



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

İSTANBUL / 2023



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI EğTİM KLİNİğİ

**İLK ATAK DEPRESYON HASTALARINDA
HASTALIK şİDDETİNİN ÇOCUKLUK AğI TRAVMALARI VE
İNSULİN DİRENCİ İLE İLİşKİSİ**

Dr. Hande POYRAZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hasan BELLİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın başlangıcından itibaren eğitim ve öğretim konusunda özverisine hayranlık duyduğum, psikiyatrist olmanın ötesinde iyi bir insan ve iyi bir hekim olma yolunda kendisini örnek aldığım, bu yolculukta bize kazandırdığı farkındalıklar için büyük bir mutluluk duyduğum çok sevdiğim saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Hasan Belli'ye,

Klinik deneyimlerini ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen, hayata dair her konuda kendisinden bir şeyler öğrendiğim terapist kimliği duruşu ve bilgisiyle bizlere her daim örnek olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ramazan Konkan'a

Ruh sağlığı ve hastalıklarıyla ilişkili ayrıntılı psikiyatrik muayene, hasta yönetimi, adli psikiyatri gibi farklı bir çok konuda bilgilerinden yararlandığımız, destekleyici tutumuyla bizleri yüreklendiren değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Solmaz'a,

Yalnızca 9 ay da olsa kendisiyle hasta takip edebilme şansı yakaladığım, bu anlamda kendimi çok şanslı hissettiğim, biz asistanlarına ve hastalarına yaklaşımı aynı zamanda mesleki bilgisi ile de hepimize örnek olan çok sevdiğim sevgili hocam Doc.Dr. Cenk Ural'a,

Kendimi bu kliniğin bir parçası olduğum için her daim şanslı hissetmemi sağlayan, en az hocalarım kadar kendilerinden de bir çok şey öğrendiğim çok değerli asistan arkadaşlarıma; sevgili Özlem, Seda, Selin, Erdem, Rukiye, Talha, Beyza, Berk, Ali Rıza'ya, son bir yılda beraber çalışma fırsatı yakaladığım sevgili Gökberk, Cemre, Bengisu, Hande, Erdem, Şeyma ve Yasemin ablaya, mesleklerinin ilk aylarında tanıştığım keşke daha uzun süreler bir arada olabilme şansım olsa dediğim Feyza, Merve, Kaan, Alper, Sena ve Hamza 'ya ,

Kliniğimizin güler yüzlü ve özverili hemşireleri, psikologları ve personellerine,

Rotasyonlarım sırasında tanıştığım, beraber çalışmaktan keyif aldığım tecrübeleri ve bilgileriyle meslek hayatıma katkı sağlayan bütün hocalarıma, uzmanlarıma ve sevgili asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığın ilk gününde başlayan dostluğumuzun bir ömür devam edeceğine inandığım, sabrına, anlayışına, güzel düşüncelerine hayran kaldığım çok sevdiğim arkadaşım Behice Önaloğlu'na,

İş arkadaşı olmanın ötesinde, psikiyatrist olma yolunda önerileri ile bana büyük katkılar sağlayan, her daim yanımda olduğunu hissettiğim, görüşlerine ve düşüncelerine

değer verdiğim ve bu zorlu hayat serüveninde mutluluğumu üzüntülerimi hiç çekinmeden paylaşabildiğim sevgili dostum İrem Yazıcı Karabulut 'a,

Yalnızca bana değil tüm asistan arkadaşlarına her zaman elinden gelen her konuda destek olan, gerek psikiyatrik bilgi birikimi gerek hekimlik anlayışı ile bizlere örnek olan çok sevdiğim arkadaşım Hasan Gökçay'a,

Aynı klinikte çalışmış olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim, hayatın her alanında bana öğrettikleri için, iyi ve erdemli bir insanın ne demek olduğunu bana gösteren çok değerli dostum Hüseyin Köse'ye,

Bu ailenin bir üyesi olduğum için her gün şükrettiğim, bana her zaman güvenen, sevgisini ve saygısını her daim hissettiren canım ailem; annem Ayser Poyraz, babam Ertuğrul Poyraz ve sevgili kardeşim Emre Poyraz 'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hande POYRAZ

İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK	2
2.1.1. Tanımı ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etiyoloji.....	6
2.1.3.1. Biyolojik Faktörler.....	8
2.1.3.1.1. Nöroanatomi	9
2.1.3.1.2. Nörotrofinler	11
2.1.3.1.3. Mikro mRNA.....	11
2.1.3.1.4. Stres hormonları.....	12
2.1.3.1.5. İnflamasyon	12
2.1.3.2. Psikososyal Kuramlar	13
2.1.3.2.1. Psikanalitik Kuram	13
2.1.3.2.2. Bağlanma Kuramı	15
2.1.3.2.3. Davranışçı Kuram	15
2.1.3.2.4. Bilişsel kuram	16
2.1.4. Klinik Tanı ve Tedavi	18
2.2. ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI	20
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	20
2.2.2. Çocukluk Çağı Travmaları Alt Boyutları.....	22
2.2.2.1. Fiziksel ihmal.....	22
2.2.2.2. Duygusal ihmal	22

2.2.2.3. Duygusal istismar	23
2.2.2.4. Fiziksel istismar	23
2.2.2.5. Cinsel istismar.....	24
2.2.3. Çocukluk Çağı Travmaları ve MDB ilişkisi	24
2.3. İNSÜLİN DİRENCİ VE DİYABETES MELLİTUS	26
2.3.1. İnsülin Direnci ve Diyabetes Mellitus Tanımı, Önemi, Epidemiyolojisi....	26
2.3.2. İnsülin Direncinin Oluşum Mekanizmaları ve Tanı Ölçütleri.....	27
2.3.2.1. İnsülin Direnci ile İlişkili Klinik Patolojiler	28
2.3.2.2. İnsülin Direnci Ölçümü	28
2.3.2.3. İnsülin direnci ve Tip 2 Diyabetes Mellitus Oluşumu	29
2.3.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Kronik Dönem Komplikasyonları	30
2.3.3.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	31
2.3.3.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	31
2.3.4. İnsulin direnci, Tip2 Diyabetes Mellitus ve Major Depresif Bozukluk İlişkisi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. ÇALIŞMA EVRENİ, ÖRNEKLEM SEÇİMİ, ÇALIŞILACAK VERİLER .	34
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35
3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	36
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu	36
3.3.2. Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (CTQ-28)	36
3.3.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)	36
3.3.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A).....	37
3.3.5. Beden Kitle İndeksi Ölçümü ve HOMA-IR Skoru Hesaplaması.....	38
4. BULGULAR	40
4.1. VERİ ANALİZİ YÖNTEMLERİ	40
4.2. TABLOLAR.....	40
5. TARTIŞMA	57
5.1. DEMOGRAFİK VERİLER	57
5.2. MDB TANILI HASTALARDA, İNSÜLİN DİRENCİ VE DİYABETES MELLİTUS İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	60

5.3. MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK, ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI VE İNSÜLİN DİRENCİ BİRLİKTELİĞİ	65
5.4. KISITLILIKLAR	73
6. SONUÇLAR	74
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER.....	95
Ek-1. Bilgilendirilmiş Onam Formu	95
Ek-2. Sosyodemografik Veri Formu	96
Ek-3. Hamilton Depresyon Ölçeği	98
Ek-4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği	101
Ek-5. Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (CTQ)	103

KISALTMALAR

DSM-V	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
MDB	: Major Depresif Bozukluk
GABA	: Gamma-Aminobütirik Asit
CRH	: Corticotropin Releasing Hormon
NMDA	: N-Metil D-aspartat
APA	: American Psychiatric Association
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor
HPA	: Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal eksen
VNTR	: Variable number of tandem repeat
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
MRI	: Manyetik Rezonans görüntüleme
VMPFC	: Ventrolateral prefrontal korteks
DLPFC	: Dorsolateral prefrontal korteks
CANMAT	: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CANMAT	: The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
SVO	: Serebro vasküler hastalık
DM	: Diyabetes Mellitus
IDF	: International Diabetes Federation
HAM-D	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
CTQ	: Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeği
MODY	: Maturity Onset Diabetes of the Young
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Gruplara göre sosyodemografik özelliklerin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması	40
Tablo 2: Gruplara göre psikiyatrik özelliklerin incelenmesi	42
Tablo 3: Cinsiyet ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.....	43
Tablo 4: Eğitim düzeyi ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.....	44
Tablo 5: Medeni durum ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.....	45
Tablo 6: Ekonomik durum ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.....	46
Tablo 7: Sigara içme alışkanlığı ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	47
Tablo 8: Alkol Kullanma durumu ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	48
Tablo 9: Kronik rahatsızlık öyküsüne sahip olma durumu ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	49
Tablo 10: Son bir yılda travmatik olay yaşama durumu ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	50
Tablo 11: ÇÇT düzeyleri ile anksiyete, depresyon, HOMA-IR, BKİ ve Yaş ilişkisi	51
Tablo 12: HAM-D,HAM-A, HOMA-IR skorları ve BKİ ölçümlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırma sonuçları	52
Tablo 13: ÇÇT ölçeği alt boyutlarının hasta ve kontrol gruplarında incelenmesi...	53
Tablo 14: HOMA-IR skorları ile ÇÇT Alt boyutları ve HAM-D, HAM-A skorları ilişkisi	54
Tablo 15: HOMA skor (2,5><) düzeylerine etki eden risk faktörleri	56

ÖZET

İLK ATAĞ DEPRESYON HASTALARINDA HASTALIK ŞİDDETİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI VE İNSULİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Hande POYRAZ

Amaç: Bu araştırmada, İlk atak majör depresif bozukluk hastalarında hastalık şiddetinin, insülin direnci ile ilişkisini incelemek, ayrıca çocukluk çağı travmalarının bu ilişkiyi nasıl etkilediğini saptamak ve bu faktörlerin MDB tanısı ile olan bağlantısını incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın Mayıs-2023 Ekim 2023 tarihleri arasında yapılması planlanmıştır. Araştırmaya bu tarihlerde hastaneye başvuru yapan, DSM-V tanı sistemindeki kriterlere göre ilk kez MDB tanısı almış, öncesinde psikiyatrik hastalık öyküsü ve diyabet tanısı olmayan 81 hasta ile yaş ve cinsiyet benzerliği göz önünde bulundurularak seçilen 78 sağlıklı grup olmak üzere, toplam 159 kişi alınmıştır. Kişiler araştırmaya dahil edilmeden önce araştırma ile ilgili sözel olarak bilgilendirilmişlerdir ve aydınlatılmış onam formunu kendileri okuyarak imzalamışlardır.

Çalışmanın amaçları doğrultusunda, hastalara poliklinik şartlarında araştırmacı tarafından hazırlanmış olan Sosyodemografik Veri Formu, Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) ve Çocukluk Çağı Ruhsal Travma ölçeği (CTQ) uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği (HAM-D) ve Çocukluk Çağı Ruhsal Travma ölçeği (CTQ) uygulanmıştır. Çalışmaya katılan hasta grubu ve kontrol grubunun açlık glukoz ve açlık insülin değerleri ile HOMA-IR skorları hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda MDB tanılı hasta grubunda çocukluk çağı travmaları (duygusal ihmal, duygusal istismar ve cinsel istismar alt boyutları) kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). HOMA-IR skoru ölçümlerinin hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,04$). Korelasyon analizlerinde tüm gruplarda HOMA-IR skorları ile HAM-D Skorları arasında orta düzey güçte ve pozitif yönde bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=0,31$, $p=0,01$).

Tüm gruplarda HOMA-IR skorları ile fiziksel istismar düzeyleri arasında orta düzey güçte ve pozitif yönde bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=0,28$, $p=0,01$).

Sonuç: Araştırmamızda elde ettiğimiz verilerde, sağlıklı kontrol grup ile MDB tanılı hasta grubu arasında HOMA-IR skorları açısından anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. Bu durum MDB'un ortaya çıkmasında bir çok faktörün etkisinin olabileceğini, aynı zamanda çift yönlü bir ilişki ile MDB olan bireylerde hastalık belirtilerinin ve buna bağlı yaşam şekli değişikliklerinin de etkisi ile insülin direnci oranlarının daha yüksek olabileceğini düşündürmüştür.

Ayrıca MDB olan bireylerde hastalık semptom şiddeti ile çocukluk çağı travmaları alt boyutlarından olan duygusal ihmal, duygusal ve cinsel istismar arasında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Metabolik değişiklikler ya da doğrudan biyolojik etkiler neticesinde MDB tanılı ve travmatik deneyimleri olan bireylerde insülin direnci oluşumu ile gelecekte T2DM gelişebilme ihtimalinin artacağı söylenebilir.

Bu sebeple MDB hastalarında tedavi planlamasında uygun vakalarda travmaya yönelik tedavilerin de akılda bulundurulması gerekliliği, bununla birlikte erken dönemde metabolik parametlerin taranması, yaşam tarzı değişiklikleri ve gerekli durumlarda multidisipliner bir tedavi planlamasının yapılmasının önemi vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Major Depresif Bozukluk, İnsülin Direnci, Çocukluk Çağı Travmaları

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF DISEASE SEVERITY AND CHILDHOOD TRAUMA AND INSULIN RESISTANCE IN FIRST ATTACK DEPRESSION PATIENTS

Dr. Hande POYRAZ

Objective: In this study, it was aimed to examine the relationship between disease severity and insulin resistance in patients with first episode major depressive disorder, and also to determine how childhood traumas affect this relationship and to examine the relationship of these factors with the diagnosis of MDD.

Methods: The study is planned to be carried out between May-2023 and October 2023. The study included 81 patients who applied to the hospital on these dates, were diagnosed with MDD for the first time according to the criteria in the DSM-V diagnostic system, and had no previous history of psychiatric disease or diabetes. In addition, 78 healthy groups were included in the study, which were selected considering the similarity of the patient group with age and gender. A total of 159 people were included in the study.

For the purposes of the study, the Sociodemographic Data Form prepared by the researcher in the outpatient clinic conditions, the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), and the Childhood Mental Trauma Scale (CTQ) for which validity and reliability studies were conducted in Turkey has been applied. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) and Childhood Mental Trauma Scale (CTQ) were applied to the control group. Fasting glucose and fasting insulin values and HOMA-IR scores of the patient group and control group were calculated.

Results: In our study, childhood traumas (emotional neglect, emotional abuse and sexual abuse sub-dimensions) were found to be significantly higher in patients with MDD compared to the control group ($p<0.001$). HOMA-IR score measurements were found to be significantly higher in the patient group ($p=0.04$). In correlation analyzes, it was observed that there was a moderately strong and positive correlation between HOMA-IR scores and HAM-D Scores in all groups ($r=0.31$, $p=0.01$).

There was a moderately strong and positive correlation between HOMA-IR scores and physical abuse levels in all groups ($r=0.28$, $p=0.01$).

Conclusion: In the data we obtained in our study, a significant difference was found between the healthy control group and the patient group diagnosed with MDD in terms of HOMA-IR scores. This situation suggested that many factors may have an effect on the emergence of MDD, and at the same time, insulin resistance rates may be higher in individuals with MDD with the effect of disease symptoms and related lifestyle changes, with a bidirectional relationship.

In addition, significant results were obtained between the severity of disease symptoms and emotional neglect, emotional and sexual abuse, which are sub-dimensions of childhood traumas. As a result of metabolic changes or direct biological effects, individuals with MDD diagnosis and traumatic experiences may have insulin resistance. Therefore, it can be said that the possibility of developing T2DM will increase in the future.

For this reason, trauma-oriented treatments should be kept in mind in appropriate patients in the treatment planning of MDD patients. However, the importance of screening metabolic parameters in the early period, lifestyle changes and a multidisciplinary treatment plan when necessary was emphasized.

Keywords: Major Depressive Disorder, Insulin Resistance, Childhood Traumas

1. GİRİŞ

Majör depresif bozukluk (MDB), depresif ruh hali, anhedoni, bilişsel işlevlerde bozulma, uyku veya iştah değişiklikleri gibi vejetatif semptomlarla karakterize, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat daha sık görülen yaşam boyu altı yetişkinden birini etkileyen psikiyatrik bir rahatsızlıktır (1). Bozukluk tanımı için depresif semptomların kişide işlevsellik kaybına yol açması gerekmektedir. Bunların yanı sıra bu durum, başka bir psikiyatrik bozukluğun etkisi ile daha iyi bir şekilde açıklanamamalı ve uyuşturucu bir madde, alkol ya da herhangi başka sağlık durumu sebebiyle ortaya çıkmamalıdır.

İnsülin direnci, periferik dokularda insülin stimülasyonuna bozulmuş yanıt olarak tanımlanır ve bu da periferik insülin seviyelerinin artmasına neden olur. İnsülin direncinin depresyon riskini artırması ve ya var olan depresyonu kötüleştirilmesi ,altta yatan bir inflamatuvar durum ve insülin anormallikleri ortak mekanizmalar nedeniyle insülin direnci oluşumu ve majör depresif bozukluğun nedensel çift yönlü bir etkileşime sahip olduğu tahmin edilmektedir (2).

Diyabetes mellituslu kişilerde depresyon oluşumu ise iki ila üç kat daha fazladır (3).Bu çalışmanın amaçlarından birisi depresyon ve insülin direnci arasındaki bağlantıları göstermek, depresyonu olan kişilerde insülin direnci oluşumunun önemine dikkat çekmek ve her iki hastalığın çift yönlü ilişkisine değinerek olası sonuçları değerlendirmektir.

Çocukluk dönemindeki cinsel istismar, fiziksel veya duygusal ihmal veya istismar gibi faktörler, MDB gelişim riskiyle ayrıca, HPA aksı ve bir takım nörofizyolojik mekanizmaların değişimleri ve ilerleyen süreçlerde oluşan metabolik rahatsızlıklarla ilişkilendirilmektedir (4).

Bu sebeple çocukluk dönemi olumsuz yaşam olayları, stres ve inflamasyon gibi olası ortak patofizyolojik mekanizmaları ele alarak ilk atak depresyon tanısı almış kişilerde çocukluk çağı travmalarını incelemek, kardiyovasküler ve metabolik rahatsızlıklar gibi insülin direnci oluşuma ihtimalini ve ilerleyen süreçlerde T2DM oluşum riskini de göz önünde bulundurmak, değiştirilebilir risk faktörlerini ele almak önem arz etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK

Depresyon, dünya genelinde 300 milyonu aşkın bireyi etkileyen hem bireysel hem de toplumsal açıdan olumsuz sonuçlara yol açan ruhsal bir rahatsızlıktır. Dünya çapında engelliliğin başlıca nedenlerinden biri olarak maluliyet ile geçen yılların neredeyse yarısını oluşturmakla birlikte önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (5) (6).

Takip çalışmaları, majör depresif bozukluğun önemli morbidite, mortalite nedeni ve kronikleşme eğilimi ile ilişkili uzun vadeli tekrarlayan bir durum olduğunu göstermektedir. Hastaların dörtte üçü birden fazla depresyon epizodu yaşamakla beraber, ailede depresyon öyküsü varsa ve ilk epizot daha genç yaşta ortaya çıkarsa depresyonun tekrarlama riski daha da yükselmektedir (7).

Depresyonun klinik seyrine bakıldığında, tek bir depresif atak yaşamış hastalarda yaklaşık %50-60, iki atak yaşayanlarda yaklaşık %70, üç veya daha fazla depresif atak geçirenlerde ise yaklaşık %90 oranında yinleme riski bulunmaktadır. Her yeni atak sonraki atak riskinin de artışına neden olmaktadır (8).

2.1.1. Tanımı ve Tarihçe

Depresyon sözcüğü; kederli hissetme, çökme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmakla birlikte, sözcüğün kökeni olan “depress” kelimesi, Latince’de ‘depressus’dan gelmektedir.

Depressus kelimesi ise Latince’de donuklaştırma, aşağı doğru bastırma, kederli, bitkin olma anlamlarına gelmektedir.

Psikiyatrik açıdan depresyon; zaman zaman bunaltının da eşlik edebildiği derin üzüntü hissedilen, düşüncelerde, konuşmada ve hareketlerde durgunluk, cinsel istekte azalma güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık, değersizlik, küçüklük yanında uyku, iştah değişiklikleri gibi fizyolojik işlevlerde değişimi de içeren bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.

Depresif duygular ise sağlıklı bireylerde hayal kırıklığına neden olan ve ya istenmeyen yaşamsal olaylar karşısında ortaya çıkan keder, sıkıntı ve üzüntü içeren duygusal tepkilerdir.

Bu duygular günlük yaşamın normal bir parçası olarak kabul edilebilir. Klinikte ruhsal rahatsızlık olarak kabul edilen depresif bozukluk ise duygusal bir tepkiden ziyade kişinin yaşamını olumsuz olarak etkileyen, daha şiddetli ve hatta onun yaşamsal işlevlerini de bozan, belirli belirti kümelerinden oluşan bir rahatsızlıktır (5) (9) (10) (11) .

Bununla birlikte bu zamana kadar yapılmış tanımlar yalnızca belirtilerle ilişkili olmayıp, mevcut depresif tepkilerin bir bozukluk olarak değerlendirilebilmesi için, ortaya çıktıkları durumla kıyaslama yapıldığında, orantısız şiddet ve sürede olması gerektiği vurgulanmıştır (12).

Devam eden yıllarda Belçikalı bir psikiyatrist olan Joseph Guislain (1789-1860) modern depresyon görüşüne uygun ilk adımları atmaya başlamış, metinlerinde altı temel zihinsel hastalık biçimini tanımlamış ve bunlardan birisinin de melankoli olduğunu belirtmiştir. Melankoliyi “zihinsel üzüntü, acı duygularının artması” olarak tanımlamıştır (13).

Philippe Pinel’in öğrencisi olan Esquirol (1772-1840) daha önceki yıllarda depresyon tanımlarında adı geçen melankoli ifadesinin yanında lipemani (düşünce bozuklukları) ve monomani (aşırı tutku) gibi bir takım ek tanımlamalar kullanmıştır (14).

18.yyda depresyon ve duygudurum bozuklukları Kahlbaum ve Kraepelin tarafından kapsamlı bir şekilde tanımlanarak sınıflandırılmıştır. Kahlbaum (1828-1899) tanımlara distimi ve siklotimi terimlerini eklemiştir. “Psikiyatri Temel Kitabı” isimli kitapta Emil Kraepelin ‘manik depresif psikoz’ adı altında melankoli ve maniye ele almış, hastalığın döngüsel doğasına dikkat çekerek bu durumun demantia praecoxdan (bunama) farklı bir rahatsızlık olduğunu ileri sürmüştür (15) (16).

Karl Leonhard ise duygulanım bozukluklarının iki uçlu ve tek uçlu şeklinde sınıflandırılmasını önermiş, bu sınıflandırma sistemi, DSM ile de devam etmiştir.

Ayrıca Leonhard, Kraepelin'in vurguladığı döngüsellikten ziyade, hastalık dönemlerinin hangi uçta olduğu bilgisini ön plana çıkarmıştır (11).

Sigmund Freud ise 'Yas Tutma ve Melankoli' isimli makalesinde yas ve melankoli arasındaki ayrıma odaklanmıştır (17).

Günümüz psikiyatrik yaklaşımlar üzerinde önemli bir etkisi olan, APA tarafından düzenlenen Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) tanımlamaları ise 1952 yılında yapılmaya başlanmıştır. Bu tarihte kabul edilen DSM-I'de depresyon reaktif ve organik olarak, 1968'de kabul edilen DSM-II'de ise nörotik ve psikotik olacak şekilde ikiye ayrılmıştır.

Bulguların ve belirtilerin kümelenmesinin yanında belirli bir süreyi karşılaması koşulu ise ilk kez 1980 yılında kabul edilen DSM-III'te gündeme gelmiştir. 2000 yılında DSM-IV-TR'de ise, belirli bir sürede belirli sayıda bulgunun devamlılığı esas alınmış, son düzenleme olan DSM-V ise 2013 yılı içerisinde yayımlanmıştır (18) (19).

DSM-I ve DSM-II'de Adolf Meyer ve Freud büyük etkiye sahip olmuştur. Fakat depresif bozuklukta Kraepelin'in etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür. DSM-I'de melankoliyle giden ağır duygudurum değişkenlikleriyle karakterize duygudurum bozuklukları, psikotik bozuklukların üç ana kategorisinden biri olarak sınıflanmıştır (20).

DSM-III ile depresyon tanımı yeniden düzenlenmiş, depresif durumlar tek bir başlık altında toplanmış ve majör depresif bozukluk depresyonun, psikotik, psikonörotik ve unipolar formlarının her ikisini de kapsadığı düşüncesi esas alınmıştır. Melankolik depresyon major depresif bozukluğun alt tipi olmuştur. Nevrotik depresyon 'Distimi' şeklinde yeniden tanımlanarak kişilik bozukluklarından çıkarılıp duygudurum bozukluklarında ele alınmıştır. Major depresif bozukluk ve distimi tanımları DSM-III-R, DSM-IV ve DSM-V-TR'de neredeyse tamamen korunmuştur (21) (19).

Depresif bozukluklar DSM-V'e göre premenstrual disforik bozukluk, yıkıcı duygudurum disregülasyon bozukluğu, distimi, Major depresif bozukluk, başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk, ilaç ya da madde ile tetiklenen depresif bozukluk

olarak sınıflandırılmıştır. Bu bozuklukların ortak özellikleri kişinin fonksiyonel kapasitesini belirgin olarak etkileyen üzüntülü ya da irritable duygudurumun, kognitif ve somatik değişikliklerin varlığıdır (18).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 300 milyon kişi majör depresif bozukluk tanısı almaktadır (22). Depresyonun 12 aylık prevalansı ülkeler arasında farklılıklar göstermesinin yanında genel olarak yaklaşık %6'dır (23). Yaşam boyu majör depresif bozukluk geçirme riski ise bu değerden üç kat daha yüksektir (% 15-18), yani majör depresif bozukluk yaygındır ve neredeyse beş kişiden biri yaşamlarının bir noktasında bir epizot yaşamaktadır (24).

18 yaş üstü bireylerde %3,3 ve 60 yaş ve üstü yetişkinler arasında ise %3,9 yaygınlık oranlarına sahiptir. Toplam nüfusun ise %2,5'inin tahminen bu hastalıktan etkilendiği bildirilmiştir. Yetişkin nüfusta, erkeklerde %2,5 ve kadınlarda %4,0 görülme oranı saptanmıştır (22).

18 ülke verilerinin incelendiği kapsamlı bir çalışmada Dünya Sağlık Örgütü senelik depresyon yaygınlığını yüksek gelirli ülkelerde %5,5 ,düşük gelirli ülkelerde %5,9 olarak saptamıştır. Depresyonun yaşam boyu yaygınlığı ise düşük gelirli ülkelerde %11.1,yüksek gelirli ülkelerde %14,6 olarak bulunmuştur (25).

Yüksek gelirli ülkeler ile düşük ve orta gelirli ülkeler karşılaştırıldığında majör depresif bozukluğun 12 aylık prevalansının benzer olması, majör depresif bozukluğun modern çağın basit bir sonucu olmadığını göstermektedir (26) (27).

Majör depresif bozukluğun ilk epizodunun başlaması için en olası dönem, ergenlik döneminin ortasından 40'lı yaşların ortalarına kadarki zamandır, bununla beraber kişilerin yaklaşık %40'ı ilk depresyon epizodunu 20 yaşından önce yaşamaktadır (28) (29).

İlk depresyon döneminin erken yaşta başladığı bireylerde; sosyal ve mesleki alanlardaki işlevsellik daha çok bozulup yaşam kalitesi daha da çok düşmektedir. Aynı zamanda bu kişilerde eş tanı psikiyatrik hastalıklar ile intihar girişim öyküsünde artışın

yanında, daha fazla sayıda depresif dönem izlenmektedir. Depresif belirtiler ise daha şiddetli olmaktadır (5).

Yaşam boyunca, depresyon kadınlarda erkeklere göre neredeyse iki kat daha yaygın bir şekilde karşımıza çıkmaktadır ve her iki cinsiyette de, yaygınlığın zirvesi yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında, ardından beşinci ve altıncı dekatlarda daha ılımlı bir zirveye ulaşmaktadır (23) (30) (31).

Major depresif bozukluk, kronikleşme riski ve yüksek yaygınlık oranlarının yanında, intihar davranışı ile ilişkisi, kötü ekonomik sonuçlar ve yüksek yeti yitimi oluşturmaları nedeniyle günümüzde önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (32).

2.1.3. Etiyoloji

Majör depresif bozukluğun ortaya çıkmasında, birbiriyle etkileşim içinde olan psikososyal, genetik ve biyolojik faktörler rol oynamaktadır. Yapılan hayvan ve insan çalışmaları ile depresyonun patofizyolojisinin psikobiyolojik modelini oluşturmak için bir yapbozun parçaları gibi birbirine uyan bir dizi anormallik belirlenmiştir. Birbiriyle yakın etkileşim içinde olan ana bulgular, artmış sitokinler, düşük BDNF konsantrasyonları, azalmış monoamin (serotonin, noradrenalin, dopamin) nörotransmisyonu, HPA ekseninde düzensizlik, subkortikal ve kortikal yapısal, fonksiyonel beyin değişiklikleri ve gen varyasyonlarını içermektedir (33).

Depresyonun oluşumunda etkili olduğu gösterilmiş etkenlerden birisi de genetik faktörlerdir. Aile ve ikiz çalışmaları, genetik faktörlerin depresyonun oluşum riskine katkısının oldukça büyük olduğunu göstermiştir. Çeşitli metodolojik yaklaşımlar (aday genlerin analizi, genom çapında ilişkilendirme analizi, genom çapında dizileme) kullanılmış ve genler ile farklı klinik depresif bozukluk varyantları ve depresif bozukluk alt fenotipleri arasındaki çok sayıda ilişki yayınlanmıştır. Bununla birlikte, çoğu durumda, bu ilişkiler replikasyon çalışmalarında doğrulanmamıştır ve yalnızca az sayıda genin depresyon gelişim riski ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (34).

Bununla beraber aile ve ikiz çalışmaları, genetik faktörlerin depresyon riskine katkısına dair güçlü kanıtlar sağlamıştır. Örneğin, ikiz araştırma verilerinin bir meta-analizi, depresyonlu hastaların birinci derece çocuklarında depresyon için kalıtım oranının %37 olduğunu ,aile çalışmalarından elde edilen verilerde ise bu kişilerde depresyon riskinde iki ila üç kat artış olduğunu göstermiştir. Ayrıca ikiz çalışmaları ile yineleyici ve daha genç yaşta başlayan depresyonda kalıtımın rolünün ön planda olduğu tespit edilmiştir (35).

Yapılan aile ve evlat edinme çalışmaları, depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında majör depresif bozukluk görülme riskinin arttığını, ayrıca evlat edinilmiş fakat biyolojik anne babasında depresyon olan çocuklarda majör depresif bozukluğa yakalanma oranının daha fazla olduğunu göstermektedir (36) (37).

Major depresif bozukluk ile ilişkili yapılmış bağlantı analizi çalışmalarında ise en çok 1p, 3p, 4q, 7p, 8p, 11, 12q, 13q, 15q, 18q ve 21q kromozomlarında bulunan gen bölgeleri bozukluk ile ilişkili bulunmuştur (38) (39).

SERT geninde gözlenen uzun, kısa alel polimorfizmi, en çok çalışılan genetik polimorfizmlerden biri olmakla birlikte, yapılmış farklı metaanalizlerde depresyona yatkınlığın kısa alel taşıyan bireylerde daha fazla olduğu tespit edilmiştir (40).

Dopaminerjik sistem ile ilgili yapılan çalışmalarındaki en tutarlı sonuçlar ise DAT ve DRD4 geninde gözlenen VNTR polimorfizmlerinden elde edilmiştir (41).

Yine yapılmış çalışmalarda, BDNF geninde gözlenen Val66Met polimorfizmi ile unipolar ve bipolar depresyonun ilişkili olduğu gösterilmiştir (40).

Met66 aleline sahip olan kişilerde, BDNF salınımının bozulabildiği, bunun da strese duyarlılıkla beraber majör depresif bozukluğa sebep olduğu öne sürülmüştür (42) (43).

Hayvan modellerinde DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik mekanizmaların majör depresif bozukluk benzeri sonuçlara sebep olabileceğinin gösterilmesiyle birlikte insanlarla yapılmış çalışmaların sonuçları da depresyon gelişiminde epigenetik faktörlerin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir,

bununla birlikte antidepresan ilaçların epigenetik mekanizmalar üzerinden etkileri de yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (44) (45) (46).

Major depresif bozukluğu olan bireylerin vücut sıvılarında yapılan çalışmalarda miRNA dizilim farklılıkları bulunmuştur. Bu çalışmalar neticesinde miRNA'nın hastalığın tanı ve tedavi süreçlerinde bir belirteç olarak kullanılabileceği fikri düşünülmeye başlamıştır (47).

Yine son dönemde yapılan çalışmalarda depresyonla ilişkili olan 100'ün üzerinde lokus bildirilmiş, bu bölgelerin genellikle nöronal büyüme, inflamasyon ve sinaptik işlevler ile ilişkili genleri içeren bölgeler olduğu tespit edilmiştir (48).

En güçlü veriler ise inflamasyon ile ilgili olan OLFM4 genleri ve sinaptik işlevler, nöronal büyüme ile ilgili olan NEGR1 ile ilgili bulunmuştur (49).

2.1.3.1. Biyolojik Faktörler

Günümüzde majör depresif bozukluk oluşumunda özellikle serotonerjik, noradrenerjik, dopaminerjik ve glutaminerjik sistemler dahil olmak üzere beyindeki nörotransmitterlerle ilgili işlev bozukluklarının önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Depresyonda karşımıza çıkan bu işlevsel bozukluklar ya beyin işlevlerinde ortaya çıkan değişikliklerden etkilenecek oluşmakta veya depresyonun bizzat kendisi bu değişimlerin oluşumunda rol oynamaktadır.

Genel yaklaşım ise nörotransmitter sistemleri arasındaki dengelerin bozulduğu şeklindedir. Yani nörotransmitter işlev patolojileri ilk basamağı oluşturmakta bunun neticesinde oluşan değişiklikler hücresel düzeydeki patolojileri (g proteini, protein kinazlar, CREB, BDNF, cAMP) gen ifadenmesi ve nöral plastisite patolojilerine sebep olarak depresyon oluşumuna neden olabilmektedir (5).

1950'lerin sonlarında ilk etkili antidepresan ilaçların piyasaya sürülmesi, beynin nörokimyasına ve özellikle nörotransmitter sistemlerine olan ilgiyi arttırmıştır.

Ortaya çıkan ve günümüze kadar ulaşan en eski teori olan 'depresyonun monoamin hipotezi', depresyonun beyindeki monoaminlerin eksikliklerinden

kaynaklandığını ve antidepresan ilaçların bunları eksiklikleri normale döndürdüğünü öne sürmüştür. Daha çok dopamin ,serotonin ve noradrenalin olmak üzere üç ana monoaminerjik nörotransmitter üzerinde durulmuştur.

Mevcut tekniklerdeki ilerlemeler ve farmakolojik bilgilerin artması neticesinde, dikkat 1970'ler ve 1980'lerde nörotransmitterlerden reseptörlere kaymıştır (5) (11).

Güncel monoamin kuramı, farklı nörotransmitterlerin kişideki belirtilere göre sürece dahil olabileceğini, farklı beyin devrelerinde monoaminerjik sistemin tamamı ile ilgili bir işlev bozukluğu olabileceğini öne sürmektedir. Bozukluğun sinyal dönüşümüyle ve postsinaptik nöronla ilgili olma ihtimali araştırılmaktadır (50).

NMDA reseptör antagonisti ketaminin ve glutamat salınımını önleyen lityum, lamortrijin gibi ilaçların antidepresan etkilerinin tespit edilmesi, majör depresif bozukluk tanısı almış kişilerde Manyetik Rezonans spektroskopi ile glutamat düzeylerindeki değişikliklerin tespit edilmesi, yine hayvan deneylerinde strese bağlı glutamerjik sistemde değişimler saptanması ve eksitotoksiste gelişimi göz önünde bulundurulduğunda; glutamerjik değişimlerin major depresif bozukluk gelişimi ve tedavisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (51).

Histamin, asetil kolin ve GABA depresyon ile ilişkili bulunmuş diğer nörotransmitterlerdir. Ayrıca Vasopressin, Substans P, galanin, Nöropeptid Y ve CRH depresyon gelişiminde rolü olduğu düşünülen nöropeptidlerdendir (5).

2.1.3.1.1. Nöroanatomi

Limbik sistemin, 1930'ların başlarında duygu deneyiminde rol oynadığı tespit edilmiş ve 1937'de James Papez, beyin sapını çevreleyen bir grup beyin yapısını birbirine bağlayan, limbik sistemin ana yolu olan duygu sistemini tanımlamıştır (singulat girus, hipokampus, hipotalamus ve ön talamik çekirdekler). Bu devre, duygunun kortikal kontrolünü sağlamanın yanı sıra hafızanın depolanmasında rol oynayan yapılar arasında işlevsel bir iletişim yolu oluşturmaktadır.

Nörogörüntüleme tekniklerinin gelişimi ile beraber PET, MRI ve fonksiyonel fMRI'nin ortaya çıkışı, diğer önemli beyin alanlarını ve özellikle prefrontal korteksi içerecek şekilde genişletilen duygu nöro devresinin önemini ortaya koymuştur. Geniş çapta incelenmiş olan bu beyin bölgeleri ve bağlantılarının, duygusal dengenin korunmasından sorumlu olduğu ve bunların bozulması durumunun depresyon patofizyolojisinin merkezinde yer aldığı tespit edilmiştir (52).

Prefrontal korteks, amigdala ve özellikle hipokampus, bu sebeple depresyonla ilgili olarak en çok çalışılan beyin yapıları olmuştur. Yapılan manyetik rezonans çalışmaları ile, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında kronik depresif hastaların beyin hacminde bir azalma olduğu, anterior singulat ve orbitofrontal kortekste görece daha büyük hacim azalmaları, hipokampus, putamen ve kaudatta ise orta derecede azalmalar olduğu gösterilmiştir (53).

Bazı çalışmalarda bu hacim kaybı miktarının tedavisiz geçen süre ile ilişkili olduğu öne sürülmüş, aynı zamanda pitüiter bölgede hacim azalması ve beyaz madde hiperintensitelerinde artma olduğuna dair kanıtlar da sunulmuştur (54) (55) (56).

Hipokampus ise çeşitli nedenlerle hem hayvanlarda hem de insanlarda depresyonla ilgili olarak en çok çalışılan beyin yapısıdır, öğrenme ve hafızada temel bir rol oynamaktadır. Bu bölgedeki işlev bozukluğunun, uygun olmayan etkileşimlerle beraber depresyonda gelişen bir takım duygusal tepkilerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (57).

PET çalışmaları, bölgesel serebral kan akışında ve duygusal işlemede yer alan çoklu prefrontal kortikal ve limbik yapılarda glikoz metabolizmasında anormallikleri göstermiştir. Depresyonda VMPFC de artan aktivite görülürken, DLPFC'teki aktivitede azalmalar tespit edilmiştir. DLPFC'nin depresyondaki azalmış aktivitesi ise psikomotor gerilik ve anhedoni ile ilişkilendirilmiştir (58) (59).

Bazı kanıtlara göre, hem ilk epizod depresyonu olan hastalarda hem de çoklu epizodları olan hastalarda hipokampusa bağlı sözel bellek testlerindeki bozulma ile gösterildiği gibi hipokampal işlev etkilenebilse de, hipokampal hacmin yalnızca ikinci

grupta değişiklik gösterdiği, bu bulgular hipokampusun işlev bozukluğının tespit edilebilir yapısal değişikliklerden önce geldiğini düşündürmüştür (60) (61).

2.1.3.1.2. Nörotrofinler

Nörotrofinler diferansiasyon, nöronal migrasyon, proliferasyon, nörogenez, nöronların yapısal bütünlüğü ve nöronal işlevlerin devamında rol alırlar. Majör depresif bozukluğun oluşumunda ve tedavi aşamasında nörotrofin aracılı nöronal plastisite önemli rol oynamaktadır. BDNF, NGF, NT-6, NT-4/5, NT-3 bilinen nörotrofinlerdir (5).

Major depresif bozuklukta en çok çalışılan nörotrofinden biri ise BDNF'dir. BDNF'nin nörogenesis ve sinaptik plastisitede kolaylaştırıcı etkisi bulunmaktadır. Özellikle hipokampal bölgede stresle ilişkili olarak BDNF down regülasyonu sonucu hipokampal volüm ve işlevlerinde azalma ve nöronal atrofiye ilişkin sonuçlar, hipokampal BDNF düzeylerindeki değişikliklerin depresyona yatkınlığı arttırdığına dair görüşleri desteklemektedir (62).

Kronik bir şekilde strese maruz kalan farelerin dentat girus ve hipokampuslarında BDNF ekspresyonunun aşağı doğru düzenlendiğini gösteren ilk prelinik çalışmalar, (63)

BDNF'nin depresyona potansiyel katılımı konusunda araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalar ise, bu nörotrofinlerin depresyon ve intihar davranışının patogeneğinde merkezi bir hedef olduğunu göstermektedir (64) (65).

2.1.3.1.3. Mikro mRNA

miRNA'lar, nöronun hayatta kalması, sinaptogenez ve nöral plastisite ile ilgilidir ve bunların psikiyatrik hastalıklardaki etkileri son dönemlerde araştırılmaya başlanmıştır (66).

miR-30e, miR-182 ve miR-132 dahil olmak üzere çeşitli miRNA'lardaki değişiklikler MDB'ye dahil edilmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, miR-132 ve miR-182nin, BDNF ekspresyonunu negatif olarak düzenleği ve major depresif bozukluk hastalarında serum seviyelerinde bu mRNAların artış gösterdiği bulunmuştur (67).

2.1.3.1.4. Stres hormonları

Çok sayıda klinik ve temel araştırma, Major depresif bozukluğun HPA eksenini işlev bozukluğuna bağlı olarak strese uyumsuz bir tepki ile ilişkili olduğunu göstermektedir (68) (69) (70).

Anormal hormon dinamikleri, duygudurum bozukluklarında karşımıza çıkan bir durum olmakla beraber majör depresif bozukluğun başlangıcından önce meydana gelebilmektedir (71).

MDB'de gözlenen stres hormonal değişiklikleri arasında deksametazon tarafından kortizol salınımının engellenmesi, yüksek kortizol değerleri, artan kortizol atılımı ve psikolojik stresörlere aşırı aktif bir yanıt yer alır. Deksametazon supresyon testi veya deksametazon/kortikotropin salıcı hormon testi gibi HPA işlev bozukluğunu değerlendiren deneyler, endojen duygudurum bozukluklarının teşhisinde ve antidepresan tedaviye yanıtı öngörmeye objektif parametreler oluşturmak için yararlı olmuştur (72) (73) (74).

Özellikle melankolik özellikler gösteren depresyonda bu aksın bozulduğu, plazma kortizol düzeyinde artış olduğu ve geri bildirim inhibisyonun bozulduğu bilinmektedir (75).

Ayrıca HPA ekseninde meydana gelen herhangi bir bozukluğun bilişsel işlevlerdeki bozulmayla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (76). Bu aksdaki bozukluğun düzelmemesinin kötü tedavi cevabı ve yüksek relaps riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (77).

Yine depresyonu olan hastaların, TSH ve TRH'a anormal tepkiler gösterdiği, MDB'li bireylerde BOS'taki TRH konsantrasyonları ve antitiroid antikorlarında sağlıklı kontrollere göre artış olduğu tespit edilmiştir (78).

2.1.3.1.5. İnflamasyon

Majör depresif bozukluğun patofizyolojisinde bağışıklık sisteminin rol oynadığına dair bir çok kanıt bulunmaktadır (79) (80) (81).

MDB hastalarında gözlenen karakteristik bir özellik, glukokortikoidlerin yükselmesidir. Bununla birlikte, glukokortikoidlerin güçlü anti-inflamatuvar etkisine rağmen, MDB hastalarında interlökin-6, interlökin-1, tümör nekroz faktörü alfa ve bazı çözünür interlökin reseptörleri dahil olmak üzere, dolaşımda yüksek seviyelerde proinflamatuvar sitokin artışları tespit edilmiştir (82) (83) (84) (85).

Proinflamatuvar sitokinler sadece doğuştan gelen immün yanıt ve inflamasyona katılmakla kalmaz, aynı zamanda nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve nöral plastisite gibi önemli metabolik ve endokrin etkilere de sahiptir. Yapılan çalışmalarda İnterlökin-6 uygulanmasının, deney hayvanlarında depresif davranışlara neden olduğu bulunmuştur (86).

Benzer bir şekilde, interferon alfa gibi sitokinlerle tedavi edilen kişilerde, tıbbi olarak hasta olmayan popülasyonlardaki depresyondan ayırt edilemeyen depresyon geliştiği görülmüştür (87).

Sitokinlerin davranışa ve sinir sisteminin farklı işlevlerine dahil olması, hipokampus ve hipotalamik çekirdeklerdeki spesifik reseptörlerin mevcudiyetiyle de sürdürülmektedir (88).

Proinflamatuvar sitokinlerin majör depresif bozukluktaki rolüne dair çarpıcı bir bulgu da kandaki yüksek seviyelerin aksine beyin omurilik sıvısındaki interlökin-6 seviyesinin depresyon hastalarında azalması ayrıca bu seviyenin gelecekteki depresyonun habercisi olmasıdır (89).

2.1.3.2. Psikososyal Kuramlar

2.1.3.2.1. Psikanalitik Kuram

Psikanalitik kurama göre, depresyon sevgi nesnesinin reddi gibi imgesel bir kayıp duygusu ile ilişkilendirilmiştir, Kişinin bu kayıp duygusu ile baş etmek amacıyla kullandığı içe atım savunma mekanizması, bunla birlikte güçlü nesneyle bir birleşme çabasını da kapsar.

Kişinin egosunun bir kısmı nesne haline gelir, bir anlamda objenin gölgesi egonun üzerine inmiştir. Kayıp ile ilişkili ikili duygular yani sevgi ve aynı zamanda bilinçdışı nefret tetiklenir. Yani depresif bireylerde sevgi ve nefret nesneleri yan yana olma durumu ilişkilerde ambivanlans denilen ikili duyguların bilinçdışı şeklinde var olmasına neden olur.

Ego ile süperego arasındaki ambivalans nedeniyle narsistik düzlemde bir çatışma durumu oluşur. Süperego ise depresyonda ambivalans nedeniyle daha yargılayıcı ve acımasız hale gelir. Yitirilen nesneye dönük olan bilinçdışı nefret, katı süperegonun etkisiyle, kişinin kendisine, yani egoya yönelir. Tüm bunlar, benlik değerinin zamanla azalmasıyla sonuçlanır. Süperegonun acımasızlığına karşı beğenilme arzusuyla da bir isyan olarak intihar davranışları görülebilir (90) (91).

Abraham ise, anneyle ve bebek arasında kurulan beslenme ilişkisinin, depresyon gelişiminde merkezi bir rol oynadığını öne süren ilk kişi olmuştur (92).

Freud ise ‘Yas ve Melankoli’ isimli yazısında yas yaşantısında nesnenin ölüm ile yitirilmesine karşılık, kayıp nesne kendi benliğine mal edilmiş olduğu için depresif kişinin kendi dünyasında bir kayıp yaşadığını öne sürmüştür. Freud kaybedilen nesneye yönelik olan duygunun depresyonda içselleştirilmiş olan sevgi nesnesine çevrildiğini belirtmektedir (17).

Klein ise yaptığı çalışmalarda depresif kişilerin bebeklik ve çocukluk döneminde yaşanan depresif şikayetlerini aşamamış bireyler olduğunu belirtmiştir (93).

Fenichel ise erken çocukluk dönemi olumsuz yaşam deneyimlerine odaklanmış ve depresyonlu bireylerde narsistik zedelenmenin ileri dönemlerde de devam ettiğini, depresyonun ise bir onarım mekanizması olduğunu öne sürmüştür (94).

Ayrıca aşırı katı bir süperegonun depresyonun şiddetini, kronikliğini ve dirençlilik düzeylerini etkileyebileceği belirtilmiştir (95).

2.1.3.2.2. Bağlanma Kuramı

Bowlby tarafından öne sürölmüş olan bu görüşte, yaşamının ilk senelerinde, primer bakım verenlerle kurulan bağlanmanın niteliğinin, ileride ortaya çıkabilecek olan depresyon, anksiyete, kişilik bozuklukları gibi psikopatolojiler üzerinde etkilerinin olabileceği ileri sürölmektedir(96).

Bowlby, depresyon ve bağlanma arasındaki ilişkiyi önemli olduğu varsayılan iki olası durum çerçevesinde kavramsallaştırmaktadır.

Bu olası durumların ilkinde, temel bakım veren kişinin kaybı gibi travmatik bir yaşantının bebekte yarattığı umutsuzluk ve çaresizlik gibi duyguların majör depresif bozukluğua neden olabileceği fikri üzerinde durulmaktadır.

İkinci olası durumda ise, bebeğin primer bakım veren ile güvenli bir bağlanma ilişkisi kuramaması veya bu kişi tarafından reddedilmesi nedeniyle kendiliğin sevilmez; diğer kişilerin ise ulaşılamaz olarak algılandığı olumsuz içsel temsillerin oluşmasıdır. Bu durum yetersizlik, değersizlik ve öfke duygularını beraberinde getirmekte ve neticede majör depresif bozukluk ortaya çıkmaktadır (97) (98).

2.1.3.2.3. Davranışçı Kuram

Davranış teorileri, olumlu pekiştirilmiş sağlıklı davranışların ve çevresel ödölün azalması, pasif sağlıklı davranışların ise cezalandırılması ve bununla birlikte bu davranışların pekiştirilmesi sonucunda depresif semptomların geliştiğini belirtmektedir (99).

Davranışçı kuram depresyona pekiştirme modeli ve öğrenilmiş çaresizlik modeli ile yaklaşmaktadır. Öğrenilmiş çaresizlik modelinde köpekler üzerinde koşullanma tepkileri incelenmiş, sürekli bir şekilde olumsuz uyaran alan köpeklerin, o ortamdan uzaklaşma şansları olsa dahi ortamı terk etmedikleri görölmüşür.

Tekrarlayan olumsuz uyaranlar karşısında uyum sağlayıcı ve sağlıklı yanıtların sönmesi durumu bu bağlamda öğrenilmiş çaresizlik olarak tanımlanmıştır.

Kontrolsüz elektrik şoklarına maruz bırakılmış deney hayvanlarının, gelecekte kontrol edilebilecek nitelikteki olayları tanıyamama, gelecekte karşılaşılabilecek olaylar üzerinde kontrol sağlayamayacağına inanma ve şoka karşı tepkilerinin azalması, edilgenlik gibi alanlarda eksiklikler geliştirdiklerinin görülmesi sonrası öne sürülen öğrenilmiş çaresizlik modelinden yola çıkarak; kontrol edilemeyen olayların yaşanması neticesinde, eylemler ile gelecekte yaşanacak olayların sonuçlarının kontrol edilemeyeceği düşüncesinin oluştuğu bu durumun da depresif belirtilere yol açtığı ileri sürülmüştür (100) (101).

Erken yaşlarda yoğun olarak stresli durumlara maruz kalan kişilerde de benzer şekilde öğrenilmiş çaresizliğin geliştiği, ayrıca bu kişilerin olumsuz durumlarla karşılaştıklarında, kolay bir şekilde çaresizlik duygusuna kapıldıkları, benlik değerlerinin düştüğü, bu durumun da depresif belirtilerin gelişmesine ya da uzun süre devam etmesine yol açtığı düşünülmektedir (102) (103).

Pekiştirme modelini ortaya koyan Lewinsohn, hak etmeden verilen ödüllerin ise özsaygıda düşmeye, ödüllendirilmenin yetersiz olmasının da umutsuzluğa sebep olabileceğini öne sürmüştür.

Kişiler, olumsuz deneyimlerle birlikte ödüllendirilme ihtimaline uygun davranışsal yanıtlar verememekte, bu yetersizlik kişide MDB gelişimine katkı sağlamaktadır (104).

2.1.3.2.4. Bilişsel kuram

Bu modele göre bilginin önyargılı elde edilmesi ve işlenmesi, depresyonun gelişmesinde ve sürdürülmesinde önemli role sahiptir. İç ve dış uyaranlar tarafından oluşturulan bilginin nasıl işleneceğini belirleyen şemalar, uyaranların ne şekilde kodlandığına, düzenlendiğine, geri alındığına rehberlik ederek bilgi işlemeyi etkilemektedir.

Hayatın ilk yıllarında ortaya çıkan olumsuz olaylar, olumsuz kendilik algısıyla karakterize edilen depresif şemaların gelişmesine neden olabilir. Bu tür örtük depresif özbenlik şemaları, stresli bir olay karşısında etkinleşebilir. Bu şemalar bir kez etkinleştirildiğinde, bireyin bilgi işleme şekli dünya, kendi ve gelecek hakkındaki

olumsuz yargıları ile kendisini referans alan düşüncelerin de değişimi, kişinin depresyon ataklarına karşı kırılgan olup olmayacaklarını belirlemektedir. Depresyon gelişiminde, umutsuzluk ve Beck'in negatif bilişsel üçlü yapısı önemli kırılganlık faktörlerini oluşturmaktadır (105).

Bilişsel kurama göre her psikopatoloji kendine özgü bir bilişsel profile sahiptir. Depresyon için tanımlanan bilişsel profille ilgili, bilişsel çarpıtmalar, bilişsel şemalar ve bilişsel üçlü olmak üzere üç ana yapıdan bahsedilmektedir.

Şemalar ahlaki eksiklik ve suçluluk ile ilişkili 'değersizlik', performans yetersizliği ve güçle ilişkili 'çaresizlik' ve duygusal eksiklik ile ilişkili 'sevilmeme' şeklinde üç ana tema etrafında toplanmaktadır. Bu şemaların majör depresif bozukluğa karşı bilişsel kırılganlığa neden olduğu; kişilerin bilişsel kırılganlıkları ile etkileşen olumsuz yaşam olaylarıyla karşılaşmaları sonucunda, şemalarıyla uyumlu bir bilgi işleme sürecinin devreye girdiği, benlik, dış dünya ve gelecek hakkında olumsuz, çoğu zaman yanlış yorumlara kapıldığı ve bu durumun da depresif belirtilerin gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, depresyonlu birey, günlük yaşamı mücadele ile dolu ve kendini kusurlu olarak gördüğü şemaya dayalı işlevsel olmayan tutumlar geliştirir. Kişiler mevcut olan zorlukların veya acıların süresiz olarak devam edeceğini varsayar. Bu tutumların etkinleştirilmesi, depresif kişinin ruh hali ile uyumlu uyaranlara seçici olarak katılma olasılığını artırır, böylece kişi olumsuz bilgileri kodlayıp ve olumlu bilgileri filtreleyebilir. Bu süreç kişinin çevredeki depresif unsurlara yönelik farkında olma durumunu artırır ve hoş kabul edebileceği bir olay sırasında bile yaşanan olumlu duygusu azaltabilir (106) (107).

Kısacası bilişsel kurama göre dikkat ve bellekteki belirli önyargılar, benlik, dünya ve gelecek hakkında olumsuz düşünceleri sürdüren ruminatif bir yanıt tarzına katkıda bulunur. Bu süreç, bir depresyon epizodunu başlatmaya ve sürdürmeye hizmet eden bilişsel sistem içinde bir geri besleme döngüsünü başlatmaktadır (108).

2.1.4. Klinik Tanı ve Tedavi

Günümüzde psikiyatrik hastalıkların tanımlanma ve sınıflandırma aşamasında yaygın olarak kullanılan sınıflandırma sistemlerinden olan DSM-V'e göre, MDB tanısı için; İlgide azalma, hayattan zevk alamama veya çökkün duygu durum kriterlerinden en az bir tanesi içinde olacak şekilde;

- Çökkün ya da bunalıtlı duygu durum
- Genel isteksizlik hali, eskiden zevk aldığı durumlardan zevk alamama, ilgilerde azalma,
- Psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon
- Çabuk yorulma, enerji azlığı
- Kiloda değişiklik veya iştah azalması
- Uykuda artma veya azalma
- Dalgınlık, dikkati yoğunlaştırma yetisinde azalma
- Yetersizlik, değersizlik, suçluluk gibi düşünceler
- Yineleyici intihar düşünceleri

Yukarıdaki belirtilerinden beş tanesinin olması, bunların en az iki hafta sürmesi, bu belirtilerin mesleki, belirgin sıkıntı sebep olacak veya toplumsal işlevselliği düşürecek düzeyde olması gereklidir.

Bu durum, bir maddenin etkisi ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojisiyle ilgili durumlara bağlanamamalıdır. Mevcut tablo psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamamaktadır. Kişinin majör depresif bozukluk tanısı alabilmesi için mani ya da hipomani dönemi geçirmemiş olması gerekmektedir (18).

Major depresif bozukluğun yüksek oranda rekürrens ve relaps oranlarına sahip bir psikiyatrik bozukluk olduğu bilinmektedir. Son MDB döneminden sonraki ilk bir yıl en yüksek yinelenme riskine sahip dönemdir (109) (110).

Genel olarak hastaların %20'si tek bir dönem, %20'si kronik bir süreç, %60'ı remisyona girdiğini ancak bu süreçte bir ya da birkaç dönem yaşadığını belirtilmektedir (111).

Rekürrens oranlarının bir kere MDB geçirmiş hastalarda yaklaşık %50, iki kez MDB geçirmişlerde ise %80 olduğu bildirilmektedir (112).

Bir depresif dönemi tedavi ederken, ilk hedef depresif belirtilerin ortadan kaldırılmasıdır ve genel olarak psikoterapi, farmakoterapi veya her iki yöntemin kullanılması ile sonuca ulaşılabilir (113) (114) (115).

Ancak, tedaviye başlamadan önce belirli bir tedavi yolunda, ruh halini potansiyel olarak kötüleştirebilecek ilaçların verilmesini durdurmak, herhangi bir madde kötüye kullanımını ele almak, uyku hijyeni, düzenli egzersiz ve sağlıklı beslenmeyle ilgili gerekli eğitimleri vermek ve kişinin yaşamında bu konularda düzenlemeler sağlamak önemlidir (116).

CANMAT tedavi kılavuzunda ise depresyon tedavisi akut ve idame fazından oluşmaktadır. Bu kılavuza göre akut tedavi en az üç ay sürmelidir ve depresif belirtilerin düzelmesi hedeflenmektedir. Ayrıca idame fazının en az bir yıl olmak üzere iki yıla kadar devam edebileceği bildirilmiştir.

Yine bu kılavuzda majör depresif bozukluğun birinci basamak tedavisi ve yetersiz yanıtın yönetimi için kanıta dayalı farmakolojik tedaviler de mevcuttur. Bununla birlikte, kanıt temelinin sınırlamaları göz önüne alındığında, Majör depresif bozuklukta farmakolojik tedavilerin hastaya göre uyarlanması gerektiği de belirtilmiştir (117).

Hafif şiddetteki MDB vakalarında, psikoterapi yeterli olabilmektedir. Bu nedenle öncelikli olarak BDT gibi kanıta dayalı bir psikoterapi önerilebileceği bir çok çalışmada belirtilmiştir.

Bu terapi aynı zamanda orta şiddetteki depresyonu tedavi etmek için de kullanılmaktadır ancak çoğu durumda ilaca da ihtiyaç duyulabilmekte ve farmakoterapi ile psikoterapinin bir kombinasyonu tercih edilmektedir.

Şiddetli majör depresif bozukluk vakalarında ise farmakolojik tedavi birinci basamakta düşünülmekte ve farmakolojik tedaviden fayda görmeyen hastalar için elektrokonvülsif tedavi gibi diğer tedavi seçenekleri düşünülebilmektedir (118).

2.2. ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Çocukluk çağı kişiliğin şekillendiği ve gelecek temellerinin atıldığı insan hayatının önemli bir gelişim dönemidir. Çocukların gelecekteki hayatlarında sağlıklı birey olmaları ve toplum içerisinde kabul gören davranışlara sahip olmaları çocukluk döneminde kazandıkları deneyimlerle yakından ilişkilidir.

Travmatik yaşantılar değerlendirilirken bireyde yarattığı sonuçlar göz önünde bulundurulur, yaşanan olayların çocuğun bakış açısına göre istismar olarak algılanmadığı ve erişkinin travmatik tutumu ve davranışları kasıtlı olarak yapmadığı durumlarda bile yaşanan olay çocuk istismarı kapsamına girebilir (119).

Olumsuz çocukluk deneyimleri tipik olarak yaşamın çocukluk ve ergenlik döneminde meydana gelen travmatik ve veya stresli deneyimler olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel, duygusal ve cinsel istismar, fiziksel ve duygusal ihmal ve ev içi işlev bozukluğu (ev içi madde kullanımı, akıl hastalığı ve suç davranışı; aile içi şiddet ; ebeveyn boşanması veya ayrılığı), on sekiz yaşından önce yaşanmışsa çocukluk çağı travmaları kapsamında değerlendirilir.

Ebeveynler başta olmak üzere, bakım veren kişiler ve diğer yetişkinler tarafından, çocuğun beslenme, eğitim, sağlık, giyinme, barınma ve sevgi gibi temel ihtiyaçlarının ihmal edilmesi ile çocuğun bedensel, ahlaksal, sosyal ya da duygusal açıdan gelişiminin engellenmesi çocuk ihmali kapsamına girmektedir (120).

DSÖ'nün tanımına göre travmatik olay; beklenmedik fiziksel veya ruhsal olarak stres yaratan bir durumla kısa ya da uzun süreli maruz kalma durumu olarak tanımlanmaktadır (121).

Dünya Sağlık Örgütü çocuk ihmal ve istismarlarını farklı kategorilere ayırmıştır: Bunlar fiziksel istismar ve ihmal, cinsel istismar, duygusal istismar ve ihmaldir (122).

Çocukluk döneminde meydana gelen ihmal ve istismarlar dünya çapında bir sorundur, bu yaşantılar intihar davranışı da dahil olmak üzere ruhsal rahatsızlıkların görülme sıklığında artışa neden olmaktadır (123).

Yapılan çalışmalarda istismara ve ihmale maruz kalan çocukların ilerleyen yaşlarda psikiyatrik problemler yaşama ihtimali yüksek bulunmakla birlikte bu kişilerde yaşanan travmatik yaşantıların düzensiz bağlanma stilleri, anksiyete, depresyon ve dissosiyatif belirtiler dahil olmak üzere birçok problem ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda istismara maruz kalmış ve ihmal edilmiş çocukların %80'inde düzensiz bağlanma stili olduğu bildirilmiştir (124).

İhmal ve istismar türleri birbirleriyle ilişkilidir. Bir ihmal ya da istismar yaşantısının olması diğer ihmal ve istismar türlerini yaşanma ihtimalini arttırmaktadır (125) (126) (127).

Çocuklar genellikle bir kaç ihmal ve istismar türüne maruz kalabilmektedir (128). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015-2020 yılları arasında yayınladığı rapora göre, 2-4 yaşları arasındaki dört çocuktan üçü ebeveynleri ya da bakım verenleri tarafından ihmal ve ya istismara uğramaktadır. Beş kadından biri ve on üç erkekten biri ise 0-17 yaşları arasında cinsel istismara uğradıklarını ifade etmişlerdir. 20 yaşından küçük 120 milyon kız çocuğu ve genç kadın bir çeşit cinsel temasa zorlanmıştır. Dünya çapında yetişkinlerin yaklaşık olarak % 36'sı duygusal istismara,%23'ü fiziksel istismara ve %16'sı fiziksel ihmale maruz kalmıştır (129).

Ülkemizde çocuk ihmal ve istismarı ile ilgili yapılan çalışmalar yetersiz sayıdadır. Ancak son yıllarda konuya olan ilginin artması ile birlikte istismar ve ihmal ile ilgili ülkemizdeki araştırmalarda artış gözlemlenmiştir. Türkiye'de yapılan

araştırmalar da literatürdeki çalışmaları desteklemektedir. Bununla birlikte dikkat çeken başka bir durum ise çocuk istismarının en çok 0-3 yaş arasında görülmesidir (130).

Travma yaşantıları yangın, sel, tecavüz, deprem, sevilen birinin ölümünün yanı sıra yaralanma, şiddet, cinsel saldırı ve tüm bu olaylara tanıklık etme durumu olarak da deneyimlenebilmektedir (131).

Yine ülkemizde yapılan bir araştırmalara göre çocukluk çağı travmatik olay yaşanma oranı %70, fiziksel istismar yaşanma oranı %58, ihmal yaşanma oranı ise %42 olarak bulunmuştur. İki ve ya daha fazla çocukluk çağı travmasına maruz kalma oranı ise %78 olarak bulunmuştur (132).

2.2.2. Çocukluk Çağı Travmaları Alt Boyutları

Çocukluk çağı olumsuz yaşam olayları ihmal ve istismar olarak iki kategoride ele alınmaktadır.

2.2.2.1. Fiziksel ihmal

Fiziksel ihmal, çocuğa gereken sağılık hizmetinin eksik ve geç verilmesi ya da hiç verilmemesi, çocuğu evden kovma, kaçan çocuğu eve kabul etmeme, çocuğun yalnız bırakılması, giyim, beslenme ve hijyenik ihtiyaçlarının karşılanmaması, öngörülebilir tehlikeli durumlardan korunmamasını kapsar (133).

2.2.2.2. Duygusal ihmal

Ebeveynlerin ve ya çocuktan sorumlu olan kişinin; gelişim için gerekli bakımı, koruma, ilgi ve alâka gibi konularda gereken hassasiyeti göstermemesi, çocuğun psikolojik ihtiyaçlarına yanıt vermemesi, ona yeterli düzeyde şevkat göstermemesi, sosyal kuralları öğretmemesi ve bu alanlarla ilgili gelişim için çocuğa yeterli desteğı sağılamaması duygusal ihmal olarak tanımlanır (133). Toplumda yaygın bir şekilde görüldüğü bilinmesine rağmen; ihmalin ispatlanması ve saptanması oldukça zordur. (134)

İhmal, özellikle büyüme ve gelişme geriliği görülen, eğitim gereksinimleri karşılanmayan, psikososyal alanlarda uyum problemleri yaşayan çocuklarda akla gelmelidir.

İstismar ve ihmali ayıran en temel nokta ise ihmalin pasif bir tutum olarak, istismarın ise aktif bir davranış olarak karşımıza çıkmasıdır (135).

2.2.2.3. Duygusal istismar

Duygusal istismar, çocuğun iyiliğine ve öz değerine yönelik sözlü saldırılar da dâhil olmak üzere çocuğa yönelik alçaltıcı ve küçük düşürücü davranışları içermektedir (136).

2.2.2.4. Fiziksel istismar

Çocuğa bakma sorumluluğunda olan kişinin ya da başka bir erişkin bireyin; on sekiz yaşından küçük bir insana bedensel olarak zarar verici hareketlerde bulunması fiziksel istismar olarak kabul edilmektedir. Tokat atmak ya da başka bir cisimle vurmak, itmek, sarsmak gibi eylemlerin yanı sıra, yakmak ve ısırarak da fiziksel istismar kapsamına girmektedir (137).

Türkiye’de yapılmış fiziksel istismar ile ilgili çalışmalarda; 7-14 yaş arasındaki kız çocuklarının en çok anne, baba, büyük kardeşler, öğretmen ve arkadaşları tarafından, 15-18 yaş arasında olanların ise öğretmenleri ve babaları tarafından fiziksel şiddete maruz kaldıkları, 7-14 yaş arasındaki erkek çocukların en fazla arkadaş, öğretmen, baba, büyük kardeş ve tanımadıkları biri, 15-18 yaş aralığında ise daha çok arkadaş, baba ve tanımadıkları kişiler tarafından fiziksel şiddete uğradıkları rapor edilmiştir (138).

Fiziksel istismara uğramış bireyler, diğer insanlarla yakın ilişki kurmakta güçlük çekmekte, diğer bireylere kıyasla daha çatışmalı, duygusal yoğunluğu az, öfke davranışları ve yoğun istismarı da içeren ilişkiler kurabilmektedirler (139).

2.2.2.5. Cinsel istismar

Amerikan ulusal çocuk istismarı ve ihmali merkezi, yetişkin ile çocuk arasındaki ilişki veya temasın başka bir kişi ya da o kişinin kendi cinsel uyarımı için kullanılması durumunu cinsel istismar olarak tanımlamaktadır.

Ayrıca cinsel istismar, kontrol üstünlüğü ya da yaş farkı veya bariz bir güç farkının olması durumunda başka bir çocuk tarafından da gerçekleştirilebilir. Cinsel istismar cinsellik içeren konuşmalar ve teşhircilik gibi fiziksel teması içermeyen durumlarla birlikte, çocuğun cinsel organlarına dokunma, çocuğa cinsel organ yoluyla sürtünme, oral yolla birliktelik ya da cinsel penetrasyon olarak da gerçekleşebilir (140).

Yapılan çalışmalarla cinsel istismarın daha çok aile içinde olduğu bilgisi dikkat çekici hale gelmiştir. Cinsel tacizin, özellikle 3 ve 5 yaş aralığındaki çocuklarda daha çok olduğu araştırmalarla gösterilmiştir (141).

Çocukluk çağında cinsel istismara uğramanın duygusal ve sosyal açıdan sonuçlarını araştıran 41 makale incelenmiş ve sonuç olarak madde ve alkol kötüye kullanımı, riskli cinsel davranışlar, kaçma gibi davranış problemlerinin, TSSB, MDB gibi psikiyatrik bozuklukların ve intihara kadar giden süreçlerin bu grupta daha sık karşımıza çıktığı belirtilmiştir (142).

Cinsel istismarın genelde uzun yıllar süren bir durum olduğu, ancak çoğu zaman gizli tutulduğu bilinmektedir. Vakaların yalnızca %15 gibi düşük bir oranda cinsel istismarı bildirdiği düşünülmektedir. Cinsel istismarın yaygınlığı konusundaki çalışmalar farklı sonuçlar sunmaktadır (kadınlar için %6-62, erkekler için %3-39). (143).

2.2.3. Çocukluk Çağı Travmaları ve MDB ilişkisi

Çocukluk döneminde bakım veren kişiler tarafından çocuğun duygusal ve fiziksel gereksinimlerinin yeterli düzeyde karşılanmaması, kişinin tüm yaşamı boyunca ortaya çıkabilecek psikopatolojiler için önemli bir risk oluşturmaktadır. Olağan savunma düzenekleri ve baş etme yöntemleri ile üstesinden gelinemeyecek

düzeyde ağır ve stres boyutlarını aşan sarsıcı yaşantılar, kişinin ruhsal yapısı üzerine bir takım özgül etkiler bırakır (144).

Erken yaşam stresi yaşayan bireyler bu süreçleri sadece daha yüksek yoğunlukta yaşamakla kalmaz, aynı zamanda bu kişiler günlük olayları diğerlerine göre daha sık bir şekilde stresör olarak değerlendirirler (145).

Buna ek olarak, çocuklukta istismar öyküsü olanlar kişiler, olmayan bireylere kıyasla belirsiz olayları kendilerini tehdit edici bir durum olarak algırlar (145).

2017 yılında 91 majör depresyon hastası, 40 sağlıklı kontrol ile yapılan hafıza, işlem hızı ve yürütücü işlevleri değerlendiren bir nöropsikoloji çalışmasında, çocukluk çağı travmaları araştırılması sonucunda MDB olan hastaların, sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde daha fazla travmaya sahip olduğu ve bu kişilerin daha çok sayıda duygusal istismar, duygusal ihmal ve fiziksel ihmal bildirimlerinin olduğu tespit edilmiştir.

Aynı çalışmada majör depresyonlu hastalarda daha fazla sayıda çocukluk çağı olumsuzluklarının olmasının genel bilgiyi, işlem hızını, yürütücü işlevleri etkilediği, fiziksel istismar ve ihmalin sözel öğrenme eksiklikleri ve daha zayıf yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu bulunmuştur (146).

Olumsuz çocukluk deneyimlerinin yetişkinlikte kronik ağrı ve majör depresyon üzerindeki etkisi araştıran 2023 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise nörogörüntüleme verilerinin tespitinden sonra, bu komorbiditelerle ilişkili önemli beyin bölgelerini belirlemek için aktivasyon olasılığı tahmini meta-analizleri yapılmış, çalışmaya uygun olan ve dahil edilen gruplarda olumsuz çocukluk deneyimlerine maruz kalan majör depresif bozukluk hastalarında superior frontal, hipokampus, lingual girus, insula, putamen, superior temporal, inferior temporal girus ve anterior serebellumda fonksiyonel ve yapısal beyin anormallikleri belirlenmiştir.

Ek olarak, MDB veya kronik ağrısı olan kişilerde ve singulat girus, alt pariyetal lob ve precuneusta görev tabanlı fonksiyonel MR çalışmalarında olumsuz çocukluk deneyimlerine maruz kalan hastalarda beyin işlevi anormallikleri belirlenmiştir. Bu veriler ışığında olumsuz çocukluk deneyimlerine maruz kalmanın, olumsuz çocukluk

deneyimleri olmayanlara kıyasla majör depresif bozukluk veya kronik ağrısı olan erişkinlerde farklı işlevsel ve yapısal beyin değişikliklerine neden olabileceği düşünülmüştür (147).

Yine yetişkinlerde depresif bozuklukların başlamasında risk faktörü olarak çocukluk çağı travmalarının etkili rolünü değerlendirmek amacıyla 2015 yılında yapılan başka bir meta analiz çalışmasında ihmal ve duygusal istismarın depresyonla önemli ölçüde ilişkili olduğu, aile içi cinsel, fiziksel istismar veya şiddetin, ruhsal rahatsızlık için spesifik olmayan risk faktörlerinden olabileceği tespit edilmiştir (148).

2.3. İNSÜLİN DİRENCİ VE DİYABETES MELLİTUS

2.3.1. İnsülin Direnci ve Diyabetes Mellitus Tanımı, Önemi, Epidemiyolojisi

Diyabetes Mellitus, insülin salımının total veya parsiyel yetmezliği veya insülinin dokulara etkisizliği nedeniyle oluşan kan glukoz değeri ve glukagon hormon artışı ile karakterize akut ve kronik komplikasyonlara yol açan bir sendromdur.

Diyabetes mellitusta protein, lipid ve karbonhidrat metabolizması etkilenmekte başlıca sinir, böbrek ve göz gibi organlarda birtakım komplikasyonlar oluşmaktadır. Diyabetes mellitus bu sebeple yaşam boyu takibi gereken kronik bir hastalıktır.

Polidipsi, poliüri, polifaji gibi klasik semptomlar ile kendini gösterir. Bazen de direk olarak kendini diyabetik retinopati, nöropati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ile ve ya koroner arter hastalığı, SVO, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlarla gösterebilir (149) (150).

DM prevalansı giderek artan, dünya çapında önemli bir sorun haline gelmiş sosyoekonomik durumdan bağımsız bir toplum sağlığı problemidir. Son 20 yılda 20-79 yaşları arası bireylerde DM'nin tahmini görülme sıklığı yaklaşık iki katına çıkmıştır.

IDF Diyabet Atlası (2021), yetişkin nüfusun (20-79 yaş) %10,5'inin diyabet hastası olduğunu ve neredeyse yarısının bu durumla yaşadıklarının farkında olmadığını bildirmektedir (151).

DM'li bireylerin sayısı; 2000 yılındaki dünya nüfusunun %4.6'sından (151 milyon), Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2019 kayıtlarına göre dünya nüfusunun %9.4'ü olan 463 milyona ulaşmıştır. Gereken önlemler alınmadığında DM'li insan sayısının 2030 yılında 578 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bununla beraber IDF projeksiyonlarına göre 2045 yılına kadar, 8 yetiştikten 1'inin (yaklaşık 783 milyon kişinin) bugünkü rakamlara göre %46'lık bir artışla diabetes mellitus ile yaşayacağı öngörülmektedir (152).

Yalnızca tüm yaş gruplarında standardize edilmiş uluslararası tip 2 diyabet oranlarına bakıldığında erkeklerde kadınlardan biraz daha yüksek tip 2 diyabet prevalansı olduğu belirtilmektedir. IDF 2018 atlasına göre, 2017 yılında 221 milyon erkek ve 204 milyon kadının tip 2 diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir(153).

2.3.2. İnsülin Direncinin Oluşum Mekanizmaları ve Tanı Ölçütleri

Fizyolojik olarak, tüm vücut düzeyinde, insülinin eylemleri diğer hormonların etkileşiminden etkilenir. İnsülin, tokluk durumunda metabolik süreçleri yönlendiren baskın hormon olmasına rağmen, büyüme hormonu ve IGF-1 ile uyum içinde hareket eder; diğer uyarıların yanı sıra insüline yanıt olarak büyüme hormonu salgılanarak insülin kaynaklı hipoglisemiye önler. Diğer karşı düzenleyici hormonlar arasında glukagon, glukokortikoidler ve katekolaminler bulunur. Bu hormonlar, açlık durumunda metabolik süreçleri yönlendirir. Glukagon glikojenolizi, glukoneogenezi ve ketogenezi teşvik eder. İnsülinin glukagonlara oranı, ilgili enzimlerin fosforilasyon veya defosforilasyon derecesini belirler (154).

İnsülin rezistansı, insülinin pankreastan sekresyonundan başlayıp, etki edeceği hücreye kadarki basamaklarda meydana gelen değişiklikler sonucu gelişmektedir. İnsüline karşı biyolojik yanıt insülinin mitojenik ve metabolik etkilerini de içine almaktadır. Endojen ya da eksojen insüline karşı bozulmuş biyolojik cevap vardır (155).

İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin kaybolması veya azalması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperinsülinemi ve hiperglisemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur. Bununla birlikte insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşumu ile karaciğer kaynaklı glukoz yapımı artar. Kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır. Bireyler ancak fazla miktarda insülin ile normal karbonhidrat metabolizmasını idame ettirebilmektedir. Pankreasta bir bozukluk olmadığı sürece kompensatuvar hiperinsülinemi ile normal karbonhidrat metabolizması bir süre daha idame ettirilir. Normal glukoz metabolizmasının olduğu dönemde pankreas fazla miktarda insülin sekrete ederek dengeyi sağlamaya çalışır.

2.3.2.1. İnsülin Direnci ile İlişkili Klinik Patolojiler

İnsülin yüksekliği; trigliserid düzeylerinin artışına, yüksek miktarda çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezine, pıhtılaşma bozukluklarına, vasküler direnç oluşumuna, steroid hormon seviyelerinde değişikliklere, periferik kan dolaşımında bozukluklara ve kilo alımına sebep olur. Ayrıca insülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olayları ve ateroskleroz gelişimini etkilemektedir (156).

Metabolik Sendrom ve T2DM ise, insülin direnci ile ilişkili en yaygın klinik sendromlardır. Diğerleri arasında hipertansiyon, PCOS, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, belirli kanser türleri yer alır. İnsülin direncinin ikincil bir fenomen olduğu nispeten yaygın durumlar da vardır; bunlar arasında karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği, gebelik, hipertiroidizm, Cushing hastalığı ve Cushing sendromunun yanı sıra daha az yaygın olan akromegali ve feokromositoma yer alır. Bunların birçoğunda insülin direnci, karşı, düzenleyici hormonların artan üretimine bağlıdır (157).

2.3.2.2. İnsülin Direnci Ölçümü

İnsülin Direnci Ölçüm Teknikleri İnsülin, glukoz ve C peptid oranları, klinik kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren toplum çalışmalarında, hastalardan elde edilen, açlık insülin, C-peptid ve glukoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin

direnci hakkında fikir edinilebilir. Oranlar, periferik insülin direnci ölçümünde, altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT) ile karşılaştırıldığında güçlü bir korelasyon gösterir.

İnsülin (pM)/glisemi oranı (pM) >22 veya Glisemi (mg/dl)/insülin (mU/ml) oran 0,1 bulunması, hastada periferik insülin direnci olduğunu göstermektedir.

İnsülin tolerans testi (GTT): 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp, 0,05-0,1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin intravenöz olarak verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı Least Square Analysis yöntemi ile bulunur (159).

Homeostasis Model Assesment (HOMA): Bireylerden alınan, glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımı ile beta hücre sekreyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlayan bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası alınan kan örneklerinde, glukoz mmol/litre, insülin mU/ml birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarda beta hücre fonksiyonlarında azalma (%B) ve insülin direnci (R) hakkında bilgi vermektedir (158).

Kantitatif İnsülin Direnci Ölçüm Yolları (158)

QUICKI-(Quantitative Insulin Check Index) = $1 / \{ \log[\text{İnsülin}(\mu\text{U/mL})] + \log[\text{Glukoz}(\text{mg/dL})] \}$ HOMA IR-(Homeostatis model assesment for insulin resistance) = $[\text{İnsülin}(\mu\text{U/mL}) \times \text{Glukoz}(\text{mg/dL})] / 405$

HOMA B-(Homeoastatis model assesment for beta cell function) = $\% \{ [360 \times \text{İnsülin}(\mu\text{U/mL})] / [\text{Glukoz}(\text{mg/dL})^3] \}$

2.3.2.3. İnsülin direnci ve Tip 2 Diyabetes Mellitus Oluşumu

İnsülin tahlillerinin 1960'ların sonunda geniş çapta elde edilebilir hale gelmesinden sonra, tip 2 diyabeti olan hastaların normal veya yüksek plazma insülin seviyelerine sahip olduğu doğrulanmıştır. İnsülin direncinin, 1970'lerin başında T2DM'nin karakteristik bir özelliği olduğu bildirilmiştir. β hücrelerinin hakim insülin

direncini yeterli hiperinsülinemi ile kompanse etme konusundaki ilerleyici yetersizliği, bu bozukluğun klinik başlangıcının habercisidir (159).

İkiz çalışmaları ve bağlantı analizleri, tip 2 diyabetin gelişimindeki güçlü bir genetik bileşenle tutarlı olsa da, birkaç on yıllık araştırma, vakaların çoğunda baskın bir genetik anormalliği belirleyememiştir (157).

Bu sebeple T2DM'nin etiolojisinin poligenik olduğu ve bu temel yatkınlığın üzerine çevresel faktörlerin bindiği düşünülmektedir.

İnsülin direnci tipik olarak diyabet gelişiminden önce gelmektedir. Bozukluğun morbiditesi, hem hipergliseminin ciddiyeti hem de insülin direncinin kendisinin metabolik sonuçları ile ilgilidir. İnsülin etkisindeki birincil kusurlar, insülin aracılı glikoz taşınmasına neden olan bozulmuş GLUT 4 translokasyonu ile kas hücreleri ve adipositlerde görünmektedir (160).

Telafi edici hiperinsülinemi başlangıçta gelişir, ancak insülin sekresyonunun ilk fazı hastalığın erken döneminde kaybolur. Hamilelik, kilo alımı, fiziksel hareketsizlik ve ilaçlar gibi ek çevresel ve fizyolojik stresler insülin direncini kötüleştirebilir. β hücreleri hakim olan insülin direncini kompanse edemedikçe, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet gelişir. Glikoz seviyeleri yükseldikçe, β hücre fonksiyonu daha da kötüleşir, glukozu karşı azalan hassasiyet ve kötüleşen hiperglisemi ile diyabetik hastalarda pankreatik adacık hücre kütesinin boyutunun küçüldüğü rapor edilmiştir. Bununla beraber adacık hücre kütesinin korunmasında humoral ve endokrin faktörler önemli olabilmektedir (161).

Tip 2 diyabetin çoğu formunun aksine, Genç Olgunlukta Başlayan diyabet (MODY) genetik temeli iyi karakterize edilmiştir ve glukokinazdaki, dolayısıyla hücre içi glikoz taşınmasındaki kusurlarla ilgilidir (157).

2.3.3. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Kronik Dönem Komplikasyonları

Yetişkinlerde en çok görülen Diabetes Mellitus türüdür. Tip 2 diyabet; insüline bağımlı olmayan diyabet olarak da isimlendirilmekte ve grubun çoğunluğunu (%90) oluşturmaktadır. Genelde 30-50 yaş arasında ortaya çıkmakta ve yaş ile birlikte

görölme sıklığı artmaktadır. İnsülin salınımında bozulma, periferde insülin direnci ve karaciğerde glukoneogenez artışı patofizyolojideki karakteristik özelliklerdir (162) (163).

Yüksek kan şekeri seviyeleri ve tedavi edilmemiş diyabet birçok komplikasyona neden olmaktadır. Akut komplikasyonlar arasında diyabetik ketoasidoz ve ketotik olmayan hiperosmolar koma yer alır. Ciddi uzun vadeli komplikasyonlar arasında kalp rahatsızlıkları, inme, böbrek yetmezliği, ayak ülserleri ve göz patolojileri yer alır. Uzun vadeli komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler başlıklar altında sınıflandırılır (164).

2.3.3.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar büyük damarlarda meydana gelen değişiklikler sonucunda ortaya çıkar. Bunlar koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığıdır.

2.3.3.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Hiperglisemiye kronik süreçlerde maruz kalma, mikro damar sistemini etkiler ve sonunda yaşam kalitesi ve genel yaşam beklentisi üzerinde etkisi olan diyabetik nefropati, retinopati ve nöropatiye yol açar. Cinsel işlev bozukluğu, endotelial işlev bozukluğundan kaynaklanan karmaşık bir patogenez ile T2DM'nin sıklıkla gözden kaçan bir mikrovasküler komplikasyonudur (165).

2.3.4. İnsulin direnci, Tip2 Diyabetes Mellitus ve Major Depresif Bozukluk İlişkisi

Diyabetes mellituslu kişilerde depresyon görülme ihtimali normal popülasyona göre iki ila üç kat daha fazladır, bununla birlikte bu komorbiditenin teşhis oranı ise oldukça düşüktür.

Son dönemde yapılan çalışmalar ile depresyon ve diyabet arasındaki bağlantıları göstermek, diyabetik hastalarda depresyonu tanımlamanın önemine dikkat çekmek ve her iki hastalığı birlikte ele almanın yollarını belirlemek amaçlanmaktadır. Stres ve inflamasyon gibi olası ortak patofizyolojik mekanizmalar

açıklanırken, her iki hastalığın sonuçlarını iyileştirmek için diyabet ve depresyonun ortak kökenlerinin anlaşılması amaçlanmaktadır (3).

Depresyon, tip 2 diyabet riskini artıran kötü sağlık davranışlarıyla (ör. sigara içmek, fiziksel hareketsizlik, kalori alımı) ilişkilidir (166).

Depresyon aynı zamanda merkezi obezite ve potansiyel olarak bozulmuş glikoz toleransı ile de ilişkilidir (167).

Diyabet, bu teşhisi almayla ilişkili tehdit ve kayıp duygusu ve zayıflatıcı komplikasyonların gelişmesini önlemek için gerekli olan önemli yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle depresyon riskini artırabilir. Ayrıca araştırmalar, geç yaşam depresyonunun diyabet de dahil olmak üzere vasküler hastalık öyküsü ile ilişkili olduğunu göstermektedir (168).

Bununla beraber diyabetin psikolojik yükü depresyona katkı sağlasa da bu açıklamalar bu iki durum arasındaki ilişkiyi net olarak açıklamamaktadır. Her iki durum da hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen aktivasyonu, inflamasyon, uyku bozukluğu, aktif olmayan yaşam tarzı, sempatoadrenal sistem ve proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu, kötü beslenme alışkanlıkları ve çevresel, kültürel risk faktörleri gibi altta yatan ortak biyolojik ve davranışsal mekanizmalar tarafından yönlendirilebilir. Günümüzde etkili tanı yöntemleri mevcut olmasına rağmen, diyabetli kişilerde depresyon sıklıkla gözden kaçmaktadır. Hem psikolojik müdahaleler hem de farmakolojik tedaviler diyabetli kişilerde depresif semptomların tedavisinde etkilidir, ancak glisemik kontrol üzerinde karışık bir etkileri vardır (169) (170).

Özetle, kanıtlar bu koşullar arasındaki maruz kalma sonuç ilişkisinin çift yönlü olduğunu ve yaşam boyunca değişebileceğini göstermektedir (168).

Diyabet ve depresyon komorbiditesini araştıran 5 yıllık bir takip çalışmasında diyabetli hastalarda eşlik eden depresyonun, artan tıbbi semptom yükü, ek işlevsellik kaybı, zayıf kişisel bakım, artmış makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon riski, daha yüksek tıbbi maliyetler ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (171).

2004 yılında yapılan başka bir çalışmada ise depresyon ve diyabet komorbiditesi olan hastaların yaklaşık %70'inde 2 yıl veya daha fazla sürede depresif belirtilerin devam ettiği tespit edilmiştir (171).

Özetle hareketsiz yaşam ve bununla beraber artan obezite, yaşlanan nüfus da dahil olmak üzere çeşitli faktörler, tip 2 diyabet insidansında artışa katkıda bulunur. Her iki durumda da hastaların yaklaşık üçte ikisinde tanı ve tedavideki eksikliklere rağmen, depresyon sıklıkla diyabetle komorbid olarak ortaya çıkar ve bu kişilerde depresyonun seyri kronik ve daha şiddetlidir. Diyabet ve depresyonu olan hastaların %80'e varan bir kısmında, 5 yıllık bir süre içinde depresif belirtiler nüksetmektedir. Depresyon, diyet kısıtlamaları, ilaç uyumu ve kan şekeri izleme dahil olmak üzere diyabetin kendi kendine bakımına uymama ile ilişkilidir ve bu da daha kötü genel klinik sonuçlara yol açmaktadır (172).

Bu bilgiler ışığında depresyon ve diyabet komorbiditesi olan kişiler için en uygun tıbbi ve psikiyatrik sonuçları elde etmek için erken tanı, tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine, diyabet öncesi görülen insülin direnci aşamasının tespit edilme sıklığının arttırılmasına ve multidisipliner bir ekibi içeren net bakım yollarına ihtiyaç olduğu görülmektedir (169).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA EVRENİ, ÖRNEKLEM SEÇİMİ, ÇALIŞILACAK VERİLER

Bu araştırma için Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.05.2023 tarihinde 23/208 karar sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır.

Çalışmamız, ilk atak MDB hastalarında hastalık şiddeti ile çocukluk çağı travmaları ve insülin direnci arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla yapılan tanımlayıcı kesitsel bir araştırmadır.

Araştırmanın Mayıs 2023-Ekim 2023 tarihleri arasında yapılması planlanmıştır. Araştırmaya bu tarihlerde hastaneye başvuru yapan, DSM-5 tanı kriterlerine göre ilk kez MDB tanısı almış daha önce herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı ve diyabet tanısı olmayan 81 hasta ile yaş, cinsiyet ve BKİ benzerliği göz önünde bulundurularak seçilen 78 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 159 kişi alınmıştır. Şahıslar araştırmaya dahil edilmeden önce araştırma hakkında sözlü olarak bilgilendirilmişlerdir ve aydınlatılmış onam formunu kendileri okuyarak imzalamışlardır.

Çalışmanın amaçları doğrultusunda hastaları değerlendirmek için, poliklinik şartlarında hastalara araştırmacı tarafından hazırlanan Sosyodemografik Veri Formu, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) ve Çocukluk Çağı Ruhsal Travma ölçeği (CTQ) uygulanmıştır.

Sosyodemografik veri formu, HAM-D ve HAM-A hekim tarafından görüşme esnasında doldurulmuştur. Katılımcılar Çocukluk Çağı Ruhsal Travma ölçeğini ise kendileri doldurmuştur. Çalışmanın amaçları doğrultusunda hasta grubunun açlık kan glukozu ve açlık insülin değerlerine bakılmış, HOMA-IR skorları ve boy, kilo ölçümleri yapılarak beden kitle indeksleri hesaplanmıştır.

Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülere ise Sosyodemografik Veri Formu, Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeği, HAM-D uygulanmıştır. Sağlıklı kontrol

grubundaki katılımcılar Sosyodemografik veri formunu ve Çocukluk Çağı Ruhsal Travma ölçeğini kendileri doldurmuşlardır. Kontrol grubundaki bireylerin, açlık kan glukozu ve insülin değerlerine bakılmış, HOMA-IR skorları ve boy, kilo ölçümleri yapılarak beden kitle indeksleri hesaplanmıştır.

Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük olmak,
2. DSM-V'e göre psikiyatrik değerlendirmede ilk kez MDB tanısı almış olmak,
3. Daha önce psikiyatrik bir hastalık nedeniyle farmakoterapi veya psikoterapi almamış olmak,
4. Bilişsel bozulmaya sebep olabilecek herhangi bir hastalığın bulunmaması (demans, zeka geriliği, deliryum vb. gibi)
5. Okuma, yazma biliyor olmak,
6. Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını ya da endokrin sistemi etkileyebilecek daha önceden tanımlanmış herhangi bir metabolik rahatsızlığın olmaması,
7. Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmek,

Araştırmaya alınmama kriterleri;

1. Ölçekleri doldurabilecek seviyede eğitimi olmayanlar,
2. Araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılamayanlar

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada planlanan bağımsız örneklem t testi ve korelasyon analizleri göz önünde bulundurularak %95 güç ve 0,30 etki büyüklüğü düzeyinde çalışmaya dahil edilen 145 hastanın toplamda evreni temsil edebileceği ön görülmüştür. Çalışmada

$n_1=81$ hasta ve $n_2=78$ kontrol grubu olmak üzere toplam 159 hasta üzerinden yürütülmüştür. $p<0.05$ değerleri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmaya katılmış kişilerin sosyodemografik verilerinin saptanıp toplayabilmesi amacıyla, araştırmacı tarafından hazırlanan formda; katılımcıların yaş, cinsiyet ve eğitim durumu, medeni hali, gelir durumu, fiziksel veya ruhsal hastalık öyküsü, sigara-madde-alkol kullanımı, psikiyatrik soy geçmiş, intihar öyküsü ile ilgili sorular yer almaktadır. Çalışmada kullanılan bu form EK-3'te yer almaktadır.

3.3.2. Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (CTQ-28)

Ölçek ilk olarak, Bernstein ve arkadaşları tarafından, 18 yaş öncesi çocukluk ve ergenlik dönemi travmalarını tarama amacıyla geliştirilmiş olup 2012 yılında; Prof. Dr. Vedat Şar ve Prof. Dr. Erdinç Öztürk tarafından geçerlik, güvenilirlik çalışması yapılmış ve Türkçeye çevrilmiştir. 28 maddeden oluşan bu ölçek 5'li likert tipinde olup fiziksel ihmal, duygusal ihmal, fiziksel istismar, duygusal istismar, cinsel istismar ve travmayı küçümsemeyi ölçülmektedir.

Her alt grupta elde edilen yüksek puanlar, çocukluk veya ergenlikte o türde bir kötüye kullanımın olası mevcudiyetini belirtmektedir. Alt grup puanları 5-25 puan arasında olup, toplam puan 25-125 arasındadır. Toplam puanın yüksekliği, çocukluk çağı travmaları seviyesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu alt grupların haricinde, travma inkar ölçümü için kullanılan, yanıltıcı özellikte 3 adet minimizasyon sorusu da bulunmaktadır (173) (174). Çalışmada kullanılan bu form EK-6'da yer almaktadır.

3.3.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

1986 yılında Hamilton tarafından depresyon tanısı almış hastalarda depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Bu ölçek tanı koydurucu olmayıp, tanıyı desteklemek,

hastaların çökkünlük şiddetini ve düzeyini ölçmek amacıyla en sık kullanılan değerlendirme yöntemlerindendir. Hamilton tarafından 17 itemli olarak geliştirilen ölçeğe, sonraki yıllarda bazı itemler eklenerek 21 ve 24 itemli ölçekler oluşturulmuştur. Ölçeğin kilo kaybı, içgörü, somatik belirtiler, uykuya dalmakta güçlük, uykudan gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, genital belirtiler ile ilgili maddelerine 0 ile 2 puan arasında bir değer verilirken, diğer maddelerine 0 ile 4 puan arasında bir değer verilir, toplam puan ise 0 ile 53 arasında değişmektedir. Ölçek, depresif mizaç, intihar, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi belirtileri değerlendirmektedir. Bu araştırmada ölçeğin 17 soruluk formu kullanılmış olup, bu ölçek görüşmeci tarafından doldurulmuştur. Ölçeğin toplam puanının; $7 \geq$ olması çökkünlük olmadığını, 8 ile 13 puan arasında hafif şiddette çökkünlüğü, 14 ile 18 puan arası olması orta şiddette çökkünlüğü, 19 ile 22 arasında olması şiddetli çökkünlüğü, $23 \leq$ olması çok şiddetli çökkünlüğü göstermektedir.

Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır (175). Çalışmada kullanılan bu form EK-4'te yer almaktadır.

3.3.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

Hastalardaki bunalının belirti kümesini, düzeyini ve şiddetindeki değişimi değerlendirmek amacıyla Hamilton tarafından geliştirilmiş bir ölçektir. Ölçek hem fiziksel hem de ruhsal bunalı belirtilerini sorgulamakta olup, görüşmeci tarafından uygulanan toplam 13 madde içermektedir. Her madde için 0 ile 4 arasında bir puan verilir, toplam skor 0 ile 56 puan arasında değişen bir değerdir. Ölçekteki 1, 2, 3, 5 ve 6. maddeler psişik, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ve 13. maddeler ise somatik bunalıyı değerlendirmek amacıyla sorulur. Toplam puan arttıkça, bunalının düzeyinin arttığı ifade edilmektedir. Ölçeğin toplam puanının; $4 \geq$ olması normal olduğu, 5-17 puan arasında olması hafif şiddette, 18-24 orta şiddette, 25 üzerinde olması ise şiddetli ve ağır derecede bunalıyı gösterdiği söylenmektedir (176) (177).

Yazıcı ve ark. tarafından 1998 yılında ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (178). Çalışmada kullanılan bu form EK-5'te yer almaktadır.

3.3.5. Beden Kitle İndeksi Ölçümü ve HOMA-IR Skoru Hesaplaması

Vücut kitle indeksi veya BMI, herhangi bir yaştaki kadın ve erkeklerde vücut yağını tahmin etmek için bir kişinin ağırlığını ve boyunu kullanan istatistiksel bir indekstir. 19.yyda Adolphe Quetelet tarafından geliştirilmiştir (179).

1970'lerde ve özellikle Yedi Ülke çalışmasının verilerine ve raporuna dayanarak, araştırmacılar BMI'nin adipozite ve aşırı kilo ile ilgili sorunlar için iyi bir vekil gibi görüldüğünü fark etmişlerdir.

Bir kişinin ağırlığının kilogram cinsinden boyuna bölünmesiyle, metre kare cinsinden veya $BMI = \text{ağırlık (kg cinsinden)} / \text{boy}^2 (\text{m}^2 \text{ cinsinden})$ alınarak hesaplanır. Bu denklemden üretilen sayı, sonrasında bireyin BMI numarasını ifade eder. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) artık bir kişiyi geleneksel boy-ağırlık çizelgeleri yerine zayıf, normal kilolu, fazla kilolu veya obez olarak tanımlamak için BMI'yi kullanmaktadır.

- Ciddi derecede zayıf - BMI 16,5 kg/m²'den az
- Zayıf - VKİ 18,5 kg/m²'nin altında
- Normal ağırlık - BMI 18,5 ila 24,9 kg/m²'den büyük veya buna eşit
- Fazla kilolu – BMI 25 ila 29,9 kg/m² veya daha büyük
- Obezite – BMI 30 kg/m²'den büyük veya eşit
 - Obezite sınıfı I – BMI 30 ila 34,9 kg/m²
 - Obezite sınıfı II – BMI 35 ila 39,9 kg/m²
 - Obezite sınıfı III – BMI 40 kg/m²'den büyük veya buna eşit (şiddetli, aşırı veya masif obezite olarak da adlandırılır)
- Asya ve Güney Asya nüfusu
 - Fazla kilolu - BMI 23 ve 24,9 kg/m² arasında
 - Obezite - BMI 25 kg/m²'den büyük

- Araştırmadaki hasta ve kontrol gruplarının vücut kitle indeksleri; kilonun, boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır ve kg/m² olarak ifade edilmiştir (180).

HOMA-IR, insülin direncinin vekil bir indeksi olarak kabul edilir, daha invaziv insülin direnci ölçümlerinin engelleyici olduğu epidemiyolojik çalışmalarda kullanım için uygundur. Revize edilmiş HOMA-IR, bir bilgisayar algoritmasından türetilmiştir, hepatik ve periferik glikoz direncindeki varyasyonları açıklar ve şu anda mevcut olan insülin testlerine göre kalibre edilmiştir. Daha yüksek HOMA-IR değerleri, azalmış insülin duyarlılığını veya insülin direncini gösterir (181).

Çalışmamızda HOMA-IR indeksi (İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi) $[\text{İnsülin}(\mu\text{U/mL}) \times \text{Glukoz}(\text{mg/dL})] / 405$ formülü kullanılarak her hasta için ayrı bir şekilde hesaplanmıştır ve HOMA-IR ≥ 2.5 üzerindeki değerler insülin direnci olarak değerlendirilmiştir (182).

4. BULGULAR

4.1. VERİ ANALİZİ YÖNTEMLERİ

Veri analizinde; Tanımlayıcı istatistikler için ortalama değerler ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Hastaların demografik ve diğer özelliklerine göre grup dağılımlarının incelenmesinde ki-kare testi uygulanmıştır. Ölçek puanlarının hasta ve kontrol gruplarındaki farklılığının incelenmesinde ise bağımsız örneklem t kullanılmıştır. Ölçeklerin arasındaki ilişkilerin tespit edilmesi için Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Boyutlar arasındaki ilişkilerin analizlerinde 0,05 düzeyinden küçük olasılık değerleri (p) anlamlı olarak kabul edilmiştir. Veriler SPSS 20.0 ile analiz edilerek yorumlanmıştır.

4.2. TABLOLAR

Tablo 1: Gruplara göre sosyodemografik özelliklerin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

		Grup				P
		Hasta		Kontrol		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	19	23,8%	18	23,7%	0,92
	Kadın	61	76,3%	58	76,3%	
Eğitim	İlköğretim	32	40,0%	4	5,3%	0,01*
	Lise	30	37,5%	9	11,8%	
	Üniversite	18	22,5%	63	82,9%	
Medeni Durum	Evli	40	50,0%	29	38,2%	0,03*
	Bekar	40	50,0%	47	61,8%	
Herhangi bir işte çalışma durumu	Evet	29	36,3%	59	77,6%	0,01*
	Hayır	51	63,8%	17	22,4%	
Ekonomik Durumunuzu nasıl değerlendiriyorsunuz?	Düşük	7	8,8%	1	1,3%	0,09
	Orta	31	38,8%	12	15,8%	
	Yüksek	42	52,5%	63	82,9%	
Sigara kullanım öyküsü	Evet	31	38,8%	19	25,0%	0,03*
	Hayır	49	61,3%	57	75,0%	
Alkol kullanımı öyküsü	Hiç	66	82,5%	48	63,2%	0,74
	Nadir	12	15,0%	13	17,1%	
	Arasına	2	2,5%	13	17,1%	
	Sık sık	0	0,0%	2	2,6%	
Daha önce herhangi bir ruhsal hastalık geçirmiş miydiniz?	Hayır	77	96,3%	76	100,0%	0,81
	Evet	3	3,8%	0	0,0%	

** ki-kare analiz yapılmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Tablo 1 incelendiğinde katılımcıların cinsiyetlerinin hasta ve kontrol gruplarında farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür ($p=0,92$).

Eğitim düzeylerinin çalışma gruplarına göre farklı olduğu, hasta grubunun daha yüksek oranda ilköğretim ve lise, kontrol grubunun ise daha yüksek oranda lisans düzeyinde eğitime sahip olduğu görülmüştür ($p=0,01$).

Medeni durumlara göre çalışma gruplarının farklı olduğu, hasta grubunun daha yüksek düzeylerde evli, kontrol grubunun ise daha yüksek düzeyde bekar bireylerden oluştuğu olduğu görülmüştür ($p=0,03$).

Gruplara göre aktif olarak gelir getirici bir işte çalışma durumlarının farklı olduğu, kontrol grubunda aktif olarak çalışan bireylerin oranlarının daha yüksek olduğu ifade edilebilir ($p=0,01$).

Katılımcıların ekonomik düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarında farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür ($p=0,09$).

Sigara kullanma durumlarının hasta grubunda daha yüksek oranlarda olduğu görülmüştür ($p=0,03$).

Alkol kullanma oranlarının hasta ve kontrol grubunda farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür ($p=0,74$).

Gruplara göre geçmiş ruhsal rahatsızlık öyküsü oranlarının hasta ve kontrol grubunda farklı olmadığı görülmüştür ($p=0,81$).

Tablo 2: Gruplara göre psikiyatrik özelliklerin incelenmesi

		Grup				p
		Hasta		Kontrol		
		n	%	n	%	
Kronik bir rahatsızlık öyküsü	Evet	32	40,0%	11	14,5%	0,01*
	Hayır	48	60,0%	65	85,5%	
Halen psikiyatrik tedavi alıyor musunuz?	Evet	0	0,0%	0	0,0%	
	Hayır	80	100,0%	76	100,0%	
Ailenizde depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk vb psikiyatrik hastalığı olan var mı?	Evet	29	36,3%	15	19,7%	0,01*
	Hayır	51	63,8%	61	80,3%	
Son bir yıl içinde sizi derinden sarsan herhangi bir travmatik olay (trafik kazası, deprem, sel, taciz, ağır hastalık vb.) yaşadınız mı?	Evet	30	37,5%	16	21,1%	0,03*
	Hayır	50	62,5%	60	78,9%	
Daha önce öz kıyım (intihar) girişimi oldu mu?	Evet	12	15,0%	1	1,3%	0,04*
	Hayır	68	85,0%	75	98,7%	

** ki-kare analiz yapılmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Tablo 2’de kronik bir rahatsızlığa sahip olma oranlarının kontrol grubunda düşük, hasta grubunda ise daha yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür (p=0,01).

Ailede depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk veya psikiyatrik hastalığı olma oranlarının kontrol grubunda düşük, hasta grubunda ise daha yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür (p=0,01).

Son bir yıl içinde katılımcıları derinden sarsan herhangi bir travmatik olay yaşama oranlarının hasta grubunda daha yüksek oranda olduğu görülmüştür(p=0,03).

Daha önce intihar girişiminde bulunma oranlarının hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğu görülmüştür(p=0,04).

Tablo 3: Cinsiyet ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Cinsiyet		p
	Erkek X±s.s.	Kadın X±s.s.	
HAM-D skoru	15,32±3,92	16,43±4,11	0,38
HAM-A skoru	16,26±5,46	17,44±6,11	0,20
Duygusal istismar	1,7±0,78	1,75±0,9	0,28
Fiziksel istismar	1,07±0,19	1,23±0,51	0,02*
Fiziksel ihmal	2,18±0,44	1,80±0,32	0,04*
Duygusal ihmal	3,16±0,44	3,14±0,46	0,42
Cinsel istismar	1,2±0,35	1,29±0,54	0,45

*0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

HAM-D skoru düzeylerinin cinsiyete göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,38).

HAM-A skoru düzeylerinin cinsiyete göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,20).

Duygusal istismar düzeylerinin cinsiyete göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,28).

Fiziksel istismar düzeylerinin cinsiyete göre anlamlı şekilde farklı olduğu görülmüştür. Kadın katılımcıların fiziksel istismar düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür(p=0,02).

Fiziksel ihmal düzeylerinin cinsiyete göre anlamlı şekilde farklı olduğu görülmüştür. Kadın katılımcıların fiziksel ihmal düzeylerinin erkeklere göre daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,04).

Duygusal ihmal düzeylerinin cinsiyete göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,42).

Cinsel istismar düzeylerinin cinsiyete göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,45).

Tablo 4: Eğitim düzeyi ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Eğitim			p
	İlköğretim X±s.s.	Lise X±s.s.	Üniversite X±s.s.	
HAM-D skoru	15,38±3,55	18,07±4,69	14,39±2,33	0,02*
HAM-A skoru	15,03±6,19	20,37±5,42	15,61±3,9	0,02*
Duygusal istismar	1,35±0,53	2,03±0,93	1,96±1,02	0,01*
Fiziksel istismar	1,14±0,3	1,35±0,66	1,03±0,1	0,03*
Fiziksel ihmal	1,94±0,35	1,96±0,39	1,83±0,32	0,44
Duygusal ihmal	3,16±0,4	3,11±0,5	3,18±0,48	0,54
Cinsel istismar	1,2±0,33	1,37±0,67	1,22±0,39	0,08

*0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

HAM-D skorlarının lise mezunu olan grupta anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,02).

HAM-A skorlarının lise mezunu olan grupta anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,02).

Duygusal istismar düzeylerinin lise mezunu olan grupta anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,01).

Fiziksel istismar düzeylerinin lise mezunu olan grupta anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,03).

Fiziksel ihmal düzeylerinin eğitim düzeylerine göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,44).

Duygusal ihmal düzeylerinin eğitim düzeylerine göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,54).

Cinsel istismar düzeylerinin eğitim düzeylerine göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,08).

Tablo 5: Medeni durum ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Medeni Durumunuz		p
	Evli X±s.s.	Bekar X±s.s.	
HAM-D skoru	15,58±3,53	16,75±4,51	0,29
HAM-A skoru	16,63±5,9	17,7±6,01	0,18
Duygusal istismar	1,83±0,59	2,05±1	0,06
Fiziksel istismar	1,17±0,36	1,23±0,54	0,63
Fiziksel ihmal	1,96±0,37	1,89±0,35	0,67
Duygusal ihmal	3,08±0,49	3,21±0,41	0,29
Cinsel istismar	1,21±0,34	1,34±0,62	0,24

*0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

HAM-D skoru düzeylerinin medeni duruma göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,29).

HAM-A skoru düzeylerinin medeni duruma göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,18).

Duygusal istismar düzeylerinin medeni duruma göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,06).

Fiziksel istismar düzeylerinin medeni duruma göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,63).

Fiziksel ihmal düzeylerinin medeni duruma göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,67).

Duygusal ihmal düzeylerinin medeni duruma göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,29).

Cinsel istismar düzeylerinin medeni duruma göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,24).

Tablo 6: Ekonomik durum ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Ekonomik Durumunuzu nasıl değerlendiriyorsunuz			p
	Düşük X±s.s.	Orta X±s.s.	Yüksek X±s.s.	
HAM-D skoru	15,71±5,47	16,58±4,5	15,93±3,53	0,33
HAM-A skoru	18±6,81	16,06±6,17	17,83±5,66	0,48
Duygusal istismar	2,25±1,46	1,57±0,7	1,78±0,85	0,15
Fiziksel istismar	1,49±0,88	1,16±0,3	1,17±0,46	0,11
Fiziksel ihmal	2,23±0,58	1,9±0,36	1,89±0,3	0,09
Duygusal ihmal	3,26±0,32	3,11±0,52	3,15±0,42	0,45
Cinsel istismar	1,03±0,08	1,24±0,39	1,33±0,59	0,15

HAM-D skoru düzeylerinin hastaların ekonomik düzeylerine göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,33).

HAM-A skoru düzeylerinin hastaların ekonomik düzeylerine göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,48).

Duygusal istismar düzeylerinin hastaların ekonomik düzeylerine göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,15).

Fiziksel istismar düzeylerinin hastaların ekonomik düzeylerine göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,11).

Fiziksel ihmal düzeylerinin hastaların ekonomik düzeylerine göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,09).

Duygusal ihmal düzeylerinin hastaların ekonomik düzeylerine göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,45).

Cinsel istismar düzeylerinin hastaların ekonomik düzeylerine göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,15).

Tablo 7: Sigara içme alışkanlığı ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Sigara kullanıyor musunuz		p
	Evet X±s.s.	Hayır X±s.s.	
HAM-D skoru	16,71±4,8	15,82±3,53	0,51
HAM-A skoru	17,39±6,41	17,02±5,7	0,58
Duygusal istismar	1,76±0,9	1,73±0,86	0,63
Fiziksel istismar	1,26±0,61	1,16±0,33	0,39
Fiziksel ihmal	1,99±0,42	1,88±0,32	0,37
Duygusal ihmal	3,16±0,39	3,13±0,49	0,47
Cinsel istismar	1,21±0,36	1,31±0,57	0,23

HAM-D skoru düzeylerinin hastaların sigara kullanma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,51).

HAM-A skoru düzeylerinin hastaların sigara kullanma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,58).

Duygusal istismar düzeylerinin hastaların sigara kullanma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,63).

Fiziksel istismar düzeylerinin hastaların sigara kullanma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,39).

Fiziksel ihmal düzeylerinin hastaların sigara kullanma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,37).

Duygusal ihmal düzeylerinin hastaların sigara kullanma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,47).

Cinsel istismar düzeylerinin hastaların sigara kullanma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,23).

Tablo 8: Alkol Kullanma durumu ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Alkol kullanımı			p
	Hiç X±s.s.	Nadir X±s.s.	Arasıra X±s.s.	
HAM-D skoru	16,2±4,21	16,33±3,63	14,00±0,01	0,16
HAM-A skoru	17,56±5,98	15,5±6,02	14,00±1,41	0,08
Duygusal istismar	1,97±0,82	2,21±1,05	1,13±0,18	0,01*
Fiziksel istismar	1,18±0,41	1,33±0,69	1,00±0,01	0,03*
Fiziksel ihmal	1,92±0,35	1,93±0,43	1,80±0,05	0,45
Duygusal ihmal	3,17±0,48	2,98±0,3	3,3±0,14	0,23
Cinsel istismar	1,24±0,50	1,35±0,48	1,8±0,28	0,04*

*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

HAM-D skoru düzeylerinin hastaların alkol kullanma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,16).

HAM-A skoru düzeylerinin hastaların alkol kullanma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,08).

Duygusal istismar düzeylerinin ara sıra alkol kullanan hastalarda anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,01).

Fiziksel istismar düzeylerinin ara sıra alkol kullanan hastalarda anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,03).

Fiziksel ihmal düzeylerinin hastaların alkol kullanma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,37).

Duygusal ihmal düzeylerinin hastaların alkol kullanma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,47).

Cinsel istismar düzeylerinin ara sıra alkol kullanan hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,04).

Tablo 9: Kronik rahatsızlık öyküsüne sahip olma durumu ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Kronik rahatsızlık öyküsü		p
	Evet X±s.s.	Hayır X±s.s.	
HAM-D skoru	16,5±4,6	15,94±3,7	0,35
HAM-A skoru	16,75±5,55	17,44±6,24	0,26
Duygusal istismar	1,52±0,62	1,89±0,98	0,12
Fiziksel istismar	1,19±0,37	1,2±0,51	0,58
Fiziksel ihmal	1,98±0,36	1,88±0,36	0,51
Duygusal ihmal	3,19±0,47	3,11±0,44	0,54
Cinsel istismar	1,24±0,31	1,29±0,59	0,52

HAM-D skoru düzeylerinin hastaların kronik bir rahatsızlığa sahip olma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,35).

HAM-A skoru düzeylerinin hastaların kronik bir rahatsızlığa sahip olma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,26).

Duygusal istismar düzeylerinin hastaların kronik bir rahatsızlığa sahip olma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,12).

Fiziksel istismar düzeylerinin hastaların kronik bir rahatsızlığa sahip olma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,58).

Fiziksel ihmal düzeylerinin hastaların kronik bir rahatsızlığa sahip olma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,51).

Duygusal ihmal düzeylerinin hastaların kronik bir rahatsızlığa sahip olma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,54).

Cinsel istismar düzeylerinin hastaların kronik bir rahatsızlığa sahip olma durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,52).

Tablo 10: Son bir yılda travmatik olay yaşama durumu ölçek skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Son bir yıl içinde sizi derinden sarsan herhangi bir travmatik olay (trafik kazası, deprem, sel, taciz, ağır hastalık vb.) yaşadınız mı?:		p
	Evet X±s.s.	Hayır X±s.s.	
HAM-D skoru	17,23±4,66	15,52±3,56	0,04*
HAM-A skoru	17,67±6,02	16,86±5,94	0,25
Duygusal istismar	1,69±0,91	1,77±0,85	0,24
Fiziksel istismar	1,29±0,62	1,14±0,32	0,12
Fiziksel ihmal	1,85±0,37	1,97±0,35	0,52
Duygusal ihmal	3,2±0,48	3,11±0,44	0,64
Cinsel istismar	1,29±0,43	1,26±0,54	0,61

*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

HAM-D skoru düzeylerinin hastaların son bir yılda travmatik olay yaşama durumlarına göre anlamlı şekilde farklı olduğu, son bir yılda travmatik bir olay yaşayan katılımcıların depresyon düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,04).

HAM-A skoru düzeylerinin hastaların son bir yılda travmatik olay yaşama durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,25).

Duygusal istismar düzeylerinin hastaların son bir yılda travmatik olay yaşama durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,24).

Fiziksel istismar düzeylerinin hastaların son bir yılda travmatik olay yaşama durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,12).

Fiziksel ihmal düzeylerinin hastaların son bir yılda travmatik olay yaşama durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,52).

Duygusal ihmal düzeylerinin hastaların son bir yılda travmatik olay yaşama durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,64).

Cinsel istismar düzeylerinin hastaların son bir yılda travmatik olay yaşama durumlarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,61).

Regresyon Analizleri

Tablo 11: ÇÇT düzeyleri ile anksiyete, depresyon, HOMA-IR, BKİ ve Yaş ilişkisi

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişkenler					Model testi	
	Ham A (β)	HamD (β)	Homa (β)	BKİ (β)	Yaş (β)	F Model	R ²
Duygusal istismar	0,26 p=0,01	- -	- -	- -	-0,27 p=0,01	55,85 (p=0.01)	0,34
Fiziksel istismar	0,25 p=0,01	0,21 p=0,01	- -	0,21 p=0,01	- -	71,23 (p=0.01)	0,64
Fiziksel ihmal	0,32 p=0,01	0,34 p=0,01	- -	0,24 p=0,01	- -	65,2 (p=0.01)	0,73
Duygusal ihmal	Anlamlı model Yok						
Cinsel istismar	Anlamlı model Yok						

**Çoklu doğrusal Regresyon analizi

ÇÇT alt boyutları ile onlara etki eden anksiyete, depresyon, HOMA-IR, BKİ ve yaş düzeyleri regresyon analizine tabi tutulmuştur. Analizlerde ÇÇT alt boyutları bağımlı, anksiyete, depresyon, HOMA-IR, BKİ ve yaş düzeyleri ise bağımsız değişkenler olarak alınmıştır. Modellerde en iyi modeller model anlamlılığı, açıklama düzeyi ve katsayı anlamlılığı ve oto korelasyon parametrelerine dikkat edilerek uyarlanmıştır. Bu varsayımların sağlandığı modeller üstteki tabloda verilmiştir.

Duygusal istismar düzeylerinin sadece HAM-A ve yaş ile ilişkili olduğu görülmüştür. Duygusal istismar düzeylerine anksiyete düzeylerinin pozitif şekilde yaşın ise negatif şekilde etki ettiği görülmüştür. Modelin genel açıklama düzeyinin %34 seviyesinde ve düşük olduğu ifade edilebilir.

Fiziksel istismar düzeylerinin sadece HAM-A, HAM-D ve BKİ düzeyleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Fiziksel istismar düzeylerine anksiyete, depresyon ve BKİ düzeylerinin pozitif şekilde etki ettiği görülmüştür. Modelin genel açıklama düzeyinin %64 seviyesinde ve yüksek olduğu ifade edilebilir.

Fiziksel ihmal düzeylerinin sadece HAM-A, HAM-D ve BKİ düzeyleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Fiziksel ihmal düzeylerine anksiyete, depresyon ve BKİ düzeylerinin pozitif şekilde etki ettiği görülmüştür. Modelin genel açıklama düzeyinin %73 seviyesinde ve yüksek olduğu ifade edilebilir.

Duygusal ihmal ve cinsel istismar boyutlarının anksiyete, depresyon, HOMA-IR, BKİ ve yaş değişkenlerinden anlamlı şekilde etkilenmediği, bu boyutlar hastaların anksiyete, depresyon, Homa, BKİ ve yaş düzeylerine göre anlamlı düzeyde değişmediği görülmüştür.

Genel olarak ÇÇT düzeylerine anksiyete, depresyon, BKİ ve yaş düzeylerinden kısmen de olsa etkilediği görülmüştür. HOMA-IR düzeylerinin ise etkisinin bu düzeyde anlamsız kaldığı görülmüştür.

Tablo 12: HAM-D,HAM-A, HOMA-IR skorları ve BKİ ölçümlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırma sonuçları

	Grup		p
	Hasta X±s.s.	Kontrol X±s.s.	
Yaş	34,39±14,14	33,97±11,2	0,81
Hamilton Depresyon Ölçeği Toplam HAM-D SKORU	16,16±4,07	2,13±1,81	0,01*
Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği Puanlama Toplam HAM-A SKORU	17,16±5,95	-	-
BKİ DÜZEYİ	25,17±6,21	27,98±15,54	0,74
HOMA-IR SKORU	2,80±23	2,14±1,4	0,04*

** Bağımsız örneklem t testi, *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) toplam skorlarının hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür(p=0,01).

Hastaların yaşlarının çalışma gruplarına göre farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları yaş bakımından benzer seviyelerdedir (p=0,81).

Hastaların BKİ ölçümlerinin çalışma gruplarına göre farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları BKİ düzeylerinin benzer seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (p=0,74).

HOMA-IR skoru ölçümlerinin hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,04).

Tablo 13: ÇÇT ölçeği alt boyutlarının hasta ve kontrol gruplarında incelenmesi

	Grup		p
	Hasta X±s.s.	Kontrol X±s.s.	
Duygusal istismar	1,74±0,87	1,27±0,46	0,02*
Fiziksel istismar	1,2±0,46	1,1±0,32	0,54
Fiziksel ihmal	1,92±0,36	1,86±0,25	0,48
Duygusal ihmal	3,25±0,45	3,01±0,3	0,03*
Cinsel istismar	1,27±0,5	1,07±0,22	0,01*

** Bağımsız örneklem t testi, *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Tablo 13’de ÇÇT ölçeği alt boyutu olan duygusal istismar düzeylerinin çalışma gruplarına göre anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Hasta grubunun duygusal istismar düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı seviyelerde farklı olduğu görülmüştür (p=0,02).

Fiziksel istismar düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda anlamlı düzeyde farklı olmadığı görülmüştür (p=0,54).

Fiziksel ihmal düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda anlamlı düzeyde farklı olmadığı görülmüştür (p=0,48).

Duygusal ihmal düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,03).

Cinsel istismar düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,01).

Tablo 14: HOMA-IR skorları ile ÇÇT Alt boyutları ve HAM-D, HAM-A skorları ilişkisi

		Tüm grup HOMA skoru	Hasta HOMA skoru	Kontrol HOMA skoru
Hamilton Depresyon Ölçeği	r	0,31*	0,31*	-0,11
Toplam Ham-D Skoru	p	0,01	0,04	0,33
Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği Puanlama	r		0,32*	
Toplam Ham-A Skoru	p		0,04	
Duygusal istismar	r	0,06	0,44*	0,05
	p	0,47	0,01	0,70
Fiziksel istismar	r	0,05	0,40*	0,12
	p	0,50	0,01	0,28
Fiziksel ihmal	r	0,28*	0,41*	0,14
	p	0,01	0,01	0,24
Duygusal ihmal	r	-0,10	0,43*	-0,07
	p	0,24	0,01	0,54
Cinsel istismar	r	0,14	0,15	-0,07
	p	0,09	0,20	0,56

**Korelasyon analizi yapılmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

Tablo 14 incelendiğinde tüm gruplarda HOMA-IR skorları ile HAM-D Skorları arasında pozitif yönde ve orta düzey güçte bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=0,31$, $p=0,01$).

Tüm grupta duygusal istismar düzeyleri ile HOMA-IR skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür($p=0,47$).

Tüm grupta fiziksel istismar düzeyleri ile HOMA-IR skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür($p=0,50$).

Tüm grupta duygusal ihmal düzeyleri ile HOMA-IR skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür($p=0,24$).

Tüm grupta cinsel istismar düzeyleri ile HOMA-IR skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür($p=0,24$).

Tüm grupta HOMA-IR skorları ile fiziksel istismar düzeyleri arasında pozitif yönde ve orta düzey güçte bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=0,28$, $p=0,01$).

Hasta grubunda HOMA-IR skorları ile HAM-D skorları arasında pozitif yönde ve orta düzeyde güçte bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=0,31$, $p=0,04$).

Hasta grubunda HOMA-IR skorları ile HAM-A skorları arasında pozitif yönde ve orta düzeyde güçte bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=0,31$, $p=0,04$).

Hasta grubunda HOMA-IR skorları ile duygusal istismar düzeyleri arasında pozitif yönde ve orta düzey güçte bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=0,44$, $p=0,01$).

Hasta grubunda HOMA-IR skorları ile fiziksel istismar düzeyleri arasında pozitif yönde ve orta düzey güçte bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=0,40$, $p=0,01$).

Hasta grubunda HOMA-IR skorları ile fiziksel ihmal düzeyleri arasında pozitif yönde ve orta düzey güçte bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=0,41$, $p=0,01$).

Hasta grubunda HOMA-IR skorları ile duygusal ihmal düzeyleri arasında pozitif yönde ve orta düzey güçte bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=0,43$, $p=0,01$).

Hasta grubunda cinsel istismar düzeyleri ile HOMA-IR skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p=0,20$).

Kontrol grubunda HAM-D düzeyleri ile HOMA-IR skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p=0,33$).

Kontrol grubunda duygusal istismar düzeyleri ile HOMA-IR skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p=0,70$).

Kontrol grubunda fiziksel istismar düzeyleri ile HOMA-IR skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p=0,28$).

Kontrol grubunda fiziksel ihmal düzeyleri ile HOMA-IR skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p=0,24$).

Kontrol grubunda duygusal ihmal düzeyleri ile HOMA-IR skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p=0,54$).

Kontrol grubunda cinsel istismar düzeyleri ile HOMA-IR skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (p=0,56).

Tablo 15: HOMA skor (2,5><) düzeylerine etki eden risk faktörleri

Risk Faktörleri	Wald	p	β	95% G.A.	
				Alt	Üst
Cinsiyet (E)	5,44	0,01*	4,94	2,58	8,24
Herhangi bir işte çalışma (±)	3,57	0,01*	3,62	1,26	8,35
Kronik bir rahatsızlığa sahip olma (±)	2,63	0,02*	2,09	1,16	4,63

**Lojistik regresyon analizi yapılmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Hastaların HOMA-IR düzeylerine etki eden bağımsız risk faktörlerini araştırmak için lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. HOMA-IR skoru kesme nokrası 2,5 olarak alınmıştır. Tüm değişkenler arasından anlamlı etkiyi gösteren değişkenlerin cinsiyet, herhangi bir işte çalışma ve kronik bir rahatsızlığa sahip olma düzeyleri olduğu görülmüştür.

Anlamlı çıkan değişkenler yorumlanacak olursa, erkek hastaların HOMA-IR skorlarının 2,50 üzerinde olma olasılığını 4,94 (%95 GA 2,58- 8,24) kat fazladır. Gelir getirici bir işte çalışıyor olan hastaların HOMA-IR skorlarının 2,50 üzerinde olma olasılığını 3,62 kat (%95 GA 1,26-8,35) fazla olduğu görülmüştür. Kronik bir rahatsızlığa sahip olan hastalarda HOMA-IR skorlarının 2,50 üzerinde olma olasılığını 2,09 kat (%95 GA 1,16-4,63) fazla olduğu görülmüştür. Modeldeki değişkenlerle HOMA-IR skordaki değişimleri en az %41'nin açıklanmış olup, modelin genel başarı oranı %88'tür.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız, diyabetes mellitus tanısı almamış ilk atak MDB hasta grubu ve daha önce herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık öyküsü olmayan kontrol grubundan oluşmaktadır. İki grup arasında sosyodemografik veriler, çocukluk çağı travmaları, HOMA-IR skorları ve majör depresif bozukluk hastalık şiddeti açısından kıyaslama yapılmış, buna ek olarak MDB grubu içinde hastalık şiddetiyle çocukluk çağı travmaları, anksiyete puanları ve HOMA-IR skoru arasındaki ilişkiye bakılmış ve bu iki grup içinde çocukluk çağı travmaları ile HOMA-IR skorlarının birbiriyle olan ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar güncel literatür verileri ile kıyaslama yapılarak 3 ana başlık altında tartışılacaktır.

5.1. DEMOGRAFİK VERİLER

MDB dünya genelinde ön sıralarda yer alan bir engellilik nedenidir (5) (6) ve majör depresif bozukluğun 12 aylık prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte yaklaşık olarak %6'dır (23).

Toplam nüfusun tahmini olarak %2,5'inin bu hastalıktan etkilendiği bildirilmiştir. Yetişkin nüfusta, erkeklerde %2,5 ve kadınlarda %4,0 görülme oranı saptanmıştır. (183) Türkiye Kronik Hastalık Sıklığı Araştırması'na göre ise Türkiye'de depresyon prevalansı kadınlarda %13.1, erkeklerde %5.0, toplam %9.3 oranındadır (184).

Bizim çalışmamızda ise ilk atak MDB hastalarında kadın-erkek oranı %76 kadın, %24 erkek şeklinde bulunmuştur. Bu oran dünya çapındaki verilerle örtüşmesine de ülkemizde yapılan önceki çalışmalarla örtüşmektedir.

Bu durumun altta yatan nedeni olarak, kadınların yaşadıkları psikolojik problemler için erkeklere göre daha sık ve erken dönemde psikiyatrik yardıma başvurmaları gösterilebilir. Bunun yanı sıra kadınların problemlerini ifade etme ve problemlere çözüm bulma yöntemlerinin erkeklerden farklı olması, toplumsal cinsiyet algısındaki rol farklılıkları ve yaşanan toplumda sosyal ve kültürel faktörlerin

etkisiyle cinsiyetlere atanan davranış özelliklerinin farklılıklar göstermesi sonuçlar üzerinde etkili olabilir.

Yine çalışmamızda ilk atak depresyon hastalarında kadın erkek başvuru oranları arasında 3 kat fark olmasının yanında, HAM-D skoru düzeylerinin kadın ve erkek cinsiyette anlamlı şekilde farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir ($p=0,38$).

Yapılan çalışmalarda depresyondaki cinsiyet farkının, özellikle ergenlik döneminde bir sağlık eşitsizliğini temsil ettiği, bunun yanında biyolojik değişkenlerin de etkisiyle bu farkın ergenlik döneminde zirve yaptığı, ancak daha sonraki dönemlerde düştüğü ve yetişkinlik döneminde sabit kaldığı tespit edilmiştir (185).

Bununla birlikte ruh sağlığına yönelik sosyolojik yaklaşımlar, depresyondaki cinsiyet farklılığına katkıda bulunan faktörlerde yoksulluk, şiddet ve toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin rolünü vurgulamaktadır. Kadınların şiddete maruz kalma oranlarının daha yüksek olduğunun bildirilmesi, depresyondaki cinsiyet farklılığının nedenlerinden biri olarak düşünülmektedir.

Çalışmamızda da fiziksel istismar düzeylerinin cinsiyete göre anlamlı şekilde farklı olduğu, kadın katılımcıların fiziksel istismar düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,02$).

Çocuklukta kötü muamele ve yetişkin depresyonu arasındaki ilişkide cinsiyetin rolünü araştıran çalışmalarda, çocukluk çağı travma öyküsü olan erkek ve kadınların MDB kriterlerini karşılama olasılıkları önemli ölçüde daha yüksek bulunmakla birlikte, cinsiyetin depresyon riskini hafiflettiğine dair kanıt bulunamadığı belirtilmiştir. Bu bulgular, çocuklukta kötü muamele öyküsü bildiren kadın ve erkeklerin yetişkinlikte majör depresyon geçirme olasılıklarının yakın olduğunu göstermektedir (186).

Depresyon şiddeti ve çocukluk çağı travmalarını araştıran geniş çaplı çalışmalarda kadınların duygusal istismarı bildirme ihtimalinin neredeyse iki kat ve cinsel istismarı bildirme ihtimalinin dört kat yüksek olduğu belirtilmesine rağmen sonuçların travma türleri ve travma gruplarının semptom şiddeti ile ilişkilerine

bakıldığında cinsiyetin bu sonuçlara anlamlı bir katkı sağlamadığı tespit edilmiştir. (187).

Çocukluk sıkıntıları ve depresyon ilişkisinde cinsiyet farklılıklarına dair kanıt eksikliği ile birlikte, bugüne kadar yapılmış çalışmalarda çocuklukta cinsel istismar ile fiziksel ve ya duygusal istismar öyküsü olan erkeklerin ve kadınların benzer oranda depresyon riski taşıdığı vurgulanmaktadır (187).

Çalışmamızda HAM-D skoru düzeylerinin hastaların son bir yılda travmatik olay yaşama durumlarına göre anlamlı şekilde farklı olduğu, son bir yılda travmatik bir olay yaşayan katılımcıların depresyon düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,04$).

Bu sonuçlar ülkemiz ve dünya genelinde yapılan çalışmalarla uyumlu gözükmektedir. Stres, travmatik olay ve depresif dönemler arasındaki ilişkiyi destekleyen araştırmaların büyük çoğunluğu, olumsuz veya istenmeyen içeriğe sahip epizodik stresörlere dayanmaktadır (188). Olumsuz durumların şiddeti ve sayısı ile depresyon başlangıç olasılığı arasında genel olarak doğrusal ilişki olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (189).

Bu nedenle depresif şikayetler ile son bir yıl içerisinde yaşanmış travmatik olayların ilişkisinin değerlendirilmesi hususunda, yaşanan travmatik olayın niteliği, süresi, sıklığı, kişilerin bir yıldan öncesinde de travmatik bir öyküye sahip olup olmadığı yine bireyin karakter, mizaç özellikleri ve sosyal destek imkanları da göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmalara göre, depresif epizot başlangıcından önceki olay değerlendirmesinin zaman çerçevesinde farklılık gösterme eğilimi olsa da, çoğu çalışma bu sürecin tipik olarak üç veya altı ayı içerdiğini belirtmektedir. (190)

WHO verilerine göre intihar 2019'da dünya çapında 15-29 yaşları arasında dördüncü önde gelen ölüm nedenidir.

Çalışmamızda daha önce intihar girişiminde bulunma oranlarının hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğu görülmüştür($p=0,04$). Bu bilgi ülkemiz ve dünya genelinde yapılmış çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Bugünkü veriler ışığında intihar bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Depresyon hastalarında kontrol gruplarına göre intihar oranlarının yüksek olması, yinelenen depresif atak süreçlerinde intihar girişim sayısının artmasına neden olabilir. Bu anlamda MDB gelişimini engelleyen her türlü önlem intihar oranlarının da azalmasına yardımcı olabilir. Ülkelerin kapsamlı bir halk sağlığı yaklaşımıyla intihar önleme stratejileri geliştirmeleri, psikiyatrik tedavi hizmetlerinin yaygınlaştırılması, etiyolojik nedenlerin ve komorbid durumların tespit edilerek erken müdahale yöntemlerinin geliştirilmesi hedeflenebilir.

5.2. MDB TANILI HASTALARDA, İNSÜLİN DİRENCİ VE DİYABETES MELLİTUS İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Diabetes around the World in 2021



Uluslararası diyabet fedarasyonunun 2021 verilerine göre, dünya çapında 20-79 yaş arası 537 milyon yetişkin diyabetes mellitus ile yaşamakta, bu sayının 2030'da 643 milyona ve 2045'te 783 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Bu verilere göre 2021 yılında 6,7 milyon kişinin ölümünden diyabetes mellitus sorumlu tutulmuştur.

541 milyon yetişkin ise, onları tip 2 diyabet açısından yüksek risk altına sokan bozulmuş glukoz toleransına (IGT) sahiptir (151).

İnsülin karaciğerde glukojenolizi ve glukoneogenezi inhibe ederek, karaciğer glukoz üretimini baskılamaktadır. Ayrıca insülin glukozun yağ ve kas dokusu gibi periferik dokulara taşınarak, enerji üretmek üzere okside olmasını ya da glukojen olarak depolanmasını sağlar. İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperinsülinemi ve hiperglisemi birlikte oluşur.

Yapılan çalışmalarla insülin direnci riskinin artırması ve depresyonun kötüleştirilmesi bununla birlikte depresyon oluşum riskinin artırması ve altta yatan inflamatuvar süreçler, insülin düzeyi anormallikleri gibi sayısız ortak mekanizma nedeniyle insülin direnci artışının depresyonla nedensel çift yönlü bir etkileşime sahip olduğu tahmin edilmektedir.

Yeni genetik kanıtlar, depresyon ve açlık insülini, metabolik sendrom, obezite ve diabetes mellitus tip 2 oluşumunda ortak patofizyolojik mekanizmaların da sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (2) (191).

Çalışmanın hipotez aşamasında depresif atak geçiren bireylerde artmış stres hormonları, depresif atak sırasında yeme ve uyku alışkanlıklarının değişmesi, enerji kaybı, isteksizlik gibi belirtilerin fiziksel egzersiz yapma oranını azaltması, depresif bireylerin kontrol gruplarıyla kıyaslandığında anlamlı bir düzeyde insülin direncine sahip olabileceklerini düşündürmüştür. Elde edilen sonuçlarda HOMA-IR skoru ölçümlerinin hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,04$).

Çalışmamızdan elde edilen veriler literatürle uyumlu gözükmektedir. Depresyon ve insülin direnci arasındaki ilişkinin bakıldığı bir sistematik derleme ve metanaliz çalışmasında depresyon ve insülin direnci arasında küçük ama anlamlı bir ilişki olduğu, ilişkinin büyüklüğünün, depresyonu tanımlamak için tanısal bir görüşme kullanıldığında arttığı tespit edilmiştir (192).

Yine 240.704 katılımcı ile yetmiş çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz çalışmasında akut depresyonda hem insülin seviyeleri hem de HOMA-IR indeksinin yükseldiği, remisyon sırasında insülin ve HOMA-IR değerlerinin değişmediği tespit edilmiştir (2).

Bu sebeple kişilerde depresif atak belirtileri geçmiş olsa bile ilerleyen süreçlerde beslenme ve uyku düzenindeki değişikliklerin, nörofizyolojik yollardaki stres yanıtlarının kronik etkilerinin devam edebileceği akılda tutulmalıdır.

İnsülin reseptörleri beyindeki hücre tiplerinin çoğunda bulunmaktadır. İnsülin reseptörlerinin en yüksek yoğunluğu hipokampus, hipotalamus, serebral korteks ve striatumdur (193).

Beyin ve periferik insülin direnci arasında, her birinin diğerini etkilediği hassas bir etkileşim olduğu bilinmektedir. Beyin insülin direnci, insülinin beyindeki fizyolojik etkilerinin azalması olarak tanımlanır. Beyindeki insülin direnci kan-beyin bariyerindeki fonksiyon bozukluklarından kaynaklanabilir. Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) insülin seviyeleri, periferik seviyelerle ilişkilidir, bu da pankreasın beyin insülininin birincil kaynağı olduğunu düşündürür (2) (194).

Nöronlarda insülin, sinaptik işlevde, nörit büyümesini teşvik etmede, katekolamin salınımını ve alımını modüle etmede ve N-metil-'in ekspresyonunda ve lokalizasyonunda çok önemli roller oynar ayrıca insülin metabolik etkilerinin yanında sinaptik plastisiteyi modüle eder ve apoptozu inhibe ederek nöronal hayatta kalmayı destekler (195) İnsülin reseptörü, nöronlara kritik destek sağlayan insan beynindeki glial hücrelerde de ifade edilir (196).

Bu bilgiler ışığında periferik insülin direnci ile beraber ortaya çıkan beyin insülin direncinde depresyon oluşumu veya mevcut depresif şikayetlerin şiddetlenmesine sebep olabilecek nöronal düzeyde bir takım değişiklikler oluşabileceği söylenebilir.

Strese duyarlı hipotalamik hipofiz adrenal (HPA) eksen, bilişsel işleyişin yanı sıra anksiyete ve depresyonun patofizyolojisinde de yer almaktadır. Eksen, glukokortikoid üretimini düzenleyen beyin, hipofiz ve adrenal bezleri içeren ileri ve

geri besleme inhibisyon döngülerini uyarır. Adrenal bezlerden salınan kortizol, beyinde mineralokortikoid reseptörlerine yüksek afiniteyle ve glukokortikoid reseptörlerine düşük afiniteyle bağlanır. Minerelokortikoid reseptörler ağırlıklı olarak hipokampusta lokalizeyken, beyindeki birçok genin düzenleyici bölgelerinde glukokortikoid duyarlı elementler bulunur. Kortizol, tonik etkilerini ağırlıklı olarak hipokampal mineralokortikoid reseptörleri aracılığıyla uygularken, hipofiz seviyesindeki geri bildirim eylemlerine ve amigdala gibi etkinleştirilmiş beyin alanlarına glukokortikoid reseptörleri aracılık eder. Yapılan çalışmalar neticesinde MDB gelişiminde rol alan ve anormal stres yanıtına sebep olan değişkenlerin, HPA sistemi içindeki minerelokortikoid ve/veya glikokortikoid düzensizliğini yansıttığı varsayılmaktadır (76).

Bu bilgiler ışığında hasta grubunda kontrol gruplarına göre artmış insülin direnci, HPA eksenini aktivasyonu ile beraber glikokortikoid artışı, reseptör düzeyindeki duyarlılık değişimleri, kan şekeri regülasyonunun bozulması sonuç olarak anormal glukoz düzeylerinin bir sonucu olabilir.

Yapılan nöroendokrin çalışmalar majör depresyonda HPA eksenini aşırı aktivitesini, HPA eksenini aktivitesinin bilişsel performansla ilişkisini ve bilişte HPA eksenini genetik varyasyonunun potansiyel bir rolünü göstermektedir (76).

Çalışmamızda hastaların yaşlarının çalışma gruplarına göre farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları yaş bakımından benzer seviyelerdedir ($p=0,81$).

Yine hastaların BKİ ölçümlerinin çalışma gruplarına göre farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları BKİ düzeylerinin benzer seviyelerde olduğu tespit edilmiştir ($p=0,74$).

Benzer yaş, cinsiyet ve BKİ düzeylerine rağmen HOMA-IR skorlarındaki anlamlı farklılık HAM-D puanları kontrol grubuna göre yüksek bulunan hasta grubunda insülin direnci geliştirme riskini arttıran fiziksel hareketsizlik ve kötü beslenme alışkanlıkları gibi depresyonla ilişkili yaşam tarzı faktörleriyle bunun

yanında strese yanıt ve HPA eksen aktivitesi gibi nörofizyolojik değişimlerle açıklanabilir.

Bu yolların her ikisinde de ortak olan, artan insülin direnci ve ilerleyen süreçte diyabet, BKİ artışı ve neticede metabolik sendrom gelişimidir. Bununla birlikte yapılan son çalışmalarda, depresyonu olan bireyler normal popülasyonla kıyaslandığında HPA eksenini hiperaktivitesinin karın içi yağ birikimini artırdığı, depresyon geçiren kişilerde bu durumun insülin direnci gelişime sebep olabileceği öne sürülmektedir (197).

Tip 2 diabetes mellitus olan her dört kişiden birinde klinik olarak anlamlı depresyon mevcuttur. Depresyon, Tip 2 DM gelişme riskini ve müteakip hiperglisemi, insülin direnci ve mikro ve makrovasküler komplikasyon risklerini artırır. Tersine, tip 2 diyabet teşhisi de depresyon riskini artırır ve daha şiddetli bir depresyon seyrine katkıda bulunabilir (198).

Bu bağlantı, çoklu değişkenler arasındaki karmaşık çift yönlü etkileşimlerden oluşan ortak bir etiyolojiyi, otonomik ve nörohormonal düzensizliği, kilo alımını, iltihaplanmayı ve hipokampal yapısal değişiklikleri içerebilen bir süreci yansıtabilir.

Depresyon prevalansının prediyabetik hastalarda ve teşhis edilmemiş diyabetik hastalarda orta derecede arttığına ve normal glukoz metabolizması olan bireylere kıyasla önceden diyabet teşhisi konmuş hastalarda belirgin şekilde arttığına dair kanıtlar vardır (199).

Çalışmamızdan elde edilen verilerde de literatürle uyumlu olarak HOMA-IR skorları anlamlı olarak yüksek bulunmuş hasta grubunun, kontrol grubuna göre daha yüksek HAM-D skorlarının olması çift yönlü etkileşimin bir sonucu olduğu düşündürmüştür. Bu açıdan bozulmuş glukoz metabolizması ve insülin direnci de depresyon puanlarında artışa sebep olmuş olabileceği, insülin direnci ya da bozulmuş açlık glukoz durumunun erken dönemde tespit edilmesi ve uygun tedavilerin uygulanmasının, ilerleyen süreçte diyabetes mellitus ve majör depresif bozukluk gelişim süreçlerini ve bu iki hastalığın prognozunu etkileyebileceğini düşündürmüştür.

Yeni bir yaklaşım, insülin direnci, ilerleyen süreçte diyabetes mellitus ve depresyon için ortak tetikleyicileri belirlemek ve bunları ele almaya çalışmak olabilir, ancak bu yönde stres ve inflamatuvar tepkileri kontrol etme veya önleme adına daha fazla araştırma yapılmalıdır. Düzenli fiziksel aktivite, diyet değişiklikleri, yeterli uyku ve sosyal etkileşim, nikotin, uyuşturucu ve alkol gibi eğlence maddelerinin azaltılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri her iki hastalığın progranozunu belirlemede, komorbid durumların tedavisinde faydalı olabilir.

5.3. MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK, ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI VE İNSÜLİN DİRENCİ BİRLİKTELİĞİ

Çocukluk çağı travması, yetişkinlikte depresyon, anksiyete bozuklukları, alkol ve madde kötüye kullanımı gibi psikiyatrik hastalıkların gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür. İnsanlarda çocukluk çağı travmasının nöroendokrin stres tepkisi olan glukokortikoidin duyarlılaşmasıyla ilişkili olduğunu öne süren çalışmalarda, artmış merkezi kortikotropin salma faktörü (CRF) aktivitesi, immün aktivasyon ve azalmış hipokampal hacim, depresyon ve diğer ruhsal rahatsızlıkların nöroendokrin özelliklerinin birçoğuyla yakından ilişkilidir. Erken yaşam stresine sekonder oluşan değişiklikler, potansiyel olarak duygusal, nöroendokrin ve otonomik kontrolde yer alan bağlantılı bir nöral devrenin meydana okumaya yanıt olarak telafi etmedeki başarısızlığından dolayı, strese yanıt olarak psikiyatrik rahatsızlık gelişme riskini arttırmaktadır (200).

Çocukluk döneminde meydana gelen kötü muamelenin yetişkinliğe göre daha zararlı sonuçları olabilir. Çocukluk çağı duygusal, davranışsal ve fiziksel bir gelişim dönemidir. Epidemiyolojik araştırmalar, çocukluk olumsuz yaşam olaylarının çeşitli psikiyatrik sendromlar için spesifik olmayan bir risk faktörü olduğunu (201) (202) ve altta yatan mekanizmalar iyi tanımlanmamış olmasına rağmen (203) yetişkinlikte ayrıca obezite ve kardiyovasküler hastalıklar için de artan bir risk oluşturduğunu açıkça göstermiştir (204).

Stres tepkisi, kronik süreçte aşırı uyarılma, kan basıncı, kalp atış hızı ve solunumda artış gibi fizyolojik değişimlere, uyku düzeni ve bilişsel değişikliklere, ağlama veya bağırma gibi dışa dönük davranışların sıklaşmasına neden olur.

Bu tepkiler yetişkinlerde uyarlanabilir bir mekanizma olsa da, fiziksel olarak kaçma veya kendilerini savunma yeteneklerinden yoksun olan çocuklar veya bebekler için aynı durum söz konusu olmayabilir. Bunun yerine, çocuklarda bu tepkinin birincil amacı, onları durumdan koruyabilecek veya uzaklaştırabilecek birincil bakıcıyı cezbetmektir. Daha da önemlisi, travmatik stres tepkisi ile oluşan başlangıçta faydalı olan nörokimyasal değişiklikler, genellikle stres kaynağının tehdidinden daha uzun yaşaması bakımından düzenli stres tepkisinden farklıdır. Bu, stresör dağıldığında bile aşırı uyarılma durumunun devam ettiği anlamına gelir. Bu durum, homeostazın bozulmasına ve uyumsuz bir geri bildirim döngüsünün ortaya çıkmasına neden olur. Karmaşık bir dizi nörobiyolojik etkileşim bu sürecin temelini oluşturur. Araştırma sonuçlarında, çocuklarda travmatik stres tepkisi modeline hangi beyin alanlarının dahil edildiği farklılık gösterse de HPA eksen, limbik sistem ve prefrontal korteks ile ilgili çalışmalar ön planda tutulmuştur (205).

HPA eksen, bir organizmayı zorlu değişime, uyarlamaya hizmet eden başlıca nöroendokrin stres yanıt sistemini temsil eder. Kortikotropin Salgılatıcı Hormonun (CRH) hipotalamus tarafından salınması, uyanıklığı ve artan dikkat kapasitesini indükler. CRH, hipofizden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınmasını sağlar, bu da daha sonra adrenal kortizol ve kortizon salgılanmasını indükler.

Normal koşullar altında kortizol, belirgin bir günlük ritimle salınır; bu, uyanmadan hemen önce gece boyunca yükselen seviyeler, uyandıktan sonra salınımda geçici bir akut artış ve ardından gün boyunca uykuya kadar sabit bir düşüş ile karakterize edilir. . Fiziksel veya psikolojik stres etkeni de kortizolün geçici olarak yükselmesine neden olur. Buna karşılık, kronik olarak stresli kişilerde sabah kortizol düzeylerinde azalma tekrar tekrar gözlemlenmiştir (205).

Bu durum, stres hormonlarına aşırı maruz kalmayı önlemek için HPA ekseninin koruyucu bir aşağı regülasyonundan kaynaklanıyor olabilir.

Major depresif bozuklukta en çok çalışılan nörotrofinden biri olan BDNF'nin nörogenesis ve sinaptik plastisitede kolaylaştırıcı etkisi bulunmaktadır. Özellikle hipokampal bölgede kronik stresle ilişkili olarak BDNF down regülasyonu sonucu hipokampal volüm ve işlevlerinde azalma ve nöronal atrofiye ilişkin sonuçlar,

hipokampal BDNF düzeylerindeki değişikliklerin depresyona yatkınlığı arttırdığına dair görüşleri desteklemektedir (62).

Çocukluk dönemindeki olumsuz deneyimlerin yetişkin psikopatolojisi üzerindeki aracı etkilerinin altında yatan potansiyel bir mekanizma, ufuk açıcı bir şekilde farklı bir takım teorilerde modellenmiştir (206). Bu teoriler, kronik stres faktörlerinin normal stres durumunda uzun süreli bir sapmaya neden olduğunu ve bunun da yeni bir belirlenmiş ayar noktasına yol açtığını varsayar. Bu, bir kişiyi hem fiziksel hem de psikolojik patolojiler geliştirmeye karşı artan savunmasızlığa yatkın hale getirir (207).

Erken dönemdeki olumsuz deneyimler arasında, çocuklara kötü muamele, depresyon için özellikle güçlü bir risk faktörüdür. Çocuklara kötü muamele ve depresyonu inceleyen meta-analizlerde herhangi bir tür kötü muamele yaşamının (istatistiksel olarak kötü muamelenin varlığı veya yokluğu olarak ele alınır) yetişkinlikte depresyon riskinde iki kattan fazla artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (208).

Çalışmamızda ilk atak majör depresyon hastalarında ÇÇT ölçeği alt boyutu olan duygusal istismar düzeylerinin çalışma gruplarına göre anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p=0,02$).

Bununla beraber yine çalışmamızda duygusal ihmal düzeylerinin de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görölmüştür ($p=0,03$).

Bu sonuçlar Türkiye ve dünya çapında yapılan klinik çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Dikkat çekici bir şekilde, erken olumsuz deneyime sahip bireylerin, yetişkinlikte akut stresin depresif etkilerine karşı daha duyarlı oldukları görölmektedir. Çocukluk çağı travmasının süreğenliği, travmanın şiddeti ve türü, bireyin erken yaşamındaki sosyoekonomik koşulları, ebeveyn tutumları, psikososyal yardım olanakları bununla beraber çevre, gen arasındaki etkileşim ve genetik polimorfizmler kişinin erken sıkıntılar da dahil olmak üzere yaşam stresiyle ilişkili olarak depresyon geliştirip geliştirmeme olasılığını değiştirebilmektedir.

Yine giderek artan sayıda kanıtla beraber, özellikle çocukluk çağı duygusal istismarı ve ihmalinin major depresif bozukluk semptomları ve seyri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir(209) (210).

Bununla birlikte, bu ilişkinin psikolojik mekanizmaları, muhtemelen yakın zamana kadar, ağırlıklı olarak cinsel ve fiziksel istismar olmak üzere kötü muamelenin daha belirgin alt türlerine odaklanan araştırmalar nedeniyle hala iyi anlaşılamamıştır. Bu nedenle kanıtlar, duygusal ihmal ve istismarın etkisinin, depresyon başlangıç riski açısından en azından çocukluk çağı cinsel ve fiziksel istismarıyla karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda cinsel istismar düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,01$).

Bulguların literatürdeki çalışmalarla uyumlu olmasının yanında geçmişte meydana gelen bir olay veya bir dizi olay hakkında bildirilen verileri içeren araştırmalarda, bireyin hafızasının sınırlamaları ve hastalık durumunun insanlarda hatırlama süreci üzerindeki etkisi nedeniyle bilgilerin doğruluğu tehdit altında olabilir. Retrospektif tasarımlar ile yanlış pozitif sonuçlar elde edilebileceği açıkça gösterilmiştir.

Bu amaçla yapılmış bazı çalışmalar çocuklara yönelik duygusal kötü muamele (duygusal ihmal ve istismar) ile depresyon arasındaki ilişkinin, çocuğun cinsel istismarı ile depresyon arasındaki ilişkiden daha tutarlı olduğunu göstermektedir. Duygusal kötü muamelenin çocuklara yönelik cinsel istismarla örtüşmesini kontrol eden, çocukların duygusal istismarı üzerine yapılan çalışmaların bir kısmında, çocukların duygusal istismarının, cinsel istismara göre depresyonla daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (211). Bununla beraber başka çalışmalarda çocukların cinsel istismarının depresif semptomlara veya bozukluklara katkıda bulunduğu bir mekanizmanın, olumsuz bilişsel tarzların ve bilgi işleme yanlışlıklarının geliştirilmesi yoluyla olduğu gösterilmiştir (212).

Cinsel istismara uğrayan çocukların sıklıkla duygusal, fiziksel istismara uğradıkları ve/veya duygusal/fiziksel olarak ihmal edildikleri de dikkate alınmalıdır.

Literatürün sistematik bir meta-analizi, cinsel istismarın, yaşam boyu çoklu psikiyatrik bozuklukların teşhisi riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir, anksiyete ve depresif bozukluklar, yeme ve uyku bozuklukları ve intihar davranışı ile önemli ilişkiler bulunmuştur (213).

Çocuklara yönelik cinsel istismarın uzun vadeli etkilerinin incelendiği bir başka bir çalışmada, cinsel istismarın ciddi sekellere sebep olabilecek önemli bir sorun olduğu; ancak cinsel istismarın güçten, güç tehdidinden veya ebeveyn psikopatolojisi gibi ailevi değişkenlerden bağımsız spesifik etkilerinin hâlâ açıklığa kavuşturulamadığı vurgulanmıştır.

Fakat yine de çocuklukta cinsel istismar öyküsü olan kişilerin, cinsel işlev bozukluğu yaşaması ihtimali, istismara uğramayan kişilere göre yeniden mağdur olma olasılığının yüksek olması ve neticede depresif atak geçirme ihtimallerinin daha fazla olacağı söylenebilir.

Çalışmamızdan elde edilen verilerin literatürdeki bilgileri destekler nitelikte olduğu, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek tespit edilen cinsel istismarın diğer faktörlerle beraber depresyon skorlarında yükselmelere neden olmuş olabileceği söylenebilir.

Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, çocukluk çağı travmalarının MDB şiddetiyle ve tedavi direnciyle ilişkisi, MDB tedavisinde travmalara yönelmenin özellikle dirençli vakalarda faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Farmakolojik tedaviler ve Klasik BDT yaklaşımının yanında gerekli durumlarda travma odaklı terapilerin de uygulanması bu hasta gruplarında faydalı olabilir.

Çalışmamızda MDB olan hasta grubunda HOMA-IR skorları ile duygusal istismar düzeyleri arasında pozitif yönde ve orta düzeyde güçte bir ilişki olduğu ($r=0,44$, $p=0,01$), HOMA-IR skorları ile fiziksel istismar düzeyleri arasında pozitif yönde ve orta düzeyde güçte bir ilişki olduğu ($r=0,40$, $p=0,01$), HOMA-IR skorları ile fiziksel ihmal düzeyleri arasında pozitif yönde ve orta düzeyde güçte bir ilişki olduğu ($r=0,41$, $p=0,01$) ve HOMA-IR skorları ile duygusal ihmal düzeyleri arasında pozitif

yönde ve orta düzeyde güçte bir ilişki olduğu ($r=0,43$ $p=0,01$) görülmüştür. Sonuçlar literatür sonuçları ile uyumlu gözükmemektedir.

Olumsuz yaşam olayları ile beraber dolaşımdaki yüksek kortizol ve katekolamin konsantrasyonları ile kanıtlandığı gibi stres hormonlarının kronik bir şekilde salgılanması, insülin aşırı salgılanımı ile sonuçlanır. Bu etkiler, özellikle visseral yağ dokusunda uzun süreli yağ birikimine, kas kaybına (sarkopeni) ve arteriyel hipertansiyon, glukoz intoleransı, dislipidemi ve tip 2 diabetes mellitus dahil olmak üzere olumsuz klinik ve metabolik sonuçlara yol açmaktadır (200) .

Çocukluk çağı travmalarının sağlık sonuçları üzerindeki zararlı etkileri, kısmen, strese yanıtı koordine eden hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin düzensizliğine ve bunun sonucunda proinflatuar bir ortamın teşvik edilmesine atfedilebilir. DNA metilasyonu gibi epigenetik etiketler, çevresel etkilere karşı duyarlı olan, çocukluk çağı travmaları etkilerinin biyolojik olarak yerleşebileceği ve bireyin ruhsal ve fiziksel sağlığını etkileyecek bir biçimde yetişkinliğe kadar devam eden bir ortam oluşturur, bununla beraber bu epigenetik değişiklikler stres yanıtı, metabolizma ve iltihaplanma ile ilgili genlerin transkripsiyonunu da düzenlemektedir (214).

2019 yılında yapılmış MDB hastalarında çocukluk çağı travması ve insülin direncinin incelendiği bir çalışmada MDB'den muzdarip hastalarda metabolik işlev bozukluğu (yani: IR) geliştirmek için ayrı risk faktörleri olarak, ailede tip-2 diyabet öyküsü ve duygusal istismar şeklinde erken yaşam sıkıntısı gösterilmiş, bulgular aynı zamanda, ailede tip-2 diyabet öyküsünün bir fonksiyonu olarak depresif semptomların şiddetinin artması için bir risk faktörü olarak duygusal istismara işaret etmiştir (200).

Yine yapılan çalışmalarla, HPA eksen verilerinin duygusal nörobilim sonuçlarıyla entegrasyonuna dayanarak, çocukluk travmasından sonraki birincil lezyonun nöral sistem düzeyinde yer aldığı ve bağlı bir nöral ağın zorluğa yanıt olarak uyum sağlama veya telafi etmedeki başarısızlığı neticesinde psikiyatrik ve metabolik rahatsızlıkların ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır (215).

Yetişkin kadınlarda Tip 2 diyabetin belirleyicisi olarak çocukluk ve ergenlikte istismarın incelendiği bir çalışmada çocukluk ve ergenlik dönemindeki fiziksel ve

cinsel istismar, yetişkin kadınlarda artan tip 2 diyabet riski ile doz-yanıt şeklinde ilişkilendirilmiştir. Hafif fiziksel istismar diyabet riskiyle ilişkili olmasa da, orta ve şiddetli fiziksel istismar olgunluk döneminde %26 ila %54 daha yüksek diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir (216).

Günümüzde yapılan çalışmalarda çocukluk çağı travmaları, kardiyovasküler problemler ve obezite arasındaki bağlantılar geniş çaplı olarak araştırılmıştır. Ancak çocuklarda ve yetişkinlerde en sık görülen hastalıklardan biri olan diyabetin de incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca, diyabet gelişimi ve zayıf glisemik kontrol ile ilgili risk faktörlerini anlamak bu alan için önemli bir hedef olarak belirlenebilir.

Çocukluk çağı travması çalışmaları, stresin biyolojik gömülmesi modeli veya stresin vücutta kümülatif artışı, hastalığın belirli bir eşiğe ulaşıldığında ortaya çıktığı fikri için kanıt sağlamaktadır. Yani, sıkıntıya maruz kalan pek çok kişi genellikle birden fazla tür travmaya maruz kalır ve kümülatif durum insülin direnci ve neticede T2DM oluşum riskini artırır (217) .

Bununla ilişkili olarak çocukluk çağı travması şiddetini, sıklığını ve zamanlamasını diyabetin öngörücü modellerine dahil eden birkaç çalışma ile, kümülatif risk modelinin desteklendiği gösterilmiştir (217).

Çalışmamızda çocukluk çağı travması alt ölçeklerinin önemli bir kısmının HOMA-IR skorları artışı ile anlamlı bulunması, şu zamana kadar yapılmış çalışmalarla uyumlu sonuçlardır. İlerleyen süreçlerde kümülatif süreçleri de ele alan, ayrıca her bir alt ölçeğin şiddeti ve sıklığını ölçen, ileriye yönelik takip modelleri oluşturulabilir.

Gözden geçirilen çalışmaların sınırlamalarına ve nedenselliği belirlemek için boylamsal araştırmalara ihtiyaç duyulmasına rağmen, mevcut bulgular hekimlerin istismar ve ihmal öyküsünü değerlendirmelerinin önemini göstermektedir. Olumsuz çocukluk çağı deneyimleri, prediyabetik durum ve T2DM dahil olmak üzere sağlık sorunları üzerinde kalıcı bir olumsuz etkiye sahip olduğundan, çocukluk çağı travmalarının bu süreçlerdeki rolünü öğrenmek önleyici ve terapötik bir bakış açısıyla önem arz etmektedir. Çocukluk çağı travması yaşamış bireylerin bozulmuş glikoz toleransına, azalmış insülin duyarlılığına ve bozulmuş beta hücre işlevine sahip

olduğuna dair bulgular, gelecekteki T2DM gelişimi için yüksek bir risk olduğunu düşündürmektedir.

Tedavi planları oluştururken riskli sağlık davranışlarını en aza indirmek, travma yaşamış çocuk ve yetişkinlerde insülin direnci geliştirme riskini azaltmak için stres yönetimi teknikleri uygulamaları, düzenli fiziksel egzersiz planlamaları, BKİ kontrolleri, duygusal yeme davranışlarının ele alınması, kişiye özel planlanmış farmakolojik ve psikoterapotik yaklaşımlar önem taşımaktadır.

Çalışmamız çocukluk çağı travmaları ve depresyon ile birlikte diyabete giden yolların altında yatan mekanizmaları (örneğin, riskli sağlık davranışları, obezite, stres yanıt sistemi disfonksiyonu) keşfetmek için gelecekteki araştırmalar için temel sağlar ve müdahale için daha spesifik hedeflerin geliştirilmesine olanak tanır.

Bozulmuş glikoz toleransının ve azalmış insülin duyarlılığının, aşıkâr T2DM'nin başlangıcından çok önce mevcut olduğu bilinmektedir (218).

Bu nedenle, prediyabetin T2DM'ye dönüşmesinden önce, çocukluk çağı travmaları ve neticesinde oluşan uyumsuz davranışlar gibi potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörlerinin ele alınması, insülin direnci gelişimi ve uzun dönemde T2DM oranını azaltmanın yanında depresyon ve diyabet birlikteliği ile ilişkili hastalık komorbiditesini hatta sonraki süreçlerde ölüm oranlarını da azaltabilir.

Bununla beraber diyabet hastalarını takip eden branş hekimlerinin hastalığa neden olan durumları daha iyi anlamak ve bireyin geçmiş yaşam öyküsü hakkında daha ayrıntılı bilgiye sahip olmak için hastalarındaki depresyonu tespit etmeleri, gerektiğinde psikiyatri hekiminin de ayrıntılı değerlendirmesi ile beraber çocukluk çağı travmalarının ele alınması, ilerleyen süreçlerde branşlar arası ortak bir tedavi planı oluşturulması önem taşımaktadır. Olumsuz yaşam olayları ve depresyonun tedaviye kötü uyum, daha yüksek HbA1c gibi sorunlu diyabet sonuçlarıyla ilişkili olabileceği de unutulmamalıdır.

5.4. KISITLILIKLAR

Araştırmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Araştırmaya dahil edilen MDB hastalarıyla kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş farkı anlamlı derecede farklı bulunmamıştır, bununla birlikte hasta grubundaki kadın/erkek oranı yapılmış diğer çalışmalara göre daha yüksek bir oranda bulunmuştur. Bunun nedeni olarak çalışmanın yapıldığı merkezde sosyokültürel faktörlerin de etkisi ile kadın hasta başvuru oranlarının erkek hastalara göre daha yüksek olması gösterilebilir.

Çalışmamızda MDB tanılı grup ile kontrol grubu arasında eğitim düzeyleri açısından eşleştirme yapılamamıştır.

Depresyon ve insülin direnci arasındaki zamansal ilişki net bir şekilde tanımlanmamıştır, çünkü bu çalışma da dahil olmak üzere çalışmaların çoğu kesitseldir; bu nedenle, insülin direnciyle ilişkili depresyonun etiyolojisinde nedensellik çıkarımı yapma becerimiz sınırlıdır.

IR'nin ölçüldüğü yöntemin de bulgu üzerinde etkisi vardır. Depresyon ve IR'yi ölçmek için birkaç farklı yöntem vardır. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp şu anda altın standarttır ancak pratik nedenlerle büyük ölçekli kesitsel çalışmalar için uygun değildir. Çalışmamızda kullandığımız HOMA-IR ve öglisemik klemp tahminleri arasında iyi bir korelasyon olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Çalışma ilk atak depresyon hastaları üzerinde yapılmıştır, bu nedenle çalışmaya dahil edilmiş kişilerin yaş ortalaması düşük bulunmuştur. Bu durum hem bir güç hem de bir sınırlama olarak kabul edilmektedir. Bu alanda daha genç popülasyonlar üzerinde yapılan az sayıda çalışma vardır, o nedenle çalışmanın literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Bununla birlikte, insülin direnci ve diyabet riskinin yaşla birlikte daha yaygın hale geldiği göz önüne alındığında, yaş aralığı bulgularımızı sınırlandırmış olabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda erkek ve kadınlarda depresif bozukluk ile yüksek HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Yine çocukluk çağı alt ölçekleri(fiziksel ihmal ve istismar, duygusal ihmal ve istismar) ve yüksek HOMA-IR skorları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Bu sonuçlar, depresyon ve diyabet arasındaki ilişkinin daha erken bir aşamada başlayabileceğini depresyon ve insülin direnci arasında çift yönlü bir ilişki olabileceğini, depresyon ile çocukluk çağı travmaları prediyabet veya glukoz intoleransının diğer biyobelirteçleri arasında küçük ama anlamlı bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

Gözlemlenen ilişkiyi açıklayabilecek birkaç olası patofizyolojik mekanizma vardır. Depresyon ve kronik stres hipotalamik-hipofiz adrenal ekseninin bozulmasıyla ilişkilidir ve insülin hipoglisemik etkilerini antagonize etmekten sorumlu hormonlar olan kortizol ve katekolaminde artışa neden olur ve bu durum insülin direnci ile sonuçlanır. Tanısal depresyonu olan kişilerde artmış inflamasyon seviyeleri ve psikolojik streslerin, T2DM gelişiminin öncülleri olan IR ve β -hücre apoptozuna yol açan kronik sitokinemi ile inflamatuvar yanıtı aktive ettiği daha önce yapılmış çalışmalarda da gösterilmiştir.

Depresyonun ayrıca, diyet, egzersiz ve ilaç uyumu gibi diyabet risk faktörleriyle ilişkili yaşam tarzı davranışlarını da etkileyebileceği söylenebilir.

IR, görünüşte sağlıklı olan bireylerde ortaya çıkan, değiştirilebilir, metabolik, inflamatuvar bir durumdur. Depresif bozukluklar ve IR arasındaki bağlantıya dair kanıtları daha derinlemesine inceleme, bu ilişkiyi anlamamızın, IR'yi hedefleyen ve depresif bozuklukların uzun vadeli sonuçlarını iyileştiren veya muhtemelen önleyen farmakolojik ve davranışsal müdahalelerin geliştirilmesine nasıl katkı sağlanabileceğimiz konusunda etkili bir adım olabilir.

Bununla beraber bir çok patolojinin çocukluk çağı travmaları ile ilişkili olmasının önceki çalışmalarla da gösterilmiş olması, bu durumun çocukluk

döneminden itibaren beynin nörogelişim aşamasında bir takım bozukluklara yol açması, ileriki dönemde öncelikle majör depresif bozukluk olmak üzere kişinin diğer psikiyatrik bozukluklara da yatkınlığını artırdığını düşündürmüştür. Bu anlamda çocukluk çağı travmalarının psikiyatrik rahatsızlıklar açısından önemi bir kez daha vurgulanmıştır.

Çalışmamız birinci dereceden nedensel ilişkileri sorgulamak üzerine kurulu değildir. Bununla birlikte daha önce yapılan çalışmalarda çocukluk çağı travmatik deneyimlerinin depresyona yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir. Depresyon ile özellikle T2DM arasında nedensel bir ilişkide kurgulanabilir. Metabolik değişiklikler ya da doğrudan biyolojik etkiler neticesinde MDB tanılı ve travmatik deneyimleri olan bireylerde insülin direnci gelişmesi ile gelecekte T2DM gelişebileceği söylenebilir. Klinik pratikte özellikle MDB tanılı bireylerde T2DM riski dikkate alınmalıdır, ayrıca çocukluk çağı travmatik deneyimlere de odaklanılmalı ve özellikle bu kişilerde travma odaklı psikoterapi yöntemleri de tedavi planları arasında yer almalıdır. Böylece T2DM oluşma riski azaltılabilir.

Kesitsel çalışmalardan sonra, ideal çalışma tasarımı, T2DM için potansiyel olarak yüksek risk taşıyan hastaların prospektif olarak değerlendirilmesi olabilir. (örn., pozitif aile diyabet öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü) Depresyonu olan veya depresif atak geçirme ihtimali olan bireylerde ; yaş, cinsiyet, abdominal obezite ve zaman içinde ölçülen insülin direncindeki değişiklikler için eşleştirilmeler yapılabilir. Bununla birlikte farmakolojik tedavi ya da psikoterapi yöntemleri ile tedavi edilmiş depresyon hastalarının insülin direnci ve diğer glukoz düzensizliği belirteçlerinde iyileşmelere yol açıp açmadığını test eden, depresif hasta grubundan oluşan bir örnekleme yapılan randomize kontrollü bir çalışma ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, vd. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2(1):1-20.
2. Fernandes BS, Salagre E, Enduru N, Grande I, Vieta E, Zhao Z. Insulin resistance in depression: a large meta-analysis of metabolic parameters and variation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;104758.
3. Bădescu S, Tătaru C, Kobylinska L, Georgescu E, Zahiu D, Zăgrean A, vd. The association between diabetes mellitus and depression. *J Med Life*. 2016;9(2):120.
4. Wiersma JE, Hovens JG, van Oppen P, Giltay EJ, van Schaik DJ, Penninx BW. The importance of childhood trauma and childhood life events for chronicity of depression in adults. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7):8733.
5. Işık E, Işık U, Taner Y. Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar. *Ank Rotatıp Kitapevi*. 2013;
6. Knight MJ, Baune BT. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(1):26-31.
7. Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, vd. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR* D clinical trial. *J Psychiatr Res*. 2006;40(1):59-69.
8. Segal ZV, 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.
9. Öztürk M, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11. baskı Ankara. Nobel Tıp Kitapevleri. 2008;516-7.
10. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. 1. Baskı, Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003: 258-333.
11. Öztürk M. Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Baskı. Nobel Tıp Kitapları, 2011. 40. 2016;

12. Horwitz A V., Wakefield JC, Lorenzo-Luaces L. History of Depression. In: DeRubeis RJ, Strunk DR, editors. The Oxford Handbook of Mood Disorders [Internet]. Oxford University Press; 2017. p. 10–23.
13. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF. The American Psychiatric Publishing textbook of mood disorders. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2006.
14. Karamustafalıoğlu O, Gökçeğöz GI. Depresyon. In: Karamustafalıoğlu O, editor. Temel ve Klinik Psikiyatri. Ankara: Murat Yılmaz; 2018. p. 313–39.
15. Berrios GE, OLSON T. The History of Mental Symptoms: Descriptive Psychopathology Since the Nineteenth Century. *Nurs Hist Rev.* (1):196-7.
16. Mondimore FM. Kraepelin and manic-depressive insanity: an historical perspective. *Int Rev Psychiatry.* 2005;17(1):49-52.
17. Freud S. Mourning and melancholia. *Stand Ed Complete Psychol Works Sigmund Freud.* 1917;14(1914-1916):237-58.
18. American Psychiatric Association. DSM-5 diagnostic classification. No Title. 2013;
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Ed text revision. No Title. 2000;
20. American Psychiatric Association, Committee on Nomenclature and Statistics. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. No Title. 1952;
21. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders Washington. DC Author. 1994;39.
22. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). 2021;
23. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health.* 2013;34:119-38.
24. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, De Girolamo G, vd. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9(1):1-16.
25. Friedman ES, Anderson IM, Arnone D, Denko T. Handbook of depression. Springer; 2014.

26. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, vd. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*. 2015;386(9995):743-800.
27. Salomon JA, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, vd. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2129-43.
28. Malhi GS, Mann JJ. Course and prognosis. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-312.
29. Kessler RC, Barker PR, Colpe LJ, Epstein JF, Gfroerer JC, Hiripi E, vd. Screening for serious mental illness in the general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(2):184-9.
30. Hirschfeld RM. The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(Suppl 1: Editor Choice):26328.
31. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization; 2017.
32. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, vd. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*. 2003;289(23):3095-105.
33. Dong M, Anda RF, Felitti VJ, Dube SR, Williamson DF, Thompson TJ, vd. The interrelatedness of multiple forms of childhood abuse, neglect, and household dysfunction. *Child Abuse Negl*. 01 Temmuz 2004;28(7):771-84.
34. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics factors in major depression disease. *Front Psychiatry*. 2018;9:334.
35. PF S, Neale MC, Kendler KS. Genet Epidemiol Major Depress Rev Meta-Anal *Am J Psychiatry*. 2000;157:1552-62.
36. Elder BL, Mosack V. Genetics of depression: an overview of the current science. *Issues Ment Health Nurs*. 2011;32(4):192-202.
37. Holmans P, Weissman MM, Zubenko GS, Scheftner WA, Crowe RR, DePaulo Jr MD, J Raymond, vd. Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): final genome scan report. *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):248-58.

38. Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, Neff CD, Russell DL, Hughes DC, vd. Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23. 2. *Am J Hum Genet.* 2003;73(6):1271-81.
39. Opmeer EM, Kortekaas R, Aleman A. Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Prog Neurobiol.* 2010;92(2):112-33.
40. Yuluğ B, Ozan E, Kilic E. Brain-derived neurotrophic factor polymorphism as a genetic risk for depression? A short review of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22(1):123-e5.
41. Şengül C, Herken H. Streste Genetik ve Epigenetik Mekanizmalar. *Turk Klin J Psychiatry Spec Top.* 2011;4(3):6-12.
42. López-León S, Janssens A, Gonzalez-Zuloeta Ladd A, Del-Favero J, Claes S, Oostra B, vd. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2008;13(8):772-85.
43. Schroeder M, Krebs MO, Bleich S, Frieling H. Epigenetics and depression: current challenges and new therapeutic options. *Curr Opin Psychiatry.* 2010;23(6):588-92.
44. Menke A, Klengel T, B Binder E. Epigenetics, depression and antidepressant treatment. *Curr Pharm Des.* 2012;18(36):5879-89.
45. Saavedra K, Molina-Márquez AM, Saavedra N, Zambrano T, Salazar LA. Epigenetic modifications of major depressive disorder. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8):1279.
46. Haddad SK, Reiss D, Spotts EL, Ganiban J, Lichtenstein P, Neiderhiser JM. Depression and internally directed aggression: Genetic and environmental contributions. *J Am Psychoanal Assoc.* 2008;56(2):515-50.
47. Tavakolizadeh J, Roshanaei K, Salmaninejad A, Yari R, Nahand JS, Sarkarizi HK, vd. MicroRNAs and exosomes in depression: potential diagnostic biomarkers. *J Cell Biochem.* 2018;119(5):3783-97.
48. Kendall K, Van Assche E, Andlauer T, Choi K, Luykx J, Schulte E, vd. The genetic basis of major depression. *Psychol Med.* 2021;51(13):2217-30.
49. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M, vd. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants

- and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci.* 2019;22(3):343-52.
50. MS S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi (Çev. Ed. T Alkın). İstanbul İstanbul Tıp Kitabevi. 2015;
 51. Kendell SF, Krystal JH, Sanacora G. GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert Opin Ther Targets.* 01 Şubat 2005;9(1):153-68.
 52. Palazidou E. The neurobiology of depression. *Br Med Bull.* 01 Mart 2012;101(1):127-45.
 53. Koolschijn PCM, van Haren NE, Lensvelt- Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta- analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(11):3719-35.
 54. Arnone D, McIntosh A, Ebmeier K, Munafò M, Anderson I. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(1):1-16.
 55. Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, Simeon LR, Pavlova I, Poposka V, vd. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell Stem Cell.* 2018;22(4):589-99.
 56. Boldrini M, Santiago AN, Hen R, Dwork AJ, Rosoklija GB, Tamir H, vd. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(6):1068-77.
 57. Gazzaniga MS. The cognitive neurosciences. MIT press; 2004.
 58. Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med.* 1998;49(1):341-61.
 59. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002;12(6):527-44.
 60. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, vd. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(3):1387-92.

61. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):1957-66.
62. Ertuğrul E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. 2002;
63. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*. 1995;15(3):1768-77.
64. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;433-49.
65. Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig*. 2010;7(4):231.
66. Dwivedi, Y. (2011). Evidence demonstrating role of microRNAs in the etiopathology of major depression. *Journal of chemical neuroanatomy*, 42(2), 142-156.
67. Li YJ, Xu M, Gao ZH, Wang YQ, Yue Z, Zhang YX, vd. Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression. *PLoS One*. 2013;8(5):e63648.
68. Ströhle A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry*, 36 (Suppl3), S207–S214. 2003;
69. Watson S, Mackin P. HPA axis function in mood disorders. *Psychiatry*. 2006;5(5):166-70.
70. Holsen LM, Lancaster K, Klibanski A, Whitfield-Gabrieli S, Cherkerzian S, Buka S, vd. HPA-axis hormone modulation of stress response circuitry activity in women with remitted major depression. *Neuroscience*. 2013;250:733-42.
71. Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):29-36.
72. Rush AJ, Giles DE, Schlessner MA, Orsulak PJ, Parker Jr CR, Weissenburger JE, vd. The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(10):470-84.
73. Sher L, Oquendo MA, Burke AK, Cooper TB, Mann JJ. Combined dexamethasone suppression–corticotrophin-releasing hormone stimulation test

- in medication-free major depression and healthy volunteers. *J Affect Disord.* 2013;151(3):1108-12.
74. Ising M, Horstmann S, Kloiber S, Lucae S, Binder EB, Kern N, vd. Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression—a potential biomarker? *Biol Psychiatry.* 2007;62(1):47-54.
 75. Read JR, Sharpe L, Modini M, Dear BF. Multimorbidity and depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;221:36-46.
 76. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, vd. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry.* 2017;22(4):527-36.
 77. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 1997;154(11):1497-503.
 78. Fountoulakis KN, Kantartzis S, Siamouli M, Panagiotidis P, Kaprinis S, Iacovides A, vd. Peripheral thyroid dysfunction in depression. *World J Biol Psychiatry.* 2006;7(3):131-7.
 79. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27(1):24-31.
 80. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(3):664-75.
 81. Makhija K, Karunakaran S. The role of inflammatory cytokines on the aetiopathogenesis of depression. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013;47(9):828-39.
 82. Kim YK, Won SD, Hur JW, Lee BH, Lee HY, Shim SH, vd. Exploration of biological markers of suicidal behavior in major depressive disorder. *Psychiatry Investig.* 2007;4(1):13-21.
 83. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2004;19(6):397-403.
 84. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, vd. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446-57.
 85. Liu Y, Ho RCM, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with

- major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord.* 2012;139(3):230-9.
86. Sukoff Rizzo S, Neal S, Hughes Z, Beyna M, Rosenzweig-Lipson S, Moss S, vd. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes. *Transl Psychiatry.* 2012;2(12):e199-e199.
87. Shelton RC, Miller AH. Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog Neurobiol.* 2010;91(4):275-99.
88. Hopkins SJ, Rothwell NJ. Cytokines and the nervous system I: expression and recognition. *Trends Neurosci.* 1995;18(2):83-8.
89. Kern S, Skoog I, Börjesson-Hanson A, Blennow K, Zetterberg H, Östling S, vd. Lower CSF interleukin-6 predicts future depression in a population-based sample of older women followed for 17 years. *Brain Behav Immun.* 2013;32:153-8.
90. Brenner C. A psychoanalytic perspective on depression. *J Am Psychoanal Assoc.* 1991;39(1):25-43.
91. Öztürk MO. Psikanaliz ve psikoterapi. 1998;
92. Bleichmar HB. Some subtypes of depression and their implications for psychoanalytic treatment. *Int J Psychoanal.* 1996;77(5):935.
93. Geçtan E. Psikodinamik psikiyatri ve normaldışı davranışlar. Metis Yayınları; 2006.
94. Markowitz J, Milrod B. Mood disorders: Intrapsychic and interpersonal aspects. BJ Sadock, VA Sadock (Eds.), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 2009;
95. Taylor D. Psychoanalytic and psychodynamic therapies for depression: The evidence base. *Adv Psychiatr Treat.* 2008;14(6):401-13.
96. Bowlby J. The making and breaking of affectional bonds: I. Aetiology and psychopathology in the light of attachment theory. *Br J Psychiatry.* 1977;130(3):201-10.
97. Bowlby J. Attachment and loss, vol. II: Separation. Basic Books; 1973.
98. Çalışır M. Yetişkin bağlanma kuramı ve duygulanım düzenleme stratejilerinin depresyonla ilişkisi. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar.* 2009;1(3):240-55.

99. Martell CR, Addis ME, Jacobson NS. Depression in context: Strategies for guided action. WW Norton & Co; 2001.
100. Overmier JB, Seligman ME. Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *J Comp Physiol Psychol.* 1967;63(1):28.
101. Warren LW, McEachren L. Psychosocial correlates of depressive symptomatology in adult women. *J Abnorm Psychol.* 1983;92(2):151.
102. Seligman ME. Depression and learned helplessness. John Wiley & Sons; 1974.
103. Carvalho JP, Hopko DR. Behavioral theory of depression: Reinforcement as a mediating variable between avoidance and depression. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2011;42(2):154-62.
104. Lewinsohn PM. A behavioral approach to depression. *Essent Pap Depress.* 1974;150-72.
105. Alloy LB, Abramson LY, Whitehouse WG, Hogan ME, Tashman NA, Steinberg DL, vd. Depressogenic cognitive styles: Predictive validity, information processing and personality characteristics, and developmental origins. *Behav Res Ther.* 1999;37(6):503-31.
106. Beck A, Beck A. Depression: Clinical, Experimental and Theoretical Aspects Theoretical Aspects. 1967;
107. Beck AT. Cognitive therapy of depression. Guilford press; 1979.
108. Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(8):467-77.
109. Keller MB, Shapiro RW, Lavori PW, Wolfe N. Relapse in major depressive disorder: analysis with the life table. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39(8):911-5.
110. Angst J, Baastrup P, Grof P, Hippus H, Pöldinger W, Weis P. The course of monopolar depression and bipolar psychoses. *Psychiatr Neurol Neurochir.* 1973;
111. Hollon SD, Shelton RC. Treatment guidelines for major depressive disorder. *Behav Ther.* 2001;32(2):235-58.
112. Sl B. iacono Wg. Risk for Recurrence in Depression. *Clin Psychol Rev.* 2007;27:959-85.
113. Gartlehner G, Wagner G, Matyas N, Titscher V, Greimel J, Lux L, vd. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ Open.* 2017;7(6):e014912.

114. Gelenberg AJ, Freeman M, Markowitz J, Rosenbaum J, Thase M, Trivedi M, vd. American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(Suppl 10):9-118.
115. Kendrick T, Pilling S, Mavranouzouli I, Megnin-Viggars O, Ruane C, Eadon H, vd. Management of depression in adults: summary of updated NICE guidance. *bmj*. 2022;378.
116. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, vd. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(12):1087-206.
117. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, vd. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-60.
118. Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet* (London, England), 392(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2).
119. Polat S. Ortaöğretim öğretmenlerinin örgütsel adalet algıları, örgütsel güven düzeyleri ile örgütsel vatandaşlık davranışları arasındaki ilişki. 2007;
120. Kaya S. Çocukluk dönemi örselenme yaşantıları ölçeği kısa formunun Türkçeye uyarlanması. 2014;
121. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization; 1992.
122. World Health Organization. Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. World Health Organization; 2006.
123. Holshausen K, Bowie CR, Harkness KL. The relation of childhood maltreatment to psychotic symptoms in adolescents and young adults with depression. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2016;45(3):241-7.
124. Malinosky-Rummell R, Hansen DJ. Long-term consequences of childhood physical abuse. *Psychol Bull*. 1993;114(1):68.

125. Arata CM, Langhinrichsen-Rohling J, Bowers D, O'Brien N. Differential correlates of multi-type maltreatment among urban youth. *Child Abuse Negl.* 2007;31(4):393-415.
126. Herrenkohl RC, Herrenkohl TI. Assessing a child's experience of multiple maltreatment types: Some unfinished business. *J Fam Violence.* 2009;24(7):485-96.
127. Higgins DJ, McCabe MP. Maltreatment and family dysfunction in childhood and the subsequent adjustment of children and adults. *J Fam Violence.* 2003;18:107-20.
128. Turner HA, Finkelhor D, Ormrod R. Poly-victimization in a national sample of children and youth. *Am J Prev Med.* 2010;38(3):323-30.
129. World Health Organization. Investing in children: the European child maltreatment prevention action plan 2015–2020. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2015.
130. ÇELİK FGH, Hocaoglu Ç. Çocukluk çağı travmaları: bir gözden geçirme. *Sak Tıp Derg.* 2018;8(4):695-711.
131. Katz S. Trauma-informed practice: The future of child welfare. *Widener Commw Rev.* 2019;28:51.
132. Sofuoğlu Z, Oral R, Aydın F, Cankardeş S, Kandemirci B, Koç F, vd. Epidemiological study of negative childhood experiences in three provinces of Turkey. *Turk Arch Pediatr Pediatr Arş.* 2014;49(1):47.
133. Şar V. Kötüye kullanım ve ihmalle ilişkili sorunlar. *Psikiyatri Temel Kitabı.* 1998;823-34.
134. Çocuk PO. şiddet. İstanbul Yayın. 2001;85-7.
135. Polat O. Klinik Adli Tıp (1. baskı) Ankara: Seçkin Yayıncılık. 2004;
136. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, vd. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* 2003;27(2):169-90.
137. Kokurcan A, HÜSEYİN HÖ. Travma kavramının psikiyatri tarihindeki seyri. *Kriz Derg.* 2012;20(1):19-24.
138. Fonu BMÇY, Hizmetler TBS, Kurumu ÇE. Türkiye'de Çocuk İstismarı ve Aile İçi Şiddet Araştırması Özet Raporu. 2010;

139. Kaplan SJ, Pelcovitz D, Labruna V. Child and adolescent abuse and neglect research: A review of the past 10 years. Part I: Physical and emotional abuse and neglect. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(10):1214-22.
140. ÇELEBİ BM, POLAT A. Çocukluk çağı travmatik yaşantıların, yetişkin bağlanma stillerinin ve psikolojik iyi oluşun evlilik doyumu üzerindeki etkisi. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilim Derg*. 2019;5(1):29-34.
141. İbiloğlu AO, Atlı A, Oto R, Özkan M. Çocukluk çağı cinsel istismar ve ensest olgularına çok yönlü bakış. *Psikiyatr Guncel Yaklasimler*. 2018;10(1):84-98.
142. Tyler KA. Social and emotional outcomes of childhood sexual abuse: A review of recent research. *Aggress Violent Behav*. 2002;7(6):567-89.
143. Taner Y, Gökler B. Çocuk istismarı ve ihmali: Psikiyatrik yönleri. *Acta Medica*. 2004;35(2):82-6.
144. McLaughlin KA, Conron KJ, Koenen KC, Gilman SE. Childhood adversity, adult stressful life events, and risk of past-year psychiatric disorder: a test of the stress sensitization hypothesis in a population-based sample of adults. *Psychol Med*. 2010;40(10):1647-58.
145. Miller GE, Chen E, Parker KJ. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull*. 2011;137(6):959.
146. Dannehl K, Rief W, Euteneuer F. Childhood adversity and cognitive functioning in patients with major depression. *Child Abuse Negl*. 2017;70:247-54.
147. Antoniou G, Lambourg E, Steele JD, Colvin LA. The effect of adverse childhood experiences on chronic pain and major depression in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2023;
148. 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.
149. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes*. 2008;26(2):77-82.
150. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010.

151. Edition IDAT. International Diabetes Federation (IDF) Available online: <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07.IDFAtlas10thEdition> 2021 Pdf Accessed 25 Dec 2021. 2021;
152. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, vd. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580-91.
153. Federation, I. D. (2019). *IDF Diabetes Atlas*, 9th edn. Brussels, Belgium; 2019.
154. Karam J. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. *Basic Clin Endocrinol*. 1991;
155. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med*. 2006;12(7):324-32.
156. Rajkhowa M, Neary R, Kumpatla P, Game F, Jones P, Obhrai M, vd. Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(10):3389-94.
157. Withers DJ, White M. Perspective: the insulin signaling system—a common link in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocrinology*. 2000;141(6):1917-21.
158. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv*. 2004;59(2):141-54.
159. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin*. 2004;33(2):283-303.
160. Hunter SJ, Garvey WT. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system 1. *Am J Med*. 1998;105(4):331-45.
161. Nielsen JH, Galsgaard ED, Møldrup A, Friedrichsen BN, Billestrup N, Hansen JA, vd. Regulation of beta-cell mass by hormones and growth factors. *Diabetes*. 2001;50(suppl_1):S25.
162. Gündoğdu A. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). *Diyabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi Ve İzlem Klavuz*. 6.

163. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1994;94(5):1714-21.
164. Balaji R, Duraisamy R, Kumar M. Complications of diabetes mellitus: A review. *Drug Invent Today.* 2019;12(1).
165. EROĞLU N. DIABETES MELLITUS'UN KOMPLİKASYONLARI. *Izmir Democr Univ Health Sci J.* 2018;1(2):6-12.
166. Strine TW, Mokdad AH, Dube SR, Balluz LS, Gonzalez O, Berry JT, vd. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(2):127-37.
167. Weber B, Schweiger U, Deuschle M, Heuser I. Major depression and impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108(03):187-90.
168. Camus V, Kraehenbühl H, Preisig M, Büla CJ, Waeber G. Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *J Affect Disord.* 2004;81(1):1-16.
169. Holt RI, De Groot M, Golden SH. Diabetes and depression. *Curr Diab Rep.* 2014;14:1-9.
170. Golden SH. A review of the evidence for a neuroendocrine link between stress, depression and diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2007;3(4):252-9.
171. Katon W, Russo J, Lin EH, Heckbert SR, Ciechanowski P, Ludman EJ, vd. Depression and diabetes: factors associated with major depression at five-year follow-up. *Psychosomatics.* 2009;50(6):570-9.
172. Katon WJ. The comorbidity of diabetes mellitus and depression. *Am J Med.* 2008;121(11):S8-15.
173. Bernstein D, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy B, Wenzel K, vd. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect *American Journal of Psychiatry,* 151. 1994;
174. Sar V, Ozturk E, İkikardes E. Validity and reliability of the Turkish version of Childhood Trauma Questionnaire. *Turk Klin Tip Bilim Derg.* 2012;32(4):1054-63.
175. Akdemir A, ÖRSEL DS, DAĞ İ, TÜRKÇAPAR MH, İŞCAN N, ÖZBAY H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-

- güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikol Psikofarmakol Derg.* 1996;4(4):251-9.
176. Karapınar Ö, Aslan S, Utku Ç. Panik bozukluğu, somatizasyon bozukluğu ve hipokondriaziste sağlık kaygısı. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi Ve Araştırmalar Derg.* 2012;1(1):43-51.
177. Tyrer P, Owen R, Cicchetti D. The brief scale for anxiety: a subdivision of the comprehensive psychopathological rating scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984;47(9):970-5.
178. KARAAĞAOĞLU E, DEMİR B, YOLAÇ P, YAZICI MK, TANRIVERDİ N. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg [İnternet].* 1998;9(2). Erişim adresi: <http://search/yayin/detay/6110>
179. Eknayan G. Adolphe Quetelet (1796–1874)—the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant.* 01 Ocak 2008;23(1):47-51.
180. Weir CB, Jan A. BMI classification percentile and cut off points. 2019;
181. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH, Pandey D, Torr ns JI, Kravitz HM, vd. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care.* 2004;27(12):2856-62.
182. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor B, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
183. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). 2021;
184. Ünal B, Erg r G. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Fakt rleri Sıklığı Çalışması. Ankara, Sağlık Bakanlığı, 2013.
185. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull.* 2017;143(8):783.
186. Arnow BA, Blasey CM, Hunkeler EM, Lee J, Hayward C. Does gender moderate the relationship between childhood maltreatment and adult depression? *Child Maltreat.* 2011;16(3):175-83.

187. Negele A, Kaufhold J, Kallenbach L, Leuzinger-Bohleber M. Childhood trauma and its relation to chronic depression in adulthood. *Depress Res Treat*. 2015;2015.
188. Harris TO, Borsanyi S, Messari S, Stanford K, Cleary SE, et al. 2000. Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women. *Br. J. Psychiatry* 177:505–10.
189. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. 1998. Stressful life events and major depression: risk period, long-term contextual threat and diagnostic specificity. *J. Nerv. Ment. Dis.* 186:661–69.
190. Hammen C. Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:293-319.
191. Fanelli G, Franke B, De Witte W, Ruisch IH, Haavik J, van Gils V, vd. Insulinopathies of the brain? Genetic overlap between somatic insulin-related and neuropsychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):59.
192. Kan C, Silva N, Golden SH, Rajala U, Timonen M, Stahl D, vd. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2013;36(2):480-9.
193. Zhao W, Chen H, Xu H, Moore E, Meiri N, Quon MJ, vd. Brain Insulin Receptors and Spatial Memory: CORRELATED CHANGES IN GENE EXPRESSION, TYROSINE PHOSPHORYLATION, AND SIGNALING MOLECULES IN THE HIPPOCAMPUS OF WATER MAZE TRAINED RATS*. *J Biol Chem*. 03 Aralık 1999;274(49):34893-902.
194. Bromander S, Anckarsäter R, Åhrén B, Kristiansson M, Blennow K, Holmäng A, vd. Cerebrospinal fluid insulin during non-neurological surgery. *J Neural Transm*. 2010;117:1167-70.
195. Van Der Heide LP, Kamal A, Artola A, Gispen WH, Ramakers GM. Insulin modulates hippocampal activity- dependent synaptic plasticity in a N- methyl- d- aspartate receptor and phosphatidyl- inositol- 3- kinase- dependent manner. *J Neurochem*. 2005;94(4):1158-66.
196. Pelvig DP, Pakkenberg H, Stark AK, Pakkenberg B. Neocortical glial cell numbers in human brains. *Neurobiol Aging*. 2008;29(11):1754-62.

197. Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F, vd. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med.* 2002;64(2):274-7.
198. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs.* 2015;75:577-87.
199. Chen S, Zhang Q, Dai G, Hu J, Zhu C, Su L, vd. Association of depression with pre-diabetes, undiagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes: a meta-analysis. *Endocrine.* 2016;53:35-46.
200. Nasca C, Watson-Lin K, Bigio B, Robakis TK, Myoraku A, Wroolie TE, vd. Childhood trauma and insulin resistance in patients suffering from depressive disorders. *Exp Neurol.* 2019;315:15-20.
201. Briere J, Elliott DM. Prevalence and psychological sequelae of self-reported childhood physical and sexual abuse in a general population sample of men and women. *Child Abuse Negl.* 2003;27(10):1205-22.
202. Sjöberg RL. Long-term neuroendocrine effects of childhood maltreatment. *Jama.* 2000;284(18):2321-2321.
203. Alciati A, Gesuele F, Casazza G, Foschi D. The relationship between childhood parental loss and metabolic syndrome in obese subjects. *Stress Health.* 2013;29(1):5-13.
204. Paternain L, Martisova E, Milagro FI, Ramírez MJ, Martínez JA, Campión J. Postnatal maternal separation modifies the response to an obesogenic diet in adulthood in rats. *Dis Model Mech.* 2012;5(5):691-7.
205. Murphy F, Nasa A, Cullinane D, Raajakesary K, Gazzaz A, Sooknarine V, vd. Childhood trauma, the HPA axis and psychiatric illnesses: a targeted literature synthesis. *Front Psychiatry.* 2022;13:748372.
206. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;840(1):33-44.
207. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav.* 2003;43(1):2-15.
208. Li M, D'Arcy C, Meng X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic

- review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol Med*. 2016;46(4):717-30.
209. Suija K, Aluoja A, Kalda R, Maaroos HI. Factors associated with recurrent depression: a prospective study in family practice. *Fam Pract*. 2011;28(1):22-8.
 210. Widom CS, DuMont K, Czaja SJ. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):49-56.
 211. Maniglio R. Child sexual abuse in the etiology of depression: A systematic review of reviews. *Depress Anxiety*. 2010;27(7):631-42.
 212. Alloy LB, Abramson LY, Smith JM, Gibb BE, Neeren AM. Role of parenting and maltreatment histories in unipolar and bipolar mood disorders: Mediation by cognitive vulnerability to depression. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2006;9:23-64.
 213. Chen LP, Murad MH, Paras ML, Colbenson KM, Sattler AL, Goranson EN, vd. Sexual abuse and lifetime diagnosis of psychiatric disorders: systematic review and meta-analysis. *İçinde Elsevier*; 2010. s. 618-29.
 214. Womersley JS, Nothling J, Toikumo S, Malan- Müller S, van den Heuvel LL, McGregor NW, vd. Childhood trauma, the stress response and metabolic syndrome: A focus on DNA methylation. *Eur J Neurosci*. 2022;55(9-10):2253-96.
 215. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(6):693-710.
 216. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Hibert ENL, Jun HJ, Todd TJ, Kawachi I, vd. Abuse in childhood and adolescence as a predictor of type 2 diabetes in adult women. *Am J Prev Med*. 2010;39(6):529-36.
 217. Layne CM, Greeson JK, Ostrowski SA, Kim S, Reading S, Vivrette RL, vd. Cumulative trauma exposure and high risk behavior in adolescence: Findings from the National Child Traumatic Stress Network Core Data Set. *Psychol Trauma Theory Res Pract Policy*. 2014;6(S1):S40.

218. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. β -Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):493-500.



8. EKLER

Ek-1. Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRME

Bir klinik çalışmaya katılmak için davet edilmiş bulunmaktasınızdır. Bu çalışma Bağcılar eğitim ve araştırma hastanesinde görev yapan Dr. Hasan Belli tarafından yürütülmektedir. Aşağıdaki bilgileri okuduktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz bu formu imzalayınız. Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Formu imzalamanız çalışmanın kapsamı hakkında bilgilendirildiğinizi ve kararı serbestçe verdiğinizi belirtmektedir.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmanın amacına ulaşması için sizden beklenen, bütün soruları eksiksiz, kimsenin baskısı veya telkini altında olmadan, size en uygun gelen cevapları içtenlikle verecek şekilde cevaplamanızdır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır; ancak verileriniz yayın amacı ile kullanılabilir.

Katılacağınız bu çalışmada Çocukluk çağı travmalarının OKB şiddeti ve psikotik spektrum semptomatolojisi üzerine etkilerinin incelenmesi planlanmaktadır. Çalışmada yalnızca basılı kağıt materyali olan, bir kısmını doğrudan sizin dolduracağınız, bir kısmı ise görüşmecisi tarafından doldurulacak anket ve benzeri soru formları uygulanacak ölçeklerden elde edilen bilgiler kullanılacaktır. Bu çalışma bedensel ya da ruhsal sağlığa zarar verebilecek girişimsel ya da girişimsel olmayan herhangi bir öge içermemektedir. Çalışmanın tedaviniz için öngörülen ek bir yararı olmamakla birlikte bu konudaki araştırmalar arttıkça gerek tıbbi, gerekse sosyal bazı sorunların ve rahatsızlıkların altta yatan nedenlerinin saptanmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Rutin olarak yapılanlar dışında herhangi bir girişimsel veya girişimsel olmayan işlem yapılmayacaktır.

Bu çalışma için sizden bir ücret alınmayacak, size de herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Bağlı bulunduğunuz Sosyal Güvenlik Kurumu'ndan (SGK) herhangi bir ücret alınmayacak ve bu kuruma da herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya 02124404000 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında genel/size özel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz.

KATILIMCININ BEYANI

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerine düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının:

Adı-Soyadı:

İmzası:

Telefon:

Araştırmacının:

Adı-Soyadı:

İmzası:

Telefon:

Rıza Ehliveti Olmayanlar veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin:

Yakınının veya Vasisinin Adı-Soyadı:

İmzası:

Telefon:

Sahidin:

Adı-Soyadı:

İmzası:

Telefon:

Ek-2. Sosyodemografik Veri Formu

1. Anket Formu

SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ FORMU

Hasta No:

Adı Soyadı:

Telefon:

Aşağıdaki sorular sizin sosyodemografik bilgilerinizi ve hastalığınıza yönelik bazı bilgileri öğrenmeye yöneliktir. Lütfen soruları boş bırakmadan soruların yanına (X) işareti koyarak cevaplayınız.

1. **Cinsiyetiniz:** 1.Kadın () 2. Erkek ()
2. **Yaşınız:**
3. **Eğitim durumunuz:** 1. İlköğretim 2. Lise 3. Üniversite 4. Yüksek lisans ve Üstü ()
4. **Medeni Durumunuz:** 1. Evli () 2. Bekâr () 3. Dul/boşanmış ()
5. **Herhangi bir işte çalışma durumunuz:** 1. Çalışıyorum () 2. Çalışmıyorum ()
6. **Ekonomik Durumunuzu nasıl değerlendiriyorsunuz?** 1. Yüksek (10.000 üstü)
2.Orta (4.000-10.000) 3. Düşük (4000 altı)
7. **Sigara kullanıyor musunuz?** 1) Evet 2) Hayır
8. **Alkol kullanımı:** 1) Hiç kullanmıyorum 2) Çok nadir kullanırım 3) Bazen kullanırım
4) Sık kullanırım 5) Her zaman kullanırım
9. **Uyuşturucu kullanımı:** 1) Hiç kullanmıyorum 2) Çok nadir kullanırım 3) Bazen kullanırım 4) Sık kullanırım 5) Her zaman kullanırım
10. **Kronik bir hastalığınız var mı?** 1)Var 2)Yok
11. **Daha önce herhangi bir ruhsal hastalık geçirmiş miydiniz? Geçirdiyseniz hangisidir? (Birden fazla seçebilirsiniz)** 1. Evet () 2. Hayır ()
12. **Halen psikiyatrik tedavi alıyor musunuz?:** 1. Evet () 2. Hayır ()
13. **Ailenizde Depresyon, Şizofreni, Bipolar bozukluk vb psikiyatrik hastalığı olan var mı?** 1. Evet () 2. Hayır ()

14. Son bir yıl içinde sizi derinden sarsan herhangi bir travmatik olay (trafik kazası, deprem, sel, taciz, ağır hastalık vb.) yaşadınız mı?: 1. Evet () 2. Hayır ()

15. Daha önce özkıym (intihar) girişimi oldu mu? 1. Evet ()

Ek-3. Hamilton Depresyon Ölçeği

+HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

İsim: _____ Tarih: _____

1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarırken anlaşıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve 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 cezalandırma. Suçluluk hezeyanları.
- 4- Kendisini suçlayan 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 benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözüne bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Gece yarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden 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.)

8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 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.

9) Ajitasyon

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

10) Psikik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

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

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

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

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

- 0- Yok
- 1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Bağırsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

- 0- Yok
- 1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2- Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

- 0- Yok
- 1- Kuruntulu.
- 2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.
- 3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
- 4- Hipokondriak delüzyonlar.

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.

- 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.

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunu bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virtüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru:

Ek-4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0. Yok
1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)
2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)
3. Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)
4. Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirici)

Birini İşaretleyin

- | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 1. ANKSİYETELİ MİZAC: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleme, irritabilite. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. DEPRESİF MİZAC: İlgi yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. BEDENSEL: (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. SOMATİK: (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

10. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.	0	1	2	3	4
11. GASTROİNTESİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.	0	1	2	3	4
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.	0	1	2	3	4
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.	0	1	2	3	4
14. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kınışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı solunma, yüz solgunluğu, yutkunma, geğirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzozfalmus.	0	1	2	3	4

TOPLAM:

PSİŞİK:

(1,2,3,5,6)

SOMATİK

(4,7,8,9,10,11,12,13)

Ek-5. Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (CTQ)

Bu sorular çocukluğunuzda ve ilk gençliğinizde (20 yaşından önce) başınıza gelmiş olabilecek bazı olaylar hakkındadır. Her bir soru için sizin durumunuza uyan rakamı daire içerisine alarak işaretleyiniz. Sorulardan bazıları özel yaşamınızla ilgilidir; lütfen elinizden geldiğince gerçeğe uygun yanıt veriniz.					
Çocukluğumda ya da ilk gençliğime...	Hiç Bir Zaman	Nadiren	Kimi zaman	Sık olarak	Çok sık
1.Evde yeterli yemek olmadığından aç kalırdım.					
2. Benim bakımımı ve güvenliğini üstlenen birinin olduğunu biliyordum.					
3. Ailedekiler bana “salak”, “beceriksiz” ya da “tipsiz” gibi sıfatlarla seslenirlerdi.					
4. Anne ve babam ailelerine bakamayacak kadar sıklıkla sarhoş olur ya da uyuşturucu alırlardı.					
5. Ailemde önemli ve özel biri olduğum duygusunu hissetmeme yardımcı olan biri vardı.					
6. Yırtık, söktük ya da kirli giysiler içerisinde dolaşmak zorunda kalırdım.					
7. Sevildiğimi hissediyordum.					
8. Anne ve babamın benim doğmuş olmamı istemediklerini düşünüyordum.					
9. Ailemden birisi bana öyle kötü vurmuştu ki doktora ya da hastaneye gitmem gerekmişti.					

10. Ailemde başka türlü olmasını istediğim bir şey yoktu.					
11. Ailemdekiler bana o kadar şiddetle vuruyorlardı ki vücudumda morartı ya da sıyrıklar oluyordu.					
12. Kayış, sopa, kordon ya da başka sert bir cisimle vurularak cezalandırılıyordum.					
13. Ailemdekiler birbirlerine ilgi gösterirlerdi.					
14. Ailemdekiler bana kırıcı ya da saldırganca sözler söylerlerdi.					
15. Vücutça kötüye kullanılmış olduğuma (dövülme, itilip kakılma vb.) inanıyorum					
16. Çocukluğum mükemmeldi.					
17. Bana o kadar kötü vuruluyor ya da dövülüyordum ki öğretmen, komşu ya da bir doktorun bunu fark ettiği oluyordu.					
18. Ailemde birisi benden nefret ederdi.					
19. Ailemdekiler kendilerini birbirlerine yakın hissederlerdi.					
20. Birisi bana cinsel amaçla dokundu ya da kendisine dokunmamı istedi.					
21. Kendisi ile cinsel temas kurmadığım takdirde beni yaralamakla ya da benim hakkımda yalanlar söylemekle tehdit eden birisi vardı.					

22. Benim ailem dünyanın en iyisiydi.					
23. Birisi beni cinsel şeyler yapmaya ya da cinsel şeylere bakmaya zorladı.					
24. Birisi bana cinsel tacizde bulundu.					
25. Duygusal bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma (hakaret, aşağılama vb.) inanıyorum.					
26. İhtiyacım olduğunda beni doktora götürecek birisi vardı.					
27. Cinsel bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.					
28. Ailem benim için bir güç ve destek kaynağı idi.					