

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

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUKTA HİSTON  
MODİFİKASYONU, ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI VE  
MİZAÇ ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ESEN ÇİMEN**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. FİGEN ÇULHA ATEŞCİ**

**DENİZLİ – 2020**

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

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUKTA HİSTON  
MODİFİKASYONU, ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI VE  
MİZAÇ ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ESEN ÇİMEN**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. FİGEN ÇULHA ATEŞÇİ**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 13.03.2019 tarih ve 2019TIPF005 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ – 2020**

Prof.Dr. Figen Çulha Ateşci danışmanlığında Dr. Esen Çimen tarafından yapılan “Major Depresif Bozuklukta Histon Modifikasyonu, Çocukluk Çağı Travmaları ve Mizaç Özellikleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması” başlıklı tez çalışması 27/01/2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ

ÜYE: Prof. Dr. Ömer AYDEMİR

ÜYE: Prof.Dr. Gülfizar SÖZERİ VARMA

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım  
12.03.2020

Prof. Dr.  
Osman AİFTA:  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım ve tez hazırlama sürecinde, desteği ve emeğini her zaman hissettiğim danışmanım Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ'ye; tez çalışmamın tamamlanmasında emeği geçen Prof. Dr. Demet AKIN ve Prof. Dr. Hülya AYBEK'e;

Tıp eğitimim ve psikiyatri eğitimim süresince hekimlik becerileri ve deneyimlerini örnek aldığım, varlıklarıyla aile sıcaklığı duygusu yaşatan hocalarım; Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU, Prof. Dr. Osman ÖZDEL, Prof. Dr. Gülfizar SÖZERİ VARMA, Prof. Dr. Selim TÜMKAYA, Doç. Dr. Ayşenur İNCİ KENAR, Dr. Öğr. Ü. Tuğçe TOKER UĞURLU, Dr. Öğr. Ü. Bengü YÜCENS ve Dr. Öğr. Ü. Osman Zülkif TOPAK'a;

Çalışmanın veri toplanması ve gönüllülerden kan alınması aşamasındaki destek ve emekleri için, tüm asistan arkadaşlarıma, başta Kıymet SARIÇAY olmak üzere tüm Psikiyatri Hastanesi hemşireleri, personelleri, Aylin EKŞİ ve Funda PEKER başta olmak üzere sekreterlerimize; istatistiksel analizler konusunda yardımları için Dr. Öğr. Ü. Hande ŞENOL'a;

Çok şey paylaştığım, tezimin çeşitli aşamalarındaki yardımlarından dolayı minnettar olduğum, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım başta Dr. Özge KARACA, Dr. Baran SİYİLİ, Dr. Dilşad BİNGÖL olmak üzere tüm asistan hekim arkadaşlarıma; kısa süre çalışmamıza rağmen, birlikte olmasak da hep yanımda hissettiğim sevgili kıdemlim Dr. Neşe ÖZTÜRK ATKAYA ve Dr. Özge GELİRGÜN'e; çocuk psikiyatri rotasyonumda birlikte çalıştığım, çok şey öğrendiğim gülyüzlü hocam Yrd. Doç. Dr. Bürge KABUKÇU BAŞAY'a ve tüm çocuk psikiyatri hocalarıma, sevgili arkadaşlarım Dr. Çiğdem TANRIVERDİ, Dr. Zeliha TARAKCIO ve Dr. Hazal MUHSİNOĞLU'na; yıllara ve yollara rağmen bağımızın hiç kopmadığı canım arkadaşlarım Nazlı Sıla ÖNER, Ukde YAĞLIOĞLU ve Dr. Ayşe Merve AYDOĞAN'a;

Hayatımın her anında varlıklarıyla güç veren, desteklerini ve sevgilerini hep yanımda hissettiğim başta annem Güler ÇİMEN, babam Mehmet Ali ÇİMEN ve kardeşim Egemen ÇİMEN olmak üzere aileme; sonsuz teşekkürler...

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	vii
TABLOLAR ÇİZELGESİ .....	viii
KISALTMALAR .....	ix
ÖZET.....	xii
SUMMARY .....	xiii
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK.....	3
Tanım .....	3
Tarihçe.....	3
Epidemiyoloji.....	6
Etiyoloji .....	7
Tanı ve Klinik Görünüm .....	19
Sağaltım.....	22
Tedaviye Dirençli Depresyon ve Kronik Depresyon Kavramları.....	25
Çocukluk Çağı Travmaları .....	25
Aleksitimi.....	27
Mizaç Özellikleri .....	28
EPİGENETİK .....	31
Major Depresif Bozuklukta Epigenetik Değişiklikler .....	33
Major Depresif Bozuklukta Histon Modifikasyonları .....	34
GEREÇ VE YÖNTEM .....	39
ÖRNEKLEM .....	39
ÇALIŞMANIN AŞAMALARI.....	40
VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	41
Sosyodemografik Veri Formu.....	41
Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) .....	41

Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (Childhood Trauma Questionnaire) .....	41
Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ).....	42
Memphis,Pisa,Paris,San Diego Mizaç Değerlendirme Anketi (TEMPS-A) .....	42
Histon Modifikasyonlarının Değerlendirilmesi .....	43
VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....	44
BULGULAR.....	46
KLİNİK ÖZELLİKLER.....	47
TEDAVİ ÖZELLİKLERİ .....	49
KLİNİK ÖLÇEK VERİLERİ .....	49
HİSTON ASETİLASYONU.....	52
KORELASYON ANALİZLERİ.....	54
TARTIŞMA .....	61
ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI .....	63
ALEKSİTİMİ.....	66
AFEKTİF MİZAÇLAR .....	69
ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI VE ALEKSİTİMİ.....	71
ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI VE ALEKSİTİMİNİN AFEKTİF MİZAÇ ÖZELLİKLERİYLE İLİŞKİSİ .....	74
HİSTON ASETİLASYONU BULGULARI.....	77
SONUÇLAR .....	85
KAYNAKLAR .....	88
EKLER.....	124

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

<b>Şekil 1.</b>	Gruplar Arası Histon Asetilasyon Düzeylerinin Karşılaştırması.	52
<b>Şekil 2.</b>	Hasta grubu (ilk atak MDB+TDD) histon asetilasyon değerlerinin dağılımının kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	53
<b>Şekil 3.</b>	MDB hasta grubunda H3K9 deasetilasyonu, mizaç ve intihar düşünceleri ilişkisinin gösterilmesi.....	81

## TABLULAR ÇİZELGESİ

<b>Tablo 1.</b>	Major Depresif Bozukluk İçin DSM-5 Tanı Ölçütleri.....	4
<b>Tablo 2.</b>	Grupların Sosyodemografik Özellikleri-1.....	45
<b>Tablo 3.</b>	Grupların Sosyodemografik Özellikleri-2.....	46
<b>Tablo 4.</b>	Hasta gruplarının Klinik Özellikleri.....	47
<b>Tablo 5.</b>	Grupların Sağlık Göstergeleri ve Soygeçmiş Özellikleri.....	47
<b>Tablo 6.</b>	Gruplar Arası Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 7.</b>	Gruplar Arası TEMPS-A Puanlarının Karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 8.</b>	Gruplar Arası ÇÇTÖ Puanlarının Karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 9.</b>	Gruplar Arası Ortalama Histon Asetilasyon Değerleri.....	51
<b>Tablo 10.</b>	Hasta Grubu (ilk atak MDB+TDD) Histon Asetilasyon Değerlerinin Karşılaştırılması.....	52
<b>Tablo 11.</b>	Sağlıklı Kontrol Grubunda Aleksitimi Düzeylerinin Eğitim Yılı ile İlişkisi .....	54
<b>Tablo 12.</b>	Tedaviye Dirençli Major Depresyon Grubu Ölçek Puanlarının İlişkisi .....	55
<b>Tablo 13.</b>	İlk Atak Major Depresyon Grubu Ölçek Puanlarının İlişkisi...	56
<b>Tablo 14.</b>	Sağlıklı Kontrol Grubu Ölçek Puanlarının İlişkisi .....	57
<b>Tablo 15.</b>	İlk Atak Major Depresyon Grubu ÇÇTÖ Puanlarının İlişkisi..	58



## KISALTMALAR

<b>5-HIAA</b>	5-hidroksi indol asetik asit
<b>5-HT</b>	5-hidroksitriptamin, serotonin
<b>5-HTTLPR</b>	Serotonin taşıyıcı gen promotor bölgesi
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik hormon
<b>BDNF</b>	Beyin kökenli nörotrofik faktör
<b>BDT</b>	Bilişsel davranışçı terapi
<b>BOS</b>	Beyin omurilik sıvısı
<b>-CH<sub>3</sub></b>	Metil grubu
<b>COMT</b>	Katekol-o-metiltransferaz
<b>CpG</b>	Sitozin-fosfat-guanin dinükleotid adacıkları
<b>CRH</b>	Kortikotropin salıverici hormon
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>ÇÇTÖ</b>	Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği
<b>DAT</b>	Dopamin taşıyıcısı
<b>DBS</b>	Derin beyin stimülasyonu
<b>DLPFK</b>	Dorsolateral prefrontal korteks
<b>DNA</b>	Deoksi ribo nükleik asit
<b>DNMT</b>	DNA metiltransferaz
<b>DSM-5</b>	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5
<b>DTT</b>	Dithiothreitol
<b>EDTA</b>	Etilendiamin tetraasetikasit
<b>EKT</b>	Elektrokonvulsif terapi
<b>g</b>	Gravite
<b>GABA</b>	Gama amino bütirik asit
<b>GR</b>	Glukokortikoid reseptörü
<b>GWAS</b>	Genom wide association, genom boyu ilişkilendirme
<b>H3</b>	Histon 3 proteini
<b>H3K9ac</b>	Histon 3 proteini 9. Pozisyondaki lizin kalıntısının asetilasyonu
<b>H3K9me2</b>	Histon 3 proteini 9. Pozisyondaki lizin kalıntısının dimetilasyonu
<b>HAM-D</b>	Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği
<b>HAT</b>	Histon asetiltransferaz

<b>HDAC</b>	Histon deasetilaz
<b>HHT</b>	Hipotalamo hipofizer tiroid
<b>HPA</b>	Hipotalamopitüiter adrenal
<b>ICD</b>	International Classification of Disease
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>K</b>	Lizin rezidüsü
<b>KMT</b>	Lizin metiltransferaz
<b>LC</b>	Locus coeruleus
<b>lincRNA</b>	Large intergenic non-coding RNA
<b>LTP</b>	Uzun dönem potansiyalizasyon
<b>MAO</b>	Monoamin oksidaz
<b>MAOI</b>	Monoamin oksidaz inhibitörü
<b>MDB</b>	Major depresif bozukluk
<b>miRNA</b>	Mikro RNA
<b>ml</b>	Mililitre
<b>mRNA</b>	Mesajcı RNA
<b>n</b>	Örnekleme sayısı
<b>NAc</b>	Nukleus accumbens
<b>ncRNA</b>	Non-coding RNA
<b>NE</b>	Norepinefrin
<b>NET</b>	Noradrenalin taşıyıcısı
<b>ng</b>	Nanogram
<b>NMDA</b>	N-methyl-D-aspartic acid
<b>°C</b>	Santigrat derece
<b>PBS</b>	Phosphate buffered saline, fosfat tamponlu salin
<b>PET</b>	Pozitron emisyon tomografi
<b>PFK</b>	Prefrontal korteks
<b>piRNA</b>	PIWI-interacting RNA
<b>RNA</b>	Ribo nükleik asit
<b>rpm</b>	Revolutions per minute (dakikada dönüş sayısı)
<b>SAM</b>	S-adenozil metiyonin
<b>SERT</b>	Serotonin taşıyıcı protein

<b>SLC6A4</b>	Serotonin taşıyıcı proteini kodlayan gen bölgesi
<b>snoRNA</b>	Small nucleolar RNA
<b>SNRI</b>	Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörü
<b>SPSS</b>	Statistical package for the social sciences
<b>SSRI</b>	Selektif serotonin geri alım inhibitörü
<b>T3</b>	Triiyodotironin
<b>T4</b>	Tiroksin
<b>TAÖ</b>	Toronto Aleksitimi Ölçeği
<b>TDD</b>	Tedaviye dirençli depresyon
<b>TEMPS-A</b>	Memphis,Pisa,Paris ve San Diego Mizaç Değerlendirme Anketi
<b>TMS</b>	Transkranyal manyetik stimülasyon
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör nekroz faktör alfa
<b>TRH</b>	Tirotropin salıveren hormon
<b>TSA</b>	Trisiklik antidepresan
<b>TSH</b>	Tiroid stimüle edici hormon
<b>TSSB</b>	Travma sonrası stres bozukluğu
<b>T-UCRs</b>	Transcribed ultraconserved regions
<b>VNS</b>	Vagal sinir stimülasyonu
<b>VTA</b>	Ventral tegmental alan
<b>WHO</b>	World Health Organisation
<b><math>\mu</math>g</b>	Mikrogram
<b><math>\mu</math>l</b>	mikrolitre

## ÖZET

### **Major Depresif Bozuklukta Histon Modifikasyonu, Çocukluk Çağı Travmaları ve Mizaç Özellikleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması**

Dr. Esen ÇİMEN

Major depresif bozukluk etiolojisinde birçok faktörün rol oynadığı, yineleme ve kronikleşme riski olan bir duygudurum bozukluğudur. Uygun tedaviye rağmen hastaların üçte biri tedaviden fayda görmemektedir. Bu çalışmada, çocukluk çağı travmaları ve ilişkili aleksitimik özelliklerin araştırılması, tedavi direnciyle ilişkili olduğu düşünülen yapısal mizaç özelliklerinin belirlenmesi, tedavi direncinde histon asetilasyon düzeylerinin rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 18-60 yaş aralığında, ilk atak MDB tanılı 20, tedaviye dirençli MDB olan 21 ve sağlıklı kontrol grubu olarak 25 katılımcı alınmıştır. Katılımcıların tümüne sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (ÇÇTÖ), Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ-20), Memphis, Pisa, Paris ve San Diego Mizaç Değerlendirme Anketi (TEMPS-A) uygulanmıştır. Ayrıca alınan periferik lenfosit örneklerinden izole edilen H3 histon proteini örneklerinde asetilasyon düzeyleri belirlenmiştir. İlk atak ve tedaviye dirençli MDB gruplarında, çocukluk çağı travmalarına maruziyet, aleksitimik özellikler, depresif ve anksiyöz mizaç özellikleri kontrollere göre daha fazla bulunmuştur. Depresif bireylerde çocukluk çağı travmaları, aleksitimik özellikler ve mizaç özellikleri birbirleriyle bağlantılı bulunmuştur. H3K9 asetilasyon düzeyleri tedavi direnci ile bağlantılı değilken, H3K9 asetilasyonunda azalma depresif mizaç, anksiyöz mizaç ve intihar düşünceleri ile ilişkili bulunmuştur. H3K9 asetilasyonunun major depresif bozuklukta kontrollere göre farklılık gösterdiği bulunmuştur. Sonuçlarımıza göre, çocukluk çağı travmaları, aleksitimi, H3K9 asetilasyonu ve afektif mizaç özellikleri MDB hastalarında sağlıklılara göre farklılık göstermekle birlikte, ilk atak ve tedaviye dirençli grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. MDB hastalarında H3K9 asetilasyonu depresyonun ağırlığı ve depresyona yatkınlıkla ilişkili olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** depresyon, aleksitimi, mizaç, travma, histon asetilasyonu

## SUMMARY

### **Research of the Relationship Between Histone Modification, Childhood Trauma and Temperament Characteristics in Major Depressive Disorder**

Dr. Esen ÇİMEN

Major depressive disorder is a mood disorder with a risk of recurrence and chronicity in which many factors play a role in its etiology. Despite the appropriate treatment, one third of the patients do not benefit from the treatment. In this study, it is aimed to investigate childhood traumas and related alexithymic features to determine the structural temperament characteristics and the role of histone acetylation levels in treatment resistance. Between the age of 18-60; 20 patients with first-episode MDD, 21 with treatment-resistant MDD and 25 healthy controls were enrolled in the study. Sociodemographic data form, Hamilton Depression Scale (HAM-D), Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), Toronto Alexithymia Scale (TAS-20), Memphis, Pisa, Paris and San Diego Temperament Assessment Questionnaire (TEMPS-A) were applied to all participants. Acetylation levels have been analysed in H3 histone protein samples isolated from peripheral lymphocyte samples. Exposure to childhood traumas, alexithymic characteristics, depressive and anxious temperament characteristics were higher in first-episode and treatment-resistant MDD groups compared to controls. Childhood trauma, alexithymic traits and temperament traits are found to be interrelated in depressive individuals. While H3K9 acetylation levels couldn't be associated with treatment resistance, the decrease in H3K9 acetylation is found to be associated with depressive temperament, anxious temperament and suicidal thoughts. H3K9 acetylation is found to be different in major depressive disorder compared to controls. According to our results, childhood traumas, alexithymia, H3K9 acetylation and affective temperament characteristics differed in MDD patients compared to healthy subjects, but no significant difference was found between first episode and treatment resistant group. H3K9 acetylation in MDD patients may be associated with the severity of depression and susceptibility to depression.

**Keywords:** depression, alexithymia, temperament, trauma, histone acetylation

## GİRİŞ

Major depresif bozukluk (MDB), çöökkün duygudurum ve eskiden zevk alınan etkinliklere olan ilginin azalmasına eşlik eden bilişsel, sosyal, motor ve somatik belirtilerle seyreden, yineleme ve kronikleşme ihtimali olan bir duygudurum bozukluğudur (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation, WHO) verilerine göre, dünyada yaklaşık 300 milyon kişi (%4,4) MDB tanılı hasta bulunmaktadır (3). WHO verilerine göre, depresyonun 2020 yılında ölüm sebepleri arasında ikinci sırada olacağı, iş gücü kaybına yol açan ve ekonomik yük getiren hastalıklar arasında ilk sırada olacağı tahmin edilmektedir (4). MDB patofizyolojisinde biyolojik, genetik, sosyal, psikolojik, kültürel olmak üzere, bir çok etkenin karmaşık etkileşimi söz konusudur (1,2,5,6).

MDB etiyojisini aydınlatmaya yönelik olarak nörotransmitter sistemleri, reseptör ve ikincil haberciler, inflamasyon, oksidatif stres, hipotalamohipofizer ve adrenal (HPA) aksı anormallikleri, nörogenesis ve nöroplastisitede azalma, sirkadyen ritm değişiklikleri, uyku çalışmaları, genetik ve epigenetik etkenler gibi birçok alanda çalışmalar bulunmaktadır (7). Aynı genetik yapıya sahip monozigotik ikizlerde, %50 oranında MDB diskordansı görülmesi, etiyojide çevresel etkenlerin de büyük rol oynadığını düşündürmekle birlikte; gen-çevre etkileşiminin yansıması olan epigenetik değişiklikler bu verilere paralel olarak, monozigotik ikizlerde farklılık göstermektedir (8,9).

Çocukluk çağı travmaları, stres yanıtını oluşturan HPA sistemi, noradrenerjik sistem, bağışıklık sistemi, serotonin sistemi, epigenetik mekanizmalar gibi depresyon etiyojisinde de rol oynayan bir çok sistemi etkilemekte; bu değişikliklerin depresyonda görülen değişikliklerle benzerliği dikkat çekmektedir (10). Erken dönemde maruz kalınan istismar ve ihmalin oluşturduğu kalıcı biyolojik değişiklikler, ilerleyen yaşlarda depresyon da dahil olmak üzere bir çok ruhsal hastalığa zemin hazırlamaktadır (11). MDB'un erken yaşta başlaması, yinelemesi, şiddeti, süregelenleşmesi ve intihar girişimleri açısından bildirilen önemli risk faktörlerinden birisi de erken yaşta travmaya maruziyettir (12,13).

Aleksitimi, somatik yakınmaları olan hastalarla ilişkili bir özellik olarak

bilinmektedir (14). Çocukluk çağı travmalarına maruziyetin aleksitimik özelliklerle ilişkisi ve MDB hastalarında aleksitimik özelliklerin bulunabileceği gösterilmiş olsa da (15,16), aleksitiminin depresyonda altta yatan neden mi yoksa döneme özgü bir özellik mi olduğu tam aydınlatılamamıştır (17,18).

Akiskal'in tanımladığı affektif mizaç özelliği ile yapılan çalışmalarda, bipolar bozukluk ve depresif grupta baskın affektif mizaçların saptanması, genetik etiyolojiyle mizacın bağlantısını inceleyen çalışmaların varlığı (19), afektif mizaçların MDB'ye yatkınlık oluşturabileceğini düşündürmektedir (20). Tekrarlayan ve ilk atak MDB hastalarında farklı bulguların olması da bu durumu desteklemektedir (21).

MDB'ta histon asetilasyonu ile ilgili bulgular, gen ifadesinin düzenlenmesinde sağlıklı kontrollere göre farklılıklar olduğunu yansıtmaktadır (22–25). Farklı beyin bölgelerinde, farklı bulguların elde edilmesi, tedaviyle düzelmeler görülmesi gibi bulgular MDB etiyolojisinde histon asetilasyonu aracılı mekanizmaların önemine vurgu yapmaktadır (22–24). Beyinde yaygın değişikliklerin olduğu şizofreni ile ilişkili histon metilasyonu bulguları, heterokromatin formasyonu aracılı global genetik ekspresyon değişikliklerinin ruhsal hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceğini, stabil olan bu modifikasyonun tetiklediği heterokromatin yapısının tedavi direncinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (26,27).

Tüm bu bulguların ışığında, bu çalışmada MDB patofizyolojisinde önemli bir yer tutan çocukluk çağı travmaları, ilişkili aleksitimik özelliklerin araştırılması, tedavi direnciyle ilişkili olduğu düşünülen yapısal mizaç özelliklerinin belirlenmesi, gen ve çevre etkileşiminin önemli bir sonucu olan epigenetik faktörlerin ilişkilendirilmesini, tedavi direncinde histon asetilasyon düzeylerinin rolünü araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK

#### Tanım

Major depresif bozukluk (MDB), tekrarlama ve kronikleşme eğilimi gösteren, yeti yitiminin önde gelen sebeplerinden biri olan ve sık görülen duygudurum bozukluğudur (1,2). MDB, çökkün duygudurum, ilgi istek kaybı belirtilerinin ön planda olduğu; değersizlik, kendini küçük görme, umutsuzluk, güçsüzlük düşünceleri, bilişsel işlevlerde gerileme, uyku ve iştah bozukluğu, fizyolojik işlevlerde değişiklik, davranış değişiklikleri, yineleyen ölüm veya özkıyım düşünceleri, bazen eşlik eden bunaltı belirtileri ile seyreden bir sendromdur (2).

DSM-5'e (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013; Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) göre, en az iki hafta süren, en az biri çökkün duygudurum, isteksizlik veya zevk alamama olan 9 semptomdan en az 5 tanesine sahip olan bireyler MDB tanısı almaktadır (Tablo 1) (28).

#### Tarihçe

Eski çağlardan itibaren duygudurum bozuklukları tanımlanmaya çalışılmıştır. Tarih öncesi dönemlerde, Manisa Spil Dağı'nda ağlayan taş yüz olarak sembolize edilen Niobe, belki de tarihte ilk bildirilen stuporlu depresyon olgusudur (29) . Eski Ahit'te Kral Şaul'un öyküsünde ve Homeros'un İlyada'sındaki Aias'ın aşırı hareketlilik ile çökkünlük dönemleri yaşaması, döngüsel duygudurum değişimleri ve intiharı duygudurum bozukluklarının ilk tanımlamalarıdır (29). Hipokrat tarafından, M.Ö. 400'li yıllarda, dört vücut sıvısı (kan, kara safra, sarı safra, lenf) tanımlanmış ve duygudurum ilişkilendirilmiştir. Hipokrat, kara safranın melankoliye (melan=siyah, chole=safra) yol açtığı öne sürmüştür. M.S. 30 yılında Romalı Hekim Celcus tarafından melankoli "kara safra nedeniyle oluşan çökkünlük" olarak tarif edilmiştir (1). Aretaeus tarafından M.S. 150'lerde mani ve melankoli belirtileri tanımlanmıştır. Galen vücut sıvılarının depresyonla ilişkili olabileceğini savunmuştur (30). İbn-i Sina ve İbn-i İmam tarafından depresyonun patogenezinine dair görüşler öne sürülmüş, kişilik ve mizaç özellikleri ile ilişkisine, genetik altyapısına değinilmiştir (29).



**Tablo 1:** DSM-5'e göre Major Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az beşi mevcuttur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur. Bu belirtilerden en az biri (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi-istek ya da zevk almada azalmadır.

**Not:** Açıkça başka bir tıbbi duruma bağlı belirtileri dahil etmeyin.

1. Kişinin öznel olarak bildirdiği (ör; üzüntülü ve boşlukta hissediyor ya da umutsuzdur) veya başkalarının gözlenen; günün çoğunda ve hemen her gün olan depresif duygudurumun bulunması (**Not:** Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum olabilir.)

2. Neredeyse her gün, günün çoğunda tüm veya neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da etkinliklerden zevk alamama olması (öznel anlatıma göre ya da gözlemlenir.)

3. Diyet yapmıyorken çok kilo verme veya kilo alma (ör; bir ay içerisinde beden ağırlığının % 5'inden daha fazla değişiklik) ya da neredeyse her gün iştahta azalma ya da artma (**Not:** Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama dikkate alınmalıdır.)

4. Neredeyse her gün uykusuzluk ya da fazla uyuma

5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon (başkalarının gözlemlenebilir; yalnızca öznel olarak hissedilen yerinde duramama ya da yavaşlama duygusu değildir.)

6. Neredeyse her gün yorgunluk ya da enerji azalması

7. Neredeyse her gün, değersizlik veya aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallık olabilir) (Yalnızca hasta olduğundan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma değildir)

8. Neredeyse her gün düşünmekte ya da konsantre olmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarının gözlenen)

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özgül plan yapmaksızın yineleyici intihar düşünceleri ya da kendini öldürmek üzere özgül plan yapma

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz

**Not:** A'dan C'ye kadar olan tanı ölçütleri bir major depresif dönemi temsil eder.

**Not:** Önemli kayıp (Ör; yas, iflas, doğal afet sonrası kayıplar, önemli bir hastalık ya da engellilik) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen yoğun bir üzüntü duygusu, kayıpla ilgili ruminasyonlar, uykusuzluk, iştahta azalma ve kilo kaybı gibi depresif dönemi andırabilen belirtiler olabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılır ya da yaşanan kayba uygun bulunabilirse de önemli kayıp sonrasında ortaya çıkan normal tepkilere ek olarak bir major depresif dönemin de olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu karar kişiden alınan öykü ve kayıp ile ilgili ifade edilen acının kültürel ölçüleri klinik olarak değerlendirilerek verilir.

D. Major depresif dönem şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısallık bozukluk ya da şizofreni spektrum bozuklukları kapsamında diğer belirlenmiş ya da belirlenmemiş bozukluklar veya diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman bir manik ya da hipomanik dönem olmamıştır.

**Not:** Mani ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz.

Robert Burton'un 1621'de basılan "Melankoli'nin Anatomisi" adlı eseri depresyonla ilgili ilk İngilizce metin olma özelliği taşımaktadır (1). 19. yüzyılda Philippe Pinel'den itibaren mani ve depresyon kavramları günümüzdekiyle uyumlu şekilde kullanılmıştır (31). Jules Falret tarafından 1854'te birbirini izleyen mani ve depresyon dönemleri olan hastalar tanımlanmış, bu tablo "folie circulaire" olarak adlandırılmıştır. 1882'de Karl Kahlbaum tarafından bu tablo için siklotimi tanımlaması kullanılmış olup, aynı hastalığa ait dönemler olarak açıklanmıştır (2).

Emil Kreapelin tarafından depresyonun ilk tanımlaması yapılmış ve ayrı bir kavram olarak sunulmuştur. 1883'te melankoliyi basit melankoli (*melancholia simplex*), sanrılı melankoli (*delusional melancholia*), aktif melankoli (*melancholia activa*) ve periyodik melankoli olmak üzere dört farklı biçimde ele almıştır. 1899'da mani ve depresyona ait belirtileri, "psikoz manyak depresif" adını verdiği tablo altında toplamış, gidiş ve sonlanışa ait belirtileri tanımlamıştır. Bugünkü duygudurum bozukluğu kavramının temeli bu tanımlamayla büyük ölçüde örtüşmektedir (32). Kreapelin, duygudurum bozukluklarının "dementia precox" kavramından farklı olarak döngüsel özellik gösterdiğini vurgulamıştır (33).

Adolf Mayer, melankoli kavramı yerine depresyon tanımının kullanılmasını önermiş, depresyonun gelişiminde psikolojik ve biyolojik faktörlerin rol aldığını öne sürdüğü psikobiyolojik yaklaşımı benimsemiştir (30,31). 1957 yılında Leonhard tarafından "tek uçlu" ve "iki uçlu" depresyon ayrımı yapılmıştır (2,30).

Günümüzde kullanılan DSM ve Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması (International Classification of Disease, ICD) sınıflamalarında, "tek uçlu" ve "iki uçlu" kavramları kullanılmakta olup, döngüsellikten ziyade hastalığın hangi uçta olduğu önem kazanmıştır. Daha önceki DSM sınıflamalarında kullanılmış olan "Duygudurum Bozuklukları" sınıflaması, DSM-5'te "İki Uçlu ve İlişkili Bozukluklar" ile "Çökkünlük Bozuklukları" olarak iki ayrı kategoride yeniden sınıflandırılmıştır (28). Günümüzde duygudurum bozukluklarının etiolojisinde ise psikolojik ve biyolojik etkenlerin rol aldığı çok yönlü ve daha geniş bir kavramsal yaklaşım öne çıkmaktadır.

## **Epidemiyoloji**

WHO 2015 yılı verilerine göre, dünyada yaklaşık 322 milyon kişinin major depresif bozukluk tanısı olduğu bildirilmiştir. MDB, kadınlarda daha yaygın görülmekle birlikte, görülme sıklığı kadınlarda %5,1, erkeklerde %3,6'dır. Yaşam boyu hastalanma riski kadınlarda %20-16, erkeklerde %8-12 olarak raporlanmıştır. MDB, farklı yaş gruplarında farklı dağılım göstermekle birlikte (3), ortalama olarak 40 yaşında başlangıç göstermektedir (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2013-2016 yılları arasında yürütülen bir çalışmada, 20 yaş ve üstü Amerikalıların %8,1'inin en az iki hafta süren major depresif dönem yaşadığı belirtilmiştir. Kadınlarda depresyon yaygınlığı %10,4, erkeklerde ise %5,5 olarak raporlanmıştır. MDB tanılı hastaların yaklaşık %80'inin hastalık nedeniyle ev ve iş yaşamı, sosyal aktivitelerini gerçekleştirmekte güçlük yaşadığı belirtilmiştir (34). Kessler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşam boyu depresif bozukluk yaygınlığı %16,2 olarak bulunmuş olup, 30-44 yaş grubunda yaygınlığı %19,8 olarak bildirilmiştir (35).

Türkiye Ruh Sağlığı Profili Araştırması'nda 12 aylık major depresif nöbet yaygınlığı tüm toplumda %4 olarak bulunmuştur. Ağrı bozukluğu hariç tutulduğunda en yaygın ruhsal bozukluk major depresyon olarak bildirilmiştir. Kadınlarda 12 aylık depresif nöbet yaygınlığı %5,4, erkeklerde %2,3 olarak bulunmuştur (36,37).

Türkiye'de Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Çalışması'nda depresif bozukluk sıklığı erkeklerde % 6, kadınlarda % 12, tüm toplumda %9 olarak bildirilmiştir. Depresif bozukluk görülme oranı kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazladır (38).

MDB'ta depresif dönemden sonraki bir yıl yinelenme riskinin en yüksek olduğu dönemdir (39). İlk depresif ataktan sonra hastaların %50-60'ı ikinci kez, ikinci depresif ataktan sonra hastaların %70'i üçüncü kez atak geçirmekte, üçüncü atağını geçiren hastaların %90'ında yinelenmeler görülmektedir (40,41). Çocukluk çağı travmalarının varlığı, kalıntı belirtilerin sürmesi ve daha önceden geçirilmiş depresif atak öyküsünün varlığı yinelenme için bildirilen risk faktörlerindedir (42).

MDB tanılı kişi sayısının 2005-2015 yılları arasında %18,4 oranında artış gösterdiği raporlanmış olup (3), eşlik eden psikiyatrik ve medikal komorbid hastalıkların fazla oluşu, iş gücü kaybına yol açması, yineleme ve intihar riskinin yüksek olması gibi sebeplerden dolayı, MDB önemli ölçüde ekonomik yük oluşturmakta ve bu maliyet de yıllar içerisinde giderek artış göstermektedir (43,44). Modernleşme ile birlikte değişen yaşam koşullarının (fazla veya yetersiz beslenme, yetersiz ve düzensiz uyku, sedanter yaşam tarzı, gün ışığına daha az maruz kalma, yalnız yaşama, ekonomik eşitsizlik) fiziksel ve ruhsal sağlığı etkileyerek, depresyonun küresel sıklığında artışa yol açtığı düşünülmektedir (45).

Kronik fiziksel hastalıklara sahip olan bireylerde depresyona yakalanma riskinde artış olduğu (46), depresyon hastalarında da kronik hastalıklara yakalanma riskinin arttığı (47) göz önünde bulundurulduğunda yeti yitimi ve ekonomik maliyet önemli boyutlara ulaşmaktadır (48).

### **Etiyoloji**

MDB etiyolojisinde biyolojik, genetik, psikososyal, kültürel ve ekonomik nedenlerin rol oynadığı ve bu etkenlerin birbiriyle yakın ilişkili olduğunu söylemek mümkündür. Özellikle erken başlangıçlı ve yineleyici depresyonda genetik etkilerin rol oynadığı konusunda görüşler mevcuttur (49,50).

### **Genetik Etkenler**

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen bulgular, depresyon etiyolojisinde genetik etkenlerin ve ailesel geçişin önemini vurgulamaktadır (50). İkiz çalışmalarından elde edilen verilere göre, hastalığın %37 oranında genetik geçiş gösterdiği tahmin edilmektedir (50,51). MDB'ta genetik etkenlerin rolü, kadınlarda (%42) erkeklere (%29) kıyasla daha fazla bulunmuştur (51). MDB tanılı bireylerin birinci derece akrabalarında hastalık görülme riski genel topluma göre 2-3 kat daha fazladır (50). Monozigot ikizlerde eş hastalanma oranı, dizigotik ikizlere oranla daha fazladır (5).

Depresyonun patofizyolojisinde monoaminerjik sistemin rolü olduğuna dair görüşler, genetik araştırmaların da odağını bu alana yönlendirmiş olsa da kesin bir gen

veya lokus belirlenememiştir (49,52). Serotonin taşıyıcı genin (SLC 6A4) kısa alleline sahip bireylerde, uzun allele sahip olanlara kıyasla, gen açılımı ve serotonin taşınması %50 oranında daha düşük bulunmuştur. Kısa allele sahip bireylerde, çocukluk çağında maruz kalınan travmatik yaşantılar depresyon ve intihar riskinde artışla ilişkili bulunmuş (53,54), ayrıca tedavi yanıtlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir (52,55). Ancak, aksi bulgular öne süren çalışmalar da mevcuttur (56). Beyin kökenli büyüme faktörü (BDNF), monoamin oksidaz-A (MAO-A) glukokortikoid reseptör (GR), triptofan hidroksilaz (TPH2), sirkadyen ritmi düzenleyen gen bölgeleriyle ilişkili polimorfizmler de bildirilmiştir (57). Meta-analiz çalışmaları sonuçlarına göre, APOE, DRD4, GNB3, HTR1A, MTHFR, SLC6A3 gen bölgeleri de hastalıkla ilişkili gösterilen aday genlerdendir (58). Yapılan genom boyu ilişkilendirme (GWAS) çalışmalarında ise, eksitatuvar nörotransmisyon, nöronal dallanma, mitokondriyal hasar ile ilişkili genlerle MDB arasında ilişki gösterilmiştir (59). Depresyonla ilgili gen-çevre etkileşimlerinin gözden geçirildiği çalışmalarda, CRHR1, FKBP5, HTR2A, SLC6A4 gibi gen bölgeleri ön plana çıkmıştır (60).

Aynı genetik yapıya sahip monozigotik ikizlerde, %50 oranında MDB diskordansı görülmesi, etiyolojide çevresel etkenlerin de büyük rol oynadığını düşündürmekle birlikte, gen-çevre etkileşiminin yansıması olan epigenetik değişiklikler bu verilere paralel olarak, monozigotik ikizlerde farklılık göstermektedir (8). MDB gelişiminden sorumlu bir gen veya lokus belirlenmesinin güç olması, depresyonda poligenik ve multifaktöryel kalıtımsal etkenlerin rol oynadığını; çevresel stres etmenlerine maruz kalan yatkın bireylerin depresyon geçirme riskinde artış gözlenmesi de gen-çevre etkileşiminin ve epigenetik düzenlemelerin patofizyolojide yadsınamaz rolü olduğunu düşündürmektedir (49).

### **Biyolojik Nedenler**

MDB etiyolojisini aydınlatmaya yönelik olarak nörotransmitter sistemleri, reseptör ve ikincil haberciler, inflamasyon, oksidatif stres, hipotalamohipofizer ve adrenal (HPA) aksı anormallikleri, nörogenesis ve nöroplastisitede azalma, sirkadyen ritim değişiklikleri, uyku çalışmaları, genetik ve epigenetik etkenler gibi birçok alanda çalışmalar halen devam etmektedir (7,61).

## **Nörotransmitter Sistemleri**

Yapılan ilk araştırmalar, nörotransmitter sistemlerindeki işlevsel bozuklukların MDB patogeneğinde rol oynadığı yönünde bulgular vermiştir. Antihipertansif bir ilaç olan rezerpinin keşfi ve kullanıma girmesiyle birlikte daha önceden belirtisi olmayan hastalarda depresif belirtilerin ortaya çıktığı gözlenmiştir. Monoaminlerin tükenmesiyle depresif belirtilerin ortaya çıkışı, monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) ve trisiklik antidepresanların (TSA) kullanımıyla depresif belirtilerde düzelme görülmesi ile MDB patogeneğini açıklamaya yönelik olarak monoamin hipotezi geliştirilmiştir (61,62).

Selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu ilaçların kullanımının akut döneminde sinaptik aralıktaki serotonin miktarında artış olmasına rağmen, klinik etkinin hemen başlamaması nedeniyle reseptör ve sonrası olaylar da araştırılmıştır. Tek başına monoaminerjik hipotezin MDB patofizyolojisini açıklamakta yeterli olmadığı düşünülmektedir (63–65). MDB hastalarında yapılan bir nörogörüntüleme çalışmasında MAO-A enziminin reseptör yoğunluğunun, tedavi almayan MDB hastalarında sağlıklı kontrollere göre fazla olduğu, SSRI tedavisi sonrasında ise kontrollere göre yine fazla olduğu, bu durumun nöksle ilişkili olabileceğini, kronik monoaminerjik azalmanın daha karmaşık mekanizmalarla MDB etiolojisinde rol aldığını düşündürmektedir (66).

### ***Serotonin***

Depresyon etiolojisine yönelik olarak en çok serotonerjik sistem araştırılmıştır. Serotonerjik nöronlar tüm beyinde yaygın olarak bulunmaktadır. Raphe çekirdeğinden köken alarak frontal kortekse uzanan serotonerjik projeksiyonlar, duygudurumun düzenlenmesinde, bazal gangliyona uzanan serotonerjik projeksiyonlar davranışsal işlevlerde, limbik bölgeye olan projeksiyonlar panik ve anksiyete yanıtlarında, hipotalamik projeksiyonlar iştah kontrolünde, uyku merkezine olan projeksiyonlar da uyku düzenlenmesinde rol oynamaktadır (65).

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), triptofan aminoasitinden sentezlenir, sinaptik aralığa salındıktan sonra serotonin taşıyıcısı (SERT) tarafından presinaptik

nörona geri alınır, MAO-A enzimi ile 5-hidroksiindol asetik asite (5-HIAA) metabolize edilir (67,68).

MDB'da öne sürülen ‘serotonin hipofonksiyonu’ hipotezi konusunda çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Paraklorofenilalanin gibi triptofan hidroksilaz inhibitörlerinin depresif belirtilere yol açması (69,70), triptofan yoksunluğunun depresif belirtilere yol açması (71–73), selektif serotonin geri alım inhibitörlerini depresyon tedavisinde etkin olması (74,75), tedavi öncesi depresif hastalarda trombosit serotonin geri alımında ve serotonin taşıyıcı proteine bağlanmada azalma olması (76,77), SSRI tedavisi sonrası somatodendritik 5-HT1A reseptör sayısı ve duyarlılığında azalma olması (78) azalmış serotonin miktarının depresyona yol açtığını düşündürmüş olsa da bu konuda tutarlı veriler elde edilememiştir. MDB etiopatogenezinde ‘serotonin hiperfonksiyonu’ hipotezi de araştırılmıştır. Serotonin geri alımını artırarak sinaptik aralıkta serotonin seviyesinde azalmaya neden olan bir ilaç olan tianeptinin (79) MDB tedavisinde etkin olması (80,81), MDB tanılı hastaların juguler ven örneklerinde sağlıklı kontrollere göre 5HIAA düzeyinin artmış bulunması ve 12 haftalık antidepresan tedaviden sonra MDB hastalarının juguler ven örneklerinde 5HIAA seviyesinde azalma gözlenmesi (82) bu hipotezi desteklemektedir. İntihar sonucu ölen depresif hastaların beyin dokusunun post mortem incelenmesinde, 5HT2A reseptör sayısında artış, beyin omurilik sıvısında (BOS) 5HIAA seviyesinin azalmış olduğu bulgulanmıştır (83,84). Stresle başetmede serotonin aracılı yanıtların önemli olduğu düşünülmektedir (85). Antidepresan tedavi ve bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde diğer serotonin reseptörlerinin de rolü bulunmaktadır (86).

MDB patofizyolojisinde serotoninin rolü olduğuna dair kanıtlar bulunsa da, tek bir nörotransmitter sistemindeki aşırılık veya azalma patofizyolojiyi açıklamakta yetersiz kalmaktadır (87).

### ***Norepinefrin (NE)***

Beyindeki noradrenerjik nöronlar ponsdaki locus coeruleus (LC) bölgesinden köken alarak frontal kortekse, limbik sistemin amigdala, hipokampus bölgelerine ve hipotalamusa projekte olur. Duygusal yanıtlar, bilişsel işlevler, iştah, ağrı yanıtı,

agresif davranış, anksiyete ve panik yanıtı oluşması gibi birçok süreçte rol oynamaktadır (88).

İntihar sonucu ölen MDB hastalarının beyin dokularının post mortem incelemesinde tedavi almayan grupta alfa-2 adreno reseptör sayısında artış, tedavi gören grupta ise azalma olduğu bildirilmiştir (89). İnhibitör etkili alfa-2 reseptör sayısındaki artışın sinaptik aralıkta NE seviyesini azalttığı, serotonerjik nöronlarda bulunan alfa-2 reseptörlerin serotonin seviyesinde de azalmaya yol açarak depresyonun patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (90). Alfa-2 adreno reseptörleri ve ikincil haberci yollarının depresyonun patofizyolojisinde rol oynadığına dair bulgular mevcuttur (91). Elektrokonvulsif terapinin (EKT) terapötik etkinliğine tirozin hidroksilaz aktivitesinde artış, NE üretiminde artış, sinaptik aralıkta NE artışı, beta adrenerjik reseptör sayısında ve duyarlılığında azalmanın katkıda bulunduğu düşünülmektedir (92,93). Bir araştırmada, NE geri alım inhibitörü olan desipramin ile tedavi edilen hastalara alfa-metil-para-tirozin (NE sentez inhibitörü) verildikten sonra depresif bulgularda kötüleşme gözlenmiş, ancak plasebo aldıktan sonra kötüleşme gözlenmemiştir (94). NE düzeylerinde azalmanın depresif bulgularda kötüleşme ihtimalini arttırdığı söylenebilir (95). Tedavi almayan MDB tanılı hastaların plazma NE metabolitlerinin sağlıklı kontrollere göre farklılık gösterdiğini, MDB için biyobelirteç olarak kullanılabilceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır (96). Seçici olarak noradrenalinin presinaptik nörona geri alımını bloke ederek etki gösteren bir ilaç olan reboksetin, MDB tedavisinde plaseboya göre anlamlı düzeyde etkinlik sağlamıştır (97).

Presinaptik nöronda NE üretimi veya salınımında azalma, presinaptik otoregülasyonda bozulma, yüksek afiniteli  $\alpha_2$  reseptörlerinde artış, postsinaptik  $\beta_1$  adreno reseptör aktivitesinde değişiklikler veya intraselüler hücre içi anormal sinyalizasyon gibi mekanizmalar MDB patofizyolojisinde rol oynamaktadır (98).

### ***Dopamin***

Dopaminerjik nöronlar beyin sapında bulunan substantia nigra ve ventral tegmental alandan kaynaklanarak tuberoinfundibular, mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal olmak üzere 4 önemli yolak oluşturmaktadır (99). Mezolimbik yolak



madde bağımlılığı, ödül sistemi ve duygularla, mezokortikal yolak bellek, karar verme, motivasyonla ilişkilidir. Bu yollarda aktivite azalması anhedoni, motivasyon kaybı, yorgunluk, psikomotor yavaşlama, konsantrasyon güçlüğü gibi belirtilere yol açmaktadır (100–102).

MDB'a anhedoninin eşlik etmesi, zayıf tedavi yanıtını öngörücü olarak anlamlı bulunmuştur (103). Depresif hastaların Parkinson hastalığına yakalanma riskinin anlamlı derecede yüksek bulunması (104) ve Parkinson hastalığı tanılı bireylerde de depresyon yaygınlığının yüksek bulunması (105) her iki hastalıkta da dopaminerjik yetersizliğin rol oynadığını düşündürmektedir. MDB hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında dopamin geri alımının sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu (106,107) ve striatal D2 bağlanmasında artış olduğuna (108) dair bulgular mevcuttur. MDB hastalarına dekstroamfetamin verilen bir çalışmada, öforinin derecesi MDB belirtilerinin ağırlığıyla korele bulunmuş olup, dekstroamfetaminden sonra dopamin sinyal iletiminde artışa MDB'ta dopaminerjik depleasyonu telafi etmek için dopamin taşıyıcılarında azalma ve reseptör yoğunluğundaki artışın katkı sağladığı düşünülmüştür (109). Dopamin yıkım ürünü olan homovalinik asitin (HVA) BOS düzeylerinin depresif hastalarda kontrollere kıyasla daha düşük olduğu bulgulanmıştır (110).

Monoaminerjik sistem bir bütün olarak çalışmaktadır. Dopamin, NE'nin locus coeruleus'tan salınımı üzerinde inhibe edici etki göstermektedir. NE, alfa-1 ve alfa-2 reseptörlerinin aracılığıyla ventral tegmental alanda dopamin salınımını düzenlemektedir. NE alfa-1 reseptörü aracılığıyla, dopamin D-2 reseptörü aracılığıyla dorsal raphe çekirdeğinden serotonin salınımını arttırmaktadır. 5HT2 reseptörü ise dopaminerjik sistemi kontrol etmektedir (7,111).

### ***Diğer Nörotransmitterler***

Glutamat, beyinde en yaygın bulunan eksitatör etkili nörotransmitterdir. Öğrenme, uzun süreli bellek oluşumu, eksitotoksiste yanıtı gibi bir çok süreçte görev almaktadır (112). Kronik strese maruz bırakılan hayvanların hipokampal bölgesinde, sinaptik plastisite kaybının HPA aksı değişiklikleri ve glutamat eksitotoksitesisi aracılığıyla olduğu bulgulanmıştır (113,114). Glutamat aracılı eksitotoksiste ve

sinaptik plastisitede rol oynayan N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) reseptörünü bloke eden ketaminin tek doz uygulamasıyla stres aracılı etkilerin tersine döndüğü bulgulanmıştır (115). İnsanlarda yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda ketaminin hızlı başlangıçlı antidepresan etki gösterdiği, tedaviye dirençli MDB'ta tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiştir (116,117). Ketaminin nöroplastisitede rol oynayan glutamat aracılı ikincil haberci sistemlerini aktive ettiği, hipokampal piramidal nöronlarda da BDNF düzeyini arttırarak duygudurumun düzenlenmesinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (7,118).

Gama-amino bütirik asit (GABA), beyinde en yaygın bulunan inhibitör nörotransmitterdir. MDB hastalarında beyin ve BOS seviyeleri düşük bulunan kortikal GABA düzeylerinin tedaviyle normale dönmesi, MDB'ta etkili bir tedavi seçeneği olan EKT'nin kortikal GABA düzeylerinde artış sağlaması gibi bulgular MDB patofizyolojisinde GABA'nın rol oynadığına dair kanıtlar sunmaktadır (119–122).

Asetilkolin, uyanıklık, dikkat, bilişsel işlevler ve bellek süreçlerinde rol oynayan, beyinde yaygın bulunan bir nörotransmitterdir. Kolinerjik sistemin monoamin sistemleriyle karşılıklı bağlantıları bulunmaktadır (123). Kolinerjik bozuklukların, depresyonda görülen uyku değişikliklerinde rol oynadığı düşünülmektedir (123,124). MDB hastalarının beyinlerinde asetilkolin öncülü olan kolin düzeylerinde artış olduğunun ve tedaviyle normale döndüğünün bulgularının beyin görüntüleme çalışmaları mevcuttur (125,126). Literatürde, kolinerjik iletinin depresyonda arttığı, mani de azaldığını öne süren görüşler de vardır (127,128).

Depresyon patofizyolojisinde endokanabinoid sistem, endojen opiyatlar, hücre içi ikincil haberci sistemlerin rol oynadığına dair görüşler de bulunmaktadır (123).

## **Nöroendokrin Sistem**

### ***Hipotalamo Hipofizer Adrenal (HPA) Eksen***

Hipotalamustan salınan kortikotropin salıveren hormon (CRH), hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını uyarır. ACTH, sistemik kan dolaşımı yoluyla böbreküstü bezlerinden kortizol hormonu salınımını uyarır. Fiziksel veya ruhsal stres karşısında aktifleşen bu döngü, organizmanın strese uyumunu ve adaptif

cevapların geliştirilmesini sağlamaktadır. Kortizol, etkisini iki ana reseptör sayesinde göstermektedir: Mineralokortikoid reseptörü, glukokortikoid reseptörü (GR). Vücutta kortizol miktarı arttığı zaman mineralokortikoid reseptörleri doygunluğa ulaşır ve fazla kortizol glukokortikoid reseptörlerine bağlanır. Kortizol, merkezi sinir sisteminde yer alan reseptörleri aracılığıyla hipotalamus ve hipofiz üzerinde inhibisyon oluşturarak, negatif geribildirim mekanizmasıyla kendi salınımını düzenler. Normal organizmada kortizol salınımı diurnal ritm göstermektedir. Sabah uandıktan sonra yükselmeye başlayan kortizol, 20 dakika içinde en yüksek seviyeye ulaşır, pik noktasından sonra başlayan kan seviyesinde azalma çocuk, genç ve erişkinlerde öğleden sonra en düşük seviyeye ulaşır (10,129,130).

Bazı bulgular, özellikle melankolik ve psikotik bulgulu depresyon alt tiplerinde HPA ekseninde aşırı aktivite olduğuna işaret etmektedir (131). İntihar sonucu ölen MDB tanılı hastaların BOS CRH düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (132). Anksiyetenin eşlik ettiği depresyon hastalarının saç teli kortizol düzeyi incelendiğinde remisyonadaki hastalar ve sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunun bulunması, MDB'un kronik HPA hiperaktivitesi ile ilişkili olabileceğinin göstergesidir (133). Kronik strese yanıt olarak, hipotalamustan artmış CRH salınımı, kortizol seviyesinin yükselmesine, deksametazon supresyon testinde kortizol yanıtının baskılanmasının bozulmasına neden olmaktadır (7). Antidepresan tedaviyle deksametazon supresyon testindeki bozulma geri dönmekte, geri dönüşün olmaması nüksün önemli bir yordayıcısı olarak kabul edilmektedir (134). Hafif strese salgılanan glukokortikoid, hipokampal plastisite yanıtını uyaran adaptif yanıtları düzenlerken, kronik stres altında aşırı aktivite gösteren HPA aksı ise hipokampal plastisiteyi bozmaktadır (135–137). Artmış glukokortikoid yanıtı; medial prefrontal korteks, hipokampus ve amigdalada hacim ve yapı değişikliklerine yol açmakta; bu değişimler kliniğe duyguların işlenmesi, bilişsel işlevler, bellek ve öğrenme süreçlerinde bozulma olarak yansımaktadır (138).

### ***HPA Ekseni ve İmmun Sistem İlişkisi***

Strese bağlı CRH artışı aynı zamanda bağışıklık sistemini de uyarmaktadır (139). MDB hastalarında interlökinler (IL-1, IL-6), tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$ , C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon göstergeleri yüksek

bulunmuştur (140–142). Sitokin yüksekliğinin tedavi direncinde rol oynayabileceği, anti sitokin tedavilerin depresif semptomlarda iyileşme sağladığına dair bulgular mevcuttur (143,144). Kronik stres yanıtıyla merkezi sinir sisteminde tetiklenen mikrogliya aktivasyonunun nöroplastisite ve hipokampus hacim değişikliklerinde rol oynadığını öne süren prelinik çalışmalar mevcuttur (145). Ayrıca sistemik inflamatuvar hastalıklarda MDB sıklığında artış görülmesi, MDB etiolojisinde immün sistemin de rol oynadığını düşündürmektedir (146).

İnflamatuvar sitokinlerin salınımıyla, serotonin öncülü olan triptofan aminoasidinin de metabolizması değişmekte; bu durum serotonin sentezinde azalma ve glutamat eksitotoksitesinde artışa katkıda bulunarak, depresif semptomlarda artışa yol açmaktadır (147).

### ***Hipotalamo Hipofizer Tiroid (HHT) Eksen***

Tiroid hormon reseptörleri serebral korteks, amigdala, hipokampus gibi bölgelerde yaygın bulunmaktadır. Tiroid hormonları, ısı regülasyonu, büyüme, gıda alımı gibi metabolik görevlerinin yanında nöronal büyüme, sinaptogenez, serotonin reseptör duyarlılığının düzenlenmesi gibi bir çok görevi de gerçekleştirir (148,149). Tiroid hormonlarının salgılanması, hipotalamik tirotropin salgılayan hormon (TRH) tarafından uyarılan ve serum tiroid hormonları tarafından negatif geribildirim yoluyla regüle edilen hipofizer tiroid stimüle edici hormonuyla (TSH) düzenlenir. Tiroid bozukluğu olan hastalarda depresif belirtiler sık görülmekte, tam tersine depresyonda da çeşitli sublinik tiroid anormallikleri tespit edilebilmektedir. Depresyonda en sık bulgularanan anormallikler, yüksek T4 seviyeleri, TRH uyarımı sonrası TSH yanıtında küntleşme, pozitif antitiroid antikörleri ve BOS'ta yükselmiş TRH konsantrasyonlarıdır. Hipotiroidi hastaları sıklıkla depresyon, bilişsel işlev bozukluğu, apati ve psikomotor yavaşlama gibi MDB benzeri yakınmalarla başvurabilir (150). SSRI tedavisini güçlendirme ajanı olarak triiyodotironin (T3) kullanımı olumlu sonuçlar vermiştir (151). Bazı depresyon sağaltım kılavuzlarında depresyon tedavisini güçlendirme ajanı olarak tiroksin (T4) eklenmesi önerilmektedir (152).

## Nörogenez ve Nöroplastisite

Çeşitli iç ve dış uyaranlara adaptasyon sağlayabilmek amacıyla, nöronal sinapsların yapısal ve işlevsel özelliklerinde değişim yapabilme, sinaptik budanma veya bağlantı artışı yapabilme kapasitesi nöroplastisite olarak tanımlanır. Uyaranla zenginleştirilmiş ortamın öğrenme performansı üzerinde olduğu gibi nöronal plastisite üzerinde etkisi vardır. Dendritik dikenlerin sayısındaki veya şeklindeki değişikliklerin gözlemlendiği nöronal plastisite; öğrenme ve hafıza gibi fonksiyonlarla bağlantılıdır (153).

MDB'da beyin görüntüleme çalışmalarında; prefrontal korteks, hipokampus ve limbik bölge yapılarında volüm azalması olduğu bulgulanmıştır (154,155). MDB hastalarının beyin dokusunun postmortem incelenmesinde; dorsolateral prefrontal korteks ve hipokampüste yer alan piramidal nöronların boyutlarında ve dendritik diken sayısında azalma bildirilmiştir (156,157). Kronik stres; medial prefrontal korteks, hipokampus CA3 bölgesi piramidal nöronları ve dentat girusun granüler nöronlarının apikal dendritlerinde sinaptik budanma ve sayı azalmasına yol açmaktadır (9,158,159). Deneysel hayvan modellerinde, kronik strese maruziyetin, histon metilasyonu mekanizması yoluyla, ödül sisteminde yer alan nucleus accumbens'te nöroplastik değişikliklere yol açtığı ve depresyonun ana belirtilerinden olan anhedoninin mekanizmasının bu yolla açıklanabileceği bildirilmiştir (160).

Nöroplastisite, nöronal sağkalım ve farklılaşma için gerekli olan glikoprotein yapıda maddeler nörotrofin olarak adlandırılır. Nörotrofinlerden en önemlisi ve bugüne kadar en çok çalışılanı BDNF'dir (1,161,162). Hayvan deneylerinde, kronik strese BDNF aracılı yanıtın, hipokampal dendritik dallanmada ve hipokampal volümün düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. BDNF salınımında meydana gelen azalma, hipokampüste atrofiye neden olmaktadır (163). Depresyon hastalarında BDNF'de azalma olduğu, uzun dönem antidepressan tedavi ve EKT uygulanması ile hipokampal BDNF düzeylerinde artış olduğu bulgulanmıştır (164–166). Ayrıca, düşük plazma BDNF seviyelerinin majör depresyonda intihar davranışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (167). İntihar sonucu ölen hastaların beyinlerinin postmortem incelenmesinde, hipokampus ve prefrontal korteks bölgelerinde düşük BDNF seviyeleri tespit edilmiş (168), başka bir çalışmada benzer şekilde hipokampüste

BDNF mesajcı RNA (mRNA) düzeylerinin, nörotrofin ekspresyonunun ve reseptör sayısının azaldığı bulgulanmıştır (169). Bir SSRI olan fluoksetinin, tedavideki etkinliğini, sıçanlarda hipokampus de dahil olmak üzere spesifik beyin alanlarında BDNF ekspresyonunu arttırarak gösterdiği öne sürölmüştür (170).

### **Psikanalitik ve Psikodinamik Görüşler**

Freud, ‘‘Yas ve melankoli’’ adlı eserinde normal yas ile melankoli belirtilerinin benzerliği ve psikodinamik farklılıklarını ele almıştır. Gerçek bir sevgi nesnesinin kaybı ardından ortaya çıkan derin üzüntü, sıkıntı, ağlama, isteksizlik, uyku düzensizliği gibi belirtiler yas sürecine aittir. Kaybedilen nesneye ait hatıralar, süreçte hatırlanır, kayıp zamanla kabullenilir. Melankoliden farklı olarak, yas sürecinde nesne kaybına yönelik suçluluk duyguları olmamakla birlikte, normal benlik değeri de korunmaktadır. Melankolide ise sevilen gerçek bir nesnenin kaybı olabildiği gibi, reddedilme gibi durumlar da nesne kaybını temsil edebilir. Kaybedilen tümgüçlü nesne içe atılarak (introjeksiyon) birleşmeye çalışılır. Ancak, kaybedilen nesneye yönelik sevgi ve öfkenin yarattığı ambivalans, bilinçdışı öfkeyi de uyandırır. Yoğun öfke, kaybedilen nesne ile özdeşim kuran benlik parçasına yönlendirilir. Kaybedilen nesnenin içe atılması, bu yolla öfkenin benliğe yönlendirilerek, suçluluk duygusu ve cezalandırılma isteğinin ortaya çıkması, egonun narsistik doyumunun sağlanamaması sonucu benlik değerin de düşmesi ve depresif belirtilerin ortaya çıkması söz konusudur. Süperego tarafından yargılanmaya maruz kalan ego, depresif bireylerde boyun eğerek katlanma yolunu seçer (171).

Melanie Klein’ın depresif pozisyon tanımında ise, bebeğin zihninde ideal anne ve yok edici anne tasarımları bölünmüş durumdadır. Egonun ve içselleştirilen bölünmüş nesnelere bütünleşmesi sırasında, ideal anneye yönelik öfkenin bebek tarafından farkedilmesi suçluluk ve depresyona yol açar. Klein’e göre, normal yas esnasında da depresif pozisyon aktifleşir, bilinçdışı suçluluk ortaya çıkar; ancak kaybedilen iyi nesneye olan özlemlerle birlikte içsel iyi parçanın onarımı da sağlanır. Melankolide ise, içsel ve dışsal iyi nesneye yönelik öfke, idealize nesnenin yok edilmesi için kötü kendiliğe yönelik öfke haline dönüşmekte; suçluluk duygusu, boşluk ve kayıp duygusu ortaya çıkmaktadır. İyi nesnenin korunması ve içe atılmış kötü nesnenin yok edilmesi arzusu da intiharın psikodinamik açıklamaları arasında yer

almaktadır (172).

Heinz Kohut depresyona kendilik psikolojisi yönünden bakış açısı sunmuştur. Ebeveynleri tarafından ihtiyaçları karşılanan çocuğun olumlu kendilik değeri ve bütünlüğü gelişir. Ancak bu durum sağlanamadığında kendilikte ortaya çıkan boşluklar, depresyona yatkınlık sağlar (173).

Kernberg, depresyonun psikodinamik açıklamalarına bütüncül bir bakış açısı sağlamıştır. İçselleştirilmiş nesne kaybının doğurduğu öfkenin kendiliğe döndürülmesi ve bu yolla içe alınmış iyi nesnenin yok edilmesiyle kendiliğin ideal konumu kaybolmaktadır. Kernberg, stres yanıtı ve HPA eksenini hiperaktivitesinin yoğun öfke ve panik duygusuna yol açtığına değinmiş, biyolojik ve psikodinamik etiyolojik açıklamaların sentezini oluşturmuştur (174).

Bibring ise depresyona ego psikolojisi bakış açısından açıklama getirmeye çalışmıştır. Bibring'e göre, benliğin rahat, uyumlu ve değerli olabilmesi için gerçekleştirmesi gereken emellerin gerçekleşmemesi durumunda narsisistik kırılma meydana gelir. Özsaygının düşmesi sonucunda da depresyon gelişebilir (175).

### **Bağlanma Kuramı**

Bebekler, yaşamlarının ilk yıllarında bakımverenleriyle kurduğu tekrarlayan ilişkiler aracılığıyla bağlanma geliştirmektedir. Bowlby, erken dönemde güvensiz bağlanma ilişkileri ve travmatik ayrılıkların depresyona yol açabileceğini öne sürmüştür (176).

### **Bilişsel Görüş**

Aaron T. Beck'e göre, depresyonda kişiye özgü bilişsel çarpıtmalar ve temel inançlar yer almaktadır. Temel olarak, kendisine, geleceğe ve dış dünyaya yönelik olumsuz temalar depresyona yatkın bireyin zihninde yer almaktadır. Olumsuz bir yaşam olayını takiben birey kendisini beceriksiz, yoksun ve aşağı olarak görmeye başlar, çevresini talepkar ve saldırgan olarak, sorunlarını çözümsüz ve süreğen olarak yorumlama eğilimindedir. Depresif bilişler; gerçeğin çarpıtılarak yorumlanması, ön veriden yoksun düşünceler olması, akıl yürütmeye dayanmaksızın otomatik karakterde

olması, istemsiz ve tekrarlayıcı özelliği ve depresif bireye inandırıcı gelmesi gibi özellikler içermektedir (5,31,177,178).

### **Davranışçı Görüş**

Davranış kuramcılarına göre, beklenmedik olumsuz olaylara kişinin yorumu, çaresizlik ve depresyona yol açmakta, tekrarlayan maladaptif davranışlar sergilenmektedir. Seligman'ın "öğrenilmiş çaresizlik" modelinde, elektrik şoku verildikten sonra kaçamayan köpeklerin, bir süre sonra bu durumdan kurtulmak için hiç çaba göstermedikleri farkedilmiştir. Abramson, Seligman ve Teasdale tarafından bu model tekrar gözden geçirilmiştir. Bireyin olumsuz olayları kontrol etmekteki yetersizliği, kendilik değerinde azalma ve depresyona yol açmaktadır. Çaresizlik ve yetersizlik durumlarıyla başetme çabalarının işe yaramadığını öğrenmiş birey, pasif davranış örüntüsü sergilemektedir (179,180).

Lewinsohn'a göre, uygun ödüllerin verilmemesi umutsuzluğa yol açmaktadır. Öte yandan kişinin hak etmediği ödüllerin verilmesi de kendilik değerinde düşmeye yol açmaktadır. Sonuçta, bireyin ödüllendirilme olasılığı olan durumlarda uygun yanıt verememesi ve sosyal becerilerindeki yetersizlik depresyona zemin hazırlamaktadır (180).

### **Tanı ve Klinik Görünüm**

MDB için DSM-5 tanı ölçütleri Tablo 1'de listelenmiştir. Hastaların çoğunda keder, çaresizlik, mutsuzluk, ümitsizlik, hüznün ve değersizlik duyguları ile karakterize çökkün duygudurum bulunur. Çoğu zaman ilgi kaybı ve anhedoni de tabloya eklenir. Depresif duygular sabah saatlerinde daha belirgin hissedilir. Yüz ve alın çizgileri derinleşmiş olabilir. Düşünce ve konuşma sürecindeki yavaşlama, cevap verme süresinde uzama, bloklar, kısa yanıt verme veya hiç yanıt vermeme şeklinde kliniğe yansıyabilir. Düşünce içeriğinde ise; kendileri, çevre ve gelecek hakkında olumsuz tasarımların yansımaları vardır. Yaşanılan olaylardan genellikle olumsuz sonuçlar çıkarma ve genelleme eğilimleri bulunur. Hastalarda benlik saygısını azaltan suçluluk ve değersizlik düşünceleri gözlenir. Suçluluk ve umutsuzluk duyguları yoğun olan hastalarda özkıyım düşünceleri olabilir. Düşüncelerini belli bir noktada



odaklayamama ve dikkati sürdürmemeye temel belirtiler arasındadır. Gerçek bir bellek bozukluğu olmamakla birlikte sıkıntı, üzüntü, dikkat azalmasına bağlı unutkanlık olabilir. Bu durum üretkenlikte azalmaya yol açabilir. Genellikle algı bozukluğu görülmemekle birlikte, ağır psikotik özellikli depresyon olgularında özellikle duygudurumla uyumlu, suçlayıcı, yargılayıcı işitsel varsanılar ve nadiren görsel varsanılar görülebilir. Bazı hastalarda depersonalizasyon, derealizasyon, yanılısma gibi algı bozukluğu belirtileri gözlenebilir. Uyku, iştah ve cinsel istekte azalma depresyonda sık gözlenen vejetatif değişikliklerdir. İştah azalması ve kilo kaybı görülebileceği gibi bazı olgularda iştah artışı görülebilir. Cinsel isteksizlik de sık görülen belirtilerdendir. Uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı sık sık uyanma ile kendini gösteren uyku bölünmesi ve sabahın erken saatlerinde uyanma şeklinde uyku düzensizliği belirtileri görülebilir. Erken uyanma, depresyon için oldukça tipiktir. Atipik depresyonda ise aşırı uyuma görülür. Enerji azalması, bitkinlik ve çabuk yorulma gözlenebilir. Ruhsal süreçlerdeki yavaşlamaya paralel olarak motor yavaşlama ve toplumsal geri çekilme görülür. Ağır anksiyöz hastalarda yerinde duramama, ellerini ovuşturma, parmaklarıyla oynama, tedirginlik biçiminde psikomotor ajitasyon gözlenebilir (1,2).

MDB şiddet/gidiş belirleyicileri ‘hafif’, ‘orta’, ‘ağır’, ‘psikoz özellikleri gösteren’, ‘tam olmayan yatışma gösteren’, ‘tam yatışma gösteren’ ve ‘belirlenmemiş’ olarak sınıflandırılabilir. Hafif derecede depresyonda var olan belirtiler psikososyal işlevsellikte hafif düzeyde bozulmaya yol açarlar. Orta şiddetteki MDB’te belirtiler ya da işlevsellikte bozulma ‘hafif’ ve ‘ağır’ dereceler arasındadır. Ağır MDB’te ise tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha fazlası mevcuttur ve psikososyal işlevsellik önemli derecede bozulmuştur. Varsanı ve sanrıların eşlik etmesi durumunda ise psikotik özelliklerin de eşlik ettiği ağır bir hastalık döneminden söz edilir (28).

Klinik özelliklerine göre de MDB DSM-5’e göre çeşitli alt tiplere ayrılabilir:

Bunaltılı sıkıntı özellikleri gösteren depresyon: Bunaltı ve sıkıntı depresyon döneminin çoğu günü boyunca olması belirtisi ile beraber bunalma ya da gerginlik duyma, olağan dışı huzursuzluk duyma, kaygılar nedeniyle odaklanmakta güçlük

çekme, kötü bir şey olacağı korkusu ve özdenetimini yitirecekmiş gibi olma belirtilerinden en az ikisi olmalıdır.

Karma özellikler gösteren MDB: Depresyon döneminin neredeyse her gününün büyük bir kesiminde; kabarmış, taşkın duygudurum, benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri, her zamankinden daha konuşkan olma, düşüncelerin uçuşması, amaca yönelik etkinlikte artma, kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere daha çok ya da aşırı katılma, uyku gereksiniminde azalma belirtilerinden en az üçü vardır.

Melankolik özellikli depresyon: Hemen tüm etkinliklerden zevk alamama veya genelde hoş gidecek uyaranlara karşı tepkisiz kalma belirtilerinden biri ile birlikte; depresif duygudurum, düzenli olarak sabahları kötüleşme, sabahları erken uyanma, belirgin psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon, belirgin iştahsızlık ya da kilo kaybı, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları belirtilerinden en az üçü bulunmalıdır.

Psikoz özellikleri gösteren MDB: Yetersizlik, suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm ya da cezalandırılmaya layık olma gibi tipik depresif yakınmalarla uyumlu sanrı ya da varsanılar görülebilmekle beraber, nadiren duygudurumla uyumlu olmayan sanrı ve varsanılar da görülebilir.

Atipik özellikli MDB: Duygudurumda tepkiselliğinin varlığında, iştahta belirgin artış ya da kilo alımı, hipersomni, ağır paralizi ve toplumsal ya da mesleki bozulma ile sonuçlanan, uzun süreli, başkalarından kabul görmeme duyarlılığı belirtilerinden iki ya da daha fazlasının olduğu durumda konur.

Mevsimsel özellikli MDB: Depresyon epizodlarının düzenli olarak yılın belirli dönemlerinde (özellikle sonbahar ve kış aylarında) gelişmesi, tam yatışmanın yılın belirli bir döneminde ortaya çıkması, son iki yıl süresince iki kez mevsimsel depresyon geçirilmiş olması ve yaşam boyu mevsimsel depresif epizodların mevsimsel olmayanlardan sayıca önemli ölçüde daha fazla olması durumunda mevsimsel özellikli MDB düşünülmelidir.

Katatonik özellikli MDB: Depresif dönemin büyük bir kesiminde katatoni belirtileri bulunur. Klinik görünümde stupor, katalepsi, balmumu esnekliği,

konuşmazlık, negativizm, konum alma, basmakalıp davranışlar, ajitasyon, dış uyaranlardan etkilenmeme, grimas, manyerizm, ekolali, ekopraksi belirtilerinden 3 veya daha fazlası bulunmaktadır.

Doğum zamanı başlayan MDB: Depresif belirtiler gebelik sırasında ya da doğumdan sonraki dört hafta içinde ortaya çıkarsa bu belirleyici kullanılabilir.

### **Sağaltım**

MDB tedavisinde, antidepresanlar, psikoterapi yöntemleri, somatik tedaviler gibi birçok yöntem seçilebilmektedir. Seçilecek olan tedavi yönteminin belirlenmesinde; hastanın yaşı, cinsiyeti, gebelik veya emzirme durumu, intihar düşünceleri, kendisinin ve birinci derece yakınlarının fayda gördüğü tedavilerin öyküsü, ek fiziksel hastalığın varlığı, depresif belirtilerin özelliği ve atak şiddeti, seçilecek ilacın güvenilirliği, etkinliği, yan etki profili, ilaç etkileşimleri, tedavi maliyeti, hastanın tedaviye uyumu gibi hastaya özgü kriterler göz önünde bulundurulmalı; tek ilacın düşük doz kullanımıyla tedaviye başlanmalı, yeterli doz ve uygun süre kullanımına dikkat edilmelidir (181).

### ***Antidepresan İlaçlar***

Tüberküloz tedavisi amacıyla geliştirilen bir ilaç olan iproniyazidin, MAO enzim inhibisyonu yoluyla sinaptik aralıkta monoaminlerin yıkımını yavaşlatarak depresif semptomlarda iyileşmeye yol açtığı keşfinden sonraki yıllarda, ilk olarak trisiklik antidepresan olan imipramin sentezlenmiştir (182). TSA grubu ilaçlar, genel olarak serotonin, norepinefrin ve dopaminin presinaptik nörona geri alımını azaltarak, sinaptik aralıkta monoaminlerin artması yoluyla depresif semptomları iyileştirmektedir (123). İmipramin, desipramin, klomipramin, amitriptilin, nortriptilin, doksepin, lofepramin, amoksapin gibi ilaçlar bu grupta yer almaktadır (123). Kolinerjik, adrenerjik, histaminerjik reseptörlere bağlanma eğilimleri nedeniyle meydana gelen yaygın sistemik yan etkiler bu ilaçların kullanımını sınırlamış, tedavide seçenekler aranmıştır (183).

Monoaminerjik sistemin etiyopatogenezdeki rolünü araştıran çalışmalar, özellikle seçici SERT inhibisyonu yaparak serotoninin sinaptik aralıkta miktarının

arttırılmasını amaçlayan SSRI grubu ilaçların (fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, sitalopram, essitalopram) geliştirilmesine ışık tutmuştur (123,184). Serotonin taşıyıcısına bağlanma düzeylerinin yüksek oluşu, diğer sistemik yan etkileri azaltmakta, ilacın tolerabilitesini arttırmaktadır (185). Periferik ve merkezi serotonin miktarının artışına bağlı olarak iştahsızlık, kilo kaybı, huzursuzluk, ajitasyon, uykusuzluk, cinsel işlev bozuklukları, gastrointestinal sistem yan etkileri sıklıkla gözlenmektedir (186). Serotonin geri alım inhibisyonuna ek olarak; paroksetin, noradrenalin geri alımını zayıf düzeyde (187); sertralin, dopamin geri alımını zayıf düzeyde etkilemektedir (188).

Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü (SNRI) grubunda yer alan venlafaksin, duloksetin ve milnasipran, farmakolojik etkinliğini SERT ve noradrenalin geri alım taşıyıcısına (NET) bağlanarak, her iki nörotransmitterin sinaptik aralıktaki düzeyini artırma yoluyla göstermektedir (189). Özellikle prefrontal kortekste dopaminin NET aracılı taşınımının bulunması, SNRI'ların zayıf dopaminerjik etkilerinden de sorumludur (123). Yan etki profili, ilaç etkileşimi ve tolere edilebilirlik açısından SSRI grubu ilaçlara benzerlik göstermekle birlikte (190), noradrenalin artışına bağlı baş ağrısı, tansiyon yüksekliği gibi yan etkiler de gözlenebilir (191).

