir. Nesne kaybı olarak tanımlanan durum, sevilen bir nesnenin gerçek kaybı olabilirse de çoğunlukla reddedilme, hayal kırıklıkları gibi temsili kayıpları da ifade etmektedir (173).

Melanie Klein bebeğin zihninde bölünmüş olan ideal ve yok edici anne ilişkisinden söz etmiştir. Ego veya kendiliğin ve içselleştirilen nesnelerin bölünmüş bu parçalarının bütünleşmesi sırasında, bebek kendi öfkesinin ideal anneye yönelik olduğunu farkettiğinde suçluluk ve depresyon ortaya çıkar. Bu depresif pozisyon olarak tanımlanmıştır. Freud'dan farklı olarak Klein normal yasin depresif pozisyonun yeniden aktifleşmesiyle bilinçdışı suçluluk duygusunu içerdiğini; ancak bu duyguların onarıcı istekler, şükran ve kaybedilen iyi nesneye özlem ile birlikte olduğunu ve içsel iyi parçanın yeniden yapılandırılabilirdiğini öne sürmüştür. Melankolide ise içsel ve dışsal iyi nesneye karşı yıkıcı duygular olduğunda içsel boşluk ve kayıp duygusu oluştuğunu ifade etmiştir. Bunun nedenini idealize nesnenin yok edilmesi ve saldırının -içselleştirilmiş nesneye değil- kötü kendiliğe yönelmesi ile suçluluğun kısır döngüye girmesine yol açması olarak anlatmıştır. İntiharın iyi nesneyi korumak ve kötü nesneyi ortadan kaldırmak için bilinçdışı bir çaba olabileceğini öne sürmüştür (174).

Heinz Kohut'un kendilik psikolojisine göre, gelişmekte olan kendiliğin, çocuğa olumlu bir benlik değeri ve kendilik bütünlüğü kazandırmak için ebeveynler tarafından karşılanması gereken ihtiyaçlar eksik kaldığında kendilikte ve benlik değerinde daha sonra depresyon olarak kendisini gösteren boşluklar yaşanır (175). Bowlby ise çocuklukta hasar görmüş erken bağlanmalar ve travmatik ayrılıkların kişide depresyona yatkınlığı artırdığını öne sürmüştür (176).

Bir nöropsikanaliz yazısında Kernberg; depresyonun psikodinamik teorilerini, içselleştirilmiş nesnenin kaybı ve kişinin kendine döndürdüğü öfkenin içe alınmış iyi nesneyi yok etmesi nedeniyle kendiliğin ideal konumunun kaybedilmesi olarak bütünleştirmiştir. Kendilik ve engelleyici, sadistik nesne arasındaki içselleştirilmiş ilişkideki bu tarz öfkenin orijininin HPA aksı hiperaktivitesiyle ortaya çıkan stres yanıtıyla ilişkili olabileceğini; bu biyolojik yanıtta ise genetik etkenler, erken dönemdeki kayıplar, güvensiz bağlanma gibi etkenlerin ortak etkisinin yol

açabileceğini ve bunların sonucunda depresyonun ortaya çıkabileceğini öne sürmüştür (177).

Çocukluk Çağı Travmaları

Çocukluk çağı travmalarının erişkinlikte MDB gelişimi açısından önemli olabileceği belirtilmiştir. Bu alanda yapılan bir derlemede çocuklukta maruz kalınan fiziksel ve cinsel istismar ile ihmallerin MDB gelişimiyle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (178).

Erken dönem travmalarının depresyon gelişimi ve tedavi yanıtına etkisinin değerlendirildiği uluslararası bir çalışmada MDB grubunun %62,5'i ikiden fazla travmatik yaşantı bildirilmiştir. Özellikle yedi yaş ve altında yaşanan travmalar, kötü gidiş ve antidepresan tedaviye olumsuz yanıt ile ilişkili bulunmuştur (179). 2018'de yayınlanan bir çalışmada Viyana'da yetiştirme yurdunda büyümüş olan bireyler ile toplum örneğinde çocukluk çağı travmaları ve erişkinlikteki psikiyatrik tanılar karşılaştırılmış; yurttan büyüyen bireylerde bütün çocukluk çağı travmaları alt tipleri ile major depresyon başta olmak üzere birçok mental bozukluk anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (180). Mart 2018'de yayınlanan bir başka çalışmada ise depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreni hastaları çocukluk çağı travmaları ve intihar düşünceleri açısından değerlendirilmiş; depresyon hastalarının %55,5'i en az bir adet çocukluk çağı travması bildirmiştir. Depresyon hastalarında emosyonel ihmal, emosyonel istismar, fiziksel ihmal ve toplam travma skorları kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca emosyonel istismar, emosyonel ihmal, fiziksel istismar ve toplam travma skorlarının intihar düşüncesi ile korelasyon gösterdiği de saptanmıştır (15). Görüldüğü üzere, çocukluk çağı travmalarının alt tipleri ve depresyon arasındaki ilişki bilimsel çalışmalarda halen güncelliğini korumaktadır.

Bilişsel Görüşler

Depresyonda kişilere özgü bilişsel çarpıtmalar ve şemalar yer almaktadır. Aaron Beck depresyonu açıklarken bilişsel üçlü kavramını ortaya atmıştır. Bu üç temel bilişsel örüntü; kişinin kendi hakkındaki olumsuz bakış açısı, çevreyi saldırgan

ve talepkar algılama eğilimi ile gelecekte acı çekme ve başarısızlık beklentisi şeklinde özetlenebilir (181). Seligman tarafından ortaya atılan öğrenilmiş çaresizlik modelinde; davranış ve sonuç arasındaki bağımsızlık, pasif davranış örüntüsü ve bilişsel bozulmalar gibi üç önemli özellik yer almakta, bireyin sonuçları kontrol etmedeki başarısızlığının kendilik değerinde düşüşe ve depresyona yol açabileceği ifade edilmektedir (182).

Tanı Ölçütleri

İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde değişiklik olması ile birlikte; en az biri depresif duygudurum ya da ilgi kaybı olmak üzere, hemen her gün ve yaklaşık gün boyu süren iştahta ya da kiloda belirgin değişiklik olması, uykusuzluk ya da aşırı uyku olması, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon olması, enerji kaybının olması, değersizlik, suçluluk duygularının olması, düşünme ya da düşüncelerini yoğunlaştırma yetisinde azalma, yineleyen ölüm düşünceleri olması şeklindeki belirtilerin 5 tanesinin mevcut olması, belirtilerin işlevsellikte bozulmaya neden olması ve bir madde kullanımı ya da genel tıbbi bir durumun fizyolojik etkilerine bağlı olmaması, dönemin ortaya çıkışının başka bir psikiyatrik bozuklukla daha iyi açıklanamıyor olması ile hiçbir zaman mani ya da hipomani döneminin geçirilmemiş olması ile tanı konur.

Şiddet/gidiş belirleyicileri hafif, orta, ağır, psikoz özellikleri gösteren, tam olmayan yatışma gösteren, tam yatışma gösteren ve belirlenmemiş olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca bunaltılı sıkıntı özellikleri gösteren, karma özellikler gösteren, melankolik özellikler gösteren, psikoz özellikleri gösteren, atipik özellikli, mevsimsel özellikli, katatonik özellikli gibi alt tipleri de tanımlanmıştır (1).

Sağaltım

Major depresyon bozukluğunun tedavisinde antidepresanlar, psikoterapi, EKT ve diğer somatik tedaviler olmak üzere bazı tedavi yaklaşımlarının etkinliği kanıtlanmıştır (183). Günümüzde depresyonun tedavisi önemli ölçüde antidepresan ilaçlara dayanmaktadır. Hafif şiddetteki depresyonda psikososyal tedavi yöntemleri

yeterli olabilirken, orta ve ağır düzeydeki depresyonda ise ilk seçeneğin antidepresan ilaçlar olduğu ifade edilmektedir (184).

MDB yineleyen bir hastalık olup, her bir dönem yineleme riskini artırmaktadır. Bu nedenle ikiden fazla çökkünlük dönemi geçiren hastalarda en az iki yıl, daha sık yineleyen ve riskli hastalarda süresiz koruyucu sağaltım önerilmektedir (185). Sağaltımdan yarar görmeyen MDB hastaları için SNRI grubu ilaçlar, bupropion, buspiron, mirtazapin, lityum ve tiroid hormonu gibi tedavilerin eklenmesi veya değiştirilmesi önerilmiştir. Ayrıca ikinci kuşak antipsikotiklerin eklenmesiyle yapılabilecek güçlendirmeler ve EKT de sağaltıma dirençli hastaların tedavisinde tercih edilmektedir (186).

Psikanalitik yönelimli psikoterapi, kişilerarası terapi ve bilişsel davranışçı terapi depresyonda etkili yöntemlerdir. Depresyon sağaltımında özgül olarak etkinliği gösterilmiş olan psikoterapiler, hafif ve orta şiddetli depresyonda tek başına veya ilaç sağaltımıyla birlikte önerilmektedir (187).

EPIGENETİK

Epigenetik, genetik kodu yani DNA baz dizilimini değiştirmeksizin, gen ifadesinde uzun süreli değişikliklere yol açan farklı süreçleri inceleyen bir bilimsel disiplindir (188). Terim ilk kez Waddington tarafından 1942’de vücuttaki tüm hücrelerin aynı DNA dizilimine sahip olmasına rağmen, farklı genleri ifade ediyor olmalarına açıklama getirmek amacıyla kullanılmıştır (189).

DNA molekülü, nükleotid olarak adlandırılan küçük yapı taşlarının birleşmesiyle oluşmaktadır. DNA’nın yapısı ve nükleotidlerin dizilişi bir canlının tüm hücrelerinde aynı olmakla birlikte, hücreler arası farklılıklar gen ifadesindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu değişikliklere epigenetik mekanizmalar aracılık etmektedir (190). Örneğin aynı genetik koda sahip olmalarına karşın, karaciğer ve beyinde ifade edilen proteinler birbirlerinden oldukça farklıdır. Waddington bunu açıklamak için, gelişim esnasında, DNA dizisinin ötesindeki düzeneklerin bu farklılığı kontrol ettiğini ileri sürmüştür. (191). DNA kodunda herhangi bir değişim olmaksızın sadece gen aktivitesini düzenleyen epigenetik mekanizmalar, nöroadaptasyon ve hastalık süreçlerinde etkili olmaktadır. Epigenetik mekanizmalar gelişim sürecinde gen ekspresyonunu aktive ederek ya da baskılayarak bu etkiyi gerçekleştirmektedirler (38).

Gen ekspresyonunun epigenetik uyarlaması, nörogenetik süreçlerde çevresel etkilere ve organizmanın gereksinimlerine uyum sağlayıcı düzenlemeleri gerçekleştirmektedir. Organizmanın gelişim sürecinde enerjiyi dengeleme ve karşılaştığı stresli koşullara uyum sağlamak üzere geliştirdiği fizyolojik ve davranışsal tepkiler, fenotip ekspresyonunu güçlü ve kalıcı bir şekilde etkileyebilmektedir (192).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, epigenetiğin yalnızca gelişim esnasında değil, erişkin yaşamda da gen ifadesinin akut olarak düzenlenmesinde rol oynadığını ortaya koymuştur (193). Epigenetik değişiklikler fetal ve çocukluk dönemi gelişimindeki çevre, kimyasal maruziyet, ilaç kullanımı, yaşlanma, cinsiyet ve beslenme gibi birçok faktörden etkilenebilir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, histon varyantlarının konumlanması ve miRNA düzenlenmesi gibi epigenetik değişiklikler geri dönüşümlü olabilme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle epigenetik mekanizmaların kapsamlı şekilde anlaşılması hastalıkların tedavisinde

yeni perspektifler sağlayabilir (194). Lahiri ve arkadaşlarının önerdiği LEARN (Latent Early-life Associated Regulation) modeline göre erken gelişim dönemlerinde çevresel ajanların genin düzenleyici bölgesinde oluşturduğu epigenetik etkiler uzun süre gizil bir durumda kalmakta, yaşamın ileri dönemlerinde görünür hale gelmektedir (195).

Önemli epigenetik mekanizmalar; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, genomik baskılama, protein yapısındaki değişimler ve RNA ile indüklenen sessizleşme olarak sayılabilir (190). Histon modifikasyonları, gen ifadesini kromatin düzeyinde kontrol eden mekanizmalardır. DNA parçalarının histon proteinlerinin etrafına sarılarak paketlenmesiyle oluşan nükleozom yapıları bir araya gelerek kromatin yapısını meydana getirir. Histon proteinlerindeki modifikasyonlar asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, ubiquitinasyon ve sumolasyon olarak sayılabilir (38). Histon proteinlerine asetil veya fosfat gruplarının bağlanması yapıyı gevşek hale getirerek gen ifadesini etkinleştirirken, metil bağlanması ise gen ifadesi üzerinde baskılayıcı veya etkinleştirici olabilmektedir (196). Üzerinde en çok durulan histon modifikasyonlarından olan asetilasyon reaksiyonları, histon asetiltransferazlar (HAT) ve histon deasetilazlar (HDAC) tarafından katalizlenmektedir (197).

Proteine çevrilemeyen RNA'ların (Non-coding RNA, ncRNA) mRNA'yı etkileyerek protein sentezini engellemesi de gen ifadesini kontrol eden bir epigenetik mekanizmadır (198). ncRNA'lara örnek olarak, mikro RNA (miRNA) ve small interfering RNA (siRNA) verilebilir (199). Üzerinde en çok durulan epigenetik değişiklik olan DNA metilasyonu, ökaryot hücrede S-adenozil-metioninden elde edilen metil (-CH₃) grubunun, sitozin halkasının C5 pozisyonuna kovalent bağlanmasıyla 5-metil-sitozine dönüşümü sonucu meydana gelmektedir (200).

DNA metilasyon süreci sitozin-guanin baz dizilerinden oluşan CpG adaları ismindeki spesifik dinükleotid bölgelerinde gerçekleşmektedir. Bu dinükleotid dizileri transkripsiyon faktörlerinin bağlandığı ve genin ifadesini sağlayan promotor adı verilen başlangıç bölgelerinde yüksek frekansla yer almaktadır (201). DNA metilasyonu sırasındaki metil grubu transferi DNA metiltransferazlar (DNMT) tarafından katalizlenir (202). DNA metiltransferaz ailesi DNMT1, DNMT2, DNMT3A, DNMT3B ve DNMT3L'yi içeren bir enzim grubudur (203). CpG

adalarının metillenmesi, transkripsiyon faktörlerinin tanıma bölgelerini değiştirerek bağlanmalarını engellemekte ve bu durum gen ifadesinin baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır. Yani bir genin hipermetile olması aktivitesinin azalması, hipometile olması artması anlamına gelmektedir (204). DNA metilasyonu gen ekspresyonunun normal hücresel kontrolü, X kromozom inaktivasyonu, genomik damgalama, transpozon baskılaması, kromatin yapısının düzenlenmesi, retroviral gen sessizleşmesi ve epigenetik bellek sürdürümü gibi düzenlemelerde rol oynamaktadır (205).

Epigenetik ve Psikiyatrik Bozukluklar

Gen ifadesini değiştirerek, içsel ve çevresel sinyallerin genomda bütünleştirilmesini sağlayan epigenetik düzenlemeler, psikiyatrik hastalıkların gelişiminde etkin rol oynayabilir ve yeni tedavi seçenekleri için hedef belirlemede yol gösterebilir (206). Epigenetik değişiklikler aynı zamanda geri çevrilebilir niteliktedir (193). Epigenetik değişikliklerin geri çevrilebilir özeliği, gen ifadesinin değişen koşullara göre düzenlenmesini sağlar. Çevresel koşulların değiştirilmesi, ilaç, psikoterapi gibi müdahaleler ile gen ifadesinin kontrol edilmesi bu sayede mümkündür (191).

Psikiyatrik bozukluklarda epigenetik mekanizmaların etkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Psikoz gelişimi ile bağlantılandırılan bazı çevresel maruz kalmaların, nörobiyolojik süreçleri etkileyecek epigenetik değişiklikler aracılığı ile etkili oldukları ileri sürülmektedir (207). H3K9'a özgün metiltransferaz ve H3K4'e özgü histon demetilazdaki epimutasyonlar sırasıyla mental retardasyon ve otizmden sorumlu tutulmaktadır. H3K4'e özgü bir metiltransferaz olan MLL1 hipokampal sinaptik aktivite için temeldir ve şizofrenideki kortikal işlev bozukluğuyla ilişkilendirilmektedir (208). Şizofrenili hastalarda korteksin birinci piramidal tabakasında DNA promotor bölgesinde reelin hipermetilasyonu saptanmıştır (209). Metilasyon ayrıca yaşlanmada da önemli bir etmendir ve uzun süreli bellek süreçlerinde etkili olduğu ileri sürülmektedir (210). Doğum öncesi ve doğum sonrasında diyetdeki metiyonin düzeyinin de DNA metilasyonunu etkileyerek bazı hastalıklara yatkınlık oluşturabileceği gösterilmiştir (211).

MDB’de yapılan DNA metilasyonu çalışmalarının derlendiği bir yayında BDNF geniyle ilgili 20 adet çalışma değerlendirilmiş olup 11 tanesinde depresyon ile hipermetilasyon arasında ilişki bulunduğu ifade edilmiştir. Aynı çalışmada serotonin reseptör geni olan SCL6A4 ile ilgili değerlendirilen 12 çalışmanın beş tanesinde depresyon hastalarında daha fazla hipermetilasyon saptanmıştır (194).

Özetle, kalıtsal yatkınlıklarla ilgili olduğu bilinen birçok psikiyatrik hastalığın gelişimindeki çevresel faktörlerin, etkilerini bu mekanizmalar üzerinden gösterdiği düşünülmekte olup, son yıllarda bu alandaki çalışmalar hızlandırılmıştır. Bu etkilerin geri dönüşlü olduğu bilindiğinden, bu mekanizmaların anlaşılabilmesinin tedavide önemli gelişmeler sağlayabileceği tahmin edilmektedir

Psikiyatrik tedavilerin yol açtığı epigenetik değişikliklerle ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Valproik asitin başta HDAC inhibisyonu olmak üzere, DNA demetilasyonunu artırmak gibi epigenetik etkileri de gösterilmiştir (212). Bir başka çalışmada ise MAO inhibitörü olan tranilsiprominin histon demetilasyonunu arttırdığı anlaşılmıştır (213). Depresyon modeli oluşturulan kemirgenlerde essitalopram verilmesiyle S100A10 geninin promotor bölgesindeki hipermetilasyonun azaldığı gösterilmiştir (214). Bir başka hayvan çalışmasında ise kronik strese maruz bırakılan farelerin prefrontal korteksinde 5HT1A reseptörünü kodlayan gende metilasyon düzeyinin arttığı ve imipramin tedavisiyle bu durumun gerilediği gösterilmiştir (215). Antidepresan tedavi yanıtı ve DNA metilasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç çalışma olup, metilasyonun tedavi yanıtı üzerinde etkisinin olabileceği ancak henüz tutarlı sonuçlar saptanmadığı anlaşılmıştır. Bu çalışmalarda SLC6A4, MAO-A, IL-11, BDNF genlerinin metilasyon düzeyleri değerlendirilmiştir (216). EKT tedavisi ile ilgili yapılan hayvan ve insan çalışmalarında, histon asetilasyonu, DNA metilasyonu ve miRNA düzeyleri üzerinden epigenetik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (217).

Borderline kişilik bozukluğu olan katılımcılarda diyalektik davranış terapisi uygulanmış ve terapiye yanıt verenlerde BDNF gen metilasyonu azalırken, yanıt vermeyenlerde arttığı gösterilmiştir (218). Bir başka çalışmada da travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) hastalarında, NR3C1 geninin uzamış maruziyete yanıt açısından ön gördürücü değerine bakılmış, tedavi öncesinde metilasyon düzeyi yüksek olanların terapiye daha iyi yanıt verdiği bulunmuştur (219). Panik bozukluk

hastalarında yapılan bir çalışmada 6 haftalık psikoterapiye yanıt verenlerde MAO-A metilasyon düzeyide artış saptanmıştır (220).

Stres, Depresyon ve Glukokortikoid Reseptör Geni (NR3C1) Metilasyonu

Stresin depresyon gelişiminde önemli olduğu bilinmektedir. Stresli yaşam olayları duygudurum bozukluklarına neden olabilir ya da mevcut bozukluğu alevlendirebilir (221). Beynin uyum kapasitesini aşan stres koşulları bilişsel işlevleri olumsuz etkileyerek patolojik süreçleri başlatabilmektedir. Anormal DNA metilasyonu, anormal nöronal fonksiyonla, postnatal ölümle ve azalmış nöroenezisle sonuçlanmaktadır (38). Son 40 yılda hipotalamo-pituiter adrenal (HPA) aksının bozulmasının depresyona neden olabileceğini gösteren birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte, altta yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (222). Benzer şekilde yukarıda da bahsedildiği gibi; BBB ve ilişkili bozukluklar, TSSB gibi hipokortizolizm ile giden psikiyatrik hastalıklardaki mekanizmalar da aydınlatılmayı beklemektedirler (37).

Bir lipofilik molekül olan kortizol pasif difüzyon ile hücre zarını geçerek sitoplazmik glukokortikoid reseptörlerine bağlanır. Kortizole bağlanan GR, transkripsiyon faktörü ve baskılayıcı olarak görev yaptığı çekirdeğe translokasyon yapabilir. Bu bağlanma, glukokortikoidler olmadığında GR' nın çekirdeğe translokasyonunu önleyen bir şaperon kompleksinin ayrışmasını da mümkün kılar (43).

NR3C1 (Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1), HPA aksının düzenlenmesinin önemli basamaklarında anahtar bir rolü olan glukokortikoid reseptörlerini kodlayan genidir. 5. kromozomun neredeyse yarım megabazlık parçasını kapsar. 17 ekzon içerir ve bunların dokuz tanesi genin promotor bölgesinde yer alan kodlanmayan ekzonlardır. Kodlanmayan ekzonların yedi tanesi ise aynı CpG adası boyunca kümelenmiştir. Yaklaşık 150 kb uzunluğunda olup, 5q31-32 kromozom lokasyonunda yer alan NR3C1 geni, kortizol ile aktive olmakta ve 11b-hidroksisteroid dehidrogenaz tip-2 enzimini düzenlemektedir (43). GR, HPA aksının aktive olmasında işlev gören ligand aracılı bir transkripsiyon faktörüdür (223).

Epigenetik süreçlerin erişkin yaşamda genleri dinamik olarak düzenlediği açıklık kazandıktan sonra, hayatın farklı dönemlerinde karşılaşılan stresli yaşam

olaylarının duygudurum bozuklukları açısından kritik genlerde yol açtığı epigenetik değişikliklere odaklanılmıştır. Bu çalışmaların büyük bölümü HPA eksenini ile ilişkili molekülleri hedeflemiş, HPA ekseninin düzenlenmesinde kilit rol oynayan glukokortikoid reseptör geni (NR3C1) araştırılmıştır. Doğum öncesi stresin ve erken yaşam stresinin, hipokampus ve hipotalamusta NR3C1 DNA metillenmesini arttırdığı ve buna paralel olarak da GR ifadesini azalttığı bildirilmiştir (224,225).

Annenin bakım verme tutumu, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu üzerinden hipokampustaki NR3C1 geninin ekspresyonunu değiştirmekte ve yaşam boyu devam eden, hatta sonraki kuşaklara da aktarılan endokrin tepkilere yol açmaktadır (38). Erken dönem stresörleri hipokampal NR3C1 geninde hipermetilasyona yol açtığında GR işlevinde azalma ve bunun sonucunda strese karşı verilen kortizol cevabını baskılamada güçlük ortaya çıkmaktadır (226). Düşük bakım verme-yalama davranışları gösteren anneden doğan farelerin daha kaygılı oldukları ve strese daha yüksek glukokortikoid yanıtı verdikleri gözlenirken, hipokampal NR3C1 geninde de anlamlı olarak metilasyon artışı saptanmıştır. Yaşamın ilk haftasında saptanan bu farklılıkların erişkinlik döneminde de kalıcılık gösterebildiği ifade edilmektedir. Buna karşın düşük bakım veren annelerin yavruları daha sonra yüksek bakım veren anneye verildiğinde metilasyon düzeylerindeki bu artışın gerilediği de gösterilmiştir (224). Aynı ekip her iki grup anneden doğan yavrulara erişkin dönemde bir metilleyici olan L-metionini sistemik olarak vermenin, hipokampusta NR3C1 geni metillenmesi, GR düzeyi ve davranış üzerine etkilerini incelemiştir. Bu müdahale, yüksek bakım verme davranışları gösteren anne yavrularının hipokampuslarında NR3C1 DNA metillenmesini arttırmış, GR düzeylerini azaltmış ve depresyon-benzeri davranışları arttırmıştır. Düşük bakım verme davranışları gösteren anne yavrularında ise L-metionin verilen ve verilmeyen gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (225).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda periferik kan, kord kanı, plasenta, tükürük ve post mortem beyin dokusu gibi materyallerde NR3C1 metilasyonuna bakılmıştır. Bir ölüm ardı beyin araştırmasında, GR'de hayvan çalışmalarının işaret ettiği epigenetik değişiklikler insanlarda da tespit edilmiştir. Stresin etkisini ayırt etmek için intihar ederek ölenler, çocukluğunda istismara uğrayan ve uğramayanlar olarak ikiye ayrılmıştır. Sonuçta intihar ederek ölenler arasında sadece çocukluğunda istismara

maruz kalan grubun hipokampuslarında GR düzeyinde düşüklük ve GR promotorunda artmış DNA metillenmesi saptanmıştır (227). Labonte ve arkadaşlarının çalışmasında intihar ile ölen donörlerden çocukluk çağı travma öyküsü olanlar ve olmayanlar ile intihar dışı nedenlerle ölen donörlerin hipokampal dokusundan elde edilen NR3C1 promotorlerinin metilasyon durumu karşılaştırılmıştır. Sonuçta travma öyküsü olanların GR ekspresyon düzeylerinde görece azalma, metilasyon düzeyi ile tamamlanmış intihar ve çocukluk çağı travma öyküsü arasında ilişki saptanmıştır. Genin bir promotor bölgesinde ise travma öyküsü olanlarda hipometilasyon olduğu gösterilmiştir (228). Bir çalışmada ise 120 sağlıklı yenidoğanın plasental dokusundaki NR3C1 metilasyon düzeyleri ile ağlama sesinin akustik özellikleri (enerji değişkenliği, frekans) arasında anlamlı ilişki saptanmış, ağlama ile ilgili özelliklerin de stres yanıtının düzenlenmesi ile ilgili olduğu ve nörodavanişsal bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir (229).

Melas ve arkadaşlarının çalışmasında kadın depresyon hastalarının tükürük örneklerinde erken ebeveyn kaybı ile NR3C1 metilasyonu arasında ilişki bulunmuştur (39).Nantharat ve arkadaşlarının çalışmasında MDB olan 29 hastanın NR3C1 metilasyon düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (40). Roy ve arkadaşlarının çalışmasında da MDB grubunda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek metilasyon saptanırken, intihar düşüncesi olan hastalarda da olmayanlara göre daha yüksek NR3C1 metilasyonu bulunmuştur (41). Kang ve arkadaşlarının çalışmasında da NR3C1 metilasyon düzeyi depresyon grubunda yüksek saptanırken, bir CpG adası iki yıl içinde depresyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (42).

Bunların yanında, gebelik döneminde annenin geçirdiği depresyonun bebekteki etkilerini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Conradt ve arkadaşlarının gebelik döneminde depresyonu olan hastalarda yaptığı çalışmada plasenta örneğinde bakılan NR3C1 metilasyonları anlamlı olarak artmış bulunmuştur (230). Braithwaite ve arkadaşlarının çalışmasında ise annelerinde doğum öncesi depresif belirtiler olan ve olmayan bebeklerin bukkal sürüntü örnekleri incelenmiş, dişi bebeklerde anlamlı farklılık bulunmazken, erkek bebeklerde kontrollere göre artmış NR3C1 metilasyonu saptanmıştır (231). Murgatroyd ve arkadaşlarının çalışmasında annesi postpartum depresyon geçiren bebeklerin tükürük örneklerinde artmış NR3C1 metilasyonu

saptanmıştır (232). Oberlander ve arkadaşlarının çalışmasına göre kord kanında NR3C1 promotor bölgesinde metilasyon düzeyleri bakılmış; depresyonu olan annelerin bebeklerinde kontrollere göre artmış metilasyon saptanmıştır. Ancak bu çalışmada depresyonda olan annelerin metilasyon düzeylerinde kontrollere göre farklılık saptanmamıştır (233).

Depresyon ve sağlıklı kontroller arasında metilasyon düzeyleri açısından farklılık saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır. Alt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada post mortem beyin dokusu örneklerinde, Kim ve arkadaşlarının çalışmasında ise yaşlılarda depresyon grubu ile kontroller arasında NR3C1 metilasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (234, 235).

Ayrıca depresyon hastalarında NR3C1 geni için hipometilasyon olduğunu gösteren çalışmalar da yer almaktadır. Na ve arkadaşlarının çalışmasında kanda bakılan NR3C1 metilasyonu depresyon grubunda düşük olarak bulunurken (236), Bustamante ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer bulgu tekrarlanmış, ayrıca çocukluk çağı travma öyküsü olan katılımcılarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek metilasyon düzeyi gösterilmiştir (237). Tyrka ve arkadaşlarının çalışmasında NR3C1 hipometilasyonu çocukluk çağı istismar öyküsü, şimdiki ve geçmişteki depresyon ve anksiyete bozukluğu öyküsü ile ilişkili bulunmuştur (238).

Yaşamın çeşitli dönemlerindeki travmaların DNA metilasyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Perroud ve arkadaşlarının çalışmasında borderline kişilik bozukluğu olan hastalarda çocukluk çağı cinsel istismarının ciddiyeti ve travma çeşidinin sayısı ile NR3C1 metilasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (239). Tyrka ve arkadaşları 99 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada, periferik kandaki NR3C1 metilasyonu ile çocukluk çağı travmaları arasında ilişki olduğunu göstermiştir (240). Steiger ve arkadaşlarının çalışmasında çocukluk çağı travma öyküsü olan ve olmayan bulimia nevroza hastası kadınlar ile kontrollerin periferik kanları değerlendirilmiş, bulimia nevroza olan gönüllülerden borderline kişilik bozukluğu eş tanısı olanlarda genin bir bölgesinde artmış, bir bölgesinde azalmış metilasyon gözlenirken; intihar öyküsü olan hastalarda ise bir bölgede artmış metilasyon saptanmıştır (241). Martin Blanco ve arkadaşlarının borderline kişilik bozukluğu olan gönüllülerle yaptığı çalışmada da çocukluk çağı

travma öyküsü ve klinik şiddet ile periferik kanda NR3C1 metilasyonu arasında ilişki saptanmıştır (242). Romens ve arkadaşlarının çalışmasında ise 18 adet fiziksel istismar öyküsü olan ve 38 adet kontrol grubu çocuğun periferik kanda NR3C1 metilasyon durumları değerlendirilmiş; istismar öyküsü ile metilasyon düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır (243).

Bu çalışmaların bir kısmı da gebelik dönemindeki travma maruziyetinin bebekteki etkilerine odaklanmıştır. Radtke ve arkadaşlarının çalışmasında gebelik sırasında eş şiddetine maruziyetin, çocuklardaki NR3C1 promotor metilasyonunu artırdığı saptanırken, annelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır (244). Van der Knaap ve arkadaşlarının 468 ergende yaptığı çalışmada perinatal stres ve stresli yaşam olaylarına maruziyet ile periferik kandaki NR3C1 promotor metilasyonu arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (245). Mulligan ve arkadaşlarının çalışmasında da annenin gebelikte karşılaştığı stres düzeyinin yenidoğanın kord kanındaki NR3C1 metilasyonunu artırdığı belirtilmiştir (246). Stroud ve arkadaşları ise gebelikteki sigara maruziyetiyle plasental NR3C1 metilasyonu arasında negatif ilişki saptamıştır (247). Bir çalışmada da annesi gebelikte preeklampsi geçiren bebeklerin plasental NR3C1 düzeyi kontrollere göre artmış saptanmıştır (248). 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada da NR3C1 metilasyonu kaygılı bağlanma ile ilişkili bulunurken kaçınan bağlanma ile ilişki gösterilememiştir (249).

Schür ve arkadaşlarının Afganistan'a görev için giden 92 askerde yaptığı çalışmada, gitmeden bir ay önce ve döndükten altı ay sonra kan örnekleri alınmış, görev sırasında travmatik deneyime maruz kalma ile NR3C1 metilasyonundaki artış arasında ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada TSSB belirtileri ile metilasyon artışı arasında ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (250). Perroud ve arkadaşlarının çalışmasında Ruanda soykırımını sırasında gebe olan ve eşlerini kaybeden anneler ile çocukların periferik kandaki NR3C1 metilasyonlarının maruz kalmayanlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (251). Aynı soykırım ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise, soykırımdan kurtulan 93 tanesi TSSB tanısı alan 152 bireyin tükürük örneklerindeki NR3C1 metilasyonu ile semptom şiddeti arasında negatif ilişki saptanmıştır (252). Yehuda ve arkadaşlarının çalışmasında TSSB olan hastaların periferik kanda NR3C1 metilasyonu daha düşük bulunurken, bu değişiklik deksametazon uygulamasına verilen kortizol yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir

(253). Labonte ve arkadaşlarının çalışmasında da, TSSB olan gönüllülerin periferik kanda daha düşük NR3C1 metilasyon düzeyi gösterdiği bulunmuştur (254). Özetle farklı sonuçlar olmakla birlikte depresyon, çocukluk çağı ve gebelik dönemi travmaları ile yapılan çalışmaların çoğunluğunda metilasyon düzeyinde artış gözlenirken; TSSB hastalarında NR3C1 geninin metilasyon düzeylerinde azalma saptandığı anlaşılmaktadır.

BEDENSEL BELİRTİ BOZUKLUĞU ve MAJOR DEPRESYON

Depresyonun bedenselleştirme bozukluğu olan hastalarda en sık eşlik eden bozukluk olduğu ve depresyon hastalarının büyük kısmında çeşitli bedensel belirtilerin bulunduğu daha önce de vurgulanmıştır (8,128). Her iki bozukluk için klinik ve biyolojik benzerlikler olduğu gibi, farklılıkların da olduğu bilinmektedir (9).

Bedenselleştirme ve depresyonda benzer immün süreçlerin görüldüğünü bildiren çalışmaların yanında, depresyondan farklı olarak bedenselleştirmede proinflamatuvar aktivitenin azalıp antiinflamatuvar aktivitenin artış gösterebileceği de ileri sürülmüştür (255). Ayrıca daha önce de belirtildiği gibi bedenselleştirme hastalarında arttığı gösterilen kinürenik asit, depresyon hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş; aynı çalışmada plazma triptofan düzeyi de bedenselleştirme bozukluğu olan hastalarda depresyondan daha düşük olarak saptanmıştır (77). Karşılaştırmalı bir başka çalışmada yine triptofanın yalnızca bedenselleştirme bozukluğu olan grupta, yalnızca depresyon olan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunduğu; özellikle periferik kaslarda enerji kaynağı olarak kullanıldığı bilinen dallı zincirli amino asitlerin de (valin, lösin, izolösin) anlamlı olarak daha düşük saptandığı bildirilmiştir (256).

Serotonin taşıyıcı geninin üç farklı allelik varyantı ile kronik bedenselleştirme belirtilerinin miktarı ve şiddeti arasında ilişki saptanırken, bir meta analizde bu ilişkinin depresyon için geçerli olmadığı ifade edilmiştir (94,257).

Bütün bunların yanında asıl üzerinde durulması gereken farklılık HPA aksı ile ilgilidir. Çevresel stresörler ve proinflamatuvar sitokinler bu yolağın anormal aktivitesine neden olabilirken, bunun yanında bazı nörokimyasal değişiklikler de hastalık davranışı, depresyon ve bedenselleştirme ile ilişkili olabilir (9). HPA aksı stres yanıtında önemli bir işleve sahiptir ve ağrı algısını etkilemektedir.

Depresyonda HPA aksının aktivitesinin arttığı, deksametazon supresyon testiyle kortizolün baskılanamadığı bilinmekteyken; bedenselleştirmede ise hipokortizolizm olduğu gösterilmiştir (75). Fonksiyonel somatik sendromlar, kronik ağrı ve travma sonrası stres bozukluğu ile hipokortizolizm arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar da mevcuttur (37,258,259). Bu durumun nedenleri aydınlatılmamış olmakla birlikte uzun süreli stres maruziyeti ve düzenleyici T

hücrelerinin aşırı birikiminin HPA aksında tükenmeye yol açtığı ileri sürülmüştür (260). Her türlü fiziksel ve psikolojik kaynaklı stresörler hipotalamusun paraventriküler nükleusunda kortikotropin salıverici hormon (CRH) ile arjinin vazopressin (AVP) yapımını ve üretimini artırarak HPA aksının aktivasyonuna neden olabilir. CRH ve AVP hipofiz bezini drenokortikotropik hormon (ACTH) salgılatmak üzere tetikler ve bunun üzerine adrenal bezlerden glukokortikoidler salınır (36). Glukokortikoidler HPA aksından salındığında hipotalamusta glukokortikoid reseptörü (GR) ile bağlanır ve hipofiz bezi kaskadın orantısız bir şekilde devam etmesini önlemek için stres yanıtını dengeler. Dolayısıyla GR duyarlılığındaki değişiklikler stres yanıtı ve stres ile ilişkili bozukluklara yakınlıkta önemli bir rol oynamaktadır (261).

HPA aksı intrauterin dönemde anne ile bebek arasında ortak bir yolak izlemektedir. Plasentanın CRH üreten bir doku olması nedeniyle anne veya bebek stres ile karşılaştığında CRH düzeyi artmakta ve bu da bebekte glukokortikoid seviyesinin artmasına yol açmaktadır (262). Annenin gebeliğinde karşılaştığı stresin oluşturduğu değişiklikler, bebeğin yaşam stresörlerine daha açık olması, ağrı ve huzursuzlukla giden bozukluklar geliştirmesi riskini artırmaktadır (263). Gebelik sürecinde daha fazla stres ile karşılaşan annelerin bebeklerinde uyku bozuklukları, uyarılara daha az emosyonel yanıt verme ve stresörle daha yüksek glukokortikoid artışı gibi sonuçlar gösterilmiştir (264). Bu verilerden anlaşıldığı üzere; HPA aksı intrauterin dönemde maruz kalınan stresler ile programlanmaya başlamakta ve doğumdan sonra bu sistem ile ilgili beyindeki nörobiyolojik yapılanma, özellikle glukokortikoid reseptörü mekanizmalarıyla, programlanmış olduğu bu noktadan düzenlenmeye devam etmektedir (265).

Gebelik döneminde maruz kalınan stres, travma ve depresyonun çocuktaki kortizol yanıtını etkileyebildiğini ifade eden çalışmalar olmakla birlikte (263, 233, 247, 251); annenin çocukluk çağındaki istismar öyküsünün de bebekte düşük glukokortikoid yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (266). Bu bilgiler travmaların HPA sistemi üzerindeki etkilerinin nesiller arası aktarılan bir yönü olabileceğini düşündürmektedir (267).

ZİHİN KURAMI

Primat evriminin önemli özelliklerinden birisi, giderek karmaşıklaşan sosyal etkileşimler ve bu duruma uyum sağlamak üzere bilişsel fonksiyonların gelişimi olarak sayılmaktadır (268). Zihin kuramı (ZK), kişinin kendisi ve diğerlerinin zihinsel durumları hakkında çıkarsama yapabilme ve temsiller oluşturabilmesine yönelik bilişsel kapasitesidir (269).

ZK gelişiminin ortalama 3-4 yaşlarında başladığı ve ilk gelişen becerinin, çocuğun kendi zihni ile başkasının zihninin ayırımına varabilmesiyle ilgili birinci sıra zihin kuramı becerileri olduğu düşünülmektedir. Daha sonra 6-7 yaşlarından itibaren ise başkalarının zihinsel temsilleri hakkında fikir yürütmeye ilgili olan ikinci sıra zihin kuramı becerilerinin geliştiği ifade edilmektedir. Bu becerilerin ölçülmesi için çocuğa bazı öykülerin okunduğu veya gösterildiği yanlış inanış testleri kullanılmaktadır. Bunlardan en çok bilineni Sally ve Ann testidir. Bunlardan sonra metafor ve ironileri anlayabilme becerileri gelişir. Pot kırmanın tespit edilebilmesi gibi beceriler hem pot kırın kişinin bakış açısı hem de sonucunda incinmiş veya kızmış olan kişinin zihinsel durumunu anlamaya yönelik daha karmaşık beceriler gerektirdiği için daha sonra gelişmekte, 9-11 yaşlarında olduğu düşünülmektedir (269,270).

ZK yetisini açıklamak için çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Bunlardan ilki, insan beyninde zihinselleştirme yetisine özgü olarak yerleşmiş ayrı bir modül olduğunu öne süren, modüler teoridir (271). Ancak diğer bilişsel süreçlerden izole tümüyle modüler bir yapı olamayacağını düşünen araştırmacılar farklı yaklaşımlar ortaya atmışlardır. Teori teorisine göre kişinin kendisi ve başkalarının zihinsel durumlarını anlamakta kullandığı, doğuştan gelen ortak bazı temsiller bulunmakta olup, kişi diğerleri hakkında bildiklerini bu temsiller ile inceleyerek onların zihni hakkında teori geliştirir. Simülasyon teorisi ise, kişinin diğerinin zihnini ancak diğerinin içinde bulunduğu durumu zihninde oluşturduğunda meydana gelen temsiller ile okumasının mümkün olabileceğini öne sürmektedir. Bu aşamaya ayna nöronların aracılık edebileceği ifade edilmektedir (268).

Shamay-Tsoory ve arkadaşları, ZK yetilerini kognitif ve affektif olarak ayırarak değerlendirmiştir. Buna göre; diğerinin davranışlarına yol açan düşünceleri

ve inançlarına dair çıkarımlar (yanlış inanış testleri) ZK'nın kognitif yönünü; duyguları ve motivasyonlarına dair çıkarımlar ise affektif yönünü oluşturmaktadır (28). Gözler testi, duygu tanımanın yanında affektif zihin kuramı yetilerinin ölçüldüğü, diğerlerinin karmaşık zihinsel durumlarını tespit edebilmeyi sınavan bir testtir (26,272).

Zihin kuramı işlevleriyle ilgili 18 adet çalışmanın derlendiği bir metaanalizde, major depresyon bozukluğunda zihin kuramı yetilerinin bozulduğu gösterilmiştir (35). Bu yetilerin ölçümünde gözler testinin kullanıldığı bazı çalışmalarda, depresyonda sağlıklı kontrollere göre bozulma gözlenirken (273-276); depresyon ile sağlıklı kontroller arasında hiçbir farklılığın saptanmadığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (32-34).

Bedenselleştirme ile ilişkili bozukluklarda zihin kuramı testlerinin kullanıldığı çalışmalar daha kısıtlı olup, bu çalışmalarda affektif zihin kuramında yetersizlik olduğu, emasyon tanıma ve yüzden affekt algılama gibi diğerleriyle ilgili zihinsel temsiller oluşturmaya dayanan fonksiyonlarda da kontrollere göre daha başarısız oldukları gösterilmiştir (277-281). Almanya'da yapılan bir çalışmada somatoform bozukluğu olan hastaların, kişinin kendisi ve karşısındakinin bazı olaylar karşısındaki tepkilerini tanımlayabilme becerisinin ölçüldüğü emasyonel farkındalık testinde düşük sonuçlar aldıkları (282); devam niteliğindeki bir başka araştırmada ise bu kez benzer hasta grubunda ZK fonksiyonlarının da sağlıklı kontrollere göre yetersiz olduğu gösterilmiştir (25). Bu iki çalışmadan hareketle yapıldığı vurgulanan bir başka araştırmada bedenselleştirme ve affektif ZK ilişkisine bakılmış; bedenselleştirme grubunun emasyonel uyarıları kodlamada eksikliklerinin olduğu ancak gözler testi puanları açısından anlamlı farklılık saptanmadığı ifade edilmiştir (26). Çocukluk çağında maruz kalınan travmaların da zihin kuramı yetilerinde bozulmaya yol açtığı klinik çalışmalarda tekrarlanan önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir çalışmada çocukluk çağındaki travma öyküsü ile affektif zihin kuramı değerlendirmesi sırasındaki amigdala aktivasyonu arasında pozitif ilişki saptanmıştır (20,30,31,283).

Bütün bu verilere bakıldığında BBB gelişiminde çocukluk çağı travmaları, aleksitimi, başkalarının duyguları ve zihinsel durumunu anlayabilme becerisi, HPA aksının verdiği stres yanıtı gibi faktörler önemli rol oynamaktadır. MDB hastalarında

da benzer şekilde erken dönem travmalarının önemli olduğu anlaşılmaktadır. Aleksitimi ile ilgili veriler bedenselleştirme kadar belirgin olmamakla birlikte döneme özgü bir özellik olup olmadığı tartışma konusudur. Başkalarının zihinsel durumları hakkında temsiller oluşturabilme açısından MDB’de bozulmalar olabildiğini gösteren bir metaanaliz bulunmakta, ancak gözlerden zihin okuma testi ile ilgili farklı sonuçlar da yer almaktadır. Ayrıca aleksitimi de zihin kuramı yetileri de çocukluk çağı travmalarıyla ilişkisi gösterilen kavramlardır.

Bunun yanında, iki bozukluğun arasında HPA aksı aktivitesi açısından farklılık gösterilmiş olup nedenleri açık değildir. Literatürde depresyon ve erken dönem travmalarının HPA aksıyla ilişkili epigenetik düzenlemelerdeki etkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Ancak travma ile ilişkisi olduğu bilinen ve HPA aksı aktivitesi açısından farklılık gösterdiği düşünülen iki bozukluğu bu açıdan karşılaştıran bir araştırmaya rastlanmamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

ÖRNEKLEM

Çalışma Ağustos 2016 – Temmuz 2017 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre bedensel belirti bozukluğu tanısı olan 48 hasta, major depresyon bozukluğu tanısı olan 50 hasta ve 50 sağlıklı birey ile gerçekleştirilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu, çalışma için gerekli koşulları sağlayan ve çalışmanın duyurulması ardından gönüllü olan hastane personelinden oluşturulmuştur. Sağlıklı kontrol grubuna yaş ve cinsiyet bakımından hasta gruplarına benzer özellikleri olan bireyler alınmıştır.

Hasta ve sağlıklı kontrol vakaları çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş, gönüllü olanlardan sözel ve yazılı onam alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş, 21.07.2016 tarih ve 60116787-020/44577 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'ndan NR3C1 geninin metilasyon durumlarının belirlenmesinde kullanılması gereken ticari kitler için ödenek alınmıştır (Proje no: :2017TIPF009)

Gönüllüler için çalışmaya alınma ölçütleri:

Hasta grubu:

1. DSM 5 tanı kriterlerine göre psikoz özellikleri göstermeyen major depresyon bozukluğu major depresyon bozukluğu ve bedensel belirti bozukluğu tanıları olan 2 grup
2. Hastaların 18-65 yaş aralığında olması
3. Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay veren hastalar

Kontrol grubu: DSM 5 tanı kriterlerine göre MDB ve BBB tanısı olmayan, çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay veren bireyler

Gönüllüler için çalışmadan dışlanma ölçütleri:

Hasta ve kontrol grubu:

1. Yapılacak psikiyatrik değerlendirme ve ölçekleri etkileyebilecek nörolojik bir hastalık bulunması (MS, SVH, demans,..gibi)
2. Klinik olarak mental retardasyon olması
3. Kafa travması öyküsü olması
4. Psikotik bozukluklar, bipolar bozukluk, anksiyete bozuklukları gibi başka bir psikiyatrik bozukluk varlığı
5. Antidepresan dışında psikotrop ilaç kullananlar

ÇALIŞMANIN AŞAMALARI

Çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan, çalışma ile ilgili bilgilendirilen ve onam veren hastaların psikiyatrik muayeneleri yapıldı, mevcut tanıları DSM-V tanı ölçütlerine göre değerlendirildi. Sağlıklı kontrol grubunun da muayeneleri yapılarak psikiyatrik bir hastalıklarının olmadığı gözden geçirildi. Araştırmacı tarafından oluşturulan sosyodemografik ve klinik özelliklerin sorgulandığı bilgi formu uygulandı. Takiben çocukluk çağı travmatik yaşantılarının değerlendirilmesi için Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği, duyguları tanıma ve ifade etme becerilerinin değerlendirilmesi için Toronto Aleksitimi Ölçeği, depresyon düzeyinin anlaşılması için Montgomery-Asperg Depresyon Ölçeği, psikolojik belirtilerin taranması için Belirti Tarama Listesi (SCL 90-R), zihin kuramı yetilerinin değerlendirilmesi için Gözlerden Zihin Okuma Testi kullanıldı. Her bir katılımcının NR3C1 geninin metilasyon düzeylerinin belirlenmesi için EDTA'lı tüplere 2 mL periferik kan örneği alındı ve alınan örnekler daha sonra moleküler genetik analiz yapılmak üzere -80C° de saklandı.

VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmanın bağımsız değişkenlerini sorgulamaya yönelik olarak olguların sosyodemografik verilerinin toplanması amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir bilgi formudur. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı bireylere yüz yüze görüşme yapılarak uygulanmıştır.

Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (Childhood Trauma Questionnaire)

Bernstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu değerlendirme aracı toplam 28 sorudan oluşmaktadır. Bu ölçek ile çocukluk çağı cinsel, fiziksel ve emosyonel istismar ile fiziksel ve emosyonel ihmali konu alan beş alt puanın birleşiminden oluşan toplam puan elde edilmektedir. Ölçek uygulanmadan önce “çocukluğunuzda ve ilk gençliğinizde (20 yaşından önce) başınıza gelmiş olabilecek bazı olaylar” hakkında olduğu belirtilmektedir. Önceki biçimi 53 maddeden oluşmakta olan, ancak sonradan özgün yazarı tarafından kısaltılan bu ölçek İngilizce özgün biçiminden Türkçe’ye Prof. Dr. Vedat Şar tarafından uyarlanmış olup geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2012 yılında yapılmıştır. Her bir maddesi 1-5 arası puanlama şeklinde doldurulan ölçeğin hesaplanmasında olumlu ifadeleri içeren maddelerin puanları ters çevrilir. Olumlu ifadeler içeren maddelerin üç tanesi travmanın inkarını ölçmekte olup toplam puana etkisi olmayan minimizasyon maddeleridir. Üç maddenin her birine sadece 5 puan verildiğinde 1 puan sayılmasıyla elde edilen minimizasyon puanı 0-3 arasındaki bir değerdir (284,285).

Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ)

Bagby ve arkadaşları tarafından 1994 yılında geliştirilen ölçeğin Türkçe uyarlaması ile geçerlik güvenilirlik çalışması Güleç ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılmıştır. 1-5 arası puan verilebilen 20 maddeden oluşmuş likert tipi bir özdeğerlendirme ölçeğidir (286,287). Ölçeğin duygularını tanıma zorluğu (TAÖ-A), duygularını ifade etme zorluğu (TAÖ-B), dışı-vuruk düşünce (TAÖ-C) alt ölçekleri bulunmaktadır. Türkçe uyarlaması için ölçek toplam puanı 59’un üzerinde olan bireylerin aleksitimik olarak kabul edilmesi önerilmektedir (288).

Montgomery-Asperg Depresyon Ölçeği (MADRS)

1979’da Stuart A. Montgomery ve Marie Asberg tarafından geliştirilmiş olan ölçek, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)’ne göre daha az madde içermesine rağmen (10 adet) HAM-D ile benzer güvenirlikte olduğu gösterilmiştir. HAM-D’ye göre depresyonun bedensel belirtilerinin daha az vurgulandığı bu ölçeğin, hastaların aynı zamanda bedensel hastalıklarının da olduğu koşullarda ya da çalışma sırasında verilen tedavi nedeni ile belirgin somatik yan etkiler yaşamaları

beklendiği durumlarda kullanılması önerilmektedir (289). Uygulanırken görüşmeci 10 maddenin her birinden alınan 0-6 arasındaki puanı belirler. Ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlik, güvenilirlik çalışması Özer ve ark tarafından 2011 yılında yapılmıştır (290). Türkçe formunun duyarlılık ve özgüllük çalışmasında hafif, orta ve belirgin şiddetteki depresyon için kesme noktaları sırası ile 9 ve üzeri, 29 ve üzeri, 36 ve üzeri bulunmuştur (291).

Belirti Tarama Listesi (Symptom Checklist) (SCL 90-R)

Öz değerlendirme türü bir tarama aracı olup son haline Derogatis tarafından 1977 yılında getirilmiştir. Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Dağ (1991) tarafından yapılmıştır. Ölçek psikiyatrik belirtileri içeren 90 maddesiyle 9 ayrı boyutta değerlendirme yapmak üzere yapılandırılmıştır. Somatizasyon boyutu, obsesif kompulsif boyutu, kişiler arası duyarlılık boyutu, depresyon boyutu, kaygı boyutu, düşmanlık boyutu, fobik kaygı boyutu, paranoid düşünce boyutu ve psikotizm boyutu ile bu alanlara girmeyen maddelerden oluşan ek ölçek yer almaktadır. Birey listeyi tarayarak her madde için “hiç” ile “ileri derecede” seçenekleri arasından seçim yapmaya yönlendirilmektedir.

Her madde üzerinde 0 ile 4 arasında puan verilerek ölçüm yapılmaktadır. Genel belirti düzeylerini farklı yaklaşımlarla gösteren göstergeler; Genel belirti düzeyi (Global symptom index: GSI) boş bırakılanlar hariç tüm maddelere yapılan derecelemelerin ortalaması olup 0.00 ile 4.00 değerleri arasında değişebilmektedir. Pozitif belirti toplamı (Positive symptom total: PST) en az 1 puan verilen madde sayısı olup 0 ile 90 değerleri arasında değişebilen ve kişinin kendisinde ne kadar çeşitli belirti algıladığını anlatan göstergedir. Pozitif belirti düzeyi (Positive symptom distress index: PSDI) bütün maddelerin puanları toplamının pozitif belirti toplamına bölünmesiyle elde edilen, kişinin kendisinde algıladığı belirtilerin ağırlıklı bir ortalamasını oluşturan 0.00 ile 4.00 arasında bir değerdir (292).

Gözlerden Zihin Okuma Testi (Gözler Testi)

Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından geliştirilen test zihin kuramının önemli bir yönü olan zihin okuma becerilerini değerlendirmektedir. Katılımcılardan, gösterilen fotoğraflarda yalnızca göz bölgesi görünen kişinin zihinsel durumunu en

iyi anlatan seçeneği belirlemesi istenmektedir. 1997 yılında ilk hali yayınlanan test 2001 yılında yeniden gözden geçirildiğinde çeldirici sayısı artırılmış ve “mutlu, üzgün, kızgın, korkmuş ve öğrenmiş” gibi evrensel, kişiye bir inanç atfetmeye gerek olmaksızın tanınabilen, normal gelişimin çok erken dönemindeki çocuklar tarafından anlaşılabilir birincil duygular testten çıkarılarak yalnızca karmaşık duygusal durumlar ile sınırlandırılmıştır (293).

Karmaşık duygular ile birlikte düşünce süreçlerini de değerlendirmeye alan test zihin kuramı performansını ölçmeyi amaçlamaktadır. Yüzden duygu tanıma, zihinsel durumun çözümlenmesi ya da zihin kuramı yetilerinin ölçülmesi için birçok çalışmada kullanılmış olan testin orijinal versiyonu 36 maddeden oluşmaktadır. Yıldırım ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılırken dört maddenin iç tutarlılığı düşük bulunduğu için bu formda test maddesinin ardından 32 adet madde yer almaktadır. Test uygulanırken katılımcılara sorularda geçen ifadelerle yakın anlamdaki kelimelerin bulunduğu bir sözlük de verilir. Testten yüksek puan alınması sosyal biliş ve zihin kuramı yetilerinin iyi olduğu anlamına gelmektedir (272).

Moleküler Genetik Analiz

Hasta ve kontrol gruplarını oluşturan tüm bireylerden EDTA' lı tüplere yaklaşık 2 ml periferik kan örneği alınmıştır. Kanlar alındıktan hemen sonra örnekler laboratuvar analizleri yapılma aşamasına gelene dek -80 C° de muhafaza edilmiştir. Hedef sayıya ulaşıldıktan sonra tüm örnekler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na ulaştırılmıştır.

Periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu

Periferik kandan DNA izolasyonu ticari kit (QIAGEN) kullanılarak üreticinin önerileri doğrultusunda yapılmıştır. DNA izolasyonu yapılması aşamasında aşağıda sıralanan protokol izlenmiştir:

1. 20 µl proteaz, 200 µl periferik kan örneği ve 200 µl Lysis buffer(AL Buffer) ependorf tüpe alınıp vorteks yapılmıştır.
2. İnkübasyon aşaması için 56 derecede 10 dk süre ile bekletilmiştir.

3. Tüpe 200 µl etanol eklenip vorteks yapıldıktan sonra karışım spin kolona aktarılmıştır.
4. 8000 rpm hızında 1 dk boyunca santrifüj yapıldıktan sonra spin kolon yeni bir ependorf tüpe aktarılmıştır.
5. Aktarılan kolona 500 µl Wash buffer 1(AW1 Buffer) eklendikten sonra 8000 rpm hızında 1 dk boyunca santrifüj yapılmıştır.
6. Yeni ependorf tüpe aktarılan kolona 500 µl Wash Buffer 2 (AW2 Buffer) eklenip 14000 rpm hızında 3 dk santrifüj yapılmıştır.
7. Tekrar ependorf tüpü değiştirilen kolon 14000 rpm hızında 1 dk santrifüj edilmiştir.
8. Kolona son olarak 200 µl Elution buffer (AE Buffer) eklenip 8000 rpm hızında 1 dk santrifüj edildikten sonra filtresiatılıp tüpte kalan kısım -20 derecede muhafaza edilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen DNA örneklerinin kalitesi ve miktarı spektrofotometrik olarak belirlenmiştir.

NR3C1 DNA Metilasyon Düzeylerinin Belirlenmesi

Elde edilen DNA örneklerinden NR3C1 genlerinin metilasyon durumlarının belirlenmesi için öncelikle ticari kit (QIAGEN) kullanılarak üreticinin önerileri doğrultusunda DNA örneklerine bisülfıt uygulaması yapılmıştır. Bisülfıt uygulaması prensip olarak sülfonasyon, hidrolitik deaminasyon ve alkali desülfonasyon olmak üzere 3 temel basamağı içermektedir. Bisülfıt dönüştürme aşaması aşağıda sıralanan protokol izlenerek yapılmıştır:

1. DNA konsantrasyonu 1ng- 2µg arasında olan DNA örneklerinden 20 µl, 1-500 ng arasında olan DNA örneklerinden 40 µl DNA örneğı alınarak, 0,2 ml'lik PCR tüplerine aktarılmıştır.
2. Her bir tüpe 85 µl bisulfit mix ve 35 µl DNA protect buffer eklenmiştir.
3. Tüpler bisülfıt dönüştürme için thermal cycler cihazında 5 saat bekletilmiştir. Bu aşamada sırasıyla uygulanan basamaklar şu şekildedir:

Tablo 1: Thermal cycler cihazında bisülfid dönüşüm basamakları

Denatürasyon	5 dk	95 derece
İnkübasyon	25 dk	60 derece
Denatürasyon	5 dk	95 derece
İnkübasyon	85 dk	60 derece
Denatürasyon	5 dk	95 derece
İnkübasyon	175 dk	60 derece

4. Purifikasyon için örnekler 1,5 ml ependorf tüplere alınıpüzerlerine 560 µl Loading buffer (BL buffer) ve 5,6 µl taşıyıcı RNA eklenerek vorteks yapılmıştır.

5. Elde edilen karışım spin kolonlara aktarılarak maksimum hızda 1 dk santrifüj edilip, tüplere geçen sıvı dökülmüştür.

6. Kolonlara 500 µl Wash buffer (BW buffer) eklenip maksimum hızda 1 dk santrifüj edilerek alt kısma geçen sıvı dökülmüştür.

7. Kolonlara 500 µl Desulfonation buffer (BD buffer) eklenip 15 dk oda ısısında inkübasyon işlemi için bekletilmiştir.

8. Bekleme aşamasından sonra kolonlar maksimum hızda 1 dk santrifüj edilerek alt kısma geçen sıvı dökülmüştür.

9. Kolonlara tekrar 500 µl BW buffer eklenip maksimum hızda 1 dk santrifüj edilerek alt kısma geçen sıvı döküldükten sonra bu basamak tekrar edilmiştir.

10. Kolonlar yeni ependorf tüplere alınarak maksimum hızda 1 dk santrifüj edilmiştir.

11. Kolonlar yeni 1,5 ml ependorf tüplere alınarak ağzı açık olarak 56 derecede 5 dk boyunca inkübasyon için bekletilip tüpler atılmıştır.

12. Yeni 1,5 ml ependorf tüplere alınan kolonların üzerlerine 20 µl Elution buffer (EB buffer) eklenip 12000 rpm hızında 1 dk santrifüj edilmiş, elde edilen örnekler -20 derecede muhafaza edilmiştir.

Bisülfıt dönüşümü sonrası DNA örnekleri her bir gene özgü primerler kullanılarak metilasyon spesifik PCR ile ilgili genlerin promoter bölgelerindeki CpG adacıklarının amplifikasyonu sağlanmıştır. Genin üzerinde üç bölge seçilmiş olup bunların kromozom üzerindeki konumları şu şekildedir: 1.bölge 5 adet CpG adası içermekte olup 5.kromozomda 142784346-142484533 baz aralığında yer almaktadır. 2.bölge 3 adet CpG adası içermekte olup 5.kromozomda 142784031-142784279 baz aralığında yer almaktadır. 3. Bölge 3 adet CpG adası içermekte olup 5.kromozomda 142784405-142784494 baz aralığında yer almaktadır

Bu aşamada uygulanan basamaklar aşağıda sıralanan protokol izlenerek yapılmıştır:

1. Her bir örnek için 12,5 µl PyroMark PCR Master Mix, 2,5 µl CoralLoad Concentrate, 2,5 µl RNase-free water ve 2,5 µl özgün PCR primer olacak şekilde toplam örnek sayısı ile çarpılıp, gereken miktarlar 2 ml ependorf tüpe eklenmiştir.

2. Elde edilen karışıma vorteks uygulandıktan sonra örnek başına 20 µl olacak şekilde PCR platelerine karışımdan dağıtılmıştır. Üzerlerine 5 µl bisülfıt dönüşümü yapılan DNA örneklerinden eklenmiştir.

3. Vorteks ve spin yapılan karışım amplifikasyon için thermal cycler cihazında aşağıdaki basamaklara uygun şekilde bekletilmiştir:

Tablo 2: Thermal cycler cihazında amplifikasyon basamakları

PCR aktivasyon	15 dk	95 derece	
Denatürasyon	30 sn	94 derece	45 Döngü
Annealing	30 sn	56 derece	
Extension	30 sn	72 derece	
Final extension	10 dk	72 derece	

4. Amplifikasyon işlemi sonrasında elde edilen PCR ürünleri -20 derecede muhafaza edilmiştir.

PCR ürünleri QIAGEN ticari kit (Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) kullanılarak PCR sonrasında kalan nükleotid, enzim, reaksiyon tamponu artıklarından temizlenmiştir. Purifiye edilen PCR ürünleri Tıbbi Genetik AD laboratuvarında kurulu mevcut PyroMark Q24 pyrodizileme sistemi ve uygun sarf malzemeleri kullanılarak CpG adacıklarının metilasyon durumları analiz edilmiştir. Bu aşamada uygulanan basamaklar aşağıdaki protokol izlenerek yapılmıştır:

1. Her bir örnek için 28 µl distile su, 40 µl binding buffer ve 2 µl streptavidin sepharose olacak şekilde toplam örnek sayısı ile çarpılarak gereken miktar hesaplanıp 2 ml ependorf tüpe eklenmiştir.

2. Elde edilen karışımdan örnek başına 70 µl olacak şekilde PCR platelerine dağıtılıp üzerlerine 10 µl PCR ürünlerinden eklenerek 15 dk vorteks yapılmıştır.

3. İlgili gene özgü sekans primerine 1175 µl annealing buffer eklendikten sonra örnek başına 2,5 µl gene özgü sekans primeri ve 22,5 µl annealing buffer olacak şekilde PyroMark Q24 plate içerisine karışımdan eklenmiştir.

4. Plateler PyroMark Q24 Workstation cihazına yerleştirilip karışım vakumlandıktan sonra problar sırasıyla 5 sn %70' lik etil alkolde, 5 sn denatürasyon solüsyonunda ve 10 sn washing buffer içinde bekletilip tam çekişi sağlandıktan sonra cihaz kapatılarak problar PyroMark Q24 plate üzerine yerleştirilerek örneklerin sekans primerinin içine aktarımı sağlanmıştır.

5. PyroMark Q24 plateleri 80 derecede 2 dk, daha sonra oda sıcaklığında 10 dk bekletilmiştir.

6. Gen için belirlenmiş olan CpG adacıklarının nükleotid dizilimlerinin kaydedilmiş olduğu program PyroMark Q24 pyrodizileme cihazına yüklendikten sonra bilgisayar çıktısına göre gerekli miktarda enzim, substrat ve bazlar cihazın haznesinde ilgili kuyucuklara eklenmiştir.

7. Son olarak PyroMark Q24 plateleri cihaza yerleştirilip CpG adacıklarının metilasyon durumları analiz edilip, veriler kaydedilmiştir.

8. Metile kontrol DNA, unmetile kontrol DNA ve bisülfid dönüşümünü yaptığımız kontrol DNA'ların da promoter bölgelerindeki CpG adacıklarının metilasyon analizleri yapılmış olup periferik kan örneklerinin metilasyon analizleri ile birlikte değerlendirilmiştir.

VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMESİ

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0” paket programında yapılmıştır. Kesikli verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi (X^2) kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İki grup arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenlerin normal dağılım göstermesi durumunda Student t testi, normal dağılım göstermediğinde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç grup arasındaki karşılaştırmalarda sürekli değişkenlerin normal dağılım göstermesi durumunda tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım göstermediğinde ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmamıza 18–65 yaş aralığında bedensel belirti bozukluğu (BBB) olan 48, major depresyon bozukluğu (MDB) olan 50 ve sağlıklı kontrol grubu için 50 birey dahil edilmiştir. Üç çalışma grubunun her birinde katılımcıların büyük çoğunluğu evli ve kadın bireylerden oluşmaktadır. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, gelir düzeyi ve eğitim süresi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3–4).

Tablo 3: Grupların Sosyodemografik Özellikleri-1

Değişkenler		BBB (N=48)	MDB (N=50)	Kontrol (N=50)	p
		ortalama ± SS			
Yaş		39,83 ± 11,93	35,84 ± 9,54	36,78 ± 8,57	0,109 ¹
Eğitim yılı		9,00 ± 3,82	9,78 ± 4,08	7,96 ± 3,92	0,055 ¹
		n (%)			
Cinsiyet	Kadın	36 (%75)	37 (%74)	37 (%74)	0,992 ²
	Erkek	12 (%25)	13 (%26)	13 (%26)	
Medeni durum	Evli	34 (%70,8)	32 (%64)	37 (%74)	0,452 ²
	Bekar	10 (%20,8)	12 (%24)	10 (%20)	
	Dul	2 (%4,2)	0	1 (%2)	
	Boşanmış	2 (%4,2)	6 (%12)	2 (%4)	
Gelir düzeyi	Düşük	6 (%12,5)	13 (%26)	8 (%16)	0,471 ²
	Orta	34 (%70,8)	29 (%58)	32 (%64)	
	Yüksek	8 (%16,7)	8 (%16)	10 (%20)	

¹ Kruskal Wallis test, ²Ki-kare test, SS: Standart sapma

Tablo 4: Grupların Sosyodemografik Özellikleri-2

Değişkenler		BBB (N=48)	MDB (N=50)	Kontrol (N=50)	p	p1	p2	p3
		n (%)						
Yaşadığı yer	Kentsel	37 (%77,1)	46 (%92)	48 (%96)	0,009	0,040	0,006	0,429
	Kırsal	11 (%22,9)	4 (%8)	2 (%4)				
Yaşam koşulları	Çekirdek aile	36 (%75)	41 (%82)	46 (%92)	<0,001	0,002	0,006	0,076
	Geniş aile	9 (%18,8)	0	0				
	Yalnız	3 (%6,3)	9 (%18)	4 (%8)				
Çalışma durumu	Çalışan / Öğrenci / Emekli	30 (%62,5)	38 (%76)	47 (%92)	0,001	0,147	<0,001	0,015
	Çalışmayan	18 (%37,5)	12 (%24)	3 (%6)				

Ki-kare testi kullanılmıştır. p:BBB-MDB-Kontrol p1:BBB-MDB p2:BBB-Kontrol p3: MDB-Kontrol

KLİNİK ÖZELLİKLER İLE İLGİLİ VERİLER

Çalışmaya katılan hastaların kendi ifade ettikleri hastalık başlangıç yaşı, daha önce psikiyatrik tedavi kullanmış olma öyküsü, halen devam eden psikiyatrik tedavi öyküsü ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü gibi klinik özellikleri ile ilgili veriler Tablo 5' te özetlenmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların bir kısmı başvuru sırasında psikofarmakolojik tedavi almaktaydı. BBB hastalarında en çok kullanılan ilaç grubunun serotonerjik noradrenerjik geri alım inhibitörleri (SNRI) (%33,3), bunu takiben selektif serotonerjik geri alım inhibitörleri (SSRI) grubu ilaçlar (%16,7) olduğu belirlenmiştir. MDB hastalarında ise en çok kullanılan ilaç grubu SSRI (%38,0) ve bunu takiben SNRI grubu ilaçlar (%12,0) takip olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların bazı sağlık göstergeleri ile ilgili verilerine bakıldığında sigara kullanımının MDB grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak fazla olduğu saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 5: Grupların Klinik Özellikleri

Değişkenler		BBB (N=48)	MDB (N=50)	p
		(Ortalama ± SS)		
Başlangıç yaşı		34,20 ± 12,35	32,88 ± 9,10	0,548 ¹
		n (%)		
Geçmiş tedavi	Yok	22 (%45,8)	21 (%42,0)	0,590 ²
	Var	26 (%54,2)	29 (%58)	
Mevcut tedavi	Yok	18 (%37,5)	25 (%50)	0,213 ²
	Var	30 (%62,5)	25 (%50)	
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	Yok	30 (%62,5)	29 (%58)	0,649 ²
	Var	18 (%37,5)	21 (%42)	

¹Student t test, ²Ki-kare test, SS: Standart sapma

Tablo 6: Grupların bazı sağlık göstergeleri

Değişkenler		BBB (N=48)	MDB (N=50)	Kontrol (N=50)	p	p1	p2	p3
		n (%)						
Sigara kullanımı	Var	11 (%22,9)	22 (%44)	11 (%22)	0,025	0,027	0,913	0,019
	Yok	37 (%77,1)	28 (%56)	39 (%78)				
Alkol kullanımı	Var	4 (%8,3)	3 (%6)	4 (%8)	0,892	0,654	0,952	0,695
	Yok	44 (%91,7)	47 (%94)	46 (%92)				
Ek tıbbi hastalık	Var	11 (%22,9)	4 (%8)	1 (%2)	0,003	0,040	0,002	0,169
	Yok	37 (%77,1)	46 (%92)	49 (%98)				

Ki-kare testi kullanılmıştır. p:BBB–MDB–Kontrol, p1: BBB–MDB p2: BBB–Kontrol

p3: MDB–Kontrol

KLİNİK ÖLÇEKLER VE TEST VERİLERİ

Katılımcılara uygulanan klinik ölçekler MADRS (Montgomery-Asperg Depresyon Ölçeği), Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (ÇÇTÖ), Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ) ve alt ölçekleri TAÖ-A (duygularını tanıma zorluğu), TAÖ-B (duygularını ifade etme zorluğu), TAÖ-C (dışa vuruk düşünce), Belirti Tarama Listesinin (SCL 90-R) somatizasyon alt ölçeği ve genel belirti indeksi (GSI) ve gözlerden zihin okuma testinin (gözler testi) ortalama puanları karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 7 ve 8’de özetlenmiştir.

Aleksitimi ölçeği için kesme puanı olan 59 alındığında BBB grubunda 25 kişi (n=48), MDB grubunda 8 kişi (n=50) aleksitimik olarak değerlendirilirken, kontrol grubundaki katılımcıların hiç biri aleksitimik bulunmamıştır. BBB grubundaki aleksitimik olan bireylerde olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek emosyonel istismar (p=0,034, Mann Whitney U), toplam travma skoru (p=0,045, Mann Whitney U) ve daha düşük gözler testi performansı (p=0,021, Student t) olduğu gözlenmiştir. Gözler testinin eğitim yılı ile ilişkisine bakıldığında BBB grubunda (p=0,013) ve MDB grubunda (p<0,001) anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, kontrol grubunda anlamlı korelasyon bulunmamıştır (Spearman korelasyon testi).

Tablo 7: Gruplar arası ölçek puanlarının karşılaştırılması

ÖLÇEKLER	BBB (N=48)	MDB (N=50)	Kontrol (N=50)	p	p1	p2	p3	
	(Ortalama ± SS)							
MADRS	19,39 ± 6,91	27,14 ± 5,09	5,44 ± 2,23	<0,001 ¹	<0,001 ²	<0,001 ²	<0,001 ²	
TAÖ-20	TAÖ-A	20,91 ± 6,26	15,10 ± 6,28	11,54 ± 3,42	<0,001 ³	<0,001 ⁴	<0,001 ⁴	0,003 ⁴
	TAÖ-B	15,28 ± 4,51	13,06 ± 4,45	10,12 ± 2,99	<0,001 ³	0,017 ⁴	<0,001 ⁴	0,001 ⁴
	TAÖ-C	22,82 ± 4,55	19,42 ± 5,84	20,12 ± 4,72	0,001 ¹	0,001 ²	0,002 ²	0,779 ²
	Toplam	59,24 ± 11,65	47,68 ± 12,34	41,58 ± 2,59	<0,001 ¹	<0,001 ²	<0,001 ²	0,004 ²
SCL 90-R	GSI	1,61 ± 0,66	1,38 ± 0,61	0,45 ± 0,27	<0,001 ³	0,062 ⁴	<0,001 ⁴	<0,001 ⁴
	SOMA	2,12 ± 0,77	1,11 ± 0,79	0,49 ± 0,39	<0,001 ³	<0,001 ⁴	<0,001 ⁴	<0,001 ⁴

¹ANOVA, ²Student t test, ³Kruskal Wallis test, ⁴Mann Whitney U test, SS: Standart sapma
p:BBB–MDB–Kontrol, p1:BBB–MDB, p2:BBB–Kontrol, p3: MDB–Kontrol,
GSI: Genel semptom indeksi, SOMA: Somatizasyon,

Tablo 8: Gruplar arası Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği ve Gözler Testi puanlarının karşılaştırılması

		BBB (N=48)	MDB (N=50)	Kontrol (N=50)	p ¹	p1 ²	p2 ²	p3 ²
		(Ortalama ± SS)						
ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI ÖLÇEĞİ	Emosyonel istismar	10,12 ± 5,18	7,88 ± 3,40	5,98 ± 1,34	<0,001	0,053	<0,001	0,001
	Emosyonel ihmal	15,14 ± 5,95	11,76 ± 5,07	9,58 ± 4,20	<0,001	0,005	<0,001	0,032
	Fiziksel istismar	7,68 ± 4,49	5,86 ± 1,81	6,14 ± 2,74	0,120	0,076	0,081	0,960
	Fiziksel ihmal	8,79 ± 2,75	7,06 ± 2,32	6,82 ± 1,87	<0,001	0,001	<0,001	0,727
	Cinsel istismar	6,06 ± 2,82	5,28 ± 0,94	5,28 ± 1,19	0,046	0,089	0,024	0,534
	Minimizasyon	0,41 ± 0,76	0,42 ± 0,73	0,64 ± 0,96	0,417	0,837	0,230	0,302
	Toplam	47,16 ± 16,14	37,78 ± 10,36	33,74 ± 7,86	<0,001	0,004	<0,001	0,044
GÖZLER TESTİ		19,12 ± 4,81	21,26 ± 4,39	22,56 ± 3,45	<0,001	0,030	<0,001	0,130

¹Kruskal Wallis test, ²Mann Whitney U test, p:BBB–MDB–Kontrol, p1: BBB–MDB, p2: BBB–Kontrol, p3: MDB–Kontrol, SS: Standart sapma

GLUKOKORTİKOİD RESEPTÖR GENİ METİLASYON DÜZEYLERİ

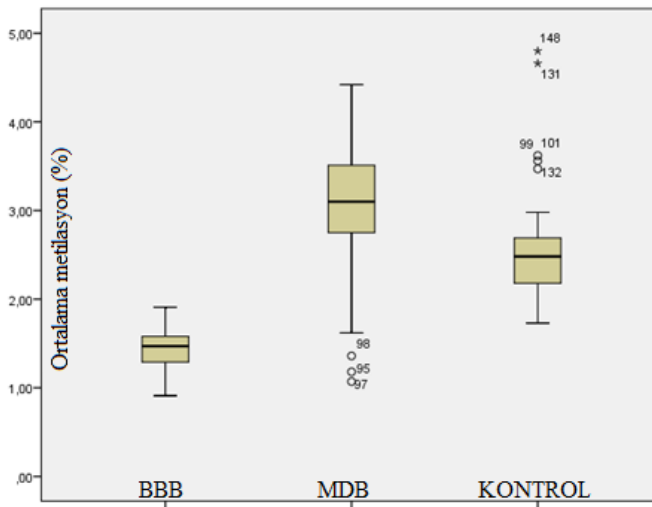
Katılımcıların NR3C1 metilasyon düzeyleri gen üzerinde bulunan üç ayrı bölgede değerlendirilmiştir. Seçilen gen bölgelerinde sırasıyla 5, 3 ve 3 adet CpG adası yer almakta olup değerlendirilen tüm adaların ortalama metilasyon yüzdesi ve her bir adanın metilasyon yüzdeleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Değerlendirilen 11 adanın metilasyon yüzdeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuçlara göre 11 CpG adası için en yüksek metilasyon ortalaması major depresif bozukluk grubunda bulunurken bedensel belirti bozukluğu grubu en düşük metilasyon ortalamasına sahiptir. Metilasyon yüzdelerinin gruplar arası karşılaştırması Tablo 9 ve Şekil 1' de özetlenmiştir.

Tablo 9: Gruplar arası NR3C1 metilasyon yüzdelerinin ortalamasının karşılaştırılması

NR3C1 BÖLGESİ	BBB (n=48)	MDB (n=50)	Kontrol (n=50)	p ¹	p1 ²	p2 ²	p3 ²
	Ortalama (%) ± SS						
Ortalama	1,44±0,20	3,02± 0,68	2,56±0,60	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
1.CpG adası	1,06±0,32	2,98±1,77	1,88±0,56	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
2.CpG adası	1,10±0,31	2,98±1,46	1,82±0,82	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
3.CpG adası	1,14±0,36	3,34±1,65	1,94±0,62	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
4.CpG adası	1,14±0,46	1,92±1,24	0,96±0,28	<0,001	<0,001	0,018	<0,001
5.CpG adası	2,72±0,53	5,58±2,20	4,26±1,14	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
6.CpG adası	0,98±0,38	1,50±1,03	2,16±2,99	<0,001	0,001	<0,001	0,502
7.CpG adası	0,98±0,52	1,16±1,18	2,06±1,72	0,001	0,561	<0,001	0,005
8.CpG adası	2,58±0,58	7,08±3,60	5,82±1,35	<0,001	<0,001	<0,001	0,022
9.CpG adası	1,14±0,46	1,62±0,85	1,56±1,35	0,001	0,001	0,001	0,920
10.CpG adası	1,10±0,47	1,74±0,85	1,32±0,65	<0,001	<0,001	0,074	0,011
11.CpG adası	1,85±0,41	3,98±1,68	3,70±0,68	<0,001	<0,001	<0,001	0,132

¹Kruskal Wallis test, ²Mann Whitney U test, p:BBB–MDB–Kontrol, p1: BBB–MDB, p2: BBB–Kontrol, p3: MDB–Kontrol, SS: Standart sapma



Şekil 1: Gruplar arası ortalama metilasyon yüzdelerinin karşılaştırılması

KORELASYON ANALİZLERİ

Kontrol grubunda yaş ile gözler testi puanı arasında negatif korelasyon saptanırken ($r = -0,309$, $p = 0,029$, Spearman), hasta gruplarında yaş ile gözler testi arasında ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). BBB ve MDB grubunda eğitim yılı ile test puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (BBB için $r = 0,357$, $p = 0,013$; MDB için $r = 0,490$, $p < 0,001$, Spearman). Kontrol grubunda eğitim yılı ve gözler testi puanı arasında ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).

MADRS ve SCL 90-R somatizasyon puanı ile gözler testi arasında herhangi bir korelasyon saptanmazken, MDB grubu ve kontrol grubundaki aleksitimi düzeyi ile gözler testi puanı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Gözlerden zihin okuma testi ve ölçek puanlarının ilişkisi

ÖLÇEKLER	GÖZLERDEN ZİHİN OKUMA TESTİ					
	BBB (n=48)		MDB (n=50)		Kontrol (n=50)	
	r	p	r	p	r	p
MADRS	-0,101	0,496	-0,146	0,312	0,021	0,885
SOMA	-0,159	0,282	0,065	0,656	-0,222	0,121
TAÖ	-0,281	0,053	-0,281	0,048	-0,368	0,009

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. MADRS: Montgomery-Asperg Depresyon Ölçeği, TAÖ: Toronto aleksitimi ölçeği toplam puanı, SOMA: Scl 90-R somatizasyon alt ölçeği

BBB grubunda fiziksel istismar, fiziksel ihmal ve toplam travma puanı ile gözler testi puanı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. SCL-90 R genel semptom indeksi puanları ile çocukluk çağı travmaları ölçeği toplam puanları arasındaki ilişkiye bakıldığında BBB ve sağlıklı kontrol grubunda pozitif korelasyon saptanmıştır. Aleksitimi düzeyi ile travma ölçeği sonuçları arasındaki ilişkiye bakıldığında emosyonel istismar ve ölçek toplam puanı ile aleksitimi düzeyi arasında üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Gözlerden zihin okuma testi ile çocukluk çağı travma ölçeği arasındaki korelasyonlar ile ilgili veriler Tablo 11' de özetlenmiştir.

Grupların metilasyon düzeyleri ile ölçek puanları arasındaki ilişkilere bakıldığında; fiziksel istismar ile metilasyon düzeyleri arasında bazı CpG adalarında BBB ve kontrol grubu için negatif, MDB grubu için pozitif korelasyon saptanmıştır. Emosyonel ihmal ile metilasyon düzeyleri arasında BBB grubu için bir CpG adasında negatif korelasyon saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda bir adada negatif, bir adada ise pozitif korelasyon saptanmıştır. MADRS puanı ile metilasyon düzeyleri arasında BBB grubunda pozitif korelasyon saptanırken, MDB ve sağlıklı kontrol gruplarında negatif korelasyon saptanmıştır. Veriler Tablo 12, 13 ve 14' te özetlenmiştir.

Gruplar içinde ilaç kullanımı devam ettiği bilinen katılımcılar çıkarıldığında; BBB (n=18), MDB (n=25) ve kontrol (n=50) arasında metilasyon düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar korunmuştur. Tek istisna olarak 8.CpG adasında MDB grubu ile kontrol grubu arasındaki anlamlı farklılık kaybolmuştur (p=0,366). Sigara kullanımı olan katılımcılar çıkarıldığında ise; BBB (n=37), MDB (n=28) ve kontrol (n=39) arasında metilasyon düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar korunmuştur. 6.CpG adası ve 9.CpG adasında BBB ile MDB arasındaki (p=0,06, p=0,058); 7.CpG adasında MDB ile kontrol arasındaki (p=0,252) anlamlı farklılıklar kaybolmuştur. MDB grubunda geçmişte tedavi öyküsü olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 11: Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği puanlarının gözlerden zihin okuma testi ve ölçekler ile ilişkisi

GRUPLAR		BBB (N=48)				MDB (N=50)				KONTROL (N=50)			
ÇÇTÖ		GÖZLER	TAÖ	GSI	SOMA	GÖZLER	TAÖ	GSI	SOMA	GÖZLER	TAÖ	GSI	SOMA
Emosyonel istismar	r	-0,184	0,355	0,428	0,466	0,045	0,436	0,254	0,157	0,063	0,422	0,187	-0,074
	p	0,210	0,013	0,002	0,001	0,757	0,002	0,075	0,277	0,663	0,002	0,194	0,610
Emosyonel ihmal	r	-0,238	0,271	0,350	0,308	-0,222	0,511	0,035	0,051	-0,229	0,321	0,315	-0,66
	p	0,103	0,063	0,015	0,033	0,122	<0,001	0,808	0,723	0,109	0,023	0,026	0,650
Fiziksel istismar	r	-0,407	0,276	0,096	0,133	-0,027	0,135	0,141	0,048	-0,170	0,197	0,396	0,184
	p	0,004	0,058	0,517	0,366	0,855	0,349	0,328	0,740	0,239	0,171	0,004	0,202
Fiziksel ihmal	r	-0,368	0,212	-0,041	0,037	-0,266	0,334	0,010	-0,064	-0,043	0,338	0,299	0,097
	p	0,010	0,148	0,782	0,805	0,062	0,018	0,943	0,661	0,767	0,016	0,035	0,501
Cinsel istismar	r	-0,197	0,299	0,322	0,249	0,247	0,173	0,009	-0,045	-0,050	0,283	0,204	0,088
	p	0,181	0,039	0,026	0,088	0,083	0,230	0,950	0,756	0,728	0,046	0,154	0,542
Toplam	r	-0,303	0,364	0,325	0,360	-0,159	0,547	0,115	0,078	-0,224	0,374	0,441	0,081
	p	0,037	0,011	0,024	0,012	0,269	<0,001	0,426	0,591	0,118	0,008	0,001	0,576

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. ÇÇTÖ: Çocukluk çağı travmaları ölçeği, Gözler: Gözlerden zihin okuma testi, TAÖ: Toronto aleksitimi ölçeği toplam puanı, GSI: Scl 90-R genel semptom indeksi, SOMA: Scl 90-R somatizasyon düzeyi

Tablo 12: BBB grubunda metilasyon düzeyleri ile ölçek puanlarının ilişkisi

BBB (N=48)			NR3C1 GEN BÖLGESİ METİLASYON DÜZEYLERİ											
			Ort	1.ada	2.ada	3.ada	4.ada	5.ada	6.ada	7.ada	8.ada	9.ada	10.ada	11.ada
ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAYMALARI ÖLÇEĞİ	Emosyonel istismar	r	0,019	-0,088	0,092	-0,058	-0,101	0,144	0,048	0,168	-0,018	-0,076	-0,007	0,014
		p	0,896	0,551	0,534	0,695	0,495	0,330	0,748	0,255	0,903	0,609	0,965	0,925
	Emosyonel ihmal	r	0,046	-0,113	0,086	-0,145	-0,335	0,178	0,049	0,051	0,138	-0,060	0,115	0,147
		p	0,758	0,444	0,560	0,325	0,020	0,225	0,743	0,730	0,351	0,684	0,436	0,318
	Fiziksel istismar	r	-0,016	-0,077	-0,013	-0,202	-0,295	0,074	0,034	0,093	-0,123	-0,010	0,085	0,114
		p	0,915	0,602	0,928	0,168	0,042	0,617	0,821	0,528	0,406	0,944	0,563	0,442
	Fiziksel ihmal	r	0,146	0,079	0,191	0,086	-0,113	0,155	0,028	0,041	0,166	-0,016	0,072	0,136
		p	0,323	0,592	0,194	0,562	0,444	0,293	0,850	0,781	0,260	0,916	0,629	0,357
	Cinsel istismar	r	0,129	-0,117	0,120	0,000	-0,050	-0,028	0,167	0,240	-0,076	-0,008	0,173	-0,139
		p	0,380	0,430	0,417	1,000	0,737	0,851	0,256	0,100	0,610	0,956	0,239	0,345
	Toplam	r	0,060	-0,074	0,168	-0,064	-0,247	0,233	0,070	0,077	0,071	-0,061	0,078	0,122
		p	0,684	0,618	0,255	0,666	0,090	0,111	0,639	0,604	0,632	0,680	0,596	0,407
	MADRS	r	0,352	0,061	0,187	0,218	0,124	0,335	0,280	0,128	0,134	-0,017	0,225	0,104
		p	0,014	0,680	0,202	0,137	0,401	0,020	0,054	0,386	0,364	0,906	0,125	0,482
TAÖ-20	r	0,146	0,158	0,180	0,166	-0,126	0,170	0,070	0,119	-0,020	0,120	0,062	0,145	
	p	0,322	0,283	0,221	0,259	0,393	0,249	0,636	0,421	0,891	0,416	0,676	0,326	
SOMA	r	0,074	0,064	-0,035	0,130	0,010	0,525	0,092	-0,051	-0,038	-0,038	0,067	0,034	
	p	0,618	0,664	0,816	0,378	0,947	<0,001	0,535	0,729	0,797	0,798	0,650	0,819	

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. TAÖ-20: Toronto aleksitimi ölçeği toplam puanı, SOMA: Somatizasyon düzeyi, MADRS: Montgomery-Asperg Depresyon Ölçeği, Ort: 11 CpG adasının ortalama metilasyon düzeyi

Tablo 13: MDB grubunda metilasyon düzeyleri ile ölçek puanlarının ilişkisi

MDB (N=50)			NR3C1 GEN BÖLGESİ METİLASYON DÜZEYLERİ											
			Ort	1.ada	2.ada	3.ada	4.ada	5.ada	6.ada	7.ada	8.ada	9.ada	10.ada	11.ada
ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI ÖLÇEĞİ	Emosyonel istismar	r	-0,016	-0,032	0,125	0,134	-0,042	0,160	-0,041	-0,037	0,004	-0,065	0,046	0,038
		p	0,912	0,823	0,388	0,354	0,772	0,268	0,778	0,797	0,977	0,656	0,752	0,793
	Emosyonel ihmal	r	0,025	0,038	0,005	0,162	-0,133	0,133	0,028	0,036	0,091	-0,006	0,107	0,108
		p	0,865	0,793	0,973	0,262	0,359	0,357	0,848	0,804	0,531	0,966	0,461	0,454
	Fiziksel istismar	r	-0,013	0,032	0,306	0,271	0,140	0,270	0,083	0,028	-0,255	0,099	-0,109	0,112
		p	0,929	0,824	0,031	0,057	0,331	0,058	0,566	0,845	0,074	0,494	0,452	0,438
	Fiziksel ihmal	r	0,072	0,101	0,103	0,187	-0,125	0,303	-0,135	0,178	0,052	-0,092	-0,016	-0,008
		p	0,620	0,486	0,478	0,193	0,389	0,033	0,351	0,217	0,722	0,526	0,913	0,956
	Cinsel istismar	r	0,177	0,198	0,071	0,197	-0,185	0,137	-0,036	0,046	0,008	0,154	-0,091	0,141
		p	0,219	0,168	0,625	0,171	0,198	0,344	0,801	0,753	0,956	0,286	0,528	0,327
	Toplam	r	0,015	0,034	0,050	0,138	-0,164	0,222	0,015	0,055	0,075	-0,026	0,066	0,033
		p	0,920	0,817	0,729	0,341	0,254	0,121	0,916	0,706	0,607	0,857	0,650	0,822
	MADRS	r	-0,145	-0,352	-0,128	-0,068	-0,205	-0,209	0,074	0,023	0,110	-0,039	0,064	0,224
		p	0,314	0,012	0,374	0,637	0,153	0,146	0,609	0,875	0,447	0,788	0,661	0,118
TAÖ-20	r	-0,128	-0,267	-0,115	-0,001	-0,241	-0,236	0,016	0,233	0,047	-0,019	-0,018	0,049	
	p	0,375	0,061	0,427	0,992	0,092	0,099	0,913	0,104	0,744	0,898	0,900	0,734	
SOMA	r	-0,070	-0,242	0,019	-0,020	0,065	-0,208	0,045	-0,077	-0,057	-0,122	-0,031	-0,027	
	p	0,628	0,091	0,893	0,889	0,653	0,147	0,756	0,596	0,694	0,400	0,830	0,850	

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. TAÖ-20: Toronto aleksitimi ölçeği toplam puanı, SOMA: Somatizasyon düzeyi, MADRS: Montgomery-Asperg Depresyon Ölçeği, Ort: 11 CpG adasının ortalama metilasyon düzeyi

Tablo 14: Kontrol grubunda metilasyon düzeyleri ile ölçek puanlarının ilişkisi

KONTROL (N=50)		NR3C1 GEN BÖLGESİ METİLASYON DÜZEYLERİ												
		Ort	1.ada	2.ada	3.ada	4.ada	5.ada	6.ada	7.ada	8.ada	9.ada	10.ada	11.ada	
ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI ÖLÇEĞİ	Emosyonel istismar	r	0,042	-0,108	-0,102	-0,125	-0,244	-0,219	0,072	0,118	0,077	0,041	0,009	-0,016
		p	0,772	0,455	0,481	0,389	0,087	0,127	0,620	0,413	0,594	0,780	0,950	0,913
	Emosyonel ihmal	r	0,165	-0,082	0,083	0,099	-0,108	0,023	-0,293	0,384	0,238	-0,050	0,039	0,059
		p	0,253	0,569	0,567	0,493	0,455	0,874	0,039	0,006	0,095	0,732	0,790	0,683
	Fiziksel istismar	r	-0,197	-0,020	-0,301	-0,399	-0,410	-0,361	0,127	-0,112	-0,061	-0,241	-0,052	0,126
		p	0,171	0,888	0,034	0,004	0,003	0,010	0,378	0,439	0,671	0,092	0,719	0,383
	Fiziksel ihmal	r	-0,076	0,115	-0,122	0,039	-0,281	-0,098	0,064	-0,074	0,020	-0,188	-0,095	0,149
		p	0,599	0,425	0,400	0,789	0,048	0,500	0,659	0,609	0,891	0,192	0,511	0,303
	Cinsel istismar	r	-0,009	-0,070	0,000	-0,093	-0,233	-0,170	0,152	0,086	0,091	-0,276	-0,120	0,053
		p	0,951	0,631	0,997	0,523	0,103	0,239	0,291	0,552	0,528	0,052	0,407	0,713
	Toplam	r	-0,016	-0,056	-0,063	-0,027	-0,293	-0,129	-0,196	0,200	0,088	-0,100	-0,066	0,083
		p	0,909	0,701	0,664	0,855	0,039	0,371	0,172	0,165	0,546	0,489	0,647	0,566
	MADRS	r	-0,345	-0,062	-0,066	0,175	-0,236	-0,086	-0,056	-0,514	-0,165	-0,142	-0,043	0,020
		p	0,014	0,670	0,651	0,225	0,100	0,551	0,699	<0,001	0,252	0,327	0,769	0,890
TAÖ	r	0,234	0,130	0,124	-0,210	-0,010	-0,137	0,102	0,198	0,125	0,114	0,082	-0,042	
	p	0,101	0,368	0,391	0,144	0,948	0,344	0,481	0,169	0,385	0,430	0,573	0,770	
SOMA	r	-0,143	0,160	-0,014	0,079	-0,141	0,055	0,197	-0,294	-0,023	-0,095	-0,094	-0,088	
	p	0,323	0,268	0,924	0,588	0,328	0,707	0,170	0,038	0,875	0,514	0,518	0,544	

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. TAÖ-20: Toronto aleksitimi ölçeği toplam puanı, SOMA: Somatizasyon düzeyi, MADRS: Montgomery-Asperg Depresyon Ölçeği, Ort: 11 CpG adasının ortalama metilasyon düzeyi

TARTIŞMA

Çalışmamızda bedensel belirti bozukluğu ve major depresyon bozukluğunda çocukluk çağı travma öyküsü; bu travmaların kişinin kendisi ile karşısındakinin duygusal ve zihinsel süreçlerini tanıyabilme, ifade edebilme becerileri ve epigenetik değişiklikler ile ilişkisi; bu ilişkilerin psikopatolojiye yansımalarının araştırılması hedeflenmiştir.

Bedensel belirti bozukluğu tanısı alan 48 katılımcının yaş ortalamasının 39,83 yıl olduğu ve kadın cinsiyetin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bedenselleştirme ile ilişkili bozukluklar grubunda yapılan çalışmalarda benzer yaş özellikleri gösterilmiş olup (25,26,278), bu alandaki literatürün araştırıldığı bir derlemede bedenselleştirme bozukluklarının yaş ile ilişkisinin çelişkili sonuçlar gösterdiği ifade edilmiştir (63). Bu durum hastalık belirtilerinin ortaya çıkması ve tanı konulması arasında uzun bir zaman geçiyor olmasından ve hastalığın müphem doğasından kaynaklanıyor olabilir. Bedenselleştirme bozukluklarının kadın cinsiyette daha yüksek oranlarda görüldüğü literatürde sıkça yinelenen bulgulardan olup bu durum kadınların toplumsal yaşamdaki konumlanışı nedeniyle duygularını sözel olarak ifade etmede daha fazla güçlük yaşamaları ile ilişkili olabilir (63,66,71).

Major depresyon bozukluğu grubundaki katılımcıların yaş ortalaması 35,84 yıl bulunmuştur. Çalışmamızla uyumlu olarak ABD’de yapılan Ulusal Eşitlik Çalışmasında major depresyon bozukluğunun yaşam boyu en sık 30-44 yaş aralığında görüldüğü belirlenmiştir (144). BBB’de olduğu gibi major depresyon bozukluğu da kadın cinsiyette daha sık görülmektedir. Türkiye hastalık yükü çalışmasında MDB prevalansı kadın ve erkekte sırasıyla %26,3 ve %16 olarak belirlenmiştir (145). Benzer olarak çalışmamızda da MDB grubunda kadın katılımcılar erkeklerden daha fazladır.

Çalışmamızda BBB ve MDB gruplarında eğitim düzeyleri benzer olup ortalama eğitim süresi 9 yıl olarak bulunmuştur. Çalışmalarda benzer şekilde, BBB hastalarının büyük çoğunluğunun ortaöğretim seviyesinde olduğu gözlenmiştir (25,26,278). Bedenselleştirme bozukluklarının düşük eğitim düzeyi ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (63,66,70). Düşük sosyoekonomik düzey ve herhangi bir işte çalışmıyor olmanın bedenselleştirme ve depresyon ile ilişkili olduğu literatürde

sıklıkla vurgulanmıştır (66,294,295). Yakın dönemde üç Avrupa ülkesinde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, sosyoekonomik seviyedeki azalma ile depresyon düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (296). Bizim çalışmamızda gelir düzeyi açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmazken, hasta gruplarındaki bir işi olmayan katılımcı sayısı sağlıklı kontrol grubundan yüksekti. Bu durum sağlıklı kontrol grubunun büyük oranda hastanemiz personelinden oluşması ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda medeni durum açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte katılımcıların büyük çoğunluğu (%70, n=148) evli bireylerden oluşmaktadır. Evlenmemiş olma (66) boşanmış veya dul olmanın bedenselleştirme için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (73), ülkemizde yapılan ve evlilerde daha yüksek görüldüğünü belirten çalışmalar da mevcuttur (12,74). MDB açısından ise evliliğin koruyucu bir faktör olduğu bilinmektedir (297,298). Katılımcılar arasında boşanmış olma oranı en yüksek MDB grubunda olup bu durum literatürle uyumludur (299).

Çalışmamızda bedensel belirti bozukluğu grubunda kırsalda ve geniş aile içinde yaşıyor olma oranı diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti. Benzer olarak, ülkemizde yapılan araştırmalarda kırsal bölgede yetişmiş olmanın ve geniş ailede yaşıyor olmanın bedenselleştirme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (67,68). Yurtdışında yapılan bir araştırmada, 195 somatoform bozukluk tanılı hastanın %30,3'ünün geniş ailede yaşadığı saptanmıştır (69). Bu verilerin aksine bedenselleştirme bozukluğu ile sağlıklı kontrol grubu arasında geniş ailede yaşıyor olma açısından anlamlı farklılık olmadığı da bildirilmektedir (12). Bizim bulgularımız literatürde yer alan geleneksel toplumlarda bir baş etme yöntemi olarak bedenselleştirmeye yatkınlığın arttığı bilgisiyle uyumlu gözükmektedir (97). Geniş ailede yaşayan kadınların yaşam biçimine daha fazla aile üyesi tarafından müdahale edilebilir olması aynı zamanda aile içi şiddete zemin hazırlıyor olabilir (68). Bu durum duyguların sözel ifadesinin azalması, kişiler arası ilişki sorunları ve travmatik yaşantıların kronikleşmesi ile bedenselleştirmeye yatkınlığı artırıyor olabilir.

Çalışmamızda MDB grubunda orta düzeyde depresif belirtilerin bulunduğu ve MADRS ölçeği ortalamasının BBB ve kontrol gruplarından anlamlı olarak yüksek

olduğu tespit edilmiştir. BBB grubunda hafif düzeyde depresif belirtiler bulunduğu belirlenmiştir. Bedenselleştirme ile depresyonun sıklıkla birlikte seyrettiği birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada gösterilmiştir (8,128). Stonnington'un yaptığı araştırmada, bedenselleştirme ile ilişkili bozukluklar MADRS puanı açısından çalışmamıza benzer şekilde hafif düzey depresyon ile uyumlu veriler göstermiştir (26). Taycan ve arkadaşlarının çalışmasında da bedenselleştirme bozukluğu grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek depresyon düzeyi saptanmıştır (12). Bu durum; bedenselleştirme bozukluklarına depresyonun sıklıkla eşanlılık gösterdiği (8,128,129), bedenselleştirme için geçmişte “maskeli depresyon” kavramının kullanılmış olması (6) ve Akiskal'ın öne sürdüğü bedensel belirtilerle giden depresyonun toplumda en sık görülen affektif bozukluk türü olduğu görüşü gibi klasik bilgiler ile de uyumlu olarak değerlendirilebilir (7).

Bedenselleştirme ile depresif belirtilerin birlikteliğiyle ilgili çeşitli ruhsal ve toplumsal görüşler bulunmaktadır. Bedensel duyularını abartılı algılayan, hastalık beklentisi olan bireylerin bu durumunun; kendilik algısındaki bozulma, düşük benlik saygısı ve kendine güven eksikliği gibi depresif özellikleriyle ilgili olduğu belirtilmektedir (300). Bibring'e göre; iyi, sevilen ve güçlü kişi olma gibi narsisistik ihtiyaçlarını doyuramayan ideal kendilik engellenmeyle karşılaştığında depresif belirtiler ortaya çıkmaktadır. Kişi bu tarz bir doyum sağlamayabilmek için hasta rolünü benimseyip, sık bedensel belirtiler yaşayabilir (301). Özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda ruhsal sıkıntıların bedenselleştirme yoluyla ifadesinin toplumun desteğini ve onayını alabilmeyi, ruhsal hastalık damgalamasından kaçınmayı kolaylaştırdığı düşünülmektedir (302). Yani stres karşısında ruhsal belirtiler yaşama veya ifade etme yerine bedenselleştirme sıklıkla bilinçdışı ve psikososyal ihtiyaçların karşılanmasını kolaylaştırabilmektedir.

ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI

Çalışmamızda en yüksek çocukluk çağı travma maruziyeti BBB grubunda bildirilmiştir. MDB grubu bunu takip etmiş; en düşük çocukluk dönemi travma maruziyeti sağlıklı kontrol grubunda bulunmuştur. BBB grubu fiziksel istismar dışındaki bütün alt tiplerde; MDB grubu da emosyonel istismar ve ihmal tiplerinde sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek puanlar almıştır. Gruplar arasında cinsel

istismar alt puanlarında farklılık olduğu belirlenmiş, bu farklılığın BBB grubundan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Bulgularımız, BBB grubunda çocukluk çağı travma maruziyetinin hem depresyon hastalarından hem de sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğunu göstermektedir. Mevcut literatür sonuçlarımızla uyumlu olup, yapılan bir çok çalışmada hem bedensel belirti bozukluğu ve bedenselleştirmenin (11,12,103), hem de depresyonun (13-15) çocukluk çağı travmalarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

BBB ve travma ilişkisini gösteren yayınlara bakıldığında; bir çalışmada somatizasyon bozukluğu olan 40 kadın hastanın kontrollere göre çocuklukta daha fazla travmatik deneyim yaşadığı bulgulanmıştır. Travma türüne bakıldığında gruplar arasında emosyonel ihmal ve istismar ile fiziksel istismar açısından farklılık bulunurken, fiziksel ihmal ile cinsel istismar açısından fark saptanmamıştır (12). Waldinger ve arkadaşlarının çalışmasında çocukluk çağında fiziksel, cinsel ve emosyonel istismara maruz kalma ile erişkinlikte bedenselleştirme arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (11). Brown ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da somatizasyon bozukluğu olan hastaların çocukluk çağında kontrollere göre daha yüksek düzeyde ciddi emosyonel istismar ve fiziksel şiddete uğradığını göstermiştir. Aynı çalışmada cinsel istismar açısından farklılık bulunmamıştır (10). Samelius ve arkadaşlarının çalışmasında ise çocukluk ve erişkinlikte şiddete maruziyet ile bedenselleştirme arasında bağlantı olduğu gösterilirken, yalnızca çocuklukta şiddete maruz kalma ile bağlantı bulunmamıştır (109).

Çocukluk çağı travmalarının bedenselleştirmeye yol açmasında aleksitiminin rolü olduğu düşünülmektedir. Çocukluk çağında maruz kalınan ruhsal travmaların özellikle duygu düzenleme kapasitesini etkilediği; güvensiz bağlanmaya, imajinasyon ve sembolleştirmede bozulmaya neden olarak aleksitimiye yatkınlığı artırabileceği düşünülmektedir (14). Güvensiz bağlanma paterninin de, travmaların bedenselleştirmeye yol açmasında aracı rolü olduğu gösterilmiştir (11). Aleksitimi kavramını tanımlayan Sifneos da, oluş nedeni olarak özellikle dil öncesi dönemde ortaya çıkan travmatik psikososyal yaşantılara işaret etmiştir (303).

Çalışmamızda çocukluk çağı travmalarının fiziksel istismar dışındaki alt ölçekleri ve toplam puanı ile aleksitimi düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca BBB grubundaki aleksitimik bireylerin, olmayanlara göre

emosyonel istismar ve toplam travma puanı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Joukamaa ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada; istenmeyen, kalabalık ailede büyüyen ve ebeveynleri boşanmış olan çocukların aleksitimi düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (122). Wolff, çocuğun kendisini duygusal bağlamda ifade etmesini ve oyun arayışını reddeden ebeveynler olduğunda, duygusal paylaşım ve fantezilerini pekiştiremeyen çocukta duygudan arınmış şekilde iletişim kuran sahte bir kendilik geliştiğini; bu durumun aleksitimi gelişimine zemin hazırladığını belirtmiştir (304). Bu şekilde ortamlarda büyüyen çocukların, özellikle emosyonel açıdan ihmal ve istismara daha açık olmaları da kaçınılmazdır. Bu durumun süregelenleşmesi de aleksitimi ve dolayısıyla bedenselleştirme açısından risk taşımaktadır. Aleksitimi ile çocukluk çağı travmaları arasında ilişki olduğunu gösteren araştırmalara alt ölçekler açısından bakıldığında; farklı çalışmalarda emosyonel ihmal (17), fiziksel ve cinsel istismar (18), fiziksel istismar ve emosyonel ihmal (14) ile arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

2018’de yapılan bir çalışmada emosyonel ihmal, emosyonel istismar ve toplam travma skorları depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre –çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde- anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada bizim bulgularımızdan farklı olarak fiziksel ihmal de anlamlı farklılık göstermiştir (15). Erken dönemde karşılaşılan travmaların bağlanma biçimlerini olumsuz etkileyerek ve düşük benlik değerine yol açarak depresyona yatkınlığı arttırdığı belirtilmektedir (175,176). Ayrıca travmalar; öğrenilmiş çaresizlik şemalarının gelişmesine, kişinin çevreyi ve kendisini olumsuz algılamasına da yol açmaktadır (181,182). Erken dönem travmalarının MDB için de aleksitimi aracılığıyla yatkınlık oluşturan bir faktör olabileceği ifade edilmektedir (19). Ancak bu yatkınlığın özellikle depresyondaki bedensel belirtilerin gelişimiyle ilgili olduğu, depresyonun şiddetiyle ilişkili olmadığı da öne sürülmüştür (14). Çocukluk çağı travmalarının, başta HPA ekseninde olmak üzere, kalıcı nörobiyolojik değişikliklere yol açarak erişkinlikte depresyona yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir (147). Bu etkiler ileride daha detaylı olarak tartışılmıştır.

Çalışmamızda BBB ile MDB grubu karşılaştırıldığında emosyonel ihmal, fiziksel ihmal ve toplam travma puanı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. BBB olan bireylerin MDB grubuna göre daha fazla emosyonel ve fiziksel ihmale maruz

kaldıkları anlaşılmaktadır. Bir çalışmada somatizasyon bozukluğu olan hastaların fiziksel istismar, fiziksel ihmal, cinsel istismar ve toplam travma skoru açısından major depresyon bozukluğu olan gruba göre daha yüksek puanlar aldığı belirlenmiştir (16). Bizim çalışmamız ve yukarıda sözü edilen çalışmalarda bedenselleştirme ile ilişkisi en sık gösterilen alt ölçeğin emosyonel istismar olduğu dikkat çekmektedir (10-12,14,68). İlişkili bulunan bir diğer alt ölçek olan fiziksel istismar açısından literatürdeki verilerin aksine bizim çalışmamızda gruplar arasında farklılık olmadığı görülmüştür. BBB grubunda MDB'ye göre daha yüksek travma öyküsü olması, literatür tarafından desteklenen bir bulgu olarak görünmektedir. Ancak elimizdeki bulgular iki bozukluk arasında çocukluk çağı travma şiddeti ve/veya türü açısından ayırım yapmamızı sağlayacak veriler sağlamaktan uzaktır. Bu alanda yapılacak daha fazla karşılaştırmalı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çocukluk döneminde karşılaşılan travmaların sadece bedensel belirti bozukluğu ya da depresyon değil birçok psikiyatrik tablo ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır (108). 2018'de yayınlanan bir çalışmada Viyana'da, yetiştirme yurdunda büyümüş olan bireyler ile toplum örnekleminde çocukluk çağı travmaları ve erişkin psikiyatrik tanılar karşılaştırılmış; yurttan büyüyen bireylerde bütün çocukluk çağı travmaları alt tipleri, major depresyon başta olmak üzere birçok mental bozuklukta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (180). Erişkinlikte gelişen psikiyatrik bozukluklarda çocukluk çağında maruz kalınan travmaların rolü ile ilgili yapılan bir derlemede 2001 ve 2011 yılları arasında yayınlanan 44 çalışma değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre çocukluk çağında maruz kalınan fiziksel ve cinsel istismar ile ihmallerin erişkinlik dönemindeki çoğu psikiyatrik bozukluk için riski arttırdığı bildirilmiştir (178). Çalışmamızda BBB grubu ve kontrollerde belirti tarama listesinden elde edilen genel belirti indeksi (GSI) ile çocukluk çağı travmaları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Dovran ve arkadaşlarının 551 erişkinde erken dönem travmalarının erişkin dönemdeki ruh sağlığına etkisini araştırdıkları çalışmasında da bulgularımıza benzer sonuçlar gösterilmiştir (305). Yani erken dönemdeki yaşanan travmalar erişkin yaşamdaki psikopatolojilere yatkınlığı arttırdığı gibi kişinin kendisinde tanımladığı belirti şiddetini de arttırmaktadır.

ALEKSİTİMİ, DUYGU TANIMA VE ZİHİN KURAMI İŞLEVLERİ

Çalışmamızda aleksitimi düzeyinin en yüksek BBB grubunda olduğu, depresyon ve sağlıklı kontrol gruplarının bunu izlediği tespit edilmiştir. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olup aleksitimi ile bedenselleştirme arasındaki ilişki hastalarda ve toplum tabanlı araştırmalarda birçok kez gösterilmiştir (23,121). Aleksitimi kavramı, bedenselleştirme ile ilişkili bozuklukların etiyolojik açıklamalarında önemli bir yer tutmaktadır. Kavram ilk olarak psikosomatik bozukluğu olan hastaların terapi sürecinde tanımlanmıştır. Bu bireylerin terapi sürecinde duygularını ve düşüncelerini tanımlamakta, ayırt etmekte ve kelimelere dökmekte zorlandıkları, sınırlı bir fantezi dünyasına sahip oldukları ve duygulardan ziyade dış dünya gerçeklerine odaklandıkları belirtilmiştir (21). Duygularını tanıma, tanımlama, söze dökme zorluğu, somut düşünme eğilimi, fiziksel duyumlarla duygusal duyumları ayırt etme güçlüğü ve hayal kurabilme yeteneğinde azalma gözlenen bu bireylerin sıkıntıya bedensel belirti geliştirerek yanıt verdikleri ya da duygularının bedensel dilini kullanarak ilettikleri ifade edilmektedir (306). Bu bağlamda bedensel belirti bozukluğu grubunda aleksitiminin hem depresyon grubundan hem de sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunması şaşırtıcı değildir. Buna karşın, ülkemizde yapılan bir çalışmada tıbbi olarak açıklanamayan belirtileri olan kadınların aleksitimi düzeylerinde kontrollere göre anlamlı fark gözlenmemiştir (68). Bu çalışmaya benzer sonuçların saptandığı az sayıda çalışma mevcut olup, bu durum tıbbi olarak açıklanamayan belirtilerin tümüyle somatizasyon bozukluğu veya bedensel belirti bozukluğu tanısını karşılamamasıyla ilişkili olabilir (307,308). Diğer taraftan, aleksitimi ve bedensel belirti bozukluğu arasında ilişki olmadığını ifade eden bir çalışmaya tarafımızca rastlanmamıştır.

Aleksitimik özelliklerin depresyon dönemlerinde arttığını ve birbiriyle örtüşen klinik durumlar olduğunu ifade eden çalışmalar olduğu gibi (309), kalıcı bir kişilik özelliği olduğunu ve hastalık dönemlerinden bağımsız seyrettiğini öne süren çalışmalar da mevcuttur (310). Bir klinik izlem çalışmasında aleksitiminin depresyon riskini artıran bir özellik olmadığı ancak depresyon dönemlerinde artan, dönem ile ilişkili bir fenomen olduğu öne sürülmüştür (311). Ülkemizde yapılan bir çalışmada MDB olan aleksitimik bireylerin bedenselleştirme ve depresyon düzeyleri aleksitimik olmayanlara göre daha fazla bulunurken, bu hastalarda görülen

aleksitiminin depresyon dönemine ikincil gelişen geçici bir durum olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada bu durumla ilgili özellikle aleksitimik olan bireylerin tanı ve tedavisinde, bedenselleştirmenin altta yatan depresif durumu örtebileceğine dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (24). Ayrıca depresyon dönemlerine ikincil ortaya çıkabilen geçici bir durum olduğunu öne süren başka çalışmalarla birlikte, aleksitiminin tedavi ile düzelebileceği ihtimaline vurgu yapılmıştır (22,311,312).

Kadınlarda yapılan bir çalışmada çocuklukta fiziksel istismar öyküsü olanların olmayanlara göre daha fazla aleksitimi düzeyi olduğu da gösterilmiştir (68). Aleksitimi düzeyi ile bedenselleştirme ve/veya depresyon belirtileri arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma olmakla birlikte iki psikiyatrik bozukluğu sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir araştırmaya tarafımızca rastlanmamıştır. Bankier ve arkadaşlarının çalışmasında aleksitimi düzeyleri, farklı psikiyatrik bozukluklarda karşılaştırılmış, somatoform bozukluklar ve MDB arasında toplam aleksitimi skoru açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (313). Bizim sonuçlarımız bedensel belirti bozukluğu olan bireylerin aleksitimik özellikler taşıdığını, major depresyon bozukluğu olan hastaların sağlıklı bireylerden daha fazla aleksitimik olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda gruplar arasında affektif zihin kuramı testi olan gözler testi puanları açısından anlamlı farklılık olduğu, bu farklılığın BBB grubundan kaynaklandığı, BBB hastalarının her iki gruba göre düşük puanlar aldığı tespit edilmiştir. Bedensel belirtiler gösteren hastaların duygu tanıma ve dışa vurumunda eksikliklerinin olduğu çok eskiden beri vurgulanmaktadır (314). Bu hastaların yalnızca kendi emosyonlarını tanıma değil, diğerlerinin emosyonlarını tanımlamada da eksikliklerinin olduğu gösterilmiştir (279,280). Bir çalışmada somatoform bozukluğu olan hastalar diğer psikiyatrik bozukluklarla karşılaştırıldığında, kişinin kendisi ve karşısındakinin tepkilerini tanımlayabilme becerisinin ölçüldüğü emosyonel farkındalık testinin sonuçlarında tedavi öncesinde anlamlı düşüklük saptanmış ve üç aylık tedaviyle belirgin iyileşme gözlenmiştir (282). Aynı çalışmacıların yürüttüğü devam niteliğindeki bir başka araştırmada bu kez emosyonel farkındalık düzeyi ile ZK fonksiyonları değerlendirilmiş, somatoform bozukluğu olan bireylerin sağlıklı kontrollere göre affektif ZK fonksiyonlarında azalma gözlenmiştir (25). Bedenselleştirme ile gözler testi ilişkisine bakılan bir çalışmada

hasta gruplarına konversiyon bozukluğu ve fonksiyonel somatik sendromları olan hastalar alınmış; gözler testi puanları açısından anlamlı farklılık göstermedikleri ancak affektif ZK ölçümünde kullanılan bir başka testte kontrollere göre daha düşük puanlar aldıkları ifade edilmiştir. Bedenselleştirme grubunun emosyonel uyarıları kodlamada eksikliklerinin olduğu bildirilmiştir (26). Aynı grup tarafından yapılan bir başka çalışmada ise emosyonel farkındalık ve aleksitimide ZK'nın rolü araştırılırken benzer hasta grupları alınmış ve yine gözler testi puanları açısından kontrollerle arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (315).

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek düzeyde bedensel belirti gösteren katılımcıların düşük düzeyde bedensel belirti gösterenlere göre affektif ZK işlevlerinin ve emosyonel farkındalık düzeyinin daha kötü olduğu ancak bilişsel ZK açısından farklılık olmadığı saptanmıştır (27). Ayrıca Moriguchi ve arkadaşlarının çalışmasında, aleksitimik bireylerde de affektif ZK ile ilgili eksikliklerin olduğu gösterilmiştir (277). Lane ve arkadaşlarının çalışmasında aleksitimi düzeyleri ile gözler testi performansı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Ancak emosyonel farkındalık testi ile ilişki gösterilmiş, Moriguchi ve arkadaşlarının çalışmasında aleksitiminin değerlendirilmesi için TAÖ yerine klinisyenin değerlendirdiği bir ölçek kullanıldığını ifade etmişlerdir. Yazarlar, bireyin kendi doldurduğu bir ölçek ile kendi duygularına yönelik farkındalığını bildirmesinden önce klinisyen tarafından yapılan değerlendirmenin daha değerli olabileceğini ifade etmişlerdir (315). Bizim çalışmamızda BBB olan bireylerde affektif zihin kuramında yetersizlik olduğu, emosyon tanıma ve yüzdendirme affekt algılama gibi diğerleriyle ilgili zihinsel temsiller oluşturmaya dayanan fonksiyonlarda başarısız oldukları; ayrıca bu hasta grubundaki aleksitimik bireylerin olmayanlara göre gözler testinde daha düşük performans gösterdiği tespit edilmiştir.

Bu verilerin aksine somatoform ağrı bozukluğu hastalarının sosyal sinyalleri daha fazla yanlış yorumlamasına rağmen, yüzdendirme affekt algılama becerilerinde bozulmanın saptanmadığı (281), BBB hastalarının diğerlerinin emosyonlarını tanımlamada sağlıklı kontroller ile aynı derecede başarılı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (278). Bir çalışmada bedenselleştirme ile ilişkili bozukluğu olan hastaların diğer kişilerden aldığı duygusal içerik ile ilgili olumsuz etiketleme yapmaya daha yatkın oldukları ifade edilmiştir (123). Bizim çalışmamızda

duygulanımların niteliği arasında ayırım yapılmamıştır. Yine de gözlerden zihin okuma becerilerinin düşük olması bu hastaların karşısındaki zihinsel durumuyla ilgili hasta olmayanlara göre daha fazla hatalı çıkarımlarda bulduklarını göstermektedir. Bu durum bedenselleştiren hastaların sık hekim değiştirme, kişiler arası ilişkilerde güven sorunları yaşama gibi özelliklerinin bir nedeni olabilir.

Gözler testi kullanılarak affektif ZK işlevlerinin ölçüldüğü bir başka çalışmada bir fonksiyonel somatik sendrom olan “kompleks bölgesel ağrı sendromu” değerlendirilmiş, hastaların sağlıklı kontrollere göre gözlerden zihin okuma becerisinin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (316). Bu sendromun da bedenselleştirme bozukluklarına benzer şekilde, emosyon işleme ve affektif zihin kuramı işlevlerinde rol oynadığı bilinen anteriorsingulat korteks, amigdala, prefrontal korteks, insula gibi alanlarla ilişkili olduğuna dair veriler de göz önüne alındığında bu sonuçların ortak nöral yolların etkilenmesiyle ilişkili olabileceği düşünülebilir (83,87,316-318). Ancak bu alanla ilgili daha fazla ve spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda gözler testi açısından MDB grubu ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda, bizim bulgularımıza benzer sonuçlar elde edilmiş olup depresyon hastalarının gözlerden zihin okuma becerilerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı sonucuna varılmıştır (32-34). Bu çalışmaların birinde intihar girişimi olan hastaların zihin okuma yetilerinin kontrollere göre daha bozuk olduğu bulunmuş olup, bu sonucun da intihar eden bireylerin ilişki kurma ve sürdürme güçlükleri, düşük sosyal becerileri ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (33).

Bu verilerin aksine MDB grubunun sağlıklı kontrollere göre gözler testinde daha başarısız olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (273-276). Bu çalışmaların birinde annesinde MDB öyküsü olanların olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek performans gösterdiği bulgulanmıştır. Çalışmacılar bu durumu, annesi depresyonda olan bireylerin karşısındaki zihinsel durumunu bilmek için motivasyonlarının daha yüksek olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (275). Bu alanda yapılan 18 adet çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde MDB’de zihin kuramı yetilerinin anlamlı olarak bozulduğu sonucuna varılmıştır (35). Ancak yukarıda söz edilen çalışmalardan iki tanesi ağır düzeyde depresyonu olan hastalarda

yapılmış olup (273,274), bunların bir tanesinde ağır düzeyde depresyonu olanlar çıkarıldığında sağlıklı kontroller ile MDB grubu arasında anlamlı fark olmadığı da gösterilmiştir (273). Bizim çalışmamızdaki MDB grubunun büyük oranda orta düzeyde depresyonu olan hastalardan oluştuğu bu sonuçlar açısından dikkate alınmalıdır. Depresyon şiddeti ile zihin kuramı işlevlerinin ilişkisini inceleyen daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çocukluk çağı travmalarının olumsuz bilişsel şemalara ve sosyal ilişkileri olumsuz etkileyen önyargılara yol açabildiği (29), affektif ZK üzerinde de bozulmalara neden olduğu (30) düşünülürse, gözlerden zihin okuma testi performansına etkileri de üzerinde çalışmaya değer görünmektedir. Bizim çalışmamızda BBB grubunda çocukluk çağı travmaları ile gözler testi puanları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bir çalışmada bulgularımız ile uyumlu şekilde, bireylerin çocukluk çağı travma öyküsü ile diğerlerinin zihinsel durumlarını ve karmaşık duygularını anlama yetileri arasında anlamlı ilişki olduğu saptanırken (20), başka bir çalışmada ise çocukluk çağı istismar öyküsü olan hastaların gözler testindeki olumsuz uyarılara daha fazla doğru yanıt verdiği bulunmuştur (31). ZK gelişiminin 3–4 yaşlarında kendisi ve diğerlerinin zihinsel durumunu birbirinden ayırt etmeye başladığı, ileri yaşlarda ironiler ve pot kırmaları anlama gibi daha karmaşık işlemlere doğru sürdüğü (270) göz önüne alındığında; çocukluk döneminde yaşanan travmaların zihin kuramı gelişimini olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülebilir. Buna karşın daha önce de sözü geçen bir çalışmada annesinde depresyon öyküsü olanların daha iyi gözler testi performans gösterdiği bildirilmiş, bu bireylerin gelişim süreçlerinde karşıdakinin zihinsel durumunu bilmek için daha fazla motivasyonlarının olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (275). BBB ve MDB'nin duyguları tanıma, zihin kuramı ile ilgili bazı fonksiyonlarda bozulmalar gösterebildiği anlaşılmaktadır. Bedenselleştiren hastaların kendi duygularını tanıma ve ifade etme ile ilgili güçlüklerinin yanında diğerlerinin zihinsel durumları ve duyguları ile ilgili çıkarım yapmada da eksikleri olduğu bizim çalışmamızda gösterilmiştir. Depresyon hastaları bu açıdan sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamış olup bu durum hastalığın şiddeti ile de ilgili olabilir. Bu alandaki literatür verilerinin de çelişkili olduğu anlaşılmaktadır. Her iki bozukluk için de zihin kuramı işlevlerinde bozulmalar olduğu anlaşılmakta; ancak belirli ZK fonksiyonları

açısından ayırt ettirici bir alan olduğunu söylemek henüz mümkün görünmemektedir. Literatürde bedensel belirti bozukluğu ile major depresyon bozukluğunun zihin kuramı yetileri açısından karşılaştırıldığı bir yayına rastlanmamıştır. Bu alanda literatür verileri yetersiz olup, zihin kuramının farklı alanları ile ilgili çocukluk çağı travmalarının da değerlendirildiği daha geniş kapsamlı karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

GLUKOKORTİKÖİD RESEPTÖR GEN METİLASYONU

Çalışmamızda BBB ve MDB gelişimindeki farklılıkları araştırırken çocukluk çağı travmaları ve aleksitimi düzeyi ile affektif zihin kuramı yetilerinin yanı sıra bu süreçlerle yakından ilişkili olabilecek bir biyolojik parametre olarak, glukokortikoid reseptör geninin (NR3C1) DNA metilasyon düzeylerine de bakılmıştır. Periferik kandan izole edilen DNA örneklerinde genin üzerindeki 11 farklı CpG adasının metilasyon durumlarına bakılmış ve en yüksek metilasyon yüzdesinin; sırasıyla MDB grubunda, daha sonra sağlıklı kontrollerde ve en az BBB grubunda olduğu saptanmıştır. Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Literatürdeki verilere bakıldığında major depresyonda NR3C1 geninde metilasyon düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre arttığı gösterilmiştir (39-42). Bunun yanında gebelikte veya postpartum dönemde maternal depresyon öyküsü olan bebeklerde metilasyon düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (230,231). Hayvan çalışmaları da metilleyici ajan verilerek NR3C1 metilasyonu artırılan ratlarda depresyon benzeri davranışlar gözlendiğini göstermiştir (225). Literatürdeki bu veriler çalışmamızdaki benzer verileri destekler niteliktedir. Fakat bu verilerin aksine MDB grubunda metilasyon düzeyinde değişiklik olmadığını (234) (235) veya hipometilasyon olduğunu (236-238) gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Literatürde spesifik olarak bedensel belirti bozukluğunda epigenetik değişikliklerin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın bu açıdan bir ilk olduğu anlaşılmaktadır. Ancak başta konversiyon bozukluğu olmak üzere bedensel belirti ve ilişkili bozukluklarda beyinde yer alan değişikliklerin olası genetik ve epigenetik nedenleri üzerine tartışma açan bir derleme yazısı bulunmaktadır. Bu yazıda, sözü geçen hasta grubunda özellikle erken dönemde maruz kalınan travma öyküsünün oldukça yüksek olduğundan yola çıkılarak

travmaların beyinde yol açtığı yapısal değişiklikler ve epigenetik değişikliklerin bu hastalıkların ortaya çıkışını açıklayabileceği vurgulanmıştır (267).

Kortizol HPA aksından salındığında hipotalamusta GR ile bağlanır ve hipofiz bezi kaskadın orantısız bir şekilde devam etmesini önlemek için stres yanıtını dengeler. Dolayısıyla GR duyarlılığındaki değişiklikler stres yanıtı ve stres ile ilişkili bozukluklara yatkınlığı etkiler (261). Erken dönem stresörleri hipokampal GR promotor geninde hipermetilasyona yol açtığında reseptör işlevinde azalma ve bunun sonucunda strese karşı verilen kortizol cevabını baskılamada güçlük ortaya çıkmaktadır (226). Kronik stres karşısında hipokampusta glukokortikoid aracılı piramidal dendrit retraksiyonu ortaya çıktığı (319) ve artan kortizol düzeylerinin hipokampusta nöronal atrofiye yol açabildiği, depresyon benzeri durumlara yatkınlığı artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (320).

Çalışmamızda ele aldığımız iki klinik durum arasındaki HPA aksı açısından farklılıklara bakıldığında; bedenselleştirme ile ilişkili bozukluklarda hipokortizolizm görülürken major depresyonda hiperkortizolizm olduğu bilinmektedir (9). Bizim çalışmamızda BBB grubunda sağlıklı kontrollere göre GR promotor metilasyonunun daha az, MDB grubunda ise daha fazla görülmesi literatür bilgisiyle teorik açıdan uyumlu görünmektedir.

Bu noktada bedenselleştirme ile ilişkili bozukluklardan olmasa da, bir fonksiyonel somatik bozukluk olan kronik yorgunluk sendromunda NR3C1 metilasyonunun değerlendirildiği çalışmalardan söz edilebilir. Aynı çalışma grubunun 2015 ve 2018 yılında yayınlanan çalışmalarında kronik yorgunluk sendromu olan hastaların sağlıklı kontrollere göre daha az metilasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bu sonuçlar çalışmacılar tarafından kronik yorgunluk sendromunda HPA aksı hipofonksiyonu olduğu bilgisiyle örtüştüğü şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmalarda metilasyon düzeyleri ile çocukluk çağı travmaları arasında ilişki gösterilmemiştir (321,322).

Çalışmamızda metilasyon yüzdeleri ile çocukluk çağındaki travmalar arasındaki ilişkiler farklı CpG adaları için farklılık göstermektedir. BBB grubundaki gönüllülerde bir CpG adasında emosyonel ihmal ve fiziksel istismar ile metilasyon düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. MDB grubunda ise bir CpG adasında fiziksel istismar ile bir diğesinde ise fiziksel ihmal ile metilasyon düzeyleri

arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise bazı gen bölgelerinde farklı travma alt tipleri ile pozitif ve negatif yönde korelasyonlar saptanmıştır. Kontrol grubunda fiziksel istismar ve farklı gen bölgelerindeki hipometilasyon arasında pozitif yönde tutarlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. BBB grubunda saptanan ilişkilerin negatif yönde, MDB grubundakilerin ise pozitif yönde olması da dikkat çekmektedir. Travmatik yaşantıların bu iki hasta grubu için gen metilasyonu üzerindeki etkilerinin farkı gözlenmekle birlikte bu iki bozukluk ile ilgili daha fazla karşılaştırmalı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Prenatal dönemden çocukluk ve erişkinlik dönemine kadar maruz kalınan stres ve travmatik yaşantıların periferik kan, kordon kanı, tükürük ve hipokampus gibi çeşitli dokularda, NR3C1 geninin farklı bölgelerinde metilasyon düzeylerini arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (39,227,228,233,237,239,240,242-246,251). Buna karşın çocukluk veya erişkinlikte karşılaşılan travmalar ile NR3C1 genindeki metilasyon düzeyleri arasında hiçbir ilişkinin bulunmadığı (241) veya travmaların bazı gen bölgelerinde hipometilasyona yol açtığına dair veriler de mevcuttur (219,228,238,247,252-254). Bizim çalışmamızda travmalar ile çeşitli gen bölgelerindeki metilasyon düzeylerinin farklı yönde ilişkisinin gözlenmiş olması literatürdeki farklı verilerle benzerlik göstermektedir. Bu alanla ilgili spesifik gen bölgeleri ve travma çeşitlerinin ilişkisinin açıklığa kavuşması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Travma sonucunda hipometilasyon gözlenen çalışmalardan 4 tanesinin TSSB hastalarında yapılan çalışmalar olduğukkat çekmektedir (219,252-254). Bu noktada bedenselleştirme bozukluklarına benzer şekilde TSSB’de de hipokortizolizm görüldüğü vurgulanmalıdır (37).

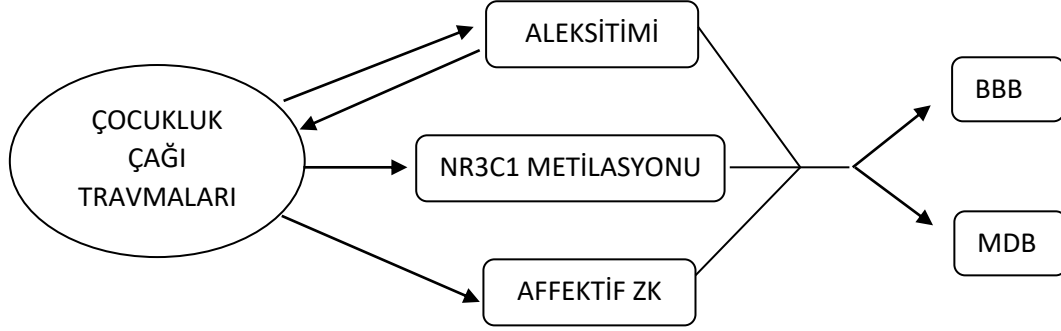
Son olarak çalışmamızda NR3C1 metilasyonunun aleksitimi düzeyi ile ilişkisine bakıldığında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Literatürde aleksitimi ile NR3C1 metilasyonu ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamış olup, aleksitimi düzeyi ile sabah kortizol seviyesi arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Çünkü aleksitimikler kendi fizyolojik tepkilerini ayırt etmede ve emosyonel durumlarını tanımada güçlük çektikleri için stres maruziyetleri uzun süre devam etmektedir. Kronik stres maruziyetinin ilk dönemde HPA hiperaktivitesine yol açtığı, ancak maruziyet kalıcı hale geldiğinde HPA hipoaktivitesinin ortaya

çıkıldığı öne sürülmüştür (323). Bizim çalışmamızda aleksitimi düzeyi ve çocukluk çağı travma öyküsü daha yüksek bulunan BBB grubu için de bu şekilde bir süreç işliyor olabilir.

Kernberg, genetik etkenler ve erken dönemdeki kayıplar ile ortaya çıkan HPA aksındaki hiperaktivitenin neden olduğu stres yanıtının yoğun öfke ve panik duygusuna yol açtığını; erken dönemde oluşan bu biyolojik faktörün ileride yapılacak olan nesne ilişkilerinde, kendilik ile sadistik nesne arasındaki öfkenin ve nesne kaybı sonucu kendiliğe yönelen saldırganlığın kökeni olabileceğini öne sürmüştür. Kernberg, depresyonun psikodinamik ve biyolojik açıklamalarının kesiştiği bir nokta olarak öne çıktığını ifade ettiği bu bulgu ile ilgili daha sonra yapılacak epigenetik çalışmalara da vurgu yapmıştır (177). Buradan hareketle bizim çalışmamızda depresyon hastalarında daha fazla saptanan metilasyon düzeylerinin; gen ifadesinin azalmasına ve glukokortikoid reseptörlerinin daha az üretilmesine yol açabileceği, stres karşısında meydana gelen HPA hiperaktivitesi ve ilişkili yolların düzenlenmesinde güçlükler neden olabileceği düşünülebilir. Bu durum nesne ve kendilik arasında gidip gelen öfkenin yıkıcılığını, dolayısıyla depresyona yatkınlığı artırabilir. BBB hastalarında normale göre daha az saptanan metilasyon düzeylerinin ise tersi şekilde stres karşısında HPA aktivitesinin fazla bastırılmasına neden olabileceği düşünülebilir. Bu durum ise bedenselleştiren hastaların öfke gibi olumsuz duygulanımlara karşı geliştirdiği inkar savunmasıyla ilişkili olabilir (112).

Çalışmamızın sonuçları literatür bilgisiyle birlikte ele alındığında bedensel belirti bozukluğu ve major depresyon bozukluğunun ortaya çıkışıyla ilgili bağlantılar ve farklılıklar Şekil 2’de özetlenmiştir. Çocukluk çağı travmaları öyküsü her iki hasta grubunda fazla olup, BBB grubunda daha yüksek bulunmuştur. Çocukluk çağı travmalarının bu patolojilere yol açmasında GR promotor metilasyonu, aleksitimi ve affektif zihin kuramı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çocukluk çağı travmalarının aleksitimi düzeyini artırabildiği literatür ile uyumlu şekilde gösterilirken, aleksitiminin de çocukluk çağı travmasının süregelenleşmesinde rol oynadığı düşünüldüğünde bu ilişki çift yönlü kabul edilmiştir. Çocukluk çağı travmalarının bazı alt tipleri ile metilasyon düzeyleri arasında BBB grubunda negatif, MDB grubunda pozitif korelasyon saptanırken; literatürde de travma ile metilasyonun arttığı veya azaldığına dair veriler mevcuttur. Çocukluk çağı travma öyküsünün

affektif ZK üzerine olumsuz etkileri literatürde gösterilmiş olup, çalışmamızda da BBB grubunda çocukluk çağı travmalarının gözler testi puanındaki düşüş ile ilişkili olduğu saptanmıştır.



Şekil 2: BBB ve MDB gelişiminde rol oynayan değişkenlerin ilişkisi

Sonuç olarak çalışmamızda, BBB grubundaki bireylerin daha fazla travma öyküsü bildirdiği, aleksitimi düzeyinin daha yüksek olduğu, affektif ZK’da bozulma olduğu ve NR3C1 geninde hipometilasyon gösterdiği; MDB grubundaki bireylerin görece daha az travma öyküsü bildirdiği, aleksitimi düzeyinin daha düşük olduğu, affektif ZK’da kontrollerle farklılık olmadığı ve NR3C1 geninde hipermetilasyon gösterdiği saptanmıştır.

Çalışmamızın bedensel belirti bozukluğunda NR3C1 metilasyonunun bakıldığı, ayrıca bedenselleştirme bozukluğu ve major depresyon bozukluğunun NR3C1 metilasyonu açısından karşılaştırıldığı ilk araştırma olduğu anlaşılmaktadır. Bedensel belirti bozukluğu erken yaşta zorunlu göç ve savaş gibi travmatik deneyimlere yakından maruz kalan bireylerin sayısının giderek arttığı günümüzde üzerinde durulması gereken bir psikiyatrik tablodur. Almanya’da yaşamaya giden göçmen Türkler’de yapılan çalışmada, göç eden ilk nesilde ve Almanca düzeyi kötü olanlarda daha fazla bedenselleştirme gösterilmiştir (72). Ayrıca bu gibi travmatik deneyimlerin gen ifadesi üzerindeki etkilerinin anlaşılması, ileride gelişebilecek psikopatolojilere yatkınlıkların belirlenebilmesi, erken müdahale edilebilmesi ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesi açısından da oldukça önemli görünmektedir. Örnek olarak son yıllarda Ruanda soykırımından kurtulan bireylerde (251,252) ve

Afganistan'a göre ve giden askerlerde (250) yaplm olan çalışmalar da bu alana dikkat çekmektedir. Vukojevic ve arkadaşlarının çalışmasında NR3C1 metilasyonu ile travma ile ilgili intruziv bellekte azalma arasında ilişki gösterilmiştir (252). Bu bağlantılarla ilgili tedavi arayları balamı; Körfez Savaşı gazilerinde bir GR antagonisti olan mifepriston ile randomize çift kör plasebo kontrollü çalışma yaplm ve tedavinin verbal öğrenme düzeyini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (324). Bu sonuçlar BBB gibi erken dönem travmaları ve emosyon düzenlemesiyle ilişkili olduğu bilinen bozukluklar için de umut vaat etmekte, stres yolaklarıyla ilgili gen ifadesinin düzenlenmesi üzerine ileride yapılacak geniş kapsamlı çalışmalara da ışık tutmaktadır.

Katılımcıların g deneyiminin sorgulanmamı olması bizim aratırmamızdaki kısıtlılıklardandır. Ayrıca katılımcıların ek tıbbi hastalık ve psikiyatrik ilaç kullanımı öyküsünün heterojenite göstermesi, MDB grubunun belirleyicileri ve yineleyen/tek dönem olması açısından ayırım yapılmamış olması da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak kabul edilebilir.

Bedensel belirti bozukluğu DSM-5 ile sınıflamalara girmiş yeni bir kategori olması nedeniyle araştırmanın tartışmasında birçoğu somatizasyon bozukluğu ve somatoform bozukluklar gibi daha eski, tıbbi olarak açıklanamayan belirtiler gibi daha genel, fonksiyonel somatik sendromlar gibi daha farklı hasta gruplarını ifade eden; BBB ile aynı kriterleri karşılamayan tanılar ile üzerine yapılan çalışmalar yer almıştır. Bu yeni tanı sınıfının etyolojik açıklamalarına yönelik daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Bir diğer kısıtlılık da araştırma gruplarının eğitim süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesine karşın kontrol grubunun ortalamasının dklğnden kaynaklanan sınırdaki anlamlılığa yakın farklılık bulunmuş olmasıdır ($p=0,055$). Bu durum sağlıklı kontrol grubunun hastane personelinden seçilmiş olmasından kaynaklanmıştır. Eğitim sresinden etkilenen parametre olarak gözler testi puanlarının eğitim düzeyi ile yükseldiği bulgulanmı olup, buna rağmen kontrol grubu gözler testinde anlamlı olarak en yüksek performansı göstermiştir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak zihin kuramı değerlendirmesine yönelik tek bir test kullanılmış olup, bu alanda diğer zihin kuramı testlerinin de yer aldığı

karşılaştırmalı araştırmalar BBB ve MDB etyolojisindeki farklılıkların anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

Literatüre bakıldığında NR3C1 gen metilasyonu ile ilgili yapılan çalışmaların daha yüksek oranda genin 1F isimli bölgesindeki CpG adalarında yapıldığı anlaşılmış olup, bizim çalışmamızdaki alan genin farklı bölgelerini içermektedir. Genin daha geniş bölgelerini içine alan değerlendirilmelerin yapıldığı karşılaştırmalı araştırmalar iki bozukluk arasındaki metilasyon farklılıklarının anlaşılmasına daha fazla katkıda bulunacaktır.

Çalışmamız BBB ve MDB hastalarının çocukluk çağı travmaları, duygu tanıma ve ifadesi ile ilgili süreçler ve epigenetik değişiklikler açısından karşılaştırıldığı ilk araştırma olup; bu alandaki ilişkilerin daha iyi aydınlatılabilmesi için daha fazla katılımcının yer aldığı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda bedensel belirti bozukluğu ve major depresyon bozukluğunda çocukluk çağı travma öyküsü; bu travmaların kişinin kendisi ile karşısındakinin duygusal ve zihinsel süreçlerini tanıyabilme, ifade edebilme becerileri ve epigenetik değişiklikler ile ilişkisi; bu ilişkilerin psikopatolojiye yansımalarının araştırılması hedeflenmiştir.

BBB grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla kırsalda ve geniş ailede yaşayan bireyler olduğu bulunmuştur. MDB grubunda ise yalnız yaşayan birey sayısı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Çocukluk çağı travmalarına bakıldığında anlamlı olarak en yüksek toplam puan BBB grubunda bulunmuş, bunu MDB ve kontrol grubu takip etmiştir. MDB grubunun toplam ve alt ölçeklere bakıldığında; BBB grubundaki katılımcıların emosyonel ihmal, fiziksel ihmal ve cinsel istismar puanlarında MDB grubuna göre; bunlara ek olarak emosyonel istismar puanlarında da kontrol grubuna anlamlı olarak yükseklik saptanmıştır. Ayrıca MDB grubunu da emosyonel istismar ve emosyonel ihmal puanları açısından kontrollere göre anlamlı yükseklik göstermiştir.

Aleksitimi düzeyleri BBB grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. MDB grubunun aleksitimi düzeyleri de kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Gruplar kesme puanına göre aleksitimik olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldığında; BBB grubundaki aleksitimik bireylerin emosyonel istismar puanları ve toplam travma puanları aleksitimik olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tüm gruplarda toplam travma puanı ve emosyonel istismar ile aleksitimi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ek olarak BBB grubunda cinsel istismar ile, MDB grubunda emosyonel ve fiziksel ihmal ile, kontrol grubunda emosyonel ihmal, fiziksel ihmal ve cinsel istismar ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Gözlerden zihin okuma testi puanları açısından BBB grubu anlamlı olarak daha düşük puan almıştır. MDB ve kontrol grubu arasında bu açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca BBB grubundaki aleksitimik bireylerin de olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük gözler testi puanı gösterdiği bulunmuştur. Yine BBB

grubunda, fiziksel istismar ve ihmal ile toplam travma puanları gözler testi ile negatif korelasyon göstermiştir.

NR3C1 promotor metilasyon yüzdelerine bakıldığında 11 CpG adasının ortalamasında; en yüksek metilasyon yüzdesi MDB grubunda, daha sonra kontrol ve en düşük BBB grubunda saptanmıştır. Gruplar arası bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Metilasyon yüzdeleri ile travmalar arasındaki ilişkiye bakıldığında; BBB grubu için iki farklı CpG adasının metilasyonu ile emosyonel ihmal ve fiziksel istismar arasında negatif korelasyon, MDB grubu için iki farklı CpG adasının metilasyonu ile fiziksel istismar ve ihmal arasında pozitif korelasyon, kontrol grubunda dört ayrı CpG adasının metilasyon düzeyi ile fiziksel istismar arasında negatif korelasyon gösterilmiştir.

Sonuçlarımız BBB olan hastaların çocukluk dönemi travma maruziyetinin ve aleksitimi düzeyinin MDB ve sağlıklı gruba göre yüksek olduğunu; zihin kuramı açısından düşük performans gösterdiklerini; BBB grubunda glukokortikoid reseptör NR3C1 geninde hipometilasyon, MDB grubunda hipermetilasyon olduğunu göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı,Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Köroğlu E,Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013.
2. Lipowski ZJ. Somatization: the experience and communication of psychological distress as somatic symptoms. *Psychoter Psychosom.* 1987; 47 (3-4): 160-167.
3. Kırpınar İ. Somatizasyon ve somatoform bozukluklar: Uygulamaya yansıyan anlam karmaşası. *Psikiyatride Güncel* 2013; 3(1): 1-16.
4. Amoozegar F. Depression comorbidity in migraine. *Int Rev Psychiatry* 2017; 29: 504-515.
5. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; . Cilt 380(9859):2197-223.
6. Kielholz P. Treatment for masked depression. *Psychopharmacol Bull* 1975; 11 (1): 31-4.
7. Akiskal H. Dysthymic disorder: Psychopathology of proposed chronic depressive subtypes. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 11-20.
8. Clarke DM, Piterman L, Byrne CJ, Austin DW. Somatic symptoms, hypochondriasis and psychological distress: a study of somatisation in Australian general practice. *Med J Aust* 2008; 189:560.
9. Rief W, Hennings A, Riemer S, Euteneuer F. Psychobiological differences between depression and somatization. *J Psychosom Res* 2010; 68 (5): 495-502.
10. Brown RJ, Anette Schrag C, Trimble MR. Dissociation, childhood interpersonal trauma, and family functioning in patients with somatization disorder. *Am J Psychiatry* 2005. 162:899–905.
11. Waldinger RJ, Schulz MS, Barsky AJ, Ahern DK. Mapping the road from childhood trauma to adult somatization: the role of attachment. *Psychosom Med* 2006. 68:129–135.
12. Taycan O, Sar V, Celik C, Erdogan-Taycan S. Trauma-related psychiatric comorbidity of somatization disorder among women in eastern Turkey. *Compr Psychiatry* 2014; 55:1837–1846.
13. Gillespie CF, Bradley B, Mercer K. Trauma exposure and stress-related disorders in inner city primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2009. 31:505–514.

14. Güleç MY, Altıntaş M, İnanç L, Bezgin CH, Koca EK, Güleç H. Effects of childhood trauma on somatization in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013;146 (1): 137-41.
15. Xie P, Wu K, Zheng Y, Guo Y, Yang Y, He J et al. Prevalence of childhood trauma and correlations between childhood trauma, suicidal ideation and social support in patients with depression, bipolar disorder and schizophrenia in southern China. *s.l. : J Affect Disord* 2018;, Cilt 228:41-48.
16. Spitzer C, Barnow S, Gau K, Freyberger HJ, Grabe HJ. Spitzer C. Childhood maltreatment in patients with somatization disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; 42(4):335-41.
17. Aust S, Hartwig EA, Heuser I, Bajbouj M. The role of early emotional neglect in alexithymia. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy* 2013;5:225-232.
18. Şenkal İ, Işıklı S. Çocukluk Çağı Travmalarının ve Bağlanma Biçiminin Depresyon Belirtileri ile İlişkisi: Aleksitiminin Aracı Rolü. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2015;26:1-7.
19. Honkalampi K, Hintikka J, Tanskanen A, Lehtonen J, Viinamaki H. Depression strongly associated with alexithymia in the general population. *Journal of Psychosom Res* 2000;48;99–104.
20. Brüne M, Walden S, Edel M, Dimaggio G. Mentalization of complex emotions in borderline personality disorder: The impact of parenting and exposure to trauma on the performance in a novel cartoon-based task. *Comp Psychiatry* 2016: 64;29-37.
21. Sifneos P. The prevalence of alexithymia in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom* 1973;22:255–62.
22. Freyberger H. Supportive psychotherapeutic techniques in primary and secondary alexithymia. *Psychother Psychosom* 1977; 28:337-342.
23. Mattila AK, Kronholm E, Jula A, Salminen JK, Koivisto AM, Mielonen RL et al. Alexithymia and somatization in general population. *Psychosom med* 2008;70(6): 716-22.
24. Taycan O, Özdemir A, Erdoğan-Taycan S. Alexithymia and somatization in depressed patients: the role of the type of somatic symptom attribution. *Noro Psikiyatr Ars* 2017;54(2):99-104.
25. Subic-Wrana C, Beutel ME, Knebel A, Lane RD. Theory of mind and emotional awareness deficits in patients with somatoform disorders. *Psychosom Med* 2010;72: 404–11.
26. Stonnington CM, Locke DE, Hsu CH, Ritenbaugh C, Lane RD. Somatization is associated with deficits in affective Theory of Mind. *J Psychosom Res* 2013;74(6):479-85.

27. Preis MA, Golm D, Kröner-Herwig B, Barke A. Examining differences in cognitive and affective theory of mind between persons with high and low extent of somatic symptoms: an experimental study. *BMC Psychiatry* 2017;17(1):200.
28. Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, Goldsher D, Aharon-Peretz J. Impaired "affective theory of mind" is associated with right ventromedial prefrontal damage. *Cogn Behav Neurol* 2005;18(1):55-67.
29. Beck AT. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry* 2008;165:969–977.
30. McCullough JP. Treatment for chronic depression using cognitive behavioral analysis system of psychotherapy (CBASP). *J Clin Psychol* 2003;59:833–846.
31. Weinstein SR, Meehan KB, Cain NM, Ripoll LH, Boussi AR, Papouchis N et al. Mental state identification borderline pathology and the neglected role of childhood trauma. *Personal Disord* 2016; 7 (1):61-71.
32. Kettle JW, O'Brien-Simpson L, Allen NB. Impaired theory of mind in first-episode schizophrenia: comparison with community, university and depressed controls. *Schizophr Res* 2008;99:96–102.
33. Szanto K, Dombrovski AY, Sahakian BJ, Mulsant BH, Houck PR, Reynolds CF, Clark L. Social emotion recognition, social functioning, and attempted suicide in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20:257–265.
34. Wolkenstein L, Schönenberg M, Schirm E, Hautzinger M. I can see what you feel, but I can't deal with it: impaired theory of mind in depression. *J Affect Disord* 2011;132:104–111.
35. Bora E, Berk M. Theory of mind in major depressive disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;191:49-55.
36. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: Classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008;31(9):464–8.
37. Heim C, Ehlert U, Hellhammer D. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:1–35.
38. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:355-67.
39. Melas PA, Wei Y, Wong CC. Genetic and epigenetic associations of MAOA and NR3C1 with depression and childhood adversities. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16(7):1513–28.
40. Nantharat M, Wanitchanon T, Amesbutr M, Tammachote R, Praphanphoj V. Glucocorticoid receptor gene promoter is hypermethylated in Thai females with major depressive disorder. *Genet Mol Res* 2015;14 (4):19071-9.

41. Roy B, Shelton RC, Dwivedi Y. DNA methylation and expression of stress related genes in PBMC of MDD patients with and without serious suicidal ideation. *J Psychiatr Res* 2017;89:115-124.
42. Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Kim HR, Shin MG et al. Longitudinal associations between glucocorticoid receptor methylation and late-life depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;84:56-62.
43. Palma-Guidel H, Cordova-Palomera A, Leza JC, Fananas L. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: A critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:520-35.
44. Mander J, Schaller G, Bents H, Dinger U, Zipfel S, Junne F. Increasing the treatment motivation of patients with somatic symptom disorder: applying the URICA-S scale. *BMC Psychiatry* 2017;17:240.
45. Rosendal M, Olde Hartman TC, Aamland A, van der Horst H, Lucassen P, Budtz-Lilly A et al. "Medically unexplained" symptoms and symptom disorders in primary care: prognosis-based recognition and classification. *BMC Family Practice*. 2017; 18 (1): 18.
46. Fink P, Rosendal M, Olesen F. Classification of Somatization and Functional Somatic Symptoms in Primary Care. *Aust N Z J Psychiatry* 2005 Sep;39(9):772-81.
47. Güleç M. Psikosomatik Hastalıklarda Mizaç ve Karakter. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar* 2009; 1:201-214.
48. Stekel W. Peculiarities of behaviour. London: Williams and Norgate; 1924: vols. 1-2.
49. Merskey H. Pain disorder, hysteria or somatization? *Pain Res Manag* 2004 Summer;9(2):67-71.
50. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları 14. Baskı Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri 2016: 391-420.
51. Breuer J, Freud S. Studies on hysteria (1893-1895). The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Vol 2. Translated and edited by Strachey J. London, Hogarth Press. 1955: 1-319.
52. Noyes R, Stuart SP, Watson DB. A reconceptualization of the Somatoform disorders. *Psychosomatics* 2008; 49: 14-22 .
53. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
54. Mai FM, Merskey H. Briquet's concept of hysteria: an historical perspective. *Can J Psychiatry*. 1981; 26: 57- 63.

55. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM IV-R) Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC 2000, Köroğlu (çeviri) Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2007:705-745.
56. Escobar JI, Gara M, Silver RC, Waitzkin H, Holman A, Compton W. Somatization disorder in primary care. *Br. J. Psychiatry.* 1998; 173 (3): 262–266.
57. Klaus K, Rief W, Brähler E, Martin A, Glaesmer H, Mewes R. The distinction between “medically unexplained” and “medically explained” in the context of somatoform disorders. *Int. J. Behav. Med.* 2013; 20: 161–171.
58. Katz J, Rosenbloom BN, Fashler S. Chronic Pain, Psychopathology, and DSM-5 Somatic Symptom Disorder. *Can J Psychiatry.* 2015; 60 (4): 160-167.
59. Mayou R. Is the DSM-5 chapter on somatic symptom disorder any better than DSM-IV somatoform disorder? *Br. J. Psychiatry* 2014; 204 (6): 418–419.
60. Frances A. The new somatic symptom disorder in DSM-5 risks mislabeling many people as mentally ill. *BMJ.* 2013; 346: 1580.
61. Üstün TB, Sağduyu A, Rezaki M. Temel Sağlık Hizmetlerinde Ruhsal Sorunlar, Uluslararası DSÖ Çalışması. Ankara: HÜ Tıp Fak Psikiyatri Bİ-DSÖ İşbirliği merkezi 1997.
62. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ankara: Eksen Tanıtım LTD; 2001. .
63. Creed F, Barsky A. A systematic review of the epidemiology of somatisation disorder and hypochondriasis. *J Psychosom Res* 2004;56(4):391-408.
64. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21:655-79.
65. Smith GR, Monson RA, Ray DC. Patients with multiple unexplained symptoms. Their characteristics, functional health and health care utilization. *Arch Intern Med.* 1986; 146: 69-72.
66. Mai F. Somatization disorder: a practical review. *Can J Psychiatry.* 2004;49(10):652-62.
67. Çermik Ö, Çevik A, Soykan A, Aksakal O. Kadın hastalarda somatizasyon: çok yönlü bir değerlendirme. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry* 1999;1(1):68-78.
68. Anuk D, Bahadır G. The association of experience of violence and somatization, depression, and alexithymia: a sample of women with medically unexplained symptoms in Turkey. *Arch Womens Ment Health.* 2018;21(1):93-103.

69. Itheme F, Nnaji G, Moses L, Ogunfowokan O. Effect of somatization disorder on social and work place functioning among upper socioeconomic class adults attending outpatient clinic in national hospital, Abuja, Nigeria. *Fam Pract Rep*. 2014; 1:1.
70. Fink P, Sorensen L, Engberg M, Holm M, Munk-Jorgensen P. Somatization in primary care. *Psychosomatics*. 1999; 40: 330–338.
71. Kroenke K, Spitzer R. Gender differences in the reporting of physical and somatoform symptoms. *Psychosom Med*. 1998; 60: 150– 155.
72. Morawa E, Dragano N, Jöckel KH, Moebus S, Brand T, Erim Y. Somatization among persons with Turkish origin: Results of the pretest of the German National Cohort Study. *J Psychosom Res*. 2017; 96:1-9.
73. Ritsner M, Ponizovsky A, Kurs R, Modai I. Somatization in an immigrant population in Israel: a community survey of prevalence, risk factors, and help-seeking behavior. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:385–392. .
74. Sağduyu A. Sağlık ocağına başvuranlarda somatizasyon. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1995;6:21-29.
75. Rief W, Barsky AJ. Psychobiological perspectives on somatoform disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 3 (10): 996-1002.
76. Schwarz MJ, Spath M, Müller-Bardoff H, Pongrtz DE, Nondy B, Ackenheil M. Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neurosci Lett*. 1999; 259(3): 196-198.
77. Anderson G, Maes M, Berk M. Biological underpinnings of the commonalities in depression somatization and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses*. 2012; 78(6): 752-756.
78. Kang NI, Park JI, Kim YK, Yang JC. Decreased Plasma BDNF Levels of Patients with Somatization Disorder. *Psychiatry Investig*. 2016; 13 (5): 526-530.
79. Harrison NA, Brydon L, Walker C, Gray MA, Steptoe A, Critchley HD. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol Psychiatry* 2009; 66(5): 407-414.
80. Su KP. Biological mechanism of antidepressant effect of omega-3 fatty acids: How does fish oil act as a ‘mind–body interface’? *Neurosignals* 2009; 17: 144–152.
81. Hakala M, Karlsson H, Kurki T, Aalto S, Koponen S, Vahlberg T, Niemi PM. Volumes of the caudate nuclei in women with somatization disorder and healthy women. *Psychiatry Res* 2004;131 (1):71-8.
82. Garcia-Campayo J, Sanz-Carrillo C, Baringo T, Ceballos C. SPECT scan in somatization disorder patients: an exploratory study of eleven cases. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35(3): 359-363.

83. Atmaca M, Sirlir B, Yildirim H, Kayali A. Hippocampus and amygdalar volumes in patients with somatization disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35(7): 1699-1703.
84. Su Q, Yao D, Jiang M, Liu F, Jiang J, Xu C et al. Increased functional connectivity strength of right inferior temporal gyrus in first-episode, drug-naive somatization disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49(1):74-81.
85. Hakala M, Vahlberg T, Niemi PM, Karlsson H. Brain glucose metabolism and temperament in relation to severe somatization. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60 (6): 669–675.
86. Besteher B, Gaser C, Langbein K, Dietzek M, Sauer H, Nenadic I. Effects of subclinical depression, anxiety and somatization on brain structure in healthy subjects. *J Affect Disord* 2017; 215: 111-117.
87. Boeckle M, Schrimpf M, Liegl G, Pieh C. Neural correlates of somatoform disorders from a meta-analytic perspective on neuroimaging studies. *Neuroimage Clin* 2016; 11: 606-613.
88. Atmaca M. Neuro-imaging in somatoform disorders: A review. *Turkish Journal of Psychiatry* 2012; 23 (4): 264-273.
89. Diers M, Koeppe C, Yilmaz P, Thieme K, Markela-Lerenc J, Schiltenswolf M et al. Pain ratings and somatosensory evoked responses to repetitive intramuscular and intracutaneous stimulation in fibromyalgia syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2008; 25: 153–160.
90. Drewes AM, Rossel P, Le Pera D, Arendt-Nielsen L, Valeriani M. Cortical neuroplastic changes to painful colon stimulation in patients with irritable bowel syndrome. *Neurosci Lett* 2005; 375: 157–161.
91. Barsky AJ. Amplification, somatization and the somatoform disorders. *Psychosomatics* 1992; 33: 28-34.
92. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth* 2001; 87: 3–11.
93. Bourke JH, Langford RM, White PD. The common link between functional somatic syndromes may be central sensitisation. *J Psychosom Res* 2015; 78: 228–236.
94. Hennings A, Zill P, Rief W. Serotonin transporter gene promoter polymorphism and somatoform symptoms. *J Clin Psychiatry* 2009;70(11):1536-9.
95. Jensen KB, Lonsdorf TB, Schalling M, Kosek E, Ingvar M. Increased sensitivity to thermal pain following a single opiate dose is influenced by the COMT val (158) met polymorphism. *PLoS One* 2009;4(6):e6016.

96. Klengel T, Heck A, Pfister H, Brückl T, Hennings JM, Menke A et al. Somatization in major depression-clinical features and genetic associations. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124(4):317-28.
97. Kesebir S. Depresyon ve somatizasyon. *Klinik psikiyatri* 2004; Ek 1;14-19.
98. Berry DS, Pennebaker JW. Nonverbal and verbal emotional expression and health. *Psychother Psychosom* 1993; 59: 11-19. .
99. Beyazyuz M, Goka E. Kültür ve somatizasyon. *Psikiyatride güncel* 2013; 3 (1): 17-26.
100. Kirmayer LJ, Robbins JM. Three forms of somatization in primary care: Prevalance, co-occurrence, and sociodemographic characteristics. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179: 647-655.
101. Choi E, Chentsova-Dutton Y, Parrott WG. The Effectiveness of Somatization in Communicating Distress in Korean and American Cultural Contexts. *Front Psychol* 2016; 7: 383.
102. Taner Y, Gökler B. Çocuk istismarı ve ihmali: psikiyatrik yönleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:82-86. .
103. Brown GR, Anderson B. Psychiatric morbidity in adult inpatients with childhood histories of sexual and physical abuse. *Am J Psychiatry* 1991; 148:55-61.
104. Eskin M, Kaynak-Demir H, Demir S. Same-sex sexual orientation, childhood sexual abuse, and suicidal behavior in university students in Turkey. *Arch Sex Behav* 2005; 34:185-95.
105. Cloninger CR, Reich T, Guze SB. The multifactorial model of disease transmission: III. Familial relations between sociopathy and hysteria (Briquet's syndrome). *Br J Psychiatry* 1995; 127: 23–32. .
106. Ford CV. Somatoform Disorders. In: Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B (ed.). *Current Diagnosis and Treatment Psychiatry*. Lange Medical Books/McGraw-Hill Companies, New York 2000; 366-377.
107. Paras ML, Murad MH, Chen LP, Goranson EN, Sattler AL, Colbenson KM et al. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 302: 550–561.
108. Steine IM, Winje D, Krystal JH, Bjorvatn B, Milde AM, Gronli J et al. Cumulative childhood maltreatment and its dose-response relation with adult symptomatology: Findings in a sample of adult survivors of sexual abuse. *Child Abuse Negl* 2017;65:99-111.
109. Samelius L, Wijma B, Wingren G, Wijma K. Somatization in abused women. *J Womens Health* 2007;16(6):909-18.

110. Freud S. Ruh Çözümlemesine Giriş Konferansları. Kapkın E, Çev., 2. Basım, İstanbul: Payel Yayınevi, Mart 2016.
111. Kerns RD, Rosenberg R, Jacob MC. Anger expression and chronic pain. *J Behav Med* 1994; 17: 57-67.
112. Lipowski ZJ. Somatization: The Concept and Its Clinical Application. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1358-1368.
113. Algul A, Tutuncu R. Bir somatizasyon biçimi olarak ağrı: Psikiyatrik değerlendirme ve tedavisi. *Psikiyatride güncel* 2013; 3 (1): 52-59. .
114. Waller E, Scheidt CE, Hartmann A. Attachment representation and illness behavior in somatoform disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2004; 192: 200–209.
115. Maunder RG, Hunter JJ, Atkinson L, Steiner M, Wazana A, Fleming AS et al. An Attachment-Based Model of the Relationship Between Childhood Adversity and Somatization in Children and Adults. *Psychosom Med* 2017; 79(5):506-513.
116. Munford P, Liberman R. Behaviour therapy of hysterical disorders. In: Roy A (ed.). *Hysteria*. John Wiley, New York; 1982; 287–303.
117. Mayou R. Psychological factors contributing to medically unexplained symptoms. Gelder M, Mayou R, Cowen P (ed.). *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford University Press Inc, New York. 2001; 463-476.
118. Craig TK, Boardman AP, Mills K, Daly-Jones O, Drake H. The south London somatization study. I: longitudinal course and the influence of early life experiences. *Br J Psychiatry*. 1993; 163: 579-588. .
119. Aksu G, Hocaoğlu Ç. Mastalji Yakınmasıyla Radyolojik İncelemeye Alınan Bir Grup Hastada Aleksitimi, Anksiyete, Kaygı Ve Depresyon Düzeylerinin Araştırılması. *Klinik Psikiyatri Derg* 2004; 7 (2): 95-102. .
120. Kellner R. Somatization, theories and research. *J Nerv Ment Dis.* 1990; 178: 150-160.
121. De Gucht V, Heiser W. Alexithymia and somatization: a quantitative review of the literature. *J Psychosom Res* 2003; 54: 425–434.
122. Joukamaa M, Kokkonen P, Veijola J, Karvonen JT, Jokelainen J, Jarvelin MR. Social situation of expectant mothers and alexithymia 31 years later in their offspring; A prospective study. *Psychosom Med.* 2003; 65:307-312.
123. Buhlmann U, Etcoff NL, Wilhelm S. Emotion recognition bias for contempt and anger in body dysmorphic disorder. *J Psychiatr Res* 2006;40(2):105-11.
124. Croicu C, Chwastiak L, Katon W. Approach to the patient with multiple somatic symptoms. *Med Clin N Am* 2014; 98 (5): 1079-1095.
125. olde Hartman TC, Borghuis MS, Lucassen PL, va de Laar FA, Speckens AE, van Weel C. Medically unexplained symptoms, somatisation disorder and

hypochondriasis: Course and prognosis. A systematic review. *J Psychosom Res* 2009;66(5):363-77.

126. Jackson JL, Kroenke K. Prevalence, impact, and prognosis of multisomatoform disorder in primary care: a 5-year follow-up study. *Psychosom Med* 2008; 70:430.

127. Tomenson B, Essau C, Jacobi F, Ladwig KH, Leiknes KA, Lieb R et al. Total somatic symptom score as a predictor of health outcome in somatic symptom disorders. *Br J Psychiatry* 2013; 203:373.

128. Simon GE, Von Korff M. Somatization and psychiatric disorder in the NIMH Epidemiologic Catchment Area study. *Am J Psychiatry* 1991;148:1494-500.

129. Barsky AJ, Orav EJ, Bates DW. Somatization increases medical utilization and costs independent of psychiatric and medical comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:903.

130. Bass C, Murphy M. Somatoform and personality disorders: syndromal comorbidity and overlapping developmental pathways. *J Psychosom Res* 1995; 39:403.

131. Hudziak J, Boffeli T, Kriesman JJ, Battaglia MM, Stanger C, Guze SB. A clinical study of the relation between borderline personality disorder to Briquet's syndrome, somatization disorder, antisocial personality disorder and substance abuse disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:1598-1606.

132. Kurlansik S, Maffei M. Somatic Symptom Disorder. *American Family Physician*. 2016; 93 (1): 49-54.

133. Tyrer P, Cooper S, Salkovskis P, Tyrer H, Crawford M, Byford S et al. Clinical and cost-effectiveness of cognitive behaviour therapy for health anxiety in medical patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2014; 383(9913): 219-225.

134. Kroenke K. Efficacy of treatment for somatoform disorders: a review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2007; 69(9): 881-888.

135. Van Dessel N, den Boeft M, van der Wouden JC, Kleinstauber M, Leone SS, Terluin B et al. Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms (MUPS) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Nov 1; (11): CD011142.

136. Kleinstauber M, Witthöft M, Steffanowski A, van Marwijk H, Hiller W, Lambert MJ. Pharmacological interventions for somatoform disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 7; (11): CD010628.

137. O'Malley PG, Jackson JL, Santoro J, Tomkins G, Balden E, Kroenke K. Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes. *J Fam Pract*. 1999; 48(12): 980-990.

138. Silberstein SD, Peres MFP, Hopkins MM, Shechter AL, Young WB, Rozen TD. Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2002; 42: 515–518.
139. Müller T, Mannel M, Murck H, Rahlfs VW. Treatment of somatoform disorders with St. John's wort: a randomized, double-blind and placebo-controlled trial. *Psychosom Med*. 2004; 66(4): 538-547.
140. Volz HP, Murck H, Kasper S, Möller HJ. St John's wort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 164 (3): 294-300.
141. Healy D. *The Antidepressant Era*. London: Harvard University Press 1999: 7-42.
142. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry - Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry (10th ed)* Lippincott Williams & Wilkins Company-Wolters Kluwer Business, Philadelphia (PA) 2007; 527-578.
143. Ban T. *From melancholia to depression a history of diagnosis and treatment*. International network for the history of neuropsychopharmacology 2014. (<http://inhn.org/home.html>) (Ekim 2017'de erişildi).
144. Kessler RC, Merikangas KR. The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): background and aims. *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13 (2):60-68.
145. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N. *Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması*. Ankara, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü 2004.
146. Marcus SM, Kerber KB, Rusj A, Wisniewski S, Nierenberg A, Balasubramani GK, Ritz L et al. Gender Differences in Depression Symptoms in Treatment-Seeking Adults: STAR*D Confirmatory Analyses. *Compr Psychiatry* 2008;49(3):238-246.
147. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr* 2017;27:101-111.
148. Çelik F, Hocaoğlu Ç. Major Depresif Bozukluk Tanımı, Etyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Journal Of Contemporary Medicine* 2016;6(1): 51-66.
149. Nutt DJ. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 6:3-8.
150. Watt DF, Panksepp J. Depression: an evolutionarily conserved mechanism to terminate separation distress? A review of aminergic, peptidergic, and neural network perspectives. *Neuropsychoanalysis* 2009;11(1):7–51.
151. Nestler EJ, Carlezon WA. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry* 2006;59 (12):1151–1159.

152. Shang Y, Wang X, Shang X, Zhang H, Liu Z, Yin T, Zhang T. Repetitive transcranial magnetic stimulation effectively facilitates spatial cognition and synaptic plasticity associated with increasing the levels of BDNF and synaptic protein. *Neurobiol Learn Mem* 2016;134:369-378.
153. Rocha RB, Dondossola ER, Grande AJ, Colonetti T, Ceretta LB, Passos IC et al. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a meta-analysis study. *J Psychiatr Res* 2016;83:47–53.
154. Pechtel P, Pizzagalli DA. Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology* 2011;214 (1):55–70.
155. Pruessner M, Hellhammer DH, Pruessner JC, Lupien SJ. Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening. *Psychosom Med* 2003;65 (1):92–99.
156. Alfarez DN, Wiegert O, Joels M, Krugers HJ. Corticosterone and stress reduce synaptic potentiation in mouse hippocampal slices with mild stimulation. *Neuroscience* 2002; 115 (4): 1119–1126.
157. Mayberg HS. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimag Clin N Am* 2003;13 (4):805–815.
158. Schatzberg AF, Lindley S. Glucocorticoid antagonists in neuropsychotic disorders. *Eur J Pharmacol* 2008;583:358-64.
159. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2007;21 (7):901–912.
160. Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Kotowicz, MA et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *Br J Psychiatry* 2010;197(5):372– 377.
161. Wurtman RJ. Genes, stress, and depression. *Metabolism* 2005; 54:16-19.
162. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157(10):1552-62.
163. Wray NR, Lee SH, Mehta D, Vinkhuyzen AA, Dudbridge F, Middeldorp CM. Research review: polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55(10):1068–87.
164. Caspi A., Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Focus* 2010;8(3):398–416.
165. 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. *Nat Genet.* 2016;48(9):1031–1036. .

166. CONVERGE consortium. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature* 2015;523(7562):588-91.
167. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry* 2000;157(1):115-118.
168. Ressler KJ, Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci* 2007;10(9):1116-24.
169. Schweitzer I, Tuckwell V, Ames D, O'brien J. Structural neuroimaging studies in late-life depression: a review. *World Journal of Biological Psychiatry* 2001;2(2):83-88.
170. Özpoğraz N. Depresyonda nöroanatomik bağlantılar. *Klinik Psikiyatri* 2002;4:68-72.
171. Elliott R, Zahn R, Deakin JF, Anderson IM. Affective cognition and its disruption in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 153–182. .
172. Monkul ES, Silva LA, Narayana S, Peluso MA, Zamarripa F, Nery FG, et al. Abnormal resting state corticolimbic blood flow in depressed unmedicated patients with major depression: a (15) O-H(2)O PET study. *Human Brain Mapping* 2011; 33:272–279.
173. Freud, S. Mourning and melancholia. *Standard Edition* 1915;14: 237–258.
174. Klein, M. (1940). Mourning and its relation to manic-depressive states. In: *Contributions to Psychoanalysis, 1921–1945*. London: Hogarth Press, 1948, pp. 311–338.
175. Kohut H. *The Analysis of the self*. New York International Universities Press, 1971. .
176. Bowlby J. *Loss Sadness and Depression*. Volume III. New York: Basic Books, 1980.
177. Kernberg OF. An integrated theory of depression. *Neuropsychoanalysis* 2009;11 (1): 76–80.
178. Carr CP, Martins CM, Stingel AM, Lemberger VB, Juruena MF. role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. *J Nerv Ment Dis* 2013;201(12):1007-20.
179. Williams LM, DeBattista C, Duchemin AM, Schatzberg AF, Nemeroff CB. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. *Transl Psychiatry* 2016;6:e799.

180. Lueger-Schuster B, Knefel M, Glück TM, Jagsch R, Kantor V, Weindl D. Child abuse and neglect in institutional settings, cumulative lifetime traumatization, and psychopathological long-term correlates in adult survivor. *Child Abuse Negl* 2018;76:488-501.
181. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive therapy of depression*. The Guilford Press, New York 1987. .
182. Seligman, ME, Abramson LY, Semmel A, VonBaeyer C. Depressive attributional style. *Journal of Abnormal Psychology* 1979;88:242—247.
183. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron* 2000;28(2):335-41.
184. Yazıcı O, Oral ET, Vahip S. *Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı*. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2008 s. 71-99. .
185. Yazıcı O, Oral ET, Vahip S. *Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı*. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2008 s. 153-9.
186. Carvalho AF, Berk M, Hyphantis TN, McIntyre RS. The integrative management of treatment resistant depression: a comprehensive review and perspectives. *Psychoter Psychosom* 2014;83:70-88. .
187. American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder (Second Edition)*. American Psychiatric Publication, Washinton. 2000.
188. Delcuve GP, Rastegar M, Davie JR. Epigenetic control. *J Cell Physiol* 2009;219:243-50.
189. Sweatt JD. Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous system. *Biol Psychiatry* 2009; 65:191-7.
190. Bora G, Erdem-Yurter H. Epigenetik Hastalıklar ve Tedavi Yaklaşımları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38:48-54.
191. Koçak E, Aygün E. Psikiyatrik Bozukluklar ve Epigenetik. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2012;23(2):130-140.
192. Gilbert SF. Ecological developmental biology: developmental biology meets there al world. *Dev Biol* 2001;233:1–12.
193. Metivier R, Gallais R, Tiffocche C. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature* 2008; 452:45-50.
194. Chen D, Meng L, Pei F, Zheng Y, Leng J. A review of DNA methylation in depression. *J Clin Neurosci* 2017;43:39-46. .
195. Lahiri DK, Maloney B, Zawia NH. The LEARN model: an epigenetic explanation for idiopathic neurobiological diseases. *Mol Psychiatry* 2009;14:992–1003.

196. Lachner M, Jenuwein T. The many faces of histone lysine methylation. *Curr Opin Cell Biol* 2002;14:286-98. .
197. Verma M, Srivastava S. Epigenetics in cancer: implications for early detection and prevention. *Lancet Oncol* 2002;3:755-763. .
198. Holliday R. Epigenetics: A historical overview. *Epigenetics*. 2006;1(2):76–80. .
199. Erson AE, Petty EM. MicroRNAs and in development and disease. *Clin Genet* 2008;74:296–306.
200. Miranda TB, Jones PA. DNA methylation: the nuts and bolts of repression. *J Cell Physiol* 2007;213(2):384–90. .
201. Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet* 2013;14(3):204–20. .
202. Kiefer JC. Epigenetics in development. *Dev Dyn* 2007; 236: 1144-56.
203. Robert MF, Morin S, Beaulieu N. DNMT1 is required to maintain CpG methylation and aberrant gene silencing in human cancer cells. *Nat Genet* 2003;33(1):61–5.
204. Raftopoulos L, Katsi V, Makris T. Epigenetics, the missing link in hypertension. *Life Sci* 2015;129:22–6.
205. Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature* 2007;447(7143):425–32. .
206. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: How the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003;33 (Suppl): 245-54.
207. Rutten BP, Mill J. Epigenetic Mediation of Environmental Influences in Major Psychotic Disorders. *Schizophr Bull* 2009;35:1045-1056.
208. Akbarian S, Huang HS. Epigenetic Regulation in Human Brain-Focus on Histone Lysine Methylation. *Biol Psychiatry* 2009;65:198-203.
209. Grayson DR, Jia X, Chen Y, Sharma RP, Mitchell CP, Guidotti A, Costa E. Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;28;102:9341-9346. .
210. Santos-Rebouças CB, Pimentel MM. Implication of abnormal epigenetic patterns for human diseases. *Eur J Hum Genet* 2007;15:10-17.
211. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004; 20:63–68.
212. Detich N, Bovenzi V, Szyf M. Valproate induces replication-independent active DNA demethylation. *J Biol Chem* 2003; 278(30):27586-92.

213. Lee MG, Wynder C, Schmidt DM, McCafferty DG, Shiekhattar R. Histone H3 lysine 4 demethylation is a target of nonselective antidepressive medications. *Chem Biol* 2006;13 (6):563-7.
214. Melas PA, Rogdaki M, Lennartsson A, Björk K, Qi H, Witasp A et al. Antidepressant treatment is associated with epigenetic alterations in the promoter of P11 in a genetic model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15(5):669-79. .
215. Le François B, Soo J, Millar AM, Daigle M, Le Guisquet AM, Leman S et al. Chronic mild stress and antidepressant treatment alter 5-HT1A receptor expression by modifying DNA methylation of a conserved Sp4 site. *Neurobiol Dis* 2015;82:332– 341. .
216. Lisoway AJ, Zai CC, Tiwari AK, Kennedy JL. DNA Methylation and Clinical Response to Antidepressant Medication in Major Depressive Disorder: A Review and Recommendations. *Neurosci Letters* 2017;S0304-3940(16)31019-9.
217. Jiang J, Wang J, Li C. Potential mechanisms underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy. *Neurosci Bull* 2017;33(3):339-347.
218. Perroud N, Salzmann A, Prada P, Nicastro R, Hoeppli ME, Furrer S et al. Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Transl Psychiatry* 2013;3:e207.
219. Yehuda R, Daskalakis NP, Desarnaud F, Makotkine I, Lehrner AL, Koch E et al. Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD. *Front Psychiatry* 2013;4:118.
220. Ziegler C, Richter J, Mahr M, Gajewska A, Schiele MA, Gehrman A et al. MAOA gene hypomethylation in panic disorder—reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. *Transl Psychiatry* 2016;6:e773.
221. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301:386-9.
222. Varghese FP, Brown ES. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depressive disorder: a brief primer for primary care physicians. *J Clin Psychiatry* 2001;3(4):151–5. .
223. Turner JD, Vernocchi S, Schmitz S. Role of the 5'-untranslated regions in post-transcriptional regulation of the human glucocorticoid receptor. *Biochim Biophys Acta* 2014;1839(11):1051–61. .
224. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004;7(8):847-54.
225. Weaver IC, Champagne FA, Brown SE, Dymov S, Sharma S, Meaney MJ, Szyf M. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through

- methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci* 2005;25(47):11045-54.
226. McGowan PO, Suderman M, Sasaki A. Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats. *PLoS One* 2011;6:e14739.
227. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009;12:342-8. .
228. Labonté, B, Yerko, V, Gross, J, Mechawar N, Meaney MJ, Szyf M, Turecki G. Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. *Biol Psychiatry* 2012;72, 41–48.
229. Sheinkopf S, Righi G, Carmen J, Lester B. Methylation of the glucocorticoid (NR3C1) in placenta is associated with infant cry acoustics. *Front Behav Neurosci* 2016; 10:100.
230. Conradt E, Lester BM, Appleton AA. The roles of DNA methylation of NR3C1 and 11 beta-HSD2 and exposure to maternal mood disorder in utero on new born neurobehavior. *Epigenetics* 2013;8(12):1321–9.
231. Braithwaite EC, Kundakovic M, Ramchandani PG. Maternal prenatal depressive symptoms predict infant NR3C1 1F and BDNF IV DNA methylation. *Epigenetics* 2015;10(5):408-17.
232. Murgatroyd C, Quinn JP, Sharp HM. Effects of prenatal and postnatal depression, and maternal stroking, at the glucocorticoid receptor gene. *Transl Psychiatry* 2015;5:e560. .
233. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 2008;3(2):97–106.
234. Alt SR, Turner JD, Klok MD. Differential expression of glucocorticoid receptor transcripts in major depressive disorder is not epigenetically programmed. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35(4):544–56. .
235. Kim D, Kubzansky LD, Baccarelli A. Psychological factors and DNA methylation of genes related to immune/inflammatory system markers: the VA Normative Aging Study. *BMJ Open* 2016;6(1):e009790.
236. Na KS, Chang HS, Won E. Association between glucocorticoid receptor methylation and hippocampal subfields in major depressive disorder. *PLoS One* 2014;9(1):e85425.
237. Bustamante AC, Aiello AE, Galea S, Ratanatharathorn A, Noronha C, Wildman DE, Uddin M. Glucocorticoid receptor DNA methylation, childhood maltreatment and major depression. *J Affect Disord* 2016;206:181-188.

238. Tyrka AR, Parade SH, Selch ES, Ridout KK, Prince LH, Marsit C et al. Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in adults: associations with early adversity and depressive, anxiety and substance disorders. *Transl Psychiatry* 2016;6: e848.
239. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzmann A, Nicastro R et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Transl Psychiatry*. 2011;1:e59.
240. Tyrka AR., Price LH, Marsit C, Walters, OC, Carpenter LL. Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: preliminary findings in healthy adults. *PLoS ONE* 2012;7: e30148. .
241. Steiger H, Labonté B, Groleau P, Turecki G, Israel M. Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in bulimic women: associations with borderline personality disorder, suicidality, and exposure to childhood abuse. *Int J Eat Dis* 2013;46:246-55.
242. Martín-Blanco A, Ferrer M, Soler J, Salazar J, Vega D, Andi6n O et al. Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 2014;57:34–40.
243. Romens SE, McDonald J, Svaren J, Pollak SD. Associations between early life stress and gene methylation in children. *Child Dev* 2015;86 (1):303-9. .
244. Radtke KM, Ruf M, Gunter HM, Dohrmann K, Schauer M, Meyer A, Elbert T. Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Transl Psychiatry* 2011;1(7):e21.
245. van der Knaap LJ, Riese H, Hudziak JJ, Verbiest MM, Verhulst FC, Oldehinkel A, van Oort FV. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation following stressful events between birth and adolescence. The TRAILS study. *Transl Psychiatry* 2014;4:e381.
246. Mulligan CJ, D'Errico NC, Stees J, Hughes DA. Methylation changes at NR3C1 in newborns associate with maternal prenatal stress exposure and newborn birth weight. *Epigenetics* 2012;7(8):853-7.
247. Stroud LR, Papandonatos GD, Rodriguez D, McCallum M, Salisbury AL, Phipps MG et al. Maternal smoking during pregnancy and infant stress response: test of a prenatal programming hypothesis. *Psychoneuroendocrinology* 2014;48:29-40.
248. Hogg K, Blair JD, McFadden DE, von Dadelszen P, Robinson WP. Early onset pre-eclampsia is associated with altered DNA methylation of cortisol-signalling and steroidogenic genes in the placenta. *PLoS One* 2013;8(5):e62969.

249. Bosmans G, Young JF, Hankin BL. NR3C1 methylation as a moderator of the effects of maternal support and stress on insecure attachment development. *Dev Psychol* 2018; 54(1):29-38.
250. Schür RR, Boks MP, Rutten BPF, Daskalakis NP, de Nijs L, van Zuiden M et al. Longitudinal changes in glucocorticoid receptor exon 1F methylation and psychopathology after military deployment. *Transl Psychiatry* 2017; 7(7):e1181.
251. Perroud N, Rutembesa E, Paoloni-Giacobino A, Mutabaruka J, Mutesa L, Stenz L et al. The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: epigenetics and biology of the HPA axis. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15 (4):334-45.
252. Vukojevic V, Kolassa IT, Fastenrath M, Gschwind L, Spalek K, Milnik A et al. Epigenetic modification of the glucocorticoid receptor gene is linked to traumatic memory and post-traumatic stress disorder risk in genocide survivors. *J Neurosci* 2014; . 34:10274-84.,
253. Yehuda R, Flory JD, Bierer LM, Henn-Haase C, Lehrner A, Desarnaud F et al. Lower methylation of glucocorticoid receptor gene promoter 1F in peripheral blood of veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2015;77(4):356-64.
254. Labonté B, Azoulay N, Yerko V, Turecki G, Brunet A. Epigenetic modulation of glucocorticoid receptors in posttraumatic stress disorder. *Transl Psychiatry* 2014;4:e368.
255. Rief W, Pilger F, Ihle D, Bosmans E, Egyed B, Maes M. Immunological differences between patients with major depression and somatization syndrome. *Psychiatry Res* 2001; 105 (3): 165-174.
256. Rief W, Pilger F, Ihle D, Verkerk R, Scharpe S, Maes M. Psychobiological aspects of somatoform disorders: contributions of monoaminergic transmitter systems. *Neuropsychobiology*. 2004;49(1):24-9.
257. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301: 2462–71.
258. Heim C, Nater UM, Maloney E, Boneva R, Jones JF, Reeves WC. Childhood trauma and risk for chronic fatigue syndrome: association with neuroendocrine dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66: 72–80. .
259. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30: 1010–1016.
260. Pukhalsky AL, Shmarina GV, Alioshkin VA, Sabelnikov A. HPA axis exhaustion and regulatory T cell accumulation in patients with a functional somatic syndrome: recent view on the problem of Gulf War veterans. *J Neuroimmunol*. 2008; 196(1-2): 133-138.

261. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress, *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8(4):383–395.
262. Mc Lean M, Bisits A, Davies J. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1995;1:460–463. .
263. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T. Developmental plasticity and human health. *Nature* 2004;430:419–421. .
264. Field T. Prenatal depression effects on early development:a review. *Infant Behav Dev* 2011;34: 1–14. .
265. Glover V, O’Connor TG, O’Donnell K. Prenatal stres and the programming of the HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;35: 17–22.
266. Brand SR, Brennan PA, Newport DJ. The impact of maternal childhood abuse on maternal and infant HPA axis function in the postpartum period. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35: 686–693.
267. Frodl T. Do (epi)genetics impact the brain in functional neurologic disorders? *Handbook of Clinical Neurology* 2016;139:157-165.
268. Bora E. Şizofreni spektrum bozukluklarında zihin kuramı. *Türk Psikiyatri Dergisi*; 2009;20(3):269-281.
269. Brüne M, Brüne-Cohrs U. Theory of mind - evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neurosci Biobehav Res* 2006;30:437-455.
270. Sayın A, Candansayar S. Şizofrenide Zihin Kuramı. *New Symposium Journal* 2008;46(2):74-80.
271. Scholl B, Leslie Alan. Modularity, Development and Theory of Mind. *Mind Language* 1999;14(1):131-153.
272. Yıldırım EA, Kaşar M, Güdük M, Ateş E, Küçükparlak İ, Özalmete EO. Gözlerden Zihin Okuma Testi’nin Türkçe Güvenirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2011;22(3):177-86.
273. Lee L, Harkness KL, Sabbagh MA, Jacobson JA. Mental state decoding abilities in clinical depression. *J Affect Disord* 2005;86:247-58.
274. Wang YG, Wang YQ, Chen SL, Zhu CY, Wang K. Theory of mind disability in major depression with or without psychotic symptoms:a componential view. *Psychiatry Res* 2008;161:153–161.
275. Harkness K, Washburn D, Theriault JE, Lee L, Sabbagh MA. Maternal history of depression is associated with enhanced theory of mind in depressed and non depressed adult women. *Psychiatry Res* 2011;189:91–96.
276. Nejati V, Zabihzadeh A, Maleki G, Tehranchi A. Mind reading and mindfulness deficits in patients with major depression disorder. *Proc Soc Behav Sci* 2012;32:431–437.

277. Moriguchi Y, Ohnishi T, Lane RD, Maeda M, Mori T, Nemoto K et al. Impaired self-awareness and theory of mind: an fMRI study of mentalizing in alexithymia. *Neuroimage* 2006;32(3):1472-82.
278. Erkić M, Bailer J, Fenske SC, Schmidt SNL, Trojan J, Schröder A et al. Impaired emotion processing and a reduction in trust in patients with somatic symptom disorder. *Clin Psychol Psychother* 2018;25(1):163-172.
279. Pedrosa Gil F, Ridout N, Kessler H, Neuffer M, Schoechlin C, Traue HC, Nickel M. Facial emotion recognition and alexithymia in adults with somatoform disorders. *Depress Anxiety* 2009;26(1):E26-33.
280. Beck T, Breuss M, Kumnig M, Schussler G. The first step is the hardest- Emotion recognition in patients with somatoform disorders. *Z Psychosom Med Psychother* 2013;59(4):385–390.
281. Schönenberg M, Mares L, Smolka R, Jusyte A, Zipfel S, Hautzinger M. Facial affect perception and mentalizing abilities in female patients with persistent somatoform pain disorder. *Eur J Pain*. 2014;18(7):949-56. .
282. Subic-Wrana C, Bruder S, Thomas W, Lane RD, Köhle K. Emotional awareness deficits in inpatients of a psychosomatic ward: a comparison of two different measures of alexithymia. *Psychosom Med* 2005; 67(3):483-9.
283. Hentze C, Walter H, Schramm E, Drost S, Schoepf D, Fangmeier T et al. Functional Correlates of childhood maltreatment and symptom severity during affective theory of mind tasks in chronic depression. *Psychiatry Res* 2016;250:1-11.
284. Bernstein DP, Fink L. *Childhood Trauma Questionnaire: A retrospective self-report manual* San Antonio, TX: The Psychological Corporation 1998.
285. Şar V, Öztürk E, İkikardeş E. Çocukluk çağı ruhsal travma ölçeğinin türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(4):1054-63.
286. Bagby RM, Parker JDA, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale-I Item selection and cross validation of the factor structure. *J Psychosom Res* 1994; 38: 23-32. .
287. Güleç H, Köse S, Güle. M, Çıtak S, Evren C, Borckardt J, Sayar K. Reliability and factorial validity of the Turkish version of the 20-item Toronto alexithymia scale. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2009;19:3. .
288. Güleç H, Yenel A. 20 Maddelik Toronto Aleksitimi Ölçeği Türkçe Uyarlamasının Kesme Noktalarına Göre Psikometrik Özellikleri. *Klinik Psikiyatri* 2010;13:108-112 .
289. Montgomery S, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.

290. Özer S, Demir B, Tuğal Ö, Kabakçı E, Yazıcı M. Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: Değerlendiriciler Arası Güvenilirlik ve Geçerlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;12(3):185-194.
291. Torun F, Önder ME, Torun SD. Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği Türkçe versiyonunun özgüllüğü ve duyarlılığı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2002; 10 (3): 229-234.
292. Dağ İ. Belirti Tarama Listesi (SCL-90-R)'nin Üniversite Öğrencileri İçin Gübenirliği ve Geçerliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1991;2 (1):5-12.
293. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The “reading the mind in the eyes” test revised version: A study with normal adults and adults with Asperger’s Syndrome or high functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2001;42:.
294. Kirmayer LJ. Cultural variations in the response to psychiatric disorders and emotional distress. *Soc Sci Med* 1989;29:327-39. .
295. Rizvi SJ, Cyriac A, Grima E, Tan M, Lin P, Gallagher LA et al. Depression and employment status in primary and tertiary care settings. *Can J Psychiatry*. 2015;60(1):14-22.
296. Freeman A, Tyrovolas S, Koyanagi A, Chatterji S, Leonardi M, Ayuso-Mateos JL et al. The role of socio-economic status in depression: results from the COURAGE (aging survey in Europe). *BMC Public Health*. 2016;16(1):1098.
297. Jang SN, Kawachi I, Chang J, Boo K, Shin HG, Lee H, Cho SI. Marital status, gender, and depression: analysis of the baseline survey of the Korean Longitudinal Study of Ageing (KLoSA). *Soc Sci Med*. 2009;69(11):1608-15. .
298. Moen P. A life course perspective on retirement, gender, and well-being. *Journal of Occupational Health Psychology* 1996;1(2):131–144. .
299. Kaya B, Kaya M. 1960’lardan günümüze depresyonun epidemiyolojisi: Tarihsel bir bakış. *Klinik Psikiyatri* 2007;10(6):3-10.
300. Lipowski ZJ. Somatization and depression. *Psychosomatics* 1990; 31:13-21. .
301. Bibring, E. The mechanism of depression. In P. Greenacre (Ed.), *Affective disorders; psychoanalytic contributions to their study*. Oxford, England: International Universities Press 1953;13-48.
302. Özen M, Serhadlı N, Türkcan A, Ülker G. Depresyon ve anksiyete bozukluklarında somatizasyon. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010;23:60-65.
303. Sifneos PE. Alexithymia: Past and present. *Am J Psychiatry* 1996;153:137-42. .
304. Wolff H. The concept of alexithymia and the future of psychosomatic research. *Psychother Psychosom* 1977;28:376-88. .

305. Dovran A, Winje D, Øverland S, Arefjord K, Hansen A, Waage L. Childhood maltreatment and adult mental health. *Nord J Psychiatry* 2016;70(2):140-5. .
306. Özkorumak E, Güleç H, Köse S, Borckardt J, Sayar K. Depresyon Hastalarında Tıp Dışı Yardım Arama Davranışı: Aleksitimi Bir Etken Olabilir Mi? *Klinik Psikiyatri* 2006; 9 (4): 161-169.
307. Rasmussen NH, Agerter DC, Colligan RC, Baird MA, Yunghans CE, Cha SS. Somatisation and alexithymia in patients with high use of medical care and medically unexplained symptoms. *Ment Health Fam Med* 2008;5:139–148. .
308. Lundh L-G, Simonsson-Sarnecki M. Alexithymia, emotion, and somatic complaints. *J Pers* 2001;69:483–510. .
309. Honkalampi K, Koivumaa-Honkanena H, Lehto SM, Hintikka J, Haatainen K, Rissanen T, Viinamäki H. Is alexithymia a risk factor for major depression, personality disorder or alcohol use disorders? A prospective population-based study. *J Psychosom Res* . 2010;68:269-273.
310. Salminen JK, Saarijarvi S, Toikka T, Kauhanen J, Aärelä E. Alexithymia behaves as a personality trait over a 5-year period in Finnish general population. *J Psychosom Res* 2006; 61:275-278.
311. Marchesi C, Bertoni S, Cantoni A, Maggini C. Is alexithymia a personality trait increasing the risk of depression? A prospective study evaluating alexithymia before, during and after a depressive episode. *Psychol Med* 2008; 38:1717-1722.
312. Saarijarvi S, Salminen JK, Toikka TB. Alexithymia and depression: a 1-year follow-up study in outpatients with major depression. *J Psychosom Res* 2001; 51:729-733. .
313. Bankier B, Aigner M, Bach M. Alexithymia in DSM-IV disorder: comparative evaluation of somatoform disorder, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, and depression. *Psychosomatics*. 2001;42(3):235-40.
314. MacLean PD. Psychosomatic disease and the “visceral brain”:Recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic Medicine* 1949;11(6):338–353.
315. Lane R, Hsu C, Locke D, Ritenbaugh C, Stonnington C. Role of theory of mind in emotional awareness and alexithymia: Implications for conceptualization and measurement. *Consc Cog* 2015;33:398-405.
316. Shin NY, Kang DH, Jang JH, Park SY, Hwang JY, Kim SN et al. Impaired recognition of social emotion in patients with complex regional pain syndrome. *J Pain* 2013;14(11):1304-9.
317. Philips ML. Understanding the neurobiology of emotion perception: implications for psychiatry. *Br J Psychiatry* 2003;182:190-2.

318. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J. Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia*. 2007;45(13):3054-67.
319. Kole MH, Czeh B, Fuchs E. Homeostatic maintenance in excitability of tree shrew hippocampal CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Hippocampus* 2004;14: 742–751. .
320. Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry* 2002;17 (Suppl 3): 306–310.
321. Vangeel EB, Kempke S, Bakusic J, Godderis L, Luyten P, Van Heddegem L et al. Glucocorticoid receptor DNA methylation and childhood trauma in chronic fatigue syndrome patients. *J Psychosom Res* 2018;104:55-60. .
322. Vangeel E, Van Den Eede F, Hompes T, Izzi B, Del Favero J, Moorkens G et al. Chronic Fatigue Syndrome and DNA Hypomethylation of the Glucocorticoid Receptor Gene Promoter 1F Region: Associations With HPA Axis Hypofunction and Childhood Trauma. . s.l. : *Psychosom Med* 2015 ;77(8):853-62.
323. Alkan Härtwig E, Aust S, Heuser I. HPA system activity in alexithymia: a cortisol awakening response study. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(10):2121-6. .
324. Golier JA, Caramanica K, Michaelides AC, Makotkine I, Schmeidler J, Harvey PD, Yehuda R. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of mifepristone in Gulf War veterans with chronic multisymptom illness. *Psychoneuroendocrinology* 2016;. 64:22-30.

EKLER

EK-1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı-Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Medeni durum: evli – bekar – dul–boşanmış

Çocuk: yok – var (sayı:....)

Yaşadığı yer/Birlikte yaşadığı kişiler:

Eğitim düzeyi: ... yıl

okuryazar değil –okuryazar – ilköğretim – lise - üniversite

Meslek:

çalışıyor – öğrenci – emekli-çalışmıyor

Geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsü:

İlk psikiyatri başvuru yaşı:

Hastanede yatış sayısı:

Ek tıbbi hastalık:

Alkol, madde ve sigara kullanımı:

Birinci derece yakınında psikiyatrik hastalık öyküsü:

Daha önce kullandığı psikiyatrik ilaçlar:

Şu anda kullandığı ilaçlar:

EK-2

MONTGOMERY VE ÅSBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (M.Å.D.R.S.)

Değerlendirme, belirtilere ilişkin daha açık uçlu sorulardan başlayarak, ayrıntılı olanlara doğru ilerleyen şiddetin kesin bir şekilde derecelendirilmesini sağlayan soruların sorulduğu bir klinik görüşmeye dayanmalıdır. Ölçümü yapan, ölçümün tanımlanan ölçek basamaklarında mı (0-2-4-6), yoksa bu basamakların arasında mı (1-3-5) derecelendirileceğine karar vermelidir. Ölçekteki maddelere göre derecelendirilemeyen bir depresif hastayla karşılaşmanın çok seyrek olabileceğini hatırd tutmak önemlidir. Eğer hastadan kesin yanıtlar alınamıyorsa, değerlendirme alışılabilen klinik uygulamalardaki gibi, tüm ilgili ipuçları ve diğer kaynaklardan edinilen bilgiler temel alınarak yapılmalıdır. Ölçek, ölçümler arasındaki herhangi bir zaman aralığı için kullanılabilir; değerlendirme haftada bir ya da farklı süreler için yapılabilir, ancak bu süre mutlaka kaydedilmelidir.

I. GÖRÜNEN KEDER

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine,yeis, hüzün ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır).

Derinliğine ve neşeleneleme derecesine göre derecelendiriniz.

- 0 Kederli değil
- 1
- 2 Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
- 3
- 4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.
- 5
- 6 Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizdir.

II. İFADE EDİLEN KEDER

Görünüşe yansıyan veya yansımasın, ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da

yardıml edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir. Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

- 0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.
- 1
- 2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.
- 3
- 4 Yaygın keder ve hüzün. Duygu durumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.
- 5
- 6 Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da ümitsizlik.

III. İÇSEL GERĐNLIK

İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telaştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik. Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

- 0 Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.
- 1
- 2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.
- 3
- 4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.
- 5
- 6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. UYKUDA AZALMA

Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.

- 0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.
- 1
- 2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.
- 3
- 4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.
- 5
- 6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İŞTAH AZALMASI

İyi olduğu zamana göre iştah azalması. Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

- 0 Normal ya da artmış iştah.
- 1
- 2 İştah biraz azalmıştır.
- 3
- 4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.
- 5
- 6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

Kişinin düşüncelerini toplamasındaki güçlüklerden, iş gücü görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

- 0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.
- 1

- 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.
- 3
- 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.
- 5
- 6 Büyük güçlükle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

- 0 Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
- 1
- 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.
- 3
- 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
- 5
- 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yardımsız yapamaz.

VIII. HİSSEDEMEME

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması. Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

- 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.
- 1
- 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.
- 3
- 4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.
- 5
- 6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

Suçluluk, aşağılık duyguları, kendini kınama, günahkarlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları

- 0 Kötümser düşünceler yoktur.
- 1
- 2 Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.
- 3

4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.

5

6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkarlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

Hayatın yaşanmaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma. İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.

1

2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.

3

4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri sıkır ve intiharı olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.

5

6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.

EK-3

ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI ÖLÇEĞİ *

Sorulara nasıl yanıt verilecek?

Bu sorular **çocukluğunuzda ve ilk gençliğinizde (20 yaşından önce)** başınıza gelmiş olabilecek bazı olaylar hakkındadır. Her bir soru için sizin durumunuza uyan rakamı daire içersine alarak işaretleyiniz. Sorulardan bazıları özel yaşamınızla ilgilidir; lütfen elinizden geldiğince gerçeğe uygun yanıt veriniz. Yanıtlarınız gizli tutulacaktır.

	Hiç bir zaman	Nadiren	Zaman zaman	Sıklıkla	Çok sık olarak
Çocukluğumda yada ilk gençliğimde...					
1. Yeterli yemek bulamazdım.	1	2	3	4	5
2. Ailedekiler bana "salak", "beceriksiz" yada "tipsiz" gibi sıfatlarla seslenirlerdi.	1	2	3	4	5
3. Anne ve babam ailelerine bakamayacak kadar sıklıkla sarhoş olur yada uyuşturucu alırlardı.	1	2	3	4	5
4. Ailemde önemli ve özel biri olduğum duygusunu hissetmeme yardımcı olan birisi vardı.	1	2	3	4	5
5. Kirli giysiler içersinde dolaşmak zorunda kalırdım.	1	2	3	4	5
6. Sevdiğimi hissediyordum.	1	2	3	4	5
7. Ana babamın benim doğmuş olmamı istemediklerini düşünüyordum.	1	2	3	4	5
8. Ailemden birisi bana öyle kötü vurmuştu ki doktora yada hastaneye gitmem gerekmişti.	1	2	3	4	5
9. Ailedekiler bana o kadar şiddetle vuruyorlardı ki vücudumda morartı yada sıyrıklar oluyordu.	1	2	3	4	5
10. Kayış, sopa, kordon yada başka sert bir cisimle vurularak cezalandırılıyordum.	1	2	3	4	5
11. Ailemde başka türlü olmasını istediğim bir şey yoktu.	1	2	3	4	5
12. Ailedekiler birbirlerine karşı saygılı davranırlardı.	1	2	3	4	5
13. Ailedekiler bana kırıcı yada saldırganca sözler söylerlerdi.	1	2	3	4	5
14. Vücutça kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.	1	2	3	4	5
15. Ailedekiler beni her türlü kötülükten korumaya çalışırlardı.	1	2	3	4	5
16. Bana o kadar kötü vuruluyor yada dövülüyordum ki öğretmen, komşu yada bir doktorun bunu fark ettiği oluyordu.	1	2	3	4	5
17. Ailemde birisi benden nefret ederdi.	1	2	3	4	5

18. Ailedekiler kendilerini birbirlerine yakın hissederlerdi.	1	2	3	4	5
19. Birisi bana cinsel amaçla dokundu yada kendisine dokunmamı istedi.	1	2	3	4	5
20. Kendisi ile cinsel temas kurmadığım takdirde beni yaralamakla yada benim hakkımda yalanlar söylemekle tehdit eden birisi vardı.	1	2	3	4	5
21. Çocukluğum mükemmeldi.	1	2	3	4	5
22. Birisi beni cinsel şeyler yapmaya yada cinsel şeylere bakmaya zorladı.	1	2	3	4	5
23. Birisi bana cinsel tacizde bulundu.	1	2	3	4	5
24. Duygusal bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.	1	2	3	4	5
25. Benim ailem dünyanın en iyisiydi.	1	2	3	4	5
26. Cinsel bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.	1	2	3	4	5
27. Ailem benim için bir güç ve destek kaynağı idi.	1	2	3	4	5
28. Gerektiği halde doktora götürülmezdim.	1	2	3	4	5

* İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Klinik Psikoterapi Birimi

TAÖ-20
Toronto Aleksitimi Ölçeği

Lütfen aşağıdaki maddelerin sizi ne ölçüde tanımladığını işaretleyiniz.

Hiçbir zaman (1),....., Her zaman (5) olacak şekilde bu maddelere puan veriniz.

	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
1- Ne hissettiğimi çoğu kez tam olarak bilemem.....	1	2	3	4	5
2- Duygularım için uygun kelimeleri bulmak benim için zordur.....	1	2	3	4	5
3- Bedenimde doktorların dahi anlamadığı hisler oluyor.....	1	2	3	4	5
4- Duygularımı kolayca tarif edebilirim.....	1	2	3	4	5
5- Sorunları yalnızca tarif etmektense onları çözümlenmeyi yeğlerim.....	1	2	3	4	5
6- Keyfim kaçtığımda, üzgün mü, korkmuş mu yoksa kızgın mı olduğumu bilemem.....	1	2	3	4	5
7- Bedenimdeki hisler kafamı karıştırır.....	1	2	3	4	5
8- Neden öyle sonuçlandığımı anlamaya çalışmaksızın, işleri olurlarına bırakmayı yeğlerim.....	1	2	3	4	5
9- Tam olarak tanımlayamadığım duygularım var.....	1	2	3	4	5
10- İnsanların duygularını tanıması gerekir.....	1	2	3	4	5
11- İnsanlar hakkında ne hissettiğimi tarif etmek bana zor geliyor.....	1	2	3	4	5
12- İnsanlar duygularımı kolayca tarif etmemi isterler.....	1	2	3	4	5
13- İçimde ne olup bittiğini bilmiyorum.....	1	2	3	4	5
14- Çoğu zaman neden kızgın olduğumu bilmem.....	1	2	3	4	5
15- İnsanlarla, duygularından çok günlük uğraşları hakkında konuşmayı yeğlerim.....	1	2	3	4	5
16- Psikolojik dramalar yerine eğlendirici programlar izlemeyi yeğlerim.....	1	2	3	4	5
17- İçimdeki duyguları yakın arkadaşlarıma bile açıklamak bana zor gelir.....	1	2	3	4	5
18- Sessizlik anlarında dahi, kendimi birisine yakın hissedebilirim.....	1	2	3	4	5
19- Kişisel sorunlarımı çözerken duygularımı incelemeyi yararlı bulurum.....	1	2	3	4	5
20- Film veya oyunlarda gizli anlamlar aramak, onlardan alınacak hazzı azaltır.....	1	2	3	4	5

TAS değerlendirilmesi

TAS-A(Duygularımı tanıma zorluğu): 1, 3, 6, 7, 9, 13, 14...(7 madde)

TAS-B(Duygularımı ifade etme zorluğu): 2, 4(ters), 11, 12, 17...(5 madde)

TAS-C(Duygularımı ifade etme zorluğu): 5(ters), 8, 10(ters), 15, 16, 18(ters), 19(ters), 20...(8 madde)

SCL-90-R
(psikolojik belirti tarama listesi)

ADI, SOYADI:..... YAŞ: CİNSİYETİ(E/K): MESLEĞİ:

AÇIKLAMA: Aşağıda zaman zaman herkeste olabilecek yakınmaların ve sorunların bir listesi vardır. Lütfen her birini dikkatle okuyunuz. Sonra bu durumun bu gün de dahil olmak üzere son üç ay içerisinde sizi ne ölçüde huzursuz ve tedirgin ettiğini gösterilen şekilde numaralandırarak işaretleyiniz.

Hiç : 0 Örnek: 1. (2) Baş ağrısı
Çok az : 1
Orta derecede : 2
Oldukça fazla : 3
İleri derecede : 4

1. () Baş ağrısı
2. () Sinirlilik ya da içinin titremesi
3. () Zihinden atamadığımız tekrarlayan, hoş gitmeyen düşünceler
4. () Baygınlık ya da baş dönmesi
5. () Cinsel arzu ve ilginin kaybı
6. () Başkaları tarafından eleştirilme duygusu
7. () Herhangi bir kimsenin düşüncelerinizi kontrol edebileceği fikri
8. () Sorunlarınızdan pek çoğu için başkalarının suçlanması gerektiği duygusu
9. () Olayları anımsamada güçlük
10. () Dikkatsizlik ya da sakarlıkla ilgili düşünceler
11. () Kolayca gücenme, rahatsız olma hissi
12. () Göğüs ya da kalp bölgesinde ağrılar
13. () Caddelerde veya açık alanlarda korku hissi
14. () Enerjinizde azalma veya yavaşlama hali
15. () Yaşamınızın sonlanması düşünceleri
16. () Başka kişilerin duymadıkları sesleri duyma
17. () Titreme
18. () Çoğu kişiye güvenilmemesi gerektiği hissi
19. () İştah azalması
20. () Kolayca ağlama
21. () Karşı cinsten kişilerle utangaçlık ve rahatsızlık hissi
22. () Tuzağa düşürülmüş veya yakalanmış olma hissi
23. () Bir neden olmaksızın aniden korkuya kapılma
24. () Kontrol edilemeyen öfke patlamaları
25. () Evden dışarı yalnız çıkma korkusu
26. () Olanlar için kendisini suçlama
27. () Belin alt kısmında ağrılar
28. () İşlerin yapılmasında erteleme duygusu
29. () Yalnızlık hissi
30. () Karamsarlık hissi
31. () Her şey için çok fazla endişe duyma
32. () Her şeye karşı ilgisizlik hali
33. () Korku hissi
34. () Duygularınızın kolayca incitilebilmesi hali
35. () Diğer insanların sizin özel düşüncelerinizi bilmesi
36. () Başkalarının sizi anlamadığı veya hissedemeyeceği duygusu
37. () Başkalarının sizi sevmediği ya da dostça olmayan davranışlar gösterdiği hissi
38. () İşlerin doğru yapıldığından emin olmak için çok yavaş yapmak

39. () Kalbin çok hızlı çarpması
40. () Bulantı ve midede rahatsızlık hissi
41. () Kendini başkalarından aşağı görme
42. () Adale (kas) ağrıları
43. () Başkalarının sizi gözlediği veya hakkınızda konuştuğu hissi
44. () Uykuya dalmada güçlük
45. () Yaptığımız işleri bir ya da birkaç kez kontrol etme
46. () Karar vermede güçlük
47. () Otobüs, tren, metro gibi araçlarla yolculuk etme korkusu
48. () Nefes almada güçlük
49. () Soğuk veya sıcak basması
50. () Sizi korkutan belirli uğraş, yer veya nesnelere kaçınma durumu
51. () Hiç bir şey düşünmeme hali
52. () Bedeninizin bazı kısımlarında uyuşma, karıncalanma olması
53. () Boğazımıza bir yumru takınmış hissi
54. () Gelecek konusunda ümitsizlik
55. () Düşüncelerinizi bir komuya yoğunlaştırmada güçlük
56. () Bedeninizin çeşitli kısımlarında zayıflık hissi
57. () Gerginlik veya coşku hissi
58. () Kol ve bacaklarda ağırlık hissi
59. () Ölüm ya da ölme düşünceleri
60. () Aşırı yemek yeme
61. () İnsanlar size baktığı veya hakkınızda konuştuğu zaman rahatsızlık duyma
62. () Size ait olmayan düşüncelere sahip olma
63. () Bir başkasına vurmak, zarar vermek, yaralamak dürtülerinin olması
64. () Sabahın erken saatlerinde uyanma
65. () Yılanma, sayma, dokunma, gibi bazı hareketleri yineleme hali
66. () Uykuda huzursuzluk, rahat uyuyamama
67. () Bazı şeyleri kırıp dökme hissi
68. () Başkalarının paylaşıp kabul etmediği inanç ve düşüncelerin olması
69. () Başkalarının yanında kendini çok sıkılgan hissetme
70. () Çarşı, sinema gibi kalabalık yerlerde rahatsızlık hissi
71. () Her şeyin bir yük gibi görünmesi
72. () Dehşet ve panik nöbetleri
73. () Toplum içinde yer, içerken huzursuzluk hissi
74. () Sık sık tartışmaya girme
75. () Yalnız bırakıldığımızda sinirlilik hali
76. () Başkalarının sizi başarılarınız için yeterince takdir etmediği duygusu
77. () Başkalarıyla birlikte olunan durumlarda bile yalnızlık hissetme
78. () Yerinizde duramayacak ölçüde rahatsızlık hissetme
79. () Değersizlik duygusu
80. () Size kötü bir şey olacağını hissi
81. () Bağırma ya da eşyaları fırlatma
82. () Topluluk içinde bayılacağımız korkusu
83. () Eğer izin verirsiniz insanların sizi sömüreceği duygusu
84. () Cinsiyet konusunda sizi çok rahatsız eden düşüncelerin olması
85. () Günahlarınızdan dolayı cezalandırılmamız gerektiği düşüncesi
86. () Korkutucu türden düşünce ve hayaller
87. () Bedeninizde ciddi bir rahatsızlık olduğu düşüncesi
88. () Başka bir kişiye karşı asla yakınlık duymama
89. () Suçluluk duygusu
90. () Aklınızda bir bozukluğun olduğu düşüncesi

EK-6

GÖZLERDEN ZİHİN OKUMA TESTİ (Test sayfası)

test

kıskanç

paniklemiş



kibirli

nefret dolu

GÖZLERDEN ZİHİN OKUMA TESTİ (Cevap sayfası)

Doğum tarihi.....

Tarih.....

Eğitim durumu / mesleği.....

T kiskanç	paniklemiş	kibirli	nefret dolu
1 neşeli	teselli eden	rahatsız	sıkılmış
2 korkmuş	üzüntülü	kibirli	kızgın
3 şakacı	telaşlı	arzulu	ikna olmuş
4 şakacı	ısrarcı	keyifli	gevşemiş
5 rahatsız	iğneleyici	endişeli	arkadaş canlısı
6 donakalmış	hayal kuran	sabırsız	diken üstünde
7 özür dileyen	arkadaş canlısı	tedirgin	şevksiz
8 kötümser	rahatlamış	utangaç	heyecanlı
9 kızgın	düşmanca	dehşete düşmüş	zihni meşgul
10 temkinli	ısrarcı	sıkılmış	donakalmış
11 korkmuş	keyifli	pişman	işveli
12 aldırılmaz	mahcup	şüpheli	şevksiz
13 kararlı	bekleyen	tehditkar	utangaç
14 rahatsız	hayal kırıklığına uğramış	keyifsiz	suçlayıcı
15 mütefekkir	telaşlı	cesaret veren	keyifli
16 rahatsız	düşünceli	cesaret veren	cana yakın
17 şüphelenmiş	şefkatli	neşeli	donakalmış
18 kararlı	keyifli	donakalmış	sıkılmış
19 baskınarkadaş canlısı		suçlu	dehşete düşmüş
20 zihni meşgul	minnettar	ısrarcı	yalvaran
21 memnun	özür dileyen	küstah	ilgili
22 tereddütlü	rahatsız	heyecanlı	düşmanca
23 diken üstünde	utangaç	düşmanca	gergin
24 şakacı	temkinli	kibirli	güven verici
25 merak eden	şakacı	şefkatli	memnun
26 sabırsız	donakalmış	rahatsız	dalgın
27 minnettar	işveli	düşmanca	hayal kırıklığına uğramış
28 utanmış	kendinden emin	şakacı	şevksiz
29 ciddi	utanmış	şaşırmış	diken üstünde
30 mahcup	suçlu	hayal kuran	kaygılı
31 donakalmış	hayrete düşmüş	güvenilmez	korkmuş
32 utanmış	sinirli	kuşkucu	kararsız

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

(Çalışma grubu için)

“Bedensel belirti bozukluğu olan hastalarda epigenetik değişiklikler, duygu tanıma ve ifade becerisi ile travmatik yaşantıların ilişkisi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

- **Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Bu çalışmada Bedensel belirti bozukluğu olan hastalarda epigenetik değişiklikler, duygu tanıma ve ifade becerisi ile travmatik yaşantıların ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Literatürde bedensel belirti bozukluğu olan hastalarda glikokortikoid reseptör geni (Nr3c1) metilasyonunu ve bunların duygu tanıma ve ifade becerisi ile travmatik yaşantıların ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Araştırmada yer alması için öngörülen süre yaklaşık en az 30 dakika en fazla 90 dakikadır.

Araştırmada 150 kişinin katılımı planlanmıştır. Araştırma Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ile Tıbbi Genetik Anabilim Dallarında yapılacaktır.

- **Bu çalışmaya katılmamı mı?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalaranız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

- **Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?**

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, kolunuzdan 2 ml (1 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kandan elde edilecek DNA örneklerinde Nr3c1 geninin metilasyon durumları belirlenecektir.

- **Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?**

Çalışmamız daha çok araştırma amaçlıdır. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar, hastalığın önemini daha iyi anlamamıza ve nedenleri ile ilgili daha detaylı bilgi edinmemize yarayacak, dolayısıyla başka hastaların yararına kullanılabilir.

- **Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

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

- **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Araştırmacı kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmacı tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

- **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI :

GÖREVİ :

TELEFON :

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

..... Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr. tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

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

- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.**
- Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim).**

- c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmalim nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
- d. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
- e. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- f. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Bilgilendiren Araştırmacı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-8

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ
(Sağlıklı kontrol grubu için)

Doç. Dr. Gülfizar Varma'nın sorumlu araştırmacısı olduğu, "Bedensel belirti bozukluğu olan hastalarda epigenetik değişiklikler, duygu tanıma ve ifade becerisi ile travmatik yaşantıların ilişkisi" isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmanın amacı Bedensel belirti bozukluğu olan hastalarda epigenetik değişiklikler, duygu tanıma ve ifade becerisi ile travmatik yaşantıların ilişkisini araştırmak ve hastalığın nedenlerini daha iyi anlamaktır.

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerden 2 ml (1 tüp) kan alınmasına gereksinim vardır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Bu çalışmaya, "**sağlıklı kontrol grubu**" olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek şey, 1 kez 2 ml kan vermenizdir.

Vereceğiniz kanda, Nr3c1 geninin metilasyon durumları araştırılacaktır. Araştırmacılarınız sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir.

(Katılımcının Beyanı)

..... Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr..... tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla "sağlıklı kontrol grubu" olarak, kez, ml kan vermeyi ve/veya işlemi kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih: