



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ERKEN BAŞLANGIÇLI VE YETİŞKİN DEPRESYONUNDA  
MİZAÇ ÖZELLİKLERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

ESRA GÜNEYSU ELMALI  
UZMANLIK TEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. ALİ SAVAŞ ÇİLLİ

2023 -SAKARYA



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ERKEN BAŞLANGIÇLI VE YETİŞKİN DEPRESYONUNDA  
MİZAÇ ÖZELLİKLERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

ESRA GÜNEYSU ELMALI  
UZMANLIK TEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. ALİ SAVAŞ ÇİLLİ

2023 -SAKARYA

## ONAY

**Kurum** : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

**Program türü** : Uzmanlık Tezi

**Anabilim Dalı** : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

**Tez Sahibi** : Esra GÜNEYSU ELMALI

**Sınav Tarihi** : **Saat:**

**Tez Başlığı** : Erken Başlangıçlı ve Yetişkin Depresyonunda Mizaç Özelliklerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

|                | Ünvan,<br>Ad-Soyad<br>(Kurum adı) | İmza | Kabul/Red* |
|----------------|-----------------------------------|------|------------|
| Danışman (Üye) |                                   |      |            |
| Üye            |                                   |      |            |
| Üye            |                                   |      |            |

\* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

## ONAY

“Bu tez. /.. /202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.. /.. /202..  
Tıp Fakültesi Dekanı

## BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

\*Bu çalışma T. C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 07/11/2022 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır. Etik kurul onay numarası: E-71522473-050. 01. 04-186740-314 **(EK-1)**

Tarih:

.... / .... / .....

DR. ESRA GÜNEYSU ELMALI

İmza

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Atila EROL başta olmak üzere, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ali Savaş ÇİLLİ, Prof. Dr. Esra YAZICI' ya ve Doç. Dr. Ahmet Bülent YAZICI' ya;

Tez sürecim boyunca sabır ve özveriyle beni destekleyen, tez danışmanım olan kıymetli hocam Prof. Dr. Ali Savaş ÇİLLİ'ye;

Beraber çalışmaktan, öğrenmekten, zaman geçirmekten ve paylaşmaktan keyif aldığım başta tüm asistan ve uzman hekim arkadaşlarıma;

Çalışmama ve bilime destekleri için hastalarımıza ve sağlıklı gönüllülere;

Ekip olarak birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, tez sürecime destek olan servislerimizde ve polikliniklerimizde çalışan tüm hemşire, sekreter, psikolog, personel ve güvenliklerimize teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca her zaman en büyük destekçilerim olan, her daim yanımda olduğunu bildiğim, tüm sevgi ve emekleriyle beni yetiştiren canım annem Fatma GÜNEYSU' ya, aramızda olamasa da her zaman benimle gurur duyduğunu bildiğim değerli babam Ahmet GÜNEYSU'ya, her zaman bana destek olan, her sorunumda yardıma koşan, beraber büyümekten keyif aldığım çok değerli ailem Arzu, Aysun, Afra, Emrah, Lokman, M.Nuri ve Harun GÜNEYSU'ya;

Hayatıma girdikleri için kendimi çok şanslı hissettiğim canım arkadaşlarım Rukiye ve Yasemin TOKUŞ'a, Damla TOPÇU ve Ümmügülsüm KARAYILDIZ'a, Eminenur SARGIN'a;

Tüm geniş aileme ve eşimin değerli ailesine;

Hayatıma en değerli kişi, beraber vakit geçirmekten çok mutlu olduğum, en yakın arkadaşım, sırdaşım ve en büyük şansım sevgili eşim Enes ELMALI' ya teşekkürlerimle...

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|
| BEYAN .....                                                                    | i   |
| TEŞEKKÜR .....                                                                 | ii  |
| İÇİNDEKİLER .....                                                              | iii |
| KISALTMA VE SİMGELER .....                                                     | vii |
| TABLO LİSTESİ .....                                                            | x   |
| ABSTRACT .....                                                                 | xii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                         | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                        | 4   |
| 2.1. Depresyon .....                                                           | 4   |
| 2.1.1. Depresyonun tanımı ve tarihçesi .....                                   | 4   |
| 2.1.2. Depresyonun epidemiyolojisi .....                                       | 5   |
| 2.1.3. Depresyonun etiyolojisi .....                                           | 6   |
| 2.1.3.1. Depresyonda genetik ve çevre etkileşimi .....                         | 7   |
| 2.1.3.2. Biyojenik monoamin teorisi .....                                      | 9   |
| 2.1.3.2.1. Serotonin (5-HT) .....                                              | 10  |
| 2.1.3.2.2. Noradrenalin (NE) .....                                             | 11  |
| 2.1.3.2.3. Dopamin (DA) .....                                                  | 11  |
| 2.1.3.3. Depresyonda nöroendokrinolojik ve inflamatuvar değişiklikler .....    | 12  |
| 2.1.3.3.1. Hipotalomo pitüiter adrenal bez aksı .....                          | 13  |
| 2.1.3.3.2. Hipotalomo pitüiter tiroid eksenı .....                             | 14  |
| 2.1.3.3.3. Hipotalomo pitüiter growth hormon eksenı .....                      | 15  |
| 2.1.3.3.4. Diğer nöroendokrin etkenler .....                                   | 15  |
| 2.1.3.4. Depresyonda inflamatuvar değişiklikler .....                          | 16  |
| 2.1.3.5. Depresyonda nörogenesis, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler ..... | 18  |
| 2.1.3.5.1. Nöroplastisite .....                                                | 20  |

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.3.5.2. Sinaptik plastisite .....                                      | 21 |
| 2.1.3.5.3. Nöronal gelişim sırasında plastisite .....                     | 21 |
| 2.1.3.5.4. Nörojenez .....                                                | 21 |
| 2.1.3.5.5. Nörodejenerasyon ve apoptoz .....                              | 22 |
| 2.1.3.6. Depresyonda nöroanatomi ve nöral devreler .....                  | 22 |
| 2.1.3.7. Depresyonda psikanalitik ve psikodinamik kuram .....             | 22 |
| 2.1.3.8. Depresyonda bağlanma kuramı .....                                | 24 |
| 2.1.3.9. Depresyonda davranışçı kuram .....                               | 26 |
| 2.1.3.10. Depresyonda bilişsel kuram .....                                | 26 |
| 2.1.3.11. Depresyonda kişilerarası etkenler kuramı .....                  | 27 |
| 2.1.4. Depresyonun belirti özelliklerine göre klinik belirleyicileri..... | 27 |
| 2.1.4.1. Bunaltılı.....                                                   | 28 |
| 2.1.4.2. Karma özellikli.....                                             | 28 |
| 2.1.4.3. Melankolik özellikli .....                                       | 28 |
| 2.1.4.4. Atipik özellikli .....                                           | 28 |
| 2.1.4.5. Psikotik özellikli.....                                          | 29 |
| 2.1.4.6. Katatonik özellik gösteren.....                                  | 29 |
| 2.1.4.7. Peripartum başlangıçlı.....                                      | 29 |
| 2.1.4.8. Mevsimsel özellikli .....                                        | 29 |
| 2.1.5. Depresyonun klinik seyri .....                                     | 30 |
| 2.2. Mizaç .....                                                          | 31 |
| 2.2.1. Mizacın tanımı ve tarihçesi.....                                   | 31 |
| 2.2.2. Mizaç tipleri.....                                                 | 32 |
| 2.2.2.1. Hipertimik mizaç.....                                            | 32 |
| 2.2.2.2. Eşikaltı depresif (distimik) mizaç .....                         | 33 |
| 2.2.2.3. İritabl mizaç .....                                              | 33 |
| 2.2.2.4. Siklotimik mizaç .....                                           | 33 |
| 2.2.2.5. Anksiyöz mizaç.....                                              | 34 |
| 2.2.3. Mizacın nörobiyolojisi.....                                        | 34 |
| 2.2.4. Mizaç ve psikopatoloji.....                                        | 34 |

|                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                                                                                      | 36 |
| 3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı .....                                                                                                        | 36 |
| 3.2. Araştırmanın Örneklemi .....                                                                                                             | 36 |
| 3.3. Uygulama .....                                                                                                                           | 36 |
| 3.3.1. Araştırmanın dahil edilme kriterleri .....                                                                                             | 37 |
| 3.3.1.1. Hasta grubu için dahil edilme kriterleri .....                                                                                       | 37 |
| 3.3.1.2. Sağlıklı gönüllü grubu için dahil edilme kriterleri .....                                                                            | 37 |
| 3.3.2. Araştırmanın dışlama kriterleri .....                                                                                                  | 37 |
| 3.3.2.1. Hasta grubu için dışlama kriterleri .....                                                                                            | 37 |
| 3.3.2.2. Sağlıklı kontrol grubu için dışlama kriterleri .....                                                                                 | 37 |
| 3.4. Veri Toplama Araçları .....                                                                                                              | 38 |
| 3.4.1. Sosyodemografik veri formu (Ek 2) .....                                                                                                | 38 |
| 3.4.2. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (Ek 3) .....                                                                                  | 38 |
| 3.4.3. Temps-a mizaç ölçeği (Ek 4) .....                                                                                                      | 39 |
| 3.4.4. Klinik genel izlenim ölçeği (Ek 5) .....                                                                                               | 39 |
| 3.4.5. Morisky tedavi uyum ölçeği (Ek 6) .....                                                                                                | 39 |
| 3.5. Verilerin İstatistik Analizi .....                                                                                                       | 39 |
| 3.6. Araştırmanın Sınırlılıkları .....                                                                                                        | 40 |
| 4. BULGULAR .....                                                                                                                             | 41 |
| 4.1. Erken ve Geç Başlangıçlı Depresyon Gruplarının ve Sağlıklı Kontrol<br>Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....    | 41 |
| 4.2. Erken Başlangıçlı Depresyon ve Geç Başlangıçlı Depresyon Gruplarının<br>Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması .....              | 44 |
| 4.3. Erken ve Geç Başlangıçlı Depresyon Grupları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun<br>Baskın Afektif Mizaç Özelliklerinin Karşılaştırılması ..... | 48 |
| 4.4. Erken ve Geç Başlangıçlı Depresyon ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Mizaç<br>Puanlarının Karşılaştırılması ve Posthoc Analizleri .....    | 48 |

|                                                                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.5. Erken ve Geç Başlangıçlı Depresyon ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Mizaç Puanları ile Klinik Değişkenler, Depresyon Şiddet Ölçeği ve Tedavi Uyum Ölçeği Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi..... | 51 |
| 4.5.1. Erken ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının mizaç puanları ile depresyon başlangıç yaşı, ilk depresif atak süresi ve tanı aldığı yaş arasındaki ilişki .....                                | 51 |
| 4.5.2. Erken ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının mizaç puanları ile depresif atak sayısı, hastalık süresi ve intihar girişimi arasındaki ilişki.....                                             | 51 |
| 4.5.3. Erken ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının mizaç puanları ile ölçek puanları arasındaki ilişki.....                                                                                        | 53 |
| 4.5.4. Regresyon analizi sonuçları.....                                                                                                                                                               | 54 |
| 5.TARTIŞMA VE SONUÇ .....                                                                                                                                                                             | 58 |
| 6.KAYNAKLAR .....                                                                                                                                                                                     | 68 |
| 7. EKLER.....                                                                                                                                                                                         | 88 |
| Ek-1: Etik kurul kararı.....                                                                                                                                                                          | 88 |
| Ek-2: Sosyodemografik veri formu .....                                                                                                                                                                | 89 |
| Ek-3: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) .....                                                                                                                                           | 92 |
| Ek-4: Temps-a Mizaç Ölçeği.....                                                                                                                                                                       | 93 |
| Ek-5: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği.....                                                                                                                                                                 | 98 |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                                                                                                                                                                        | 99 |

## KISALTMA VE SİMGELER

|          |                                                           |
|----------|-----------------------------------------------------------|
| ACTH:    | Adrenokortikotropik Hormon                                |
| APA:     | Amerikan Psikiyatri Birliği                               |
| BDNF:    | Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör                          |
| BOS:     | Beyin Omurilik Sıvısı                                     |
| BOS-CRF: | Beyin Omurilik Sıvısı-Kortikotropin Salgılatıcı Faktör    |
| BPB:     | Bipolar Bozukluk                                          |
| CDDÖ:    | Cornell Demansta Depresyon Ölçeği                         |
| COX:     | Siklooksijenaz                                            |
| CRF:     | Kortikotropin Salıcı Faktör                               |
| CRP:     | C-Reaktif Protein                                         |
| CSF:     | Koloni Uyarıcı Faktör                                     |
| CUMS:    | Kronik Öngörülemeyen Hafif Stres                          |
| DA:      | Dopamin                                                   |
| DDB:     | Duygudurum Bozuklukları                                   |
| DEHB:    | Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu                  |
| DNA:     | Deoksiribonükleik Asit                                    |
| DSM:     | The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| DSÖ:     | Dünya Sağlık Örgütü                                       |
| DST:     | Deksametazon Supresyon Testi                              |
| DVT:     | Derin Ven Trombozu                                        |
| EBD:     | Erken Başlangıçlı Depresyon                               |
| EKT:     | Elektrokonvulsif Terapi                                   |

GABA: Gama Aminobütirik Asit

GBD: Geç Başlangıçlı Depresyon

GH: Growth Hormon

GHRH: Growth Hormon Salgılatıcı Hormon

GWAS: Genome-Wide Association Studies

HAD: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HPA: Hipotalamus Pitüiter Adrenal

HT: Hidroksitriptamin

ICD: Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

KBB: Kan Beyin Bariyeri

LH: Luteinizan Hormon

MAOI: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği

MDB: Major Depresif Bozukluk

MDD: Major Depressive Disorder

NE: Noradrenalin

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflatuar İlaç

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

REM: Rapid Eye Movement

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

SCID: Semi-Structured Interview Guide For Making Diagnoses

SERT: Serotonin Transporter Protein

SK: Sağlıklı Kontrol

SNRİ: Seçici Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri

SSRİ: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

SSS: Santral Sinir Sistemi

TCA: Trisiklik Antidepresan

TEMPS-A: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, San Diego  
Autoquestionnaire

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH: Tiroksin Stimülan Hormon

VT: Dağılım Hacmi

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.1.</b> Erken ve geç başlangıçlı depresyon ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması.....                                         | 43 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Erken başlangıçlı depresyon ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....                                             | 45 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Erken başlangıçlı depresyon ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması(devam) .....                                     | 46 |
| <b>Tablo 4.3.</b> EBD ve GBD gruplarının hastalık başlangıç yaşı, toplam hastalık süresi, ilk atağın süresi, tanı yaşı, atak sayıları ve HDDÖ puanının karşılaştırılması.....   | 47 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Erken ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının tedavi uyum düzeylerinin MORISKY ölçeği ile karşılaştırılması .....                                            | 47 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Erken ve geç başlangıçlı depresyon ve sağlıklı kontrol gruplarının ..... baskın mizaç varlığının karşılaştırılması.....                                       | 48 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Erken ve geç başlangıçlı depresyon ve sağlıklı kontrol gruplarının ..... TEMPS-A mizaç puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması .....                   | 49 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Depresif mizaç puanının erken ve geç başlangıçlı depresyon ve sağlıklı kontrol grupları arasında posthoc analizi .....                                        | 49 |
| <b>Tablo 4.8.</b> Erken ve geç başlangıçlı depresyon ve sağlıklı kontrol gruplarının siklotimik, irritabl ve anksiyöz mizaç puanlarının karşılaştırılması .....                 | 50 |
| <b>Tablo 4.9.</b> Erken ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının mizaç puan ortalamalarının depresyon başlangıç yaşı, ilk depresif atağın süresi ve tanı yaşı ile ilişkisi..... | 52 |
| <b>Tablo 4.10.</b> Erken ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının mizaç puan ortalamalarının depresif atak sayısı, hastalık süresi ve intihar girişimi ile ilişkisi.....        | 53 |
| <b>Tablo 4.11.</b> Erken ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının mizaç puan ortalamalarının HDDÖ ve MORISKY ölçek puan ortalamaları ile ilişkisi .....                         | 54 |
| <b>Tablo 4.12.</b> Depresif ve siklotimik mizaç puanları bağımlı değişken olarak çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları.....                                                | 55 |
| <b>Tablo 4.13.</b> İrritabl ve anksiyöz mizaç puanları bağımlı değişken olarak çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları.....                                                  | 56 |

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Depresyon ruhsal bozukluklar arasında sık görülen bir hastalık olması dışında neden olduğu yeti yitiminin büyük kayıplara yol açması nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Mizaç (Huy), genetik olarak aktarılan, biyolojik temelli, kişinin hayatı boyunca neredeyse hiç değişmeyen, tekrarlayan özelliklerden oluşmaktadır. Mizacın duygudurum bozuklukları ile ilişkisi birçok araştırmaya konu olsa da depresyonun başlangıç yaşı ile ilişkisi literatürde yeterince araştırılmamış konulardan biridir. Bu çalışmada DSM-5 ölçütlerine göre majör depresif bozukluk hastalarının mizaç özelliklerinin depresyonun başlangıç yaşıyla ilişkisini araştırmayı ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı hedefledik.

**YÖNTEM:** Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri kliniğine 07/11/2022-30/12/2022 tarih aralığında başvuran ve Depresif Bozukluk tanısı konulan 114 hasta ilk depresyon atağı yaşına göre erken (18-30 yaş, n=55) ve yetişkin başlangıçlı (30-65 yaş, n=59) olarak gruplandırıldı. Hastalar ve 53 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubuna Sosyodemografik veriler, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, TEMPS-A Mizaç Ölçeği ve DSM-5 Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi uygulandı.

**BULGULAR:** EBD ve GBD hastalarının mizaç özellikleri sağlıklı bireylerden farklıdır. Depresif ve irritabl mizaç puanları erken başlangıçlı depresyon grubunda geç başlangıçlı depresyon grubundan anlamlı düzeyde daha yüksekti. Baskın afektif mizacın olması depresyonun erken başlangıç yaşına etki eden faktörlerdendir. Afektif mizaçlardan siklotimik, irritabl, depresif ve anksiyöz mizacın tek başına veya birden fazla baskın afektif mizacın olması intihar eğilimi ile ilişkilidir.

**SONUÇ:** MDB başlangıç yaşı depresif, irritabl ve anksiyöz mizaç puanlarını yordamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Baskın mizaç, depresyon, erken başlangıçlı depresyon, mizaç

## ABSTRACT

### **Comparison of Temperature Characteristics in Early and Adult Depression With Healthy Controls**

**INTRODUCTION:** Depression is an important health problem not only because it is a common mental disorder but also because the disability it causes leads to great losses. Temperament (temperament) consists of genetically transmitted, biologically based, repetitive characteristics that almost never change throughout a persons life. Although the relationship between temperament and mood disorders has been the subject of many studies, the relationship between temperament and age of onset of depression is one of the issues that has not been sufficiently investigated in the literature. In this study, we aimed to investigate the relationship between temperament characteristics and age of onset of depression in patients with major depressive disorder according to DSM-5 criteria and to compare them with healthy controls.

**METHODS:** A total of 114 patients who were admitted to the Psychiatry Clinic between 07/11/2022 and 30/12/2022 and diagnosed with depressive disorder were grouped as early onset (18-30 years, n=55) and adult onset (30-65 years, n=59) according to the age of the first episode of depression. Sociodemographic data, Hamilton Depression Rating Scale, TEMPS-A Temperament Scale and DSM-5 Structured Clinical Interview were administered to the patients and a control group of 53 healthy volunteers.

**RESULTS:** The temperament characteristics of EBD and GBD patients differed from healthy individuals. Depressive and irritable temperament scores were significantly higher in the early-onset depression group than in the late-onset depression group. Among affective temperaments, cyclothymic, irritable, depressive and anxious temperaments alone or having more than one dominant affective temperament is associated with suicidality.

**CONCLUSIONS:** Age at onset of MDD predicts depressive, irritable and anxious temperament scores.

**Keywords:** depression, dominant temperament, early onset depression, temperament

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon 300 milyondan fazla kişiyi etkileyen, yaşam kalitesinin düşmesine, sakatlığa ve erken ölümlere neden olan en büyük sağlık sorunlarından biridir (Crouse ve ark., 2021). Depresyon sözcüğü; çökkünlük, üzgün hissetme, fonksiyonel ve hayati aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Latince ‘depressus’ kelimesinden türetilmiştir gelmektedir. Ruhsal bir rahatsızlık olarak tanımlanması Kraepelin tarafından yapılmıştır (Öztürk ve Uluşahin, 2014a).

Depresyon, daha önce kişiye zevk veren durumlar ve günlük aktivitelerden eskisi gibi zevk alamama , umutsuzluk, mutsuzluk, değersizlik, yetersizlik, kendini suçlama ve eski ilgi alanlarına karşı motivasyonun ve ilginin kaybolması gibi duygular ile görülür. Bunlarla birlikte düşünce akışında, fizyolojik işlevlerde ve psikomotor alanda durağanlaşmaya neden olan dikkat, bellek ve yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevlerde fonksiyonel azalmaya neden olan, uyku problemleri, enerji ve olası özkıyım düşünceleri ile karakterize, günlük etkinlikleri sekteye uğratan, kişinin işlevselliğinde ciddi bozulmalara neden olabilen yaygın bir sendromdur (Hunziker ve ark., 2005; Pereira ve ark., 2009).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılında Majör Depresif Bozukluğu (MDB) dünya çapında hastalık yükünün üçüncü nedeni olarak sıralamıştır. Ayrıca hastalığın 2030 yılına kadar birinci sırayı alacağı tahmin edilmektedir. Depresyonun çeşitlilik gösteren klinik görünümü, öngörülemez seyri ve prognozu, tedaviye değişken yanıtları nedeniyle tespiti, teşhisi ve yönetimi klinisyenler için zorluklar yaratır (Malhi ve Mann, 2018).

Majör depresif bozukluğun 12 aylık yaygınlığı ülkeler arasında önemli ölçüde değişiklik gösterse de yaklaşık olarak %6'dır. Yaşamlarının bir noktasında bir atak geçiren kişilerde yaşam boyu depresyon riski sağlıklı bireylere göre üç kat daha yüksektir (%15-18) ve bu da majör depresif bozukluğun yaygın olduğu ve bir atak geçiren beş kişiden birinde depresif atağın tekrar görüldüğü anlamına gelmektedir. Özellikle, 12 aylık majör depresyon prevalansı yüksek gelirli ülkelerde %5,5 iken düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde %5,9 olarak raporlanmış ve benzer oranlarda

olduğu görülmüştür. Ayrıca sosyal ve kültürel faktörler MDB’de rol oynayabilse de düşük ve yüksek gelir gibi farklı sosyodemografik özelliklere sahip ülkelerdeki depresyon yaygınlığının benzer olması genomik ve altta yatan diğer biyolojik faktörlerin depresyonun oluşmasında önemli katkı sağladığı söylenebilir (Malhi ve Mann, 2018). Biyolojik kökenli mizaç özellikleriyle psikiyatrik hastalıklar arasında yüzyıllardır bir bağlantı olduğu düşünülmektedir (Sayın ve Aslan, 2005). Özellikle duygudurum bozuklukları (DDB) ile ilişkisi birçok çalışma için araştırma konusu olmuştur (Akiskal ve ark., 1995; Karam ve ark., 2010).

Gerek çocukluk ve ergenlik depresyonuna yönelik (Tompson ve ark., 2017) gerekse geriatric depresyonla ilişkili çalışmalarda (Ozdin, 2020) kullanılan “Erken Başlangıçlı” ve “Geç Başlangıçlı” Depresyon kavramlarının son yıllarda depresyon dışındaki psikiyatrik bozukluklardaki kullanımları da artmıştır (Bukh, 2011).

Başlangıç yaşı, DDB’yi sınıflandırmak için nüks ve unipolar/ bipolar gibi duygudurum yelpazesine bir seçenek olarak sunulmuştur. Bununla birlikte, başlangıç yaşının duygudurum bozuklukların alt gruplarını tanımlayıp tanımlamadığı veya kesme yaşının nasıl tanımlanacağı net değildir. Literatürde depresyonla ilgili yapılmış araştırmaların çoğunda yaş değişkeni iki kategoride incelenmiştir. Çocukluk ve ergenlik dönemi depresyonunu yetişkin bireylerle karşılaştıran araştırmalar yaş sınırını çoğunlukla 18-21 olarak kullanmışlardır. Buna karşın geç başlangıçlı depresyonu yetişkin depresyonuyla karşılaştıran araştırmalar ise yaş sınırını 55-65 olarak belirlemişlerdir (Bukh, 2011).

Bu çalışmalarda kullanılan yaş grupları, depresyonun farklı etiyolojileri ile açıklanır. Örneğin erken başlangıçlı depresyonlu hastalarda genetik ve ailesel yükün artması söz konusuysa ileri yaşlarda depresyonu başlayan hastalarda daha fazla vasküler risk etkeni ve stresli yaşam olayı söz konusudur. Buna karşılık bu uç noktalar arasındaki yaşlarda depresyon başlangıcı olan hastalarda başlangıç yaşının etkisine ilişkin araştırmaların sayısı azdır (Bukh, 2011). Yetişkin depresyonuna ilişkin genetik araştırmalar, her biri küçük etkiye sahip yüzden fazla yaygın genetik risk değişkeni tanımlamıştır. Diğer bireysel risk faktörleri arasında mizaç (örn. negatif ve pozitif duygusallık), kişilik (örn. nevrozizm) ve belirli düşünme ve davranış biçimleri (örn. bilişsel ruminasyon) yer alır (Thapar ve ark., 2022).

Yaygın risk faktörlerini ve depresyonun klinik öncüllerini tanımak, önleme ve izleme çabalarına rehberlik etmede yardımcı olabilir. Mizaç konusu daha önce de bahsedildiği üzere depresyonun bireysel risk faktörleri arasında yer almaktadır (Thapar ve ark., 2022). Kişilik, karakter ve mizaç birbirinden farklı kavramlar olarak tanımlanmaktadır. Mizaç; genetik geçişli ayrıca yaşam boyu çok az oranda değişen temel yapısal özellikler iken karakter; çevrenin ve yetiştirilmenin etkisinin devreye girdiği öğrenilmiş tutumlardır ve davranışlardır. Dolayısıyla karakter zamanla değiştirilebilecek özellikleri içermektedir. Kişilik ise; genetik geçişli mizaç ve sonradan edinilmiş tutumlardan oluşan karakterin birleşiminden oluşmaktadır (H. S. Akiskal, 1983). Depresif, irritabl, manik ve siklotimik kişiliklerin DDB'ye 'bireysel yatkınlık' oluşturan temel 'mizaçlar' olduğu Kraepelin tarafından belirtilmiştir. Çoğu DDB'li hastada bu duygulanım mizaçlarının baskın olduğu, hastaların akut dönem yatıştıktan sonra da bu huylara geri döndüğü, hasta olmayan aile bireylerinde de bu mizaçların görülebileceğini gözlemlenmiştir (Akiskal, 1983; Von Zerssen ve Akiskal, 1998).

Majör depresyonun ilk epizodunun başlaması için en olası dönem, ergenlik döneminden 40'lı yaşların ortalarına kadar uzanır, ancak neredeyse %40'ı ilk depresyon epizodunu 20 yaşından önce yaşamaktadır. Depresyon çok sayıda farklı risk faktörü ile açıklanır; depresyonun nedenlerini açıklamak için tek bir risk faktörü yeterli değildir. Depresyon tipik olarak ergenlik döneminde veya erken yetişkinlik döneminde (yani 12-30 yaşları arasında) ortaya çıkar ve temel sosyogelişimsel aşamalarda gençlerin üzerine çok büyük bir hastalık ve sakatlık yükü getirir. Depresyon tedavisine erişim genel olarak iyileşmiş olsa da genç depresyonlu hastaların psikolojik veya farmakolojik tedavilerle yeterince düzelmediği ve gençlerde depresyon için erken müdahalede kaydedilen ilerlemenin yetersiz olduğu gözlenmiştir (Crouse ve ark., 2021).

Bu araştırmada önemli bir halk sağlığı sorunu olan depresyonun genç yetişkinlerde giderek sıklığının arttığını ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde kümelenerek devam ederken erken başlangıçlı yetişkin depresyonuyla geç yetişkinlik depresyonu arasında mizaç özelliklerinin sağlıklı kontrollerle benzer ve farklı yönlerini ortaya koyarak erken yetişkinlikte depresyona yönelik koruyucu ruh sağlığı hizmetlerine literatür ışığında katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Depresyon

#### 2.1.1. Depresyonun tanımı ve tarihçesi

MDB affekt alanında çökkünlük, aktivitelerden zevk alamama, kederlilik, ilgisizlik, isteksizlik, motor hareketlerde yavaşlama ya da ajitasyonun olduğu ayrıca karamsarlık, değersizlik ve suçluluk duygularının hakim olduğu, uyku ritminin değiştiği ve iştah gibi işlevlerde bozulmanın da eşlik ettiği klinik bir sendromdur. Çok yaygın bir psikiyatrik bozukluk olması dışında yaygınlığının giderek artması nedeniyle önem arz etmektedir (Mergen ve ark., 2011).

Dilimizde depresyon duygusal çöküntü ve çökkünlüğe tekabül eder. Depresyon çeşitli fiziksel veya zihinsel hastalıklarla birlikte ortaya çıkabilir. Zihinsel durum şeklinde olan depresyon, kişinin hayatının bir bölümünde, zaman zaman bir tetikleyici nedenden bazen de günlük problemler nedeniyle ortaya çıkar. Milattan önce 1400-1500 yıllarında bir Hint inancına göre depresyonun nedeninin farklı yedi tip şeytanın insan ruhunu ele geçirmesiyle ortaya çıktığına inanılmış ayrıca eski mısır ve Sümer mitolojilerinde de benzer inançlara rastlanmıştır (Köknel, 2000).

Hastalıkların bilimsel olarak adlandırılması, tasnif edilmesi ve ‘melankoli’ deyimini olarak kullanılması ilk kez Hipokrat tarafından yapılmıştır (Nietzel ve Wakefield, 1996). Kişinin vücut sıvılarıyla duygudurumu arasında ilişki kuran Hipokrat, majör depresyona melankoli adını vermiş ve bunu “kara safra” olarak isimlendirmiştir. Orta Çağda, İbni Sina ruhsal hastalıkları içinde melankoli de dahil olmak üzere on beş grup içinde toplamıştır. Yeni çağda ise Paracelsus ruhsal hastalıkların beyin yapılarıyla ilişkili olabileceği üzerinde durmuştur (Köknel, 2000; VanValkenburg ve ark., 1983). Fransız psikiyatristler tarafından 1854 yılında bu hastalığın döngülü olabileceği yönünde görüşlerle “folie circulaire” terimi tanımlanmıştır (Karamustafalıoğlu ve Yumrukçal, 2011). 19. yüzyılda tüm belirtileri toparlayıp tam olarak tanımlayan ise Kraepelin olmuştur (Öztürk ve Uluşahin, 2014).

Kraepelin’in görüşü çerçevesinde oluşturulan Wurzberger sınıflandırması, Amerika ve Avrupa’daki sınıflandırmalara zemin oluşturmuştur (Köknel, 2000). 1952 yılına

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) yayınladığı DSM-I'de ruhsal bozukluklar birer tepki olarak tanımlanmıştır. 1968'de DSM-II'de ise, 'teпки' kavramının yerini araştırmalara dayanan, belirti temelli sınıflandırma sistemlerine bırakmıştır. 1980'de DSM-III, 1987 yılında yayınlanan DSM-III-R'de ve 2000 yılında DSM-IV-TR'de de benzer yaklaşım sürdürölmüştür (Öztürk ve Uluşahin, 2014a). Tetikleyicinin varlığının, tedavinin prognozu ya da tedavi cevabını değiştirdiği gösterilemediğinden, belirli tanı kriterlerinin olmasıyla tetikleyiciden bağımsız olarak depresyon tanısı konulabilmektedir (Hagop, t. y.).

Son sınıflama 2013 yılında DSM-5'te yayınlanmıştır. Bu son gözden geçirmede genel yaklaşımda önemli bir değişiklik yapılmamıştır ve duygudurum bozuklukları başlığı altında yer bulan depresif bozukluklar, depresyon bozuklukları adı altında ayrı bir başlık olarak yer almıştır (Eker ve ark., 2005).

### **2.1.2. Depresyonun epidemiyolojisi**

MDB, yaşam kalitesini ciddi şekilde düşüren ve işlevselliği önemli ölçüde kısıtlayan yaygın bir hastalıktır. 2008 yılında DSÖ, MDB'yi dünya genelinde hastalık yükünün üçüncü en önemli nedeni olarak belirlemiş ve hastalığın 2030 yılına kadar prognoz ve tedaviye değişken yanıtla birinci sıraya yükselmesinin beklendiğini tahmin etmiştir (Geneva O., 2008; Malhi ve Mann, 2018).

Yaşam boyu depresyon riski diğer ruhsal hastalıklara göre üç kat daha yüksektir (%15-18) (Bromet ve ark., 2011). Yüksek gelirli ölkeler (%5,5) ile düşük gelirli ve orta gelirli ölkeler (%5,9) karşılaştırıldığında majör depresif bozukluğın 12 aylık yaygınlığının benzer bulunması, MDB'nin stresli yaşam olaylarına karşı veya kayıplara karşı gösterilen basit bir sonuç tepkisi olmadığını gösterir (Aquino ve ark., 2018). Ayrıca, sosyal ve kültürel faktörler MDB gelişiminde rol alsa da genomik ve altta yatan diğer biyolojik faktörler depresyonun ortaya çıkmasında önemli role sahiptir (Heim ve Binder, 2012).

İlk MDB atağının için en olası dönem ergenlik döneminden 40'lı yaşların ortalarına kadar başlangıç yaşı gözlenebilir. Ancak yaklaşık hastaların %40'ı ilk depresyon epizodunu 20 yaşından önce yaşamakta ve ortalama başlangıç yaşının 20'li yaşların ortalarında olduğu bilinmektedir (Prieto Cuesta ve León Ricaurte, 2020). MDB' nin kadınlarda erkeklere göre yaşam boyu yaygınlığı neredeyse iki kat daha fazladır ve her

iki cinsiyette de, yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında yaygınlığı zirveye ulaşır ve ardından beşinci ve altıncı dekatlarda daha ılımlı bir zirve oluşturur (Hirschfeld, 2012; Moffitt ve ark., 2010). Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışmasında ise major depresif atağın 12 aylık yaygınlığı kadınlarda %5,4, erkeklerde %2,3 ve tüm nüfusta %4 olarak bulunmuştur (Erol ve ark., 1998). Araştırmalarda atakların süreğenlik göstermesi; yüksek hastalık şiddeti ve komorbid distimik bozukluk varlığında görülmekteyken kısa dönemlerin ise yineleyici depresyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Spijker ve ark., 2002).

Depresyonun başlangıcı genellikle kademelidir, ancak bazen ani olabilir ve depresyonun yaşam boyu seyri önemli ölçüde değişir. Hastaların çoğu için hastalığın seyri dönemseldir ve akut depresif dönemler arasında kendilerini iyi hissederler. Bununla birlikte, hastalık doğası gereği öngörülemez ve bu nedenle, depresif atakların süresi, yaşam boyunca atak sayısı ve ortaya çıkma biçimleri değişkendir. Belirtisi kalmayan ve bir majör depresyon atağından sonra normal işlevlerine kavuşan hastaları tanımlamak için ‘iyileşme’ terimi kullanılır. Tedavi ile ataklar yaklaşık 3-6 ay sürer ve çoğu hasta 12 ay içinde iyileştiği bulunmuştur (Keller, 1992).

### **2.1.3. Depresyonun etiyolojisi**

MDB etyopatogenezinde birden çok etkenin rol oynadığı, patofizyolojisinin anlaşılmasında kaydedilen önemli ilerlemelere karşın tek bir model veya mekanizma ile hastalığın tüm yönlerinin açıklanamadığı kompleks bir hastalıktır. Farklı hastalardaki atakların, hatta aynı hastada farklı zamanlardaki atakların altında farklı nedenler veya patofizyolojik etkenlerin olabileceği savunulmaktadır (Nestler ve Hyman, 2010). Psikososyal stresörler ve biyolojik stresörler (örn. doğum sonrası dönem) farklı patogenezele sonuçlanabilir ve farklı müdahalelere yanıt verebilir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda kalıtsal, epigenetik, monoamin sistemi, inflamasyon, stres, nöroendokrin, beyindeki fizyolojik ve yapısal değişimler, nöroplastisite, erken dönem travması gibi etkenlerin MDB etiyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir (Malhi ve Mann, 2018; Saveanu ve Nemeroff, 2012). Monoamin eksikliği, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) disregülasyonu, kronik nöroinflamasyon gibi biyolojik mekanizmaların depresyon etiyolojisinde etkili olduğu düşünülse de hastalığın patofizyolojisi belirsizliğini halen korumaktadır (Kunugi ve ark., 2015).

### 2.1.3.1. Depresyonda genetik ve çevre etkileşimi

Depresyon oluşumunda birçok çevresel ve bireysel faktörlerin rol oynamasının yanı sıra genetik komponenti birçok çalışmada gösterilmiştir. İkiz ve evlat edinme çalışmaları majör depresif bozukluğun orta derecede kalıtsal olduğunu göstermiştir (Flint ve Kendler, 2014). Depresyon birinci derece yakınlarında %25 ile %50 arasında görüldüğü bildirilmektedir (E. D. Işık, 2003a). Depresyon hastalarının birinci derece yakınlarında MDB gelişme riski, birinci derece akrabalarında majör depresyon tanısı olmayanlara kıyasla üç kat daha fazladır. Şimdiye kadar, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile (GWAS), her biri küçük etkiye sahip birden çok gen tanımlanmasına karşın sorumlu genlerin güvenilir bir şekilde belirlenmesi henüz mümkün olmamıştır (Consortium, 2013).

Birçok çalışmada MDB'nin çok sayıda gen bölgesinden etkilenen poligenetik bir hastalık olduğu ve her bir lokusun kısıtlı etkilerinin olduğunu gösterilmiştir. 2019 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında 246.000'den fazla hastanın dahil edildiği 800.000'den fazla bireyin genotipi incelenmiş ve depresyonla ilişkili 102 lokusun olduğu bulunmuştur (Howard ve ark., 2019).

Yetişkin depresyonundaki genetik araştırmalar yüzden fazla yaygın genetik risk değişkeni tanımlanmıştır (Howard ve ark., 2019). Büyük etkiye sahip kromozomal delesyon ve duplikasyonların riske katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Kendall ve ark., 2019). İkiz çalışmaları, depresyondaki dağılımın yaklaşık %40'ının daha şiddetli olduğunu, yinelemenin daha fazla olmasını ve daha erken başlangıçlı olmasını genetik faktörlerle açıklandığını göstermektedir (McIntosh ve ark., 2019; Sullivan ve ark., 2000). Depresyona genetik yatkınlık ile gelişimin kritik aşamalarında erken travmatik deneyimlerin etkisi arasında güçlü bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Erken yaşam stresi depresyon riskini artırsa da, kişilerin aynı stresli olaya verdikleri reaksiyonda önemli farklılıklar vardır ve bu farklılıklar kısmen genetik faktörlerle açıklanabilirken çevrenin erken dönemde genler üzerinde etkisi olduğu (epigenetik) araştırma konusu olmuştur. Çeşitli genetik polimorfizmler, erken yaşamdaki olumsuz olaylara karşı duyarlılık derecesi üzerinde kontrol uyguladığı görülmektedir. Bu fenomeni göstermek için, bu tür birkaç gen-çevre etkileşimi anlatılmıştır (Caspi ve ark., 2003).

Son on yılda, çevrenin genetik bilginin yorumlanmasını doğrudan etkileyebileceği ve bazı genlerin çevresel faktörler tarafından etkinleştirildiği bulundu ve bu süreç epigenetik mekanizmalar tarafından belirlenerek gen-çevre etkileşimi olarak tanımlanmıştır (Klengel ve Binder, 2015). Bu fenomeni inceleyen çalışmalar, çevresel etkenlerin beyin nörobiyolojisinin değişiminde etkili olabileceği nöronal plastisite gibi potansiyel olarak yeni yollar ve mekanizmalar ortaya çıkarmıştır. Erken yaşam travmalarının FKBP5'in glukokortikoid yanıt elemanlarındaki DNA metilasyonunda değişiklikler yaparak gen-çevre etkileşimlerine zemin oluşturduğu ve yetişkinlerde stresle ilişkili psikiyatrik bozuklukları öngördüğü bulunmuştur (Bigdeli ve ark., 2017; Klengel ve ark., 2013).

Yaşam olaylarının MDB'yi tetiklemedeki ve depresyondaki potansiyel rolü uzun zamandır kabul edilmektedir (Brown ve Harris, 2012; Kessler, 1997). İlk araştırmalar majör depresyon dönemleriyle yakından ilişkili stresli yaşam olaylarının etkisini başlangıcından bir yıl önceye kadar incelemiştir (Kendler ve ark., 1999; Sullivan ve ark., 2000). Yetişkinlerde bu stresli yaşam olayları, yaşamı tehdit eden veya kronik hastalık, iş kaybı, finansal sorunlar, ayrılık, yas ve şiddete maruz kalmayı içerir. MDB ile stresli yaşam olayları arasında ilişkinin korele olduğu bulunmuştur (M. Li ve ark., 2016; Smith ve ark., 2016).

Caspi ve arkadaşları serotonin taşıyıcı protein (SERT) geninin promotör bölgesi (5-HTTLPR) ile stres ve depresyon arasında önemli bir ilişki buldular: 's' aleline sahip bireyler, çocuk istismarı veya ihmali gibi erken travmatik yaşantıların depresojenik etkilerine karşı daha savunmasız olduğu tespit edildi. Ayrıca SERT geni için 's' alelinin çift veya tek olmasına göre dayanıksızlık şiddeti artmaktaydı. Görüldü ki depresyona karşı en riskli olan grup s/s aleline sahip bireyler iken genotipi s/l olanlar orta düzeyde ve l/l genotipli bireyler bu 3 grup arasında en az riske sahipti. Ayrıca s/s ve s/l bireyleri, l/l bireylerle karşılaştırıldığında PET görüntüleme çalışmalarında azaltılmış SERT bağlama bölgeleri sergiliyordu. l/l genotipine sahip bireylerin hastalığa dirençli bir haplotipi temsil eden erken yaşam travmasının depresojenik etkilerine karşı bağışık olduğuna dikkat çekildi (Caspi ve ark., 2003). Caspi ve meslektaşları tarafından yapılan bu orijinal gözlem sonucu bu konu ilginç bulunmuş ve net olmadığı vurgulanmıştır ayrıca sonraki çalışmaların çoğunda tekrarlanma ihtiyacı doğmuştur (Saveanu ve Nemeroff, 2012). Depresyonun genetik yönü ile ileri

araştırmalara ihtiyaç olduğu sıkça vurgulanmıştır. Dolayısıyla depresyonun erken başlangıçlı bir alt türü olduğu ve genetik yönünün olduğunu düşündürmüştür. Erken başlangıçlı depresyon ve mizaç konusu ayrı konular olarak depresyonun genetik yönü ile ilişkilendirilmiştir. Ancak literatürde erken başlangıçlı depresyonda mizaç özelliklerinin birlikte değerlendirildiği araştırmaların kısıtlı olduğunun görülmesi bizi bu araştırmaya yönlendiren noktalardan biri olmuştur.

Başka bir yaklaşım, istismar, kayıp ve ihmalin de yer aldığı kötü muamele, yetişkinlikte stresli yaşam olaylarıyla tetiklenen MDB geliştirmeye yatkınlıkla ilişkili görünen çocukluk faktörlerini inceledi (Teicher ve Samson, 2013). Bireyleri majör depresif bozukluğa yatkın hale getiren; etkileri çevresel stresörlere bağlı olan moleküller ve etkileri çevresel olumsuzluktan bağımsız olarak depresif bozukluğa yatkın hale getiren 2 moleküler varyant tanımlandı (Peterson ve ark., 2018). Hayvanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarıyla HPA eksenindeki değişikliklerin, özellikle glukokortikoid reseptör hipofonksiyonu yoluyla erken çocukluk travmasının daha sonraki yaşlardaki depresyon ile ilişkisini ortaya koyan veriler elde edilmiştir (Stetler ve Miller, 2011).

Spesifik olarak çocukluk çağında erken yaşam stresine maruz kalma, glukokortikoid reseptör genindeki anahtar bölgelerin DNA metilasyonu ile sonuçlanır (Entringer ve ark., 2015). Dolayısıyla, duygusal ihmal, cinsel ve fiziksel istismara maruz kalma gibi etkenlerin MDB'nin ortaya çıkma olasılığı, şiddeti ve kronikliği üzerinde etkisi vardır (Kendler ve ark., 1998; Kessler, 1997). Depresyon etiyolojisinde hem genetik hem de epigenetik faktörlerin rol oynadığına ilişkin araştırma bulguları, bize depresyona yatkınlıkta karmaşık genetik farklılıklar ve epigenetik faktörlerin birlikte etkili olduklarını düşündürmektedir (Lesch, 2011; Malhi ve Mann, 2018; Thapar ve ark., 2022).

#### **2.1.3.2. Biyojenik monoamin teorisi**

Depresyonun meydana gelmesinde beyindeki nörotransmitterlerden serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin disfonksiyonunun önemli rol oynadığı gösterilmiştir (E. D. Işık 2003b). 20. yüzyılın ortalarında bir antihipertansif ilaç olan reserpinin MDB'yi tetikleyebileceği ve monoamin miktarını azaltabileceği gözlemi,

monoamin nörotransmitterlerinin (serotonin, noradrenalin ve dopamin) MDB'nin patogenezindeki potansiyel rolüne ilgi uyandırmıştır (D. S. Segal ve ark., 1974).

Bu model nörotransmitterler ve metabolitleri üzerinde yapılan in vivo ve ölüm sonrası çalışmalardan elde edilen bulgular ile desteklendi. Teori ayrıca otoreseptör antagonistleri (örn. adrenerjik sistem için mirtazapin) ve serotonin agonistleri (örn. gepirone) gibi diğer daha seçici ilaçlar klinik olarak etkili antidepresanlar olduğu için de araştırmalarda yer bulmuştur (Delgado ve ark., 1990). Ancak bu teori, aynı hasta için bile majör depresif atakların klinik görünümündeki dikkate değer değişkenliği ve neden bazı hastaların bir tür antidepresana yanıt verirken diğerlerinin yanıt vermediğini açıklamamaktadır. Daha da önemlisi, bu teori antidepresanların etkisinin başlamasının neden haftalarca sürdüğünü açıklamamaktadır (Willner ve ark., 2013).

#### **2.1.3.2.1. Serotonin (5-HT)**

Serotonerjik yolların büyük kısmı raphe nükleusu içinde bulunmaktadır. İnlen yolak ağrı duyusunun merkezi iletiminde rol oynarken çıkan yolak uyku regülasyonu, beslenme ve normal davranış örüntüsünün devam ettirilmesi, kan basıncı ve sıcaklığın düzenlenmesi, migren, MDB ve anksiyete etiyolojisinde yer almaktadır. Akatizi, ajitasyon, obsesyon ve kompulsiyonda raphe nükleusundan bazal gangliya olan projeksiyonların rolü olduğu bulunmuştur. Serotonerjik projeksiyonların frontal kortekse iletim ile duygudurumun düzenlenmesinde; anksiyete ve panikte ise limbik bölgeye olan iletimin etkili olduğu bilinmemektedir. Yeme davranışında ve uyku merkezine olan projeksiyonların ise uykunun düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir (Albayrak ve Ceylan, 2004; Schatzberg ve Nemeroff, 2009).

Çalışmalardan elde edilen kanıtlar, Santral Sinir Sistemi (SSS) 5-HT sistemlerinin depresyon etiyolojisinde önemli rolünün olduğunu göstermektedir. Postmortem yapılan beyin omurilik sıvısı (BOS) ve nöroendokrin çalışmaları, MDB hastalarında serotonerjik nöron aktivitesinde düşüş olduğunu göstermektedir. Postmortem ve pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme çalışmalarından elde edilen yeni veriler, tedavi edilmemiş MDB'li hastaların orta beyin ve amigdalasındaki SERT bağlanma bölgelerinin (Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin, SSRI'ların etki bölgesi) sayısında azalma olduğunu göstermektedir. Depresyon hastalarının hem presinaptik (orta beyinde) hem de postsinaptik (meziotemporal kortekste) 5-HT

reseptörü alt tiplerinde bir azalmanın yanı sıra 5-HT kullanılabilirliğinin de azaldığı bulunmuştur (Drevets ve ark., 1999; Mann ve ark., 1996).

#### **2.1.3.2.2. Noradrenalin (NE)**

Noradrenerjik nöronların büyük bir kısmı locus ceruleus'ta bulunmaktadır. Reseptörleri ise en yoğun olarak hipotalamusta bulunmaktadır. SSS 'de bu sistemin aktivasyonu ile, korku, alarm durumu ve dikkat kesilme reaksiyona yol açmakta ve ayrıca anksiyete ve tremor oluşturmaktadır. Bu sistemin etkinliğinin azalması MDB patogeneğinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bilişsel işlevlerde, duygudurum, emosyonel durum ve davranışlarda NE'nin önemli olduğu düşünülmektedir (Sadock, 2007a).

Beyinde iki temel noradrenerjik nöronal yol bulunmaktadır. Locus ceruleus'tan frontal kortekse giden uyarılar NE'nin duygudurum üzerindeki etkilerinden sorumlu iken prefrontal kortekse giden uyarılar ise dikkat, dürtü ve motivasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Limbik kortekse giden uyarılar ise emosyonlar, enerji, yorgunluk, psikomotor etkinlikten (ajitasyon, retardasyon gibi) sorumlu iken hipokampus'a giden uyarılar ise öğrenme belleği ve depresyonda önem taşımaktadır (Albayrak ve Ceylan, 2004).

NE içeren devrelerin 5-HT düzeyini artıran ilaçlara benzer şekilde, nortriptilin ve reboksetin gibi NE geri alım inhibitörleri de etkili antidepresanlardır (Ressler ve Nemeroff, 2001). Ayrıca, depresyon hastalarında yapılan nörokimyasal, nöroendokrin çalışmalar ve ölüm sonrası bulgular, depresyonda NE işlev bozukluğunun rolünü desteklemektedir. Noradrenerjik devrelerdeki değişiklikler, tedaviye dirençli depresyonu olan hastalarda da önemli bir etkisinin olduğu öne sürülmektedir. 5-HT ve NE nöronları üzerinde etkili olduğuna inanılan antidepresanların, yalnızca 5-HT veya NE nöronları üzerinde etkili olanlardan daha etkisi tartışmalıdır ancak son meta-analizler, herhangi bir avantaj varsa bunun nispeten küçük olduğunu göstermektedir (Saveanu ve Nemeroff, 2012).

#### **2.1.3.2.3. Dopamin (DA)**

Şizofreninin patofizyolojisinde büyük ölçüde yer alan dopamin içeren nöronal yolların depresyonda da önemli bir rol oynadığını destekleyen pek çok kanıt mevcuttur (Saveanu ve Nemeroff, 2012). Birçok araştırmacı, SSRI'lere ve seçici

serotonin norepinefrin geri alım inhibitörlerine (SNRİ') verilen optimal olmayan terapötik yanıtların, kısmen beyin dopamin yolları üzerindeki göreceli etki eksikliğinden kaynaklanabileceğini öne sürmektedir (Dunlop ve Nemeroff, 2007).

SSRİ ve SNRİ'lerle yapılan klinik deneylerdeki düşük remisyon oranları nedeniyle, SSS'de dopamin devrelerinin depresyonda potansiyel bir rolü olduğu öne sürülmüştür. Dopamin-depresyon hipotezini ortaya çıkaran diğer bir konu, yeme, sosyal ilişkiler veya cinsel istekte azalmaya yol açan ve birçok kişi tarafından depresyonun en önemli patognomonik semptomu olarak kabul edilen anhedoninin dopamin (DA) nöronlarının aktivasyonu ile oluşmasıdır (Saveanu ve Nemeroff, 2012). Hem postmortem doku hem de PET görüntüleme çalışmaları, depresyon hastalarında azalmış DA taşıyıcı bağlanma bölgelerini ve artan postsinaptik DA D2/D3 reseptör yoğunluğunu göstermesiyle MDB'de DA'nın sinaptik düzeyde düşüşünün göstergesi olarak kabul görmektedir. Bu sonuçlar, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), DA reseptörü agonistleri veya üçlü (5-HT, NE ve DA) geri alım inhibitörleri gibi DA nörotransmisyonunu artıran tedavilerin, SSRİ yanıtı vermeyenlere yeni bir yaklaşım olarak temsil edebileceğini düşündürmektedir (Meyer ve ark., 2001).

Diğer nörotransmitter sistemlerin de depresyon patogenezinde yer aldığına dair bazı kanıtlar vardır. Bunlar arasında asetilkolin, gama aminobütirik asit (GABA), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), P maddesi, kortikotropin salıcı faktör (CRF), somatostatin, leptin ve içeren nöronlar olduğu gösterilmiştir (Nestler ve Carlezon Jr, 2006).

### **2.1.3.3. Depresyonda nöroendokrinolojik ve inflamatuvar değişiklikler**

Depresyon etiyolojisinde hormonal etkenlerin rolü olduğu bilinmektedir. Endokrin bozukluklar sıklıkla sekonder ruhsal belirtilerle yol açmakta, diğer yandan psikiyatrik hastalık tanısı almış birçok hastada endokrin bozukluk görülebilmektedir (Sadock, 2007a). MDB'li bireylerde birçok nöroendokrin rahatsızlığın olduğu bildirilmiş ancak bu anormalliklerin MDB'de görülebilen monoamin aktivitesindeki değişikliklerin sonucu mu sebebi mi olduğu net değildir (Albayrak ve Ceylan, 2004).

#### **2.1.3.3.1. Hipotalomo pitüiter adrenal bez aksı**

Depresyonu olan birçok hastanın aşırı kortizol salgıladığı bilinmektedir (Sachar ve ark., 1970). Cushing hastalığı veya sendromu olan hastaların sıklıkla depresyon ve anksiyete yaşadıkları ve strese maruz kalan sağlıklı bireylerin glukokortikoid üretimini ve salgılamasını arttırdığı gözlemleri modern stres-depresyon yatkınlığı hipotezine katkıda bulunmuştur. Bu hipoteze göre, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenindeki kortizol ve diğer hormonların aşırı salgılanması, MDB etyopatogenezinde önemli bir yer almaktadır. HPA ekseninin aktivitesini ölçmek için çeşitli testler mevcuttur (Saveanu ve Nemeroff, 2012).

Psikiyatri hastalarında en sık kullanılan deksametazon supresyon testidir (DST) (Evans ve ark., 1983). Deksametazon, adrenokortikotropik hormonun (ACTH) sekresyonunu azaltmak için öncelikle ön hipofiz kortikotropları üzerinde etki ederek, kortizolün adrenal korteksten sentezinde ve salınmasında azalmaya neden olur. Deksametazon uygulamasından sonra plazma kortizol konsantrasyonlarının baskılanamaması, geri bildirim düzenlemesinin bozulduğunu ve HPA ekseninin hiperaktivitesini gösterir (Saveanu ve Nemeroff, 2012).

Depresyonu olan birçok tedavisiz hasta, deksametazon uygulamasından sonra kortizol sekresyonunu baskılayamaz. Ancak DST'nin depresyon için spesifik biyolojik marker olmadığı, dolayısıyla depresyon için biyolojik bir teşhis testi olarak kullanılamayacağı anlaşılmıştır. Bununla birlikte, depresif hastalarda, DST'nin baskılanmamasının genellikle depresyon şiddetiyle ve kalıcı olduğunda depresyonun nüksetme riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Saveanu ve Nemeroff, 2012).

Depresyonlu hastalardaki HPA eksenini değişikliklerinin kronik Kortikotropin Salgılatıcı Faktör (CRF) aşırı salgılanmasından kaynaklanabileceği ve depresyonlu hastaların sıklıkla yüksek beyin omurilik sıvısı-kortikotropin salgılatıcı faktör (BOS-CRF) konsantrasyonları sergiledikleri bulunmuştur (Nemeroff ve ark., 1984). Ayrıca ölüm öncesi depresyona girmiş veya intihar etmiş kişiler üzerinde yapılan ölüm sonrası çalışmalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında frontal kortekste CRF reseptörlerinin yoğunluğunun ve CRF1 reseptörü mRNA'nın ekspresyonunun azaldığı ve çeşitli serebrokortikal alanlarda ve locus ceroleusta CRF konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (Merali ve ark., 2004). Depresyonun başarılı tedavisi ile yüksek BOS-

CRF konsantrasyonlarının azaldığı bulunmuştur (Nemeroff ve ark., 1991). Ayrıca devam eden DST baskılanmamasına benzer şekilde, semptomatik olarak iyileşen depresif hastalarda sürekli olarak yükselen BOS-CRF'nin MDB'nin erken nüksetmesi ile bağlantısı gösterilen konulardandır. Bu veriler, doğrudan SSS'ye uygulanan CRF'nin iştah azalması, kilo kaybı, azalan cinsel davranış, bozulan uyku ve değişen lokomotor aktivite dahil olmak üzere depresyonun birçok belirti ve semptomunu ürettiğini gösteren hayvan çalışmaları ile desteklenmektedir (Heinrichs ve ark., 1995).

MDB oluşma riski gen-çevre etkileşimi ile oluşmaktadır. Öncelikle CRF içeren nöral devreler ve HPA eksenini tarafından düzenlenen bir süreç olan strese maruz kalmanın, yatkın bireylerde depresyonu hızlandırdığı gösterilmiştir. Ayrıca gelişimin nörobiyolojik olarak savunmasız dönemlerinde ortaya çıkan çocuk istismarı veya ihmali gibi erken yaşam stresinin, çevrenin depresyon gelişimini etkilemesinin başlıca yollarından biri olduğu gösterilmiştir. Erken yaşam stres öyküsü olan bireylerde; BOS-CRF konsantrasyonunun arttığı, nöroendokrin stres tepkisinin hassaslaştığı, glukokortikoid direnci ve bağışıklık sisteminin aktivasyonu olduğu ve hipokampal hacmin azaldığı gösterilmiştir (Heim ve ark., 2010). Ayrıca ergenlik öncesi cinsel istismar öyküsü olan depresif kadınların, CRF infüzyonuna körelmiş ACTH yanıtı ve hem hiperkortizolemi hem de standartlaştırılmış bir laboratuvar stres etkenine yanıt olarak artan ACTH salgılanması ve artmış HPA eksen aktivitesi sergilediği gösterilmiştir (Heim ve ark., 2000). HPA eksenini üzerinde elde edilen bu bulgulara rağmen glukokortikoid reseptör antagonistleri gibi HPA eksenini işlevini değiştiren tedaviler klinik deneylerde işe yaramamış ve bu eksen üzerinden klinik olarak etkili tedaviler başarılı bir şekilde geliştirilememiştir (Aubry, 2013; Hinkelmann ve ark., 2009; Stetler ve Miller, 2011).

#### **2.1.3.3.2. Hipotalamo pitüiter tiroid eksenini**

Tiroid hormonları özellikle beslenme metabolizması ve ısı regülasyonu olmak üzere neredeyse tüm vücut dokularının gelişiminde ve işlevinde önemlidir. Bu işlevlerinin yanı sıra TRH 'nın nörotransmitter regülasyonu, nöronal eksitabilite ve davranışta doğrudan etkisi bulunmaktadır. Hipertiroidizmde genellikle depresyon, anksiyete, emosyonel labilite, sinirlilik, ajitasyon ve yorgunluk nadiren de paranoya semptomları şeklinde psikoz gözlenebilmektedir. Hipotiroidizmde ise yorgunluk, psikomotor

aktivite azalması, , depresif mizaç, intihar eğilimi, libido azalması, demans benzeri hafıza sorunları ve sekonder psikotik semptomlar gözlenmektedir (Sadock, 2007b).

MDB'li bireylerin yaklaşık olarak %25' inde dışardan verilen TRH'ye Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) cevabının yetersiz oluşudur. TRH aşırı salgılanmasının depresyona karşı gelişen kompensatuar bir mekanizma ya da primer patoloji olduğu net değildir. Fakat MDB'li kişilerde TRH'nin SSS'ye doğrudan uygulanmasının hızlı ancak kısa süreli bir antidepresan etkisi olduğu birçok araştırma ile desteklenmiştir.

#### **2.1.3.3.3. Hipotalamo pitüiter growth hormon eksen**

Gelişim ve ergenlik için önemli olan büyüme hormonu düzeyinin bazı stres olaylarıyla azaldığı, distimik bozukluğu ve MDB tanılı kişilerin çoğunda Growth Hormon (GH) eksikliği olduğu gösterilmiştir. Bazı ergenlik öncesi ve erişkin dönemdeki major depresyon hastaları, insülin tolerans testi esnasında Growth Hormon Salgılatıcı Hormon (GHRH) hiposekresyonu göstermekte ve bunun serotonerjik, kolinerjik mekanizmalardaki değişikliği yansıttığı belirtilmiştir. Uykunun GH salınımını uyardığı bilinmektedir. GH ile yapılan farmakolojik dinamik test çalışmalarında insülin verilemesiyle oluşturulan hipoglisemi GHRH gibi ajanlar verilerek GH cevabına bakılmış; MDB hastalarının çoğunda bu cevabın azaldığı bulunmuştur. Ayrıca depresyonda klonidine (GH'ü postsinaptik  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörlerle uyarır) azalmış GH cevabı bulgusu, bu hastalıkta  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörlerde bir duyarlılık azalması şeklinde yorumlanmaktadır (Albayrak ve Ceylan, 2004).

#### **2.1.3.3.4. Diğer nöroendokrin etkenler**

Depresyonun yaygınlığı cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir, ayrıca postmenapozal kadınların Luteinizan Hormon (LH) salgılanmasında değişiklikler nedeniyle kadınlarda regl döngüsü ile depresif belirtilerin ilişkisi; testosteron eksikliği olan hipogonadizmli erkeklerde depresif belirtilerin sık görülmesi MDB ile gonadal hormonların ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu hastalarda testosteronun tedaviye eklenmesiyle olumlu sonuçlar alınması bu bulguları desteklemektedir (Trindade ve Ferreira, 2014; Zettle ve Hayes, 1986). Prolaktin metabolizmasının da ruhsal bozukluklarda değiştiği, prolaktin artışı olan hastalarda MDB, anksiyete, libido azalması, stres intoleransı ve irritabilite artışının olduğu gözlenmiştir. Ayrıca serum prolaktin seviyelerinin tedaviyle düşmesi ile bu

semptomların gerilemesi bu gözlemi desteklemektedir. Serotonerjik ajanlar tarafından uyarılan prolaktin salınımının, majör depresyonlu hastalarda azaldığı ve MDB’de beyin serotonin reseptör duyarlılığının azalmasının ilişkili olduğu düşünülmüştür (Albayrak ve Ceylan, 2004; Maes ve ark., 1990).

#### **2.1.3.4. Depresyonda inflamatuvar değişiklikler**

Birçok araştırma bağışıklık sisteminin sürekli aktivasyonu veya kronik inflamasyonun, depresyonun altında yatan patolojik süreçlerden biri olabileceğini düşündürmektedir (Currier ve Nemeroff, 2010). Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) gibi yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri, interferon-gama (IFN-gama) ve C-reaktif protein (CRP) depresif hastalarda sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek düzeylerde tespit edilmiştir (Anisman ve ark., 2005; Lanquillon ve ark., 2000; Schiepers ve ark., 2005). Depresif semptomatolojinin ciddiyeti ile sitokinin seviyesi arasında doğrudan bir ilişki vardır (Anisman ve ark., 1999; Mohr ve ark., 2001). İmmün aktivasyon veya inflamasyon sırasında salınan proinflamatuvar sitokinlerin nöroendokrin fonksiyon (CRF ve HPA eksen aktivasyonu), nöroplastisite ve nörotransmitter metabolizmasındaki değişiklikler (serotonin, NE DA glutamat vb.) gibi depresyonda yer alan biyolojik fonksiyonların çoğunu modüle ettiği bulunmuştur (Bell ve ark., 2001; Chrousos, 1995; McNally ve ark., 2008; Ramamoorthy ve ark., 1995; Shuto ve ark., 1997). Çeşitli inflamatuvar tıbbi rahatsızlıkları olan hastalarda depresyon insidansı yüksektir ve depresif bireylerde diyabet veya kalp hastalığı geliştirme riski önemli ölçüde yüksek olması da depresyonun inflamasyon ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalardandır (Rudisch ve Nemeroff, 2003).

Yapılan araştırmalarda antiinflamatuvar ajanların depresif semptomları azaltabileceği gösterilmiştir. İnflamatuvar yanıtı azaltan bir siklooksijenaz (COX-2) inhibitörü olan selekoksib, reboksetin tedavisine güçlendirme amacıyla eklendiğinde depresyon hastalarında önemli terapötik etki gösterdiği bulunmuştur (N. Müller ve ark., 2006). Ayrıca sedef hastalığını tedavi etmek için kullanılan bir TNF-alfa antagonisti olan etanerseptin, psoriatik semptomlardaki iyileşmeden bağımsız olarak antidepresan özellik gösterdiği bulunmuştur (Tyring ve ark., 2006).

Bunlar dışında kronik veya erken yaşam stresi, istismar ve ihmalin bağışıklık sisteminin kronik aktivasyonuna ve çoklu antiinflamatuvar belirteçlerin uzun süreli

üretimine yol açtığı gösterilmiştir. Bu kronik inflammatuar aktivasyonun nöroendokrin sistemde düzensizliğe yol açarak depresyonun gelişim sürecine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Saveanu ve Nemeroff, 2012). Demanslı hastaların bakıcılarında olduğu gibi yüksek kronik strese maruz kalan bireylerde IL-6, CRP ve diğer inflammatuar belirteçlerin kan konsantrasyonlarının arttığı bulunmuştur. Ayrıca evlilik uyumsuzluğunun kronik stresle uğraşan çiftlerde de benzer bulgular gözlemlenmiştir (Kiecolt-Glaser ve ark., 2005). Erken yaşam stresi öyküsü olan depresif erkekleri inceleyen bir araştırmada hem başlangıçta hiperinflammatuar durum hem de strese karşı hiperaktif bir inflammatuar yanıt sergiledikleri bulunmuştur (Pace ve ark., 2006). Başka bir çalışmada ise çocuklukta görülen kötü muamelenin 20 yıl sonraki artmış CRP konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Danese ve ark., 2007).

Proinflammatuar sitokinler olan TNF-alfa, IL-1, IL-6 bilindiği üzere depresyonda sık görülen bir bulgu olan HPA ekseninin hiperaktivitesine yol açan CRF üretimini artırır. IFN-alfa, IFN-gama ve TNF-alfanın SERT uyarımını yeniden düzenleyerek sinaptik serotonin düzeyinin azalmasına ve serotonerjik geçişin azalmasına neden olduğu bulunmuştur. Çeşitli hayvan çalışmaları, IFN-alfa uygulamasının BOS'ta dopamin konsantrasyonlarını azalttığını göstermiştir. Depresif hastalarda homovanilik asit düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir. Proinflammatuar sitokinlerin, depresyona katkıda bulunabilecek uzun süreli glutamaterjik aktivasyona yol açtığı bildirilmiştir. TNF-alfa ve IL-1'in artan hipokampal konsantrasyonları, kronik depresyonda bildirilen bir bulgu olan azalmış hipokampal nörojenez ile ilişkilendirilmiştir (Beatriz Currier ve Nemeroff, 2010).

Periferik sitokin konsantrasyonları beyin fonksiyonu, sağlık ve biliş ile ilişkilendirilmiştir (Bollen ve ark., 2017). Periferik sitokinlerin, kan-beyin bariyerini geçtikten sonra veya afferent yolların aracılık ettiği sinyaller yoluyla doğrudan nöronlar, astrositler ve mikrogliya gibi destekleyici hücreler üzerinde etki edebildiği bulunmuştur (Miller ve Raison, 2016). Bu mekanizmalar, otoimmün hastalıkları ve ciddi enfeksiyonları olan bireylerin neden depresyon geçirme olasılığının daha yüksek olduğunu, IL-2 ve IFN-gama gibi terapötik olarak uygulanan sitokinlerin neden depresyonu tetiklediğini açıklayabilecek niteliktedir. İnflamasyonun depresyona neden olması ve alevlenmesindeki rolü, çocuklukta artan IL-6 miktarının yaşamın

ilerleyen dönemlerinde depresyon gelişme riskini arttırdığının bulunması ve hastaların beyinlerinde postmortem bulunan mikrogliyal aktivasyon ve nöroinflamasyon kanıtı ile daha da desteklenmiştir (Setiawan ve ark., 2015).

#### **2.1.3.5. Depresyonda nörogenesis, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler**

İnflamasyonun depresyon patofizyolojisinde yer aldığı bilinmekte ve SSS'deki dokuya özgü makrofajlar olarak mikrogliyal nöroinflamasyonda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Yerleşik mikrogliya, nöroinflamasyon sırasında proinflamatuvar fenotipten (M1) antiinflamatuvar fenotipe (M2) doğru aktive olur. Mikrogliyaların ayrıca nöroplastisite dahil olmak üzere nöronal aktiviteleri modüle ederek nöronal anormal iletişim ve depresyon patogeneze katkıda bulunabileceği oldukça üzerinde durulan bir konular arasında yerini almıştır. İntraselüler ve ekstraselüler sinyal yollarını içeren mikrogliyal ile nöronlar arasındaki iletişimin altında yatan moleküler mekanizmalar karmaşık olup depresyonun patogeneze ilişkin yeni araştırmalar için önemli bir konudur (Guo ve ark., 2020).

Monoamin hipotezine dayalı olarak geliştirilen ilaçların ortak bir sorunu depresyon hastalarının sadece %60-70'inde etkili olmalarıdır (Wong ve Licinio, 2004). Bu nedenle depresyon patogenezi ve yeni antidepresanlar için daha fazla araştırmak büyük önem taşımaktadır (Guo ve ark., 2020).

İnflamasyon teorisi çoğunlukla sitokinler ve depresyonla ilgili bulgularla desteklenmektedir. Son birkaç on yılda, birçok çalışma depresyon hastalarının bazı proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir (D. R. Goldsmith ve ark., 2016; Howren ve ark., 2009; Köhler ve ark., 2017; Syed ve ark., 2018; Valkanova ve ark., 2013). Proinflamatuvar sitokinler, depresyonda ilgi kaybı, zevk kaybı ve diğer patolojik davranışlara yol açabilmektedir (Dahl ve ark., 2014; Sforzini ve ark., 2019). Lipopolisakkarit ile tedavi edilen kemirgenler, antidepresanlar tarafından zayıflatılabilen yüksek proinflamatuvar sitokinler ile depresyon benzeri davranış göstermiştir (Z. Zhang ve ark., 2019; Zhao ve ark., 2020). Bir araştırmada antiinflamatuvar sitokin seviyeleri yanıt veren ve yanıt vermeyenlerde artarken IL-17A, IFN-gama, IL-6, IL-1 $\beta$  ve tümör nekroz faktörü dahil olmak üzere bazı proinflamatuvar sitokin seviyeleri, antidepresan tedavisinden sonra yanıt verenlerde sabit olduğu ancak yanıt vermeyenlerde artmaya devam ettiği gösterilmiş ve proinflamatuvar sitokinlerin

seviyelerinin prognoz için belirleyici parametreler olabileceği ortaya konmuştur (Syed ve ark., 2018).

Dolaşımdaki inflamatuvar belirteçler kan-beyin bariyerini (KBB) geçebildiğinden, vücuttaki kronik inflamasyon depresif semptomlara neden olabileceği düşünülmektedir (Hirshman ve ark., 2020; Troubat ve ark., 2020). İmmünomodülatör ilaçlar, komorbid (Wittenberg ve ark., 2019) ve komorbid olmayan (Kappelmann ve ark., 2018) depresif semptomları hafifletebilir. Siklooksijenaz enzimlerinin (COX) inhibisyonu yoluyla inflamatuvar faktörlerin sentezini inhibe eden nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kronik öngörülemez hafif stresin (CUMS) ile ilişkili olduğu düşünülen depresif benzeri davranışı iyileştirebildiği gösterilmiştir (Lu ve ark., 2019).

Mikroglialar SSS'de nöroinflamasyonda önemli roller oynayan dokuya özgü makrofajlardır. Mikroglia makrofajlarla benzer bir kökene sahiptir ve periferik makrofajlar gibi inflamatuvar yanıt verenler olarak hareket eder. Bununla birlikte mikroglia diğer doku makrofajlarından farklıdır. Gereksiz sinapsların ortadan kaldırılması, öğrenme, hafıza, beyin gelişimi ve yaşlanmadan sorumludurlar (Colonna ve Butovsky, 2017).

Stres, enfeksiyon, travma veya yaralanma sırasında yerleşik mikroglia, proinflamatuvar fenotip (M1) ve antiinflamatuvar fenotipe (M2) doğru aktive olur (Orihuela ve ark., 2016). Bu durumla ilgili olarak "mikroglia aktivasyonu" (Feng ve ark., 2020; Su ve ark., 2020) veya "mikroglia polarizasyonu" (X. J. Zhang ve ark., 2019; Zhou ve ark., 2020) gibi farklı terimler ile anılmaktadır. M1/M2 mikrogliaların dengeli ve sabit durumu, SSS'nin normal bağışıklığının korunması için önemlidir. Son yıllarda artan kanıtların, M1 mikroglialarındaki artışın depresyon etiyolojisinde önemli bir rolünün olduğu gösterilmiştir (Guo ve ark., 2020). Çalışmalar, mikroglial proteinlerin toplam dağılım hacmini (VT) inceleyerek ön singulat korteks, prefrontal korteks, insula (Setiawan ve ark., 2018) ve hipokampusta (L. Zhang ve ark., 2018) özellikle 9 yıldır tedavi görmeyen depresyon hastalarında değişiklik olduğunu saptamışlardır. Kronik öngörülemez hafif stresin (CUMS) anhedoni gibi depresyon benzeri davranışlara neden olabilmekte ve CUMS, M1 mikroglial belirteçlerin konsantrasyonlarını artırabilmektedir (C. Zhang ve ark., 2019). CUMS tarafından indüklenen depresif

benzeri davranışlar, prefrontal kortekste başka bir mikrogliya aktivasyon belirtici olarak kabul edilen nöronal koloni uyarıcı faktör 1'in (CSF1) artan mRNA ekspresyonu ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (Wohleb ve ark., 2018).

Nörojenez olarak adlandırılan, yetişkin beyinde yeni nöronların üretilebileceği pluripotent kök hücrelerin tanımlanması önemli bir gelişme olmuştur (Malhi ve Mann, 2018). Nöronal seviyedeki büyüme ve adaptasyon, daha geniş bir şekilde nöroplastisite olarak isimlendirilmiştir. Çevresel stresörlerin etkisiyle hücresele seviyedeki değişimin inflamasyon ve HPA eksen disfonksiyonunun nöroplastisite olduğu düşünülmektedir (Egeland ve ark., 2015). MDB olan hastalarda azalan BDNF gibi düzenleyici proteinlerin miktarlarının, gerek farmakoterapi gerekse psikolojik müdahaleler gibi antidepresan tedavilerle eski haline getirilebileceği bulunmuştur (Molendijk ve ark., 2014). Hayvan çalışmalarında, sınırlayıcı nörojenez antidepresan etkiyi önlediği ve özellikle stresli durumlarda depresyon benzeri semptomlar ortaya çıktığı ve bu nedenle, nörojenezin, antidepresan klinik etkilerinin temeli olabilecek, strese karşı dayanıklılığı kolaylaştırdığı öne sürülmüştür (Kraus ve ark., 2017).

#### **2.1.3.5.1. Nöroplastisite**

Nöronlar mikrogliyal aktivasyonu düzenlerken ayrıca nöroplastisite dahil nöronal aktiviteleri de modüle eder (Hong ve ark., 2016). Bu iletişimdeki anormallikler depresyon patogeneze katkıda bulunabilmektedir. Kanıtlar, depresyonda mikrogliyal aktivasyon ve anormal nöroplastisite için bazı ortak hücresele ve moleküler mekanizmaların olabileceğini göstermiştir (Wohleb, 2016). Mikrogliya ve nöronların karmaşık hücresele ve moleküler sinyal yolları aracılığıyla ikili iletişime katıldığını araştırılan popüler konular arasındadır. Mikrogliyal aktivasyon, nöroplastisite ve mikrogliya ile nöronlar arasındaki çapraz iletişim mekanizmalarının açıklığa kavuşturulması, depresyonun patogenezi ve antidepresanlar için yeni hedeflerin araştırılması için daha fazla kanıt sağlayabileceği öngörülmektedir (Guo ve ark., 2020).

Nöronları ve nöral ağları içeren MSS'nin yapısı ve işlevi, iç veya dış uyarıdaki değişikliklere yanıt olarak değiştirilebilir; bu süreç nöroplastisite olarak adlandırılır (Kraus ve ark., 2017; May, 2011). Hepsi depresyon patogenezi ile yakından ilişkili

olan birkaç nöroplastisite türü vardır. Bunlar temel olarak sinaptik plastisite, nöronal gelişim sırasında plastisite ve nörogenez olarak ayrılmaktadır (Guo ve ark., 2020).

#### **2.1.3.5.2. Sinaptik plastisite**

Uyarıcı glutamaterjik sinapslardaki sinaptik plastisite, önemli bir nöroplastisite türüdür. SSS'de glutamat, en çok bulunan eksitatör nörotransmitterlerden biridir. Glutamaterjik sinapsların uzun süreli aktivasyonunun nöronal hücre ölümüne yol açabileceği öne sürülmüştür (Nakagawa ve ark., 2019; Parkin ve ark., 2018; Spampinato ve ark., 2018). İlginç bir şekilde daha düşük glutamat konsantrasyonlarının nöroprotektif etkiler gösterdiği bulunmuştur (Nakagawa ve ark., 2019). Nörotransmisyon için sinapsa salındıktan sonra, glutamat yakındaki glial hücreler tarafından alınır ve ayrıca glutaminaz tarafından glutamine dönüştürülür. Glutamat glial hücrelerde ve nöronlarda ifade edilen metabotropik glutamat (mGlu) reseptörlerini aktive edebilir. mGlu reseptörünün up-regülasyonu, nöronal ölüm ve nörodejeneratif hastalıkların etyopatogenezinde yer aldığı gösterilmiştir (Spampinato ve ark., 2018). Glutaminaz inhibitörleri, farelerde sosyal kaçınma ve anhedonia benzeri davranışları iyileştirme yetenekleriyle kanıtlandığı gibi antidepresan etkiler göstermiştir (Zhu ve ark., 2019).

#### **2.1.3.5.3. Nöronal gelişim sırasında plastisite**

Nörogelişimdeki erken bozulmalar, depresyonun altında yatan patofizyolojiyi anlamakla oldukça ilişkilidir. Travmatik erken yaşam stresi, ergenlik ve yetişkinlikte depresyon gelişimi ile yakından ilişkili olan DA düzensizliğine neden olabilir (Shepard ve ark., 2020). Doğum öncesi erken yaşam stresi , glutamat salınımını artırabilir ve depresyona neden olabilecek BDNF seviyesini azalttığı bulunmuştur (Enayati ve ark., 2020).

#### **2.1.3.5.4. Nörojenez**

Hipokampal nörojenez, yetişkin hipokampal dentat girusta yeni nöronların üretildiği süreç olarak tanımlanır. Yetişkin hipokampal nörogenez, hipokampal hacmin düzenlenmesinde (Schoenfeld ve ark., 2017) ve hipokampusu bağımlı beyin fonksiyonlarında (Toda ve Gage, 2018) önemli role sahiptir. Hipokampal nörogenezin aktivasyonu ile duygudurum ve bilişsel eksiklikler dahil olmak üzere depresyon ve

kaygıyı azalttığı gösterilmiştir (Gao ve ark., 2018; H. Li ve ark., 2020; Sanchez-Vidana ve ark., 2019).

#### **2.1.3.5.5. Nörodejenerasyon ve apoptoz**

Nörodejenerasyon, genellikle nöronal apoptoz ile ilişkili fonksiyonel nöronların ilerleyici kaybı olarak adlandırılır. Bilişsel yetersizlikler, depresif semptomlar, nöronal kayıp ve nöronal apoptoz ile karakterize olan alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla depresyonun ilişkisi ortaya konulmuştur (Attwells ve ark., 2020b; Cisternas ve ark., 2015).

#### **2.1.3.6. Depresyonda nöroanatomi ve nöral devreler**

Depresyonu olan hastalarda yapılan yapısal çalışmalar hipokampal hacmin depresyonu olmayan kişilere kıyasla MDB hastalarında daha küçük olduğu bulunmuştur (Schmaal ve ark., 2017) Araştırmalar hacim kaybının derecesini tedavi edilmemiş yaşam boyu depresyon süresiyle ilişkilendirmiştir (Cole ve ark., 2011; Kempton ve ark., 2011). Ölüm sonrası çalışmalar tedavi edilmeyen depresyonlu hastalardaki dentat girusun hacminin hem depresyonu olmayan bir karşılaştırma grubunun hem de tedavi gören depresyonlu hasta grubunun hacminin yaklaşık yarısı kadar olduğu bildirilmiştir (Boldrini ve ark., 2018).

Fonksiyonel nörogörüntüleme; duygu düzenleme, ruminasyon, anhedoni ile ilgili bozulmuş ödül yolları ve öz farkındalık gibi temel süreçlerde yer alan beyin ağları hakkında bilgi sağlamaktadır (Mann ve ark., 1996). Depresif bozukluklarda bu ağları inceleyen araştırmalar, genel olarak amigdalanın artan aktiviteye ve bağlantıya sahip olduğunu ve subgenual anterior singulat gibi diğer yapıların hiperaktif olduğu fakat dorsolateral prefrontal korteks ve insulanın hipoaktif olduğu bulunmuştur (Hamilton ve ark., 2012; Pizzagalli, 2014). Bununla birlikte MDB’de tespit edilen beyin değişiklikleri oldukça heterojen bir klinik ile ilişkilidir ve aynı zamanda değişkendir bu nedenle çalışmadan çalışmaya sonuçların tekrarlanması zorlaştırmaktadır (Hamilton ve ark., 2013; Malhi ve ark., 2015; V. I. Müller ve ark., 2017).

#### **2.1.3.7. Depresyonda psikanalitik ve psikodinamik kuram**

Karl Abraham tarafından geliştirilen ve Freud tarafından detaylandırılan bu modelde depresyonda bireyin temelde “insanlardan nefret ediyorum” hissini bilinçdışında bu

duyguyu başkalarına yansıttığı ve “insanlar benden nefret ediyor” sonucuna vardığı ileri sürülmüştür (Karamustafalıoğlu, 2018). Freud depresyona ait ilk psikoanalitik açıklamaları “Yas ve Melankoli” başlığı altında bu iki sürecin benzer kayıp yaşantısı sonucu farklı reaksiyonların geliştirildiği birbirleriyle bağlantılı durumlar olarak tanımlamaktadır (Taylor ve Richardson, 2005). Depresyonda benlik değerinin tam çöküşü veya bu çöküş olasılığını uyarı amacıyla bir kendilik değerinde azalma olduğunu savunmaktadır (Brenner, 1991). Depresyon sevilen bir nesnenin gerçek kaybı sonucu yanıt olarak gelişebilirse de çoğunlukla sevgi nesnesinin bebeği reddetmesi, hayal kırıklığı gibi temsil edilen kayıplara tepki olarak meydana gelmektedir (Çelik ve Hocaoglu, 2016).

Depresyonda içe atma, nesne yitimini ortadan kaldırmak için bir girişim olsa da aslında dıştaki sevilen omnipotent (her şeye gücü yeten, yeterli) nesneyle bir birleşme arzusudur. Bu ambivalans sonucu olarak nesneyi birleşmeye zorlama isteği, bu arzusun şiddeti nedeniyle kendini cezalandırma ile sonuçlanmaktadır. Bu sonuçla bağışlanma için yapılan çaba başlar ve narsistik zeminde devam ederek süperegoyla ego arasında mücadeleye neden olmaktadır (Brenner, 1991). Kaybedilen nesneye dönük olan sadizm MDB’li kişide egoya yönelmektedir. Yansıtma mekanizmasının tam tersi gibi işlev gören depresyondaki içe atma etkisiyle hastanın egosunun bir bölümü nesne haline gelmektedir ve objenin gölgesinin egonun üzerine indiği kabul edilmektedir (Brenner, 1991).

Süperego, depresyona yatkınlık durumlarında daha yıkıcı, yargılayıcı ve sadistik olabilmektedir (Bleichmar, 1996). Süperego tarafından yoğun ambivalan ve sıkıştırılmışlık yaşayan egonun başkaldırması ya da boyun eğmesi şeklinde iki seçenek ortaya çıktığı düşünülmektedir. MDB’de ego çoğunlukla boyun eğmektedir ve başkaldırıcı davranışsa daha örtük şekilde görülmektedir (Çelik ve Hocaoglu, 2016). Süperego baskısının yarattığı gerilim ego için katlanılmaz hale gelmesi durumunda intihar gerçekleşebilmektedir. Ego çoğunlukla her türlü aktif çabadan vazgeçmekte, kendilik değeri yitiminin artmasıyla kendini süperego tarafından terk edilmiş görmekte ve kendini ölüme bırakmaktadır (Brenner, 1991).

Depresyondaki bazı intihar eylemlerinin daha aktif olması süperegonun acımasızlığı ve cezalarına karşı aşırı bir beğendirici boyun eğicilikle ya da süperegoyu cezalandırıcı

başkaldırı eylemi olarak intihar görülebilmektedir (Brenner, 1991). Abraham bebeğin anneye kurduğu beslenme ilişkisinin MDB'nin merkezinde yer aldığını vurgulamıştır (Bleichmar, 1996). Ayrıca depresif hastaların aşırı düzeyde engellenme yaşadıklarını ve bilinçdışı olarak duygulanımsal bağ kurdukları nesneyi yok etme özlemi duyma durumunu sevgi nesnesinin ellerindeyken MDB'li hastalarda görüldüğü gözlemlenmiştir. Aynı nesneye karşı nefret ve aşırı sevgi nedeniyle suçluluk duygusu, cezalandırılma ihtiyacıyla yıkıcı dürtülerden sevilen nesneyi korumak için oluşan baskının MDB ile sonuçlandığı belirtilmiştir (Taylor ve Richardson, 2005).

Blatt (1974) “anaklitik” ve “introjektif” depresyonu birbirinden ayırt etmektedir. Sevgi nesnesine yakınlık için yoğun özlem duyma ve bunun tamamlayıcısı terk edilme korkusu ile karakterize durum anaklitik depresyon olarak isimlendirilmektedir. Ayrıca kişi kendi iyiliği veya mutluluğundansa ricacı, tehdit edici veya övücü davranarak dış dünyadaki sevgi nesnesiyle özel bir ilişki geliştirmesi gerektiğine inanmaktadır (Taylor ve Richardson, 2005; Bleichmar, 1996). Introjektif (kendini yeren) depresyonun ise daha çok değersizlik, suçluluk ve içe yönelmiş agresyonla ilişkili olduğu düşünülmüştür (Taylor ve Richardson, 2005).

Freud'a ötekine karşı gelişen agresyonun kendisine dönmesi olarak yorumlamıştır (Bleichmar, 1996). Brenner (1991) MDB'nin bir duygulanım veya kişinin mizacı olduğunu ve bütün insanlarda bulunduğunu vurgulamıştır (Morley ve Moran, 2011). Depresyon çocukluk çağındaki çaresizlik yaşantılarına primer fiksasyon sonucu azalmış özgüvenin bir sonucu olarak ortaya çıkabildiğini, ebeveynle kurduğu birincil ilişkiye benzer biçimde kişide acıya ve narsisistik öfkeye yol açan dışsal bir nesneyle ilişkide yaşanan başarısızlık sonucu oluşabilmektedir (Bowlby, 1977). Jacobson, MDB'li kişilerde temel sorunun narsisistik kırılma olduğuna işaret etmektedir. (Bleichmar, 1996). Bibring (1953), “kendilik temsilcilerinin” MDB'de kişinin amaca ulaşmadaki yetersizliğini gösteren nesne kaybından daha önemli olduğu üzerinde durmuştur (Çelik ve Hocaoglu, 2016).

#### **2.1.3.8. Depresyonda bağlanma kuramı**

Birçok araştırma yaşamın erken dönemindeki ilişki deneyimlerinin MDB'de yatkınlıkta önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Yaşamın ilk birkaç yılında birincil bakım verenle bebek arasında tekrarlayan ilişkiler ile bağlanmalar geliştirdiği

öne sürülmektedir (Ainsworth ve ark., 2015). Bowlby, bu deneyimlerin sonradan oluşabilecek depresyon gibi duygulanımsal bozukluklar üzerinde etkili olabileceğini varsırmaktadır. Duygulanım alanındaki psikopatolojilerin çoğunlukla duygusal bağların psikolojisi ve psikopatolojisiyle ilişkisi bulunmaktadır (Dykman, 1998). Sabit ve güvenli bağlanma geliştiren kişiler yaşamlarının ilk aylarında ve ilk yıllarında bağlanma figürlerinden sorumlu, tutarlı ve duyarlı bir bakım almış olduğu kabul görmektedir (Çelik ve Hocaoglu, 2016).

Konfor merak ve destek arzuları sıklıkla karşılanmış bireyler ve ihtiyaç duyulduğunda var olabilen, kabul edilen ve destekleyici olan ötekilere güvenilir biçimde bırakılmışlardır. Dolayısıyla bu kişilerin sevilebilir, desteklenebilir ve değerli bir kendilik geliştirdikleri savunulmaktadır (Ainsworth ve ark., 2015). Aksine anksiyöz bağlanma temsilleri geliştiren bireylerde, bakım verenin arzuları tarafından belirlenen destek ve duygusal bağ ile tutarsız bakım yaşadıkları savunulmaktadır. Bu tip erken deneyimlerin kendi ihtiyaçlarıyla uyumlu olmayan ötekilerin eylemleriyle öğrenmeleri sonucu çevreleri üzerindeki kontrol hissini kaybettikleri düşünülmektedir (Çelik ve Hocaoglu, 2016). Ayrıca bakıcısının müsaitliğiyle devamlı meşgul olan kişiler yetkin bir kendilik geliştirmeyi başaramamakta; hayatlarındaki önemli ötekilerin taleplerini kendi isteklerini ve arzularına göre önceleme eğiliminde oldukları gösterilmiştir. Böylece ötekilerin onay ve desteğine bağımlı iken kendi etkinlik ve değerlerine karşı şüphe geliştirmektedirler (Ainsworth ve ark., 2015).

Bebegın kendini sakinleştirmek için annesiyle kurduğu bağları, ambivalan, güvenli ve kaçınan olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Ambivalan bağlanma bazen reddedici ve ulaşılamaz davranan bazen de uygun yanıt veren primer bakım veren varlığında gelişmektedir (Rusk ve Rothbaum, 2010). Bu tutarsızlığa maruz kalan kişiler yaşamlarının ileri dönemlerinde kendilik değeri oluşturmak amacıyla yoğun ve sürekli bir mücadele girmektedirler. Yaşam boyu süren bu çaba Dykman'ın (1998) "değer arayanlar" terimine ve bu kişilerin başarısızlıkla sonuçlanan bir deneyim sonrası çaresizlik hissetmelerini kolaylaştırmaktadır (Carvalho ve Hopko, 2011). Zorlayıcı bir olumsuz deneyim sonrası bu kişiler yetersizlik dışında düşük kendilik değerini de ekler ve kişi çaba göstermeyi artırmanın bir anlamı olmayacağına inanmaya başladığı savunulmaktadır. Böylece erken dönemdeki uygun olmayan yaşantıların, kendilik

temsillerinin istikrarsız olmasına ve MDB gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir (Abramson, 1978; Carvalho ve Hopko, 2011).

#### **2.1.3.9. Depresyonda davranışçı kuram**

Davranış araştırmacıları depresif belirtilerin gelişmesini ve devam etmesini, mükerrer çaresizlik deneyimleri sonucu ortaya çıkan maladaptif davranışlarla açıklık getirmeye çalışmışlardır. Başarıya erişmek için davranışların zorlanmasıyla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (Ainsworth ve ark., 2015; Beck, 1967). Çalışmalarda kontrol edilemeyen olaylar bütün katılımcılarda kapsamasa da çaresizlikle sonuçlanmıştır. Abramson’a göre olumsuz bir deneyime karşı kişinin öznel yorumu çaresizlik tepkisi ve devamında gelişen MDB’yi açıklamaktadır (Nolen-Hoeksema ve ark., 2008).

Davranışsal görüşte en küçük çevresel ve sosyal pekiştireçle “sağlıklı” adaptif davranışlar yerini disforik duygudurum ve pasiviteyle giden MDB’ye bırakmaktadır (Çelik ve Hocaoglu, 2016). Depresif kişiler sınırlı düzeyde kişiler arası ödüllendirici davranışlara bağlanmaktadır. Bu kişilerdeki yetersiz sosyal pekiştireçler, azalmış sosyal ilişkiler olumsuz duyguların gelişmesini kolaylaştırdığı bulunmuştur (Beck, 1967). Kısacası Seligman’ın “öğrenilmiş çaresizlik” kuramında çocukluk çağından itibaren çaresizlik hislerini kontrol altına alma çabalarının işe yaramadığını öğrenmiş bireylerin, herhangi bir olumsuz deneyimle karşılaştıklarında “bunun da üstesinden gelemem” duygusundan hareketle depresyon oluşumu kolaylaşmaktadır. Bu kuram günümüzde önemini kaybetmiştir çünkü MDB’de dengeyi bozan uyarının sadece kendisi ya da niceliği değil, aynı zamanda bunu kişinin nasıl algıladığı ya da ne şekilde genelleştirdiği gibi noktalar da önem kazanmaktadır (E. D. Işık, 2003a).

#### **2.1.3.10. Depresyonda bilişsel kuram**

Aaron Beck 1967 yılında biliş terimini kendini eleştirmeyi içeren bir düşünce, kendine bir bakış veya sözel bir yorum olarak kendini gösteren istekleri ifade etmek amacıyla kullanmıştır (Çelik ve Hocaoglu, 2016). Bilişsel kurama göre depresif kişiler çoğunlukla iki biliş durumu yaşamaktadırlar. Birincisi belirli dış uyaranlara karşı gelişen, stereotipik olan ve çoğunlukla uyaranla ilişkisiz ya da uyarana tamamen uymayan bilişsel yanıtlar oluşturmalarıdır. Örneğin başkası için önemli bir anlam ifade etmeyen bir olay veya durum MDB’li kişide yıkıcı düşüncelerle sonuçlanabilmektedir. Diğer bilişsel durum ise, depresyona yatkın kişinin zihninde depresif ruminasyonlar

ya da serbest çağrışımların uyaran olmaksızın da gözlenebilmesidir. Bu depresif bilişlerin ortak özelliği “gerçeğin çarpıtılarak yorumlanması” olduğu düşünülmektedir (Beck, 1967).

Depresif bilişlerin bir diğer niteliği ise otomatik ve istemsiz olmaları bunlar dışında diğer ortak özelliği de yatkın kişiye bu düşüncelerin inandırıcı ve gerçekçilik payının oldukça fazla olmasıdır. Çarpıtılmış bilişe yanıt olarak gelişen güçlü duygu, takibinde gelişebilecek çarpıtmaların inandırıcılığını da pekiştirmektedir. Depresif bilişin ayrıca persevere olması ve yaşantılanan durumların birkaç stereotipik fikirle yorumlanmasıdır (E.D. Işık ve ark., 2013).

Çökkün duyguduruma yanıt amacıyla kişinin geçmişinden sebepler, anlamlar ve anlamlı duygusal tepkilerini analiz etmesi sonucu depresif ruminasyonların geliştiği kabul edilmektedir (McEvoy ve ark., 2010; Nolen-Hoeksema ve ark., 2008; Öztürk ve Uluşahin, 2014a). Aslında depresyonda üç temel bilişin aktive olmasıyla kişi kendisi, dünyası ve geleceğini spesifik bir biçimde olumsuz görmeye başlamaktadır (McEvoy ve ark., 2010). Beck bu bilişleri ‘otomatik şemalar’ olarak adlandırmaktadır (Beck, 1967).

#### **2.1.3.11. Depresyonda kişilerarası etkenler kuramı**

Bu yaklaşımda MDB çoğunlukla psikososyal ve kişiler arası zeminde gelişen bir rahatsızlıktır (Çelik ve Hocaoglu, 2016). Depresyonun kendisi kişiler arası sorunlara yol açabilmesine karşılık kişiler arası sorunlar da depresyon gelişiminde rol oynayabilmektedir. Yani depresyonla kişilerarası problemler arasında birbirini olumsuz etkileyen karşılıklı bir etkileşim olduğu düşünülmektedir (E.D. Işık ve ark., 2013).

#### **2.1.4. Depresyonun belirti özelliklerine göre klinik belirleyicileri**

Depresyon tanısı diğer ruhsal bozukluklar gibi klinik görüşmeyle değerlendirme sonucu konulmaktadır. Depresyon için Amerikan Psikiyatri Birliği’nin DSM-5 tanı ölçütleri kitabındaki kriterler ile tanı konulur (Arlington, 2013). Kodlandırma için de ICD-10 sistemi ise tanıları kodlamak amacıyla kullanılmaktadır. DSM-5’de MDB, süregiden depresif bozukluk (distimi), premenstrüel disfori bozukluğu, maddenin/ilacın yol açtığı depresif bozukluk, başka sağlık durumuna bağlı depresyon bozukluğu, tanımlanmış diğer bir depresyon bozukluğu, tanımlanmamış depresyon

bozukluğu olarak kategorize edilmiş ayrıca alt kategorilerde tanı ölçütleri sıralanmış ve klinik belirleyiciler eklenmiştir (Arlington, 2013).

#### **2.1.4.1. Bunaltılı**

Çökkünlüğe sıklıkla anksiyete belirtileri eşlik eder, anksiyete bozuklukları bazen depresyonu izlerken bazen de depresyona öncülük eder. Anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği çökkünlüklerde intihar riski daha yüksek ve gidiş özellikleri daha olumsuzdur DSM-5'e bunaltının eşlik ettiği durumların bir belirleyici olarak eklenmesinin bu açıdan yararlı olduğu düşünülmektedir (Öztürk ve Uluşahin, 2014a).

#### **2.1.4.2. Karma özellikli**

Çökkünlük belirtilerine mani belirtilerinden en az 3 tanesinin eşlik ettiği durumlardır (Öztürk ve Uluşahin, 2014a). Depresyonun karma özellikler göstermesinin ilerde Bipolar Bozukluk-I (BPB-I) ya da BPB-II olarak değişmesi riskinin yüksek olduğunu gösteren bir etken olduğu kabul edilmekte ve tedavi planlamasında göz önüne alınması gereken konular arasında yer almaktadır (Arlington, 2013; Öztürk ve Uluşahin, 2014b).

#### **2.1.4.3. Melankolik özellikli**

Melankolik özellikler gösteren depresyonda görülen çökkün duygudurumun, ayrı bir niteliği olduğu bildirilmiştir. “Endojen depresyon” olarak da bilinmektedir. ICD-10 sınıflandırmasında ‘somatik belirtili’ olarak tanımlanmıştır. Etiyolojisinde, başlatıcı stresli bir olaydan ziyade biyolojik etkenler rol oynamaktadır (Öztürk ve Uluşahin, 2014a). Melankolik özelliklere sahip depresyon genellikle daha şiddetli bir kliniğe sahiptir ve intihar riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir (Altınbaş, 2021).

#### **2.1.4.4. Atipik özellikli**

Çevresel koşullarla belirtilerin hafıflemesi çekirdek belirtisi olup iştah ve kilo artışı, fazla uyuma, ağır halsizlik ve insan ilişkilerinde aşırı duyarlılık bulunmaktadır (Öztürk ve Uluşahin, 2014b). Atipik depresyonun daha erken yaşlarda başladığı, daha sık anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği ve kadınlarda görülme oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (Altınbaş, 2021).

#### **2.1.4.5. Psikotik özellikli**

Bu alt tipte depresyon belirtilerinin yanında sanrı ve varsanılar da bulunmaktadır. Psikotik özellik taşımayan alttiplere göre başlama yaşı daha erken, belirtiler daha şiddetli, hastalık süresi daha uzundur. Suçluluk duyguları, değersizlik, intihar düşünceleri ve intihar girişimleri daha sık görülmektedir. Alevlenme riski daha yüksektir (Öztürk ve Uluşahin, 2014b). Bu hastaların birinci derece akrabalarında BPB ve şizofreni tanısı daha sık olduğu gösterilmiştir (Mondimore, 2005).

#### **2.1.4.6. Katatonik özellik gösteren**

Katatonik belirtiler depresyonda nadir görülse de yaşamı tehdit edici yönüyle hızlı tanı ve tedaviyi gerektirir. Hidrasyon ve beslenmenin bir an önce sağlanması, derin ven trombozunun ve yatak yaralarının önlenmesi tedavi sürecinin bir parçasıdır. Bunun dışında katatoninin diğer komplikasyonlarına (aspirasyon pnömonisi, pulmoner emboli, kas yıkımı, elektrolit imbalansı, idrar yolu enfeksiyonları vb) yönelik koruyucu önlemler alınmalıdır. Koruyucu tedavi dışında benzodiazepinler ve EKT'nin tedavide yeri bulunmaktadır (Altınbaş, 2021).

#### **2.1.4.7. Peripartum başlangıçlı**

Gebelik sırasında ya da doğum sonrası 4 hafta içinde duygudurum belirtilerinin başlaması halinde bu belirleyici kullanılabilir. DSM-IV'te “postpartum depresyon” DSM-5'te “peripartum başlangıçlı depresyon” olarak değiştirilmiştir. Daha önce peripartum duygudurum atağı geçirmiş kadınlarda, geçirilmiş depresyon öyküsü olanlarda, kendisinde ya da ailesinde BPB öyküsü olanlarda psikotik özellik görülme olasılığı daha yüksektir. Bir kez psikotik özellikli peripartum depresyon tanısı alan kadınların sonraki gebeliklerinde yinleme olasılığı %30-%50 arasındadır (Arlington, 2013; Öztürk ve Uluşahin, 2014b).

#### **2.1.4.8. Mevsimsel özellikli**

Gençlerde daha sık görülür. Çoğunlukla çok uyuma, çok yemek yeme, artmış karbonhidrat tüketimi ile ilişkilidir (Arlington, 2013; Öztürk ve Uluşahin, 2014a). Mevsimsellik yılın belli zamanlarında başlayıp belli dönemlerinde biten çökkünlük için söz konusudur. Hastalar genellikle sonbahar ve kış aylarında çökkünlük yaşar ve ilkbahar-yaz dönemlerinde düzelme göstermektedirler. Bu özelliklere atipik belirtiler

ve bipolarite sık eşlik etmektedir. Sağaltımında parlak ışık tedavisi, bupropion ve moklobemidin etkin olduğu bulunmuştur (Altınbaş, 2021).

### **2.1.5. Depresyonun klinik seyri**

Depresyon dönemi belirtileri genellikle yavaş ve sinsi başlangıç gösterebilmektedir. (Karamustafalıoğlu, 2018). Özellikle ilk depresyon dönemi stresli bir yaşam olayından sonra başlama eğilimi yüksek olduğundan bu stresöre bağlı geçici dönem gibi kabul görmektedir. Kişinin yakınmalarıyla başa çıkamaması durumunda çaresizlik, güçsüzlük ve umutsuzluk duyguları ortaya çıkabilmektedir. Ağır depresyonların belirtileri daha çarpıcı olduğundan, daha hızlı farkedilebilir ve yardım arama davranışı daha yüksektir (Öztürk ve Uluşahin, 2014a). Çökkünlük nedeniyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %25'i ilk altı ay içerisinde yaklaşık %30-50'si ilk iki yıl içinde, yaklaşık %50-70 beşinde ilk beş yıl içinde yineleme görülmektedir (Sadock, 2007a).

Dönem süresinin uzaması, hastalık şiddetinin yüksek olduğu durumda ve komorbid distimik bozukluğun varlığında görülmektedir (Spijker ve ark., 2002). Bir depresif atak geçirenlerde %50-60'i ikinci kez, iki depresif atak geçirenlerin %70'i üçüncü çökkünlük dönemini geçirmekte, üç depresif atak geçirenlerin ise %90'ı yinelemekte ve her bir yineleme bir sonraki yineleme riskini artırmaktadır (Z. V. Segal ve ark., 2003). Genç yaşlarda iyilik hali daha uzun sürdüğü ve yinelemenin daha seyrek olduğu, ileri yaşlardaki çökkünlüklerde ise yineleme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Keller ve ark., 1986). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar bu araştırma bulgularının aksini göstermektedir. Bu çalışmalar erken erişkinlik depresyonuna eşlik eden kişilik bozukluklarının/özelliklerinin (özellikle borderline kişilik yapılanması) ve anksiyete prevalansının daha yüksek olduğunu, tedaviye daha zayıf yanıt verdiklerini (Parker ve ark., 2003; Ramklint ve Ekselius, 2003), daha atipik özellikler göstediklerini (Benazzi, 2004) ve daha yüksek intihar düşüncesinin olduğunu bildirmiştir (Thompson, 2008).

Erken başlangıçlı depresyon hastalarında daha fazla uyuşturucu kullanımı olduğu (Bukh, 2011), geç başlangıçlı depresyona kıyasla sık aile DDB öyküsü olduğu bulunmuştur (Benazzi, 2004; Parker ve ark., 2003). Ayrıca 25-35 yaşından önce depresyon başlangıcı olan hastalarda daha şiddetli ve yinelemenin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Benazzi, 2004; Lavretsky ve ark., 1998; Parker ve ark., 2003). Yine

erken yaşıta depresyon başlangıcı olan hastalar, daha yüksek düzeyde nevroitiklik ve daha yüksek komorbid kişilik bozukluğu prevalansı ile karakterize edilmiş ve geç başlangıçlı depresif bireylere kıyasla daha az sıklıkla stresli yaşam olayı yaşadıkları gösterilmiştir (Bukh, 2011). Buna karşılık erken-geç erişkin başlangıçlı depresyonda mizaç özellikleri açısından herhangi bir literatür örneğine rastlanılamamıştır.

Depresyon tanısıyla izlenen hastaların bir kısmının tanısı zaman içerisinde BPB'ye dönüşebilmektedir. Erken başlangıç, psikotik özellik, karma özellik, psikomotor yavaşlama, belirtilerin hızlı başlaması, ailede BPB öyküsünün olması bu değişikliği yordayan faktörlerdendir (H. S. Akiskal ve ark., 1995).

## **2.2. Mizaç**

### **2.2.1. Mizacın tanımı ve tarihçesi**

Mizaç (huy), kalıtımla geçen, biyolojik temelli, yaşam boyunca neredeyse hiç değişmeyen ve tekrarlayan özelliklerden oluşur. Karakter, ailenin, çevrenin, yaşam tarzının, eğitimin etkisi ile şekillenen, değişebilen ve öğrenilebilen özelliklerin bir araya gelmesi ile oluşmaktadır. Kişilik ise çevresel etkenlerle gelişen karakterle biyolojik olan mizacın bir araya gelmesiyle oluşmaktadır (H. S. Akiskal, 1983).

Mizaç, duygu kaynaklı dürtülerin, davranış kalıplarının, küçük yaşta başlayan ve devam eden sabit özelliklerin altyapısı olarak değerlendirilmektedir (Sadock, 2007). Mizaç özellikleri değişik kültürlerde de aynı özellikleri sergilemesiyle ortaktır (Svrakic ve ark., 1992). Mizacın çoğunlukla yaşam boyu neredeyse değişmez olduğu ve çevreden, sosyal yapıdan, eğitimden bağımsız olduğu düşünülmektedir (H. H. Goldsmith ve ark., 1987). Karakter ise mizaçla yetiştirilme ortamında kişinin kullandığı savunma mekanizmalarının çevresel değişiklere uyumu sonucu oluşmaktadır. Karakter Yunanca'da nakşedilerek işlenmiş anlamındaki "characteria" sözcüğünden geliştirilmiştir. Çevrenin etkileri ve eğitim ile edinilmiş özellikleri simgelediğinden zaman içinde değişebilen özellikler taşımaktadır. Kişilik bunlar arasında en geniş anlama sahip olan tanımdır. Kişilik "persona" dan türemiş "personality" sözcüğünün karşılığıdır. Mizaç özellikleriyle sonradan edinilmiş karakter özellikleriyle davranış şekillerini kapsamaktadır (VanValkenburg ve ark., 1983).

Genetik miras olan mizaç özellikleri ile ruhsal bozukluklar arasında bir bağıntı olduğu düşünülmektedir (Sayın ve Aslan, 2005). Mizaç hakkındaki uğraşlar BPB ile ilgili olduğu düşünülerek Kraepelin tarafından ilk kez formüle edilip klinik uygulamada kullanılmaya başlanmıştır (Vahip ve ark., 2005). Kraepelin ve Kretschmer gelişmiş duygulanım patolojisi ile hastalıktan önceki süreçte mizaçlar arasında bir süreklilik olduğunu varsayıp bunlardan ömür boyu süren, erken başlangıçlı, zayıflatılmış manik depresif psikozun subklinik biçimleri olarak söz etmişlerdir (Akiskal ve ark., 1998). Kraepelin, BPB' nin sadece mani ve MDB'den oluşan bir hastalık değil, eş zamanlı olarak mizaç özelliklerini barındırdığını öne sürmüştür (Memik ve Önder, 2003).

### **2.2.2. Mizaç tipleri**

Kraepelin'e göre dört temel duygulanımsal mizaç bulunmaktadır

1. Depresyon ile ilişkili depresif mizaç
2. Hem depresyon hem de BPB ile ilişkili siklotimik t mizaç
3. BPB ile ilişkili hipertimik mizaç
4. Atipik depresyonla ilişkili irritabl mizaç

Akiskal da afektif mizaç özelliklerinin bazı ruhsal bozuklukların eşik altı belirtilerini oluşturduğunu düşünmüştür. Kraepelin'in bildirdiği dört ana mizaç tipine ek olarak "anksiyöz" mizacı da Akiskal betimlemiştir (Rihmer ve ark., 2010). Akiskal beş tip afektif mizacı şöyle tanımlamıştır (Akiskal, 1998; Sayın ve Aslan, 2005).

#### **2.2.2.1. Hipertimik mizaç**

Genelde genç yaşlarda (21 yaştan önce) başlar. Haftanın her günü, günlük 6 saatten daha az uyku alışkanlığı vardır. Eşik altı hipomani özellikleri gösterir, aralarda nadiren ötimik dönemler görülür.İnkar ve yadsımaya sık rastlanılmaktadır (Akiskal, 1998)..

Schneiderian hipomanik kişilik özelliklerinden kendine fazla güvenen, irritabl, kontrolsüz, aşırı iyimser veya coşkulu, neşeli, saf, , övünge, abartılı, gösterişli özellikler göstermektedir. Ayrıca gayretli, çok plan yapan, tedbirsiz ve süreklilik gösteren bir dürtüyle koşuşturan, sıcakkanlı, insan arayan, aşırı konuşkan, dışa dönük, sokulgan, başkalarının işine burnunu sokan, baskılanmayan, rastgele cinsel ilişkide

bulunan, dürtüsel, kolay iletişim kuran, dikkatsiz, uyaran arayan baskılanamayan kişiler olarak betimlenmiştir (Akiskal, 1998).

#### **2.2.2.2. Eşikaltı depresif (distimik) mizaç**

Genelde erken yaşlarda (21 yaştan önce) başlar. Günlük 9 saatten daha fazla uyku alışkanlığı vardır. Herhangi bir tetikleyiciye ikincil olmadan, bir olayın veya durumun getirisi olmadan dönemsel nitelikte şiddetli olmayan depresyon vardır. Özellikle sabahları daha fazla rastlanan haz kaybı, ilgisizlik, enerji azlığı, derin düşünme belirgindir (Akiskal, 1998).

Schneiderian depresif kişilik özelliklerinden ümitsizlik, kötümserlik, sessiz, pasif ve kararsız, neşesiz, şüpheli, aşırı eleştiren, sürekli şikayet eden veya memnuniyetsizlikle karakterizedir. Ayrıca kendini disipline eden, derin düşünen ve kaygılanan, vicdanlı, , kendini eleştiren, kendini cezalandıran, başarısızlıkları, yetersizlikleri ve olumsuz olaylar hakkında aşırı kafa yoran, kendini küçülten özellikler belirgindir (Akiskal, 1998).

#### **2.2.2.3. İrritabl mizaç**

Genelde erken yaşlarda (21 yaştan önce) başlar. Çoğunlukla derin düşünürler, memnunsuz ve eleştireldirler. Bazen ötimik dönemler eşlik etse de kişiler genelde kötümserdir (irritabl ve karamsar). Hoş olmayan şakalar yaparlar. İmpulsif özellikler, disfori gözlenebilir. İstenilmemelerine rağmen yakın davranır, yerinde duramama, karşı tarafta rahatsızlık oluştururlar. Mevcut özellikler DEHB, nöbet bozukluğu, antisosyal kişilik bozukluğu kriterlerini karşılamamaktadır (Akiskal, 1998).

#### **2.2.2.4. Siklotimik mizaç**

Genelde erken yaşlarda (21 yaştan önce) başlar. Döngüsellik gösterir ancak aralarda ötimik dönemlere rastlanılmaktadır. Kişide ve davranışlarında hızlı geçişlerin olduğu dönemler vardır. Öznel ve davranışsal görünüm arasında ani geçişlerle karakterize olan iki dönemli durumdan oluşmaktadır (Akiskal, 1998).

Öznel görünüm bitkinlik, halsizlik veya canlı, öforik durum; iyimserlik veya kötümserlik; kendine güvenin düşük veya aşırı olduğu değişken benlik saygısı; zihinsel konfüzyon veya keskinleşmiş ve yaratıcı düşünce; kafa karışıklığı veya yaratıcılık şeklinde gözlenebilmektedir. Davranışsal görünüm ise sözel

dışavurumun azalmış olması veya çok konuşma; aşırı uykulu veya aşırı uyanık; sebepsiz ağlama veya aşırı şakacılık; içedönük, sosyal izolasyon isteği veya sınırsız insan arama ve üretkenlikte belirgin değişkenlikle karakterizedir (Akiskal, 1998).

#### **2.2.2.5. Anksiyöz mizaç**

Erken yaşlarda, yavaş başlamakta ve uzun anksiyete dönemleri ile seyretmektedir. Bu dönemlerde, anksiyete hissedilmesine gerek olmayan konularda bile engellenemeyen endişe hali, nedensiz bir güvensizlik, sürekli kötü bir şey olacağına beklenti kaygısı ve korkusu, gergin bekleyiş, rahat olamama durumu mevcuttur. Kişiler disforik, endişeli görünümle beraber kaygının bedensel belirtileri de görülmektedir (Akiskal, 1998).

#### **2.2.3. Mizacın nörobiyolojisi**

Kalıtsal olma özelliği, çok küçük yaşlarda oluşması ve değişmemesi gibi özellikleri nedeniyle mizacın, kişiliğin biyolojik komponenti olduğu öne sürülmüştür (Svrakic ve ark., 1993). Nörokimyasal ve kalıtsal çalışmaların yapılmasıyla siklotimik, irritabl, depresif ve anksiyöz mizacın serotonin yollarıyla ilişkili olduğu hipertimik mizacın ise dopamin yollarıyla bağlantılı olduğu bulunmuştur. Bu araştırmalar mizacın DDB’de kalıtsal zemini oluşturabileceğiyle ilgili görüşleri desteklemiştir (Rihmer ve ark., 2010).

#### **2.2.4. Mizaç ve psikopatoloji**

Afektif mizaçlar ve DDB’nin ilişkili olduğu fikri uzun süredir mevcuttur ve bu düşünce yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Çalışmalarda, toplumun yaklaşık beşte birinin baskın afektif mizaca sahip olduğu ayrıca irritabl ve hipertimik mizacın erkeklerde daha sık görülmesine karşın kadınlarda depresif, siklotimik ve anksiyöz mizacın daha sık görüldüğü bulunmuştur (Rihmer ve ark., 2010). BPB ile hipertimik ve siklotimik mizacın, depresif mizaç ile de depresif bozukluğun ilişkisi olduğunu çok sayıda yayın belirtmiştir (Akdeniz ve ark., 2004; Hecht ve ark., 1997; Kesebir ve ark., 2005). Baskın mizacı siklotimik kişilerde ise ailede daha fazla afektif hastalıklar öyküsü olduğu bulunmuştur. Ayrıca siklotimik mizaç BPB olan hastaların çocuklarında da sıklıkla gözlenmektedir. Bu sonuç kuram olarak BPB için kalıtsal bir yakınlık oluşturabileceği düşünülmektedir (K. K. Akiskal ve Akiskal, 2005).

Ülkemizde mizaçla ilgili yapılan çalışmalarda hipertimik mizaç ile BPB, depresif mizaç ile MDB ilişkisi saptanmıştır. Bununla birlikte MDB hastalarında anksiyöz mizaç BPB hastalarına göre daha sıkken, MDB hastalarında hipertimik mizaç tespit edilmemiştir (Akdeniz ve ark., 2004). Özkıyım girişimi olan bipolar bozukluk hastalarında depresif, siklotimik ve irritabl mizaç puanları olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (Tunç ve ark., 2014). Başka bir çalışmada MDB' li hastalarda depresif mizaç topluma ve diğer hasta gruplarına göre daha fazla rastlandığı saptanmıştır (Horwath ve ark., 1992).

Depresif ve anksiyöz mizacın benzediğini aynı zamanda birlikte bulunduğunu belirten çalışmalar da vardır (H. S. Akiskal, 1996; Vahip ve ark., 2005a). MDB olan hastalarla yapılan çalışmalarda, depresif mizaca sahip olanların hastalıklarının daha erken yaşlarda başladığı, ailede MDB öyküsünün daha fazla olduğu, nüks ihtimalinin yüksek olduğu, daha ağır seyrettiği, kalıntı depresif belirtilerin daha fazla olduğu ve özkıyım riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Musetti ve ark., 1997). Baskın afektif mizacı hipertimik olan kişilerin hem kendilerinde hem de yakınlarında BPB görülme olasılığı daha fazla bulunmuştur (Akdeniz ve ark., 2004; Mendlowicz ve ark., 2005).

MDB hastalarının ruhsal dayanıklılıklarının anksiyöz ve irritabl mizaç özelliği taşıyanlarda daha düşük olduğu belirlenmiştir (Kesebir ve ark., 2013). Duygulanım mizaçları ile ilgili Türkiye'de yapılan çalışmalarda, depresif mizaç yaygınlığı %3,7 olarak saptanmıştır (Vahip ve ark., 2005).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma 04. 07. 2022-19. 12. 2022 tarihleri arasında, hastanemiz psikiyatri kliniğinde ayaktan tedavi gören Majör Depresif Bozukluk tanısı almış hastalar üzerinde gerçekleştirildi.

#### 3.2. Araştırmanın Örneklemi

Bu araştırmada örneklem büyüklüğünü belirlemek için yapılan güç analizinde,  $\alpha = 0,05$  ( $\alpha$ =I. Tip hata olasılığı),  $1-\beta = 0,80$  ( $\beta$ =II. Tip hata olasılığı,  $1-\beta$ =çalışmanın gücü) ve Cohen'in etki büyüklüğü katsayılarına göre, korelasyon analizi için  $p = 0,5$  olacak şekilde hesaplama yapıldığında çalışmaya 100 kişinin alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Belirtilen süre içinde başvuran ve araştırmaya katılmayı kabul eden, çalışmanın dâhil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 53'ü sağlıklı kontrol, 55'i 18-30 yaş aralığında (Erken Başlangıçlı) ve 59'u 30 yaşından büyük yetişkin MDB hastası olmak üzere toplam 167 olgu çalışmaya dâhil edilmiştir.

#### 3.3. Uygulama

Çalışmaya katılan tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler öncelikle çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışma kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalardan yazılı onam alındı.

Yapılan psikiyatrik görüşmeler ve uygulanan ölçekler sadece hasta ve araştırma görevlisi hekimin bulunduğu, sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Hastalara öncelikle MDB tanısını doğrulamak ve komorbid psikiyatrik hastalıkları değerlendirmek amacıyla DSM-5'e uyarlı SCID-1 görüşmesi yapıldı. Sosyodemografik veriler ve klinik özellikler hakkında bilgi edinmek amacı ile sosyodemografik veri formu uygulandı. Sonrasında ise hastada depresyonun düzeyini ve şiddetini ölçmek amacıyla Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ve hastanın takiplerinde tedaviye uyumunu değerlendirmek amacıyla MORISKY tedavi uyum ölçeği klinisyen tarafından uygulandı. TEMPS-A mizaç ölçeği ise hastalar tarafından dolduruldu. Sağlıklı kontrollere de aynı koşullarda görüşme yapıldıktan sonra TEMPS-A mizaç

ölçeği ve sosyodemografik veri formu sağlıklı birey tarafından dolduruldu. Sağlıklı bireyler için ortalama 20 dakika, hastalar ile ortalama 45 dakika görüşme yapıldı.

### **3.3.1. Araştırmanın dahil edilme kriterleri**

#### **3.3.1.1. Hasta grubu için dahil edilme kriterleri**

1. 18 yaşından büyük 65 yaşından küçük olmak
2. Okur yazar olmak
3. Çalışmaya gönüllü olmak
4. DSM-5 kriterlerine göre MDB tanısını karşılıyor olmak

#### **3.3.1.2. Sağlıklı gönüllü grubu için dahil edilme kriterleri**

1. 18 yaşından büyük 65 yaşından küçük olmak
2. Okur yazar olmak
3. Çalışmaya gönüllü olmak

### **3.3.2. Araştırmanın dışlama kriterleri**

#### **3.3.2.1. Hasta grubu için dışlama kriterleri**

1. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak
2. Mental retardasyon
3. Bilinen ağır bir nörolojik hastalığa sahip olmak
4. Görüşmenin güvenirliğini etkileyen aktif psikotik ve/veya affektif semptomlara sahip olmak
5. Ağır nörolojik, metabolik, endokrinolojik hastalık öyküsüne sahip olmak
6. Kafa travması öyküsüne sahip olmak
7. Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), DEHB gibi gelişimsel bozukluk öyküsüne sahip olmak

#### **3.3.2.2. Sağlıklı kontrol grubu için dışlama kriterleri**

1. Şimdi ya da geçmişte herhangi bir ruhsal bozukluk öyküsüne sahip olmak
2. Mental retardasyon

3. Ağır nörolojik, metabolik, endokrinolojik hastalık öyküsüne sahip olmak
4. Kafa travması öyküsüne sahip olmak [SEP]
5. Çalışmaya gönüllü olmamak
6. OSB, DEHB gibi gelişimsel bozukluk öyküsüne sahip olmak

### **3.4. Veri Toplama Araçları**

#### **3.4.1. Sosyodemografik veri formu (Ek 2)**

Çalışmaya katılan sağlıklı kontrol ve hasta gruplarındaki bireylerin yaş, çalışmaya dahil edildiği grup, cinsiyet, medeni hal, eğitim durumu, kimlerle yaşadığı, hane aylık geliri, mesleği, yaşadığı bölge, komorbid fiziksel hastalığının olup olmadığı, ailede fiziksel veya ruhsal hastalığa sahip birey olup olmadığı, ailede ruhsal hastalığa sahip birey varsa yakınlık derecesi, alkol, uyuşturucu/keyif verici madde ve sigara kullanımı gibi sosyodemografik bilgileri yer almaktadır. Hasta grupları için ayrıca her atak için major depresif atağın başlangıç yaşı, süresi, tanı alma yaşı, klinik seyri, atak sayısı, klinik özelliklere göre alt tipi, her bir epizodun süresi, ağırlığı (hafif-orta-ağır), hastanede yatış gerektirip gerektirmediği, CGI değerlendirmesi, tedavi edilip edilmediği, her bir epizod öncesi özellikle son 6 ay içerisinde gerçekleşen stresli yaşam olayı olup olmadığı, intihar girişimi olup olmadığı, intihar girişimi varsa hangi yöntemle yapıldığı ve somatik yakınmaların eşlik edip etmediği, nöbet harici hastada ve birinci dereceden yakınlarında intihar eylemi olup olmadığı, tedavi devamlılığı, medikal tedavisinin türü , EKT ve psikoterapi öyküsü gibi parametreler ile hastalık seyrine ilişkin klinik özelliklerinin değerlendirildiği görüşmeciler tarafından doldurulan formdur.

#### **3.4.2. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (Ek 3)**

Depresyonun şiddetini ölçen ölçek Hamilton (1960) tarafından geliştirilmiştir. 17 sorudan oluşur ve sorulara 0 ile 4 arasında klinisyen tarafından bir değer vererek yapılır (Ö. Aydemir ve ark., 2006). HDDÖ'den alınabilecek en yüksek puan 51'dir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Rush ve ark., 2006). Kesme noktaları 7 puan ve altı 'normal', 8-13 puan 'hafif düzeyde' depresyon , 14-18 arası puan 'orta düzeyde' depresyon, 19-22 arası puan

‘şiddetli düzeyde’ depresyon, 23 puan ve üzeri ‘çok şiddetli’ depresyon olarak yorumlanmaktadır (Akdemir ve ark., 1996).

#### **3.4.3. Temps-a mizaç ölçeği (Ek 4)**

Akiskal ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Türkçe’ye uyarlanmış hali depresif, siklotimik, hipertimik, irritabl ve anksiyöz mizaçları tespit etmekte ve 100 maddeden oluşmaktadır. Maddelere evet veya hayır şeklinde yanıt verilir. Ankette depresif mizaç 19 madde; siklotimik mizaç 19 madde; hipertimik mizaç 20 madde; irritabl mizaç 18 madde ve anksiyöz mizaç 24 madde ile sorgulanmaktadır. Baskın mizacı değerlendirmek için kesim noktaları sırası ile 13, 18, 20, 13 ve 18 puandır (Vahip ve ark., 2005).

#### **3.4.4. Klinik genel izlenim ölçeği (Ek 5)**

Herhangi bir hastalığın şiddeti, hastalık belirtilerindeki düzelme ve ilaç yan etki şiddetini genel olarak değerlendirmek için kullanılan bir ölçüm aracıdır. Klinisyen hastalığın şiddeti ve düzelmesini 1’den 7’ye, hafiften şiddetliye doğru ve ilaç yan etkisini 1’den 3’e doğru değerlendirir (Guy, 1976).

#### **3.4.5. Morisky tedavi uyum ölçeği (Ek 6)**

Morisky ve ark., (1986) tarafından geliştirilmiştir. İki seçenekli dört kapalı uçlu sorudan oluşmakta ve tedavi uyumunu değerlendirmektedir. Sorular ‘evet/hayır’ şeklinde yanıtlanmaktadır. Soruların tümüne ‘hayır’ olarak yanıt verilmişse ilaç uyumu yüksek, bir veya iki soruya ‘evet’ olarak yanıt verilmişse ilaç uyumu orta, üç veya dört soruya ‘evet’ olarak yanıt verilmişse ilaç uyumu düşük olarak değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Vural ve ark., 2012).

### **3.5. Verilerin İstatistik Analizi**

Çalışmanın verilerinin istatistiksel analizi Windows 10 yazılım paketi ile çalışan bir bilgisayarda IBM SPSS Statistics 25.0 programı aracılığıyla yapılmıştır. Verilerin, normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir ve normal dağılıma uymayan veriler için logaritmik dönüşüm yapılarak normal dağılıma uygunluk sağlanmış, dönüşümde uygunluk sağlanmayan veriler için nonparametrik testler uygulanmıştır. Grupların karşılaştırılmasında sürekli değişken olan verilerde normal dağılıma uyan bağımsız değişkenleri karşılaştırmak için Independent Sample t

testi kullanılmış, bağımlı değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik olan değişkenler için ki kare testi kullanılmıştır. İki den fazla grup karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımı sağlandığı durumlarda ANOVA, normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumlarda ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki ilişki Spearman ve Pearson korelasyon katsayıları kullanılarak incelenmiştir. Korelasyon istatistiklerinde anlamlı çıkan verilerin ileri analizi için çoklu doğrusal regresyon, demografik verilerin sürekli değişkenler üzerine etkilerini ölçmek için lojistik regresyon analizi uygulanmıştır.

### **3.6. Araştırmanın Sınırlılıkları**

Araştırmamızda her ne kadar demans gibi bilişsel fonksiyonları etkileyen hastalıklar dışlansa da depresyon hastalarındaki bilişsel işlevlerin azalması, geçmişe dönük soruların sorularak hatırlama yanlılığı oluşması ve örneklem büyüklüğümüzün benzer çalışmalardan daha küçük olması çalışmamızın sınırlılığı olarak sayılabilir.

## 4. BULGULAR

Erken ve geç başlangıçlı depresyonu olan yetişkin hastalar ve sağlıklı bireylerin mizaç özelliklerini karşılaştırmak için hastanemize başvuran ve depresyon tanısı alan 135 hasta ve 60 sağlıklı birey olmak üzere toplam 195 kişiye ulaşılan, 7 bireyin ek demans tanısına sahip olması, 8'inin araştırmaya katılmayı reddetmesi nedeniyle 120 hasta ile yapılandırılmış klinik görüşme yapıldı. Klinik görüşmede 6 hastanın Major Depresyon tanı ölçütlerini karşılamadığı görüldü ve Distimik Bozukluk tanısı konan bu hastalar çalışma dışı bırakıldı ve toplam 114 hasta ile araştırma tamamlandı. İlk depresif atağı 30 yaş altında olan 55 hasta Erken Başlangıçlı Depresyon (EBD) grubuna alınırken diğer 59'u Geç Başlangıçlı Depresyon (GBD) grubunu oluşturdu. Sağlıklı bireylerden 4'ünün katılmaktan vazgeçmesi, 3'ünün okuryazar olmaması veya görme bozukluğu nedenleriyle araştırma dışı bırakıldı ve toplam 53 gönüllü birey araştırmaya dahil edildi.

### 4.1. Erken ve Geç Başlangıçlı Depresyon Gruplarının ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Katılımcılar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde çoğunun kadınlardan oluştuğu ve cinsiyete göre üç grubun benzer dağılım gösterdiği saptandı ( $p>0,381$ ) (Tablo 4.1).

Beklendiği gibi GBD grubunun yaş ortalaması ( $43,83\pm 8,79$ ; yaş aralığı: 31-64) EBD ( $28,71\pm 10,76$ ; yaş aralığı: 18-65) ve sağlıklı kontrol grubundan ( $31,11\pm 9,47$ ; yaş aralığı: 20-64) yüksek idi ( $F=40,307$   $p<0,001$ ) (Tablo 4.1).

Katılımcıların büyük çoğunluğunun il merkezinde yaşadığı, EBD grubunun il merkezi ve ilçe-köy dağılımının benzer olduğu ve GBD grubunun ise çoğunun ilçe-köyde yaşadığı görüldü. Sağlıklı kontrol grubunda kentsel yerleşim oranı diğer iki gruptan anlamlı düzeyde yüksekti ( $X^2=1,932$   $p<0,001$ ) (Tablo 4.1).

Beklendiği şekilde EBD grubu ve sağlıklı kontrol grubunun çoğu bekar veya yalnız yaşıyor iken GBD grubu çoğunlukla evli idi ( $X^2=33,512$   $p<0,001$ ) (Tablo 4.1). Eğitim durumları açısından değerlendirildiğinde; sağlıklı kontrol ve EBD grubunda üniversite mezunu olanlar çoğunlukta iken GBD grubunda ise ilköğretim mezunu olanların çoğunluğu oluşturduğu tespit edildi. Eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ve farkın sağlıklı kontrol grubundan kaynaklandığı saptandı ( $X^2=25,517$   $p<0,001$ ) (Tablo 4.1).

Gruplar tıbbi hastalık varlığı bakımından karşılaştırıldığında çoğunun komorbid hastalığı olmadığı ve üç grubun tıbbi hastalık varlığı açısından benzer olduğu saptandı ( $p=0,232$ ) (Tablo 4.1). Eşlik eden tıbbi hastalıklara bakıldığında kardiyovasküler hastalık ( $n=10$ ), diabetes ( $n=6$ ), nörolojik hastalıklar ( $n=5$ ), ortopedik hastalıklar ( $n=5$ ) dermatolojik hastalıklar ( $n=4$ ), astım ( $n=3$ ) ve hipotiroidi ( $n=5$ ) olarak belirlendi.

Grupların ailede ruhsal hastalık öyküsü incelendiğinde üç grup benzerdi ve ailede ruhsal hastalık olmayanlar daha yüksekti ( $X^2=3,142$   $p=0,208$ ) (Tablo 4.1). Hasta gruplarında ailede ruhsal hastalık öyküsü olanlar sağlıklı kontrollerden daha yüksekti (EBD: %41,8; GBD: %30,5; SK: %26,4). Her iki hasta grubunda da MDB daha fazla olmak üzere oranlar benzerdi, ikinci sırada ise anksiyete bozuklukları yer almaktaydı.

Gelir düzeyi karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $X^2=37,894$   $p<0,001$ ) (Tablo 4.1). EBD ve GBD gruplarında düşük-orta gelirli bireyler çoğunlukta iken sağlıklı kontrol grubunda düşük-orta-yüksek olarak gelir dağılımı benzerdi. Gelir bakımından karşılaştırıldığında farkın sağlıklı kontrol grubundan kaynaklandığı saptandı. Çalışma durumu değerlendirildiğinde tüm gruplarda bir işte çalışanlar çoğunlukta iken beklendiği gibi GBD grubunda bu oran EBD ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti ( $X^2=26,443$   $p<0,001$ ) (Tablo 4.1).

Grupların sigara kullanımına bakıldığında sağlıklı kontrol grubunda daha düşük düzeyde kullanım olduğu tespit edildi ( $X^2=22,858$   $p<0,001$ ) (Tablo 4.1). Alkol kullanımına bakıldığında beklendiği gibi GBD grubunda alkol kullanımı EBD ve sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü ( $X^2=8,219$   $p=0,016$ ) (Tablo 4.1). Madde kullanımının her üç grupta benzer olduğu çoğunun madde kullanımı olmadığı belirlendi ( $p>0,359$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Erken ve geç başlangıçlı depresyon ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması

|                                   | Erken Başlangıçlı Depresyon<br>N=55 (31,7) |       | Geç Başlangıçlı Depresyon<br>N=59 (32,9) |      | Sağlıklı Kontrol<br>N=53 (35,3) |      | İstatistik                        |
|-----------------------------------|--------------------------------------------|-------|------------------------------------------|------|---------------------------------|------|-----------------------------------|
|                                   | n                                          | %     | n                                        | %    | n                               | %    |                                   |
| Yaş (Ort.±SS)                     | 28,71                                      | 10,76 | 43,83                                    | 8,79 | 31,11                           | 9,47 | F=40,307<br>p<0,001 <sup>1</sup>  |
| Cinsiyet                          |                                            |       |                                          |      |                                 |      |                                   |
| Kadın                             | 39                                         | 70,9  | 40                                       | 67,8 | 42                              | 79,2 | X <sup>2</sup> =1,932<br>p=0,381  |
| Erkek                             | 16                                         | 29,1  | 19                                       | 32,2 | 11                              | 20,8 |                                   |
| Yerleşim                          |                                            |       |                                          |      |                                 |      |                                   |
| Kırsal                            | 19                                         | 34,5  | 32                                       | 54,2 | 6                               | 11,3 | X <sup>2</sup> =1,932<br>p<0,001  |
| Kentsel                           | 36                                         | 65,5  | 27                                       | 45,8 | 47                              | 88,7 |                                   |
| Medeni durum                      |                                            |       |                                          |      |                                 |      |                                   |
| Bekar/boşanmış/<br>yalnız yaşıyor | 39                                         | 70,9  | 11                                       | 18,6 | 30                              | 56,6 | X <sup>2</sup> =33,512<br>p<0,001 |
| Evli                              | 16                                         | 29,1  | 48                                       | 81,4 | 23                              | 43,4 |                                   |
| Eğitim Düzeyi                     |                                            |       |                                          |      |                                 |      |                                   |
| İlkokul                           | 15                                         | 27,3  | 23                                       | 39,0 | 8                               | 15,1 | X <sup>2</sup> =25,517<br>p<0,001 |
| Lise                              | 15                                         | 27,3  | 19                                       | 32,2 | 4                               | 7,5  |                                   |
| Üniversite                        | 25                                         | 45,4  | 17                                       | 28,8 | 41                              | 77,4 |                                   |
| Fiziksel hastalık                 |                                            |       |                                          |      |                                 |      |                                   |
| Yok                               | 45                                         | 81,8  | 45                                       | 76,3 | 26                              | 49,1 | X <sup>2</sup> =2,919<br>p=0,232  |
| Var                               | 10                                         | 18,2  | 14                                       | 23,7 | 27                              | 50,9 |                                   |
| Ailede fiziksel hastalık          |                                            |       |                                          |      |                                 |      |                                   |
| Yok                               | 35                                         | 63,6  | 45                                       | 76,3 | 26                              | 49,1 | X <sup>2</sup> =8,920<br>p=0,012  |
| Var                               | 20                                         | 36,4  | 14                                       | 27,7 | 27                              | 50,9 |                                   |
| Ailede ruhsal hastalık            |                                            |       |                                          |      |                                 |      |                                   |
| Yok                               | 32                                         | 58,2  | 41                                       | 69,5 | 39                              | 73,6 | X <sup>2</sup> =3,142<br>p=0,208  |
| Var                               | 23                                         | 41,8  | 18                                       | 30,5 | 14                              | 26,4 |                                   |
| Gelir düzeyi                      |                                            |       |                                          |      |                                 |      |                                   |
| Düşük                             | 41                                         | 74,5  | 41                                       | 69,5 | 16                              | 30,2 | X <sup>2</sup> =37,894<br>p<0,001 |
| Orta                              | 9                                          | 16,4  | 17                                       | 28,8 | 18                              | 34,0 |                                   |
| Yüksek                            | 5                                          | 9,1   | 1                                        | 1,7  | 19                              | 35,8 |                                   |
| Meslek                            |                                            |       |                                          |      |                                 |      |                                   |
| Çalışmıyor                        | 7                                          | 12,7  | 7                                        | 11,9 | 1                               | 1,9  | X <sup>2</sup> =26,443<br>p<0,001 |
| Çalışıyor                         | 31                                         | 56,4  | 46                                       | 78   | 35                              | 66,1 |                                   |
| Öğrenci                           | 12                                         | 21,8  | 0                                        | 0    | 4                               | 7,5  |                                   |
| Emekli                            | 5                                          | 9,1   | 6                                        | 10,1 | 13                              | 24,5 |                                   |
| Alışkanlıklar                     |                                            |       |                                          |      |                                 |      |                                   |
| Sigara                            | 32                                         | 58,2  | 32                                       | 55,9 | 10                              | 18,9 | X <sup>2</sup> =22,858<br>p<0,001 |
| Alkol                             | 11                                         | 20    | 2                                        | 3,4  | 10                              | 19,2 | X <sup>2</sup> =8,219<br>p=0,016  |

#### **4.2. Erken Başlangıçlı Depresyon ve Geç Başlangıçlı Depresyon Gruplarının Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması**

EBD ve GBD gruplarındaki MDB hastaların çoğunun bunaltılı özellik gösterdiği saptandı ( $X^2=7,239$   $p=0,065$ ) (Tablo 4.2). EBD grubunda melankolik özellik, GBD grubunda ise karma özellik ikinci en sık alt tip idi.

EBD ve GBD gruplarında yatarak tedavi oranı benzer bulundu (Tablo 4.2). Ataktan 6 ay önceki stresli yaşam olayı açısından karşılaştırıldığında gruplar benzerdi ve stresli yaşam olayı geçirenler çoğunlukta idi. Her iki grupta hastaların çoğunun bedensel yakınmaları mevcuttu ve oranları benzerdi.

Hasta gruplarında intihar girişimi öyküsü olmayanlar çoğunluğu oluştururken intihar girişim öyküsü olanlar (%21,8'e karşın %3,4) EBD grubunda daha fazla idi ( $X^2=8,974$   $p=0,003$ ) (Tablo 4.2). Çoğunluk ilaç alarak intihar girişiminde bulunmuştu ve gruplarının intihar yöntemi dağılımı benzer bulundu.

EBD grubunda ilk depresif atak şiddeti hafif-orta olanlar çoğunlukta idi, GBD orta şiddette olanlar ilk sırada hafif şiddette olanlar ikinci sıradaydı ve ilk majör depresif atağın ağırlık düzeylerine göre grupların benzer olduğu tespit edildi (Tablo 4.2). Her iki grupta çoğunlukla SSRI kullanıldığı ve SSRI ve SNRI kullanım oranlarının benzer olduğu saptandı (Tablo 4.2).

Hasta gruplarında psikoterapi almayanlar çoğunlukta idi ve gruplar psikoterapi alma öyküsü yönünden benzerdi. Çoğunluğunun BDT (Bilişsel Davranışçı Terapi) aldığı tespit edildi. EKT (Elektrokonvulsif Terapi) öyküsü GBD grubunda sadece bir hastada vardı (Tablo 4.2).

Beklendiği gibi GBD grubunun MDB başlangıç yaşı ortalaması ( $35,54\pm9,81$ ) EBD grubunun MDB başlangıç yaşı ortalamasından ( $19,65\pm4,29$ ) yüksek idi ( $t=-11,682$   $p<0,001$ ) (Tablo 4.3). EBD ve GBD gruplarında hastalık süresinin ortanca değeri 5 yıl olarak bulundu ve hastalık süresi yönünden gruplar benzerdi ( $Z=-0,247$   $p=0,805$ ) (Tablo 4.3). İlk majör depresif atak süresinin GBD grubunda EBD grubuna göre daha uzun olduğu tespit edildi ( $Z=-2,302$   $p=0,021$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.2.** Erken başlangıçlı depresyon ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

|                                                | Erken Başlangıçlı Depresyon<br>N=55 |      | Geç Başlangıçlı Depresyon<br>N=59 |      | İstatistik               |
|------------------------------------------------|-------------------------------------|------|-----------------------------------|------|--------------------------|
|                                                | n                                   | %    | n                                 | %    |                          |
| MDB tanı özelliği                              |                                     |      |                                   |      |                          |
| Bunaltılı                                      | 26                                  | 40,6 | 38                                | 59,4 | $X^2=7,239$<br>$p=0,065$ |
| Karma                                          | 8                                   | 61,5 | 5                                 | 38,5 |                          |
| Melankolik                                     | 12                                  | 75   | 4                                 | 25   |                          |
| Diğer                                          | 9                                   | 42,9 | 12                                | 57,1 |                          |
| Eşlik eden tıbbi hastalık                      |                                     |      |                                   |      |                          |
| Var                                            | 10                                  | 18,2 | 14                                | 23,7 | $X^2=0,246$<br>$p=0,620$ |
| Yok                                            | 45                                  | 81,8 | 45                                | 76,3 |                          |
| Ailede ruhsal hastalık                         |                                     |      |                                   |      |                          |
| Var                                            | 23                                  | 41,8 | 18                                | 31,5 | $X^2=1,128$<br>$p=0,288$ |
| Yok                                            | 32                                  | 58,2 | 41                                | 69,5 |                          |
| Ruhsal hastalık tanısı<br>(1. derece yakınlar) |                                     |      |                                   |      |                          |
| Depresif Bozukluk                              | 12                                  | 54,5 | 13                                | 72,2 | $X^2=1,320$<br>$p=0,251$ |
| Anksiyete Bzk. ve diğer                        | 10                                  | 45,5 | 13                                | 72,2 |                          |
| Yatırımların tedavisi gereksinimi              |                                     |      |                                   |      |                          |
| Var                                            | 2                                   | 3,6  | 2                                 | 3,4  | $p=1,00$                 |
| Yok                                            | 53                                  | 96,4 | 57                                | 96,6 |                          |
| Atak öncesi stresli yaşam olayı                |                                     |      |                                   |      |                          |
| Var                                            | 49                                  | 89,1 | 54                                | 91,5 | $X^2=0,194$<br>$p=0,660$ |
| Yok                                            | 6                                   | 10,9 | 5                                 | 8,5  |                          |
| Eşlik eden bedensel yakınmalar                 |                                     |      |                                   |      |                          |
| Var                                            | 43                                  | 78,2 | 46                                | 78,0 | $X^2=0,001$<br>$p=0,978$ |
| Yok                                            | 12                                  | 21,8 | 13                                | 22,0 |                          |

**Tablo 4.2.** Erken başlangıçlı depresyon ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması (devam)

|                                       | Erken Başlangıçlı Depresyon<br>N=55 |      | Geç Başlangıçlı Depresyon<br>N=59 |      | İstatistik                       |
|---------------------------------------|-------------------------------------|------|-----------------------------------|------|----------------------------------|
|                                       | n                                   | %    | n                                 | %    |                                  |
| İntihar girişimi                      |                                     |      |                                   |      |                                  |
| Var                                   | 12                                  | 21,8 | 2                                 | 3,4  | X <sup>2</sup> =8,974<br>p=0,003 |
| Yok                                   | 43                                  | 78,2 | 57                                | 96,6 |                                  |
| İntihar yöntemi                       |                                     |      |                                   |      |                                  |
| İlaç                                  | 10                                  | 83,3 | 2                                 | 100  | p=1,00                           |
| Diğer                                 | 2                                   | 16,7 | 0                                 | 0    |                                  |
| İlk depresif atağın<br>ağırlık düzeyi |                                     |      |                                   |      |                                  |
| Hafif                                 | 25                                  | 45,5 | 20                                | 33,9 | X <sup>2</sup> =1,669<br>p=0,434 |
| Orta                                  | 23                                  | 41,8 | 31                                | 52,5 |                                  |
| Ağır                                  | 7                                   | 12,7 | 8                                 | 13,6 |                                  |
| Medikal tedavi türü                   |                                     |      |                                   |      |                                  |
| SSRİ                                  | 34                                  | 61,8 | 41                                | 69,5 | X <sup>2</sup> =1,248<br>p=0,536 |
| SNRİ                                  | 7                                   | 12,7 | 8                                 | 13,6 |                                  |
| Diğer                                 | 14                                  | 25,5 | 10                                | 16,9 |                                  |
| Psikoterapi öyküsü                    |                                     |      |                                   |      |                                  |
| Var                                   | 7                                   | 12,7 | 5                                 | 8,5  | X <sup>2</sup> =0,547<br>p=0,460 |
| Yok                                   | 48                                  | 87,3 | 54                                | 91,5 |                                  |
| EKT öyküsü                            |                                     |      |                                   |      |                                  |
| Var                                   | 0                                   | 0    | 1                                 | 1,7  | p=1.00                           |
| Yok                                   | 55                                  | 100  | 58                                | 98,3 |                                  |

**Tablo 4.3.** EBD ve GBD gruplarının hastalık başlangıç yaşı, toplam hastalık süresi, ilk atak süresi, tanı yaşı, atak sayıları ve HDDÖ puanının karşılaştırılması

|                                | <b>Erken Başlangıçlı<br/>Depresyon<br/>N=55</b> | <b>Geç Başlangıçlı<br/>Depresyon<br/>N=59</b> | <b>İstatistik</b> |         |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------|---------|
|                                | <b>Ortanca<br/>(%25-%75)</b>                    | <b>Ortanca<br/>(%25-%75)</b>                  |                   |         |
| Başlangıç Yaşı (Ort. $\pm$ SS) | 19,65 $\pm$ 4,29                                | 35,54 $\pm$ 9,81                              | t=-11,682         | p<0,001 |
| Hastalık süresi                | 5 (3,00-8,00)                                   | 5 (2,00-13,00)                                | Z=-0,247          | p=0,805 |
| İlk atak süresi (ay)           | 7 (5,00-12,00)                                  | 12 (7,00-18,00)                               | Z=-2,302          | p=0,021 |
| Tanı yaşı                      | 23 (19,00-25,00)                                | 38 (33,00-45,00)                              | Z=-9,207          | p<0,001 |
| Atak sayısı                    | 2 (2,00-3,00)                                   | 2 (1,00-3,00)                                 | Z=-1,631          | p=0,103 |
| HDDÖ                           | 17 (14,00-19,00)                                | 16 (14,00-19,00)                              | Z=-0,712          | p=0,477 |

Yine beklendiği gibi EBD grubunda ilk MDB tanısı alma yaşı GBD grubundan daha küçüktü (Z=-9,207 p<0,001). Hasta gruplarının depresif atak sayıları arasında anlamlı fark yoktu (p>0,005). EBD ve GBD gruplarında depresyonun şiddet düzeyini ölçmek amacıyla uygulanan HDDÖ puanı ortanca değeri benzerdi. EBD ve GBD gruplarının tedavi uyumlarının çoğunlukla ‘orta’ düzeyde olduğu ve grupların tedavi uyum düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı bulundu (Tablo 4.3, Tablo 4.4)

**Tablo 4.4.** Erken ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının tedavi uyum düzeylerinin MORISKY ölçeği ile karşılaştırılması

| <b>MORISKY puanına<br/>göre tedavi uyum<br/>düzeyi</b> | <b>Erken Başlangıçlı<br/>Depresyon<br/>N=55</b> | <b>Geç Başlangıçlı<br/>Depresyon<br/>N=59</b> | <b>İstatistik</b>             |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                        | <b>n (%)</b>                                    | <b>n (%)</b>                                  |                               |
| Düşük                                                  | 4 (7,3)                                         | 6 (10,2)                                      |                               |
| Orta                                                   | 37 (67,3)                                       | 31 (52,5)                                     | X <sup>2</sup> =2,570 p=0,277 |
| Yüksek                                                 | 14 (25,4)                                       | 22 (37,5)                                     |                               |

#### 4.3. Erken ve Geç Başlangıçlı Depresyon Grupları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Baskın Afektif Mizaç Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tüm gruplarda baskın mizacı olmayanlar çoğunlukta idi. Sağlıklı kontrol grubunda baskın mizaç oranı EBD ve GBD gruplarının her ikisinden yüksek bulundu ( $X^2=32,257$   $p<0,001$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Erken ve geç başlangıçlı depresyon ve sağlıklı kontrol gruplarının baskın mizaç varlığının karşılaştırılması

|                           | Erken Başlangıçlı Depresyon<br>N=55 |      | Geç Başlangıçlı Depresyon<br>N=59 |      | Sağlıklı Kontrol Grubu<br>N=53 |      | İstatistik                |
|---------------------------|-------------------------------------|------|-----------------------------------|------|--------------------------------|------|---------------------------|
|                           | n                                   | %    | n                                 | %    | n                              | %    |                           |
| Baskın mizaç yok          | 23                                  | 41,8 | 39                                | 66,1 | 48                             | 90,6 | $X^2=32,257$<br>$p<0,001$ |
| Bir baskın mizaç          | 17                                  | 30,9 | 15                                | 25,4 | 4                              | 7,5  |                           |
| Birden fazla baskın mizaç | 15                                  | 27,3 | 5                                 | 8,5  | 1                              | 1,9  |                           |

#### 4.4. Erken ve Geç Başlangıçlı Depresyon ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Mizaç Puanlarının Karşılaştırılması ve Posthoc Analizleri

EBD, GBD ve sağlıklı kontrol gruplarında depresif, siklotimik, irritabl ve anksiyöz mizaç puanları farklı iken hipertimik mizaç puanı benzerdi. EBD grubunun depresif mizaç puanı GBD ve sağlıklı kontrol grubundan, GBD grubunun depresif mizaç puanı sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulundu ( $F=39,849$   $p<0,001$ ) (Tablo 4.6, Tablo 4.7). EBD ve GBD gruplarının siklotimik mizaç puanı sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunurken, EBD ve GBD gruplarının puanları arasında anlamlı fark yoktu ( $X^2=51,565$   $p<0,001$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.6.** Erken ve geç başlangıçlı depresyon ve sağlıklı kontrol gruplarının TEMPS-A mizaç puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması

| Mizaç Alt Puanı             | Erken Başlangıçlı Depresyon<br>N=55 | Geç Başlangıçlı Depresyon<br>N=59 | Kontrol Grubu<br>N=53 | İstatistik                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|
|                             | Ortanca<br>(%25-%75)                | Ortanca<br>(%25-%75)              | Ortanca<br>(%25-%75)  |                                                |
| Depresif mizaç<br>(Ort.±SS) | 11,83±3,55                          | 9,71±3,24                         | 5,96±3,24             | F=39,849<br>p<0,001 <sup>a</sup>               |
| Siklotimik mizaç            | 14 (10,00-17,00)                    | 12 (9,00-14,00)                   | 5 (3,00-8,00)         | X <sup>2</sup> =51,565<br>p<0,001 <sup>b</sup> |
| Hipertimik mizaç            | 8 (4,00-10,00)                      | 9 (7,00-12,00)                    | 8 (5,00-11,00)        | X <sup>2</sup> =3,102<br>p=0,212               |
| İrritabl mizaç              | 8 (4,00-12,00)                      | 4 (3,00-8,00)                     | 2 (1,00-4,50)         | X <sup>2</sup> =36,867<br>p<0,001 <sup>c</sup> |
| Anksiyöz mizaç              | 15 (10,00-19,00)                    | 12 (7,00-16,00)                   | 5 (2,00-9,00)         | X <sup>2</sup> =42,172<br>p<0,001 <sup>d</sup> |

EBD: Erken Başlangıçlı Depresyon; GBD: Geç Başlangıçlı Depresyon; SK: Sağlıklı Kontrol

<sup>a</sup> EBD>GBD p=0,004; EBD>SK p<0,001; GBD>SK p<0,001;

<sup>b</sup> EBD>SK Z=-6,309 p<0,001 GBD>SK Z=-5,894 p<0,001 EBD>GBD Z=-2,054 p=0,040

<sup>c</sup> EBD>SK Z=-5,716 p<0,001 GBD>SK Z=-3,707 p<0,001 EBD>GBD Z=-3,132 p=0,002

<sup>d</sup> EBD>SK Z=-6,330 p<0,001 GBD>SK Z=-4,317 p<0,001 EBD>GBD Z=-2,317 p=0,021

**Tablo 4.7.** Depresif mizaç puanının erken ve geç başlangıçlı depresyon ve sağlıklı kontrol grupları arasında posthoc analizi

| Depresif mizaç puanı | Erken Başlangıçlı Depresyon-Sağlıklı Kontrol<br>N=108 |       |         | Geç Başlangıçlı Depresyon-Sağlıklı Kontrol<br>N=112 |       |         | Erken Başlangıçlı Depresyon-Geç Başlangıçlı Depresyon<br>N=114 |       |         |
|----------------------|-------------------------------------------------------|-------|---------|-----------------------------------------------------|-------|---------|----------------------------------------------------------------|-------|---------|
|                      | Ort. değişim                                          | SH    | p       | Ort. değişim                                        | SH    | p       | Ort. değişim                                                   | SH    | p       |
| Tukey                | 5,874                                                 | 0,665 | p<0,001 | 3,749                                               | 0,654 | p<0,001 | 2,124                                                          | 0,648 | p=0,004 |
| Scheffe              | 5,874                                                 | 0,665 | p<0,001 | 3,749                                               | 0,654 | p<0,001 | 2,124                                                          | 0,648 | p=0,006 |
| Bonferroni           | 5,874                                                 | 0,665 | p<0,001 | 3,749                                               | 0,654 | p<0,001 | 2,124                                                          | 0,648 | p=0,004 |

Ort.: Ortalama SH: Standart Hata

**Tablo 4.8.** Erken ve geç başlangıçlı depresyon ve sağlıklı kontrol gruplarının siklotimik, irritabl ve anksiyöz mizaç puanlarının karşılaştırılması

| Mizaç Alt Puanı  | Erken Başlangıçlı Depresyon-Sağlıklı Kontrol N=108 |          | Geç Başlangıçlı Depresyon-Sağlıklı Kontrol N=112 |          | Erken Başlangıçlı Depresyon-Geç Başlangıçlı Depresyon N=114 |          |
|------------------|----------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------|----------|
|                  | Z                                                  | p        | Z                                                | p        | Z                                                           | p        |
| Siklotimik mizaç | -6,309                                             | p<0,001* | -5,894                                           | p<0,001* | -2,054                                                      | p=0,040  |
| İrritabl mizaç   | -5,716                                             | p<0,001* | -3,707                                           | p<0,001* | -3,132                                                      | p=0,002* |
| Anksiyöz mizaç   | -6,330                                             | p<0,001* | -4,317                                           | p<0,001* | -2,317                                                      | p=0,021  |

\*p<0,017 anlamlılık katsayısı

İrritabl mizaç puanı bakımından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ( $X^2=36,867$  p<0,001) (Tablo 4.6). Bonferroni düzeltmesi yapılarak grupların ikili karşılaştırılmalarının neticesinde üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (EBD-SK Z=-3,707 p<0,001; GBD-SK: Z=-3,707 p<0,001; EBD-GBD: Z=-3,132 p=0,002) (Tablo 4.8).

Anksiyöz mizaç puanı bakımından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ( $X^2=42,172$  p<0,001) (Tablo 4.6). Bonferroni düzeltmesi yapılarak grupların ikili karşılaştırılmalarının neticesinde sağlıklı kontrol grubu ile hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken (EBD-SK: Z=-6,330 p<0,001; GBD-SK: Z=4,317 p<0,001) (Tablo 4.8), hasta grupları ise anksiyöz mizaç puanı bakımından benzerdi (Z=-2,317 p=0,021) (Tablo 4.8).

#### **4.5. Erken ve Geç Başlangıçlı Depresyon ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Mizaç Puanları ile Klinik Değişkenler, Depresyon Şiddet Ölçeği ve Tedavi Uyum Ölçeği Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi**

##### **4.5.1. Erken ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının mizaç puanları ile depresyon başlangıç yaşı, ilk depresif atak süresi ve tanı aldığı yaş arasındaki ilişki**

EBD grubunda depresif, hipertimik ve irritabl mizaç puanları ile MDB başlangıç yaşı, ilk depresif atak süresi ve MDB tanısı aldığı yaş arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.9). MDB başlangıç yaşı ile anksiyöz mizaç puanı arasında düşük düzeyde anlamlı negatif korelasyon ( $p<0,05$ ) bulunurken; diğer mizaç puanları ile anlamlı ilişki saptanmadı.

EBD grubunda ilk atak süresi ile siklotimik ve anksiyöz mizaç puanları ile düşük düzeyde anlamlı pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ) bulunurken; diğer mizaç puanları ve MDB başlangıç yaşı ile anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.9). EBD grubunda tanı yaşı incelendiğinde siklotimik mizaç puanı ile düşük düzeyde anlamlı negatif korelasyon ( $p<0,05$ ); MDB başlangıç yaşı ile yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon ( $p<0,01$ ) bulundu. Tanı yaşı ile diğer mizaç puanları ve ilk atak süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.9).

GBD grubunda MDB başlangıç yaşı ile MDB tanı alma yaşı arasında yüksek düzeyde anlamlı korelasyon ( $p<0,01$ ) bulunurken; mizaç puanları ve ilk atak süresi ile anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.9). İlk atak süresine bakıldığında mizaç puanları, MDB başlangıç yaşı ve MDB tanı alma yaşı arasında anlamlı ilişki bulunamadı ( $p>0,05$ ). Tanı yaşı ile mizaç puanları ve ilk atak süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

##### **4.5.2. Erken ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının mizaç puanları ile depresif atak sayısı, hastalık süresi ve intihar girişimi arasındaki ilişki**

EBD grubunda depresif atak sayısı ile siklotimik ve irritabl mizaç puanları arasında orta düzeyde ters ilişki bulundu ( $p<0,01$ ); depresif, hipertimik ve anksiyöz mizaç puanları arasında ilişki yoktu ( $p>0,05$ ). GBD grubunda ise depresif atak sayısı ile mizaç puanları arasında bir ilişki tespit edilmedi. Her iki hasta grubunda hastalık süresi

ile depresif atak sayısı arasında pozitif yönde güçlü ilişki bulundu ( $p<0,01$ ). GBD grubunda hastalık süresi ile mizaç puanları arasında bir ilişki bulunmamasına karşılık EBD grubunda hastalık süresi ile siklotimik mizaç puanı arasında orta düzeyde ters yönde anlamlı ilişki vardı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.15).

GBD grubunda intihar girişimi ile mizaç puanları, depresif atak sayısı ve hastalık süresi arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p>0,05$ ). EBD grubunda intihar girişimi ile siklotimik, irritabl ve anksiyöz mizaç puanları arasında orta düzeyde olumlu yönde anlamlı ilişki bulunurken ( $p<0,05$ ); intihar girişimi ile depresif atak sayısı arasında düşük düzeyde olumlu yönde anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.9.** Erken ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının mizaç puan ortalamalarının depresyon başlangıç yaşı, ilk depresif atağın süresi ve tanı yaşı ile ilişkisi

|                    |   | Depresif | Siklotimik | Hipertimik | İrritabl | Anksiyöz | MDB başlangıç yaşı | İlk atak süresi |
|--------------------|---|----------|------------|------------|----------|----------|--------------------|-----------------|
| MDB başlangıç yaşı |   |          |            |            |          |          |                    |                 |
| EBD                | r | -,061    | -,250*     | ,009       | -,147    | -,272*   |                    |                 |
|                    | p | ,656     | ,065       | ,946       | ,284     | ,044     |                    |                 |
| GBD                | r | -,092    | ,083       | -,005      | -,096    | ,021     |                    |                 |
|                    | p | ,486     | ,532       | ,969       | ,468     | ,873     |                    |                 |
| İlk atak süresi    |   |          |            |            |          |          |                    |                 |
| EBD                | r | -,012    | ,283*      | ,095       | ,181     | ,290*    | -,005              |                 |
|                    | p | ,931     | ,036       | ,491       | ,187     | ,032     | ,972               |                 |
| GBD                | r | ,247     | -,015      | -,249      | ,052     | ,131     | -,182              |                 |
|                    | p | ,059     | ,910       | ,057       | ,694     | ,325     | ,167               |                 |
| Tanı yaşı          |   |          |            |            |          |          |                    |                 |
| EBD                | r | ,066     | -,314*     | ,076       | -,105    | -,233    | ,798**             | -,022           |
|                    | p | ,632     | ,020       | ,583       | ,444     | ,087     | ,000               | ,874            |
| GBD                | r | ,044     | ,150       | -,023      | -,079    | ,139     | ,712**             | ,101            |
|                    | p | ,740     | ,256       | ,865       | ,553     | ,294     | ,000               | ,448            |

Spearman Korelasyon Testi (\*\*.  $p<0.01$ , \*.  $p<0.05$ )

#### 4.5.3. Erken ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının mizaç puanları ile ölçek puanları arasındaki ilişki

EBD ve GBD gruplarında HDDÖ ile depresif mizaç puanı arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon ( $p<0,01$ ) bulunurken, HDDÖ ile diğer mizaç puanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hasta gruplarında MORISKY tedavi uyum ölçeği ile mizaç alt grupları ve HDDÖ arasında anlamlı ilişki bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.10.** Erken ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının mizaç puan ortalamalarının depresif atak sayısı, hastalık süresi ve intihar girişimi ile ilişkisi

|                      |   | Depresif | Siklotimik | Hipertimik | İrritabl | Anksiyöz | Depresif atak sayısı | Hastalık süresi |
|----------------------|---|----------|------------|------------|----------|----------|----------------------|-----------------|
| Depresif atak sayısı |   |          |            |            |          |          |                      |                 |
| EBD                  | r | -,007    | -,360**    | -,109      | -,348**  | -,187    |                      |                 |
|                      | p | ,961     | ,007       | ,428       | ,009     | ,172     |                      |                 |
| GBD                  | r | ,213     | ,155       | -,049      | ,056     | ,232     |                      |                 |
|                      | p | ,105     | ,240       | ,715       | ,674     | ,077     |                      |                 |
| Hastalık süresi      |   |          |            |            |          |          |                      |                 |
| EBD                  | r | ,034     | -,345**    | -,021      | -,239    | -,075    | ,867**               |                 |
|                      | p | ,806     | ,010       | ,878       | ,081     | ,584     | ,000                 |                 |
| GBD                  | r | ,166     | ,049       | -,144      | ,019     | ,182     | ,846**               |                 |
|                      | p | ,210     | ,713       | ,276       | ,884     | ,168     | ,000                 |                 |
| İntihar              |   |          |            |            |          |          |                      |                 |
| EBD                  | r | ,146     | ,503**     | ,071       | ,400**   | ,308*    | ,267*                | -,163           |
|                      | p | ,286     | ,000       | ,606       | ,002     | ,022     | ,049                 | ,235            |
| GBD                  | r | ,061     | ,022       | ,080       | -,075    | -,105    | ,023                 | ,022            |
|                      | p | ,647     | ,868       | ,546       | ,574     | ,430     | ,863                 | ,868            |

Spearman Korelasyon Testi (\*\*.  $p<0,01$ , \*.  $p<0,05$ )

**Tablo 4.11.** Erken ve geç başlangıçlı depresyon gruplarının mizaç puan ortalamalarının HDDÖ ve MORISKY ölçek puan ortalamaları ile ilişkisi

|              |   | Depresif | Siklotimik | Hipertimik | İrritabl | Anksiyöz | HDDÖ  |
|--------------|---|----------|------------|------------|----------|----------|-------|
| HDDÖ puan    |   |          |            |            |          |          |       |
| EBD          | r | ,399**   | ,182       | -,153      | ,030     | ,146     |       |
|              | p | ,003     | ,183       | ,265       | ,826     | ,288     |       |
| GBD          | r | ,411**   | ,192       | -,217      | ,097     | ,169     |       |
|              | p | ,001     | ,145       | ,099       | ,465     | ,225     |       |
| MORISKY puan |   |          |            |            |          |          |       |
| EBD          | r | -,130    | -,111      | -,161      | -,238    | -,053    | -,090 |
|              | p | ,344     | ,420       | ,239       | ,080     | ,703     | ,513  |
| GBD          | r | -,076    | -,197      | -,113      | -,220    | -,031    | -,048 |
|              | p | ,567     | ,135       | ,392       | ,095     | ,815     | ,720  |

Spearman Korelasyon Testi (\*\*.  $p < 0.01$ , \*.  $p < 0.05$ ) r: Spearman istatistik değeri p: Anlamlılık katsayısı

#### 4.5.4. Regresyon analizi sonuçları

Mizaç alt grup puanları üzerinde depresyonun başlama yaşı ile mizaç puanları ile anlamlı ilişki gösteren diğer klinik değişkenlerin ve depresyon şiddetinin etkisini değerlendirmek için çok değişkenli doğrusal regresyon modeli oluşturuldu. Enter yöntemi kullanılarak ve MDB başlangıç yaşı, MDB ilk tanı alma yaşı, ilk depresif atak süresi, depresif atak sayısı, hastalık süresi ve HDDÖ puanının bağımsız değişkenler olarak seçildiği ilk modelde MDB ilk tanı alma yaşı ile MDB başlangıç yaşı ve depresif atak sayısı ile hastalık süresi çoklu doğrusallık gösterdiğinden bu değişkenler regresyon modelinden çıkarıldı. MDB başlangıç yaşı, ilk depresif atak süresi, hastalık süresi ve HDDÖ puanının model için en uygun olduğu, bu bağımsız değişkenlerde otokorelasyon ve çoklu bağlantı olmadığı görüldü (Durbin Watson=1,811-2,245 VIF=1,004-1,076). Regresyon analizinde sonuç olarak bu modelin depresif, siklotimik, iritabl ve anksiyöz mizaç puanları için anlamlı olduğu bulundu.

**Tablo 4.12.** Depresif ve siklotimik mizaç puanları bağımlı değişken olarak çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

|                          | Standartlaştırılmamış |       | Standartlaştırılmış |        |             |                |                    | %95 GA |        |
|--------------------------|-----------------------|-------|---------------------|--------|-------------|----------------|--------------------|--------|--------|
|                          | B                     | SH    | Beta                | t      | p           | R <sup>2</sup> | Adj.R <sup>2</sup> | Min.   | Max    |
| Depresif mizaç           |                       |       |                     |        |             |                |                    |        |        |
| Constant                 | 8,858                 | 1,538 |                     | 5,758  | ,000        | 0,166          | 0,135              | 5,809  | 11,907 |
| MDB başlangıç yaşı       | -,078                 | ,031  | -,235               | -2,544 | <b>,012</b> |                |                    | -,138  | -,017  |
| İlk depresif atak süresi | -,009                 | ,028  | -,030               | -,331  | ,741        |                |                    | -,065  | ,046   |
| HDDÖ puanı               | ,249                  | ,068  | ,334                | 3,666  | <b>,000</b> |                |                    | ,114   | ,383   |
| Hastalık süresi          | -,018                 | ,036  | -,046               | -,494  | ,623        |                |                    | -,088  | ,053   |
| Siklotimik mizaç         |                       |       |                     |        |             |                |                    |        |        |
| Constant                 | 11,729                | 1,944 |                     | 6,034  | ,000        | 0,092          | 0,059              | 7,876  | 15,581 |
| MDB başlangıç yaşı       | -,059                 | ,039  | -,148               | -1,542 | ,126        |                |                    | -,136  | ,017   |
| İlk depresif atak süresi | ,011                  | ,035  | ,029                | ,307   | ,759        |                |                    | -,059  | ,081   |
| HDDÖ puanı               | ,155                  | ,086  | ,172                | 1,811  | ,073        |                |                    | -,015  | ,325   |
| Hastalık süresi          | -,123                 | ,045  | -,262               | -2,727 | <b>,007</b> |                |                    | -,212  | -,034  |

Depresif mizaç puanı bağımlı değişken alınarak; MDB başlangıç yaşı, ilk depresif atak süresi, hastalık süresi ve HDDÖ puanının dahil edildiği çoklu doğrusal regresyon modeli en uygun modeldi ( $F(4,109) = 5,414$ ,  $p = 0,001$ ,  $GA = \%95$ ) ve varyansın % 13,5'ini açıkladı (Düzeltilmiş  $R^2 = 0,135$ ). Değişkenlerde otokorelasyon ve çoklu bağlantı yoktu (Durbin Watson=2,245 VIF=1,004-1,076). Depresif mizaç puanını yordamada MDB başlangıç yaşı ( $p = 0,012$ ,  $B = -0,078$   $B = -0,235$ ) ve HDDÖ puanı ( $p < 0,001$ ,  $B = 0,249$ ,  $B = 0,334$ ) katkıda bulunan değişkenlerdi ( $p < 0,05$   $GA = \%95$ ) (Tablo 4.12).

Aynı model siklotimik mizaç puanı için de istatistiksel olarak anlamlıydı ( $F(4,109) = 2,763$   $p = 0,031$ ,  $GA = \%95$ ) ve varyansın % 6'sını açıkladı (Düzeltilmiş  $R^2 = 0,059$ ). Değişkenlerde otokorelasyon ve çoklu bağlantı yoktu (Durbin Watson=2,006 VIF=1,004-1,076). Siklotimik mizaç puanını yordamada hastalık süresi ( $p = 0,007$ ,  $B = -0,123$   $B = -0,262$ ) katkıda bulunan tek bağımsız değişkendi ( $p < 0,05$   $GA = \%95$ ) (Tablo 4.12).

İrritabl mizaç puanı için oluşturulan model anlamlı bulundu ( $F(4,109) = 4,937$   $p = 0,001$   $GA = \%95$ ) ve varyansın % 12,2'sini açıkladı (Düzeltilmiş  $R^2 = 0,122$ ). Değişkenlerde otokorelasyon ve çoklu bağlantı yoktu (Durbin Watson=1,969 VIF=1,004-1,076). İrritabl mizaç puanını yordamada MDB başlangıç yaşı ( $p < 0,001$   $B = -0,141$   $B = -0,362$ ) ve hastalık süresi ( $p = 0,003$   $B = -0,130$   $B = -0,287$ ) katkıda bulunan bağımsız değişkenlerdi ( $p < 0,05$   $GA = \%95$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** İrritabl ve anksiyöz mizaç puanları bağımlı değişken olarak çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

| Yordayıcı değişkenler    | Standartlaştırılmamış |       | Standartlaştırılmış |        | p           | R <sup>2</sup> | Adj.R <sup>2</sup> | %95 GA |        |
|--------------------------|-----------------------|-------|---------------------|--------|-------------|----------------|--------------------|--------|--------|
|                          | B                     | SH    | Beta                | t      |             |                |                    | Min.   | Max.   |
| İrritabl mizaç           |                       |       |                     |        |             |                |                    |        |        |
| Constant                 | 10,573                | 1,821 |                     | 5,805  | ,000        | 0,153          | 0,122              | 6,963  | 14,182 |
| MDB başlangıç yaşı       | -,141                 | ,036  | -,362               | -3,891 | <b>,000</b> |                |                    | -,212  | -,069  |
| İlk depresif atak süresi | ,017                  | ,033  | ,047                | ,517   | ,606        |                |                    | -,048  | ,083   |
| HDDÖ puanı               | ,051                  | ,080  | ,058                | ,636   | ,526        |                |                    | -,108  | ,210   |
| Hastalık süresi          | -,130                 | ,042  | -,287               | -3,088 | <b>,003</b> |                |                    | -,214  | -,047  |
| Anksiyöz mizaç           |                       |       |                     |        |             |                |                    |        |        |
| Constant                 | 13,686                | 2,599 |                     | 5,266  | ,000        | 0,108          | 0,076              | 8,535  | 18,838 |
| MDB başlangıç yaşı       | -,139                 | ,052  | -,256               | -2,689 | <b>,008</b> |                |                    | -,241  | -,036  |
| İlk depresif atak süresi | ,097                  | ,047  | ,193                | 2,056  | <b>,042</b> |                |                    | ,003   | ,191   |
| HDDÖ puanı               | ,121                  | ,115  | ,099                | 1,057  | ,293        |                |                    | -,106  | ,348   |
| Hastalık süresi          | -,065                 | ,060  | -,103               | -1,079 | ,283        |                |                    | -,184  | ,054   |

Anksiyöz mizaç için oluşturulan model de anlamlıydı ( $F(4,109) = 3,314$ ,  $p = 0,013$ ,  $GA = \%95$ ) ve varyansın % 8'ini açıkladı (Düzeltilmiş  $R^2 = 0,076$ ). Bu modeldeki değişkenlerde de otokorelasyon ve çoklu bağlantı yoktu (Durbin Watson=1,811 VIF=1,004-1,076). Anksiyöz mizaç puanını yordamada MDB başlangıç yaşı ( $p = 0,008$   $B = -0,139$   $B = -0,256$ ) ve ilk atak süresi ( $p = 0,042$ ,  $B = 0,097$ ,  $B = 0,193$ ) katkıda bulunan bağımsız değişkenlerdi ( $p < 0,05$   $GA = \%95$ ) (Tablo 4.13).



## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmamızın bulguları genel olarak değerlendirildiğinde erken yaşlarda ilk depresif atak geçiren hastaların mizaç özelliklerinin daha geç yaşlarda ilk depresif atağını geçiren hastalardan ve sağlıklı bireylerden farklı olduğu önermemizi doğruladı.

Geriatrik popülasyonda yoğunlaşan araştırmalarda geç başlangıçlı depresyon (Djernes, 2006), bilişsel bozukluklar (Ardekani ve ark., 2017; Ozdin, 2020), uyku bozuklukları (Lu ve ark., 2020; Şahin ve Aşçıoğlu, 2013), psikotik bozukluklar (Kesebir ve Veznedaroğlu, 2004), bipolar bozukluk (Almeida ve Fenner, 2002; Tamashiro ve ark., 2008), anksiyete bozuklukları (Mirza ve ark., 2017) literatürde sıkça araştırılan konular arasındadır. Buna karşın genç yetişkinlerle ilgili araştırmaların nispeten daha az olduğu görülmektedir. Araştırmamızda DDB ile yakın ilişkisi bilinen mizaç özelliklerinin Erken Başlangıçlı Depresyon ve Geç Başlangıçlı Depresyon gruplarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak farklı ve ortak özelliklerini ortaya koymak üzere bu araştırma yapıldı.

Son yıllarda yapılan araştırmalar depresif bozukluklar da dahil olmak üzere psikiyatrik hastalıkların başlama yaşı ile hastalığın gelişiminde rol oynayan biyolojik ve çevresel faktörler, klinik görünüm, hastalığın seyri, genetik yükü, atak sayısı, tedaviye cevap ve tedavi uyumu gibi konular arasında ilişki olduğunu göstermiştir (Aslan ve Hoccoğlu, 2017; Forlani ve ark., 2014; Nakulan ve ark., 2015; Zisook ve ark., 2007). Bu araştırmalarda ilk depresif atağın görüldüğü yaşa göre erken, orta ve geç başlangıçlı psikiyatrik bozukluklar şeklinde gruplandırma yapılarak depresyonun başlangıç yaşına göre sınıflandırılması, karmaşık özelliklerini ve heterojenliğini anlamak için yararlı bir yaklaşım olarak benimsenmektedir (Zisook ve ark., 2007).

Ancak erken-geç başlangıç yaşı ile ilgili kesme değerleri konusunda literatürde fikir birliği henüz oluşmamıştır. Bazı araştırmalarda erken, orta ve geç başlangıçlı olarak 3 gruba ayrılırken diğerlerinde erken veya geç başlangıçlı olarak gruplama tercih edilmiştir. EBD’de referans olarak alınan yaş değişkeni 18, 21, 25, 30, 40, 50, 55 ve

60 olarak değişmektedir (Berndt ve ark., 2000; Brodaty ve ark., 2001; Bukh, 2011; Cheng ve ark., 2014; Gallagher ve ark., 2010; Harald ve Gordon, 2012; Klein ve ark., 1999; Kozel ve ark., 2008; Liu ve ark., 2015; Parker ve ark., 2003; Sung ve ark., 2013; Taylor ve Fink, 2008; Zisook ve ark., 2007). GBD için referans alınan yaş değişkeni ise 30, 40, 50, 55, 60, 65 yaş üzeri dahil edilmekle birlikte 60-65 yaş üzeri daha çok kabul gören yaşlılık sınırındır (Berndt ve ark., 2000; Brodaty ve ark., 2001; Bukh, 2011; Cheng ve ark., 2014; Devanand ve ark., 2004; Ellison ve ark., 2012; Gallagher ve ark., 2010; Janssen ve ark., 2006; Korten ve ark., 2012; Kozel ve ark., 2008; Liu ve ark., 2015; Taylor ve Fink, 2008).

Literatürde daha çok 18 yaş veya 30 yaşın kesme yaşı olarak kullanıldığı görülmektedir. 18 yaş altı çocukluk çağı depresyonu ile ilişkili olduğundan erişkin hastalar için 30 yaş sınırını araştırmamızda kullandık.

Depresyon hastalarında başlangıç yaşına göre klinik özellikleri araştıran çalışmalarda erken başlama yaşı ile kronik ve şiddetli bir klinik seyir, hipersomni, intihar eğilimi ve daha sık komorbid ruhsal bozukluklar ilişkilendirilmiştir (Grayson ve Thomas, 2013; Korten ve ark., 2012). EBD hastalarının daha uzun hastalık süresi, daha düşük sosyal işlevsellik, bekar olma, yalnız yaşama, daha fazla ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ve daha yüksek nevrotiklik puanları olduğu bulunmuştur. Daha geç yaşta depresyonu başlayan hastalarda ise daha sık anhedoni, demans, SVO ve vasküler değişiklikler gibi kronik hastalıklar nedeniyle bilişsel performansta daha büyük bir düşme, daha geç başlayan distimik bozukluk ve ailede daha az duygudurum bozukluğu öyküsü olması ile ilişkilendirilmiştir (Liu ve ark., 2015; Meng, 2017; Park ve ark., 2015).

Araştırmamız baskın afektif mizacı ve mizaç puanlarını depresyon atağının ilk görülme yaşına göre erken-geç başlangıçlı olarak kendi aralarında ve sağlıklı kontroller ile karşılaştıran ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Örneklemimizde EBD grubunun yaş ortalaması beklendiği gibi GBD grubundan daha düşük ( $28,71 \pm 10,6$  karşı  $43,83 \pm 8,79$ ) ve benzer yöntemi kullanan araştırmalardaki yaş ortalamalarına benzerdi (Herzog ve ark., 2021; Sung ve ark., 2013). Sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması ise  $31,11 \pm 9,47$  ve daha önce yapılmış BPB (Bipolar

Bozukluk) ve MDB'nin afektif mizaç alanında yapılmış araştırmalarına dahil edilmiş sağlıklı kontroller ile literatüre uyumluluk göstermektedir (Bukh, 2011; Kesebir ve ark., 2014). Araştırmamızda her üç grupta cinsiyet dağılımı benzer iken depresyon hastaları için beklenen bir bulgu olarak, erkeklerden 2-3 kat daha fazla olmak üzere kadınların oranı daha fazlaydı (Akkaya ve ark., 2013; Paavonen ve ark., 2018; Solmi ve ark., 2016; Sung ve ark., 2013).

EBD ve sağlıklı kontrol grubu daha çok kentsel yerleşim gösterirken GBD grubunda çoğunlukla kırsal yerleşim gözlemlendi ancak yerleşim yeri ile mizaç puanları arasında anlamlı ilişki yoktu. Bu bulgu mizacın yerleşim yeri gibi bir çevresel faktörle ilişkili olmadığı, daha çok biyolojik ve kalıtsal bir faktör olduğu yönündeki literatür bilgisini destekleyen bir bulgu olarak yorumlandı (Cheng ve ark., 2014; Lyons ve ark., 1998).

GBD grubunda evli olanlar çoğunlukta iken EBD ve sağlıklı kontrol grubunda bekar, boşanmış ya da dul olanlar çoğunluğu oluşturuyordu. Bu bulgumuz depresyonun başlangıç yaşının klinik görünüm ve semptom profili ile ilgili diğer araştırma bulgularını desteklemektedir (Bukh, 2011; Liu ve ark., 2015; Meng, 2017). Medeni durumun depresyon ile ilişkisini değerlendirmek için literatüre baktığımızda boşanmış bireylerin depresif bozukluk için daha yüksek risk taşıdığı kabul edilmektedir (Sadock, 2007). ABD'de geniş çaplı ve farklı kültürel bölgelerden bireylerin dahil edildiği bir çalışmada 12 aylık ve yaşam boyu depresif bozukluk yaygınlıkları sırası ile evli ya da birlikte yaşayanlar arasında %8.2-18.7, boşanmış ya da ayrı yaşayanlarda %13.8-25.9, hiç evlenmemiş olanlarda %13.9-20.9 olarak saptanmıştır (Hasin ve ark., 2018). Medeni durumun mizaç puanlarına etkisine yaptığımız regresyon analizleri sonucu anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü ve yine bu bulgu da mizacın çevresel faktörle ilişkili olmadığı, daha çok biyolojik ve kalıtsal bir faktör olduğu yönündeki literatür bilgisini destekleyen bir bulgu olarak düşünüldü ( $p>0,05$ ) (Greenwood ve ark., 2012).

Daha önceki araştırmalarda eğitim düzeyi düşük olan bireylerin depresif bozukluklar için risk faktörü olduğu görülmektedir (Karamustafaloğlu, 2018; Sadock, 2007). Bizim çalışmamızda ise depresyon-eğitim düzeyi ilişkisi bakılan araştırmalardaki bulgular gibi sağlıklı bireylerin eğitim düzeyi daha yüksekti (Asefa ve ark., 2023; Kessler ve Bromet, 2013). Yaş faktörünün depresyon üzerindeki etkisini ortaya koyan

diğer araştırma bulgularıyla benzerlik gösteriyordu ve araştırmamızda diğer araştırmalar gibi eğitim düzeyinin daha genç başlangıçlı depresyon grubunda daha yüksekti (Bukh, 2011; Liu ve ark., 2015). Grupların eğitim düzeylerinin benzer olmaması nedeniyle baskın afektif mizaç ve mizaç puanları üzerindeki etkisine bakmak amacıyla yaptığımız regresyon analizleri sonucunda mizaç üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bulduk. Bulgularımız eğitim düzeyinin yerleşim yeri ve medeni durum gibi çevresel faktörlerle mizaç özellikleri arasında ilişki olmadığı ve mizacın daha çok kişiliğin biyolojik parçasını oluşturduğu yönünde daha önceki araştırma bulgularını doğruluyordu (Greenwood ve ark., 2012).

Depresyon başlangıç yaşıyla ilgili yapılan daha önceki araştırmalarda EBD grubunda daha fazla komorbid ruhsal hastalık, ailede daha fazla duygudurum bozukluğu öyküsü, GBD grubunda ise daha fazla tıbbi hastalık olduğu bulunmuştur (Grayson ve Thomas, 2013; Korten ve ark., 2012). Bizim araştırmamız ise bu yönleriyle önceki araştırmalardan farklılık göstermektedir. Bu farklılık araştırma örneklemimizin diğer araştırmalara göre daha küçük olması, görüşmelerin izleme dayalı olmayıp kesitsel yapılması ve hastaların hatırlama yanlılığı nedenleriyle ilişkili olabilir.

Araştırmalarda aylık geliri düşük olanlar, sosyoekonomik düzeyi kötü olanlar, işsiz ve çalışmayanlarda depresyonun 12 yaygınlığının daha fazla olduğu ve depresyon için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Thapar ve ark., 2022; Topuzoğlu ve ark., 2015). Araştırmamızda sağlıklı kontrol grubunda depresyon hastalarına göre gelir dağılımının daha yüksek olması ve herhangi bir işte çalışanların daha fazla olması önceki araştırmalarla benzerdi (Fornaro ve ark., 2013; Matsumoto ve ark., 2005). Hasta grupları kendi aralarında kıyaslandığında gelir dağılımı bakımından benzerlik gösterirken; öğrenci olma EBD grubunda daha fazla emekli olma ise GBD grubunda daha fazlaydı. GBD grubunda bir işte çalışanların daha fazla olması literatür ile farklılık göstermektedir (Bukh, 2011). Bu farklılık örneklemimizin daha küçük olması ve araştırma yapılan ülkelerin sosyoekonomik düzeylerinin farklı olmasıyla ilişkili olabilir.

Önceki araştırmalarda madde kullanımı EBD grubunda anlamlı düzeyde daha fazla iken alkol kullanımının GBD grubunda anlamlı düzeyde daha fazla olduğu

bulunmuştur (Herzog ve ark., 2021; Liu ve ark., 2015). Bizim araştırmamızda ise madde kullanımı katılımcıların sadece birinde tespit edilirken alkol kullanımı EBD ve sağlıklı kontrol gruplarında GBD grubuna göre daha fazlaydı. Sigara kullanımına baktığımızda ise hasta gruplarında sağlıklı kontrollere göre daha fazlaydı. Literatür ile farklılık gösteren bu bulgumuzun kültürel nedenler ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Her iki hasta grubunda MDB belirleyicisi olarak ‘bunaltılı’ alt tipi çoğunlukta idi, takip eden sırada EBD grubunda ‘melankolik’ özellikli alt tip, GBD grubunda ise ‘karma’ özellikli alt tip yer alıyordu. EBD ve GBD gruplarıyla yapılan daha geniş örneklemli bir çalışmada hasta gruplarının tamamında sırasıyla ‘melankolik, bunaltılı ve atipik özellikli MDB’ şeklinde sıralanıyordu ve çalışmamız bu bakımdan literatürle farklılık göstermekteydi. Bu farklılık örneklem büyüklüğü, çevresel etkenler ve araştırma gruplarımızda GBD grubunun ayrı gruplandırılmamasından kaynaklanabilir.

Yatırılarak tedavi gereksinimi, EKT öyküsü ve psikoterapi alma yönleriyle EBD ve GBD grubu benzerdi ve literatürde bu konuyla ilgili bir araştırmaya rastlamadık. Önceki araştırmalarda EBD ve GBD gruplarında intihar girişimi ve düşüncesi bakımından farklı bulgular olmasına karşın EBD hastalarında daha fazla intihar girişimi olduğu yönünde araştırma bulguları daha fazladır (Korten ve ark., 2012; Sung ve ark., 2013) ve araştırmamızda EBD grubu intihar girişimi bakımından GBD grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olmasıyla bu araştırma sonuçlarıyla benzerlik gösteriyordu. Bu bulgu EBD grubunda daha fazla hastalık yükü, hastalık süresinin daha fazla olması, eşlik eden kişilik bozuklukları, erken yaşam stresi ve mizaç özellikleri ile ilişkili olabilir. İlk depresif atağın ağırlık düzeyi her iki grupta benzerdi, hafif-orta olanlar çoğunluğu oluşturuyordu ve bulgularımız literatür bulgularını destekliyordu (Bukh, 2011).

DDB ile mizaç özelliklerinin yakın ilişkisi birçok araştırma ile gösterilmiştir (Akiskal, 1983; Akiskal ve ark., 1995; Akiskal, 1996; Hirschfeld, 2012). Bipolar bozukluk hipertimik ve siklotimik mizaç ile; distimik bozukluk siklotimik ve irritabl mizaç ile; depresif bozukluk ise depresif ve anksiyöz mizaç ile yakın ilişkili bulunmuştur

(Akiskal ve ark., 1995; Angst, 2000; Kesebir ve ark., 2005, 2013). Afektif baskın mizaç özellikleri sağlıklı kontrollerde de görülmekte ve normallik alanına girmesine rağmen özellikle DDB’de çeşitli kombinasyon ve şiddette görüldüğü gösterilmiştir (Greenwood ve ark., 2012; Karam ve ark., 2010; Rovai ve ark., t.y.). Araştırmamız baskın afektif mizaç varlığı açısından değerlendirildiğinde EBD ve GBD gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ve literatür bilgisini desteklemekteydi ( $p<0,001$ ). Baskın afektif mizaç varlığının EBD grubunda GBD grubundan daha fazla olması ise araştırmamızın önemli bulgularından biridir. Ayrıca erken başlangıçlı depresyonun genetik yatkınlığını kalıtsal faktörlerden biri olan mizaç özellikleri ile destekleyen önemli çalışmalardan olduğunu düşünmekteyiz.

Depresif, siklotimik, irritabl ve anksiyöz mizaç puanları karşılaştırıldığında EBD ve GBD gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti, hipertimik mizaç puanları ise her üç grupta benzerdi. Bulgularımız daha önce sağlıklı kontrol ve MDB gruplarının dahil edildiği araştırma sonuçlarını desteklemektedir (Akiskal ve ark., 1998; Fornaro ve ark., 2013; Karam ve ark., 2010; Kesebir ve ark., 2013; Matsumoto ve ark., 2005; Solmi ve ark., 2016). EBD ve GBD gruplarının mizaç puanları karşılaştırıldığında ise depresif ve irritabl mizaç puanları EBD grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Bu bulgu araştırmamızın hipotezini doğrulamakta ve literatüre katkı sağlayan sonuçlardan biri olduğunu göstermektedir. Bipolar bozuklukta mizaç özelliklerinin genetik ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada baskın afektif mizacı hipertimik ve irritabl olan bipolar hastalarda, bu mizaç özellikleri hastalık arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu bulgular mizaç özelliklerinin klinik ve genetik olarak daha homojen olan bipolar bozukluk alt tiplerini tanımlayabileceğini ve bunun da predispozan genetik varyantların tanımlanmasına yardımcı olabileceği yönünde yorumlanmıştır (Greenwood ve ark., 2012). Ayrıca baskın afektif mizacı olan bipolar bozukluk ve depresif bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmalarda hastalığın daha erken başladığı, bipolar bozukluk için erken başlangıçlı olmasının genetik ilişkisi, hastalığın daha uzun süre ve daha şiddetli geçtiği yönünde bulgular vardır (Benazzi, 2004; Cassano ve ark., 1992; Oedegaard ve ark., 2009). Bizim

araştırma bulgularımız ise EBD'nin erken başlangıç yaşı ve mizaç özelliklerinin bipolar bozukluk gibi genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir.

Önceki araştırmalar baskın bir veya birkaç afektif mizacı olan hastalarda DDB'nin daha erken yaşlarda başladığına dair anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir. MDB hastalarının sadece %26,3'ü erken başlangıç yaşına sahipken baskın bir afektif mizacı olan MDB hastalarının %46,7' sinde daha erken başlangıç olduğu bulunmuştur (Oedegaard ve ark., 2009). Bizim araştırmamızda ise EBD grubunun %58,2'sinde bir veya birden fazla baskın afektif mizaç varken GBD grubunun %33,9'unda bir veya birden fazla baskın afektif mizaç olduğunu bulduk. Ayrıca EBD grubunda siklotimik ve irritabl mizaç puanları arasında anlamlı bir ilişki olması ve MDB başlangıç yaşının azaldıkça depresif, irritabl ve anksiyöz mizaç puanlarının arttığını ve MDB başlangıç yaşının bu mizaç puanlarını yordadığını tespit ettik. Daha önceki araştırmalar hipertimik mizaç varlığının BPB'nin erken başlangıcıyla ilişkisini, siklotimik ve/veya irritabl mizaç baskınlığının MDB ve BPB spektrumunda bozuklukların erken başlangıç yaşı ve depresif mizaç baskınlığının MDB'nin erken başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (Oedegaard ve ark., 2009). Bizim araştırmamız ise MDB başlangıç yaşını yordayan, mizaç puanlarıyla (depresif, irritabl, anksiyöz) ve erken başlangıcın baskın afektif mizaç varlığının ilişkisini ortaya koyarak literatüre katkıda bulunmaktadır.

Bizim araştırmamızda EBD grubunda ilk depresif atak süresi ile siklotimik ve anksiyöz mizaç puanları arasında anlamlı bir ilişki varken GBD grubunun ilk depresif atak süresiyle mizaç puanları arasında bir ilişki yoktu. Ayrıca ilk depresif atak süresi MDB başlangıç yaşıyla birlikte anksiyöz mizaç puanını yordayan değişkendi. Daha önce yapılmış araştırmalarda baskın bir afektif mizaca sahip hastalarda hastalığın daha erken başlama yaşı dışında EBD hastalarının daha uzun hastalık süresi, daha fazla depresif atak sayısı, daha şiddetli duygudurum dönemleri, DDB'ye daha fazla genetik yatkınlık ve intihara daha fazla meyil ile ilişkisi olduğu bulunmuştur (Benazzi, 2004; Oedegaard ve ark., 2009). Bu bulguların EBD hastaları için yaşam boyu hastalık yükü, işlevsellik kaybı ve tedaviye yanıt bakımından önemli değişkenler olduğu düşünülmektedir (Herzog ve ark., 2021; Zisook ve ark., 2007).

GBD grubunda hastalık başlama yaşıyla tanı alma yaşı arasındaki süre daha kısaydı. Bu farklılık GBD grubunun hastaneye daha erken başvurusu, kronik hastalık takibi nedeniyle hekimler tarafından daha hızlı fark edilerek yönlendirilmeleri ile ilişkili olabilir. MDB tanısı alma yaşı EBD grubunda siklotimik mizaç puanı ile ters ilişkiydi ve GBD grubunda mizaç puanları ile ilişkisi yoktu. Bildiğimiz kadarıyla MDB tanı alma yaşı ile mizaç puanları arasında bir literatür bilgisi bulunmamaktadır ve bulgumuz bu açıdan kıymetlidir. Ayrıca tanı alma yaşının MDB başlangıç yaşıyla güçlü ilişkisi nedeniyle MDB başlangıç yaşı gibi depresif, irritabl ve anksiyöz mizaç puanlarını yordayabileceğini düşündürmektedir.

Depresif atak sayısı ve hastalık süresi EBD grubunda daha fazla olması beklenirken araştırmamızda her iki grupta benzerdi ve literatürden farklılık gösteriyordu (Benazzi, 2004; Oedegaard ve ark., 2009). Bu farklılığın prospektif araştırmalara kıyasla çalışmamızın kesitsel değerlendirmeye dayalı olması, örneklem büyüklüğümüzün önceki araştırmalardan küçük olması ve hastaların hatırlama yanlılığıyla ilişkili olarak araştırmamızın kısıtlılıklarından biri olabilir. Depresif atak sayısı ve hastalık süresi birbiriyle güçlü ilişki göstermekteydi. Ayrıca EBD hastalarında depresif atak sayısı ve hastalık süresinin siklotimik ve irritabl mizaç puanlarıyla anlamlı ilişki göstermekteydi. Yaptığımız regresyon analizine göre ise hastalık süresinin siklotimik ve irritabl mizaç puanlarını anlamlı olarak yordaması depresyonun erken başlangıcı ve mizaç özelliklerinin ilişkili olması nedeniyle kıymetlidir. Araştırmamızda irritabl mizaç ile yüksek düzeyde korelasyon gösteren siklotimik mizaç duygudurumda düzensizlik, istikrarsızlık ve döngüsellik ile karakterizedir. Siklotimik mizaç hem MDB hem de BPB ile ilişkilidir. Dolayısıyla EBD hastalarında tespit edilmesi durumunda döngüsellik gösterebileceği ve bu hastaların BPB hastalığına yatkın hastalar olmaları nedeniyle dikkatli olunmalıdır (Akiskal, 1983, 1996).

Afektif mizaçlardan siklotimik, irritabl, depresif ve anksiyöz mizacın intihar ile yakın ilişkisi bilinen mizaçlardır. Bu mizaçlardan birinin ya da birkaçının bir arada baskın olması, erken başlangıç yaşı ve depresyonun şiddetli olması intihar riskini arttırdığı birçok araştırma ile vurgulanmıştır (Thompson, 2008; Tondo ve ark., 2018; Vázquez

ve ark., 2018). Bizim araştırma bulgularımız da EBD grubunda siklotimik, irritabl, anksiyöz mizaç puanları ve depresif atak sayısı ile intihar düşüncesi/girişimi arasında ilişki bulduk ve literatürle benzer bulgular elde ettik. HDDÖ puanları ve MORISKY tedavi uyum puanları EBD ve GBD gruplarında benzerdi. HDDÖ puanı her iki grupta depresif mizaç puanı ile anlamlı düzeyde ilişkiydi ve MDB başlangıç yaşıyla birlikte depresif mizaç puanını yordayan değişkenlerdendi. MORISKY tedavi uyum puanının ise mizaç puanları ile ilişkisi yoktu. Araştırmamız HDDÖ ve MORISKY tedavi uyum puanları ile literatür bilgisini desteklemektedir (Bukh, 2011; Ervatan ve ark., t.y.; Herzog ve ark., 2021; Zisook ve ark., 2007).

EBD ve GBD hastalarının mizaç özellikleri sağlıklı bireylerden daha fazla baskın afektif mizaç varlığı (depresif, siklotimik, irritabl, anksiyöz) ile farklılık göstermektedir. EBD ile GBD hastaları ise depresif ve irritabl mizaç puanlarının daha fazla olması ile farklılık göstermektedir. Bu sonuçlar araştırmamızın temel önermesini doğrulamaktadır. EBD hastalarında daha fazla intihar eğilimi, daha uzun hastalık süresi, bekar olma, yalnız yaşama, daha fazla ailede psikiyatrik hastalık öyküsü bulgularımız literatür bulgularıyla uyumludur.

Mizaç özellikleri yerleşim yeri, meslek, medeni durum, eğitim düzeyi gibi çevresel faktörlerden çok kişiliğin biyolojik ve genetik yönüyle ilişkilidir. Araştırmamızda alkol kullanımının EBD grubunda daha fazla olması literatürden farklılık göstermektedir. Baskın afektif mizaç varlığı ve hastalığın erken yaşta başlaması depresyonun genetik ile ilişkili yönünü desteklemektedir. Hipertimik mizacın hasta ve sağlıklı bireylerde benzer olması diğer araştırma bulgularıyla benzerdir.

Baskın afektif mizacın olması depresyonun erken başlangıç yaşına etki eden faktörlerdendir ve MDB başlangıç yaşı depresif, irritabl ve anksiyöz mizaç puanlarını yordamaktadır. Depresif atak sayısı ve hastalık süresi birbiriyle güçlü ilişki göstermektedir. Hastalık süresinin siklotimik ve irritabl mizaç puanını anlamlı olarak yordaması depresyonun erken başlangıcı ve mizaç özelliklerinin ilişkili olması nedeniyle kıymetlidir. Afektif mizaçlardan siklotimik, irritabl, depresif ve anksiyöz mizacın tek başına veya birden fazla baskın afektif mizacın olması intihar eğilimi ile

ilişkilidir. Özellikle siklotimik ve irritabl mizaç baskınlığı olan EBD hastalarında intihar ve mani riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Depresyonun erken başlangıcı ile mizaç özelliklerinin ilişkili olması ve sağlıklı bireylerden farklılık göstermesi araştırmamızın temel hipotezini doğrulayan önemli bir sonuçtur. Mizaç özellikleri ölçümü kolay, klinikte kullanımı pratik bir ölçüm aracı olabilir. Baskın mizaç özelliklerinin tespit edilmesi halinde depresyon hastalarında işlevsellik kaybı, bipolar bozukluğa yatkınlık ve intihar riski açısından klinikte hekimlere yardımcı olabilecek etkili ipuçlarından biri olarak önerilmektedir. Depresyonun klinik öncüllerinden ve risk faktörlerinden biri olan mizaç özellikleriyle erken başlangıçlı depresyonu tanımak, önlemek ve izleme almak bakımından yararlı ve etkili bir yaklaşım olabilir.

## 6.KAYNAKLAR

- Abramson, L. Y. (1978). Teasdale JD: Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. *J Abnorm Psychol*, 87, 49-74.
- Agosti, V. (2014). Predictors of remission from chronic depression: A prospective study in a nationally representative sample. *Comprehensive Psychiatry*, 55 (3), 463-467.
- Ainsworth, M. D. S., Blehar, M. C., Waters, E., ve Wall, S. N. (2015). *Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation*. Psychology Press.
- Akdemir, A., Örsel, D. S., Dağ, İ., Türkçapar, M. H., İşcan, N., ve Özbay, H. (1996). Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ) 'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4 (4), 251-259.
- Akdeniz, F., Kesebir, S., Vahip, S., ve Gönül, A. S. (2004). Duygudurum bozuklukları ile mizaç arasında ilişki var mı? *Türk Psikiyatri Dergisi*, 15 (3), 183-190.
- Akiskal, H. S. (1983). The Relationship of Personality to Affective Disorders: A Critical Review. *Archives of General Psychiatry*, 40 (7), 801.
- Akiskal, H. S. (1996). The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: Beyond DSM-IV. *Journal of clinical psychopharmacology*, 16 (2), 4S-14S.
- Akiskal, H. S. (1998). Toward a definition of generalized anxiety disorder as an anxious temperament type. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98, 66-73.
- Akiskal, H. S., Maser, J. D., Zeller, P. J., Endicott, J., Coryell, W., Keller, M., Warshaw, M., Clayton, P., ve Goodwin, F. (1995). Switching from 'unipolar' to bipolar II: an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Archives of general psychiatry*, 52 (2), 114-123.
- Akiskal, K. K., ve Akiskal, H. S. (2005). The theoretical underpinnings of affective temperaments: Implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *Journal of Affective Disorders*, 85 (1-2), 231-239. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.08.002>
- Albayrak, E. Ö., ve Ceylan, M. E. (2004). Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam*, 17 (1), 27-33.
- Alexopoulos, G. S., Abrams, R. C., Young, R. C., ve Shamoian, C. A. (1988). Cornell scale for depression in dementia. *Biological psychiatry*, 23 (3), 271-284.
- Angst, J. (1992). *Epidemiology of depression. Psychopharmacology*, 106 (Suppl), 71-74.
- Anisman, H., Merali, Z., Poulter, M. O., ve Hayley, S. (2005). Cytokines as a precipitant of depressive illness: Animal and human studies. *Current pharmaceutical design*, 11 (8), 963-972.

Anisman, H., Ravindran, A. V., Griffiths, J., ve Merali, Z. (1999). İnterleukin-1 $\beta$  production in dysthymia before and after pharmacotherapy. *Biological psychiatry*, 46 (12), 1649-1655.

Aquino, J. P. D., Londono, A., ve Carvalho, A. F. (2018). An update on the epidemiology of major depressive disorder across cultures. İçinde *Understanding depression* (ss. 309-315). Springer.

Arlington, V. A. (2013). Association, AP Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Am. Psychiatr. Assoc*, 5, 612-613.

Aslan, S., ve Demir, E. Y. (t. y.). *Yineleyici ve Tek Dönem Major Depresif Bozukluğu Olan Hastaların Kibilik ve Affektif Mizaç Özellikleri*.

Attwells, S., Setiawan, E., Wilson, A. A., Rusjan, P. M., Miler, L., Xu, C., Hutton, C., Husain, M. İ., Kish, S., ve Vasdev, N. (2020a). Replicating predictive serum correlates of greater translocator protein distribution volume in brain. *Neuropsychopharmacology*, 45 (6), 925-931.

Attwells, S., Setiawan, E., Wilson, A. A., Rusjan, P. M., Miler, L., Xu, C., Hutton, C., Husain, M. İ., Kish, S., ve Vasdev, N. (2020b). Replicating predictive serum correlates of greater translocator protein distribution volume in brain. *Neuropsychopharmacology*, 45 (6), 925-931.

Aubry, J.-M. (2013). CRF system and mood disorders. *Journal of chemical neuroanatomy*, 54, 20-24.

Aydemir, O. (1997). Hastane anksiyete ve depresyon ölcegi Turkce formunun gecerlilik ve guvenilirliğı. *Turk Psikiyatri Derg.*, 8, 187-280.

Aydemir, Ö., Deveci, A., ve İçelli, İ. (2006). Hamilton depresyonu değerdendirme ölçeğı yapılandırılmış görüşme kılavuzu mevsimsel duyu durumu bozukluğu versiyonu'nun guvenilirlik ve geğerliliğı. *Psychiatry in Türkiye*, 8 (1), 18-21.

Beatriz Currier, M., ve B Nemeroff, C. (2010). İnflammation and mood disorders: Proinflammatory cytokines and the pathogenesis of depression. *Anti-Inflammatory ve Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 9 (3), 212-220.

Beck, A. T. (1967). *Depression. Clinical, Experimental and Theoretical Aspects*. New York (Hoeber) 1967.

Bell, C., Abrams, J., ve Nutt, D. (2001). Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *The British Journal of Psychiatry*, 178 (5), 399-405.

Benazzi, F. (2004). Early onset vs late onset non-psychotic, non-melancholic unipolar depression. *İnternational journal of geriatric psychiatry*, 19 (7), 701-703.

Berndt, E. R., Koran, L. M., Finkelstein, S. N., Gelenberg, A. J., Kornstein, S. G., Miller, I. M., Thase, M. E., Trapp, G. A., ve Keller, M. B. (2000). Lost human capital from early-onset chronic depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(6), 940-947.

Bigdeli, T. B., Ripke, S., Peterson, R. E., Trzaskowski, M., Bacanu, S.-A., Abdellaoui, A., Andlauer, T. F. M., Beekman, A. T. F., Berger, K., ve Blackwood, D. H. R. (2017). Genetic effects influencing risk for major depressive disorder in China and Europe. *Translational psychiatry*, 7 (3), e1074-e1074.

Birliği, A. P. (2007). Ruhsal bozuklukların tanısı ve sayımsal el kitabı dördüncü baskı yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-İV-TR) Washington DC, 2000. *Hekimler yayın Birliği, Ankara*, 176-177.

Birliği, A. P. (2013). DSM-5 tanı ölçütleri başvuru el kitabı. *E Köroğlu (Çev.)*. Ankara: *Hekimler Yayın Birliği*, 158.

Bleichmar, H. (1996). Some subtypes of depression and their implications for psychoanalytic treatment. *International Journal of Psycho-Analysis*, 77, 935-961.

Boldrini, M., Fulmore, C. A., Tartt, A. N., Simeon, L. R., Pavlova, İ., Poposka, V., Rosoklija, G. B., Stankov, A., Arango, V., ve Dwork, A. J. (2018). Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell stem cell*, 22 (4), 589-599. e5.

Boldrini, M., Santiago, A. N., Hen, R., Dwork, A. J., Rosoklija, G. B., Tamir, H., Arango, V., ve John Mann, J. (2013). Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology*, 38 (6), 1068-1077.

Bollen, J., Trick, L., Llewellyn, D., ve Dickens, C. (2017). The effects of acute inflammation on cognitive functioning and emotional processing in humans: A systematic review of experimental studies. *Journal of Psychosomatic Research*, 94, 47-55.

Bondolfi, G., Jermann, F., Rouget, B. W., Gex-Fabry, M., McQuillan, A., Dupont-Willemin, A., Aubry, J.-M., ve Nguyen, C. (2010). Self-and clinician-rated Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: Evaluation in clinical practice. *Journal of affective disorders*, 121 (3), 268-272.

Bowlby, J. (1977). The making and breaking of affectional bonds: İ. Aetiology and psychopathology in the light of attachment theory. *The British journal of psychiatry*, 130 (3), 201-210.

Brenner, C. (1991). A psychoanalytic perspective on depression. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 39 (1), 25-43.

Brodaty, H., Luscombe, G., Parker, G., Wilhelm, K., Hickie, I., Austin, M.-P., ve Mitchell, P. (2001). Early and late onset depression in old age: Different aetiologies, same phenomenology. *Journal of affective disorders*, 66(2-3), 225-236.

Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, İ., Sampson, N. A., Alonso, J., De Girolamo, G., De Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., ve İwata, N. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-İV major depressive episode. *BMC medicine*, 9 (1), 1-16.

Brown, G. W., ve Harris, T. (2012). *Social origins of depression: A study of psychiatric*

*disorder in women*. Routledge.

Bukh, J. D. (2011). Differences Between Early and Late Onset Adult Depression. *Clinical Practice ve Epidemiology in Mental Health*, 7 (1), 140-147. <https://doi.org/10.2174/1745017901107010140>

Cardona, A. E., Pioro, E. P., Sasse, M. E., Kostenko, V., Cardona, S. M., Dijkstra, Ĭ. M., Huang, D., Kidd, G., Dombrowski, S., ve Dutta, R. (2006). Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nature neuroscience*, 9 (7), 917-924.

Carvalho, J. P., ve Hopko, D. R. (2011). Behavioral theory of depression: Reinforcement as a mediating variable between avoidance and depression. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 42 (2), 154-162.

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, Ĭ. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., ve Braithwaite, A. (2003). Ĭnfluence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301 (5631), 386-389.

Celik, F. H., ve Hocaoglu, C. (2016). Major depressive disorder definition, etiology and epidemiology; A Review. *J Contemp Med*, 6 (1), 51-66.

Cheng, Y., Xu, J., Yu, H., Nie, B., Li, N., Luo, C., Li, H., Liu, F., Bai, Y., ve Shan, B. (2014). Delineation of early and later adult onset depression by diffusion tensor imaging. *PloS one*, 9(11), e112307.

Chrousos, G. P. (1995). The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine*, 332 (20), 1351-1363.

Cisternas, P., Lindsay, C. B., Salazar, P., Silva-Alvarez, C., Retamales, R. M., Serrano, F. G., Vio, C. P., ve Ĭnestrosa, N. C. (2015). The increased potassium intake improves cognitive performance and attenuates histopathological markers in a model of Alzheimer’s disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) -Molecular Basis of Disease*, 1852 (12), 2630-2644.

Cole, J., Costafreda, S. G., McGuffin, P., ve Fu, C. H. (2011). Hippocampal atrophy in first episode depression: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Journal of affective disorders*, 134 (1-3), 483-487.

Colonna, M., ve Butovsky, O. (2017). Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annual review of immunology*, 35, 441.

Consortium, M. D. D. W. G. of the P. G. (2013). A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 18 (4).

Crouse, J. J., Carpenter, J. S., Song, Y. J. C., Hockey, S. J., Naismith, S. L., Grunstein, R. R., Scott, E. M., Merikangas, K. R., Scott, J., ve Hickie, Ĭ. B. (2021). Circadian rhythm sleep–wake disturbances and depression in young people: Ĭmplications for prevention and early intervention. *The Lancet Psychiatry*, 8 (9), 813-823. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00034-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00034-1)

Dahl, J., Ormstad, H., Aass, H. C. D., Malt, U. F., Bendz, L. T., Sandvik, L., Brundin, L., ve Andreassen, O. A. (2014). The plasma levels of various cytokines are increased

during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*, 45, 77-86.

Danese, A., Pariante, C. M., Caspi, A., Taylor, A., ve Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104 (4), 1319-1324.

Delgado, P. L. (2000). Depression: The case for a monoamine deficiency. *Journal of clinical Psychiatry*, 61 (6), 7-11.

Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Aghajanian, G. K., Landis, H., ve Heninger, G. R. (1990). Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of general psychiatry*, 47 (5), 411-418.

Devanand, D. P., Adorno, E., Cheng, J., Burt, T., Pelton, G. H., Roose, S. P., ve Sackeim, H. A. (2004). Late onset dysthymic disorder and major depression differ from early onset dysthymic disorder and major depression in elderly outpatients. *Journal of affective disorders*, 78(3), 259-267.

Drevets, W. C., Frank, E., Price, J. C., Kupfer, D. J., Holt, D., Greer, P. J., Huang, Y., Gautier, C., ve Mathis, C. (1999). PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biological psychiatry*, 46 (10), 1375-1387.

Dunlop, B. W., ve Nemeroff, C. B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of general psychiatry*, 64 (3), 327-337.

Dykman, B. M. (1998). Integrating cognitive and motivational factors in depression: Initial tests of a goal-orientation approach. *Journal of personality and social psychology*, 74 (1), 139.

Egeland, M., Zunszain, P. A., ve Pariante, C. M. (2015). Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nature Reviews Neuroscience*, 16 (4), 189-200.

Eker, S. S., Akaya, C., Akgöz, S., Sarandöl, A., ve Kırılı, S. (2005). Majör Depresif Bozuklukta Sertralin ve Reboksetin'in Etkinlik ve Güvenilirliğinin Karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 16 (3), 153-163.

Ellison, J. M., Kyomen, H. H., ve Harper, D. G. (2012). Depression in Later Life: An Overview with Treatment Recommendations. *Psychiatric Clinics of North America*, 35(1), 203-229. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.01.003>

Enayati, M., Mosaferi, B., Homberg, J. R., Diniz, D. M., ve Salari, A.-A. (2020). Prenatal maternal stress alters depression-related symptoms in a strain-and sex-dependent manner in rodent offspring. *Life sciences*, 251, 117597.

Engindeniz, N., Küey, L., ve Kültür, S. (1996). Edinburgh Doğum Sonrası Depresyon Ölçeği'nin Türkçe Formu için Geçerlilik ve Güvenirlilik Çalışması. *Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. İzmir: Ege Üniversitesi.*

Entringer, S., Buss, C., ve Wadhwa, P. D. (2015). Prenatal stress, development, health

and disease risk: A psychobiological perspective—2015 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 366-375.

Erol, N., Kılıç, C., Ulusoy, M., Keçeci, M., ve Şimşek, Z. (1998). *Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. 1. Baskı*. Ankara.

Evans, D. L., Burnett, G. B., ve Nemeroff, C. B. (1983). The dexamethasone suppression test in the clinical setting. *The American journal of psychiatry*.

Feng, X., Fan, Y., ve Chung, C. Y. (2020). Mefenamic acid can attenuate depressive symptoms by suppressing microglia activation induced upon chronic stress. *Brain Research*, 1740, 146846.

Fenn, A. M., Gensel, J. C., Huang, Y., Popovich, P. G., Lifshitz, J., ve Godbout, J. P. (2014). Immune activation promotes depression 1 month after diffuse brain injury: A role for primed microglia. *Biological psychiatry*, 76 (7), 575-584.

Flint, J., ve Kendler, K. S. (2014). The genetics of major depression. *Neuron*, 81 (3), 484-503.

Gallagher, D., Mhaolain, A. N., Greene, E., Walsh, C., Denihan, A., Bruce, I., Golden, J., Conroy, R. M., Kirby, M., ve Lawlor, B. A. (2010). Late life depression: A comparison of risk factors and symptoms according to age of onset in community dwelling older adults. *International journal of geriatric psychiatry*, 25(10), 981-987.

Gao, L., Huang, P., Dong, Z., Gao, T., Huang, S., Zhou, C., Lai, Y., Deng, G., Liu, B., ve Wen, G. (2018). Modified xiaoyaosan (MXYS) exerts anti-depressive effects by rectifying the brain blood oxygen level-dependent fMRI signals and improving hippocampal neurogenesis in mice. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1098.

Geneva, W. H. O., ve Organization, W. H. (2008). *The global burden of disease: 2004 update*.

Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H., ve Miller, B. J. (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular psychiatry*, 21 (12), 1696-1709.

Goldsmith, H. H., Buss, A. H., Plomin, R., Rothbart, M. K., Thomas, A., Chess, S., Hinde, R. A., ve McCall, R. B. (1987). Roundtable: What is temperament? Four approaches. *Child development*, 505-529.

Guo, X., Rao, Y., Mao, R., Cui, L., ve Fang, Y. (2020). Common cellular and molecular mechanisms and interactions between microglial activation and aberrant neuroplasticity in depression. *Neuropharmacology*, 181, 108336.

Gururajan, A., Dinan, T. G., ve Cryan, J. F. (2017). True grit: The role of neuronal microRNAs as mediators of stress resilience. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 14, 9-18.

Guy, W. (1976). Clinical global impression. *Assessment manual for Psychopharmacology*, 217-222.

Hagop, S. (t. y.). Mood disorders: Historical Introduction and conceptual Overview. *Comprehensive textbook of psychiatry*.

Hamilton, J. P., Chen, M. C., ve Gotlib, İ. H. (2013). Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: An intrinsic functional organization perspective. *Neurobiology of disease*, 52, 4-11.

Hamilton, J. P., Etkin, A., Furman, D. J., Lemus, M. G., Johnson, R. F., ve Gotlib, İ. H. (2012). Functional neuroimaging of major depressive disorder: A meta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data. *American Journal of Psychiatry*, 169 (7), 693-703.

Hamon, M., ve Blier, P. (2013). Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45, 54-63.

Harald, B., ve Gordon, P. (2012). Meta-review of depressive subtyping models. *Journal of Affective Disorders*, 139(2), 126-140. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.07.015>

Hecht, H., van Calker, D., Spraul, G., Bonus, M., Wark, H.-J., Berger, M., ve von Zerssen, D. (1997). Premorbid personality in patients with uni-and bipolar affective disorders and controls: Assessment by the Biographical Personality Interview (BPI). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 247 (1), 23-30.

Heim, C., ve Binder, E. B. (2012). Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology*, 233 (1), 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.10.032>

Heim, C., Mletzko, T., Purselle, D., Musselman, D. L., ve Nemeroff, C. B. (2008). The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: Role of childhood trauma. *Biological psychiatry*, 63 (4), 398-405.

Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A. H., ve Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Jama*, 284 (5), 592-597.

Heim, C., Shugart, M., Craighead, W. E., ve Nemeroff, C. B. (2010). Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Developmental psychobiology*, 52 (7), 671-690.

Heinrichs, S. C., Menzaghi, F., Pich, E. M., Britton, K. T., ve Koob, G. F. (1995). *The role of CRF in behavioral aspects of stress*.

Hinkelmann, K., Moritz, S., Botzenhardt, J., Riedesel, K., Wiedemann, K., Kellner, M., ve Otte, C. (2009). Cognitive impairment in major depression: Association with salivary cortisol. *Biological psychiatry*, 66 (9), 879-885.

Hirschfeld, R. M. (2012). The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 14 (Suppl 1: Editor

Choice), 26328.

Hong, S., Beja-Glasser, V. F., Nfonoyim, B. M., Frouin, A., Li, S., Ramakrishnan, S., Merry, K. M., Shi, Q., Rosenthal, A., ve Barres, B. A. (2016). Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science*, 352 (6286), 712-716.

Horwath, E., Johnson, J., Klerman, G. L., ve Weissman, M. M. (1992). Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Archives of general psychiatry*, 49 (10), 817-823.

Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T.-K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shirihi, M., Coleman, J. R., Hagenaars, S. P., Ward, J., ve Wigmore, E. M. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature neuroscience*, 22 (3), 343-352.

Howren, M. B., Lamkin, D. M., ve Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, 71 (2), 171-186.

Hunziker, M. E., Suehs, B. T., Bettinger, T. L., ve Crismon, M. L. (2005). Duloxetine hydrochloride: A new dual-acting medication for the treatment of major depressive disorder. *Clinical Therapeutics*, 27 (8), 1126-1143. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.08.010>

Işık, E. D., ve Bozukluklar, B. (2003a). Görsel Sanatlar Matbaacılık. *Baskı, Ankara*, 258-333.

Işık, E. D., ve Bozukluklar, B. (2003b). Görsel Sanatlar Matbaacılık. *Baskı, Ankara*, 258-333.

Işık, E., Işık, U., ve Taner, Y. (2013). Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar. *Ankara, Rotatıp Kitapevi*.

Janssen, J., Beekman, A. T., Comijs, H. C., Deeg, D. J., ve Heeren, T. J. (2006). Late-life depression: The differences between early-and late-onset illness in a community-based sample. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 21(1), 86-93.

Karamustafalıoğlu, O. (2018). Temel ve klinik psikiyatri. *Güneş Tıp Kitapevleri*.

Karamustafalıoğlu, O., Bakım, B., Ceylan, Y. C., Yavuz, B. G., GÜven, T., ve Gönenli, S. (2010). İntihar Öngörebilecek Bir Araç: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği. *Düşünen Adam: Journal of Psychiatry ve Neurological Sciences*, 23 (3).

Karamustafalıoğlu, O., ve Yumrukçal, H. (2011). *Depresyon ve anksiyete bozuklukları*. 45 (2), 10.

Keller, M. B. (1992). Time to Recovery, Chronicity, and Levels of Psychopathology in Major Depression: A 5-Year Prospective Follow-up of 431 Subjects. *Archives of General Psychiatry*, 49 (10), 809. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820100053010>

Keller, M. B., Lavori, P. W., Rice, J., Coryell, W., ve Hirschfeld, R. (1986). The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder: A prospective follow-up. *The American journal of psychiatry*.

Kempton, M. J., Salvador, Z., Munafò, M. R., Geddes, J. R., Simmons, A., Frangou, S., ve Williams, S. C. (2011). Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, 68 (7), 675-690.

Kendall, K. M., Rees, E., Bracher-Smith, M., Legge, S., Riglin, L., Zammit, S., O'Donovan, M. C., Owen, M. J., Jones, İ., Kirov, G., ve Walters, J. T. R. (2019). Association of Rare Copy Number Variants With Risk of Depression. *JAMA Psychiatry*, 76 (8), 818. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0566>

Kendler, K. S., Karkowski, L. M., ve Prescott, C. A. (1998). Stressful life events and major depression: Risk period, long-term contextual threat, and diagnostic specificity. *The Journal of nervous and mental disease*, 186 (11), 661-669.

Kendler, K. S., Karkowski, L. M., ve Prescott, C. A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 156 (6), 837-841.

Kesebir, S., Gündoğar, D., Küçüksubaşı, Y., ve Tatlıdil Yaylacı, E. (2013). The relation between affective temperament and resilience in depression: A controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 148 (2-3), 352-356. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.12.023>

Kesebir, S., Vahip, S., Akdeniz, F., ve Yüncü, Z. (2005). Bipolar bozuklukta mizaç ile klinik özelliklerin ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 16 (3), 164-169.

*Kessler depresyon prevalans. pdf.* (t. y.).

Kessler, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annual review of psychology*, 48 (1), 191-214.

Kiecolt-Glaser, J. K., Loving, T. J., Stowell, J. R., Malarkey, W. B., Lemeshow, S., Dickinson, S. L., ve Glaser, R. (2005). Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing. *Archives of general psychiatry*, 62 (12), 1377-1384.

Klein, D. N., Schatzberg, A. F., McCullough, J. P., Dowling, F., Goodman, D., Howland, R. H., Markowitz, J. C., Smith, C., Thase, M. E., ve Rush, A. J. (1999). Age of onset in chronic major depression: Relation to demographic and clinical variables, family history, and treatment response. *Journal of affective disorders*, 55(2-3), 149-157.

Klengel, T., ve Binder, E. B. (2015). Epigenetics of stress-related psychiatric disorders and gene× environment interactions. *Neuron*, 86 (6), 1343-1357.

Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J. C., Pariante, C. M., Pace, T. W., Mercer, K. B., Mayberg, H. S., ve Bradley, B. (2013). Allele-specific

FKBP5 DNA demethylation mediates gene–childhood trauma interactions. *Nature neuroscience*, 16 (1), 33-41.

Korten, N. C. M., Comijs, H. C., Lamers, F., ve Penninx, B. W. J. H. (2012). Early and late onset depression in young and middle aged adults: Differential symptomatology, characteristics and risk factors? *Journal of Affective Disorders*, 138(3), 259-267.

Kozel, F. A., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Miyahara, S., Husain, M. M., Fava, M., Lebowitz, B., Zisook, S., ve Rush, A. J. (2008). Treatment outcomes for older depressed patients with earlier versus late onset of first depressive episode: A Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\* D) report. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(1), 58-64.

Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., De Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., ve Herrmann, N. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: A meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135 (5), 373-387.

Köknel, Ö. (1992). *Depresyon: Ruhsal çöküntü*. Altın Kitaplar Yayınevi.

Köknel, Ö. (2000). Duygudurum bozukluklarının tarihçesi. *Duygudurum Dizisi*, 1, 5-11.

Kraus, C., Castrén, E., Kasper, S., ve Lanzenberger, R. (2017). Serotonin and neuroplasticity—links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neuroscience ve Biobehavioral Reviews*, 77, 317-326.

Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? *The Lancet Psychiatry*, 4 (2), 146-158. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)

Kunugi, H., Hori, H., ve Ogawa, S. (2015). Biochemical markers subtyping major depressive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 69 (10), 597-608.

Altınbaş, K. (2021), *Duygudurum Bozuklukları Tanı ve Tedavisi*, Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş., Konya

Lanquillon, S., Krieg, J.-C., Bening-Abu-Shach, U., ve Vedder, H. (2000). Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 22 (4), 370-379.

Lavretsky, H., Lesser, İ. M., Wohl, M., ve Miller, B. L. (1998). Relationship of age, age at onset, and sex to depression in older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 6 (3), 248-256.

Lee, P. H., Anttila, V., Won, H., Feng, Y.-C. A., Rosenthal, J., Zhu, Z., Tucker-Drob, E. M., Nivard, M. G., Grotzinger, A. D., ve Posthuma, D. (2019). Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *Cell*, 179 (7), 1469-1482.

Lesch, K.-P. (2011). When the serotonin transporter gene meets adversity: The

contribution of animal models to understanding epigenetic mechanisms in affective disorders and resilience. İçinde *Molecular and functional models in neuropsychiatry* (ss. 251-280). Springer.

Li, H., Li, X., Liu, Z., Wu, S., Guo, J., Shi, R., Sun, Y., Wang, Y., ve Yin, H. (2020). Resveratrol reserved hypoxia-ischemia induced childhood hippocampal dysfunction and neurogenesis via improving mitochondrial dynamics. *Neuroscience Research*, 161, 51-58.

Li, M., D'Arcy, C., ve Meng, X. (2016). Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: Systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychological medicine*, 46 (4), 717-730.

Li, Y., Du, X., ve Du, J. (2013). Resting microglia respond to and regulate neuronal activity in vivo. *Communicative ve integrative biology*, 6 (4), 1189-1202.

Liu, Y.-H., Chen, L., Su, Y.-A., Fang, Y.-R., Srisurapanont, M., Hong, J. P., Hatim, A., Chua, H. C., Bautista, D., ve Si, T.-M. (2015). Is Early-onset in Major Depression a Predictor of Specific Clinical Features with More Impaired Social Function? *Chinese Medical Journal*, 128(6), 811-815. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.152654>

Maes, M., Maes, L., ve Suy, E. (1990). Symptom profiles of biological markers in depression: A multivariate study. *Psychoneuroendocrinology*, 15 (1), 29-37.

Malhi, G. S., Byrow, Y., Fritz, K., Das, P., Baune, B. T., Porter, R. J., ve Outhred, T. (2015). Mood disorders: Neurocognitive models. *Bipolar disorders*, 17, 3-20.

Malhi, G. S., ve Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392 (10161), 2299. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)

Mann, J. J., Malone, K. M., Sweeney, J. A., Brown, R. P., Linnoila, M., Stanley, B., ve Stanley, M. (1996). Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology*, 15 (6), 576-586.

May, A. (2011). Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends in cognitive sciences*, 15 (10), 475-482.

McEvoy, P. M., Mahoney, A. E., ve Moulds, M. L. (2010). Are worry, rumination, and post-event processing one and the same? Development of the Repetitive Thinking Questionnaire. *Journal of anxiety disorders*, 24 (5), 509-519.

McIntosh, A. M., Sullivan, P. F., ve Lewis, C. M. (2019). Uncovering the genetic architecture of major depression. *Neuron*, 102 (1), 91-103.

McNally, L., Bhagwagar, Z., ve Hannestad, J. (2008). İnflammation, glutamate, and glia in depression: A literature review. *CNS spectrums*, 13 (6), 501-510.

Mendlowicz, M. V., Akiskal, H. S., Kelsoe, J. R., Rapaport, M. H., Jean-Louis, G., ve Gillin, J. C. (2005). Temperament in the clinical differentiation of depressed bipolar and unipolar major depressive patients. *Journal of affective disorders*, 84 (2-3), 219-223.

Merali, Z., Du, L., Hrdina, P., Palkovits, M., Faludi, G., Poulter, M. O., ve Anisman, H. (2004). Dysregulation in the suicide brain: MRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABAA receptor subunits in frontal cortical brain region. *Journal of Neuroscience*, 24 (6), 1478-1485.

Mergen, H., Bernstein, İ. H., Tavli, V., Ongel, K., Tavli, T., ve Tan, S. (2011). Comparative Validity and Reliability Study of The QIDS-SR<sub>16</sub> in Turkish and American College Student Samples. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 21 (4), 289-301. <https://doi.org/10.5455/bcp.20110223124825>

Meyer, J. H., Krüger, S., Wilson, A. A., Christensen, B. K., Goulding, V. S., Schaffer, A., Minifie, C., Houle, S., Hussey, D., ve Kennedy, S. H. (2001). Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport*, 12 (18), 4121-4125.

Miller, A. H., ve Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews immunology*, 16 (1), 22-34.

Moffitt, T. E., Caspi, A., Taylor, A., Kokaua, J., Milne, B. J., Polanczyk, G., ve Poulton, R. (2010). How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychological medicine*, 40 (6), 899-909.

Mohr, D. C., Goodkin, D. E., İslar, J., Hauser, S. L., ve Genain, C. P. (2001). Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific TH1 responses in multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 58 (7), 1081-1086.

Molendijk, M. L., Spinhoven, P., Polak, M., Bus, B. A. A., Penninx, B., ve Elzinga, B. M. (2014). Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: Evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484). *Molecular psychiatry*, 19 (7), 791-800.

Mondimore, F. M. (2005). Kraepelin and manic-depressive insanity: An historical perspective. *International Review of Psychiatry*, 17 (1), 49-52.

Morisky, D. E., Green, L. W., ve Levine, D. M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*, 67-74.

Morley, T. E., ve Moran, G. (2011). The origins of cognitive vulnerability in early childhood: Mechanisms linking early attachment to later depression. *Clinical psychology review*, 31 (7), 1071-1082.

Mueller, T. İ., Leon, A. C., Keller, M. B., Solomon, D. A., Endicott, J., Coryell, W., Warshaw, M., ve Maser, J. D. (1999). Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 156 (7), 1000-1006.

Musetti, L., Simonini, E., Soriani, A., Quilici, C., Ruffolo, G., Xuereb, M. T., ve Perugi, G. (1997). Affective temperament in recurrent depression. *Biological*

*Psychiatry*, 1 (42), 257S.

Mü, D. (t. y.). *Duygudurum Bozukluklari*. 25.

Müller, N., Schwarz, M. J., Dehning, S., Douhe, A., Ceroveck, A., Goldstein-Müller, B., Spellmann, İ., Hetzel, G., Maino, K., ve Kleindienst, N. (2006). The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: Results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Molecular psychiatry*, 11 (7), 680-684.

Müller, V. İ., Cieslik, E. C., Serbanescu, İ., Laird, A. R., Fox, P. T., ve Eickhoff, S. B. (2017). Altered brain activity in unipolar depression revisited: Meta-analyses of neuroimaging studies. *JAMA psychiatry*, 74 (1), 47-55.

Nakagawa, S., İzumi, Y., Takada-Takatori, Y., Akaike, A., ve Kume, T. (2019). Increased CCL6 expression in astrocytes and neuronal protection from neuron-astrocyte interactions. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 519 (4), 777-782.

Nemeroff, C. B., Bissette, G., Akil, H., ve Fink, M. (1991). Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy: Corticotrophin-releasing factor,  $\beta$ -endorphin and somatostatin. *The British Journal of Psychiatry*, 158 (1), 59-63.

Nemeroff, C. B., Widerlöv, E., Bissette, G., Walleus, H., Karlsson, İ., Eklund, K., Kilts, C. D., Loosen, P. T., ve Vale, W. (1984). Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, 226 (4680), 1342-1344.

Nestler, E. J., ve Carlezon Jr, W. A. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biological psychiatry*, 59 (12), 1151-1159.

Nestler, E. J., ve Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience*, 13 (10), 1161-1169.

Nietzel, M. T., ve Wakefield, J. C. (1996). American psychiatric association diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Contemporary psychology*, 41, 642-651.

Nolen-Hoeksema, S., Wisco, B. E., ve Lyubomirsky, S. (2008). Rethinking rumination. *Perspectives on psychological science*, 3 (5), 400-424.

Oedegaard, K. J., Syrstad, V. E., Morken, G., Akiskal, H. S., ve Fasmer, O. B. (2009). A study of age at onset and affective temperaments in a Norwegian sample of patients with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 118(1-3), 229-233.

Orihuela, R., McPherson, C. A., ve Harry, G. J. (2016). Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *British journal of pharmacology*, 173 (4), 649-665.

Ozdin, S. (2020). Do late and early onset depression differ in terms of inflammation? *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.14744/DAJPNS.2020.00101>

Öner, N. (2006). Türkiye’de kullanılan psikolojik testlerden örnekler. *İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları*.

Öztürk, M. O., ve Uluşahin, A. (2014a). *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. Nobel Tıp Kitabevleri.

Öztürk, M. O., ve Uluşahin, A. (2014b). *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. Nobel Tıp Kitabevleri.

Pace, T. W., Mletzko, T. C., Alagbe, O., Musselman, D. L., Nemeroff, C. B., Miller, A. H., ve Heim, C. M. (2006). Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *American Journal of Psychiatry*, 163 (9), 1630-1633.

Parker, G., Roy, K., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P., ve Wilhelm, K. (2003). Distinguishing early and late onset non-melancholic unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 74 (2), 131-138.

Parkin, G. M., Udawela, M., Gibbons, A., ve Dean, B. (2018). Glutamate transporters, EAAT1 and EAAT2, are potentially important in the pathophysiology and treatment of schizophrenia and affective disorders. *World journal of psychiatry*, 8 (2), 51.

Pereira, P., Giancesini, J., Dasilvabarbosa, C., Cassol, G., Vonborowski, R., Kahl, V., Cappelari, S., ve Picada, J. (2009). Neurobehavioral and genotoxic parameters of duloxetine in mice using the inhibitory avoidance task and comet assay as experimental models. *Pharmacological Research*, 59 (1), 57-61. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.09.014>

Peterson, R. E., Cai, N., Dahl, A. W., Bigdeli, T. B., Edwards, A. C., Webb, B. T., Bacanu, S.-A., Zaitlen, N., Flint, J., ve Kendler, K. S. (2018). Molecular genetic analysis subdivided by adversity exposure suggests etiologic heterogeneity in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 175 (6), 545-554.

Pizzagalli, D. A. (2014). Depression, stress, and anhedonia: Toward a synthesis and integrated model. *Annual review of clinical psychology*, 10, 393.

Prieto Cuesta, E. D., ve León Ricaurte, Í. R. (2020). *Efectos adversos asociados al tratamiento farmacológico en pacientes con trastorno depresivo mayor de entre 20 a 40 años de edad en el Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo” durante el año 2014 hasta el año 2019*.

Ramamoorthy, S., Ramamoorthy, J. D., Prasad, P. D., Bhat, G. K., Mahesh, V. B., Leibach, F. H., ve Ganapathy, V. (1995). Regulation of the human serotonin transporter by interleukin-1 $\beta$ . *Biochemical and biophysical research communications*, 216 (2), 560-567.

Ramklint, M., ve Ekselius, L. (2003). Personality traits and personality disorders in early onset versus late onset major depression. *Journal of affective disorders*, 75 (1), 35-42.

Ressler, K. J., ve Nemeroff, C. B. (2001). Role of norepinephrine in the

pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *CNS spectrums*, 6 (8), 663-670.

Rihmer, Z., Akiskal, K. K., Rihmer, A., ve Akiskal, H. S. (2010). Current research on affective temperaments. *Current opinion in psychiatry*, 23 (1), 12-18.

Rudisch, B., ve Nemeroff, C. B. (2003). Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biological psychiatry*, 54 (3), 227-240.

Rush, A. J., Bernstein, İ. H., Trivedi, M. H., Carmody, T. J., Wisniewski, S., Mundt, J. C., Shores-Wilson, K., Biggs, M. M., Woo, A., ve Nierenberg, A. A. (2006). An evaluation of the quick inventory of depressive symptomatology and the hamilton rating scale for depression: A sequenced treatment alternatives to relieve depression trial report. *Biological psychiatry*, 59 (6), 493-501.

Rusk, N., ve Rothbaum, F. (2010). From stress to learning: Attachment theory meets goal orientation theory. *Review of General Psychology*, 14 (1), 31-43.

Sachar, E. J., Hellman, L., Fukushima, D. K., ve Gallagher, T. F. (1970). Cortisol production in depressive illness: A clinical and biochemical clarification. *Archives of general psychiatry*, 23 (4), 289-298.

Sadock, B. J. (2007a). *Kaplan ve Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry*.

Sadock, B. J. (2007b). *Kaplan ve Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry*.

Sánchez-Vidaña, D. İ., Po, K. K.-T., Fung, T. K.-H., Chow, J. K.-W., Lau, W. K.-W., So, P.-K., Lau, B. W.-M., ve Tsang, H. W.-H. (2019). Lavender essential oil ameliorates depression-like behavior and increases neurogenesis and dendritic complexity in rats. *Neuroscience letters*, 701, 180-192.

Saveanu, R. V., ve Nemeroff, C. B. (2012). Etiology of depression: Genetic and environmental factors. *Psychiatric clinics*, 35 (1), 51-71.

SAYİN, A., ve Aslan, S. (2005). Duygudurum bozuklukları ile huy, karakter ve kişilik ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 16 (4), 276-283.

Schatzberg, A. F., ve Nemeroff, C. B. (2009). *The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology*. American Psychiatric Pub.

Schiepers, O. J., Wichers, M. C., ve Maes, M. (2005). Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29 (2), 201-217.

Schmaal, L., Hibar, D. P., Sämann, P. G., Hall, G. B., Baune, B. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., Van Erp, T. G. M., Bos, D., ve İkam, M. A. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the Enigma Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, 22 (6), 900-909.

Schoenfeld, T. J., McCausland, H. C., Morris, H. D., Padmanaban, V., ve Cameron, H. A. (2017). Stress and loss of adult neurogenesis differentially reduce hippocampal

volume. *Biological Psychiatry*, 82 (12), 914-923.

Segal, D. S., Kuczenski, R., ve Mandell, A. J. (1974). Theoretical implications of drug-induced adaptive regulation for a biogenic amine hypothesis of affective disorder. *Biological Psychiatry*, 9 (2), 147-159.

Segal, Z. V., Pearson, J. L., ve Thase, M. E. (2003). 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. *Journal of affective disorders*, 77 (2), 97-108.

Setiawan, E., Attwells, S., Wilson, A. A., Mizrahi, R., Rusjan, P. M., Miler, L., Xu, C., Sharma, S., Kish, S., ve Houle, S. (2018). Association of translocator protein total distribution volume with duration of untreated major depressive disorder: A cross-sectional study. *The Lancet Psychiatry*, 5 (4), 339-347.

Setiawan, E., Wilson, A. A., Mizrahi, R., Rusjan, P. M., Miler, L., Rajkowska, G., Suridjan, I., Kennedy, J. L., Rekkas, P. V., ve Houle, S. (2015). Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA psychiatry*, 72 (3), 268-275.

Sforzini, L., Pariante, C. M., Palacios, J. E., Tylee, A., Carvalho, L. A., Viganò, C. A., ve Nikkheslat, N. (2019). Inflammation associated with coronary heart disease predicts onset of depression in a three-year prospective follow-up: A preliminary study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 659-664.

Shepard, R. D., Langlois, L. D., Authement, M. E., ve Nugent, F. S. (2020). Histone deacetylase inhibition reduces ventral tegmental area dopamine neuronal hyperexcitability involving AKAP150 signaling following maternal deprivation in juvenile male rats. *Journal of neuroscience research*, 98 (7), 1457-1467.

Shuto, H., Kataoka, Y., Horikawa, T., Fujihara, N., ve Oishi, R. (1997). Repeated interferon- $\alpha$  administration inhibits dopaminergic neural activity in the mouse brain. *Brain research*, 747 (2), 348-351.

Smith, D. J., Escott-Price, V., Davies, G., Bailey, M. E., Colodro-Conde, L., Ward, J., Vedernikov, A., Marioni, R., Cullen, B., ve Lyall, D. (2016). Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci. *Molecular psychiatry*, 21 (6), 749-757.

Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., Croce, E., Soardo, L., Salazar de Pablo, G., İl Shin, J., Kirkbride, J. B., Jones, P., Kim, J. H., Kim, J. Y., Carvalho, A. F., Seeman, M. V., Correll, C. U., ve Fusar-Poli, P. (2022). Age at onset of mental disorders worldwide: Large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Molecular Psychiatry*, 27 (1), 281-295. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7>

Spampinato, S. F., Copani, A., Nicoletti, F., Sortino, M. A., ve Caraci, F. (2018). Metabotropic glutamate receptors in glial cells: A new potential target for neuroprotection? *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 414.

Spijker, J. A. N., De Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T., Ormel, J., ve Nolen, W.

A. (2002). Duration of major depressive episodes in the general population: Results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *The British journal of psychiatry*, 181 (3), 208-213.

Stahl, S. M. (2020). *Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology*. Cambridge University Press.

Stetler, C., ve Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: A quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*, 73 (2), 114-126.

Su, J., Pan, Y.-W., Wang, S.-Q., Li, X.-Z., Huang, F., ve Ma, S.-P. (2020). Saikosaponin-d attenuated lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors via inhibiting microglia activation and neuroinflammation. *International Immunopharmacology*, 80, 106181.

Sullivan, P. F., Neale, M. C., ve Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *American journal of psychiatry*, 157 (10), 1552-1562.

Sung, S. C., Wisniewski, S. R., Balasubramani, G. K., Zisook, S., Kurian, B., Warden, D., Trivedi, M. H., ve Rush, A. J. (2013). Does early-onset chronic or recurrent major depression impact outcomes with antidepressant medications? A CO-MED Trial Report. *Psychological Medicine*, 43(5), 945-960.

Svrakic, D. M., Przybeck, T. R., ve Cloninger, C. R. (1992). Mood states and personality traits. *Journal of Affective Disorders*, 24 (4), 217-226.

Svrakic, D. M., Whitehead, C., Przybeck, T. R., ve Cloninger, C. R. (1993). Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Archives of general psychiatry*, 50 (12), 991-999.

Syed, S. A., Beurel, E., Loewenstein, D. A., Lowell, J. A., Craighead, W. E., Dunlop, B. W., Mayberg, H. S., Dhabhar, F., Dietrich, W. D., ve Keane, R. W. (2018). Defective inflammatory pathways in never-treated depressed patients are associated with poor treatment response. *Neuron*, 99 (5), 914-924. e3.

Taylor, D., ve Richardson, P. (2005). The psychoanalytic/psychodynamic approach to depressive disorders. *Oxford Textbook of Psychiatry*, 127-136.

Taylor, M. A., ve Fink, M. (2008). Restoring melancholia in the classification of mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 105(1-3), 1-14.

Teicher, M. H., ve Samson, J. A. (2013). Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *American journal of psychiatry*, 170 (10), 1114-1133.

Thapar, A., Eyre, O., Patel, V., ve Brent, D. (2022). Depression in young people. *The Lancet*, 400 (10352), 617-631. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01012-1)

Thompson, A. H. (2008). Younger onset of depression is associated with greater

suicidal intent. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 43 (7), 538-544.

Toda, T., ve Gage, F. H. (2018). Adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. *Cell and tissue research*, 373 (3), 693-709.

Tompson, M. C., Sugar, C. A., Langer, D. A., ve Asarnow, J. R. (2017). A Randomized Clinical Trial Comparing Family-Focused Treatment and Individual Supportive Therapy for Depression in Childhood and Early Adolescence. *Journal of the American Academy of Child ve Adolescent Psychiatry*, 56 (6), 515-523.

Tondo, L., Vázquez, G. H., Sani, G., Pinna, M., ve Baldessarini, R. J. (2018). Association of suicidal risk with ratings of affective temperaments. *Journal of Affective Disorders*, 229, 322-327.

Torun, F., Önder, E., Torun, S. D., Tural, Ü., ve Şişmanlar, S. G. (2002). Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirliği. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 10, 319-330.

Trindade, İ. A., ve Ferreira, C. (2014). The impact of body image-related cognitive fusion on eating psychopathology. *Eating behaviors*, 15 (1), 72-75.

Tunç, S., Yenilmez, Y., ve Altınbaş, K. (2014). Özkıym girişimi öyküsü olan ve olmayan bipolar bozukluk olgularının mizaç ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 15 (3), 214-220.

Tyring, S., Gottlieb, A., Papp, K., Gordon, K., Leonardi, C., Wang, A., Lalla, D., Woolley, M., Jahreis, A., ve Zitnik, R. (2006). Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: Double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *The Lancet*, 367 (9504), 29-35.

Üstün, T. B., Ayuso-Mateos, J. L., Chatterji, S., Mathers, C., ve Murray, C. J. (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British journal of psychiatry*, 184 (5), 386-392.

Vahip, S., Kesebir, S., Alkan, M., Yazıcı, O., Akiskal, K. K., ve Akiskal, H. S. (2005a). Affective temperaments in clinically-well subjects in Turkey: İntial psychometric data on the TEMPS-A. *Journal of affective disorders*, 85 (1-2), 113-125.

Valkanova, V., Ebmeier, K. P., ve Allan, C. L. (2013). CRP, İL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of affective disorders*, 150 (3), 736-744.

VanValkenburg, C., Akiskal, H. S., ve Puzantian, V. (1983). Depression spectrum disease or character spectrum disorder? A clinical study of major depressive with familial alcoholism or sociopathy. *Comprehensive Psychiatry*, 24 (6), 589-595.

von Zerssen, D., ve Akiskal, H. S. (1998). Personality factors in affective disorders: Historical developments and current issues with special reference to the concepts of temperament and character. *Journal of affective disorders*, 51 (1), 1-5.

Vázquez, G. H., Gonda, X., Lolic, M., Tondo, L., ve Baldessarini, R. J. (2018). Suicidal Risk and Affective Temperaments, Evaluated with the TEMPS-A Scale: A

Systematic Review. *Harvard Review of Psychiatry*, 26(1), 8-18.  
<https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000153>

Vural, B., Acar, Ö. T., Topsever, P., ve Filiz, T. M. (2012). Modifiye Morisky ölçeğinin türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması. *The Journal of Turkish Family Physician*, 3(4), 17-20.

Willner, P., Scheel-Krüger, J., ve Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience ve biobehavioral reviews*, 37 (10), 2331-2371.

Wohleb, E. S. (2016). Neuron–microglia interactions in mental health disorders: “for better, and for worse”. *Frontiers in immunology*, 7, 544.

Wohleb, E. S., Terwilliger, R., Duman, C. H., ve Duman, R. S. (2018). Stress-induced neuronal colony stimulating factor 1 provokes microglia-mediated neuronal remodeling and depressive-like behavior. *Biological psychiatry*, 83 (1), 38-49.

Wong, M.-L., ve Licinio, J. (2004). From monoamines to genomic targets: A paradigm shift for drug discovery in depression. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3 (2), 136-151.

Yazıcı, M. K., Demir, B., Tanrıverdi, N., Karaağaoğlu, E., ve Yolaç, P. (1998). Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9 (2), 114-117.

Zettle, R. D., ve Hayes, S. C. (1986). Dysfunctional control by client verbal behavior: The context of reason-giving. *The Analysis of Verbal Behavior*, 4 (1), 30-38.

Zhang, C., Zhang, Y.-P., Li, Y.-Y., Liu, B.-P., Wang, H.-Y., Li, K.-W., Zhao, S., ve Song, C. (2019). Minocycline ameliorates depressive behaviors and neuro-immune dysfunction induced by chronic unpredictable mild stress in the rat. *Behavioural Brain Research*, 356, 348-357.

Zhang, L., Zhang, J., ve You, Z. (2018). Switching of the microglial activation phenotype is a possible treatment for depression disorder. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 306.

Zhang, X. J., Lv, M. M., Zhu, X. Q., Tian, L. Y., Li, J. J., Shao, Y. P., Gao, C. J., ve Sun, X. D. (2019). Microglia M1/M2 polarization contributes to electromagnetic pulse-induced brain injury. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 33 (4), 1051-1062.

Zhang, Z., Li, E., Yan, J., Fu, W., Shen, P., Tian, S.-W., ve You, Y. (2019). Apelin attenuates depressive-like behavior and neuroinflammation in rats co-treated with chronic stress and lipopolysaccharide. *Neuropeptides*, 77, 101959.

Zhao, J., Liu, X., Chang, D., Zhang, X., Lian, H., Du, X., ve Gao, L. (2020). Low-dose ketamine improves LPS-induced depression-like behavior in rats by activating cholinergic anti-inflammatory pathways. *ACS Chemical Neuroscience*, 11 (5), 752-762.

Zhou, S., Chen, S., Xie, W., Guo, X., ve Zhao, J. (2020). Microglia polarization of hippocampus is involved in the mechanism of Apelin-13 ameliorating chronic water immersion restraint stress-induced depression-like behavior in rats. *Neuropeptides*, 81, 102006.

Zhu, X., Nedelcovych, M. T., Thomas, A. G., Hasegawa, Y., Moreno-Megui, A., Coomer, W., Vohra, V., Saito, A., Perez, G., ve Wu, Y. (2019). JHU-083 selectively blocks glutaminase activity in brain CD11b+ cells and prevents depression-associated behaviors induced by chronic social defeat stress. *Neuropsychopharmacology*, 44 (4), 683-694.

Zigmond, A. S., ve Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*, 67 (6), 361-370.

Zisook, S., Lesser, I., Stewart, J. W., Wisniewski, S. R., Balasubramani, G. K., Fava, M., Gilmer, W. S., Dresselhaus, T. R., Thase, M. E., Nierenberg, A. A., Trivedi, M. H., ve Rush, A. J. (2007). Effect of Age at Onset on the Course of Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1539-1546.

## **7. EKLER**

**Ek-1: Etik kurul kararı**



## Ek-2: Sosyodemografik veri formu

### SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

- 1) Yaş:
- 2) Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek
- 3) Medeni Durum: 1. Bekar 2. Evli 3. Boşanmış 4. Dul
- 4) Yaşadığı Yer: 1. Köy 2. Kasaba 3. İlçe 4. Şehir
- 5) Kimlerle yaşadığı: 1. yalnız 2. sadece eş ile 3. Eş ve çocuklar 4. Anne-baba 5. Diğer
- 6) Ailede toplan yaşayan kişi sayısı:
- 7) Eğitim Düzeyi: 1. Okuryazar değil 2. okuryazar 3. İlköğretim 4. Lise 5. Yüksekokul/üniversite 6. diğer
- 8) İşi: 1. Çalışmıyor 2. İşçi 3. Memur 4. Esnaf 5. Çiftçi 6. Ev hanımı 7. Öğrenci 8. diğer...
- 9) Aile geliri (aylık): ..... TL
- 10) Herhangi fiziksel (tıbbi) hastalık: 1. yok 2. var .....
- 10a) Fiziksel bir hastalık var ise kullanılan ilaçlar:
- 11) Ailede (birinci ve/veya ikinci dereceden yakınlarda) kronik fiziksel hastalık öyküsü: 1. yok . 2. var
- 11a) .....
- 12) Ailede (birinci ve/veya ikinci dereceden yakınlarda) ruhsal hastalık öyküsü: 1. yok 2.var
- 13) Ailede ruhsal hastalık öyküsü var ise yakınlık derecesi: 1. derece 2. Derece 3. Derece
- 13a) Tanı:.....
- 14) Alkol kullanımı: 1. yok 2. var
- 14a) Alkol süre: .....yıl 14b) miktar: ..... adet/gün
- 15) Madde kullanımı: 1.yok 2. var
- 15a) Madde süre: .....yıl 15b) miktar: ..... adet/gün

16) Sigara kullanımı: 1.yok 2. var

16a) Sigara süre: .....yıl 16b) miktar: ..... adet/gün

NOT: 16. Maddeden sonraki kısımları sadece depresyon hastaları dolduracaktır

17) Depresif belirtilerin başlangıç yaşı : 17a): süresi: ... (yıl)

18)DSM-5 e göre majör depresif bozukluk ilk hastalık tanı yaşı:

19) DSM-5 e göre majör depresif bozukluk ilk tanı yaşındaki özelliği:

19a)bunaltılı-sıkıntı b)karma özellik gösteren c)melankolik özellikli d)atipik özellikli  
e)duygudurumla uyumlu psikotik özellikli f)duygudurumla uyumsuz psikotik özellikli  
g)katatonik özellikli h)peripartum başlayan i)mevsimsel özellikli

20) Geçirilen depresif epizod sayısı:

1.epizod: a) yaşı: b) süre: c) özellik: d)yatış: 1.yok 2. var ...(süre) e)cgi:  
f)tedavi: 1.yok 2.var g)ağırlık: 1.hafif 2.orta 3.ağır  
h) epizoddan önceki 6 ay içinde gelişen stresli yaşam olayı: 1.yok 2.var .....  
i)intihar girişimi :1. yok 2.var 2a: şekli .... i)somatik yakınma: 1.yok

2.var

| Epizod | Yaş | Süre | Özellik | Yatış<br>1Yok<br>2Var | Cgi | Tedavi<br>1Yok<br>2Var | Ağırlık<br>1Hafif<br>2 Orta<br>3Ağır | SYO<br>1Yok<br>2Var | Suisit<br>1Yok<br>2Var | Somatik<br>1Yok<br>2Var | Önceki<br>suisitle<br>süre<br>farkı |
|--------|-----|------|---------|-----------------------|-----|------------------------|--------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| 1      |     |      |         |                       |     |                        |                                      |                     |                        |                         |                                     |
| 2      |     |      |         |                       |     |                        |                                      |                     |                        |                         |                                     |
| 3      |     |      |         |                       |     |                        |                                      |                     |                        |                         |                                     |
| 4      |     |      |         |                       |     |                        |                                      |                     |                        |                         |                                     |
| 5      |     |      |         |                       |     |                        |                                      |                     |                        |                         |                                     |

21) Şimdiye kadar geçirilen en şiddetli depresif nöbet(kaçıncı epizod)/ yaşı/ süresi/ semptom şiddeti(0-100):

22) Nöbet dışında intihar girişimi : 1.yok 2. var

23a) İntihar girişim şekli: 1. Fazla miktarda 2. ilaç alarak 3. Ası 4. Ateşli silah

5. Yüksekten atlama      6. Tarım ilacı içerek      7. Diğer:.....

23b) İntihar girişim yaşları:

24) Birinci dereceden yakınlarında intihar öyküsü: 1.yok 2. var 2a)şekli:....

25) Psikiyatrik tedavinize devam ediyor musunuz: 1. Evet 2. Hayır (hayır ise nedeni) .....

26) Halen devam etmekte olan psikiyatrik tedavi ilaç (isimleri) /türleri:.....

27) Psikoterapi 1) Yok 2) Var

26a) türü ....

28) Sürdürüm EKT öyküsü: 1. var 2. yok

29) HDDÖ skoru:

30)MORISKY tedavi uyum skoru:

### Ek-3: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

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

#### HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

#### Ek-4: Temps-a Mizaç Ölçeği

Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Auto questionnaire  
Türkçe versiyonu (TEMPS-A)

##### TEMPS-A

Lütfen her cümleyi dikkatle okuduktan sonra yaşamınızın büyük bir bölümü için size uyup uymadığına karar verin. Nasıl birisi olduğunuzu, çevrenizdeki insanların sizi nasıl anlattığını, çocukluğunuzda ve gençliğinizde nasıl birisi olduğunuzu, bu özelliklerin sizin huyunuzu suyunuzu anlatıp anlatmadığını’ düşünerek:

Eğer cümle size “kesinlikle uyuyorsa” → ( D ) Doğru’yu daire içine alınız.

Eğer cümle size “tam olarak uymuyorsa” ya da “yaşamınızın yalnızca bazı bölümleri için uyuyorsa” → ( Y ) Yanlış’ı daire içine alınız.

Her cümleyi Doğru ya da Yanlış olarak cevaplayınız. Lütfen boş bırakmayınız.

Bu cümlelerin herkes için geçerli doğru ya da yanlış cevabı yoktur. Size uyan cevabı işaretleyiniz.

1. D Üzgün, mutsuz bir insanım. (D) / (Y)
2. D İnsanlar bana olayların komik yanlarını göremediğimi söylerler. (D) / (Y)
3. D Hayatım boyunca çok çektim. (D) / (Y)
4. D İşlerin sonu sıklıkla kötüye varır diye düşünürüm. (D) / (Y)
5. D Kolay pes ederim. (D)/(Y)
6. D Kendimi bildim bileli başarısız hissetmişimdir. (D) / (Y)
7. D Başkalarının sorun saymadıkları konularda ben kendimi daima suçlamışım. (D) / (Y)
8. D Başka insanlar kadar çok enerjim olduğunu sanmıyorum. (D) / (Y)
9. D Değişikliği pek sevmeyen tipte bir kişiyim. (D) / (Y)
10. D Grup içinde konuşmaktansa, başkalarını dinleeyi tercih ederim. (D) / (Y)
11. D Sıklıkla önceliği başkalarına veririm. (D) / (Y)
12. D Yeni insanlarla karşılaştığımda kendimi oldukça rahatsız hissederim. (D) / (Y)
13. A Eleştirildiğimde ya da reddedildiğimde duygularım çok kolay zedelenir. (D) / (Y)

14. D Ben her zaman güvenilebilecek tipte bir insanım. (D) / (Y)
15. A Başkalarının ihtiyaçlarını kendiminkilerin önüne koyarım. (D) / (Y)
16. A İşlerin başında olmaktansa başkasının altında çalışmayı tercih ederim. (D) / (Y)
17. D Hiçbir şeyden emin olamayan tipte bir kişiyim. (D) / (Y)
18. D Cinsel arzularım her zaman az olmuştur. (D) / (Y)
19. C Normal olarak günde 9 saatten fazla uykuya ihtiyacım vardır. (D) / (Y)
20. C Çoğu zaman sebepsiz yorgunluk hissederim. (D) / (Y)
21. C Ruh halimde ve enerjimde ani değişiklikler olur. (D) / (Y)
22. C Ruh halim ve enerjim ya yukarılarda ya da aşağılardadır, ender olarak ikisinin arasındadır. (D) / (Y)
23. C Ortada görünür bir neden yokken zihnim bazen çok açık bazen de donuk olur. (D) / (Y)
24. C Birisini gerçekten çok sevebilir ve sonra ona olan ilgimi tamamen kaybedebilirim. (D) / (Y)
25. I Sıklıkla insanlara parlarım ve sonra suçluluk duyarım. (D) / (Y)
26. C Sıklıkla bir şeylere başlar ve onları bitirmeden ilgimi kaybederim. (D) / (Y)
27. C Ruh halim (duygularım) sebepsiz yere sık sık değişir. (D) / (Y)
28. C Canlılık ve uyuşukluk arasında sürekli gider gelirim. (D) / (Y)
29. C Bazen yatağa çökkün girer, fakat sabah müthiş iyi hissederek uyanırım. (D) / (Y)
30. C Bazen yatağa kendimi çok iyi hissederek girer ve sabahleyin yaşamın yaşanmaya değer olmadığı duygusuyla uyanırım. (D) / (Y)
31. C Bana olaylar karşısında sıklıkla karamsarlığa kapıldığım ve eski mutlu zamanları unuttuğum söylenir. (D) / (Y)
32. C Aşırı kendine güven ile bir türlü kendinden emin olamama duyguları arasında gider gelirim. (D) / (Y)
33. C Dışa dönüklükle içe kapanma arasında gider gelirim. (D) / (Y)
34. C Tüm duyguları yoğun olarak yaşarım. (D) / (Y)

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

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

80. D Endişelenmenin önüne geçemiyorum. (D) / (Y)
81. D Birçok insan bana bu kadar endişelenmememi söylemiştir. (D) / (Y)
82. A Zorda kaldığımda çoğu kez kafam durur, bloke olurum. (D) / (Y)
83. D Gevşemeyi beceremiyorum. (D) / (Y)
84. D Sık sık içimde huzursuz bir kıpırtı hissedirim. (D) / (Y)
85. A Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda sıklıkla ellerim titrer. (D) / (Y)
86. A Sık sık midem bozulur. (D) / (Y)
87. A Heyecanlandığımda ishal olabilirim. (D) / (Y)
88. A Heyecanlandığımda sıklıkla bulantı hissedirim. (D) / (Y)
89. A Heyecanlandığımda tualete dah sık gitmek zorunda kalırım. (D) / (Y)
90. D Birisi eve geç kaldığı zaman başına bir kaza gelmiş olabileceğinden korkarım. (D) / (Y)
91. D Sıklıkla ailemden birileri ciddi bir hastalığa yakalanacak diye çok korkarım. (D) / (Y)
92. D Devamlı olarak aile üyelerinden biriyle ilgili kötü bir haber alacakmışım gibi geliyor.(D) / (Y)
93. A Uykum dinlendirici değil. (D) / (Y)
94. A Sıklıkla uykuya dalmakta güçlük çekerim. (D) / (Y)
95. A Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda hemencecik başım ağrır. (D) / (Y)
96. A Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda göğsüm sıkışır. (D) / (Y)
97. D Kendimi güvende hissetmiyorum. (D) / (Y)
98. D Günlük işleyişteki küçük değişiklikler bile beni çok zorlar. (D) / (Y)
99. D Araba kullanırken yanlış herhangi bir şey yapmasam bile, polis beni durduracakmış gibi bir korku duyarım. (D) / (Y)
100. A Ani sesler beni kolayca irkiltir. (D) / (Y)

#### Ek-5: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği

| SIRA NO | Lütfen her maddeyle ilgili düşünceinizi yandaki kutuya işaretleyiniz.                      | EVET                  | HAYIR                 |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1       | İlaç almayı hiç unuttuğunuz oldu mu?                                                       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2       | İlacınızı almayı hatırlamak konusunda sorun yaşıyor musunuz?                               | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3       | Kendinizi iyi hissettiğinizde ilacınızı almayı kestiğiniz olur mu?                         | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4       | Bazen ilacınızı aldığınızda kendinizi kötü hissederseniz, ilaç kullanmayı bırakır mısınız? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

## ÖZGEÇMİŞ