Bupropiyon, NET'e orta derecede, dopamin geri alım taşıyıcısına (DAT) zayıf düzeyde bağlanarak norepinefrin ve dopamin geri alım inhibisyonu yoluyla etki göstermektedir (192). Reboksetin, seçici olarak NET inhibisyonu ve sekonder olarak presinaptik  $\alpha_2$  adreno reseptör yoğunluğunda azalma yoluyla noradrenalin artışı sağlamaktadır (97).

Mirtazapin ve mianserin farmakolojik etkilerini serotonin ve noradrenalin reseptörlerine bağlanarak göstermektedir. Adrenerjik  $\alpha_2$  oto reseptör ve hetero reseptör blokajı, 5HT<sub>2</sub> ve 5HT<sub>3</sub> reseptör blokajı, 5HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin uyarılması temel etki mekanizmalarıdır (193).

Trazodon, serotonin geri alım inhibisyonu, 5HT<sub>2A</sub> ve 5HT<sub>2C</sub> reseptör antagonizması yoluyla antidepresan etki oluşturmakta, histaminerjik ve adrenerjik reseptörlere olan etkisi yoluyla da özellikle uyku bozukluğunun eşlik ettiği MDB

hastalarında kullanılmaktadır (194).

Agomelatin, melatonin MT-1 ve MT-2 reseptörlerine agonist, serotonerjik 5HT2C reseptörlerine antagonist etki gösteren, MDB'a eşlik eden uyku bozukluğunda etkisi gösterilmiş antidepresan bir ilaçtır (195).

Diğer antidepresan ilaçlardan farklı olarak presinaptik serotonin gerilimini arttıran, sinaptik aralıkta azalan serotonine cevap olarak postsinaptik serotonerjik reseptörlerin duyarlılığını artışı yoluyla etki gösteren tianeptin de depresyon tedavisinde tercih edilebilecek bir ajandır (80).

### ***Psikoterapi Yöntemleri***

Psikanalitik psikoterapi, kişilerarası ilişkiler psikoterapisi ve bilişsel davranışçı terapi yöntemleri depresyon tedavisinde tercih edilmektedir. Bilişsel davranışçı terapi, hafif ve orta şiddetli depresyonda tek başına veya ilaç tedavisiyle birlikte tercih edilebilmektedir (196).

### ***Somatik Tedaviler***

Elektrik uyarısıyla jeneralize tonik klonik nöbet oluşturulması prensibine dayanan bir tedavi yöntemi olan EKT; beyinde monoaminerjik yolların aktivasyonu, reseptör duyarlılığının artışı, biyolojik ritmin düzenlenmesi, sağ ve sol beyin senkronizasyonun sağlanması, ikincil haberci ve gen ifadesi yollarının düzenlenmesi, nöroprotektif etki gibi birçok mekanizmayla depresyon tedavisinde başarılı sonuçlar vermektedir (197–199). Özellikle, ilaç tedavisine yanıt alınamayan hastalarda, ilaç kullanımının riskli olduğu gebelik ve emzirme durumlarında, belirtilerde hızlı düzelme arzu edilen intihar riski, malnutrisyon, genel durum bozukluğu gibi durumlarda EKT öncelikli tercih edilmektedir (200,201).

Transkranyal manyetik stimülasyon (TMS), kafa derisine yerleştirilen probun manyetik alan oluşturarak lokal nöronal uyarı sağladığı diğer bir somatik tedavi yöntemidir. MDB'ta sol dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFK) uygulanan TMS'nin antidepresan etkinlik gösterdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (202).

Vagal sinir stimülasyonu (VNS), derin beyin uyarımı (DBS), ışık terapisi

depresyon tedavisinde etkinlik sağlayan diğer somatik tedavi yöntemleridir (196).

### **Tedaviye Dirençli Depresyon ve Kronik Depresyon Kavramları**

Depresyon, yineleme ve süreğenleşme riski olan bir bozukluktur (1). Tedavi girişimi olmadan, en az iki yıl süren depresif epizod, kronik depresyon olarak tanımlanmaktadır. MDB'un %20 oranında kronikleşme eğilimi olduğu tahmin edilmektedir (203,204). Hastaların %30-40'ında ilaç tedavisiyle tam düzelme sağlanmakta, %60-70 hastada depresif belirtiler tedaviye rağmen devam etmekte, %10-15 hasta ise tedaviye yanıt vermemektedir (205). Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), depresyon şiddetini ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılan bir ölçektir (206). Tam düzelme (remisyon) ölçütü olarak, HAM-D'de 7 puan kesme noktası olarak kullanılmaktadır (207). Tedavi öncesi HAM-D puanının, 6 haftalık tedavi izleminde, en az %50 azalması tedaviye yanıt; %25-50 azalma ise tedaviye kısmi yanıt olarak tanımlanmaktadır (208,209). STAR\*D çalışmasında, dört basamaklı tedavi stratejisinden sonra bile, olguların %67'si remisyona ulaşmıştır (210). Tedaviye direncin ortak bir tanımı olmasa da, genel olarak "yeterli doz ve surede iki farklı ve uygun antidepresan tedaviye yanıtızsızlık" tanımı kabul görmektedir (209). Hasta tarafından tolere edilebilen, 250-300 mg/gün imipramine eşdeğer doz, yeterli doz; en az 4-6 hafta yeterli süre olarak önerilmektedir (209). Depresyonun melankolik alt tipi, psikiyatrik eş tanı bulunması, erken yaşta başlangıç, kadın cinsiyet, ailede depresyon öyküsü, uzun hastalık süresi, stresli yaşam olayları, çocukluk çağı travması öyküsü, eşlik eden fiziksel hastalık varlığı tedaviye dirençli depresyon için tanımlanan risk faktörleridir (211). Bir izlem çalışmasında, genç yaş, madde kullanım bozukluğu bulunması, anksiyete varlığı, yorgunluk, uykusuzluk ve ağrı yakınmalarının eşlik etmesi gibi faktörlerin tedavi direncini öngörebileceği bulunmuştur (212).

### **Çocukluk Çağı Travmaları**

Kişinin ruhsal bakımdan baş edemeyeceği düzeyde stres yaratan ve kişinin ruhsal yapısı üzerinde etki bırakan yaşantılar ruhsal travma olarak tanımlanmaktadır. Hem mağdurlar hem de toplum için ciddi sonuçları olan çocukluk çağı travmaları, psikososyal, tıbbi ve kamu politikası açısından önemli bir sorundur. Travmaya yanıt

kişilerarası değişkenlik göstermekte; travmanın biyolojik ve sosyal etkileri travmadan sonra bile devam etmekte; travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), major depresyon, anksiyete bozukluğu, kişilik bozuklukları, alkol ve madde kullanım bozuklukları gibi birçok psikiyatrik bozukluğa yatkınlaştırıcı etmen olarak rol oynamaktadır (10).

Çocukluk çağı travması bildiren kişilerin düşük benlik saygısı, seksüel problemler, duygu düzenleme zorlukları, kişilerarası ilişkilerde güçlükler yaşadığı bilinmektedir (12,213). WHO'nun 2002'de yayınladığı raporda duygusal ihmal, duygusal istismar, fiziksel ihmal ve fiziksel istismar olmak üzere dört çeşit çocukluk çağı travması tanımlanmıştır (214).

Bir meta analiz çalışmasında, çocukluk çağında maruz kalınan duygusal istismar ve ihmalin, erişkin yaşta depresyona yatkınlık sağladığı bildirilmiştir (11). Başka bir yayında, çocukluk çağı travmalarının, mevcut depresyon ve anksiyete semptomlarının şiddeti üzerinde belirleyici olduğu da bildirilmiştir (12). Duygusal ihmal, duygusal istismar, fiziksel istismar maruziyeti depresyonun kronikleşmesi ve tedavi direnciyle ilişkilendirilen risk faktörlerindedir (13). Geniş kapsamlı başka bir çalışmada, MDB hastalarının %62,5'i ikiden fazla travmaya maruziyet bildirmiş; özellikle 4-7 yaşları arasında maruz kalınan travmalar, antidepresan tedaviye kötü yanıtla ilişkili bulunmuştur (215). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise yineleyen depresyon hastalarında, ilk atak depresyon hastalarına göre çocukluk çağı travmaları daha fazla olarak bildirilmiş, MDB hastalarında çocukluk çağı travmalarının tüm alt tiplerine maruziyet sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, çocukluk çağı travmalarının varlığı depresyonun erken yaşta başlaması ve yineleme riski ile ilişkili olarak bildirilmiştir (216). Ayrıca çocukluk çağı travmalarının varlığı, intihar düşüncesi ve girişimi açısından risk taşımaktadır (217,218).

Çocukluk çağı travmaları, stres yanıtını oluşturan HPA sistemi, noradrenerjik sistem, bağışıklık sistemi, serotonin sistemi, epigenetik mekanizmalar gibi depresyon etiolojisinde de rol oynayan bir çok sistemi etkilemekte; bu değişikliklerin depresyonda görülen değişikliklerle benzerliği dikkat çekmektedir (10).

## Aleksitimi

Aleksitimi terimi, Sifneos tarafından duygulara söz bulamama anlamında kullanılmıştır. Sıkıntının ve duyguların sözel olarak tanımlanmasında güçlük, bedensel dilin kullanımına yol açmakta; aleksitimik özellikler bedensel belirti bozukluğu ile ilişkili olarak bilinmektedir (14). Bedensel belirti bozukluğu olan hastalarda en sık eşlik eden psikiyatrik bozukluk MDB olmakla birlikte, MDB hastalarının büyük kısmında da çeşitli bedensel belirtiler bulunmakta; her iki bozukluğun, ortak klinik ve biyolojik benzerlikleri bulunduğu bilinmektedir (219).

Aleksitimi, kişinin duygularını tanımlama zorluğu, duyguların sözel ifadesinde zorluk, duyguları deneyimleme konusunda bir azalma veya yetersizlik, dışa dönük ve işlemsel bilişsel stil, hayal kurma veya sembolik düşüncede yetersizlik gibi özelliklerle ilişkilidir (220). Aleksitiminin nörofizyolojisini açıklamak için öne sürülen görüşler arasında, limbik sistemle neokorteks arasındaki bağlantının bozuk olması, sol kortikal hemisferin baskınlığı, prefrontal korteks işlevlerinde yetersizlik, interhemisferik bağlantı kusurları sayılabilir (221).

1971 yılında Freyberger tarafından birincil aleksitimi, psikosomatik hastalarda kişilik özelliklerinin etkisiyle bedensel belirtilerin ortaya çıkması olarak tanımlanmış, ikincil aleksitimi ise ağır stres yaşatan bir durum karşısında travmatik cevap gösteren bireylerde ortaya çıkan, geçici veya kalıcı olabilen bir savunma çeşidi olarak tanımlanmıştır (222).

Aleksitimi, çocukluk çağı travmaları ve özellikle duygusal ihmal ile bağlantılı bulunmuştur (15). Çocukluk çağı travması öyküsü olan aleksitimik kadınların kendine zarar verici davranış sergileme oranları da yüksek bildirilmiştir (223). Çocukluk çağı travmalarının ifadesindeki güçlüğün aleksitimik özelliklere yol açtığı, MDB gelişiminde rol oynadığı, bununla birlikte, özellikle somatik belirtilerin gözlendiği MDB hastalarında çocukluk çağı travmalarının incelenmesinin önemli olduğu düşünülmüştür (16). Ancak aleksitiminin yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, bağlanma stili gibi bir çok faktörden de etkilenebildiği, normal popülasyonda da aleksitimik bireyler görülebildiği, bu bireylerin psikopatolojiye daha yatkın olduğu bildirilmektedir (224).



Bir izlem çalışmasında, istenmeyen çocuklar, kalabalık aileden gelen çocuklar ve boşanmış ebeveynlerin çocuklarında aleksitimi puanları yüksek bulunmuştur (225).

Major depresif bozuklukta, aleksitimi alt ölçek puanları yüksek bulunmuştur (226). Bir izlem çalışmasında, aleksitimi ölçek puanlarının, depresyon şiddetiyle pozitif korelasyon göstermesi, aleksitiminin depresyonda duruma özgü bir özellik olduğunu da düşündürmektedir (227). 2000 kişinin değerlendirildiği bir çalışmada, depresif bireylerde aleksitimik özellikler yüksek olarak bildirilmiştir (228). Aleksitiminin süreklilik gösteren bir karakter özelliği olduğunu, depresyona yatkınlıkla ilişkili olabileceğini, depresif bireylerde de döneme özgü ortaya çıkabileceğini öne süren yayınlar vardır (17,18,229).

### **Mizaç Özellikleri**

Mizaç (huy); kalımsal ve biyolojik özellik gösteren, yaşam boyu değişmeyen çekirdek duygu, düşünce ve davranış kalıplarıdır. Karakter, çevresel etkileşimler yoluyla edinilen ve zamanla değişebilen, öğrenilmiş tutumlardır. Kişilik ise, mizaç ve karakterin senteziyle oluşan bireysel dışavurum olarak tanımlanmaktadır (230).

Eski çağlarda Hipokrat doğuştan gelen bazı huyların psikopatolojiye etki ettiğini öne sürmüş, dört vücut sıvısıyla karakter ve huy tiplerini açıklamaya çalışmıştır (29,230). Kraepelin, depresif, manik, irritabl ve siklotimik mizaç özelliklerini tanımlayarak, duygudurum bozukluklarının etiolojisinde yer aldıklarını öne sürmüştür (231). Akiskal, duygulanımla ilgili mizaç özelliklerinin (affective temperaments) duygudurum bozukluklarının eşik altı belirtilerini yansıttığını öne sürmüştür. Akiskal ayrıca, Kraepelin'in tanımladığı dört ana mizaç tipine ek olarak "anksiyeteli" mizacı da tanımlamıştır (20).

Akiskal'e göre 5 tip affektif mizaç bulunmaktadır (232):

*Distimik mizaç:* Erken başlangıç (<21 yaş) gösterir. Herhangi bir duruma ikincil olmayan, aralıklı, hafif şiddette depresyon gözlenebilir. Sıklıkla anhedoni ve enerji mevcuttur. Uyku süreleri uzundur (>9 saat/gün). Ümitsiz, kötümser, neşesiz, eğlenmeyen, sessiz, pasif, kararsız, şüpheli, eleştiren, şikayet eden, endişeli, kendi kendini disipline eden, kendine karşı eleştirel, cezalandırıcı, özellikle başarısızlık,

yetersizlik ve olumsuz olaylar üzerinde fazla duran özellikler görülebilir.

*Siklotimik Mizaç:* Erken başlangıç (<21 yaş) gösterir. Ötimik durumlar nadiren gözlenmekle birlikte, duygudurum dönemlerine benzer eşik altı belirtilerin gözlemlendiği sık, ani ve kısa geçişler mevcuttur. Öznel olarak; canlılık veya uyuşukluk, kötümserlik veya iyimserlik, zihinsel durgunluk veya canlılık, değişken benlik saygısı bildirilebilir. Davranışsal olarak; konuşmada azalma veya artış, uyku ihtiyacında azalma veya artma, nedensiz ağlama veya coşku, sosyal ilişkilerde artma veya azalma, üretkenlikte değişiklik gibi farklı görünüşler izlenebilmektedir.

*Hipertimik mizaç:* Erken başlangıç (<21 yaş) gösterir. Arada ötimik dönemlerin gözlemlendiği eşik altı hipomanik özellikler görülebilir. Uyku süresi genelde 6 saat/günden daha kısadır. Yadsıma sık kullanılır. İritabl, neşeli, coşkulu, saf, özgüveni yüksek, övünge, abartılı, gösterişli, azimli, tedbirsiz, enerjik, konuşkan, sıcakkanlı, dış dönük, başkalarının işine müdahale etmeye eğilimli, yenilik ve haz arayışı gibi özellikler gözlemlenebilir.

*İritabl Mizaç:* Erken başlangıç (<21 yaş) gösterir. Karamsar ve çabuk öfkelenen özellikler sık görülür. Eleştiren, şikayet eden, imalı şakalar yapan kişilerdir. İstenmediği yerlerde bulunarak çevresine rahatsızlık verebilirler. Disfori, dürtüsellik ve yerinde duramama olabilir. Ancak, antisosyal kişilik bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu taşı ölçütleri karşılanmamalıdır.

*Anksiyöz Mizaç:* Erken ve sinsi başlar. Kronik veya aralıklı kaygı duyma eğilimi vardır. Kaygıyla ilişkili bilişsel içerik de mevcuttur. Sıradan durumlarda aşırı endişe hali, güvensizlik hissi, felaket beklentisi, gerginlik ve tetikte durma hali sıktır. Gerginliğe, gastrointestinal sistem yakınmaları, huzursuzluk, iritabilite, yerinde duramama gibi otonomik ve davranışsal belirtiler eşlik edebilir.

Duygudurum bozuklukları ve mizaç ilişkisi oldukça karmaşıktır (233). Toplum örneğinde, her beş kişiden birinin baskın bir mizaç özelliği gösterdiği; kadınlarda depresif, siklotimik ve anksiyöz mizacın daha yaygın, erkeklerde hipertimik ve iritabl mizacın daha yaygın olduğu; depresif, siklotimik, iritabl ve anksiyöz mizacın serotonin sistemiyle, hipertimik mizacın dopamin sistemiyle ilişkili olduğu

düşünülmektedir (20). MDB ve eşik altı formlarıyla ilişkili olan serotonin taşıyıcı proteini kodlayan genin (SLC6A4) promotor bölgesi polimorfizmi (5-HTTLPR), depresif, anksiyöz, siklotimik ve irritabl mizaçlarla da ilişkili bulunmuştur (19). Ülkemizde sağlıklı örnekleme yapılan çalışmada, depresif mizaç yaygınlığı %3,7 olarak bulunmuştur (234). Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, tekrarlayan depresif bozukluk ve depresif mizaç ilişkili görülmekte, MDB hastalarında depresif ve anksiyöz mizacın daha sık olduğuna dair veriler bulunmaktadır (21,235,236). Bipolar bozuklukla siklotimik ve hipertimik mizaç ilişkili bulunmuştur (230,235,237,238). Anksiyöz ve irritabl mizaç özellikleri taşıyan MDB grubunda, ruhsal dayanıklılığın daha az olduğu da bildirilmiştir (239).

## EPİGENETİK

Epigenetik, DNA baz diziliminde değişiklik olmaksızın, çeşitli mekanizmalarla gen ifadesinde oluşan değişimleri tanımlamaktadır (240). Embriyolojik gelişim esnasında, aynı genotipe sahip hücrelerin yapısal olarak farklı tip özellikler göstermesini açıklamak için ilk kez Waddington tarafından öne sürülmüştür (241).

DNA'yı meydana getiren nükleotid yapı taşlarının dizilimi, bir canlının her hücresinde aynı olmakla birlikte, hücreler yapı ve işlev bakımından farklı özelliklere sahiptir. Epigenetik mekanizmalar, DNA dizilimi değişmeden, gen ifadesinin aktivasyonu veya baskılanması yoluyla hücrel farklılıklara yol açmaktadır (242). Bu durum, normal gelişim ve adaptasyon süreçlerinde rol oynadığı gibi, hastalık süreçlerinde de rol oynadığına dair bilimsel kanıtlar artmaktadır (243,244) .

Gelişim sürecinde karşılaşılan çevresel etkilere ve stresli koşullara organizmanın uyum sağlama ve yanıt verebilme çabası, epigenetik mekanizmalar aracılığıyla yapılan değişiklikleri içermektedir (245). Erişkin yaşamda da epigenetik düzenlemeler aktif şekilde devam etmektedir (246). Fetal ve çocukluk yaşamında çevresel etkenler, kimyasal ve ilaç maruziyeti, cinsiyet, beslenme gibi bir çok faktör epigenetik mekanizmalar üzerinde etki oluşturmaktadır (9,245). Erken gelişim döneminde çevresel etkenler aracılı oluşan epigenetik düzenlemelerin fenotipe yansması yaşamın ileri dönemlerinde de meydana gelebilmektedir (247). Gen-çevre etkileşiminin ifadesi olan "epigenetik" terimi, beyin ve bedenin etkileşimi, beynin plastik yapısını açıklamakta önemli bir model oluşturmaktadır (248). Epigenetik değişiklikler, kalıtılabilirliğin yanısıra, geri dönüşlü olabilme potansiyeline sahiptir (246,249,250). Önemli epigenetik mekanizmalar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, genomik baskılama, protein yapısında değişimler ve RNA aracılı sessizleşmedir (243).

DNA metilasyonu, en çok çalışılmış olan epigenetik düzenlemedir (248). Gen açılımı esnasında, transkripsiyon faktörleri, sitozin-fosfat-guanin dinükleotidlerinden zengin CpG adaları içeren gen promotor bölgelerine bağlanmaktadır (251). Ökaryotik hücrelerde S-adenozil metiyoninden (SAM) elde edilen metil grubunun (-CH<sub>3</sub>) CpG

adalarında yer alan sitozin halkasının C5 pozisyonuna kovalent bağlanması sonucu oluşan metilasyon reaksiyonunda 5-metil-sitozine dönüşüm gerçekleşmektedir (252). Metil grubu transferi DNA metiltransferaz (DNMT) enzimleri aracılığıyla gerçekleşir (252). Promotor bölgede metilasyon sonucu oluşan yapısal değişiklik, transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasına engel olur ve bu yolla gen ifadesi baskılanır (252,253). Metilasyon süreci, metil donörlerinin (folik asit, metiyonin, kolin) besin yoluyla dışarıdan temin edilmesinden etkilenebilmektedir (254). X kromozomu inaktivasyonu gibi normal fizyolojik süreçlerde DNA metilasyonu rol oynamaktadır (253).

Bir çekirdek histon oktamerinin etrafına sarılmış ~146 baz çifti DNA'dan oluşan (~1.65 dönüş) nükleozom yapıları, DNA'nın hücre çekirdeğinde kromatin yapısı olarak organize olmasını sağlar. Her oktamer, her biri H2A, H2B, H3 ve H4 histonunun iki kopyasını içerir (254). H1 histon proteini ise nükleozomun sıkı biçimde paketlenmesi için bağlantı elemanı olarak görev yapar.

Histon proteinlerinin N-amino terminal uzantılarına sahip "kuyruk" yapıları, asetilasyon, fosforilasyon, metilasyon, ubiquitinasyon ve ADP-ribozilasyonu gibi çeşitli posttranslasyonel modifikasyonlara uğrayabilmektedir (255,256). Histon proteinlerinin modifikasyonu, DNA ve histon etkileşiminde değişiklik yoluyla kromatin yapısını gevşek hale getirerek (ökromatin) gen ifadesinde artışa veya sıkı hale getirerek (heterokromatin) gen ifadesinde sessizleşmeye yol açabilmektedir (256,257).

Histon deasetilasyonu, embriyonik kortikal hücrelerde nöronal farklılaşma, glial farklılaşma, myelinizasyon, yetişkin hipokampusta yeni nöron oluşumunu düzenleme gibi süreçlere öncülük etmektedir (258). Metilasyon mekanizmalarının, yaşlanma, uzun süreli bellek oluşumu süreçlerinde etkili olduğu düşünülmektedir (258).

Protein kodlamayan RNA (non-coding RNA, ncRNA) yapıları, mRNA'yı etkileyerek, tek veya çok sayıda genin ifadesi ve protein sentezini kontrol etmektedir (259,260). MicroRNA (miRNA), small nucleolar RNA (snoRNA), large intergenic non-coding RNA (lincRNA), PIWI-interacting RNA (piRNA), transcribed ultraconserved regions (T-UCRs) tanımlanmış olan ncRNA alt tipleridir (256).

Nöropsikiyatrik hastalıklarda çalışılmış olan miRNA'lar, kendi dizisi ile hedef mRNA dizisi arasındaki uyumsuzluk sayısına bağlı olarak mRNA ekspresyonunu modüle etmektedir (256) .

Beyin gelişimi, nörogenez, farklılaşma, sinaptik remodelling, dendritik dallanma, öğrenme, uzun süreli potensiyalizasyon (LTP) gibi birçok süreçte, epigenetik mekanizmaların birbirleriyle ilişkisi aracılığıyla düzenlenen genomik ifade değişiklikleri rol oynamakta, bu mekanizmaların birçok psikiyatrik hastalığın etiopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (261).

### **Major Depresif Bozuklukta Epigenetik Değişiklikler**

MDB yatkınlığını arttıran önemli çevresel etkenler arasında fiziksel, duygusal, cinsel istismar, çocukluk çağı ihmal ve istismarı, evlilik ve ailesel problemler, perinatal dönemde maruz kalınan etkenler, kişilerarası ilişkilerde bozulmalar, yasal konular, kayıplar, mesleki etkenler, maddi güçlükler, sağlık problemleri sayılabilir (262). Aynı genetik dizilime sahip olan monozigotik ikizlerde, farklı çevre ve yaşam koşullarına maruziyet süresi arttıkça DNA metilasyonu, histon asetilasyonu ve metilasyonundaki değişikliklerde artış olduğu bulgulanmıştır (8). Monozigotik ikizlerin, MDB bakımından %50 oranında diskordans göstermesi çevresel etkenlere bağlı epigenetik değişikliklerin hastalığın patofizyolojisindeki önemine vurgu yapmaktadır (9).

DNA hipermetilasyonunun incelendiği çalışmalarda; BDNF ve SLC 6A4 geninde hipermetilasyon MDB ile ilişkili bulunurken, glukokortikoid reseptörünü kodlayan NR3C1 ve bağlanma ile ilişkili önemli bir hormon olan oksitosinin reseptörünü kodlayan OXTR genlerinin hipermetilasyonuna ait az sayıda çalışmadan elde edilen bulgular tutarsızdır (263). SLC 6A4 promotor bölgesi hipermetilasyonu, kısa veya uzun allele sahip olmaktan bağımsız olarak, depresyon belirtilerindeki heterojenlikle ilgili bulunmuştur (264). Antidepresan tedavinin, DNA metilasyon düzeyinde değişiklikler yaparak etkili olduğunu öne süren yayınlar da mevcuttur (265). Prenatal dönem veya erken yaşam stresi, HPA eksenin strese cevabını epigenetik mekanizmalarla kalıcı olarak değiştirerek depresyona yatkınlık oluşturabilmektedir

Stresin beyindeki etkilerini miRNA ifadelerini değiştirmek suretiyle gösterdiğini düşündüren bulgular mevcuttur Hayvan stres modellerinde; amigdala da miR-124 ve miR-135a değişiklikler olduğu, hayvanlarda anneden ayrılma ya da kronik stres gibi durumların medial prefrontal kortekste ve hipokampusta miRNA ifadesinde değişiklere yol açtığı, fluoksetinin terapötik etkinliğine değişen miRNA düzeylerinin normale dönmesinin katkı sağladığı bulgulanmıştır (266). Beyinde glukokortikoid reseptörlerinin miRNA ile ilişkili olması, erken yaşam stresinin yarattığı kompleks yanıtlara miRNA'nın da katkı sağladığını düşündürmektedir (266). BDNF düzeyleri ve serotonin taşıyıcı ile ilgili düzenlemeler de yine miRNA'lar rol oynamaktadır (266). MDB hastalarının periferik ve beyin miRNA düzeylerinde değişiklikler olduğu bilinmektedir (256).

### **Major Depresif Bozuklukta Histon Modifikasyonları**

Hiperasetile histonlar, transkripsiyonel olarak aktif bölgelerde yer alırken, histon proteinlerinin hipoasetilasyonu, transkripsiyon faktörlerinin genomu tanınmasını zorlaştırarak transkripsiyonu azaltır (267). Genom boyu çalışmaların bulguları, asetile histonların promotor bölgelerde yoğun olarak yerleştiği yönündedir (268).

Histon proteinlerine asetil grubu transferi histon asetiltransferaz (HAT) enzimleri aracılığıyla, asetil gruplarının uzaklaştırılması ise histon deasetilaz (HDAC) enzimleri aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (269). HAT enzimleri sitoplazma veya nukleusta konumlanmasına göre tip A ve tip B olarak iki gruba ayrılmaktadır. HDAC enzimleri 4 sınıfa ayrılmıştır. HDAC 1-3 ve 8 sınıf I'de yer alır, genelde nukleusta epigenetik düzenlemeleri gerçekleştirmektedirler. Sınıf II'de HDAC 4-7,9, 10 yer alır, nukleusun yanısıra sitoplazmadaki proteinlerin de deasetilasyonunda rol alırlar. Sınıf III'te yer alan HDAC'lar NAD bağımlı çalışan sirtuinler olup, metabolizma ve transkripsiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Hakkında daha az bilgi olan HDAC 11 sınıf IV'te yer almaktadır (269,270). HDAC ve HAT enzimleri, az oranda spesifik bağlanma özelliği göstermektedir (270).

Depresyonda histon lizin (K) rezidülerinin metilasyonu ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Mono-, di- veya trimetile form, bölgeye spesifik olarak, lizin metiltransferaz (KMT) enzimi aracılığıyla gerçekleşir. Metil grubunun

uzaklaştırılması ise, lizin demetilaz tarafından yapılır.

H3 ve H4'ün N-terminal kuyruklarındaki beş rezidünün (H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 ve H4K20) metillenmesinin transkripsiyonu düzenlediği bilinmektedir. H3K64 ve H3K79 ve H2A, H2B ve H1'deki birkaç bölgenin metilasyonunun işlevi bilinmemektedir. H3K9, H3K27 ve H4K20 di- ve trimetilasyonu, transkripsiyonel susturma ve heterkromatin oluşumu / bakımı ile ilişkili; H3K4 ve H3K36 metilasyonu, H3K9, H3K27 ve H4K20 monometilasyonu aktif transkripsiyonla ilişkilidir (271,272). Histon kod hipotezine göre; insan H3 histon proteini üzerinde bulunan 13 farklı lizin rezidüsünün mono-,di- veya trimetilasyona uğraması ve yerleşimine göre, gen ekspresyonu üzerinde çok sayıda kombine etkiye yol açmaktadır (254). Histon H3 proteinlerinin K9, K14, K18, K23 rezidülerinin asetilasyonu transkripsiyonel aktivasyonla ilişkilidir (273). H3K9 metilasyonu, DNA metiltransferaz enzimleri için bağlanma bölgesi oluşturarak, DNA metilasyonunu da arttırmaktadır (272). H3 ve H4 proteinin modifikasyonları, kromatin durumunun anlaşılmasında iyi bir belirteçtir (273).

MDB'ta; azalmış motivasyon ve anhedoni, ventral tegmental alan (VTA) ve nükleus accumbens (NAc) dahil olmak üzere beynin limbik devrelerinin etkilenmesi sonucu, bilişsel disfonksiyon ve bozulmuş dikkat, prefrontal korteksi (PFC), hipokampus ve amigdalanın etkilenmesi sonucu ortaya çıkan semptomlardır. NAc, PFC, hipokampus ve amigdaldan gelen glutamaterjik sinyallerin yanı sıra VTA'dan dopaminerjik projeksiyonlar için bir entegrasyon bölgesi olduğu için önemlidir (274).

Strese yanıt olarak düzenlenen histon modifikasyonları, tüm beyin bölgelerinde homojen değildir (254). Histon modifikasyonları ile ilgili yapılmış çalışmalara ait veriler, deneysel hayvan modellerinden ve postmortem insan beyin dokusu örneklerinden sağlanmış; histon deasetilaz değişikliklerinin değerlendirildiği çalışmalar, deneysel hayvan modelleri, post mortem insan beyin dokusu örnekleri, periferik kan örnekleri üzerinde yapılmıştır. Postmortem çalışmalarda, veri kaybı, ölüm nedeni, yaş gibi bir çok etken çalışmaların kalitesini etkileyebilmektedir (254). Ayrıca postmortem değişikliklere (doku pH, otoliz) bağlı olarak, histonların trimetile formları sabit kalabilirken, asetilasyon düzeyinde değişimler olabilmektedir (272).



Kronik stres ve MDB, BDNF seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır. Kronik sosyal yenilgi stresi modeli oluşturulan hayvanlarda, kontrollere göre; hipokampusta BDNF geni promotor bölgelerinde H3K27 dimetilasyonu, azalmış BDNF düzeyiyle ilişkili bulunmuş; kronik imipramin tedavisi sonrası BDNF geni promotor bölgesinde artan H3K9 ve H3K14 asetilasyonu BDNF geninin artmış transkripsiyonunu sağlarken, daha stabil olan H3K27 dimetilasyonu tedaviye rağmen anlamlı düzeyde gerilememiştir (25). Kronik imipramin tedavisiyle HDAC5 düzeylerinde anlamlı azalma elde edilmiş; ancak HDAC5 ekspresyonunun virus aracılı artırılması, imipraminin antidepresan etkisini bloke etmiştir (25). HDAC5'ten yoksun fareler, kronik strese cevap olarak depresyon benzeri davranış sergilemeye daha yatkındır (275).

MDB'de etkin bir tedavi seçeneği olan EKT uygulaması ile akut dönemde H4 asetilasyonunda artış yoluyla, kronik dönemde H3K9 ve H3K14 asetilasyonunda artış yoluyla BDNF mRNA düzeylerinde artış sağlanması, EKT'nin terapötik etkinliğinde histon modifikasyonları yoluyla kromatin düzenlenmesinin rol oynadığını düşündürmektedir (276). Duygudurum düzenleyici etkinliği gösterilmiş olan valproik asit, HDAC inhibisyonu yapmaktadır (256).

Farklı beyin bölgelerinde histon asetilasyon ve HDAC düzeylerinin incelendiği çalışmalarda; kronik sosyal yenilgi stresi oluşturulmuş hayvanlarda, ödül merkezi olan nucleus accumbens'te önce HDAC2 düzeylerinde geçici artışa paralel olarak H3 asetilasyonunda azalma gözlenmiş, daha sonra HDAC 2 düzeylerinde kalıcı bir azalma ve H3 asetilasyonunda artış bulgulanmıştır (23). MDB hastalarının postmortem beyin dokusu incelemesinde, bu bulguya benzer şekilde nucleus accumbens'te HDAC2 düzeylerinin azalmış, H3K14 asetilasyonunun artmış olduğu bulgulanmıştır (23). HDAC inhibitörü olan MS-275 molekülünün nucleus accumbens'te direkt uygulanması hızlı başlangıçlı antidepresan etki ve fluoksetine kıyasla daha fazla genin ekspresyonunda artış sağlamıştır (23).

Kronik sosyal yenilgi stresine maruziyet sonucu depresyon benzeri davranış sergileyen farelerin hipokampus ve amigdalasında geçici artışı takiben azalmış H3 asetilasyon düzeyleri bulgulanmış; MS-275'in intrahipokampal uygulanması H3 asetilasyonunda artış sağlamıştır. Kronik fluoksetin tedavisi, hipokampusta H3

asetilasyonundaki azalmayı tersine çevirmiştir. İntrahipokampal MS-275 uygulaması ve çevresel zenginleştirmenin kombine etkisi, H3 asetilasyonunda ve sosyal etkileşimde artışla sonuçlanmıştır (24). Kronik sosyal yenilgi stresi, prefrontal kortikal H3K14 asetilasyonunda 20 gün süren artışa yol açmıştır (22). Kokain ve antipsikotik ilaçlar, striatumda ve nukleus accumbenste HDAC5 aracılığıyla H3 histonunun fosfoasetilasyonu ve H4 histonunun asetilasyonunu arttırabilmektedir (277).

MDB ve bipolar bozukluğa sahip hastalardan elde edilen periferik lenfositlerde 11 farklı HDAC enziminin mRNA düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada, MDB grubunda HDAC2 ve HDAC5'te artış bulgulanmış, MDB'de duruma bağlı bir özellik olduğu düşünülmüştür. Bipolar depresif epizodda HDAC4 düzeyi yüksek bulunmuş, remisyon döneminde HDAC 6 ve 8 yüksek bulunmuştur (278). Bu çalışmanın sonuçlarına göre, bipolar bozukluk ve MDB farklı epigenetik görünümlere sahip olabilir. Aynı çalışmada, bu değişiklikler üzerinde hastaların kullanmakta olduğu lityum, valproik asit, paroksetin, klomipramin tedavilerinin etkisinin bağımsız olduğu bulgulanmıştır (278). Tedavi öyküsü olmayan MDB hastalarının, 8 haftalık paroksetin tedavisi sonrası periferik lenfositlerinde HDAC5 ve CREB mRNA düzeylerinde düşüş sağlanmıştır (279).

Depresyonun sistemik bir hastalık olması, periferik kandan elde edilen lenfositlerde HDAC düzeylerinin, postmortem beyin dokusu ile uyumlu olması, histon modifikasyonu parametrelerinin incelenmesi açısından periferik lenfositleri iyi bir aday haline getirmektedir (23). Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada, lenfositlerde kromozom baskılayıcı temel işaret niteliğindeki H3K9me2 düzeylerinin anlamlı düzeyde artmış bulunması, bulguların beyin dokusu ve kanda korele olması, şizofrenideki global etkilenmeyi yansıtıyor olabilir (27). Stabil bir modifikasyon olan H3K9me2 aracılığıyla düzenlenen heterokromatin formasyonunun mevcut oluşu, ilaç tedavisi aracılığıyla artan histon asetilasyonunun transkripsiyonel aktivasyonu sağlamasında yetersiz kalmasına yol açabilmektedir. Dolayısıyla, tedaviye dirençli durumlarda H3K9me2 aracılı heterokromatin formasyonu rol oynuyor olabilir (26).

Gen ve çevre etkileşiminin değerlendirilebildiği epigenetik çalışmalar; MDB spesifik biyobelirteçleri tespit edebilme, tedaviyle gerçekleşen dinamik değişimleri tespit edebilme, hedef tedavi modelleri oluşturabilme gibi bir çok alanda insan

örneklemelerinden elde edilecek daha fazla veriye ihtiyaç duymaktadır.

Tüm bu bulguların ışığında, çalışmamızda, MDB patofizyolojisinde önemli bir yer tutan çocukluk çağı travmaları, ilişkili aleksitimik özelliklerin araştırılması, tedavi direnciyle ilişkili olduğu düşünülen yapısal mizaç özelliklerinin belirlenmesi, gen ve çevre etkileşiminin önemli bir sonucu olan epigenetik faktörlerin ilişkilendirilmesini; MDB'un sistemik doğası ve beyin dokusunun ancak postmortem çalışılabilmesi göz önünde bulundurulduğunda, periferik lenfositlerin ayrıştırılarak, transkripsiyonel aktivasyonu yansıtan H3K9 asetilasyonu düzeylerinin belirlenmesini, depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre farklı olup olmadığını ve tedaviye dirençle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### ÖRNEKLEM

Çalışmaya Aralık 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniği ve servislerinde takibi yapılan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre MDB tanısı almış, daha önceden hipomanik/manik dönem öyküsü olmayan hastalardan iki grup oluşturulmuştur. İlk gruba, en az 8 hafta, iki farklı antidepressanın uygun dozda kullanılmasına rağmen tedaviye yanıt alınmamış 21 MDB hastası, ikinci gruba da ilk kez MDB tanısı almış 20 hasta dahil edilmiştir. İlk kez tanı alan hastaların en az iki ay aynı tanıyla izlemi yapılmıştır. Yaş ve cinsiyet bakımından benzer özellikler gösteren ve çalışma için gerekli koşulları sağlayan 25 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta ve sağlıklı kontrol vakaları çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş, gönüllü olanlardan sözel ve yazılı onam alınmıştır. Tüm aşamalar Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

Araştırma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş, 10.07.2018 tarih ve 60116787-020/47021 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır. Projeye katkı sağlayan personelde değişiklik olması nedeniyle 19.02.2019 tarih ve 60116787-020/13221 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır. Bu araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminin 13.03.2019 tarih ve 2019TIPF005 sayılı kararıyla desteklenmiştir.

### Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri:

#### Hasta Grubu:

- DSM-5'e göre MDB tanısı almış olmak
- Tedaviye dirençli depresyon (TDD) veya ilk kez MDB tanısı alınmış olması
- Çalışma amacı ve süreci anlatıldıktan sonra onay verilmiş olması
- Fiziksel veya nörolojik bir hastalığı olmaması

### **Sağlıklı Kontrol Grubu**

- DSM-5 kriterlerine göre herhangi bir ruhsal, fiziksel veya nörolojik sorunu olmayan, çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmak için onay vermiş 18-60 yaş arası bireyler

### **Hasta ve Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:**

- Eşlik eden tıbbi veya nörolojik hastalığı bulunmak
- Zeka geriliği tanısı almış olmak
- Kafa travması öyküsü olması
- Eşlik eden psikotik bozukluk, bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu, alkol ve madde kullanım bozukluğu, demans gibi başka bir psikiyatrik bozukluk varlığı
- Psikotik özellik gösteren MDB tanısı olması
- 18 yaş altı veya 60 yaş üstü olmak
- Okur-yazar olmamak
- Manik/hipomanik dönem öyküsü bulunması
- İletişimi engelleyen fiziksel bir sorun olması (işitme kaybı, görme kaybı)
- MDB grubuna alınan hastaların birinci derece yakınları (sağlıklı kontrol grubu için)

### **ÇALIŞMANIN AŞAMALARI**

Çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan, çalışma ile ilgili bilgilendirilip onam veren hastaların en az iki klinisyen tarafından psikiyatrik muayenesi yapılarak mevcut tanıları DSM-5'e göre değerlendirilmiş, sağlıklı gönüllülerin de ruhsal bir rahatsızlığının olmadığı değerlendirilmiştir.

Araştırmacı tarafından hazırlanmış olan sosyodemografik bilgi formu uygulanmıştır. Çocukluk çağı travmatik yaşantılarının sorgulandığı Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (ÇÇTÖ), duygu tanıma ve ifade etme süreçlerinin değerlendirilmesi için Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ), depresif belirtilerin şiddetinin sorgulandığı Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), mizaç özelliklerinin değerlendirilmesi için Memphis, Pisa, Paris ve San Diego Mizaç Değerlendirme Anketi (TEMPS-A) uygulanmıştır.

Her bir katılımcının histon modifikasyonlarının incelenmesi için 2 adet EDTA'lı tüpe 5 mL periferik kan örneği alınmış, örnekler alınır alınmaz -80° C saklama koşullarına yerleştirilerek daha sonra analiz edilmek üzere muhafaza edilmiştir.

## **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.

### **Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)**

1960 yılında Max Hamilton tarafından geliştirilmiştir. Hastalarda depresyonun derecelendirilmesi için son bir haftalık süreçte depresif belirtilerin şiddetinin klinisyen tarafından değerlendirildiği 17 maddelik bir ölçektir. Uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve iç görü ile ilgili maddeler 0-2, diğer maddeler 0-4 puan arasında derecelendirilmiştir. Ölçekten alınabilecek toplam puan 0-53 arasında değişmektedir. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir (206). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır (280).

### **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 28 madde olarak kısaltılmıştır.

İngilizce özgün biçiminden Türkçe'ye Prof. Dr. Vedat Şar tarafından uyarlanmış olup geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2012 yılında yapılmıştır (281). 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 (282).

### **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 (283,284). 1-5 arası puan verilebilen 20 maddeden oluşmuş likert tipi bir özdeğerlendirme ölçeğidir. Ölçeğin duygularını tanıma zorluğu (TAÖ-A), duygularını ifade etme zorluğu (TAÖ-B), dışa-vuruk düşünce (TAÖ-C) alt ölçekleri bulunmaktadır. Türkçe uyarlaması için ölçek toplam puanı 59 ve üzerinde olan bireylerin aleksitimik olarak kabul edilmesi önerilmektedir (285).

### **Memphis,Pisa,Paris,San Diego Mizaç Değerlendirme Anketi (TEMPS-A)**

Bireylerde depresif, hipertimik, sinirli, siklotimik ve endişeli gibi baskın affektif mizaçları değerlendirmek üzere kullanılmaktadır. Hagop A. Akiskal tarafından (286,287) 1998'de geliştirilen ölçeğin Türkçe uyarlaması ile geçerlik güvenilirlik çalışması Vahip ve arkadaşları tarafından 2005'te yapılmıştır (288). Başta duygudurum bozukluğu olmak üzere tüm psikiyatrik hasta grupları ve sağlıklı toplumu değerlendirmede kullanılan, "evet/hayır" biçiminde değerlendirilmek üzere 99 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Her madde için "evet" yanıtı 1, "hayır" yanıtı 0 olarak puanlanmaktadır. TEMPS-A ölçeği kullanılarak, bir bireyde bir veya birden fazla baskın mizaç saptanabileceği gibi, herhangi bir baskın mizaç tespit edilemeyebilir.

Ölçeğin alt boyutlarının toplam puanı madde puanlarının toplanmasıyla elde edilir. Ölçeğin alt boyutlarının kesme puanları depresif (18 madde) için 13, siklotimik (19 madde) için 18, hipertimik (20 madde) için 20, sınırlı (18 madde) için 13, endişeli (24 madde) için 18 olarak elde edilmiştir.

Ölçeğin Türkçe formunun test-yeniden test güvenilirliği (0,73-0,91) ve iç tutarlılığı (0,77-0,85) iyi düzeyde bulunmuştur. Faktör analizi sonucunda tüm boyutlar faktörlerde temsil edilmiştir. Ayrıca ölçüt geçerliliği için tüm alt boyutların kesme puanları hesaplanmıştır (288).

## **Histon Modifikasyonlarının Değerlendirilmesi**

### ***Örnek toplanması***

Çalışmaya alınan her bir vakadan EDTA'lı tüplere 2 ml periferik kan örneği alındı. Alınan örnekler daha sonra moleküler genetik analiz yapılmak üzere -80°C'de saklandı. Hedef sayıya ulaşıldıktan sonra elde edilen örneklerin analizi Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

### ***Lenfosit İzolasyonu***

Lenfosit izolasyonu için HistoPaque 1077 metodu kullanıldı. 15 ml'lik tüpe önce 2 ml kan için 5 ml HistoPaque çözeltisi eklendi. HistoPaque'ın üstüne fosfat tamponlu salin (PBS) ile yarı yarıya dilüe edilip kan örneği kenardan sızdırma yöntemiyle kan örneği konuldu. Örnek koyulurken HistoPaque çözeltisi ile karıştırılmamaya dikkat edildi. Oda sıcaklığında 400g'de 30 dakika santrifüjden sonra süpernatant atılarak HistoPaque çözeltisinin hemen üstünde bulunan bulutsu görümlü lenfositten zengin tabaka (bafiquat) toplandı.

### ***Histon Ekstraksiyonu***

Toplanan kanlardan elde edilen lenfositler Pre-lysis buffer solüsyonunda buz üstünde 10 dakika boyunca hafifçe karıştırıldı ve hücrelerin parçalanması sağlandı. Ardından +4°C'de 5 dakika süreyle 3000 rpm'de örnekler tekrar santrifüj edildi ve üstte kalan kısım atıldı. Üzerine örneğin 3 katı kadar lysis buffer konulup buz üzerinde yarım saat beklendi.



Yarım saat sonunda +4°C’de 5 dakika boyunca 12000 rpm’de örnekler tekrar santrifüj edildi ve üstte kalan kısım yeni bir tüpe aktarıldı. Üstte kalan her 1 ml örneğe, 0.3 ml Balance-dithiothreitol (DTT) buffer eklendi. Protein konsantrasyonu spektrofotometre ile ölçüldü. Bu şekilde elde edilen örnekler -20 °C’ de birkaç gün ve -80 °C’ de uzun süreli olarak saklanabilmektedir.

### ***Histon H3 Total Asetilasyon Değerlendirmesi***

Histon H3 Asetilasyonu değerlendirilmesi için Histone H3 Total Acetylation Detection Fast Kit (Colorimetric) kullanıldı.

Kit’in içinden çıkan 96 kuyucuklu mikrolakaların her kuyucuğuna 50 µl Antibody Buffer eklendi. Örnekler için daha önceden ekstrakte edilmiş histonlardan 5ng-1µg eklendi. Standart eğri için Standart Control buffer ile Antibody Buffer 1 ila 100 ng/µl arasında 5-7 dilüsyon yapılarak yeşille işaretli standart kontrol kuyucuklarına koyuldu. Boş kuyucuklara herhangi bir örnek veya standart kontrol proteini konulmadı. Kuyucuklar karıştırıldıktan sonra parafilmle kapatıldıktan sonra oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi.

İnkübasyon sonunda kuyucuk içeriği çekildi ve her seferinde 150 µl Wash Buffer kullanılarak 3 kez yıkandı. Detection Antibody dilüe edilerek her bir kuyucuğa 50 µl konuldu. 60 dakika 100 rpm’de oda sıcaklığında çalkalandı. Çalkalanma sonrası Detection Antibody çekilerek her seferinde 150 µl Wash Buffer kullanılarak 6 kez yıkandı.

100 µl Color Developer kuyucuklara eklendi ve 2-10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası üzerine 50 µl Stop Solution eklendi. Color Developer ile elde edilen mavi rengin Stop Solution ile sarıya döndüğü gözlemlendi. Her kuyucuğu absorbans değeri spektrofotometrik olarak 450 nm’de elisa okuyucuda ölçüldü.

### **VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ**

Verilerin analizi SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, N:IBM Corp.)) paket programıyla yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal

dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında, bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında ‘‘Bağımsız gruplarda t testi’’ ve ‘‘Tek yönlü varyans analizi’’; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında ‘‘Mann Whitney U testi’’ ve ‘‘Kruskal Wallis varyans analizi’’ kullanılmıştır. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler ‘‘Spearman korelasyon analizi’’ ile, kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise ‘‘Ki kare testi’’ ile incelenmiştir. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Araştırmamıza 18-60 yaş arası, 21 tedaviye dirençli depresyon, 20 ilk atak major depresyon, 25 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Üç grupta da katılımcıların büyük çoğunluğu evli ve kadındır. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, yaşadığı yer ve yaşam koşulları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 2).

**Tablo 2:** Grupların sosyodemografik özellikleri-1

Değişkenler		İlk Atak MDB (n=20)	TDD (n=21)	Kontrol (n=25)	p
		Ortalama±Standart Sapma			
Yaş		39,25 ± 7,11	45,05 ± 7,79	42,08 ± 6,53	0.162 <sup>1</sup>
		n(%)			
Cinsiyet	Kadın	15 (%75)	16 (%76,19)	16 (%64)	0.598 <sup>2</sup>
	Erkek	5 (%25)	5 (%23,81)	9 (%36)	
Medeni durum	Evli	18 (%90)	16 (%76,19)	18 (%72)	0.081 <sup>2</sup>
	Bekar	1 (%5)	1 (%4,76)	6 (%24)	
	Dul	0 (%0)	1 (%4,76)	1 (%4)	
	Boşanmış	1 (%5)	3 (%14,29)	0 (%0)	
Yaşadığı Yer	Kırsal	3 (%15)	6 (%28,57)	1 (%4)	0.058 <sup>2</sup>
	Kentsel	17 (%85)	15 (%71,43)	24 (%96)	
Yaşam Koşulları	Çekirdek Aile	18 (%90)	15 (%71,43)	23 (%92)	0.093 <sup>2</sup>
	Geniş Aile	0 (%0)	3 (%14,29)	0 (%0)	
	Yalnız	2 (%10)	3 (%14,29)	2 (%8)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Testi, <sup>2</sup>Ki-Kare Testi

**Tablo 3:** Grupların sosyodemografik özellikleri-2

Değişkenler	İlk Atak MDB (n=20)	TDD (n=21)	Kontrol (n=25)	P	
	Ortalama±Standart Sapma				
Eğitim Yılı	10,85 ± 5,17	8,14 ± 4,61	13,76 ± 4,97	<b>0.001<sup>1</sup></b>	
	n(%)				
Eğitim düzeyi	İlkokul	6 (%30)	12 (%57,14)	2 (%8)	<b>0.007<sup>2</sup></b>
	Ortaokul	4 (%20)	4 (%19,05)	3 (%12)	
	Lise	5 (%25)	2 (%9,52)	8 (%32)	
	Yükseköğrenim	5 (%25)	3 (%14,29)	12 (%48)	
Çalışma durumu	Çalışıyor	10 (%50)	5 (%23,81)	22 (%88)	<b>0.0001<sup>2</sup></b>
	Emekli	1 (%5)	2 (%9,52)	2 (%8)	
	Çalışmıyor	9 (%45)	14 (%66,67)	1 (%4)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Testi,<sup>2</sup>Ki-Kare Testi

Tablo 3'te gösterildiği gibi, gruplar arasında eğitim yılı bakımından saptanan istatistiksel anlamlı farklılık, TDD grubu ve kontrol grubundan kaynaklanmaktadır (p=0,0001; ilk atak MDB-TDD p=0,162; TDD-kontrol p=0,199). Eğitim düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,007) (Tablo 3). Kontrol grubunun %48'si (n=12) yükseköğrenim mezunuyken, TDD grubunun %57,14'ü (n=12) ilkokul mezunu bireylerden oluşmaktadır.

### KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya katılan MDB hastalarının kendi bildirdiği hastalık başlangıç yaşı, TDD grubu için hastanın kaçınıcı atağını geçirdiği, her iki MDB grubu için içinde bulunduğu atağın süresi ile ilgili veriler Tablo 4'te özetlenmiştir. Her üç grubun sigara ve alkol kullanım özellikleri ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ile ilgili veriler Tablo

5'te özetlenmiştir.

Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan kişiler çalışmamıza dahil edilmemiştir. Sigara kullanımı, ailede MDB öyküsü ve diğer psikiyatrik hastalık öyküsü bakımından gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 5). TDD grubunun %42,85'inin (n=9) atak sayısı üçten fazladır.

**Tablo 4:** Hasta gruplarının klinik özellikleri

Değişkenler	İlk Atak MDB (n=20)	TDD (n=21)	p
	Ortalama±Standart Sapma		
Hastalık Başlangıç Yaşı	39,2 ± 7,05	30,38 ± 9,52	<b>0.002<sup>1</sup></b>
Atak sayısı	-	3,43 ± 1,83	-
Son atağın süresi (ay)	10,1 ± 11,34	7,48 ± 7,46	0,599 <sup>2</sup>
Hastane yatış sayısı	0,05 ± 0,22	1,86 ± 2,5	<b>0,0001<sup>2</sup></b>

<sup>1</sup>Bağımsız Gruplarda t testi,<sup>2</sup>Mann Whitney U testi

**Tablo 5:** Grupların sağlık göstergeleri ve soygeçmiş özellikleri

Değişkenler		İlk Atak MDB (n=20)	TDD (n=21)	Kontrol (n=25)	p
		n(%)			
Sigara Kullanımı	Var	5 (%25)	9 (%42,86)	12 (%48)	0,27 <sup>1</sup>
	Yok	15 (%75)	12 (%57,14)	13 (%52)	
Ailede MDB Öyküsü	Var	1 (%5)	5 (%23,81)	2 (%8)	0,148 <sup>1</sup>
	Yok	19 (%95)	16 (%76,19)	23 (%92)	
Ailede diğer psikiyatrik hastalıklar	Var	2 (%10)	4 (%19,04)	6 (%24)	0,454 <sup>1</sup>
	Yok	18 (%90)	17 (%80,95)	19 (%76)	

<sup>1</sup>Ki-kare Testi

## TEDAVİ ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilme esnasında, ilk atak major depresif bozukluk hastalarının bir kısmı (n=6), TDD grubunun tümü (n=21) tedavi almaktaydı. İlk atak MDB grubunda 1 hasta venlafaksin (%5), 2 hasta sertralin (%10), 3 hasta fluoksetin (%15) tedavisi kullanmaktadır.

TDD grubunda tüm hastaların antidepresan tedavi kullanmaktadır. Hastaların son 8 hafta boyunca en fazla maruz kaldığı antidepresanlar gözden geçirildiğinde, %42,67'sinin venlafaksin (n=10), %38,1'inin duloksetin (n=8), %4,76'sının fluoksetin (n=1), %9,52'sinin vortiksetin (n=2) kullanmakta olduğu bulgulanmıştır. TDD grubunda mevcut antidepresan tedaviye ek olarak; 17 hasta (%80,95) antipsikotik güçlendirme tedavisi kullanmaktaydı. Duygudurum düzenleyici olarak, 3 hasta (%14,29) lityum, 4 hasta (%19,05) lamotrijin, 1 hasta (%4,76) lityum+lamotrijin kullanmaktaydı. Örneklemimizde valproik asit kullanan hasta bulunmamaktadır (n=0). TDD grubundaki hastaların %42,9'u (n=9) başvuru esnasında mevcut psikofarmakolojik tedavilerine ek olarak r-TMS tedavisi görmekteydi. Başvuru esnasında EKT alan hasta bulunmamaktadır (n=0).

## KLİNİK ÖLÇEK VERİLERİ

Araştırmaya katılan bireylere uygulanan klinik ölçeklerin ortalama puanları Tablo 6, 7 ve 8'de karşılaştırılmıştır. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanan farklılıklar için ikili grup karşılaştırmaları yapılmıştır.

İlk atak MDB grubu ve TDD grubunun HAM-D puanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir (ilk atak MDB-kontrol  $p=0,0001$ , TDD-kontrol  $p=0,0001$ , Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U Testi). İlk atak MDB grubunda, depresif belirtilerin şiddeti açısından bakıldığında, 4 kişi tedaviyle remisyonda, 1 kişi hafif düzeyde, 1 kişi ağır düzeyde, 14 kişi orta düzeyde belirti şiddetine sahiptir. TDD grubunda, 5 kişi hafif düzeyde, 15 kişi orta düzeyde, 15 kişi orta düzeyde depresif belirti şiddetine sahiptir.

TDD ve ilk atak MDB grupları arasında, HAM-D ölçeğinin intihar düşüncelerinin varlığını ve intihar girişiminde bulunmayı ölçen 3. Madde puanları

bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,629, Kruskal Wallis Testi)

TAÖ-A puanı, ilk atak MDB ve TDD grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (ilk atak MDB-kontrol p=0,01; TDD-kontrol p=0,02, Post-Hoc Tukey HSD). TAÖ-B puanı, TDD grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p=0,025, Post-Hoc Tukey HSD). TAÖ toplam puanı, ilk atak MDB ve TDD gruplarında kontrollere kıyasla daha yüksektir (ilk atak MDB-kontrol p=0,016; TDD-kontrol p=0,031, Post-Hoc Tukey HSD)

**Tablo 6:** Gruplar arası ölçek puanlarının karşılaştırılması

ÖLÇEKLER		İlk Atak MDB (n=20)	TDD (n=21)	Kontrol (n=25)	p
		Ortalama±Standart Sapma (min-max)			
<b>HAM-D</b>		16,95 ± 8,53 (0-34)	20,38 ± 5,85 (7-30)	0,36 ± 0,91 (0-4)	<b>0,0001<sup>1</sup></b>
<b>TAÖ-20</b>	<b>TAÖ-A</b>	18,9 ± 7,28	19 ± 5,9	12,6 ± 4,47	<b>0,0001<sup>2</sup></b>
	<b>TAÖ-B</b>	15,05 ± 4,68	14,24 ± 4,73	11,64 ± 3,32	<b>0,022<sup>2</sup></b>
	<b>TAÖ-C</b>	20,6 ± 4,04	22 ± 3,94	21,24 ± 4,49	0,566 <sup>2</sup>
	<b>Toplam</b>	54,55 ± 11,76	55,24 ± 11,87	45,68 ± 10,58	<b>0,009<sup>2</sup></b>
	<b>Aleksitimik</b>	%40 (n=8)	%33,3 (n=7)	%12 (n=3)	0,084
	<b>Aleksitimik Olmayan</b>	%60 (n=12)	%66,7 (n=14)	%88 (n=22)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test, <sup>2</sup>One-Way ANOVA, <sup>3</sup>Ki-kare Testi

TEMPS-A ölçeğinde tüm mizaç alt tiplerinin puanları, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (Tablo 7). İlk atak MDB grubunda; %75 oranında (n=15) baskın mizaç varlığı saptanmazken, %15 anksiyöz mizaç (n=3), %5 depresif ve anksiyöz mizaç birlikteliği (n=1), %5 siklotimik mizaç (n=1) varlığı gösterilmiştir. TDD grubunun %81'inde baskın mizaç özelliği saptanmazken (n=17), %9,5 depresif mizaç (n=2), %4,8 anksiyöz mizaç (n=1), %4,8 depresif ve anksiyöz mizaç birlikteliği (n=1) bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunun %96'sında baskın mizaç özelliği bulunmazken (n=24), %4 depresif mizaç (n=1) bulgulanmıştır. Baskın mizaç özelliklerinin gösteren bireylerin oranı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,127, Ki-kare testi).

**Tablo 7:** Gruplar arası TEMPS-A alt puanlarının karşılaştırılması

TEMPS-A	İlk Atak MDB (n=20)	TDD (n=21)	Kontrol (n=25)	P	p1	p2	p3
	Ortalama±Standart Sapma						
Depresif Mizaç	7,95 ± 3,41	8,9 ± 3,48	6,12 ± 3,17	<b>0.02</b> <sup>1</sup>	0,633 <sup>3</sup>	0,170 <sup>3</sup>	<b>0,018</b> <sup>3</sup>
Siklotimik Mizaç	10,05 ± 5,13	8,95 ± 4,74	5,28 ± 4,5	<b>0.004</b> <sup>2</sup>	1 <sup>4</sup>	<b>0,039</b> <sup>4</sup>	0,06 <sup>4</sup>
Hipertimik Mizaç	10,4 ± 3,53	7,05 ± 4,04	9,48 ± 3,54	<b>0.014</b> <sup>1</sup>	<b>0,014</b> <sup>3</sup>	0,687 <sup>3</sup>	0,076 <sup>3</sup>
İrritabl Mizaç	4,7 ± 4,04	4,52 ± 3,71	1,72 ± 1,99	<b>0.006</b> <sup>2</sup>	1 <sup>4</sup>	<b>0,029</b> <sup>4</sup>	<b>0,014</b> <sup>4</sup>
Anksiyöz Mizaç	9,95 ± 6,22	10,52 ± 5,5	4,92 ± 4,56	<b>0.001</b> <sup>2</sup>	1 <sup>4</sup>	<b>0,011</b> <sup>4</sup>	<b>0,002</b> <sup>4</sup>

<sup>1</sup>one-way ANOVA, <sup>2</sup>Kruskal Wallis testi, <sup>3</sup>Post hoc Tukey HSD, <sup>4</sup>Mann Whitney U testi

p1: ilk atak MDB- TDD

p2: ilk atak MDB-kontrol

p3: TDD-kontrol

Çocukluk çağı travmaları ölçeğinden elde edilen ortalama puanların gruplar arasında karşılaştırması tablo 8’de gösterilmiştir. ÇÇTÖ alt puanları fiziksel istismar dışında, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Fiziksel istismar puanları, ilk atak MDB grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,013, Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U Testi). Duygusal istismar, duygusal ihmal, fiziksel ihmal ve cinsel istismar alt puanları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da (p>0,05), ilk atak MDB ve TDD grubunun puanlarının kontrollere göre yüksek olduğu bulgulanmıştır. ÇÇTÖ toplam puanı bakımından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (Tablo 8). Her iki hasta gruplarının ÇÇTÖ ortalama toplam skoru birbirine yakın olmakla birlikte, kontrollere kıyasla yüksektir.



**Tablo 8:** Gruplar arası ÇÇTÖ puanlarının karşılaştırılması

ÖLÇEKLER	İlk Atak MDB (n=20)	TDD (n=21)	Kontrol (n=25)	p	
	Ortalama±Standart Sapma				
Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (CTQ-28)	Duygusal istismar	8,75 ± 3,75	8,95 ± 3,61	7,88 ± 3,47	0,472 <sup>1</sup>
	Duygusal ihmal	12,6 ± 6,12	13,33 ± 5,19	10,36 ± 4,45	0.138 <sup>2</sup>
	Fiziksel istismar	7,65 ± 3,44	6,43 ± 2,42	5,24 ± 0,66	<b>0.011<sup>1</sup></b>
	Fiziksel ihmal	8,45 ± 2,91	8,81 ± 3,49	6,96 ± 2,32	0.133 <sup>1</sup>
	Cinsel istismar	6,15 ± 2,13	5,76 ± 2,23	5,2 ± 0,58	0.24 <sup>1</sup>
	Minimizasyon	0,45 ± 0,83	0,81 ± 0,93	0,48 ± 0,65	0.282 <sup>1</sup>
	Toplam	43,6 ± 14,43	43,67± 11,43	35,64 ± 9,04	<b>0.05<sup>1</sup></b>

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Testi, <sup>2</sup>One-Way ANOVA

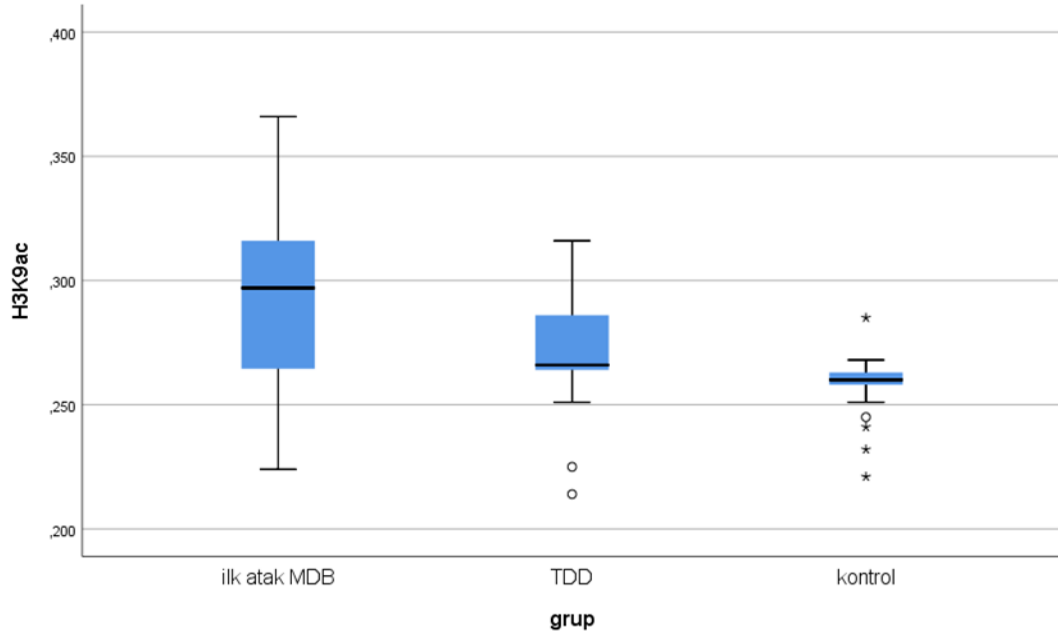
## HİSTON ASETİLASYONU

Tablo 9’da üç grup arasında histon asetilasyon değerleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında saptanan istatistiksel anlamlı farklılık, ilk atak MDB grubu ile kontrol grubu arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklanmaktadır (p=0,000, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi).

**Tablo 9:** Gruplar arası ortalama histon asetilasyon değerleri

	İlk Atak MDB (n=20)	TDD (n=21)	Kontrol (n=25)	p
	Ortalama±Standart Sapma			
H3K9ac	0,29 ± 0,04	0,27 ± 0,03	0,26 ± 0,01	<b>0.0001*</b>

\*Kruskal-Wallis testi



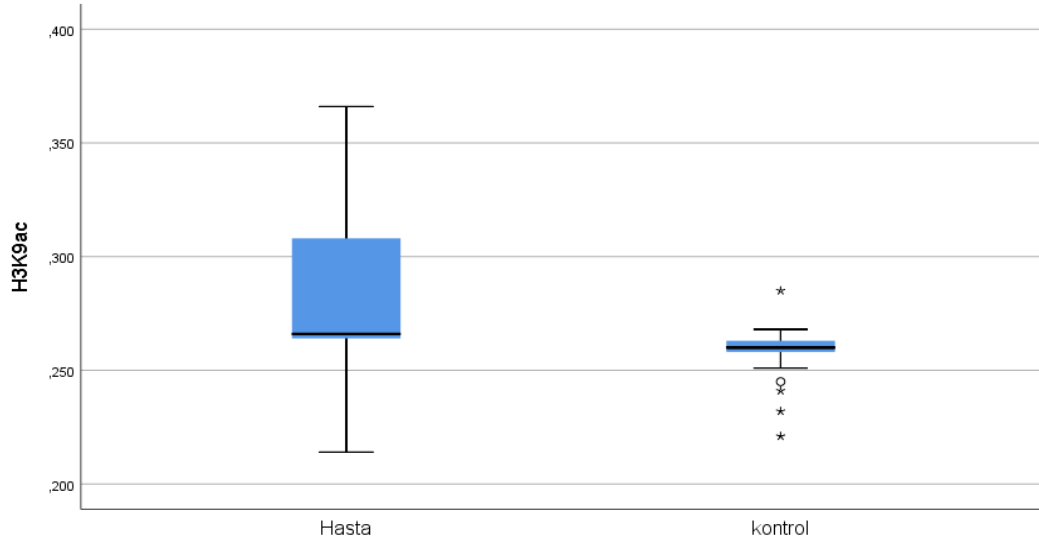
**Şekil 1:** Gruplar arası histon asetilasyon düzeylerinin karşılaştırılması

H3K9 asetilasyon düzeyi bakımından TDD ve ilk atak MDB grubundaki hastaların oluşturduğu hasta grubunun kontrol grubu ile karşılaştırması yapılmıştır (Tablo 10). Histon asetilasyon değerlerinin dağılımı şekil 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 10:** Hasta grubu (ilk atak MDB+TDD) histon asetilasyon değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

		Hasta (n=41)	Kontrol (n=25)	p
		Ortalama±Standart Sapma		
Yaş		42.22±7,94	42.08±6.53	0,14*
Cinsiyet	Kadın %	%75,6 (n=31)	%64 (n=16)	0,312**
	Erkek %	%24,4 (n=10)	%36 (n=9)	
H3K9ac		0.28 ± 0.03	0,26 ± 0,01	<b>0.0001***</b>

\*Bağımsız gruplarda t-testi, \*\*Ki-kare testi, \*\*\*Mann Whitney U testi



**Şekil 2:** Hasta grubu (ilk atak MDB+TDD) histon asetilasyon değerlerinin dağılımının kontrol grubu ile karşılaştırılması

### KORELASYON ANALİZLERİ

Ölçek puanlarının korelasyonları tablo 11, 12 ve 13'te özetlenmiştir. TDD grubunda, hastalığın yinelenme sayısı arttıkça, hastane yatışlarının arttığı bulgulanmıştır ( $r=0,439$ ,  $p=0,047$ , Spearman). İlk atak MDB grubunda, hipertimik mizaç puanlarında artış, geç hastalık başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur ( $r=-0,592$ ,  $p=0,006$ , Spearman).

Her üç grupta, TAÖ-A ve TAÖ-B puanları istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde pozitif korelasyon göstermektedir (ilk atak MDB için  $r=0,537$ ,  $p=0,015$ ; TDD için  $r=0,667$ ,  $p=0,001$ ; kontrol için  $r=0,662$ ,  $p=0,000$ ; Spearman). Sağlıklı kontrol grubunda, TAÖ-C puanları TAÖ-A ve TAÖ-B puanları ile orta düzeyde pozitif yönde korelasyon göstermektedir (TAÖ-A için  $r=0,571$ ,  $p=0,003$ ; TAÖ-B için  $r=0,518$ ,  $p=0,008$ ; Spearman).

İlk atak MDB grubunda, cinsel istismar puanı, TAÖ-A puanı ile orta düzeyde pozitif korelasyon göstermektedir ( $r=0,449$ ,  $p=0,047$ , Spearman). TDD grubunda, duygusal istismar puanı, TAÖ-C puanı ile orta düzeyde pozitif korelasyon göstermektedir ( $r=0,606$ ,  $p=0,004$ , Spearman). Kontrol grubunda ÇÇTÖ toplam puanı, TAÖ-C puanı ile orta düzeyde pozitif korelasyon göstermektedir ( $r=0,399$ ,  $p=0,048$ , Spearman).

**Tablo 11:** Sağlık kontrol grubunda aleksitimi düzeylerinin eğitim yılı ile ilişkisi

Kontrol (n=25)		TAÖ-A	TAÖ-B	TAÖ-C	TAÖ-toplam
Eğitim Yılı	r	<b>-0,530**</b>	<b>-0,590**</b>	<b>-0,608**</b>	<b>-0,682**</b>
	p	<b>0,006</b>	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>

*Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. \*\*Orta derecede korelasyon*

Kontrol grubunda, TAÖ puanları ve eğitim yılı ilişkisi tablo 10'da gösterilmiştir. Hasta grupları arasında eğitim yılı ve TAÖ toplam puanları arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Ancak, ilk atak MDB grubunda, eğitim yılı ile TAÖ-A puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde negatif yönde korelasyon olduğu bulgulanmıştır ( $r=-0,494$ ,  $p=0,027$ , Spearman).

H3K9 asetilasyon düzeylerinin; ilk atak MDB grubunda depresif mizaç puanları ile orta düzeyde negatif korelasyon ( $r=0,494$ ,  $p=0,027$ , Spearman), HAM-D ölçeğinde intihar düşünceleri maddesi ve uykuya dalma güçlüğü maddesinin puanıyla orta düzeyde negatif korelasyon gösterdiği (intihar maddesi için  $r=0,460$ ,  $p=0,041$ ; uykuya dalma güçlüğü maddesi için  $r=0,450$ ,  $p=0,046$ , Spearman) bulgulanmıştır.

H3K9 asetilasyon düzeyleri; TDD grubunda, HAM-D suçluluk düşünceleri maddesinin puanı ile orta negatif korelasyon göstermiştir ( $r=-0,470$ ,  $p=0,032$ , Spearman)

H3K9 asetilasyon düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubunda, TAÖ-A puanı ile orta düzeyde pozitif korelasyon ( $r=0,472$ ,  $p=0,017$ , Spearman), TAÖ toplam puanı ile orta düzeyde pozitif korelasyon ( $r=0,438$ ,  $p=0,029$ , Spearman), fiziksel istismar puanları ile orta düzeyde pozitif korelasyon ( $r=0,451$ ,  $p=0,024$ , Spearman), depresif mizaç puanları ile orta düzeyde pozitif korelasyon ( $r=0,435$ ,  $p=0,030$ , Spearman) gösterdiği bulgulanmıştır.

İlk atak MDB+TDD hastalarının analiz edildiği hasta grubunda; H3K9 asetilasyon düzeyi, intihar düşüncelerinin şiddeti ile orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon ( $r=-0,378$ ,  $p=0,015$ , Spearman), depresif mizaç ile orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon ( $r=-0,333$ ,  $p=0,034$ , Spearman), anksiyöz mizaç ile orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon ( $r=-0,378$ ,  $p=0,015$ , Spearman) göstermiştir. Bu grupta intihar düşüncelerinin şiddeti depresif mizaçla orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon

( $r=0,517$ ,  $p=0,001$ , Spearman), anksiyöz mizaçla orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon ( $r=0,372$ ,  $p=0,017$ , Spearman) göstermiştir.

**Tablo 12:** Tedaviye dirençli major depresyon grubu ölçek puanlarının ilişkisi

TDD (N=21)		HAM-D	Depresif Mizaç	Siklotimik Mizaç	Hipertimik Mizaç	İrritabl Mizaç	Anksiyöz Mizaç
HAM-D	r	1	0,297	0,107	0,343	0,103	0,246
	p	-	0,192	0,646	0,128	0,656	0,283
TAÖ-A	r	0,270	0,376	<b>0,555**</b>	0,136	<b>0,526*</b>	<b>0,506*</b>
	p	0,236	0,093	<b>0,009</b>	0,555	<b>0,014</b>	<b>0,019</b>
TAÖ-B	r	0,425	0,232	<b>0,581**</b>	0,249	0,219	<b>0,607**</b>
	p	0,055	0,311	<b>0,006</b>	0,277	0,339	<b>0,004</b>
TAÖ-C	r	<b>0,565**</b>	<b>0,490**</b>	0,173	-0,008	0,002	0,050
	p	<b>0,008</b>	<b>0,024</b>	0,453	0,974	0,992	0,829
TAÖ-Toplam	r	0,419	<b>0,480**</b>	<b>0,590**</b>	0,124	0,292	<b>0,434*</b>
	p	0,059	<b>0,028</b>	<b>0,005</b>	0,592	0,198	<b>0,049</b>
Duygusal İstismar	r	<b>0,497**</b>	<b>0,657**</b>	0,346	-0,220	0,429	0,167
	p	<b>0,022</b>	<b>0,001</b>	0,125	0,338	0,052	0,471
Duygusal İhmal	r	0,125	0,291	0,206	-0,189	0,073	-0,135
	p	0,588	0,201	0,370	0,412	0,752	0,561
Fiziksel İstismar	r	0,427	0,351	0,144	0,424	0,307	0,011
	p	0,053	0,119	0,532	0,055	0,175	0,961
Fiziksel İhmal	r	0,190	-0,057	-0,063	-0,019	-0,063	-0,370
	p	0,409	0,807	0,787	0,937	0,785	0,098
Cinsel İstismar	r	0,384	0,140	0,289	0,281	0,429	0,347
	p	0,086	0,546	0,203	0,217	0,052	0,124
ÇÇTÖ-toplam	r	0,428	0,363	0,293	-0,008	0,385	-0,028
	p	0,053	0,106	0,198	0,974	0,085	0,904
Minimizasyon	r	-0,054	<b>-0,569**</b>	-0,265	-0,027	-0,341	-0,027
	p	0,816	<b>0,007</b>	0,246	0,907	0,130	0,909

*Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır.*

*\*Zayıf düzeyde korele, \*\*Orta düzeyde korele*

**Tablo 13:** İlk atak major depresyon grubu ölçek puanlarının ilişkisi

İlk atak MDB (N=20)		HAM-D	Depresif Mizaç	Siklotimik Mizaç	Hipertimik Mizaç	İrritabl Mizaç	Anksiyöz Mizaç
HAM-D	r	1	0,324	0,442	-0,276	0,322	<b>0,581**</b>
	p	-	0,163	0,051	0,240	0,167	<b>0,007</b>
TAÖ-A	r	<b>0,678**</b>	0,437	<b>0,699**</b>	-0,034	0,270	<b>0,660**</b>
	p	<b>0,001</b>	0,054	<b>0,001</b>	0,888	0,249	<b>0,002</b>
TAÖ-B	r	<b>0,455**</b>	0,168	0,223	-0,140	0,083	<b>0,517**</b>
	p	<b>0,044</b>	0,479	0,345	0,555	0,729	<b>0,019</b>
TAÖ-C	r	0,016	<b>0,555*</b>	0,272	-0,112	0,071	0,286
	p	0,948	<b>0,011</b>	0,246	0,637	0,766	0,222
TAÖ-Toplam	r	<b>0,514**</b>	0,427	<b>0,568**</b>	-0,112	0,245	<b>0,651**</b>
	p	<b>0,020</b>	0,060	<b>0,009</b>	0,638	0,297	<b>0,002</b>
Duygusal İstismar	r	0,407	0,164	<b>0,632**</b>	0,254	0,381	0,334
	p	0,075	0,490	<b>0,003</b>	0,280	0,097	0,150
Duygusal İhmal	r	0,260	0,163	<b>0,655**</b>	0,407	<b>0,646**</b>	0,291
	p	0,268	0,492	<b>0,002</b>	0,075	<b>0,002</b>	0,213
Fiziksel İstismar	r	0,437	0,335	<b>0,569**</b>	0,185	0,287	<b>0,515**</b>
	p	0,054	0,149	<b>0,009</b>	0,435	0,219	<b>0,020</b>
Fiziksel İhmal	r	0,244	0,411	<b>0,579**</b>	0,103	0,268	0,360
	p	0,301	0,072	<b>0,008</b>	0,664	0,253	0,119
Cinsel İstismar	r	0,159	0,184	<b>0,583**</b>	0,259	0,161	0,412
	p	0,504	0,437	<b>0,007</b>	0,270	0,497	0,071
ÇÇTÖ-toplam	r	0,369	0,241	<b>0,734***</b>	0,337	<b>0,507*</b>	0,393
	p	0,110	0,305	<b>0,000</b>	0,147	<b>0,022</b>	0,087
Minimizasyon	r	-0,328	-0,209	-0,218	0,258	<b>-0,457*</b>	-0,340
	p	0,158	0,377	0,356	0,272	<b>0,043</b>	0,142

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır.

\*Zayıf düzeyde korele, \*\*Orta düzeyde korele, \*\*\* Güçlü korele

**Tablo 14:** Sağlıklı kontrol grubu ölçek puanlarının ilişkisi

Kontrol (N=25)		HAM-D	Depresif Mizaç	Siklotimik Mizaç	Hipertimik Mizaç	İrritabl Mizaç	Anksiyöz Mizaç
HAM-D	r	1	-0,185	0,118	0,093	-0,025	0,067
	p	-	0,375	0,573	0,658	0,905	0,750
TAÖ-A	r	0,102	<b>0,667**</b>	<b>0,584**</b>	-0,018	-0,043	0,361
	p	0,628	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	0,932	0,839	0,076
TAÖ-B	r	0,002	<b>0,632**</b>	<b>0,674**</b>	-0,039	0,123	0,310
	p	0,993	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	0,853	0,557	0,131
TAÖ-C	r	-0,139	<b>0,560**</b>	0,368	0,068	0,075	0,366
	p	0,508	<b>0,004</b>	0,070	0,746	0,722	0,072
TAÖ-Toplam	r	-0,023	<b>0,738***</b>	<b>0,641**</b>	0,043	0,058	<b>0,448**</b>
	p	0,915	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	0,839	0,783	<b>0,025</b>
Duygusal İstismar	r	-0,273	0,309	0,152	-0,146	0,117	<b>0,489**</b>
	p	0,187	0,133	0,467	0,486	0,578	<b>0,013</b>
Duygusal İhmal	r	0,049	0,329	0,208	0,260	0,180	0,088
	p	0,817	0,108	0,319	0,209	0,390	0,675
Fiziksel İstismar	r	-0,216	<b>0,397**</b>	-0,006	-0,151	-0,220	-0,127
	p	0,300	<b>0,050</b>	0,977	0,472	0,290	0,547
Fiziksel İhmal	r	0,186	0,167	0,202	<b>0,428**</b>	0,096	0,030
	p	0,374	0,426	0,333	<b>0,033</b>	0,647	0,885
Cinsel İstismar	r	0,131	-0,275	-0,089	-0,187	0,000	0,000
	p	0,532	0,183	0,672	0,371	1	0,999
ÇÇTÖ-toplam	r	0,025	0,167	0,181	0,200	0,168	0,220
	p	0,904	0,426	0,386	0,337	0,423	0,291
Minimizasyon	r	-0,032	-0,275	0,008	-0,196	<b>-0,396**</b>	-0,053
	p	0,880	0,183	0,970	0,348	<b>0,050</b>	0,800

*Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır.*

*\*Zayıf düzeyde korele, \*\*Orta düzeyde korele, \*\*\* Güçlü korele*

**Tablo 15:** İlk atak MDB grubunda ÇÇTÖ puanlarının birbiriyle korelasyonu

ÇÇTÖ		Duygusal İstismar	Duygusal İhmal	Fiziksel İstismar	Fiziksel İhmal	Cinsel İstismar
Duygusal İstismar	r	1,000	<b>0,767***</b>	<b>0,827***</b>	<b>0,638**</b>	0,350
	p		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	0,130
Duygusal İhmal	r		1,000	<b>0,672**</b>	<b>0,505**</b>	<b>0,510**</b>
	p			<b>0,001</b>	<b>0,023</b>	<b>0,022</b>
Fiziksel İstismar	r			1,000	<b>0,543**</b>	<b>0,532**</b>
	p				<b>0,013</b>	<b>0,016</b>
Fiziksel İhmal	r				1,000	-0,009
	p					0,969
Cinsel İstismar	r					1,000
	p					

*Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. \* zayıf korele \*\*orta korele \*\*\* güçlü korele*

Kontrol ve TDD grubunda, duygusal istismar ve duygusal ihmal puanları arasında pozitif yönde, orta derecede anlamlı korelasyon (TDD için  $r=0,572, p=0,007$ ; kontrol için  $r=0,441, p=0,027$ , Spearman); duygusal ihmal ve fiziksel ihmal puanları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon (TDD için  $r=0,531, p=0,013$ ; kontrol için  $r=0,756, p=0,000$ , Spearman) saptanmıştır.

Her üç grupta travmanın inkarını gösteren minimizasyon puanları ile ÇÇTÖ toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde orta derecede korelasyon bulunmuştur (ilk atak MDB için  $r=-0,510, p=0,022$ ; TDD için  $r=-0,457, p=0,037$ ; kontrol için  $r=-0,570, p=0,003$ ; Spearman).

İlk atak MDB grubunda, minimizasyonla duygusal istismar ( $r=-0,466, p=0,038$ , Spearman), duygusal ihmal ( $r=-0,555, p=0,011$ , Spearman) ve fiziksel istismar ( $r=-0,455, p=0,044$ , Spearman) ile orta derecede negatif korelasyon bulunmuştur. TDD grubunda, minimizasyonla duygusal ihmal ( $r=-0,459, p=0,036$ , Spearman) arasında orta derecede negatif korelasyon, sağlıklı grupta minimizasyonla duygusal ihmal ( $r=-0,549, p=0,005$ , Spearman) ve fiziksel ihmal ( $r=-0,565, p=0,003$ , Spearman) arasında orta derecede negatif korelasyon bulunmuştur.

HAM-D ölçeğinin bazı alt maddelerinden alınan puanlar TDD ve ilk atak MDB grubu için korelasyon analizlerine dahil edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olan bulgular aşağıda özetlenmiştir.



İntihar düşüncelerinin varlığını ve intihar girişimini değerlendiren 3. Madde puanları, ilk atak MDB grubunda duygusal istismar puanlarıyla pozitif korelasyon ( $r=0,532$ ,  $p=0,016$ , Spearman), fiziksel istismar puanlarıyla pozitif korelasyon ( $r=0,660$ ,  $p=0,002$ , Spearman), depresif duygudurumun şiddetini ölçen 1. Madde puanıyla pozitif korelasyon ( $r=0,475$ ,  $p=0,035$ , Spearman), ÇÇTÖ toplam puanıyla pozitif korelasyon ( $r=0,571$ ,  $p=0,018$ , Spearman), minimizasyon puanıyla negatif korelasyon ( $r=-0,498$ ,  $p=0,025$ , Spearman) göstermiştir.

İntihar düşüncelerinin varlığını ve intihar girişimini değerlendiren 3. Madde puanları, TDD grubunda TAÖ-B ile pozitif korelasyon ( $r=0,458$ ,  $p=0,037$ , Spearman), TAÖ-C ile pozitif korelasyon ( $r=0,475$ ,  $p=0,037$ , Spearman), TAÖ toplam puanıyla pozitif korelasyon ( $r=0,554$ ,  $p=0,009$ , Spearman), duygusal istismar puanıyla pozitif korelasyon ( $r=0,576$ ,  $p=0,006$ , Spearman), duygusal ihmal puanıyla pozitif korelasyon ( $r=0,487$ ,  $p=0,025$ , Spearman), depresif mizaç puanıyla pozitif korelasyon ( $r=0,679$ ,  $p=0,001$ , Spearman), siklotimik mizaç puanıyla pozitif korelasyon ( $r=0,666$ ,  $p=0,001$ , Spearman) göstermiştir.

HAM-D ile değerlendirilen somatik anksiyete şiddeti puanları, TDD ve ilk atak grubunda TAÖ-A ile pozitif korelasyon göstermiştir (TDD için  $r=0,448$ ,  $p=0,042$ , ilk atak MDB için  $r=0,486$ ,  $p=0,030$ , Spearman). Somatik anksiyete şiddeti, her iki grupta da HAM-D ile ölçülen genel somatik semptomların şiddetiyle pozitif korele bulunmuştur (TDD için  $r=0,488$ ,  $p=0,025$ , ilk atak MDB için  $r=0,528$ ,  $p=0,017$ , Spearman).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda MDB patofizyolojisinde ve prognozunda önemli yer tutan çocukluk çağı travmaları, kendi duygularını tanıyabilme ve ifade etme becerilerinin araştırılması, tedaviye dirençle ilişkili olduğu düşünülen yapısal mizaç özelliklerinin belirlenmesi, gen ve çevre etkileşiminin önemli bir sonucu olan epigenetik faktörlerin ilişkilendirilmesini amaçladık. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bu alanda yapılan ilk çalışmadır.

Örneklelimize dahil edilen üç grup arasında yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, sigara kullanımı ve yaşam koşulları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

WHO 2017 verilerine göre, yaşam boyu hastalanma riski kadınlarda %20-16, erkeklerde %8-12 olarak raporlanmıştır (3). Türkiye’de Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Çalışması’nda depresif bozukluk sıklığı, erkeklerde yüzde 6, kadınlarda yüzde 12 olarak bulgulanmıştır (38). Depresif bozukluk görülme oranı kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla olarak bildirilmiştir (38). Benzer olarak çalışmamızda da MDB grubunda kadın katılımcıların sayısı erkeklerden yaklaşık 3 kat daha fazladır. Kadınlarda, genetik ve üreme işlevleri, beyin yapısı ve işlevsel farklılıkları, hormonal farklılıklar, kadının toplumdaki yeri, sorunlarla baş etme tarzı gibi birçok biyopsikososyal faktör bu farklılıkta rol oynuyor olabilir. Erkeklerin hastalığa ilişkin tutumlar ve damgalanma kaygısına bağlı daha az yardım arayışı da bu farklılığa katkı sağlıyor olabilir (289).

TDD grubunda hastalık başlangıç yaşı ( $30,38 \pm 9,52$ ), ilk atak MDB grubundan ( $39,2 \pm 7,05$ ) anlamlı derecede düşüktür. ABD Ulusal Eşitlik Çalışmasında major depresyon bozukluğunun yaşam boyu en sık 30-44 yaş aralığında görüldüğü belirlenmiştir (35). Çalışmamızdaki iki grubun da ortalama başlangıç yaşları literatürle uyumlu olmakla birlikte, TDD grubunda erken hastalık başlangıç yaşı dikkat çekicidir.

Örneklelimizde üç grubun çoğunluğu evli bireylerden oluşmakla birlikte, gruplar arasında medeni durum açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Bekar veya boşanmış kişilerde MDB riskinin artmış olduğu bildirilse de (35), Önen ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmada, evlilik problemlerinin MDB üzerinde

önemli bir belirleyici olduğu bulgulanmıştır (290). Bizim çalışmamızda, evlilik uyumunun, evlilikle ilgili rollerin ve problemlerin değerlendirilmemiş olması, bu konuda yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Başvuran hastaların çoğunluğu kentsel kesimde yaşamakla birlikte, üç grupta katılımcıların kentsel veya kırsal kesimde yaşaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Çalışmamızın il merkezinde yer alan üniversite hastanesine başvuran bireyleri içermesi ve toplum örneklemini yansıtmamasının bu sonuçlarla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında, kırsal kesimde yaşayan bireylerde depresyona yönelik damgalanma kaygısı da başvuru durumunu etkiliyor olabilir (291).

Çalışmamızda aile yapısı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tüm gruplarda çekirdek ailede yaşayan bireyler daha fazladır. Güleç ve arkadaşlarının çalışmasında da MDB hastalarında çekirdek aileye mensup bireyler çoğunlukta olmakla birlikte, çekirdek ailede yaşayan bireylerin kendi içsel süreçlerinin ruhsal hastalığa yol açabileceğine yönelik tutumu psikiyatri başvurularının daha fazla görülmesine yol açtığı bildirilmiştir (292). Kırsal bölge ve geniş ailede yaşama, duyguların sözel ifadesinin azalması, sorunlarla başetme yöntemi olarak bedenselleştirmenin daha fazla kullanılması ve psikiyatri dışı bölümlere daha sık başvurularla ilişkili olarak bilinmektedir (293).

Eğitim yılı, eğitim düzeyi ve çalışma durumu bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar mevcuttur. İlk atak MDB grubu, eğitim yılı açısından kontrol grubuna benzerlik göstermektedir. TDD grubunun eğitim düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktür. TDD grubunda ilkökul mezunları daha fazladır. Çalışmayan bireyler TDD grubunda diğer gruplara göre daha fazladır. TDD grubunda, ortalama atak sayısının 3'ten fazla olması, yineleme ve kronikleşme sürecindeki dirençli hastalar olduğunu göstermektedir. Atak sayısı arttıkça, hastane yatış sayısının da artış göstermesi, depresyonun yeti yitiminin önemli boyutlara ulaşabileceğini göstermektedir. İşsiz ve düşük eğitim düzeyine sahip bireylerde MDB görülme olasılığının daha fazla olduğu göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızın sonuçları literatürle uyumluluk göstermektedir (289,294). Ayrıca, bulgularımız düşük eğitim

seviyesinin tedaviye yanıtı ile ilişkili bir risk faktörü olduğunu bulgulayan çalışmayla uyumludur (295).

Çalışmamızda, gruplar arasında, ailede MDB ve diğer psikiyatrik hastalıkların varlığı bakımından anlamlı fark yoktur. Çalışmamızda, TDD grubunun %23,81'inde ailede major depresif bozukluk öyküsü olduğu bulunmuştur. Bu oran, hem ilk atak MDB hem de sağlıklı kontrollere göre yüksektir. Ailede MDB varlığında, birinci derece akrabalarda hastalık görülme oranının 2-3 kat arttığı, kadın cinsiyet, erken yaş, nüks riski gibi faktörlerle de ilişkili olduğu bilinmektedir (50). Aile öyküsünün kronik seyir ve erken yaş başlangıçla ilişkili olduğu, bu iki etken üzerinden de tedavi direnciyle ilgili olabileceği düşünülmektedir (211). Andreasen ve arkadaşları, unipolar depresyonda unipolar depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında hastalanma riskini % 14.3-% 28.4 olarak bulgulamıştır (296).

HAM-D puanlarına göre, çalışmamıza dahil edilen her iki hasta grubu örneklemini orta ve hafif düzeyde depresif belirti şiddetine sahip bireylerden oluşmakla birlikte, ilk atak MDB grubunda tedaviyle remisyonunda olan katılımcılar da yer almıştır.

### **ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI**

Çalışmamızda, her iki hasta gruplarının ortalama toplam travma puanı birbirine yakın olmakla birlikte, kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. ÇÇTÖ alt puanları bakımından fiziksel istismar puanları, ilk atak MDB grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek; duygusal istismar, duygusal ihmal, fiziksel ihmal ve cinsel istismar alt puanları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da ilk atak MDB ve TDD grubunun puanlarının kontrollere göre yüksek olduğu bulgulanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1998'de elde edilen verilere göre, toplam 2,8 milyon çocuk istismara maruz kalmakta, bu sayının %23'ünü fiziksel istismara, %54'ünü fiziksel ihmale, %12'sini cinsel istismara, %6'sını duygusal istismara maruz kalan çocuklar oluşturmaktadır (297). MDB tanılı bireyler, depresyonu olmayan sağlıklı kişilere kıyasla genellikle çocukluk çağında daha ciddi zorluklar bildirmektedir. Çocukluk çağı travması, gelişim üzerinde olumsuz etkiler

gösterebildiği gibi, yetişkinlikte başlayan psikiyatrik hastalıklarda da etkileri sıklıkla tespit edilmektedir (11).

Çalışmamızda, üç grupta da duygusal istismar puanlarında artış duygusal ihmal puanlarında artışla korele bulunmuştur. Dong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çocukluk çağında kötü muameleye maruz kalmanın, farklı türlerde ve tekrarlayan maruziyetlerle ilişkili olduğunu bulgulamıştır (298). Mandelli ve arkadaşlarının yaptığı meta analizin sonuçlarına göre, erken yaşta maruz kalınan olumsuz yaşantılar, özellikle duygusal istismar ve ihmal toplum örnekleminde MDB riskinde artışla ilişkili olarak bulunmuştur. İhmalin, özellikle kadınlarda depresyon / depresif belirtiler açısından en güçlü risk faktörü olduğu gösterilmiştir (11).

Sağlıklı yetişkinlerle yapılan bir çalışmada, duygusal istismar, fiziksel istismar ve fiziksel ihmal en yüksek oranlarda birlikte görülen çocukluk çağı ihmal ve istismar türleri olarak bulgulanmıştır (299). Fiziksel istismar ve ihmal vakalarının %90'ında duygusal ihmal ve istismarın da olduğu, fiziksel istismarın görünen etkileri (morluk, dayak izi gibi) geçtikten sonra bile duygusal istismarın etkilerinin devam ettiği bildirilmiştir (300).

Çalışmamızda TDD grubunda, duygusal istismara maruziyet, depresif atağın şiddetinde artışla korele bulunmuştur. Duygusal istismar, yaşam boyu depresif bozukluk riskinde artış, tedaviye direnç ve ek tanı alma ile ilişkilidir (13). Duygusal istismara maruziyetin, çocuğun bağlanma sürecini ve duygusal gelişimini olumsuz etkileyerek, çocuğun ilerleyen süreçte duygularını tanıma, uygun duygusal cevaplar geliştirme kapasitesini bozabileceği öne sürülmektedir (300). Wiersma ve arkadaşları duygusal ihmal, psikolojik, fiziksel ve cinsel istismar ile tekrarlayan depresyon arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlar, duygusal istismar ve ihmalin tedaviye yanıtız depresyonda rolü olduğu da göstermişlerdir (301). Bir meta analiz çalışmasında, çocukluk çağında maruz kalınan duygusal istismar ve ihmalin, erişkin yaşta depresyon gelişimiyle bağlantılı olduğu bildirilmiştir (11). Başka bir yayında, çocukluk çağı travmalarının, mevcut depresyon ve anksiyete semptomlarının şiddeti üzerinde belirleyici olduğu da bildirilmiştir (12). Duygusal ihmal, duygusal istismar, fiziksel istismar tedaviye dirençli depresyon için bildirilen risk faktörlerindedir (13). Geniş kapsamlı başka bir çalışmada, MDB hastalarının %62,5'i ikiden fazla travmaya

maruziyet bildirmiş; özellikle 4-7 yaşları arasında maruz kalınan travmaların, antidepresan tedaviye kötü yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir (215). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, yineleyen depresyon hastalarında, ilk atak depresyon hastalarına göre çocukluk çağı travmaları daha fazla olarak bildirilmiş, MDB hastalarında çocukluk çağı travmalarının tüm alt tipleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, çocukluk çağı travmalarının varlığı depresyon için erken yaş başlangıç ve yinleme riski ile ilişkili olarak bildirilmiştir (216).

MDB tanısı almış yetişkin hastalarda, sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla çocuk ihmal olduğunu bildirilmiş ve çocuk ihmalinin depresyonun erken başlangıcı ve yinleme olasılığında artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (302).

Çocukluk çağı fiziksel istismarı çoğunlukla çevreye karşı agresyon, suç davranışı, arkadaşlık ilişkilerinde zorbalık için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (303). Fiziksel istismarın depresyon ve anksiyete riskini tek başına arttırmadığı da bildirilmiştir (304).

Çalışmamızda, ilk atak MDB grubunda cinsel istismar puanlarında artışla duygusal ihmal ve fiziksel istismar puanlarında artış koreledir. Duygusal istismar ya da duygusal ihmalle birlikte fiziksel ve cinsel istismara da uğrama yaygın olarak görülmektedir (298). Çalışmalar, çocuklukta cinsel istismara maruz kalmanın, depresyon, anksiyete, düşük benlik saygısı, suçluluk, korku, cinsel zorluklar, intihar ve kendine zarar verme davranışı gibi geniş bir psikopatoloji geliştirme olasılığını artırabileceğini göstermektedir (11). Eşlik eden duygusal, fiziksel istismar ve ihmallerin varlığında ve olumsuz ebeveyn ilişkisi deneyimlerinde çocukluk çağı cinsel istismarının etkileri daha da kötüleşebilmektedir (305).

Depresyon ve anksiyete semptomatolojisinin üç boyutu (genel sıkıntı, anhedonik depresyon ve endişeli uyarılma) araştırıldığı bir çalışmada, cinsel istismarın genel sıkıntı ve endişeli uyarılma ile ilişkili olduğu, duygusal ihmalin üç semptom boyutu ile ilişkili olduğu, fiziksel istismarın endişeli uyarılma ilişkili olduğu bildirilmiştir (304). Ayrıca çocukluk çağı travmalarının varlığı, intihar düşüncesi ve girişimi açısından risk taşımaktadır (217,218).

Gelişim sırasında, travmaya maruz kalmak, stres ve duygu düzenlenmesinden sorumlu beyin bölgelerini kalıcı değişikliklere yol açarak, duygusal işleme ve strese karşı duyarlılığın artmasına, daha sonra yatkın kişilerde stresle ilişkili bozuklukların gelişimine zemin hazırlamaktadır. Strese yanıt olarak, hipotalamustan CRH, hipofizden ACTH ve adrenal korteksten glukokortikoid salgılanması uyarılır. Amigdala aktivitesi ve beyin sapında artan noradrenalin, HPA aksını aktive eder. Çocukluk çağı travmaları gibi kronik stresle birlikte bozulan negatif geri bildirim mekanizması sonucu sürekli glukokortikoid maruziyeti, dendritik dallanmanın azaltılması, dendritik dikenlerin kaybı ve nörogenezin bozulması dahil olmak üzere, hipokampal nöronlar üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Stresin uzun süre devam etmesi, daha sonraki yıllarda HPA aksında duyarlılık artışı yoluyla depresyon ve anksiyete bozukluklarını gelişiminde rol oynamaktadır (306). Depresyonun anksiyeteli alt tipinde, HPA aksı ve immün aracılı yanıtların çocukluk çağı travmalarıyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir (307).

## **ALEKSİTİMİ**

Bizim çalışma örnekleminizde sağlıklı grupta %12 oranında aleksitimik birey bulunmaktayken, ilk atak MDB (%40) ve TDD (%33,3) gruplarında aleksitimik bireylerin oranı daha fazladır. Literatürde, normal örnekleimde aleksitimi oranları %6,7 ile %18,8 arasında, depresif hasta örnekleminde aleksitimik birey oranı sağlıklı bireylere göre daha fazla olarak bildirilmiştir (228,308,309). Bizim bulgularımız daha önceki çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Aleksitimik bireylerdeki psikolojik yetersizlik, stres verici durumlarla baş etme kapasitesini azaltmakta ve psikopatolojiye daha yatkın hale getirmektedir (224). Duyguların ifadesinde azalma, düşük benlik saygısı ve bağımlı özellikleri de beraberinde getirmektedir (309). Psikolojik olarak sağlıklı bireylerle yapılan bir çalışmada, aleksitimik özellikleri olan bireylerin olmayanlara göre depresyon, somatizasyon gibi daha fazla psikolojik belirtiler sergiledikleri ve daha fazla kaygılı bağlanma stiline sahip oldukları bulunmuştur (224).

Çalışmamızda, tedaviye dirençli depresyon grubundaki hastaların duygularını tanıma ve ifade etme becerilerinin yetersiz, ilk atak MDB grubunun duygularını tanıma becerisinin yetersiz olduğu bulgulanmıştır. Dışa vuruk düşünce puanları bakımından gruplar arasında fark bulunmamaktadır. Literatürde, aleksitiminin duyguları tanımada

zorluk ve duyguları ifade etmede zorluk alt boyutlarının depresyon ile ilişkili olduğu, dış merkezli düşünme boyutunun depresyon ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (226). Motan ve Gençöz'ün yaptığı çalışmada aleksitiminin duyguları ifade etmede zorluk alt boyutunun depresyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (310).

Aleksitiminin depresif dönemin ağırlığıyla bağlantılı olduğunu savunan çalışmalar yanında, aleksitiminin bir karakter özelliği olduğunu öne süren yayımlar da mevcuttur (18,229,311). Örneğin, Salminen ve arkadaşları tarafından, hastaların genel psikiyatri polikliniğine başvuru esnasında ve bir yıl sonraki psikopatoloji şiddeti ve aleksitimi düzeylerinin değerlendirildiği çalışmada, bir yıl sonraki değerlendirmede ilk başvuruya göre psikopatoloji şiddetinde azalma olmasına rağmen aleksitimi düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır (312). Li ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında, aleksitimi düzeyleri ve depresif semptomların şiddeti arasında orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiştir (226). Özşahin ve arkadaşlarının çalışmasında, medikal tedaviyle depresif semptomlardaki iyileşme, aleksitimi toplam skorlarında azalmayı da beraberinde getirmiştir (313).

Çalışmamızda, ilk atak MDB grubunda, duyguları tanıma, ifade etmede güçlük ve toplam aleksitimi düzeyleri depresif atağın şiddeti ile pozitif koreledir. TDD grubunda dışa vuruk düşünce puanları depresif atağın şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir. Depresif dönemde, duyguları tanıma ve ifade etme güçlüğü alt ölçeklerinin hastayla ilgili bir yetersizlik durumunu yansıtmasıyla uyumlu olarak TAÖ-A ve TAÖ-B puanlarının, hastaların olumsuz deneyimleri daha çok hatırlama ve algılama eğilimleri, kendisiyle ilgili olumsuz değerlendirmelerin daha çok algılanması nedeniyle yüksek saptanabileceği; dışa vuruk düşünce alt ölçeğindeki maddelerin tercih ve alışkanlıkları sorgulaması nedeniyle olumsuz yanıt yanlılıklarına daha az açık olduğu öne sürülmüştür (314). Bir başka deyişle, depresyon ve iyileşme dönemlerinde, yaşanan duygusal deneyimin algılanması ve ifadesinin değişkenlik gösterdiği, TAÖ-A ve TAÖ-B'nin bildirimi esnasında hastanın içinde bulunduğu depresif dönemden etkilenebileceği öne sürülmüştür (308). Literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında, ilk atak MDB grubunun aleksitimik özellikleri depresif döneme özgü ve atak şiddetiyle bağlantılı olabilir. TDD grubunda dışa vuruk düşünce özelliklerinin karakter özelliği olarak MDB tanısından önce de var olabileceğini düşünülebilir. Bu verilerle ilgili



olarak, tedavi öncesi ve sonrası aleksitimi skorlarının karşılaştırılacağı çalışmaların aydınlatıcı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, TDD grubunda dışa vuruk düşünce puanı ile hem depresif atak şiddeti hem de depresif mizaç puanları pozitif korele olduğu; dışa vuruk düşünce puanlarında artışın şiddetli intihar düşünceleri ve intihar girişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yüksek düzeyde aleksitimik özellikler, ilaç tedavisine kötü yanıt ve depresif semptomların kalıcılığı ile ilişkili olarak bilinmektedir (313,315). Literatürde, TAÖ-A ve TAÖ-B'den farklı olarak, TAÖ-C'nin tedavi başlangıcında yüksek olarak saptanması, depresif belirtilerin 7 haftalık medikal ve psikoterapötik tedaviden sonra bile devam etmesiyle ilişkili olarak bulgulanmıştır (314). Aleksitimik özelliklerin, özkıyım düşünceleri ve agresif davranışlarla bağlantılı olduğu bildirilmiştir (220). Bildiğimiz kadarıyla, literatürde afektif mizaç özellikleri ve aleksitiminin karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Bu bulgular ışığında, bizim örneklemimizde, dışa vuruk düşünce depresyona yatkınlık ve tedavi direnciyle ilişkili olabilir. Aleksitimik kişilerin, psikoterapiden fayda görmediği kanısı yaygın olmasına rağmen, duyguları tanıma ve farketme odaklı grup terapilerinin aleksitimi skorlarında düşüş sağlayabileceği bildirilmiştir (220). Tedaviye dirençli grupta aleksitimik özelliklerin tespit edilmesi tedavi planlarının oluşturulmasında yol gösterici olabilir.

Bizim çalışmamızda her iki hasta grubunda da duyguların tanınmasında zorluk, somatik anksiyete şiddetini ve genel somatik semptomların şiddeti ile ilişkilidir. Duyguların tanınmasında zorluk, duyguların sözel ifadesinde de zorlukla ilişkilidir. Aleksitimik bireyler, psikolojik iç gözlemden kaçınma, sıkıntılarını daha belirsiz ve somut ifadelerle, bedensel dille anlatma ve dış olaylara bağlama eğilimindedirler (314). İçsel yaşantıların farkedilebilmesi, sağlıklı duygu düzenleme becerisi ile ilişkili olarak stres verici durumlara ve sosyal hayata adaptasyonu kolaylaştırmaktadır. Duyguların zihinsel temsillerini oluşturmaktaki yetersizlik, kendi fiziksel belirtilerine yoğunlaşma ve dış dünyadaki olaylarla aşırı meşguliyetle ilişkilidir (221). Literatürle uyumlu olarak, her iki hasta örneklemimizde aleksitimik özellikler, bedensel duyularla ilgili yaşanan kaygı ve bedensel belirtiler gösterme ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda, ilk atak MDB grubunda, eğitim düzeyi azaldıkça, duyguları tanıma zorluğunun arttığı; sağlıklı kontrol grubunda, eğitim seviyesinde artışla

aleksitimi düzeyi azaldığı bulunmuştur. Bu bulgular, eğitim seviyesinin aleksitimi düzeyiyle ilişkili olduğunu öne süren çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (224). Aleksitiminin eğitim seviyesi, psikopatoloji şiddeti, bağlanma stilleri gibi birçok faktörden etkilenebileceği öne sürülmüştür (224). Duygularının bilişsel boyutlarını farketmede güçlük yaşayan aleksitimik bireyler, diğer insanların duygularını farketme ve uygun cevapları düzenlemekte zorlanmakta, bunun sonucunda olumsuzluklarla başetmede sosyal destek kaynaklarından yeterince faydalanamamaktadırlar (316). Eğitim seviyesinde artış, duyguların bilişsel boyutunu farketme, duygu düzenleme, sosyal uyum sağlayabilme becerilerinde artış ile ilişkili olabilir. Düşük eğitim düzeyinin hem tedavi direnciyle, hem de yüksek aleksitimik özelliklerle bağlantılı olduğunu söyleyebiliriz.

Bizim çalışmamız kesitsel özellikte olup, genel popülasyondaki aleksitimik bireylerin, depresif dönemde aleksitimik özellik gösteren hastaların dahil edildiği, MDB hastalarının tedavi öncesi ve sonrası aleksitimi düzeylerinin karşılaştırıldığı izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

### **AFEKTİF MİZAÇLAR**

Çalışmamızda, ilk atak grubunda %25 oranında, TDD grubunda %20 oranında, kontrol grubunda %4 oranında baskın mizaç varlığı tespit edilmiştir. Ülkemizde sağlıklı örnekleme yapılan çalışmada, depresif mizaç yaygınlığı %3,7 olarak bulunmuştur (288). Duygudurum bozuklukları olan bireylerde, baskın mizaç özelliği varlığı genel topluma göre daha sıktır (21,235). Çalışmamız küçük bir örnekleme yürütülmesine rağmen, literatürle uyumlu bulgular elde edilmiştir.

Çalışmamızda, afektif mizaç yaygınlığına bakıldığında, ilk atak MDB grubunda anksiyöz mizaç, siklotimik mizaç, depresif ve anksiyöz mizaç birlikteliği; TDD grubunda, depresif mizaç, anksiyöz mizaç, depresif ve anksiyöz mizaç birlikteliği; kontrol grubunda bir kişide depresif mizaç varlığı saptanmıştır. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, tekrarlayan depresif bozukluk ve depresif mizaç ilişkili görülmekte, MDB hastalarında depresif ve anksiyöz mizacın daha sık olduğuna dair veriler bulunmaktadır (21,235,236). Bipolar bozuklukla siklotimik ve hipertimik mizaç ilişkili bulunmuştur (230,235,237,238). Akdeniz ve arkadaşlarının

çalışmasında, depresif ve anksiyöz mizaç unipolar depresyon grubunda, siklotimik mizaç hem unipolar hem bipolar bozukluk grubunda, hipertimik mizaç sadece bipolar depresyon grubunda kontrollere göre sık bulunmuştur (235). Hipertimik mizaç, bipolar bozuklukta manik atak ortaya çıkışı ile ilişkili, siklotimik mizaç ise bipolar tip II bozukluğa dönüşümün kuvvetli yordayıcısı olarak öne sürülmüştür (20). Fakat, siklotimik mizaçla ilişkili olan duygudurum ve enerjide hızlı değişikliklerin unipolar depresyona da eşlik edebileceği, özellikle depresyonda atipik belirtilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (20). Literatürle uyumlu şekilde (21,235), bizim hasta örneklemimizde de hipertimik mizaca sahip bireyler bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda depresif, anksiyöz ve irritabl mizaç puanları, TDD grubunda kontrollere göre anlamlı yüksek; siklotimik, hipertimik, irritabl mizaç puanları ilk atak grubunda kontrollere göre anlamlı yüksek bulgulanmıştır. Hipertimik mizaç puanları, ilk atak MDB'de TDD grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmakla birlikte, kontrol grubuyla anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kesebir ve arkadaşları, hipertimik mizaç ile psikolojik dayanıklılık arasında bağlantı olduğunu öne sürmüştür (239). Solmi ve arkadaşlarının çalışmasında ise, hipertimik mizaç skorları daha iyi tedavi yanıtıyla ilişkili bulunmuştur (233). Bizim çalışmamızda, tedaviye dirençli grubun hipertimik mizaç puanlarının ilk atak MDB grubuna göre düşük olması, kötü tedavi yanıtına sahip bireylerin olasılıkla fazla olması ile ilişkili olabilir.

Örneklemimizde depresyon hastalarında anksiyeteli mizaç görülme sıklığı ve ortalama puanları kontrollere göre anlamlı yüksektir. Major depresif bozuklukla ilişkili olarak bilinen, serotonin taşıyıcı genin kısa alleli ile depresif mizaç ve anksiyeteli mizacın da ilişkili olduğu bulgulanmıştır (20). Parker ve arkadaşları, melankolik olmayan depresyonun, anksiyöz ve irritabl özelliklerle ilişkili olduğunu, genetik olarak anksiyöz bireylerde depresyonun daha sık görüldüğünü, depresyonun yineleme oranlarının bu bireylerde daha fazla olduğunu bulgulanmıştır (317).

Kişilik ve mizaç özellikleri, duygudurum bozukluklarının klinik seyrinde, belirti kümesinde, prognozunda önemlidir (21). Bipolar I bozukluğa sahip bireylerin etkilenmemiş akrabalarında, aile öyküsü olmayan kontrollere yüksek siklotimik ve hipertimik mizaç puanları saptanmış olması, affektif mizaçların duygudurum

bozukluklarına yatkınlıkla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. MDB ve eşik altı formlarıyla ilişkili olan serotonin taşıyıcı proteini kodlayan genin (SLC6A4) promotör bölgesi polimorfizmini (5-HTTLPR), depresif, anksiyöz, siklotimik ve irritabl mizaçlarla da ilişkili bulan çalışmalar, affektif mizaçların duygudurum bozukluklarına yatkınlıkla ilişkisine dair kanıtlar sunmaktadır (19). Sağlıklı popülasyonda yürütülen bir izlem çalışmasında, TEMPS-A ile değerlendirilen mizaç özelliklerinin cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak stabilite gösterdiği bulgulanmıştır (318).

İlk atak MDB grubundaki hastaların, sonraki süreçte depresyonun tekrarlayan, tedaviye dirençli seyretmesi veya süreçte geçirilebilecek manik/hipomanik atakla bipolar bozukluk tanısı almaları mümkündür. Bu hastalarda affektif mizaçların yatkınlıkla ilişkisini anlaşılabilmesi için klinik izlem çalışmalarının faydalı olacağı görüşündeyiz.

TDD ve ilk atak depresyon grubundaki bireylerin mizaç özelliklerinin depresif dönemde değerlendirilmiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Bilişsel kurama göre, kişinin kendisine, geleceğe ve dış dünyaya yönelik olumsuz temel inançlar depresyona yatkın bireyin zihninde yer almaktadır (178). Ancak, tedaviye dirençli grupta tam remisyon sağlanamaması bu değerlendirmeyi zorlaştırmakla birlikte, uzun hastalık süresi bireyin olumsuz kendilik algısı ve şemalarının şiddetlenmesine yol açmaktadır (319).

Ancak, tüm bu verilerin ışığında, TEMPS-A ile ölçülen afektif mizaçların, psikopatolojik ve nörobiyolojik çalışmalar için temel sağlayan stabil özellikler olabileceği için değerlendirilmesinin faydalı olacağını, çok sayıda bireyle hasta ve sağlıklı popülasyonda yürütülecek çalışmalara ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

## **ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI VE ALEKSİTİMİ**

Çalışmamızda, TDD grubunda; duygusal istismarın dışa vuruk düşünce puanları ile pozitif korele olduğu; dışa vuruk düşünce puanları ile depresyon şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu; dışa vuruk düşünce puanlarında artışın şiddetli intihar düşünceleri ve intihar girişimi ile ilişkili olduğu; duygusal istismar ve dışa

vuruk düşüncenin depresyonun şiddeti ve depresif mizaç puanlarındaki artışla pozitif korele olduğu bulgulanmıştır.

Çalışmamızda ilk atak MDB grubunda; cinsel istismar puanlarında artışın duyguları tanımada zorluk puanları ile pozitif korele olduğu; depresyon şiddetinin duyguları tanımada zorluk, duyguları ifade etmede zorluk ve toplam aleksitimi puanları ile pozitif korele olduğu bulgulanmıştır.

Sağlıklı kontrol grubunda, çocukluk çağı travmaları toplam puanı, dışa vuruk düşünce ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Krystal (1979), aleksitiminin erken çocuklukta yaşanan yıkıcı olayların ve ilişkilerin, duygusal gelişimi ketlemesinin sonucu olduğunu öne sürmüştür (320). Sifneos'a göre, aleksitimi dil öncesi dönemde oluşan travmatik yaşantıların etkisiyle ortaya çıkan psikososyal bir sonuçtur (14). Duygu düzenleme kavramı, kişinin duygularının farkında olması ve anlaması, dürtüsel davranışlar üzerinde denetim kurabilme ve davranışlarını amaca yönlendirebilme becerisi, amacına ulaşabilmek için duygusal tepkilerini esnek bir biçimde kullanabilmesini içerir (321).

Shipman ve arkadaşları, çocukluk çağı istismar ve ihmaline maruz kalan çocukların yetişkinlik döneminde duygularını tanıma güçlükleri yaşadığını bulmuştur (322). Ülkemizde 802 kişilik toplum örnekleminde yürütülmüş çalışmada, çocukluk çağı travmaları ve genel psikolojik belirtiler arasındaki ilişkide ketleyici kişilerarası tarz ve duygu düzenleme güçlüklerinin rol oynadığı bulgulanmıştır (323).

Çocukluk çağı travmatik yaşantıları ve güvensiz bağlanma stillerinin aleksitimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Aleksitimi toplam puanının major depresif bozukluğu olan hastaların somatik belirtilerini yordadığı, çocukluk çağı duygusal istismar ve duygusal ihmal ile depresif belirtiler arasındaki ilişkide aleksitimi toplam puanının kısmi aracılığı rol üstlendiği, çocukluk çağında duygusal istismar yaşadığını bildiren bireylerde duygudurum bozukluklarının daha sık görüldüğü, çocukluk çağı travmalarının depresyonda özkıyım girişiminde bulunma riskini arttırdığı bildirilmiştir (16). Gelecek ve arkadaşlarının çalışmasında, duygusal istismar ve ihmalin aleksitimik özellikler aracılığıyla depresyona eşlik eden somatik şikayetlere

neden olduğu bulgulanmıştır (324).

Çocuğun gereksinimlerine doğru uygun tepkiler verebilen yani aynalama işlevini uygun şekilde sağlayabilen bir annenin varlığının, çocukta duygu düzenleme becerilerinin ve kendilik algısının gelişmesini sağlayan temel faktör olduğu bildirilmiştir (325).

Kendine zarar verme davranışları ve intihar girişimlerinin, duygu düzenleme becerilerindeki eksiklik, öfke kontrol güçlükleri ve öfkenin selfe yönelmesi nedeniyle olabileceği, gizli tutulan ve bu nedenle araştırmaya yansımamış olma olasılığı bulunan çocukluk çağı travmatik yaşantılarının daha yoğun öfke duygusuyla ilişkili olabileceği, travma sonrası içselleştirilmiş utançta artış, kendine zarar verme davranışlarıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (325). Travma sonrası büyüme, ruhsal dayanıklılık, yeterli sosyal destek ve travma ile doğru yöntemlerle baş edebilmek gibi birtakım faktörlerin de psikopatoloji gelişimi üzerine koruyucu etkisi olabileceği de bildirilmiştir (325).

Çocukluğun erken dönemlerinde ruhsal gelişimde önemli olan sevilme, güven duyma, kendini yeterli, değerli hissetme gibi duygusal ihtiyaçlarının doyurulmaması nedeniyle bireyin kendisine, dünyaya olan kognitif ve emosyonel yapıları zarar görmekte, bu da bireylerde depresyon oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bireyler yakın ilişki kurmakta güçlükler çeker, duygusal yoğunluğu az olan ilişkiler kurar, benlik duyguları ve kendilerine olan güvenleri azalır. Kendilik değerindeki bu azalma nedeniyle depresyon erken yaşlarda ortaya çıkmaya başlar. Her depresif atak inançların pekişmesine ve depresyonun yinelemesine katkıda bulunur. Bu nedenle çocukluk çağı travmalarının erken başlangıçlı, yineleyen ve tedaviye dirençli depresif bozukluğu olan bireylerde detaylı araştırılması gerekmektedir (300).

Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda çocukluk çağı travmalarının aleksitimik özelliklerle farklı ilişkileri gösterilmiştir. Duygusal istismar maruziyeti çocukluk çağında uygun duygusal gelişimi ketlemekte, ileriki dönemde kendi içsel süreçlerinin farkına varamama sonucu dış odaklı düşünce eğilimi gözlenmesine yol açıyor olabilir. Duygusal istismar varlığında, sağlıklı bir ebeveyn-çocuk ilişkisinin kurulamayacağı, aynalanamayan çocuğun duygu düzenleme becerilerinin gelişiminin

sağlanamayacağı, özellikle öfke gibi olumsuz duygularla başetmede yetersizliğin kendine yönelik öfke ve saldırganlığa yola açabileceği düşünülebilir. Çocukluk çağı travmalarının aleksitimik özelliklerle birlikte hem depresyona yatkınlık hem de depresif atağın şiddeti ile ilişkili olduğu, çocukluk çağı travma öyküsü olan ve kendini ifade etme becerileri yetersiz kişilerin özkıyım düşüncelerinin varlığı ve ciddi girişimler açısından mutlaka sorgulanması gerektiği sonucuna varılabilir.

### **ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI VE ALEKSİTİMİNİN AFEKTİF MİZAÇ ÖZELLİKLERİYLE İLİŞKİSİ**

Çalışmamızda, TDD grubunda; anksiyöz mizacın duyguları tanıma zorluğu, duyguları ifade etme zorluğu ve toplam aleksitimi puanlarıyla pozitif korele olduğu, toplam aleksitimi ile depresif mizacın pozitif korele olduğu, duyguları tanımada zorluğun irritabl mizaçla ilişkili olduğu bulgulanmıştır.

İlk atak MDB grubunda; çocukluk çağı travmaları alt puanları ve toplam puanı ile siklotimik mizaç arasında pozitif korelasyon olduğu; siklotimik mizaç puanlarının duyguları tanıma zorluğu ve toplam aleksitimi düzeyiyle ilişkili olduğu; duygusal ihmal ve irritabl mizaç arasında pozitif korelasyon olduğu; fiziksel istismarla anksiyöz mizaç arasında pozitif korelasyon olduğu; anksiyöz mizaç özelliklerinin duyguları tanımada zorluk, duyguları ifade etmede zorluk ve toplam aleksitimi puanları ve depresif atağın şiddetiyle pozitif korele olduğu bulgulanmıştır.

Çalışmamızda, intihar düşüncelerinin şiddeti ve intihar girişimi, ilk atak MDB grubunda duygusal istismar, fiziksel istismar, depresif duygudurumun ağırlığı, toplam travma puanı ile pozitif, minimizasyonla negatif ilişki; TDD grubunda duyguların ifade edilmesinde güçlük, dışa vuruk düşünce, aleksitimik özellikler, duygusal istismar, depresif mizaç, siklotimik mizaçla pozitif ilişki göstermiştir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, çocukluk çağı travmaları kendine güvende azalma, öznel olarak düşük algılanan sosyal statü yoluyla afektif mizaçlarda değişim ve depresif semptomların şiddeti ile ilişkili olarak bildirilmiştir (326).

Literatürde, özkıyım girişiminde bulunan kişilerde depresif, siklotimik, irritabl ve anksiyöz mizaç özellikleri anlamlı olarak yüksek, anksiyöz mizacın tek başına yada

ruhsal hastalık varlığında, depresif ve siklotimik mizacın ise ruhsal hastalık varlığında özkıyım riskini arttırdığı bulgulanmıştır (327). Çalışmalarda, depresif ve irritabl mizaçların major duygudurum ataklarının davranışsal komplikasyonlarını temsil edebileceği düşünülmüştür (328). Ayrıca Parker, bir grup depresyon hastasında irritabilitenin anksiyetenin bir görünümü olduğunu ileri sürmüştür (329). Akiskal'a göre siklotimik mizaç gergin duygudurum, patlayıcılık, öfke nöbetleri ve dürtüsellik ile ilişkilidir (230).

Bir çalışmada, çocukluk çağı travmalarına maruz kalan intihar girişimi olan kişilerde, irritabl ve siklotimik mizaç puanları yüksek, hipertimik mizaç puanları düşük bulunmuştur. Afektif mizaçlar ve depresyonla ilişkili olarak bulgularan serotonin taşıyıcı genin s alleli, intihar davranışıyla da birliktelik göstermektedir. Siklotimik mizacın karakteristiği olan hızlı duygulanım değişikliklerinin intihar düşüncesi ve girişimiyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir (20).

Erbuto ve arkadaşlarının çalışmasında, umutsuzluk, MDB tanısı, kendisinin ve diğerlerinin duygularının farkında olma, fizyolojik ağrı, disosiyasyon gibi faktörlerin afektif mizaçları etkileyerek intihar girişimi için risk oluşturduğu, hipertimik mizacın daha iyi başetme stratejileriyle ilişkili olduğu, diğer mizaç özelliklerinin çevreye uyum sağlama kapasitesinde yetersizliği yansıttığı, afektif mizaçların emosyonel tepkiler, bağlanma örüntüleri, kişisel gelişimle alakalı kavramlar olduğu öne sürülmüştür (330).

Gündoğar ve arkadaşlarının çalışmasında, çocukluk çağı travması olan ve olmayan depresif hastalarda mizaç özellikleri ve dayanıklılık ilişkisini araştırılmıştır. Çocukluk çağı travması olmayan hastalarda hipertimik mizaç özellikleriyle, çocukluk çağı travması olan depresif hastalarda depresif mizaç özellikleri ile dayanıklılık pozitif ilişki göstermektedir. Depresif, irritabl ve anksiyöz mizaç özellikleri çocukluk çağı travması olan grupta daha fazla bulunmuştur. Çocukluk çağı travması olan ve olmayan gruplarda, irritabl ve anksiyöz mizaç özellikleri yatkinlıkla ilişkili bulunmuştur. Yatkinlik ve dayanıklılık ilişkisi, benlik, aile uyumu ve sosyal faktörlerden etkilenmektedir (331).

Literatürde, çocukluk çağı travmalarının varlığında, CRH reseptör geni polimorfizmi ile ilişkili olarak anksiyöz mizaç ve duygudurum bozukluğu riski



arasında ilişki bildirilmiştir. Anksiyöz mizacın varlığı, savaşta yaralananlarda travma sonrası stres bozukluğu belirtilerinin ciddiyetiyle de ilişki göstermektedir (331).

Toda ve arkadaşları, çocukluk çağı ihmallerinin, MDB'de depresif, siklotimik, irritabl ve anksiyöz mizaç puanlarının artması yoluyla depresif belirtilerin şiddetini dolaylı olarak artırdığını bulmuşlardır (327). Bu çalışmada, ihmal skorları ile depresyon şiddeti arasında direkt ilişki bulunmamıştır.

Tedaviye dirençli MDB ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ihmal, siklotimik ve anksiyöz mizaç depresyon tanısı almayı ve depresyon başlangıç yaşını öngören faktör olarak bildirilmiştir. Çocukluk çağı ihmali, MDB hastalarında ve klinik olmayan genel yetişkin popülasyonunda depresif, siklotimik, sinirli ve endişeli mizaçlarla ilişkili bulunmuştur. Çocukluk çağı ihmal ve toplam travma skorları ise depresyon şiddetinden bağımsız olarak tedavi direnciyle ilişkili bulunmuştur (332).

Genel toplum örnekleminde yapılan bir çalışmada, çocukluk çağı ihmali, son bir yıl içinde yaşanan stresli yaşam olaylarının olumsuz değerlendirilmesi, depresif, siklotimik, anksiyöz ve irritabl mizaçlarda artış yoluyla da depresif semptomların gelişmesi ile ilişkili bulunmuştur (333).

Akut psikiyatri hastalarında çocukluk çağı fiziksel-cinsel kötüye kullanımı ile afektif mizaç profili, kişilik özellikleri ve intihar riskini araştıran çalışmanın bulgularına göre cinsel ya da fiziksel kötüye kullanımı olan hastalarda TEMPS-A depresif/siklotimik/anksiyöz mizaç puanları daha yüksek bulunmuştur. Ancak kötüye kullanımı olmayan hastalara göre siklotimik mizaç puanları anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu hastalar daha dürtüsel, engellenme eşiği daha düşük, gergin bireyler olarak değerlendirilmiştir (334).

Çalışmamızda, travmanın inkarını gösteren minimizasyon puanlarıyla toplam travma puanı arasında negatif korelasyon üç grupta da bulgulanmıştır. İlk atak MDB grubunda, minimize etme eğiliminin duygusal istismar, duygusal ihmal, fiziksel istismar, intihar düşünceleri ve irritabl mizaç puanlarını azalma yönünde etkileyebileceği bulunmuştur. TDD grubunda minimizasyon ile depresif mizaç ve

duygusal ihmal arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Literatürde, ÇÇTÖ ile ilgili çalışmalarda, minimizasyon alt ölçeğinden alınan puanlar incelendiğinde, katılımcıların sosyal olarak kendini iyi gösterme eğilimi ile ilişkili olarak % 10-40'ının 1 puan, % 6-16'sının 2 puan, % 2-8'inin 3 puan aldığı bildirilmiştir. Çocuklukta uğradığı cinsel istismara ait kayıtlar bulunan yetişkinlerle yapılan çalışmanın sonuçlarına göre, bireylerin % 15'inde unutma ve reddetme görülebilmektedir. Minimize eden grubun, bağlanma işlevlerinin daha iyi olduğu, daha az olumsuz duygusal mizaç (depresif, siklotimik, irritabl) özellikleri olduğu bulgulanmıştır. Bizim örnekleminizde de farklı travma tiplerinden alınan puanların, toplam travma puanının ve olumsuz afektif mizaç özelliklerinin travmanın inkarı veya bastırılmasından etkilendiği görülmektedir. Özellikle ilk atak MDB grubunda, minimize etme eğilimi arttıkça intihar düşüncelerinin şiddetindeki azalma dikkat çekicidir. Travmanın inkar edilebilmesi veya bastırılabilmesi belki de koruyucu bir mekanizma işlevi görüyor olabilir (335).

Her iki hasta grubunun verileri incelendiğinde, depresif duygudurum ve intihar eğiliminin çocukluk çağı travmaları, aleksitimik özellikler, mizaç özellikleri ile ilişkisi dikkat çekicidir. Çevresel etkilere maruziyete yanıt, bireyler arasında farklılık göstermekte, bu da farklı klinik görünümlere yol açmaktadır.

### **HİSTON ASETİLASYONU BULGULARI**

H3K9 asetilasyon düzeylerinin; ilk atak MDB grubunda depresif mizaç puanları, HAM-D ölçeğinde intihar düşünceleri maddesi ve uykuya dalma güçlüğü maddesinin puanıyla negatif korelasyon gösterdiği; TDD grubunda, HAM-D suçluluk düşünceleri maddesinin puanı ile negatif korelasyon gösterdiği; sağlıklı kontrol grubunda, duyguları tanımada zorluk, aleksitimi düzeyleri, fiziksel istismar puanları, depresif mizaç puanları ile pozitif korelasyon gösterdiği bulgulanmıştır.

Başka bir bakış açısıyla, periferik kanda deasetilasyon artışı ilk atak MDB grubunda depresif mizaç, intihar düşünceleri ve girişimi, uykuya dalma güçlüğü ile ilişkiliyken, TDD grubunda deasetilasyonla suçluluk düşüncelerinin şiddetinde artış ilişkili görünmektedir. İlk atak MDB grubunda, duygu tanıma zorluğu, aleksitimi düzeyi, fiziksel istismar ve depresif mizaç puanları sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulgulanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda depresyona yatkınlık

ve/veya depresif dönemle ilişkili bulunan duygu tanıma zorluğu, aleksitimi düzeyi, fiziksel istismar puanları ve depresif mizaç puanlarında artış, histon asetilasyonunda artışla korele olarak bulgulanmıştır.

Kronik sosyal yenilgi stresi modeliyle depresyon benzeri davranış değişikliklerinin oluşturulduğu deney hayvanlarında depresif dönemde farklı beyin bölgelerinde bulgularan farklı histon asetilasyon görünümleri hastalığın heterojenliğine işaret etmektedir.

Strese yanıt olarak düzenlenen histon modifikasyonları, tüm beyin bölgelerinde homojen değildir (254). Histon modifikasyonları ile ilgili yapılmış çalışmalara ait veriler, deneysel hayvan modellerinden ve postmortem insan beyin dokusu örneklerinden sağlanmış; histon deasetilaz değişikliklerinin değerlendirildiği çalışmalar, deneysel hayvan modelleri, post mortem insan beyin dokusu örnekleri, periferik kan örnekleri üzerinde yapılmıştır. Postmortem çalışmalarda, veri kaybı, ölüm nedeni, yaş gibi bir çok etken çalışmaların kalitesini etkileyebilmektedir (254). Ayrıca postmortem değişikliklere (doku pH, otoliz) bağlı olarak, histonların trimetile formları sabit kalabilirken, asetilasyon düzeyinde değişmeler olabilmektedir (272).

Kronik stres ve MDB, BDNF seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır. Kronik sosyal yenilgi stresi modeli oluşturulan hayvanlarda, kontrollere göre; hipokampusta BDNF geni promotor bölgelerinde H3K27 dimetilasyonu, azalmış BDNF düzeyiyle ilişkili bulunmuş; kronik imipramin tedavisi sonrası BDNF geni promotor bölgesinde artan H3K9 ve H3K14 asetilasyonu BDNF geninin artmış transkripsiyonunu sağlarken, daha stabil olan H3K27 dimetilasyonu tedaviye rağmen anlamlı düzeyde gerilememiştir (25). Kronik imipramin tedavisiyle HDAC5 düzeylerinde anlamlı azalma elde edilmiş; ancak HDAC5 ekspresyonunun virus aracılı artırılması, imipraminin antidepresan etkisini bloke etmiştir (25). HDAC5'ten yoksun fareler, kronik strese cevap olarak depresyon benzeri davranış sergilemeye daha yatkındır (275). Duygudurum düzenleyici etkinliği gösterilmiş olan valproik asit, HDAC inhibisyonu yapmaktadır (256).

Farklı beyin bölgelerinde histon asetilasyon ve HDAC düzeylerinin incelendiği çalışmalarda; kronik sosyal yenilgi stresi oluşturulmuş hayvanlarda, ödül merkezi olan

nucleus accumbens'te önce HDAC2 düzeylerinde geçici artışa paralel olarak H3 asetilasyonunda azalma gözlenmiş, daha sonra HDAC 2 düzeylerinde kalıcı bir azalma ve H3 asetilasyonunda artış bulgulanmıştır (23). MDB hastalarının postmortem beyin dokusu incelemesinde, bu bulguya benzer şekilde nucleus accumbens'te HDAC2 düzeylerinin azalmış, H3K14 asetilasyonunun artmış olduğu bulgulanmıştır (23). HDAC inhibitörü olan MS-275 molekülünün nucleus accumbens'te direkt uygulanması hızlı başlangıçlı antidepresan etki ve fluoksetine kıyasla daha fazla genin ekspresyonunda artış sağlamıştır (23). Bu çalışmada kronik strese yanıt olarak nucleus accumbens'te artan histon asetilasyonunun, strese yanıt ve adaptasyonla ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

Kronik sosyal yenilgi stresine maruziyet sonucu depresyon benzeri davranış sergileyen farelerin hipokampus ve amigdalasında geçici artışı takiben azalmış H3 asetilasyon düzeyleri bulgulanmış; MS-275'in intrahipokampal uygulanması H3 asetilasyonunda artış sağlamıştır. Kronik fluoksetin tedavisi, hipokampusta H3 asetilasyonundaki azalmayı tersine çevirmiştir. İntrahipokampal MS-275 uygulaması ve çevresel zenginleştirmenin kombine etkisi, H3 asetilasyonunda ve sosyal etkileşimde artışla sonuçlanmıştır (24). Kronik sosyal yenilgi stresi, prefrontal kortikal H3K14 asetilasyonunda 20 gün süren artışa yol açmıştır (22). Kokain ve antipsikotik ilaçlar, striatumda ve nucleus accumbens'te HDAC5 aracılığıyla H3 histonunun fosfoasetilasyonu ve H4 histonunun asetilasyonunu arttırabilmektedir (277).

MDB ve bipolar bozukluğa sahip hastalardan elde edilen periferik lenfositlerde 11 farklı HDAC enziminin mRNA düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada, MDB grubunda HDAC2 ve HDAC5'te artış bulgulanmış, MDB'de duruma bağlı bir özellik olduğu düşünülmüştür. Bipolar depresif epizodda HDAC4 düzeyi yüksek bulunmuş, remisyon döneminde HDAC 6 ve 8 yüksek bulunmuştur (278). Unipolar ve bipolar hastalarda depresif dönemde HDAC 2/5 ve 4'ün indüklenmesi, bu değişikliklerin adaptif yanıtlar yerine depresyon belirtileri ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Beyindeki histon asetilasyonunun stres ve depresyonda pro-adaptif rolü olduğu düşünülmektedir (270). Bu çalışmanın sonuçlarına göre, bipolar bozukluk ve MDB farklı epigenetik görünümlere sahip olabilir. Aynı çalışmada, bu değişiklikler üzerinde hastaların kullanmakta olduğu lityum, valproik asit, paroksetin, klomipramin

tedavilerinin etkisinin bağımsız olduğu bulgulanmıştır (278). Tedavi öyküsü olmayan MDB hastalarının, 8 haftalık paroksetin tedavisi sonrası periferik lenfositlerinde HDAC5 ve CREB mRNA düzeylerinde düşüş sağlanmıştır (279).

Depresyonun sistemik bir hastalık olması, periferik kandan elde edilen lenfositlerde HDAC düzeylerinin, postmortem beyin dokusu ile uyumlu olması, histon modifikasyonu parametrelerinin incelenmesi açısından periferik lenfositleri iyi bir aday haline getirmektedir (23). Ancak farklı beyin bölgelerinde farklı histon asetilasyon bulguları olduğu bulgulanmıştır (22–24). Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada, lenfositlerde kromozom baskılayıcı temel işaret niteliğindeki H3K9me2 düzeylerinin anlamlı düzeyde artmış bulunması, bulguların beyin dokusu ve kanda korele olması, şizofrenideki global etkilenmeyi yansıtır olabilir (27). Stabil bir modifikasyon olan H3K9me2 aracılığıyla düzenlenen heterokromatin formasyonunun mevcut oluşu, ilaç tedavisi aracılığıyla artan histon asetilasyonunun transkripsiyonel aktivasyonu sağlamasında yetersiz kalmasına yol açabilmektedir. Dolayısıyla, tedaviye dirençli durumlarda H3K9me2 aracılı heterokromatin formasyonu rol oynuyor olabilir (26). Kronikleşme ve tedavi direnciyle ilişkili olan erken yaşam stresinin, genomda daha kalıcı epigenetik değişiklikler yoluyla erişkin yaştaki nöral ve davranışsal işlevler üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir (270). Tsankova ve arkadaşlarının çalışmasında, kronik sosyal yenilgi stresi sonucu fare hipokampusunda H3K27 dimetilasyonunda artışa paralel olarak BDNF düzeylerinde azalma meydana gelmiş, kronik imipramin tedavisi H3 asetilasyonu yoluyla BDNF düzeylerinde artış sağlamış ancak H3K27 dimetilasyonunda değişiklik olmamıştır (25). Bizim çalışmamızda TDD grubunda H3 asetilasyon düzeylerinin kontrol grubuna yakın olarak saptanması ilaç tedavisinin H3 asetilasyonunu etkilemesi ile ilişkili olabilir.

İlk atak MDB hastalarında, total H3K9 asetilasyon düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. Ancak şekil 1’de gösterildiği üzere, sağlıklı kontrol grubunun değer dağılımı oldukça dar bir alanda gösterilmiş, TDD grubu değerleri daha geniş bir dağılım göstermiş, ilk atak MDB grubunun değerleri ise oldukça heterojen bir dağılım izlemiştir. Bu durum, ilk atak MDB grubunda tedavi almayan hastaların varlığı ile ilişkili olabilir. Hayvanlarda akut strese yanıt olarak hipokampusta artan H3 asetilasyonunun strese adaptif yanıtlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (270). Her ne

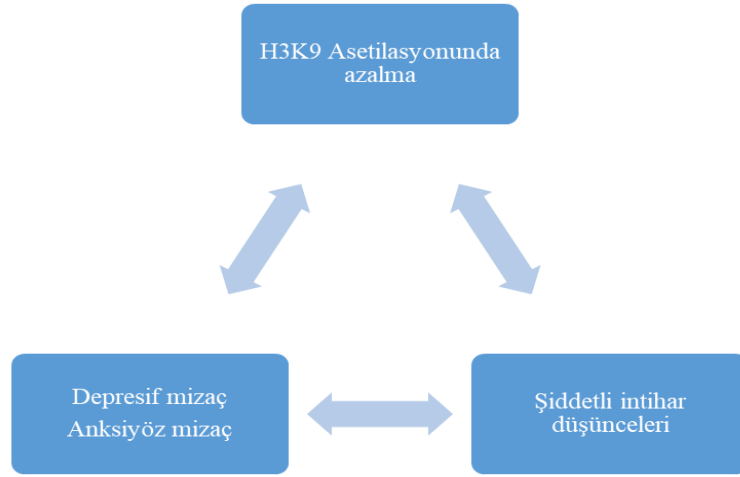
kadar protein ekspresyonları değerlendirilmemiş olsa da, bazı parametrelerin sağlıklı kontrol ve ilk atak MDB grubundaki asetilasyon ve deasetilasyonla ilişkileri yatkınlık veya dayanıklılıkla ilgili olasılıkları düşündürmektedir. Histon asetilasyonu yoluyla düzenlenen transkripsiyonel aktivasyon, strese yanıt ve uyumla ilgili mekanizmalarının efektif şekilde düzenlenmesine ve psikopatolojiye dayanıklılıkla ilişkili olabilirken; bu durumun tam tersi olarak histon asetilasyonundaki yetersizlik depresyon kliniği veya yatkınlıkla ilişkili olabilir.

Uchida ve arkadaşlarının çalışmasında, nucleus accumbens'te HDAC 2 aktivitesi yoluyla düzenlenen glial kökenli nörotrofik faktör düzeylerinin kronik stres maruziyetine adaptasyon yanıtı, yatkınlık ve dayanıklılıkla ilişkili olduğu, hayvanlarda depresyon benzeri davranışların etiolojisinde rol oynayabileceği bulgulanmıştır (336). Strese duyarlı bir farelerin nucleus accumbens bölgesinde, global HDAC2 ekspresyonu ve spesifik genler üzerindeki HDAC 2 bağlanması (örn., Gdnf) kronik stresten sonra artmış, bu değişiklikler antidepresan tedavisi ile tersine çevrilirken, karşıt adaptif değişiklikler strese dayanıklı farelerde (336) ve insanlarda gözlenmiştir (23). Tam tersi olarak, sınıf II HDAC olan HDAC5, strese duyarlı hayvanlarda azalmış ve antidepresan tedavisinden sonra artmıştır (275). Kronik sosyal yenilgi stresine yanıt olarak yüksek düzeyde anksiyete sergileyen farelerde, hipokampusta H3 ve H2B asetilasyonunda azalma gözlenirken, düşük düzeyde anksiyete sergileyen farelerde H3 asetilasyonunda artış olduğu bulgulanmıştır (337).

Histon deasetilaz düzeylerinin strese dayanıklılık ve yatkınlıkla ilişkili durumlarda zıt etkiler gösterdiği göz önünde bulundurulursa, depresif mizaçlı sağlıklı kontrollerde asetilasyonun koruyucu olabileceği, depresif mizaçlı ilk atak depresyon grubunda deasetilasyonun yatkınlıkla ilişkili olabileceği yorumu yapılabilir. İlk atak MDB grubunda intihar düşüncelerinin histon deasetilasyonu ile ilişkisi oldukça dikkat çekicidir. Tedaviye dirençli durumlarda, daha stabil olan DNA metilasyonu veya histon metilasyonu formasyonu rol oynuyor olabilir, ancak bunun doğrulanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda, aleksitimik özelliklerin ve çocukluk çağı travmalarının MDB hastalarında kontrollere göre daha fazla olduğu, çocukluk çağı travmalarının aleksitimik özellikler ve afektif mizaçlarla ilişkili olduğu, aleksitimik

özelliklerin ve afektif mizaçların intihar düşünceleri ve depresif belirtilerin ağırlığı ile ilişkili olduğu, histon asetilasyonu ortalama değerinin ilk atak MDB grubunda kontrollere kıyasla yüksek olduğu ve değerlerin geniş bir aralıkta yer aldığı, TDD grubunda histon asetilasyonu ortalama değerlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılık göstermediği, histon deasetilasyonunun depresif atağın şiddetini yansıtan intihar düşünceleriyle ve depresif mizaçla ilişkili olduğu bulunmuştur. H3K9 asetilasyon düzeyleri, MDB hastalarında sağlıklılara göre farklı, depresif atağın intihar ve suçluluk düşünceleri gibi klinik görünümü ile ilişkili iken, tedaviye dirençle ilişkili değildir. Çalışmamızda her iki hasta grubu örnekleminin verileri analiz edildiğinde, depresif mizaç, anksiyöz mizaç, intihar düşüncelerinin şiddeti H3K9 deasetilasyonu ile ilişkili bulunmuştur.



**Şekil 3:** MDB hasta grubunda H3K9 deasetilasyonu, mizaç ve intihar düşünceleri ilişkisinin gösterilmesi

Araştırmamızın örnekleminin oluşturulması aşamasında, katı dışlama ölçütleri kullanılmıştır. Eşlik eden ve karıştıcı olabilecek ruhsal ve fiziksel patolojilerin dışlanması çalışmamızın önemli bir üstünlüğüdür.

Çalışmamızda, çocukluk çağı travmaları ve aleksitimi puanları ile depresyonla ilişkili dört afektif mizaç puanları arasında gruplar düzeyinde farklı etkileşimler olduğu bulgulanmıştır. Aleksitimi puanlarıyla afektif mizaçların karşılaştırılmasına literatürde rastlamadık. Tüm tartışılan literatür verilerinin ışığında, çocukluk çağı travmaları, aleksitimik özellikler, afektif mizaçların depresyonun farklı klinik ve

subklinik görünümleri ile ilişkili olduğunu, yatkınlık yaratan durumların birbirleriyle bağlantılı olduğu, tek bir faktöre önem atfetmek yerine genetik, biyolojik ve psikososyal yatkınlaştırıcıların etkisinin birarada tartışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışma örnekleminizin küçük olması, bazı değerlendirmelerin geriye dönük, kişilerin öz bildirimine ve hafızasına dayanması, hatırlama ve bildirme yanlılığına açık olması, kullanılan ölçeklerde hastalık öncesi özellikleri değerlendirmede zorluklar yaşanabilecek olması, çocukluk çağı travmalarına maruziyetin süresi, şiddeti ve travmanın algılanış biçimi gibi birçok faktörün değerlendirilmemiş olması, çalışmamızın kesitsel olması, kullanılan tedavilerin heterojen özellik göstermesi nedeniyle değerlendirilememesi çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca, protein ekspresyonlarının değerlendirilmemiş olması çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biridir. Klinik örnekleminizin az sayıda, hastaların kullandığı ilaçların heterojen özellikte olması, kullanılan ilaç bilgisinin ve dozlarının hasta beyanına dayanması gibi etkenler ilaçların histon asetilasyonu üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesini güçleştirmiştir.

Ancak, literatürde bu parametrelerin tedaviye dirençli depresyon, ilk atak MDB ve sağlıklı kontrol gruplarında karşılaştırıldığı başka bir çalışmaya rastlanmamış olması, karıştırıcı faktörlerin dışlanması, insan örnekleminde histon asetilasyonu ile ilgili çalışmaların sınırlı sayıda bulunması çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmakla birlikte, elde edilen bulguların daha sonraki çalışmalar için yol gösterici nitelikte olacağı düşünülmektedir.

Tüm bu verilerden hareketle, çocukluk çağı travmalarının stresle ilişkili hastalıkların etyopatogenezinde rol oynadığını, farklı klinik görünümlere yol açabileceğini, dayanıklılık ve yatkınlık kavramının psikopatolojinin ortaya çıkışında, şiddetinde ve prognozunda önemli olduğunu, sosyal, psikolojik ve nörobiyolojik araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca, çocukluk çağı travmalarının aleksitimi aracılığıyla depresyon ve bedenselleştirme etiolojisinde rol oynayabileceğinden yol çıkarak duyguları tanıma ve anlamaya yardımcı psikoterapötik yaklaşımların bu hastaların sosyal desteğini arttırmada ve duygularını uygun şekilde işleyebilme süreçlerinde faydalı olacağını düşünmekteyiz.



Çocukluk çağı travmalarına maruz kalan bireylerin, ailesinde de travma maruziyeti öyküsünün varlığı, travmaya uğrayan kişilerin sonraki dönemlerde ihmalci veya istismarcı olarak davranabilmesi gibi bulgulardan (300) hareketle travmanın tanınarak uygun destek sistemlerinin devreye sokulmasının toplum sağlığı ve gelecek nesilleri koruma adına önemli olduğu aşikardır.

Gen ve çevre etkileşiminin değerlendirilebildiği epigenetik çalışmalar; MDB spesifik biyobelirteçleri tespit edebilme, tedaviyle gerçekleşen dinamik değişimleri tespit edebilme, hedef tedavi modelleri oluşturabilme gibi bir çok alanda insan örneklemelerinden elde edilecek daha fazla veriye ihtiyaç duymaktadır. Bu alandaki çalışmalarda, mümkünse ilaç etkisinin dışlanabileceği daha geniş hasta gruplarında histon asetilasyon düzeyleri, protein ekspresyon düzeylerinin araştırılacağı, MDB gelişimine zemin hazırlayan çevresel etkenlerle ilişkilendirileceği, intihar düşünceleri ve psikotik belirtiler gibi şiddetli MDB atağıyla ilişkili klinik özelliklerin epigenetik faktörlerle ilişkisinin inceleneceği çalışmaların faydalı olacağını düşünmekteyiz.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda MDB patofizyolojisinde ve prognozunda önemli yer tutan çocukluk çağı travmaları, kendi duygularını tanıyabilme ve ifade etme becerilerinin araştırılması, tedavi direnciyle ilişkili olduğu düşünülen yapısal mizaç özelliklerinin belirlenmesi, gen ve çevre etkileşiminin önemli bir sonucu olan epigenetik faktörlerin ilişkilendirilmesini amaçladık.

Bu çalışmada;

- Çalışmamızın örnekleminin çoğunluğunun kadın ve evli bireyler olduğu,
- Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, yaşadığı yer, medeni durum ve aile yapısı bakımından anlamlı farklılık olmadığı,
- TDD grubunun eğitim düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu ve çoğu katılımcının ilkökul mezunu ve çalışmayan bireyler olduğu,
- TDD grubunda atak sayısında artışa korele olarak hastane yatış sayısının da artış gösterdiği,
- TDD grubunda hastalık başlangıç yaşının ilk atak MDB grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu,
- Ailede MDB veya diğer psikiyatrik hastalıkların varlığı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı,
- Hasta grubu örneklemelerinde HAM-D puanına göre hafif ve orta düzeyde depresyondaki katılımcıların çoğunlukta olduğu, ilk atak MDB grubunda tedaviyle remisyonda olan katılımcıların da yer aldığı,
- Her iki MDB örnekleminin çocukluk çağı toplam travma skorlarının sağlıklılara göre anlamlı yüksek olduğu,
- İlk atak MDB grubunda fiziksel istismar alt puanının sağlıklılara göre anlamlı yüksek olduğu,
- Üç grupta da duygusal istismar puanlarında artışın duygusal ihmal puanlarında artışla ilişkili olduğu;
- İlk atak MDB grubunda cinsel istismar puanlarında artışla duygusal ihmal ve fiziksel istismar puanlarında artışın korele olduğu, ancak minimize etme eğiliminin duygusal ihmal ve fiziksel istismar alt paunlarını azalma yönünde etkileyebileceği;

- Travmanın inkarını gösteren minimizasyon alt ölçeği puanlarında artışın, üç grupta da toplam travma skorunda azalmayla ilişkili olduğu,
- İlk atak MDB ve TDD grubunda aleksitimi düzeylerinin sağlıklılara göre daha fazla olduğu, duygularını tanıma ve ifade etme alanlarında zorluk yaşadıkları,
- Sağlıklı kontrol grubunda eğitim düzeyi yükseldikçe aleksitimi düzeylerinin azaldığı, depresif mizaç özellikleri ve aleksitimi düzeylerinin ilişkili olduğu,
- Baskın mizaç özelliğine sahip katılımcıların sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı, siklotimik, anksiyöz, depresif mizaç özelliklerine sahip bireylerin hasta grubu örnekleminde yer aldığı,
- TDD grubunun depresif, irritabl ve anksiyöz mizaç puanlarının sağlıklılara göre anlamlı olarak yüksek olduğu,
- İlk atak MDB grubunun siklotimik, irritabl ve anksiyöz mizaç puanlarının sağlıklılara göre anlamlı yüksek olduğu,
- TDD grubunda; duygusal istismarın dışa vuruk düşünce puanları ile pozitif korele olduğu; dışa vuruk düşünce puanları ile depresyon şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu; dışa vuruk düşünce puanlarında artışın şiddetli intihar düşünceleri ve intihar girişimi ile ilişkili olduğu; duygusal istismar ve dışa vuruk düşüncenin depresyonun şiddeti ve depresif mizaç puanlarındaki artışla pozitif korele olduğu,
- İlk atak MDB grubunda; cinsel istismar puanlarında artışın duyguları tanımada zorluk puanları ile pozitif korele olduğu; HAM-D ile belirlenen depresyon şiddetinin duyguları tanımada zorluk, duyguları ifade etmede zorluk ve toplam aleksitimi puanları ile pozitif korele olduğu;
- TDD grubunda; siklotimik ve anksiyöz mizacın duyguları tanıma zorluğu, duyguları ifade etme zorluğu ve toplam aleksitimi puanlarıyla pozitif korele olduğu, toplam aleksitimi ile depresif mizacın pozitif korele olduğu, duyguları tanımada zorluğun irritabl mizaçla ilişkili olduğu,
- İlk atak MDB grubunda; çocukluk çağı travmaları alt puanları ve toplam puanı ile siklotimik mizaç arasında pozitif korelasyon olduğu; siklotimik mizaç puanlarının duyguları tanıma zorluğu ve toplam aleksitimi düzeyiyle ilişkili olduğu;
- İlk atak MDB grubunda; duygusal ihmal ve irritabl mizaç arasında pozitif korelasyon; fiziksel istismarla anksiyöz mizaç arasında pozitif korelasyon;

- İlk atak MDB grubunda; anksiyöz mizaç özelliklerinin duyguları tanımada zorluk, duyguları ifade etmede zorluk ve toplam aleksitimi puanları ve depresif atağın şiddetiyle pozitif korele olduğu;
- Sağlıklı kontrol grubunda, fiziksel istismar ile depresif mizaç arasında pozitif korelasyon; duygusal istismar ile anksiyöz mizaç arasında pozitif korelasyon;
- Sağlıklı kontrol grubunda; duyguları tanıma güçlüğü, duyguları ifade etme güçlüğü ve toplam aleksitimi puanları depresif ve siklotimik mizaçla pozitif korele,
- TDD grubunda dışa vuruk düşünce ile HAM-D puanı arasında pozitif korelasyon;
- H3K9 asetilasyon düzeylerinin ilk atak MDB grubunda sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu, değerlerin geniş bir dağılım gösterdiği, kontrol grubundaki değerlerin birbirine yakın olduğu ve dar bir değer aralığında yer aldığı,
- İlk atak MDB grubunda depresif mizaç puanlarında artışın H3K9 asetilasyonunda azalma ile ilişkili olduğu, kontrol grubunda depresif mizaç ve aleksitimi düzeylerinde artışın H3K9 asetilasyonunda artışla ilişkili olduğu,
- İlk atak MDB grubunda H3K9 asetilasyonunda azalmanın intihar düşünceleri ve girişiminin ciddiyeti ve uykuya dalma güçlüğü ile ilişkili olduğu, TDD grubunda suçluluk düşünceleri ile ilişkili olduğunu,
- İntihar düşüncelerinin varlığını ve intihar girişimini değerlendiren 3. Madde puanları, ilk atak MDB grubunda duygusal istismar, fiziksel istismar, ÇÇTÖ toplam puanıyla pozitif korelasyon, minimizasyon puanıyla negatif korelasyon göstermiştir.
- İntihar düşüncelerinin varlığını ve intihar girişimini değerlendiren 3. Madde puanları, TDD grubunda TAÖ-B, TAÖ-C, TAÖ toplam, duygusal istismar, duygusal ihmal, depresif mizaç, siklotimik mizaç puanıyla pozitif korelasyon göstermiştir.
- HAM-D ile değerlendirilen somatik anksiyete şiddeti puanları, TDD ve ilk atak grubunda TAÖ-A ile pozitif korelasyon göstermiştir. Somatik anksiyete şiddeti, her iki grupta da HAM-D ile ölçülen genel somatik semptomların şiddetiyle pozitif korele bulunmuştur.
- Her iki hasta grubu örnekleminin verileri analiz edildiğinde, depresif mizaç, anksiyöz mizaç, intihar düşüncelerinin şiddeti H3K9 deasetilasyonu ile ilişkili bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. 11th ed. Bozkurt A, editor. Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins. Ankara; 2016. 347–387 p.
2. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 13. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara; 2015. 261–326 p.
3. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Heal Organ. 2017;8–10.
4. The world health report 2001- Mental health: new understanding, new hope. Bull World Health Organ. 2001;79(11).
5. Helvacı Çelik F, Hocaoğlu Ç. Major Depresif Bozukluk' Tanımı, Etyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. J Contemp Med. 2016;6(1):51–66.
6. Kendler KS. Explanatory models for psychiatric illness. Am J Psychiatry. 2008;165(6):695–702.
7. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. Vol. 27, Asian Journal of Psychiatry. 2017. p. 101–11.
8. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(30):10604–9.
9. Uchida S, Yamagata H, Seki T, Watanabe Y. Epigenetic mechanisms of major depression: Targeting neuronal plasticity. Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Apr;72(4):212–27.
10. De Bellis MD, Zisk A. The Biological Effects of Childhood Trauma. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2014;23(2):185–222.
11. Mandelli L, Petrelli C, Serretti A. The role of specific early trauma in adult

- depression: A meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression. Eur Psychiatry.* 2015;30(6):665–80.
12. Huh HJ, Kim KH, Lee H-K, Chae J-H. The relationship between childhood trauma and the severity of adulthood depression and anxiety symptoms in a clinical sample: The mediating role of cognitive emotion regulation strategies. *J Affect Disord.* 2017;213:44–50.
  13. Hovens JGFM, Giltay EJ, Wiersma JE, Spinhoven P, Penninx BWJH, Zitman FG. Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;126(3):198–207.
  14. Sifneos PE. The Prevalence of ‘Alexithymic’ Characteristics in Psychosomatic Patients. *Psychother Psychosom.* 1973;22(2–6):255–62.
  15. Aust, Sabine, Hartwig Elif Alkan HI& BM. The Role of Early Emotional Neglect in Alexithymia The Role of Early Emotional Neglect in Alexithymia. *Psychol Trauma Theory, Res Pract Policy.* 2013;5(3):225–232.
  16. Şenkal İ, Işıklı S. Childhood Traumas and Attachment Style-Associated Depression Symptoms: The Mediator Role of Alexithymia. *Turk Psikiyatri Derg.* 2015;26(4):261–7.
  17. Tolmunen T, Heliste M, Lehto SM, Hintikka J, Honkalampi K, Kauhanen J. Stability of alexithymia in the general population: An 11-year follow-up. *Compr Psychiatry.* 2011;52(5):536–41.
  18. Saarijärvi S, Salminen JK, Toikka T. Temporal stability of alexithymia over a five-year period in outpatients with major depression. *Psychother Psychosom.* 2006;75(2):107–12.
  19. Gonda X, Rihmer Z, Zsombok T, Bagdy G, Akiskal KK, Akiskal HS. The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord.* 2006;91(2–3):125–31.

20. Rihmer Z, Akiskal KK, Akiskal AR ve HS. Affektif mizaçlar konusundaki güncel araştırmalar. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;6(1):39–46.
21. Aslan S, Demir EY. Yineleyici ve tek dönem major depresif bozukluğu olan hastaların kişilik ve affektif mizaç özellikleri. *Klin Psikiyatr Derg*. 2008;11(2):61–71.
22. Covington HE, Maze I, Vialou V, Nestler EJ. Antidepressant action of HDAC inhibition in the prefrontal cortex. *Neuroscience*. 2015;298:329–35.
23. Covington HE, Maze I, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O, et al. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *J Neurosci*. 2009;29(37):11451–60.
24. Covington HE, Vialou VF, LaPlant Q, Ohnishi YN, Nestler EJ. Hippocampal-dependent antidepressant-like activity of histone deacetylase inhibition. *Neurosci Lett*. 2011;493(3):122–6.
25. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*. 2006;9(4):519–25.
26. Sharma RP, Gavin DP, Chase KA. Heterochromatin as an incubator for pathology and treatment non-response: Implication for neuropsychiatric illness. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(5):361–7.
27. Chase KA, Gavin DP, Guidotti A, Sharma RP. Histone methylation at H3K9: Evidence for a restrictive epigenome in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;149(1–3):15–20.
28. American Psychiatric Association. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5*. 5th ed. American Journal of Psychiatry. 2013.
29. Yetkin S, Özgen F. Tarihsel bakış içine depresyon. *türkiye Klin J Intern Med Sci*. 2007;3(47):1–5.

30. Ban TA. From Melancholia to Depression A History of Diagnosis and Treatment. *Int Netw Hist Neuropsychopharmacol.* 2014;1–55.
31. Türkçapar MH. Klinik Uygulamada Bilişsel-Davranışçı Terapi:Depresyon. 4th ed. İstanbul: Epsilon Yayınevi; 2018.
32. Kendler KS. The genealogy of major depression: Symptoms and signs of melancholia from 1880 to 1900. *Mol Psychiatry.* 2017;22(11):1539–53.
33. Mondimore FM. Kraepelin and manic-depressive insanity: An historical perspective. *Int Rev Psychiatry.* 2005;17(1):49–52.
34. Brody DJ, Pratt LA, Hughes JP. Prevalence of Depression Among Adults Aged 20 and Over: United States, 2013–2016 Key findings Data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *NCHS Data Brief.* 2018;(303):1–8.
35. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *J Am Med Assoc.* 2003;289(23):3095–105.
36. Kaya B, Kaya M. 1960’lardan Günümüze Depresyonun Epidemiyolojisi, Tarihsel Bir Bakış. 2007;10(Ek 6):3–10.
37. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Temel sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü; 1998. 77–95 p.
38. Ünal B, Ergör G, Dinç Horasan G, Kalaça S, Sözmén K. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:909; 2003.
39. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry.* 1999;156(7):1000–6.



40. Keller MB, Lavori PW, Lewis CE, Klerman GL. Predictors of Relapse in Major Depressive Disorder. *JAMA J Am Med Assoc.* 1983;250(24):3299–304.
41. Segal Z V., Pearson JL, Thase ME. Challenges in preventing relapse in major depression: Report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression. *J Affect Disord.* 2003;77(2):97–108.
42. Buckman JEJ, Underwood A, Clarke K, Saunders R, Hollon SD, Fearon P, et al. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clin Psychol Rev.* 2018;64:13–38.
43. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, et al. The economic burden of depression in the United States: How did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry.* 2003;64(12):1465–75.
44. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry.* 2015;76(2):155–62.
45. Hidaka BH. Depression as a disease of modernity: Explanations for increasing prevalence. *J Affect Disord.* 2012;140(3):205–14.
46. Read JR, Sharpe L, Modini M, Dear BF. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;221:36–46.
47. Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH, Modgill G, Jetté N, Eliasziw M. Major depression as a risk factor for chronic disease incidence: longitudinal analyses in a general population cohort. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008 Sep 1;30(5):407–13.
48. Katon W, Ciechanowski P. Impact of major depression on chronic medical illness. *J Psychosom Res.* 2002;53(4):859–63.

49. Sönmez MB, Abay E. Genetik ve depresyon. *türkiye Klin J Intern Med Sci.* 2007;3(47):12–8.
50. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2000;157(10):1552–62.
51. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry.* 2006;163(1):109–14.
52. Wurtman RJ. Genes, stress, and depression. *Metabolism.* 2005;54(5):16–9.
53. Roy A, Hu XZ, Janal MN, Goldman D. Interaction between childhood trauma and serotonin transporter gene variation in suicide. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(9):2046–52.
54. Cicchetti D, Rogosch FA, Sturge-Apple M, Toth SL. Interaction of child maltreatment and 5-HTT polymorphisms: Suicidal ideation among children from low-SES backgrounds. *J Pediatr Psychol.* 2010 Jun;35(5):536–46.
55. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington HL, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science (80- ).* 2003;301(5631):386–9.
56. Culverhouse RC, Saccone NL, Horton AC, Ma Y, Anstey KJ, Banaschewski T, et al. Collaborative meta-Analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Mol Psychiatry.* 2018;23(1):133–42.
57. Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep.* 2019;
58. Flint J, Kendler KS. The Genetics of Major Depression. *Neuron.* 2014;81(3):484–503.

59. Direk N. Çökkünlüğün Nörobiyolojisi. *Psikiyatr Güncel*. 2019;9(1):47–56.
60. Sharma S, Powers A, Bradley B, Ressler KJ. Gene × Environment Determinants of Stress- and Anxiety-Related Disorders. *Annu Rev Psychol*. 2016;67(1):239–61.
61. Villas Boas GR, Boerngen de Lacerda R, Paes MM, Gubert P, Almeida WL da C, Rescia VC, et al. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. *Eur J Pharmacol*. 2019;851:99–121.
62. Brodie BB, Comer MS, Costa E, Dlabac A. The role of brain serotonin in the mechanism of the central action of reserpine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1966;152(2):340–9.
63. Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT<sub>1A</sub> agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry*. 2003;53(3):193–203.
64. Machado-Vieira R, Salvadore G, Luckenbaugh DA, Manji HK, Zarate CA. Rapid onset of antidepressant action: a new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jun;69(6):946–58.
65. Albayrak EÖ, Ceylan ME. Depresyon Etiyolojisinde Nörobiyolojik Etkenler. *Düşünen Adam*. 2004;17(1):27–33.
66. Meyer JH, Wilson AA, Segrati S, Miler L, Rusjan P, Bloomfield PM, et al. Brain monoamine oxidase a binding in major depressive disorder: Relationship to selective serotonin reuptake inhibitor treatment, recovery, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(12):1304–12.
67. Green AR. Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol*. 2006 Jan;147(SUPPL. 1):145–52.
68. Tamam L, Zeren T. Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *J Clin Psychiatry*. 2002;5(4):11–8.

69. Borbély AA, Huston JP, Waser PG. Physiological and behavioral effects of parachlorophenylalanine in the rat. *Psychopharmacologia*. 1973;31(2):131–42.
70. Cremata VY, Koe BK. Clinical-pharmacological evaluation of p-chlorophenylalanine: A new serotonin-depleting agent. *Clin Pharmacol Ther*. 1966;7(6):768–76.
71. Fusar-Poli P, Allen P, McGuire P, Placentino A, Cortesi M, Perez J. Neuroimaging and electrophysiological studies of the effects of acute tryptophan depletion: A systematic review of the literature. Vol. 188, *Psychopharmacology*. 2006. p. 131–43.
72. Young SN, Smith SE, Pihl RO, Ervin FR. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985;87(2):173–7.
73. Van der Does AJW. The effects of tryptophan depletion on mood and psychiatric symptoms. Vol. 64, *Journal of Affective Disorders*. 2001. p. 107–19.
74. Jakubovski E, Varigonda AL, Freemantle N, Taylor MJ, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: Dose-response relationship of selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. Vol. 173, *American Journal of Psychiatry*. 2016. p. 174–83.
75. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, Hellmuth SG, Stallknecht SE, Leth-Møller K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):58.
76. Meltzer HY, Arora RC, Baber R, Tricou B. Serotonin uptake in blood platelets of psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38(12):1322–6.
77. Kaplan RD, Mann JJ. Altered platelet serotonin uptake kinetics in schizophrenia and depression. *Life Sci*. 1982;31(6):583–8.

78. Blier P, de Montigny C, Chaput Y. A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: Preclinical evidence. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(Suppl):14–20.
79. Wilde MI, Benfield P. Tianeptine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression. *Drugs*. 1995 Mar;49(3):411–39.
80. Costa e Silva JA, Ruschel SI, Caetano D, Rocha FL, Da Silva Lippi JR, Arruda S, et al. Placebo-Controlled Study of Tianeptine in Major Depressive Episodes. *Neuropsychobiology*. 1997;35(1):24–9.
81. Ginestet D. Efficacy of tianeptine in major depressive disorders with or without melancholia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997;7(SUPPL. 3):341–5.
82. Barton DA, Esler MD, Dawood T, Lambert EA, Haikerwal D, Brenchley C, et al. Elevated brain serotonin turnover in patients with depression: Effect of genotype and therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(1):38–46.
83. Mann JJ, Arango V, Marzuk PM, Theccanat S, Reis DJ. Evidence for the 5-HT hypothesis of suicide: A review of post-mortem studies. *Br J Psychiatry*. 1989;155(DEC. SUPPL. 8):7–14.
84. Dencker SJ, Malm U, Roos B -E, Werdinius B. Acid monoamine metabolites of cerebrospinal fluid in mental depression and mania. *J Neurochem*. 1966;13(12):1545–8.
85. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: A tale of two receptors. *J Psychopharmacol*. 2017;31(9):1091–120.
86. Leiser SC, Li Y, Pehrson AL, Dale E, Smagin G, Sanchez C. Serotonergic Regulation of Prefrontal Cortical Circuitries Involved in Cognitive Processing: A Review of Individual 5-HT Receptor Mechanisms and Concerted Effects of 5-HT Receptors Exemplified by the Multimodal Antidepressant Vortioxetine. *ACS Chem Neurosci*. 2015;6(7):970–86.

87. Andrews PW, Bharwani A, Lee KR, Fox M, Thomson JA. Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;51:164–88.
88. Szabadi E. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J Psychopharmacol.* 2013;27(8):659–93.
89. De Paermentier F, Mauger JM, Lowther S, Crompton MR, Katona CL., Horton RW. Brain  $\alpha$ -adrenoceptors in depressed suicides. *Brain Res.* 1997;757(1):60–8.
90. Nutt DJ, Baldwin DS, Clayton AH, Elgie R, Lecrubier Y, Montejo AL, et al. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(SUPPL. 6):46–9.
91. Valdizán EM, Díez-Alarcia R, González-Maeso J, Pilar-Cuéllar F, García-Sevilla JA, Meana JJ, et al.  $\alpha$ 2-adrenoceptor functionality in postmortem frontal cortex of depressed suicide victims. *Biol Psychiatry.* 2010;68(9):869–72.
92. Bergstrom DA, Kellar KJ. Effect of electroconvulsive shock on monoaminergic receptor binding sites in rat brain. *Nature.* 1979;278(5703):464–6.
93. Pandey GN, Heinze WJ, Brown BD, Davis JM. Electroconvulsive shock treatment decreases  $\beta$ -Adrenergic receptor sensitivity in rat brain [12]. *Nature.* 1979;280(5719):234–5.
94. Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Heninger GR, Gelenberg AJ, et al. Monoamines and the mechanism of antidepressant action: Effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol Bull.* 1993;29(3):389–96.
95. Moret C, Briley M. The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7(SUPPL.1):9–13.

96. Pan JX, Xia JJ, Deng FL, Liang WW, Wu J, Yin BM, et al. Diagnosis of major depressive disorder based on changes in multiple plasma neurotransmitters: A targeted metabolomics study. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):130.
97. Versiani M, Amin M, Chouinard G. Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(1):28–34.
98. Leonard BE. Stress, norepinephrine and depression. *J psychiatry Neurosci*. 2001;26(Suppl):11–6.
99. Morales M, Margolis EB. Ventral tegmental area: Cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(2):73–85.
100. Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci*. 2012;35(1):68–77.
101. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(6):483–94.
102. Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: Lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):537–55.
103. Spijker J, Bijl R V., De Graaf R, Nolen WA. Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: Results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatr Scand*. 2001;103(2):122–30.
104. Wang S, Mao S, Xiang D, Fang C. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson’s disease: A meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2018;86:186–92.
105. Sagna A, Gallo JJ, Pontone GM. Systematic review of factors associated with depression and anxiety disorders among older adults with Parkinson’s disease. *Park Relat Disord*. 2014;20(7):708–15.

106. Sarchiapone M, Carli V, Camardese G, Cuomo C, Di Giuda D, Calcagni ML, et al. Dopamine transporter binding in depressed patients with anhedonia. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2006;147(2–3):243–8.
107. Meyer JH, Krüger S, Wilson AA, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A, et al. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport*. 2001;12(18):4121–5.
108. D’haenen HA, Bossuyt A. Dopamine D2 receptors in depression measured with single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry*. 1994;35(2):128–32.
109. Tremblay LK, Naranjo CA, Cardenas L, Herrmann N, Busto UE. Probing brain reward system function in major depressive disorder: Altered response to dextroamphetamine. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(5):409–16.
110. Lakshmi Reddy P, Khanna S, Subhash MN, Channabasavanna SM, Sridhara Rama Rao BS. CSF amine metabolites in depression. *Biol Psychiatry*. 1992;31(2):112–8.
111. El Mansari M, Guiard BP, Chernoloz O, Ghanbari R, Katz N, Blier P. Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(3):e1–17.
112. Hashimoto K. The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2011;35(7):1558–68.
113. McEwen BS. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress*. 2017;1:1–11.
114. Joëls M, Karst H, Alfarez D, Heine VM, Qin Y, Van Riel E, et al. Effects of chronic stress on structure and cell function in rat hippocampus and hypothalamus. *Stress*. 2004;7(4):221–31.
115. Li N, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, et al. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic



- deficits caused by chronic stress exposure. *Biol Psychiatry*. 2011;69(8):754–61.
116. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med*. 2015;45(4):693–704.
  117. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351–4.
  118. Iadarola ND, Niciu MJ, Richards EM, Vande Voort JL, Ballard ED, Lundin NB, et al. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(3):97–114.
  119. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Krystal JH. Increased Occipital Cortex GABA Concentrations in Depressed Patients After Therapy With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Am J Psychiatry*. 2002;159(4):663–5.
  120. Brennan BP, Admon R, Perriello C, LaFlamme EM, Athey AJ, Pizzagalli DA, et al. Acute change in anterior cingulate cortex GABA, but not glutamine/glutamate, mediates antidepressant response to citalopram. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2017;269:9–16.
  121. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Hyder F, Ciarcia JJ, Ostroff RB, et al. Increased Cortical GABA Concentrations in Depressed Patients Receiving ECT. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):577–9.
  122. Gerner RH, Hare TA. CSF GABA in normal subjects and patients with depression, schizophrenia, mania, and anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*. 1981;138(8):1098–101.
  123. Yüksel N. *Psikofarmakoloji*. Ada Basın Yayın; 2016. 161–265 p.

124. Sitaram N, Wyatt RJ, Dawson S, Gillin JC. REM sleep induction by physostigmine infusion during sleep. *Science*. 1976;191(4233):1281–3.
125. Riley CA, Renshaw PF. Brain choline in major depression: A review of the literature. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2018;271:142–53.
126. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2006;147(1):1–25.
127. Leong SS, Brown WA. Acetylcholine and affective disorder. *J Neural Transm*. 1987;70(3–4):295–312.
128. Janowsky DS, Davis JM, El-Yousef MK, Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*. 1972;300(7778):632–5.
129. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jun;10(6):397–409.
130. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;233:45–67.
131. Nelson JC, Davis JM. DST Studies in Psychotic Depression: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 1997;154(11):1497–503.
132. Gao S-F, Bao A-M. Corticotropin-Releasing Hormone, Glutamate, and  $\gamma$ -Aminobutyric Acid in Depression. *Neurosci*. 2011;17(1):124–44.
133. Gerritsen L, Staufenbiel SM, Penninx BWJH, van Hemert AM, Noppe G, de Rijke YB, et al. Long-term glucocorticoid levels measured in hair in patients with depressive and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Mar 1;101:246–52.
134. Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF. The DST as a predictor of

- outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1993;150(11):1618–29.
135. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(10):925–35.
136. Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:173–92.
137. Alfarez D., Wiegert O, Joëls M, Krugers H. Corticosterone and stress reduce synaptic potentiation in mouse hippocampal slices with mild stimulation. *Neuroscience*. 2002;115(4):1119–26.
138. Cerqueira JJ, Pêgo JM, Taipa R, Bessa JM, Almeida OFX, Sousa N. Morphological correlates of corticosteroid-induced changes in prefrontal cortex-dependent behaviors. *J Neurosci*. 2005;25(34):7792–800.
139. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, De Jonge P, Beekman ATF, Penninx BWJH. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(6):692–9.
140. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171–86.
141. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–57.
142. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(5):373–87.
143. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J. Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI-

- or SNRI-refractory depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2009;33(4):722–6.
144. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry*. 2018;23(2):335–43.
  145. Delpech JC, Madore C, Nadjar A, Joffre C, Wohleb ES, Layé S. Microglia in neuronal plasticity: Influence of stress. *Neuropharmacology*. 2015;96(PA):19–28.
  146. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun*. 2013;31:105–14.
  147. Müller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: Towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry*. 2007;12(11):988–1000.
  148. Williams GR. Neurodevelopmental and Neurophysiological Actions of Thyroid Hormone. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(6):784–94.
  149. Kalra S, Singh Balhara Y. Euthyroid Depression: The Role of Thyroid Hormone. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2014;8(1):38–41.
  150. Hage MP, Azar ST. The link between thyroid function and depression. *J Thyroid Res*. 2012;2012:590–648.
  151. Papakostas GI, Cooper-Kazaz R, Appelhof BC, Posternak MA, Johnson DP, Klibanski A, et al. Simultaneous initiation (coinitiation) of pharmacotherapy with triiodothyronine and a selective serotonin reuptake inhibitor for major depressive disorder: a quantitative synthesis of double-blind studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(1):19–25.
  152. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Valé Rie Tourjman S, Bhat V, Blier P,

- et al. CANMAT 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can Psychiatr Assoc.* 2016;61(9):540–60.
153. Bruel-Jungerman E, Laroche S, Rampon C. New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur J Neurosci.* 2005;21(2):513–21.
  154. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):192–216.
  155. MacQueen G, Frodl T. The hippocampus in major depression: Evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research. *Mol Psychiatry.* 2011 Mar;16(3):252–64.
  156. Kang HJ, Voleti B, Hajszan T, Rajkowska G, Stockmeier CA, Licznanski P, et al. Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nat Med.* 2012;18(9):1413–7.
  157. Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY, et al. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry.* 2004;56(9):640–50.
  158. Watanabe Y, Gould E, McEwen BS. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res.* 1992;588(2):341–5.
  159. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: Potential therapeutic targets. *Science (80- ).* 2012;338(6103):68–72.
  160. Pathak SS, Maitra S, Chakravarty S, Kumar A. Histone Lysine Demethylases of JMJD2 or KDM4 Family are Important Epigenetic Regulators in Reward Circuitry in the Etiopathology of Depression. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(4):854–63.
  161. Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep [Internet].*

2019 Oct 14; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31612411>

162. von Bohlen und Halbach O, von Bohlen und Halbach V. BDNF effects on dendritic spine morphology and hippocampal function. *Cell Tissue Res.* 2018;373(3):729–41.
163. Magariños AM, Li CJ, Gal Toth J, Bath KG, Jing D, Lee FS, et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor haploinsufficiency on stress-induced remodeling of hippocampal neurons. *Hippocampus.* 2011;21(3):253–64.
164. 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 [Internet].* 2016 Dec 1 [cited 2019 Nov 14];83:47–53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002239561630190X>
165. Inta D, Lima-Ojeda JM, Lau T, Tang W, Dormann C, Sprengel R, et al. Electroconvulsive Therapy Induces Neurogenesis in Frontal Rat Brain Areas. Schmidt U, editor. *PLoS One [Internet].* 2013 Jul 26 [cited 2019 Nov 14];8(7):e69869. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0069869>
166. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry.* 2008;64(6):527–32.
167. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee BH, et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2007;31(1):78–85.
168. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Mol Brain Res.* 2005;136(1–2):29–37.
169. Banerjee R, Ghosh AK, Ghosh B, Bhattacharyya S, Mondal AC. Decreased mRNA and protein expression of BDNF, NGF, and their receptors in the

- hippocampus from suicide: An analysis in human postmortem brain. *Clin Med Insights Pathol.* 2013;(6):1–11.
170. Li G, Jing P, Liu Z, Li Z, Ma H, Tu W, et al. Beneficial effect of fluoxetine treatment against psychological stress is mediated by increasing BDNF expression in selected brain areas. *Oncotarget.* 2017;8(41):69527–37.
171. Freud S. Mourning and melancholia. *Stand Ed.* 1915;14:237–58.
172. Klein M. Mourning and its relation to manic-depressive state. In: *Contributions to psychoanalysis, 1921-1945.* London: Hogarth Press; 1948. p. 311–38.
173. Kohut H. *The analysis of the self.* New York International Universities Press; 1971.
174. Kernberg OF. An Integrated Theory of Depression. *Neuropsychoanalysis.* 2009;11(1):76–80.
175. Bibring E. The mechanism of depression. In: Greenacre P, editor. *Affective disorders; psychoanalytic contributions to their study.* Oxford: International Universities Press; 1953. p. 13–48.
176. Bowlby J. *Loss sadness and depression. Volume III.* New York: Basic Books; 1980.
177. Bahadır G. Depresyon ve bilişsel davranışçı terapi. In: Bahadır G, Ertekin E, editors. *Farklı Tanı Gruplarında Bilişsel Davranışçı Terapiler.* 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p. 9–14.
178. Beck AT. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry.* 2008;165(8):969–77.
179. Seligman ME, Abramson LY, Semmel A, von Baeyer C. Depressive attributional style. *J Abnorm Psychol.* 1979 Jun;88(3):242–7.
180. Algül A, Ateş A, Semiz ÜB. Depresyon etiyolojisinde çağdaş modeller.

Türkiye Klin J Intern Med Sci. 2007;3(47):6–11.

181. Yazıcı O, Oral ET, Vahip S. Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2008. 79–99 p.
182. Zeller EA, Barsky J, Berman ER. Amine oxidases. XI. Inhibition of monoamine oxidase by 1-isonicotinyl-2-isopropylhydrazine. *J Biol Chem.* 1955;214(1):267–74.
183. Chockalingam R, Gott BM, Conway CR. Tricyclic Antidepressants and Monoamine Oxidase Inhibitors: Are They Too Old for a New Look? In: Macaluso M. PS, editor. *Handbook of Experimental Pharmacology.* New York: Springer, Cham; 2019. p. 37–48.
184. Sghendo L, Mifsud J. Understanding the molecular pharmacology of the serotonergic system: using fluoxetine as a model. *J Pharm Pharmacol.* 2012;64(3):317–25.
185. Qin B, Zhang Y, Zhou X, Cheng P, Liu Y, Chen J, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Versus Tricyclic Antidepressants in Young Patients: A Meta-analysis of Efficacy and Acceptability. *Clin Ther.* 2014;36(7):1087-1095.e4.
186. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord.* 1998;51(3):215–35.
187. Bourin M, Chue P, Guillon Y. Paroxetine: A Review. *CNS Drug Rev.* 2006;7(1):25–47.
188. Kitaichi Y, Inoue T, Nakagawa S, Boku S, Kakuta A, Izumi T, et al. Sertraline increases extracellular levels not only of serotonin, but also of dopamine in the nucleus accumbens and striatum of rats. *Eur J Pharmacol.* 2010;647(1–3):90–6.
189. Shelton RC. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. In: Macaluso



- M. PS, editor. Handbook of Experimental Pharmacology. New York: Springer, Cham; 2019. p. 145–80.
190. Miskovic M. Comparison of Tolerance of Venlafaxine, Paroxetine and Amitriptyline in Depression Therapy. *Med Arch.* 2015;69(2):107.
  191. Feighner JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(12):574–9.
  192. Khan SR, Berendt RT, Ellison CD, Ciavarella AB, Asafu-Adjaye E, Khan MA, et al. Bupropion Hydrochloride. In: Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. Academic Press; 2016. p. 1–30.
  193. Anttila SA, Leinonen E V. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev.* 2001;7(3):249–64.
  194. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell’Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2012;26(12):1033–49.
  195. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ.* 2014;348:g1888.
  196. Gelenberg, A.J., Freeman, M.P., Markowitz, J.C., Rosenbaum, J.F., Thase, M.E., Trivedi MH. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. American Psychiatric Association. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2010. 1–152 p.
  197. Payne NA, Prudic J. Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT. *J Psychiatr Pract.* 2009;15(5):346–68.
  198. Bouckaert F, Sienaert P, Obbels J, Dols A, Vandenbulcke M, Stek M, et al. ECT: its brain enabling effects: a review of electroconvulsive therapy-induced structural brain plasticity. *J ECT.* 2014;30(2):143–51.

199. Geddes J, Carney S, Cowen P, Goodwin G, Rogers R, Dearness K, et al. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9360):799–808.
200. Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, Harboe I, Høie B. Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18(1):1–39.
201. McCall WV. Electroconvulsive therapy in the era of modern psychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4(03):315–24.
202. Lewis G. Transcranial magnetic stimulation for depression. *Lancet*. 2018;391(10131):1639–40.
203. Van Randenborgh A, Hüffmeier J, Victor D, Klocke K, Borlinghaus J, Pawelzik M. Contrasting chronic with episodic depression: An analysis of distorted socio-emotional information processing in chronic depression. *J Affect Disord*. 2012;141(2–3):177–84.
204. Klein DN. Classification of depressive disorders in the DSM-V: Proposal for a two-dimension system. *J Abnorm Psychol*. 2008;117(3):552–60.
205. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(SUPPL. 8):17–25.
206. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56–62.
207. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Hamilton Depression Rating Scale in healthy controls: Implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192(9):595–601.
208. Yazici O. Star-D sonrası: Sağaltıma direnen depresyon (SDD). *Noropsikiyatri Ars*. 2009;46(2):61–9.

209. Ünal A, Savaş HA. Depresyon ve Direnç. Türkiye Klin Psikiyatr - Özel Konular. 2012;5(2):51–7.
210. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR\*D report. Am J Psychiatry. 2006;163(11):1905–17.
211. Altınbaş K, Oral ET. Depresyonda direnci yordamak: Kimin dirençli olacağını bilebilir miyiz? Psikiyatr Güncel. 2011;1(3):202–11.
212. Cepeda MS, Reys J, Ryan P. Finding factors that predict treatment-resistant depression: Results of a cohort study. Depress Anxiety. 2018;35(7):668–73.
213. Mullen PE, Martin JL, Anderson JC, Romans SE, Herbison GP. The long-term impact of the physical, emotional, and sexual abuse of children: A community study. Child Abuse Negl. 1996;20(1):7–21.
214. Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AA, Lozano R, editors. World report on violence and health. Cenevre: World Health Organisation; 2002.
215. Williams LM, DeBattista C, Duchemin A-M, 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(5):e799–e799.
216. Bülbül F, Çakir Ü, Ülkü C, Üre I, Karabatak O, Alpak G. Yineleyen ve ilk atak depresyonda çocukluk çağı ruhsal travmalarının yeri. Anadolu Psikiyatr Derg. 2013;14(2):93–9.
217. Dias de Mattos Souza L, Lopez Molina M, Azevedo da Silva R, Jansen K. History of childhood trauma as risk factors to suicide risk in major depression. Psychiatry Res. 2016;246:612–6.
218. Zatti C, Rosa V, Barros A, Valdivia L, Calegari VC, Freitas LH, et al. Childhood trauma and suicide attempt: A meta-analysis of longitudinal studies

- from the last decade. *Psychiatry Res.* 2017;256:353–8.
219. Rief W, Hennings A, Riemer S, Euteneuer F. Psychobiological differences between depression and somatization. *J Psychosom Res.* 2010;68(5):495–502.
  220. Hemming L, Haddock G, Shaw J, Pratt D. Alexithymia and Its Associations With Depression, Suicidality, and Aggression: An Overview of the Literature. *Front Psychiatry.* 2019;10:203.
  221. Şaşıoğlu M, Gülol Ç, Tosun A. The Concept of Alexithymia. *Psikiyatr Guncel Yaklasimler - Curr Approaches Psychiatry.* 2013;5(4):507.
  222. Freyberger H. Supportive psychotherapeutic techniques in primary and secondary alexithymia. *Psychother Psychosom.* 1977;28(1–4):337–42.
  223. Norman H, Borrill J. The relationship between self-harm and alexithymia. *Scand J Psychol.* 2015;56(4):405–19.
  224. Batıgün AD, Büyükşahin A. Aleksitimi : Psikolojik Belirtiler ve Bağlanma Stilleri. *Klin Psikiyatr.* 2008;11:105–14.
  225. Joukamaa M, Kokkonen P, Veijola J, Läksy K, Karvonen JT, Jokelainen J, et al. Social situation of expectant mothers and alexithymia 31 years later in their offspring: A prospective study. *Psychosom Med.* 2003;65(2):307–12.
  226. Li S, Zhang B, Guo Y, Zhang J. The association between alexithymia as assessed by the 20-item Toronto Alexithymia Scale and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2015;227(1):1–9.
  227. Honkalampi K, Hintikka J, Laukkanen E, Lehtonen J, Viinamäki H. Alexithymia and depression: a prospective study of patients with major depressive disorder. *Psychosomatics.* 2013;42(3):229–34.
  228. Honkalampi K, Hintikka J, Tanskanen A, Lehtonen J, Viinamäki H. Depression is strongly associated with alexithymia in the general population. *J Psychosom Res.* 2000;48(1):99–104.

229. Salminen JK, Saarijärvi S, Toikka T, Kauhanen J, Äärelä E. Alexithymia behaves as a personality trait over a 5-year period in Finnish general population. *J Psychosom Res.* 2006;61(2):275–8.
230. Akiskal HS, Hirschfeld RMA, Yerevanian BI. The Relationship of Personality to Affective Disorders: A Critical Review. *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40(7):801–10.
231. von Zerssen D, Akiskal HS. Personality factors in affective disorders: historical developments and current issues with special reference to the concepts of temperament and character. *J Affect Disord.* 1998;51(1):1–5.
232. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the “soft” bipolar spectrum: Treatment implications. *Psychopharmacol Bull.* 1987;23(1):68–73.
233. Solmi M, Zaninotto L, Toffanin T, Veronese N, Lin K, Stubbs B, et al. A comparative meta-analysis of TEMPS scores across mood disorder patients, their first-degree relatives, healthy controls, and other psychiatric disorders. *J Affect Disord.* 2016;196:32–46.
234. Vahip S, Kesebir S, Alkan M, Yazıcı O, Akiskal KK, Akiskal HS. Affective temperaments in clinically-well subjects in Turkey: initial psychometric data on the TEMPS-A. *J Affect Disord.* 2005;85(1–2):113–25.
235. Akdeniz F, Kesebir S, Vahip S, Gönül AS. Duygudurum bozuklukları ile mizaç arasında ilişki var mı? *Türk Psikiyatı Derg.* 2004;15(3):183–90.
236. Cassano GB, Akiskal HS, Savino M, Musetti L, Perugi G. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: With hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord.* 1992;26(2):127–40.
237. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z. Bipolar bozuklukta mizaç ile klinik özelliklerin ilişkisi. *Türk Psikiyatı Derg.* 2005;16(3):164–9.
238. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z, Alkan M, Akiskal H. Affective temperaments as measured by TEMPS-A in patients with bipolar I disorder

- and their first-degree relatives: A controlled study. *J Affect Disord.* 2005;85(1–2):127–33.
239. Kesebir S, Gündoğar D, Küçüksubaşı Y, Tatlıdil Yaylaci E. The relation between affective temperament and resilience in depression: A controlled study. *J Affect Disord.* 2013;148(2–3):352–6.
240. Deans C, Maggert KA. What do you mean, “Epigenetic”? *Genetics.* 2015;199(4):887–96.
241. Tronick E, Hunter RG. Waddington, Dynamic systems, and epigenetics. *Front Behav Neurosci.* 2016;10(JUN):107.
242. Kiefer JC. Epigenetics in development. *Dev Dyn.* 2007;236(4):1144–56.
243. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol.* 2010;28(10):1057–68.
244. Nestler EJ, Peña CJ, Kundakovic M, Mitchell A, Akbarian S. Epigenetic Basis of Mental Illness. *Neuroscientist.* 2016;22(5):447–63.
245. Kundakovic M, Champagne FA. Early-life experience, epigenetics, and the developing brain. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(1):141–53.
246. Métivier R, Gallais R, Tiffocche C, Le Péron C, Jurkowska RZ, Carmouche RP, et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature.* 2008;452(7183):45–50.
247. Lahiri DK, Maloney B, Zawia NH. The LEARN model: An epigenetic explanation for idiopathic neurobiological diseases. *Mol Psychiatry.* 2009;14(11):992–1003.
248. McEwen BS, Bulloch K. Epigenetic impact of the social and physical environment on brain and body. *Metabolism.* 2019;100.
249. Daxinger L, Whitelaw E. Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nat Rev Genet.* 2012;13(3):153–62.

250. Dias BG, Ressler KJ. Experimental evidence needed to demonstrate inter- and trans-generational effects of ancestral experiences in mammals. *BioEssays*. 2014;36(10):919–23.
251. Bestor TH, Edwards JR, Boulard M. Notes on the role of dynamic DNA methylation in mammalian development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(22):6796–9.
252. Miranda TB, Jones PA. DNA methylation: The nuts and bolts of repression. *J Cell Physiol*. 2007;213(2):384–90.
253. Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature*. 2007;447(7143):425–32.
254. Peña CJ, Nestler EJ. Progress in Epigenetics of Depression. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018;157:41–66.
255. Lachner M, Jenuwein T. The many faces of histone lysine methylation. *Curr Opin Cell Biol*. 2002;14(3):286–98.
256. Saavedra K, Molina-Márquez AM, Saavedra N, Zambrano T, Salazar LA. Epigenetic modifications of major depressive disorder. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8).
257. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature*. 2000;403(6765):41–5.
258. Erol D, Elyas Z, Ünal S. Psikiyatrik hastalikların gelişiminde epigenetik mekanizmalar. *Klin Psikofarmakol Bul*. 2010;20(1):109–14.
259. Mattick JS, Makunin I V. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet*. 2006;15(suppl\_1):R17–29.
260. Geaghan M, Cairns MJ. MicroRNA and Posttranscriptional Dysregulation in Psychiatry. *Biol Psychiatry*. 2015;78(4):231–9.
261. Kuehner JN, Bruggeman EC, Wen Z, Yao B. Epigenetic regulations in

- neuropsychiatric disorders. *Front Genet.* 2019;10(APR).
262. Shapero BG, Black SK, Liu RT, Klugman J, Bender RE, Abramson LY, et al. Stressful Life Events and Depression Symptoms: The Effect of Childhood Emotional Abuse on Stress Reactivity. *J Clin Psychol.* 2014;70(3):209–23.
263. Li M, D’Arcy C, Li X, Zhang T, Joobar R, Meng X. What do DNA methylation studies tell us about depression? A systematic review. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1).
264. Zhao J, Goldberg J, Bremner JD, Vaccarino V. Association Between Promoter Methylation of Serotonin Transporter Gene and Depressive Symptoms. *Psychosom Med.* 2013;75(6):523–9.
265. Hack LM, Fries GR, Eyre HA, Bousman CA, Singh AB, Quevedo J, et al. Moving pharmacoepigenetics tools for depression toward clinical use. *J Affect Disord.* 2019;249:336–46.
266. Hacimusalar Y, Eşel E. Suggested biomarkers for major depressive disorder. *Noropsikiyatri Ars.* 2018;55(3):280–90.
267. Allfrey VG, Faulkner R, Mirsky AE. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1964;51:786–94.
268. Wang Z, Zang C, Rosenfeld JA, Schones DE, Barski A, Cuddapah S, et al. Combinatorial patterns of histone acetylations and methylations in the human genome. *Nat Genet.* 2008;40(7):897–903.
269. Selvi BR, Kundu TK. Reversible acetylation of chromatin: Implication in regulation of gene expression, disease and therapeutics. *Biotechnol J.* 2009;4(3):375–90.
270. Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ. Epigenetics of the depressed brain: Role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(1):124–37.



271. Izzo A, Schneider R. Chatting histone modifications in mammals. *Brief Funct Genomics*. 2010;9(5–6):429–43.
272. Akbarian S, Huang H-S. Epigenetic regulation in human brain-focus on histone lysine methylation. *Biol Psychiatry*. 2009;65(3):198–203.
273. Kimura H. Histone modifications for human epigenome analysis. *J Hum Genet*. 2013;58(7):439–45.
274. Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(9):609–25.
275. Renthall W, Maze I, Krishnan V, Covington HE, Xiao G, Kumar A, et al. Histone Deacetylase 5 Epigenetically Controls Behavioral Adaptations to Chronic Emotional Stimuli. *Neuron*. 2007;56(3):517–29.
276. Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci*. 2004;24(24):5603–10.
277. Kumar A, Choi KH, Renthall W, Tsankova NM, Theobald DEH, Truong HT, et al. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron*. 2005;48(2):303–14.
278. Hobara T, Uchida S, Otsuki K, Matsubara T, Funato H, Matsuo K, et al. Altered gene expression of histone deacetylases in mood disorder patients. *J Psychiatr Res*. 2010;44(5):263–70.
279. Iga J ichi, Ueno S ichi, Yamauchi K, Numata S, Kinouchi S, Tayoshi-Shibuya S, et al. Altered HDAC5 and CREB mRNA expressions in the peripheral leukocytes of major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2007 Apr 30;31(3):628–32.
280. Akdemir A., Örsel S.D., Dağ İ., Türkçapar M.H., İşcan N. OH. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)’nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatr Psikol Psikofarmakol Derg*. 1996;4(4):251–9.

281. Şar V, Öztürk E, İkikardeş E. Validity and reliability of the Turkish version of Childhood Trauma Questionnaire. *Turkiye Klin J Med Sci.* 2012;32(4):1054–63.
282. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abus Negl.* 2003;27(2):169–90.
283. Bagby RM, Taylor GJ, Parker JDA. The twenty-item Toronto Alexithymia scale-II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *J Psychosom Res.* 1994;38(1):33–40.
284. Güleç H, Köse S, Güleç MY, Çitak S, Evren C, Borckardt J, et al. Reliability and Factorial Validity of the Turkish Version of the 20-Item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). *Bull Clin Psychopharmacol.* 2009;19(3):214–20.
285. Güleç H, Yenel A. 20 Maddelik Toronto Aleksitimi Ölçeği Türkçe Uyarlamasının Kesme Noktalarına Göre Psikometrik Özellikleri. *Klin Psikiyatr.* 2010;13:108–12.
286. Akiskal HS, Akiskal KK. TEMPS: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. *Journal of Affective Disorders.* 2005;85(1–2):1–2.
287. Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: Progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord.* 2005;85(1–2):3–16.
288. Vahip S, Kesebir S, Alkan M, Yazici O, Akiskal KK, Akiskal HS. Affective temperaments in clinically-well subjects in Turkey: Initial psychometric data on the TEMPS-A. *J Affect Disord.* 2005;85(1–2):113–25.
289. Ünal S, Küey L, Güleç C, Bekaroğlu M, Evlice YE, Kırılı S. Depresif Bozukluklarda Risk Etkenleri. *Klin Psikiyatr.* 2002;5:8–15.
290. Önen RF, Kaptanoğlu C, Seber G. Kadınlarda depresyonun yaygınlığı ve risk

- faktörlerle ilişkisi. *Kriz Derg.* 1995;3(1–2):88–103.
291. Taskin EO, Sen FS, Ozmen E, Aydemir O. The public attitudes towards the patients with depression in a rural area: Social distance and related factors. *Türkiye’de Psikiyatr.* 2006;8:11–7.
292. Güleç G, Ay F. Patients’ Who Admitted to Psychiatry Clinic in a Anatolian City Explanation Models for their Illness and Help-Seeking Behavior. *J Clin Psychiatry.* 2011;14(3):131–42.
293. 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.
294. Ünal S, Özcan E. Depresyonda hazırlayıcı, ortaya çıkarıcı ve koruyucu etkenler. *Anadolu Psikiyatr Derg.* 2000;1(April):41–8.
295. Swindle RW, Cronkite RC, Moos RH. Risk factors for sustained nonremission of depressive symptoms: A 4- year follow-up. *J Nerv Ment Dis.* 1998;186(8):462–9.
296. Andreasen NC, Rice J, Endicott J, Coryell W, Grove WM, Reich T. Familial Rates of Affective Disorder: A Report From the National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44(5):461–9.
297. Kolko D. Child Physical Abuse. In: Myers JEB, Berliner LE, Briere J, Hendrix CT, Jenny C, Reid TA, editors. *The APSAC Handbook on Child Maltreatment.* 2nd ed. Sage Publications, Inc; 2002. p. 21–54.
298. Dong M, Anda RF, Felitti VJ, Dube SR, Williamson DF, Thompson TJ, et al. The interrelatedness of multiple forms of childhood abuse, neglect, and household dysfunction. *Child Abus Negl.* 2004 Jul;28(7):771–84.
299. Taner Y, Gökler B. Çocuk İstismarı Ve İhmali: Psikiyatrik Yönleri. *Hacettepe Tıp Derg.* 2004;35(2):82–6.

300. Çelik Helvacı F, Hocaoğlu Ç. Çocukluk Çağı Travmaları: Bir Gözden Geçirme. *Sak Tıp Derg.* 2018;8(4):695–711.
301. Wiersma JE, Hovens JGFM, Van Oppen P, Giltay EJ, Van Schaik DJF, Beekman ATF, et al. The importance of childhood trauma and childhood life events for chronicity of depression in adults. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(7):983–9.
302. Bernet CZ, Stein MB. Relationship of childhood maltreatment to the onset and course of major depression in adulthood. *Depress Anxiety.* 1999;9(4):169–74.
303. Runyon MK, Deblinger E, Ryan EE, Thakkar-Kolar R. An Overview of Child Physical Abuse: Developing an Integrated Parent-Child Cognitive-Behavioral Treatment Approach. *Trauma, Violence, Abus.* 2004;5(1):65–85.
304. Van Veen T, Wardenaar KJ, Carlier IVE, Spinhoven P, Penninx BWJH, Zitman FG. Are childhood and adult life adversities differentially associated with specific symptom dimensions of depression and anxiety? Testing the tripartite model. *J Affect Disord.* 2013;146(2):238–45.
305. Hill J, Pickles A, Burnside E, Byatt M, Rollinson L, Davis R, et al. Child sexual abuse, poor parental care and adult depression: Evidence for different mechanisms. *Br J Psychiatry.* 2001;179(AUG.):104–9.
306. Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(4):641–8.
307. Menke A, Lehrieder D, Fietz J, Leistner C, Wurst C, Stonawski S, et al. Childhood trauma dependent anxious depression sensitizes HPA axis function. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;98:22–9.
308. Honkalampi K, Hintikka J, Laukkanen E, Viinamäki JLH. Alexithymia and depression: A prospective study of patients with major depressive disorder. *Psychosomatics.* 2001;42(3):229–34.

309. Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA. The revised toronto alexithymia scale: Some reliability, validity, and normative data. *Psychother Psychosom.* 1992;57(1–2):34–41.
310. Motan I, Gençöz T. The relationship between the dimensions of alexithymia and the intensity of depression and anxiety. *Turk Psikiyat Derg.* 2007;18(4):333–43.
311. Luminet O, Bagby RM, Taylor GJ. An evaluation of the absolute and relative stability of alexithymia in patients with major depression. *Psychother Psychosom.* 2001;70(5):254–60.
312. Salminen JK, Saarijärvi S, Äärelä E, Tamminen T. Alexithymia-state or trait? One-year follow-up study of general hospital psychiatric consultation out-patients. *J Psychosom Res.* 1994;38(7):681–5.
313. Özsahin A, Uzun Ö, Cansever A, Gulcat Z. The effect of alexithymic features on response to antidepressant medication in patients with major depression. *Depress Anxiety.* 2003;18(2):62–6.
314. Günther V, Rufer M, Kersting A, Suslow T. Predicting symptoms in major depression after inpatient treatment: The role of alexithymia. *Nord J Psychiatry.* 2016;70(5):392–8.
315. Honkalampi K, Hintikka J, Koivumaa-Honkanen H, Antikainen R, Haatainen K, Viinamäki H. Long-Term Alexithymic Features Indicate Poor Recovery from Depression and Psychopathology. *Psychother Psychosom.* 2007;76(5):312–4.
316. Kojima M, Senda Y, Nagaya T, Tokudome S, Furukawa TA. Alexithymia, depression and social support among Japanese workers. *Psychother Psychosom.* 2003;72(6):307–14.
317. Parker G, Roy K, Wilhelm K, Mitchell P, Austin MP, Hadzi-Pavlovic D, et al. Sub-grouping non-melancholic depression from manifest clinical features. *J Affect Disord.* 1999;53(1):1–13.

318. Kawamura Y, Akiyama T, Shimada T, Minato T, Umekage T, Noda Y, et al. Six-year stability of affective temperaments as measured by TEMPS-A. *Psychopathology*. 2010;43(4):240–7.
319. Demirarslan AP, Gökalp PG, Ögel K, Babaoğlu AN. Kronik Depresyonda Sosyodemografik ve Klinik Özellikler: iyileşen Majör Depresyon Olgular ı ile Karşılaştırma. *Düşünen Adam*. 1999;12(1):4–11.
320. Krystal H. Alexithymia and psychotherapy. *Am J Psychother*. 1979;33(1):17–31.
321. Gratz KL, Roemer L. Multidimensional Assessment of Emotion Regulation and Dysregulation: Development, Factor Structure, and Initial Validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale. *J Psychopathol Behav Assess*. 2004;26(1):41–54.
322. Shipman K, Zeman J, Penza S, Champion K. Emotion management skills in sexually maltreated and nonmaltreated girls: A developmental psychopathology perspective. *Dev Psychopathol*. 2000;12(1):47–62.
323. Bilim G. Çocukluk çağı örselenme yaşantıları: duygu düzenleme, kişilerarası tarz ve genel psikolojik sağlık açısından bir inceleme. Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi; 2012.
324. Güleç MY, Altıntaş M, Inanç L, Bezgin ÇH, Koca EK, Güleç H. Effects of childhood trauma on somatization in major depressive disorder: The role of alexithymia. *J Affect Disord*. 2013;146(1):137–41.
325. Dereboy Ç, Şahin Demirkapı E, Şakiroğlu M, Şafak Öztürk C. Çocukluk Çağı Travmalarının, Kimlik Gelişimi, Duygu Düzenleme Güçlüğü ve Psikopatoloji ile İlişkisi. *Turk Psikiyatri Derg*. 2018;29(4):269–78.
326. Higashiyama M, Hayashida T, Sakuta K, Fujimura Y, Masuya J, Ichiki M, et al. Complex effects of childhood abuse, affective temperament, and subjective social status on depressive symptoms of adult volunteers from the community. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:2477–85.

327. Toda H, Inoue T, Tsunoda T, Nakai Y, Tanichi M, Tanaka T, et al. Affective temperaments play an important role in the relationship between childhood abuse and depressive symptoms in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2016;236:142–7.
328. Mendlowicz M V., Jean-Louis G, Kelsoe JR, Akiskal HS. A comparison of recovered bipolar patients, healthy relatives of bipolar probands, and normal controls using the short TEMPS-A. *J Affect Disord.* 2005;85(1–2):147–51.
329. Parker G. Modern diagnostic concepts of the affective disorders. In: *Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplement.* 2003. p. 24–8.
330. Erbuto D, Innamorati M, Lamis DA, Berardelli I, Forte A, De Pisa E, et al. Mediators in the Association Between Affective Temperaments and Suicide Risk Among Psychiatric Inpatients. *Psychiatry.* 2018 Jul 3;81(3):240–57.
331. Gündoğar D, Kesebir S, Demirkan AK, Yaylaci ET. Is the relationship between affective temperament and resilience different in depression cases with and without childhood trauma? *Compr Psychiatry.* 2014;55(4):870–5.
332. Toda H, Inoue T, Tsunoda T, Nakai Y, Tanichi M, Tanaka T, et al. The structural equation analysis of childhood abuse, adult stressful life events, and temperaments in major depressive disorders and their influence on refractoriness. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2079–90.
333. Nakai Y, Inoue T, Toda H, Toyomaki A, Nakato Y, Nakagawa S, et al. The influence of childhood abuse, adult stressful life events and temperaments on depressive symptoms in the nonclinical general adult population. *J Affect Disord.* 2014;158:101–7.
334. Pompili M, Innamorati M, Lester D, Iliceto P, Rihmer Z, S.akiskal H, et al. Suicide risk and personality traits in physically and/or sexually abused acute psychiatric inpatients: A preliminary study. *Psychol Rep.* 2009;105(2):554–68.
335. MacDonald K, Thomas ML, MacDonald TM, Sciolla AF. A Perfect

Childhood? Clinical Correlates of Minimization and Denial on the Childhood Trauma Questionnaire. *J Interpers Violence*. 2015;30(6):988–1009.

336. Uchida S, Hara K, Kobayashi A, Otsuki K, Yamagata H, Hobara T, et al. Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron*. 2011;69(2):359–72.
337. Hollis F, Duclot F, Gunjan A, Kabbaj M. Individual differences in the effect of social defeat on anhedonia and histone acetylation in the rat hippocampus. *Vol. 59, Hormones and Behavior*. 2011. p. 331–7.



## **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

**Göç Öyküsü:**

**Geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsü:**

**EKT öyküsü:**

**EKT'den faydalanım:**

**TMS Öyküsü:**

**Faydalanım:**

**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

### ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI ÖLÇEĞİ (CTQ)\*

#### 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	Sık	Çok sık
<b>Çocukluğumda yada ilk gençliğimde...</b>					
1. Yeterli yemek bulamazdım.	1	2	3	4	5
2. Ailemdelikler 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. Ailemdelikler 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. Ailemdelikler birbirlerine karşı saygılı davranırlardı.	1	2	3	4	5

13. Ailemdkiler bana kırıcı yada saldırganca sözler söylerlerdi.	1	2	3	4	5
14. Vücutça kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.	1	2	3	4	5
15. Ailemdkiler 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. Ailemdkiler 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

**EK-3****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.

	<b>Hiçbir zaman</b>	<b>Nadir</b>	<b>Bazen</b>	<b>Sık sık</b>	<b>Her zaman</b>
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 çözümlmeyi 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 sonuçlandığını anlamaya çalışmaksızın, işleri olurluna 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

#### EK-4

### TEMPS-A MİZAÇ ÖLÇEĞİ (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego – Autoquestionnaire)

Soruları Nasıl Yanıtlayacaksınız?

Lütfen her cümleyi dikkatle okuduktan sonra **yaşamınızın büyük bir bölümü** için size uyup uymadığına karar verin.

“Nasıl birisi olduğunuzu, çevrenizdeki insanların sizi nasıl anlattığını, çocukluğunuzda ve gençliğinizde nasıl birisi olduğunuzu, bu özelliklerin sizin huyunuzu suyunuzu anlatıp anlatmadığını” düşünerek:

- Eğer cümle size **“kesinlikle uyuyorsa”** → ( D ) Doğru’yu daire içine alınız.
- Eğer cümle size **“tam olarak uymuyorsa”** ya da **“yaşamınızın yalnızca bazı bölümleri için uyuyorsa”** → ( Y ) Yanlış’ı daire içine alınız.
- Her cümleyi Doğru ya da Yanlış olarak cevaplayınız. Lütfen boş bırakmayınız.
- Bu cümlelerin herkes için geçerli doğru ya da yanlış cevabı yoktur. Size uyan cevabı işaretleyiniz.

Yaşamınızın büyük bir bölümü için size **“kesinlikle uyuyorsa”** → ( D ) Doğru

**“tam olarak uymuyor”** ya da  
**“yaşamınızın yalnızca bazı bölümleri için uyuyorsa”** → ( Y ) Yanlış

1. D Y Üzgün, mutsuz bir insanım.
2. D Y İnsanlar bana olayların komik yanlarını göremediğimi söylerler.
3. D Y Hayatım boyunca çok çektim.
4. D Y İşlerin sonu sıklıkla kötüye varır diye düşünürüm.
5. D Y Kolay pes ederim.
6. D Y Kendimi bildim bileli başarısız hissetmişimdir.
7. D Y Başkalarının sorun saymadıkları konularda ben kendimi daima suçlamışım.
8. D Y Başka insanlar kadar çok enerjim olduğunu sanmıyorum.
9. D Y Değişikliği pek sevmeyen tipte bir kişiyim.
10. D Y Grup içinde konuşmaktansa, başkalarını dinlemeyi tercih ederim.

- ederim.
11. D Y Sıklıkla önceliği başkalarına veririm.
12. D Y Yeni insanlarla karşılaştığımda kendimi oldukça rahatsız hissederim.
13. D Y Eleştirildiğimde ya da reddedildiğimde duygularım çok kolay zedelenir.
14. D Y Ben her zaman güvenilebilecek tipte bir insanım.
15. D Y Başkalarının ihtiyaçlarını kendiminkilerin önüne koyarım.
16. D Y İşlerin başında olmaktansa başkasının altında çalışmayı tercih ederim.
17. D Y Hiçbir şeyden emin olamayan tipte bir kişiyim.
18. D Y Cinsel arzularım her zaman az olmuştur.
19. D Y Çoğu zaman sebepsiz yorgunluk hissederim.
20. D Y Ruh halimde ve enerjimde ani değişiklikler olur.
21. D Y Ruh halim ve enerjim ya yukarılarda ya da aşağılardadır, ender olarak ikisinin arasındadır.
22. D Y Ortada görünür bir neden yokken zihnim bazen çok açık bazen de donuk olur.
23. D Y Birisini gerçekten çok sevebilir ve sonra ona olan ilgimi tamamen kaybedebilirim.
24. D Y Sıklıkla insanlara parlarım ve sonra suçluluk duyarım.
25. D Y Sıklıkla birşeylere başlar ve onları bitirmeden ilgimi kaybederim.
26. D Y Ruh halim (duygularım) sebepsiz yere sık sık değişir.
27. D Y Canlılık ve uyuşukluk arasında sürekli gider gelirim.
28. D Y Bazen yatağa çökkün girer, fakat sabah müthiş iyi hissederek uyanırım.
29. D Y Bazen yatağa kendimi çok iyi hissederek girer ve sabahleyin yaşamın yaşanmaya değer olmadığı duygusuyla uyanırım.
30. D Y Bana olaylar karşısında sıklıkla karamsarlığa kapıldığım, eski mutlu zamanları unuttuğum söylenir.
31. D Y Aşırı kendine güven ile bir türlü kendinden emin olamama

- duyguları arasında gider gelirim.
32. D Y Dışa dönüklükle içe kapanma arasında gider gelirim.
33. D Y Tüm duyguları yoğun olarak yaşarım.
34. D Y Bazen herşeyi çok canlı, bazen yaşamdan yoksun denecek kadar renksiz algılarım.
35. D Y Aynı anda hem mutsuz, hem de mutlu olabilen tipte bir kişiyim.
36. D Y Başkalarının ulaşılmaz saydıkları şeyler hakkında uzun uzun hayaller kurarım.
37. D Y Kolay aşık olup, kolay vazgeçen bir kişiyim.
38. D Y Çoğunlukla havamda ya da neşeli bir ruh halindeyimdir.
39. D Y Yaşam, sonuna kadar tadını çıkardığım bir şölendir.
40. D Y Fıkra anlatmayı, espriler yapmayı severim, insanlar bana şakacı olduğumu söylerler.
41. D Y Herşeyin zamanla iyi olacağına inanan tipte bir kişiyim.
42. D Y Kendime müthiş güvenirim.
43. D Y Sıklıkla büyük fikirler üretirim.
44. D Y Her zaman birşeylerle meşgulümdür.
45. D Y Birçok işi hem de yorulmadan yapabilirim.
46. D Y Konuşmaya doğuştan yetenekliyim. Konuşmam başkaları için ikna edici, etkileyici ve ilham vericidir.
47. D Y Riskli bile olsalar yeni projelere atlamaya bayılırım.
48. D Y Bir şey yapmayı bir kez kafama koyduğumda, beni hiçbir şey durduramaz.
49. D Y Doğru dürüst tanımadığım insanlarla bile son derece rahatım.
50. D Y İnsanlarla birlikte olmayı çok severim.
51. D Y İnsanlar bana sıklıkla burnumu başkalarının işine soktuğumu söylerler.
52. D Y Cömertim ve başkaları için bol para harcarım.
53. D Y Birçok alanda yetenekli ve uzmanım.
54. D Y Canımın istediğini yapma hakkım ve ayrıcalığım olduğunu hissederim.
55. D Y İşin patronu, “tepedeki adam” olmayı seven tipte bir kişiyim.



56. D Y Birisiyle bir konu üzerinde anlaşamadığım zaman ateşli bir tartışmaya girebilirim.
57. D Y Cinsel isteklerim daima fazladır.
58. D Y Huysuz (sinirli) bir kişiyim.
59. D Y Bir türlü hoşnut olmayan tabiatta bir kişiyim.
60. D Y Çok yakınırim.
61. D Y Başkalarını çok eleştiririm.
62. D Y Kendimi sıklıkla patlamaya hazır, gergin hissederim.
63. D Y Kendimi sıklıkla keman yayı gibi gerilmiş hissederim.
64. D Y Adeta hayatımı anlayamadığım, hoş olmayan bir huzursuzluk yönlendiriyor.
65. D Y Sık sık öylesine sinirleniyorum ki, gözüm hiç bir şey görmüyor.
66. D Y Terslendiğimde kavga edebilirim.
67. D Y İnsanlar bana hiç yokken parladığımı söylerler.
68. D Y Sinirlendiğimde insanlara bağırırım.
69. D Y İğneleyici şakalarım beni zor durumda bırakır.
70. D Y O kadar öfkelenebilirim ki birilerine zarar verebilirim.
71. D Y Eşimi (ya da sevgilimi) o kadar kıskanırım ki buna dayanamıyorum.
72. D Y Küfürbaz olarak bilinirim.
73. D Y Birkaç kadeh içkiyle saldırganlaştığım söylenmiştir.
74. D Y Çok kuşkucu bir kişiyim.
75. D Y Cinsel isteklerim sıklıkla o kadar yoğundur ki gerçekten rahatsızlık yaratır.
76. D Y Kendimi bildim bileli endişeli biriyim.
77. D Y Her zaman endişelenecek bir şey bulurum.
78. D Y Başkalarının ufak tefek saydığı günlük şeyler hakkında endişelenir dururum.
79. D Y Endişelenmenin önüne geçemiyorum.
80. D Y Birçok insan bana bu kadar endişelenmememi söylemiştir.
81. D Y Zorda kaldığımda çoğu kez kafam durur, bloke olurum.
82. D Y Gevşemeyi beceremiyorum.

83. D Y Sık sık içimde huzursuz bir kıpırtı hissedirim.
84. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda sıklıkla ellerim titrer.
85. D Y Sık sık midem bozulur.
86. D Y Heyecanlandığımda ishal olabilirim.
87. D Y Heyecanlandığımda sıklıkla bulantı hissedirim.
88. D Y Heyecanlandığımda tuvalete dah sık gitmek zorunda kalırım.
89. D Y Birisi eve geç kaldığı zaman başına bir kaza gelmiş olabileceğinden korkarım.
90. D Y Sıklıkla ailemden birileri ciddi bir hastalığa yakalanacak diye çok korkarım.
91. D Y Devamlı olarak aile üyelerinden biriyle ilgili kötü bir haber alacakmışım gibi geliyor.
92. D Y Uykum dinlendirici değil.
93. D Y Sıklıkla uykuya dalmakta güçlük çekerim.
94. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda hemencecik başım ağrır.
95. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda göğsüm sıkışır.
96. D Y Kendimi güvende hissetmiyorum.
97. D Y Günlük işleyişteki küçük değişiklikler bile beni çok zorlar.
98. D Y Araba kullanırken yanlış herhangi bir şey yapmasam bile, polis beni durduracakmış gibi bir korku duyarım.
99. D Y Ani sesler beni kolayca irkiltir.

Yaşamınızın büyük bölümü için sizi genel olarak en iyi tanımlayan yalnızca bir şıkkı daire içine alınız.

1. Hemen hemen her zaman üzgünüm.
2. Tamamen enerji dolu, neşe dolu bir kişiyim.
3. Pek çok duygusal çıkış ve inişlerim vardır.
4. Kolay sinirlenirim, küçük şeyler bile beni çileden çıkarır.
5. Hemen her zaman endişeliyimdir.
6. Sakin tabiatta bir kişiyim.

## EK-5

### HAMILTON DEPRESYONU DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1. Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)
  0. Yok
  1. Yalnızca sorulan cevaplarırken anlaşılıyor.
  2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
  3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
  4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.
2. Suçluluk duyguları
  0. Yok
  1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
  2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
  3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
  4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.
3. İntihar
  0. Yok.
  1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
  2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
  3. İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
  4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).
4. Uykuya dalamamak
  0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
  1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
  2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.
5. Gece yarısı uyanmak
  0. Herhangi bir sorunu yok.
  1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
  2. Gece yansı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).
6. Sabah erken uyanmak
  0. Herhangi bir sorunu yok.
  1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
  2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

## 7. Çalışma ve aktiviteler

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

## 9 Ajitasyon

## 10. Psişik anksiyete

11. Somatik anksiyete  
Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:  
Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme  
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı  
Solunumla ilgili: Hiperventilasyon. İç çekme, sık idrara çıkma, terleme

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).

3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

0. Düşünceleri ve konuşması normal

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor

4 Tam stuporda.

0. Yok

1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.

2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Subjektif gerilim ve irritabilite.

2. Küçük şeylere üzüliyor.

3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

0. Yok.

1. Hafif

2. İlimli

3. Şiddetli

4. Çok şiddetli

12. Somatik semptomlar  
Gastrointestinal
0. Yok.  
1. İştahsız. ancak personelin ısrarıyla yiyor.  
Karnının şiş olduğunu söylüyor  
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor.  
Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.
13. Somatik semptomlar Genel
0. Yok.  
1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sulama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.  
2 Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.
14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)
0. Yok.  
1. Hafif.  
2. Şiddetli.  
3. Anlaşamadı.
15. Hipokondriyaklık
- 0 Yok.  
1. Kuruntulu  
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.  
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.  
4. Hipokondriyaklık delüzyonları.  
A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)  
0. Kilo kaybı yok  
1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama  
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.  
B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde  
0. Haftada 0,5 kg'dan daha az zayıflama.  
1. Haftada 0,5 kg'dan daha fazla zayıflama.
16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)
0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.  
1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.  
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.
17. Durumu hakkında görüşü

## EK-6

### PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ (Çalışma grubu için)

“Major depresif bozuklukta histon modifikasyonu, çocukluk çağı travmaları ve mizaç özellikleri arasındaki ilişkinin araştırılması” 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?**

Major depresyon bozukluğu (MDB), sık görülen, yineleme ve kronikleşme oranları yüksek, fiziksel ve psikososyal yeti yitimine neden olan, bilişsel, motor ve somatik belirtilerin eşlik ettiği yaygın duygudurum bozukluğudur. Doğru tanı konduğu takdirde MDB'da olguların kabaca yarısı tedaviden fayda görmektedir. Major depresyonun oluş sebebi henüz tam olarak ortaya konulamamış ise de, yapılan çok sayıda çalışma sonucunda çevresel ve genetik olmak üzere çok sayıda faktörün rol aldığı bilinmektedir. Çalışmamızda tedaviye dirençli major depresyon bozukluğunda çocukluk çağı travma öyküsü; bu travmaların kişinin kendi duygusal tanıyabilme, ifade edebilme becerileri ve epigenetik değişiklikler ile ilişkisi; bu ilişkilerin psikopatolojiye yansımalarının araştırılması hedeflenmiştir. Bu araştırmada tedaviye yanıt vermeyen, tedavi süreci uzamış hastalardaki epigenetik değişiklikler olup olmadığına bakılacaktır. Daha önce yapılan çalışmalarda olası epigenetik değişikliklerin depresyon hastalarında tedaviye yanıtı değiştirebileceği gösterilmiştir. Araştırmada 60 kişinin katılımı planlanmıştır. Araştırma Pamukkale Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yapılacaktır.

- **Bu çalışmaya katılmamalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız 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 dahil edilme nedeniniz 18-60 yaş arası depresyon tanısı almış bir birey olmanızdır. Bu çalışmada sizden iki ayrı tüpe 2 ml kan örneği alınacak ve bu örneklerde genetik değerlendirmeler yapılacaktır. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler, diğer hastalardan elde edilen bilgilerle karşılaştırılacak ve depresyon tedavisinde yeni yaklaşımlara olanak sağlayacaktır.

- **Çalışmada yer almamanın 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?**

Araştırmamız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmamız 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 : Esen Çimen  
GÖREVİ : Arş. Gör. Dr  
TELEFON : 02582964600

***(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)***

Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr. Esen Çimen 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-7**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**  
**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ**  
**(Sağlıklı kontrol grubu için)**

Dr Figen Çulha Ateşci'nin sorumlu araştırmacısı olduğu, "Major depresif bozuklukta histon modifikasyonu, çocukluk çağı travmaları ve mizaç özellikleri arasındaki ilişkinin araştırılması" isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmanın amacı tedaviye yanıt vermeyen, tedavi süreci uzamış hastalardaki epigenetik değişiklikler olup olmadığına bakılacaktır. Daha önce yapılan çalışmalarda olası epigenetik değişikliklerin depresyon hastalarında tedaviye yanıtı değiştirebileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmaya, "**sağlıklı kontrol grubu**" olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek şey, 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, H3 histon proteini modifikasyonları araştırılacaktır. Araştırmamız 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)***

Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr Esen Çimen tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla "**sağlıklı kontrol grubu**" olarak, 1 kez, 10 ml kan vermeyi 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: